202408507

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202408507 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112124777 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 03 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/103694
2022/10/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/124638
2023/01/05 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/070765
2023/04/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/087633

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：陳建國 CHEN, JIANGUO (CN)；劉海俠 LIU, HAIXIA (CN)；沈 宏 SHEN, HONG (US)；張衛星 ZHANG, WEIXING (CN)；朱偉 ZHU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

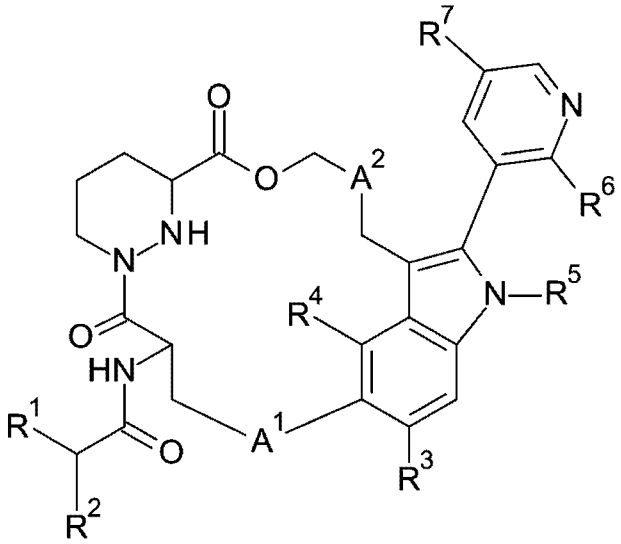
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：1 共 139 頁

(54)名稱

用於治療癌症之鹵炔基化合物

(57)摘要

本發明涉及式 (I) 化合物，

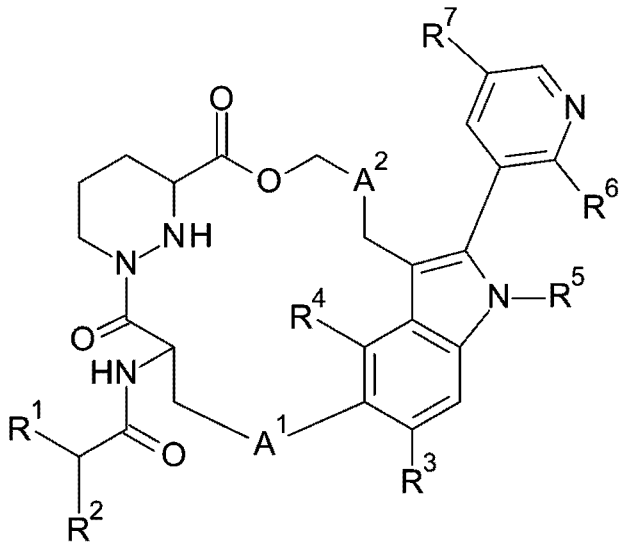


(I)

，

其中 R^1 至 R^7、A^1 及 A^2 係如本文所述，及其醫藥上可接受之鹽，以及包含該等化合物之組成物及使用該等化合物之方法。

The present invention relates to compounds of formula (I),

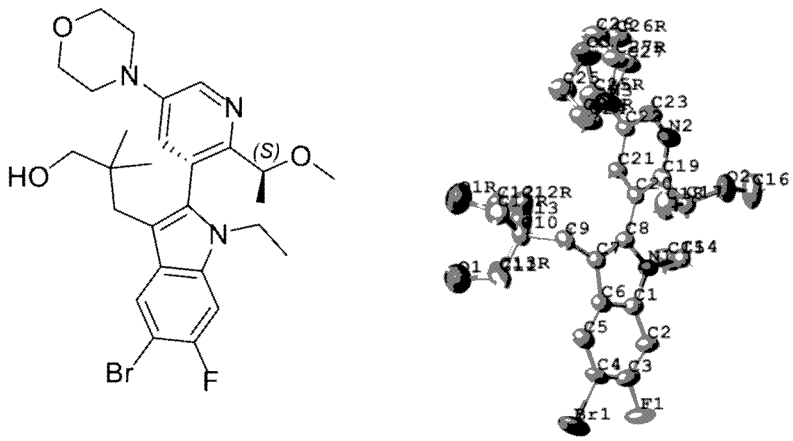


(I)

,

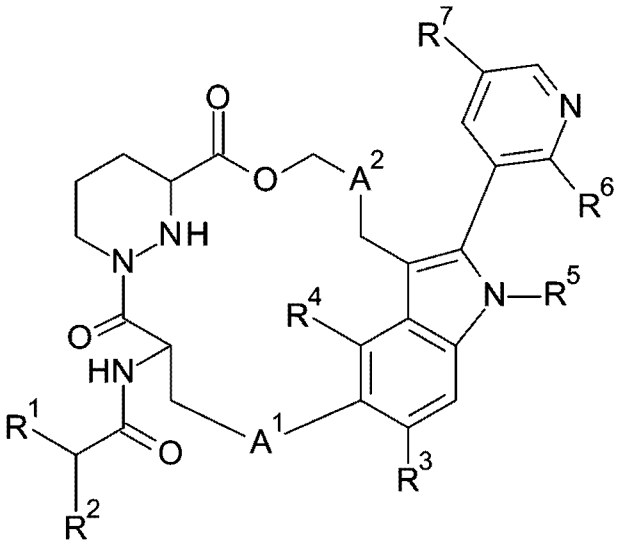
wherein R [1]to R [7], A [1]and A [2]are as described herein, and their pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



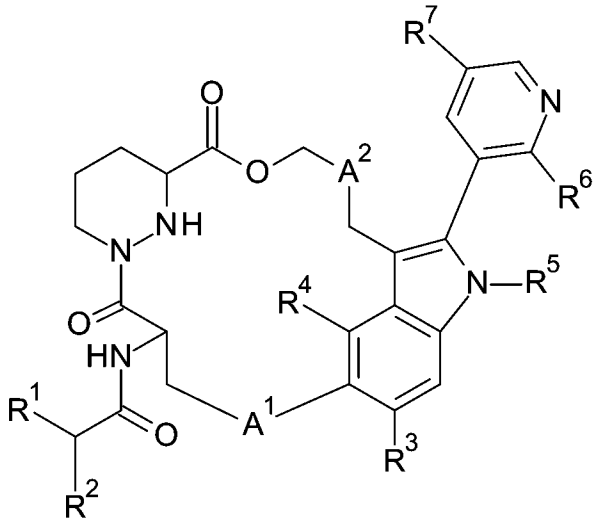
(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於治療癌症之鹵炔基化合物

【英文發明名稱】　Haloalkynyl compounds for the treatment of cancer

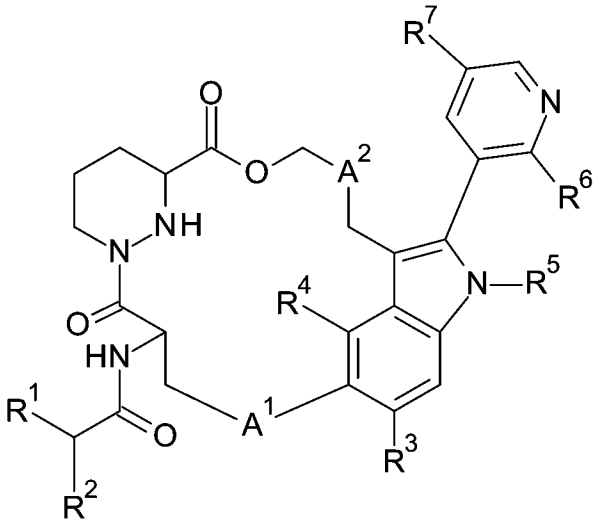
【中文】本發明涉及式 (I) 化合物，



(I)，

其中 R^1 至 R^7、A^1 及 A^2 係如本文所述，及其醫藥上可接受之鹽，以及包含該等化合物之組成物及使用該等化合物之方法。

【英文】The present invention relates to compounds of formula (I),



(I),

wherein R^1 to R^7, A^1 and A^2 are as described herein, and their pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

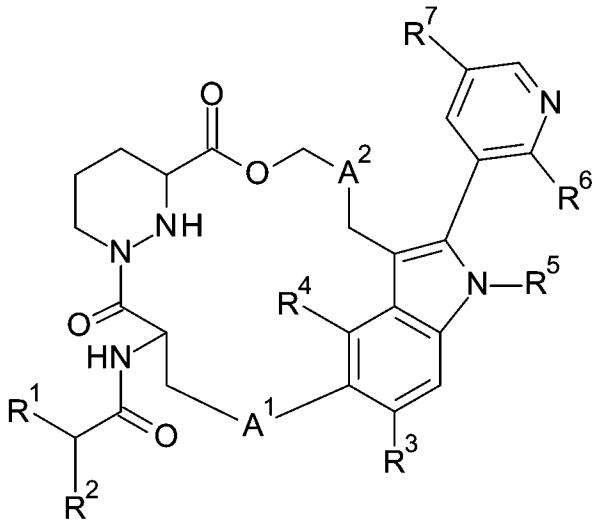
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於治療癌症之鹵炔基化合物

【英文發明名稱】　Haloalkynyl compounds for the treatment of cancer

【技術領域】

【0001】 本發明涉及可用於在哺乳動物中治療及/或預防的有機化合物，且特定而言涉及可用於治療癌症之對 KRAS G12C 的抑制作用。

【先前技術】

【0002】 RAS 係最為人所熟知的原癌基因之一。大約 30% 的人類癌症含有三個最突出的成員亦即 KRAS、HRAS 及 NRAS 之突變，這使其成為最普遍的致癌驅動因素。KRAS 突變通常與預後不良有關，尤其在大腸直腸癌、胰臟癌、肺癌方面。作為最常發生突變的 RAS 同功型，KRAS 在過去幾年中得到了深入研究。在最常見的 KRAS 等位基因 (包括 G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、G12S、Q61H 等) 中，G12C、G12D、G12V 佔大腸直腸癌 (CRC)、胰臟導管腺癌 (PDAC)、肺腺癌 (LUAD) 中所有 K-RAS 驅動的癌症的一半以上。值得注意的是，在所有 KRAS 改變型癌症 (卵巢癌、食道胃癌、子宮癌) 中，有約 7% 亦發現了 KRAS 野生型擴增，位居改變前列。

【0003】 所有 RAS 蛋白都屬於將 GTP水解成 GDP 之小 GTP 酶蛋白家族。KRAS 在結構上分為效應結合區 (effector binding lobe)，繼之以變構區 (allosteric lobe) 及負責膜錨定之羧基末端區域。效應區包含 P 環、switch I 及 switch II 區域。switch I/II 環經由介導蛋白質-蛋白質與效應蛋白之交互作用在 KRAS 下游傳訊中發揮關鍵作用，該等效應蛋白包括促分裂原活化蛋白激酶

(MAPK) 路徑中的 RAF 或磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 路徑中的 PI3K。

【0004】 KRAS 蛋白經由分別與 GTP 及 GDP 結合，在非活性形式與活性形式之間切換。在生理條件下，這兩種狀態之間的轉變受鳥嘌呤核苷酸交換因子 (GEF) 之調控，該等鳥嘌呤核苷酸交換因子諸如 Son Of Sevenless 同源物 1 (SOS1) 或 GTP 酶活化蛋白 (GAP)，其涉及催化 GDP 交換為 GTP，從而增強內在 GTP 酶活性或加速 RAS 介導的 GTP 水解。回應於細胞外刺激，無活性的 RAS-GDP 轉化為活性 RAS-GTP，後者直接與 RAF RAS 結合域 (RAF^{RBD}) 結合，從而將 RAF 激酶家族自細胞質募集至膜，在此處上述二者二聚化且變得活躍。活化的 RAF 隨後對其下游的促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 及細胞外信號調節激酶 (ERK) 進行一系列磷酸化反應，且傳播生長訊號。在 RAF 蛋白激酶家族 (三種已知的同功型 ARAF、BRAF、CRAF/RAF1) 中，BRAF 最常發生突變，且仍為最強力的 MEK 活化因子。儘管個別 RAS 及 RAF 家族成員顯示出不同的結合偏好，但所有 RAF 都具有保守性 RBD 以用於 MAPK 傳訊之正向傳遞，經常用於表徵 KRAS 抑制 (例如本文中之 $KRAS\text{-}BRAF^{RBD}$)。對於 KRAS，位置 12、13、61 及 146 處之突變經由削弱核苷酸水解或活化核苷酸交換來導致向活性 KRAS 形式之轉變，從而導致 MAPK 路徑之過度活化，造成腫瘤發生。

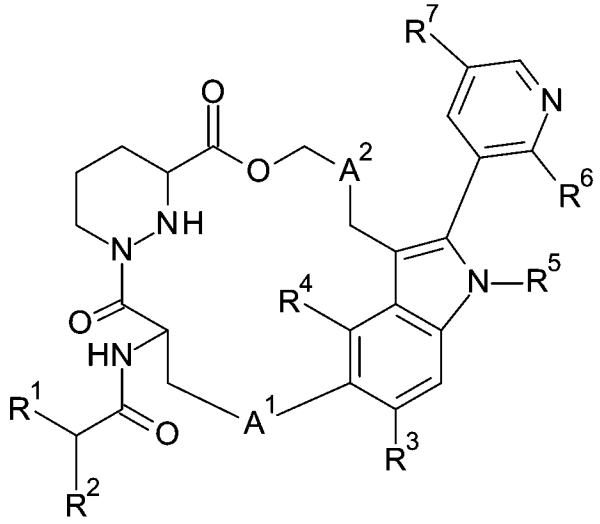
【0005】 儘管其在癌症惡性腫瘤中的重要性已得到公認，但過去的持續努力未能開發出經批准的針對 KRAS 突變體癌症之療法，直到最近，第一種選擇性藥物 AMG510 已迅速獲批作為 KRAS G12C 驅動的非小細胞肺癌 (NSCLC) 的二線治療。然而，在治療約 6 個月後，隨著疾病的進展，對 KRAS G12C 抑制劑的臨床獲得性耐藥性殘酷地出現。所有突變都會匯聚以重新活化 RAS-MAPK 傳訊，其中在致癌熱點 (例如 G12/G13/Q61) 處及 switch II 口袋 (例如

H95、R68 及 Y96) 內觀察到二級 RAS 突變體；此外， 所有 KRAS 突變型或野生型擴增驅動的癌症中的超過 85% 仍缺乏新藥。總之，無數的逃避機制及各種致癌等位基因都突出了對額外 KRAS 療法的迫切醫療需求。因此，我們發明了靶向及抑制 KRAS 等位基因的口服化合物，用於治療 KRAS 突變體驅動的癌症。

【0006】 靶向 KRAS G12C 突變之「GDP 結合」形式 (RASOFF) 的第一代 KRAS G12C 抑制劑，如 Sotorosib、Adagrasib，已證實有希望的功效。雖然這種治療使許多具有活化 KRAS 突變的患者受益，但幾乎所有最初受益的患者最終皆經由各種機制獲得耐藥性。已從患者樣品中鑑別 (Tanaka 等人, Cancer Discovery (2021)、Awad 等人, NEJM (2021)、Ho 等人, EJC (2021)、Zhao 等人, Nature (2021)、Tsai 等人, JCI (2022))，或已從經證實對 KRAS(OFF) G12C 抑制劑之耐藥性的飽和誘變 (Siyu 等人, PNAS (2022)) 及 ENU 誘變 (Takamasa 等人, J Thorac Oncol (2021)) 中發現越來越多種情況的 *KRAS G12C* 第二突變，諸如 Y96D、R68S、H95D、H95Q、H95R、V8L 等。因此，對預防獲得 RAS 中之一種或多種突變 (該等突變賦予對 RAS(OFF) 抑制劑之抗性) 之需求尚未得到滿足。

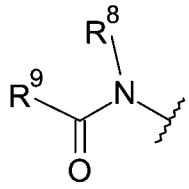
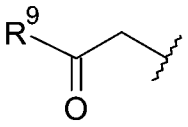
【發明內容】

【0007】 本發明涉及新穎的式 (I) 化合物，



(I)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌咁基或 C_{1-6}烷基哌咁基；

A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0008】 本發明還涉及其製造、基於根據本發明之化合物的藥物及其生產以及其式 (I) 或 (Ia) 化合物作為 KRAS 抑制劑的用途。

【0009】 與參考化合物相比，本發明之化合物解決了 GSH 毒性問題。式 (I) 或 (Ia) 化合物顯示出對 G12C、G12D 及 G12V 的良好 KRAS 抑制作用。在另一實施例中，本發明之化合物顯示出優異的癌細胞抑制作用及人肝細胞穩定性。此外，式 (I) 或 (Ia) 化合物亦顯示出良好或改善的細胞毒性、溶解度及單一劑量藥物動力學 (SDPK) 型態。此外，本發明之化合物對如本申請中所提及之第二突變表現出良好的功效。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1.化合物 **G5** 的 X 射線結晶學分析。

【實施方式】

【0011】 **定義**

【0012】 術語「C_{1-6}烷基」表示含 1 個至 6 個，較佳為 1 個至 4 個碳原子的飽和、線性或支鏈烷基，例如 甲基、乙基、*正*丙基、異丙基、*正*丁基、異丁基、*三級*丁基等。特定的「C_{1-6}烷基」為甲基、乙基及*正*丙基。

【0013】 術語「C_{1-6}烷氧基」表示 C_{1-6}烷基-O-。

【0014】 術語「C_{1-6}伸烷基」表示 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和二價烴基或 3 至 6 個碳原子之二價支鏈飽和二價烴基。C_{1-6}伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、2-乙基伸丁基、伸戊基、伸己基。

【0015】 術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。

【0016】 術語「C_{2-6}炔基」表示 2 至 6 個碳原子之具有至少一個三鍵的單價直鏈或支鏈烴基。在特定實施例中，炔基具有 2 至 4 個碳原子及至少一個三鍵。C_{2-6}炔基的實例包括乙炔基 (–C≡CH)、丙-1-炔基 (–C≡CCH_3)、丙-2-炔基 (炔丙基，–CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。

【0017】 術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。

【0018】 術語「C_{3-6}炔基」表示 3 至 6 個碳原子之具有至少一個三鍵的單價直鏈或支鏈烴基。在特定實施例中，炔基具有 3 至 4 個碳原子及至少一個三鍵。C_{3-6}炔基的實例包括丙-1-炔基 (–C≡CCH_3)、丙-2-炔基 (炔丙基，–CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。

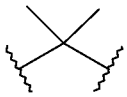
【0019】 術語「鹵基C_{1-6}烷基」表示其中 C_{1-6}烷基基團的氫原子中之至少一者被相同或不同鹵素原子 (特定而言，氟原子) 置換的 C_{1-6}烷基基團。鹵烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或 -丙基，例如 3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。

【0020】 術語「鹵基C_{3-6}炔基」表示其中 C_{3-6}炔基基團的氫原子中之至少一者被相同或不同鹵素原子置換的 C_{3-6}炔基基團。鹵基C_{3-6}炔基的實例包括 3,3,3-三氟丙-1-炔基。

【0021】 術語「C_{3-7}環烷基」表示 3 至 7 個環碳原子的單價飽和單環或雙環之烴基團。雙環意指由兩個具有一個或多個共同碳原子的兩個飽和碳環組成。單環環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[1.1.1]戊基或雙環[2.2.2]辛基。

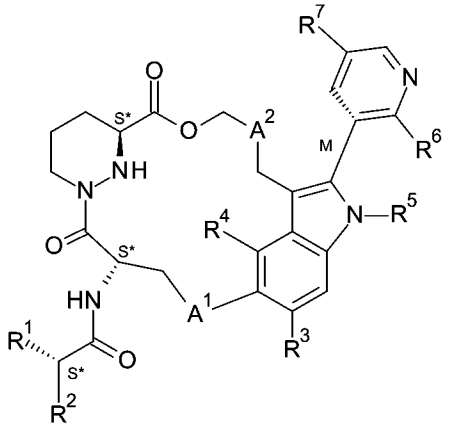
【0022】 術語「伸噻唑基」表示二價噻唑基基團。

【0023】 術語「側氧基」表示二價氧原子 =O。

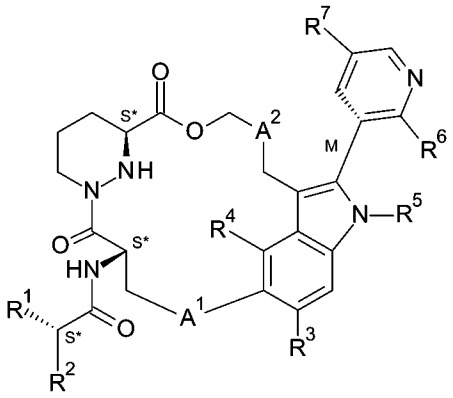
【0024】 術語「二甲基亞甲基」表示  。

【0025】 術語「保護基」在合成化學中慣常與其相關之含義中表示選擇性阻斷多官能化合物中之反應位點以使得化學反應可在另一未保護反應位點處選擇性進行的基團。保護基可在適當時點移除。例示保護基為胺基保護基、羧基保護基或羥基保護基。

【0026】 熟習此項技術者會理解式 (Ia) 及 (Ia') 化合物之以下結構係相同的，尤其是對於手性中心：



(Ia')



(Ia)

【0027】 術語「醫藥上可接受之鹽」表示不為生物或以其他方式非所欲之鹽。醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼添加鹽。

【0028】 術語「醫藥上可接受之酸添加鹽」表示與以下各者形成的彼等醫藥上可接受之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸；及有機酸，其選自脂族、環脂族、芳香族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸，該等有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬

酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。

【0029】 術語「醫藥上可接受之鹼添加鹽」表示與有機鹼或無機鹼形成之彼等醫藥上可接受之鹽。可接受之無機鹼的實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥上可接受之無毒有機鹼之鹽包括以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺 (包括天然存在的經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因 (procaine)、海卓胺 (hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、*N*-乙基哌啶及聚胺樹脂。

【0030】 術語「醫藥活性代謝物」表示經由指定化合物或其鹽之體內代謝產生的藥理學活性產物。在進入身體後，大多數藥物為用於可改變其物理特性及生物作用之化學反應的受質。通常影響本發明之化合物極性的此等代謝轉化更改藥物分佈於身體中且自身體分泌出之方式。然而，在一些情況下，藥物代謝為治療效果所需的。

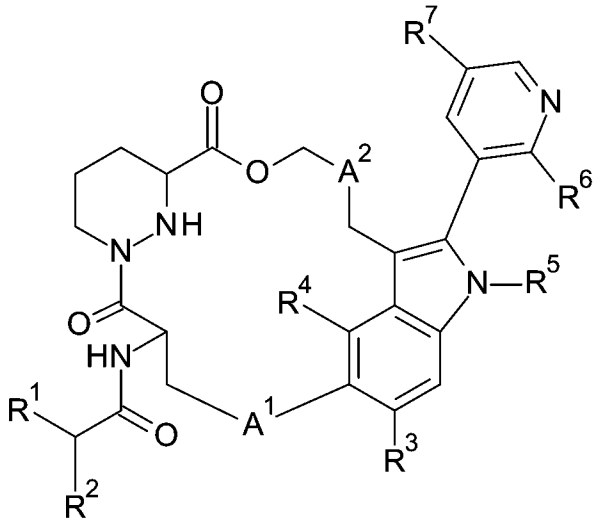
【0031】 術語「治療有效量」表示當將本發明之化合物或分子投予個體時實現以下作用的量：(i) 治療或防止本文中所描述之特定疾病、病況或病症，(ii) 減輕、改善或消除本文中所描述之特定疾病、病況或病症的一或多種症狀，或 (iii) 防止或延遲本文中所描述之特定疾病、病況或病症的一或多種症狀發作。治療有效量取決於化合物、所治療的疾病狀態、所治療疾病的嚴重程度、個體的年齡和相對健康狀況、投予途徑和形式、主治醫師或獸醫師的判斷以及其他因素而有不同。

【0032】 術語「醫藥組成物」表示待投予至有需要之哺乳動物 (例如人類) 的包含治療有效量之活性醫藥成分以及醫藥上可接受之賦形劑的混合物或溶液。

【0033】 術語「醫藥上可接受之賦形劑」、「醫藥上可接受之載劑」及「治療上惰性之賦形劑」可以互換使用，並且表示醫藥組成物中之任何醫藥上可接受之成分，此等成分不具有治療活性並且對所投予之個體無毒，例如用於調配醫藥產品之崩解劑、粘合劑、填充劑、溶劑、緩沖劑、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑、載劑、稀釋劑或潤滑劑。

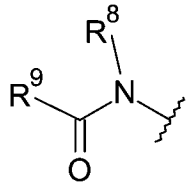
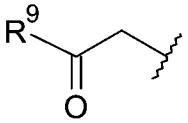
KRAS 抑制劑

【0034】 本發明涉及 (i') 式 (I) 化合物，



(I)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

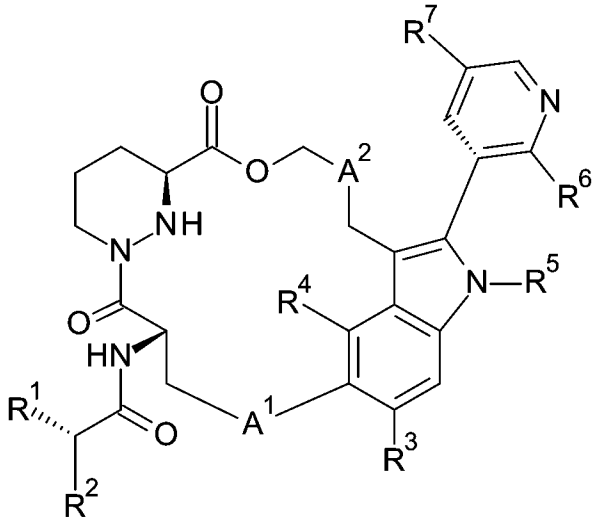
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

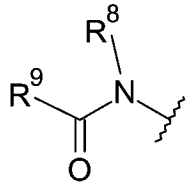
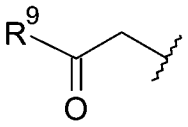
或其醫藥上可接受之鹽。

【0035】 本發明之另一實施例為 (ii') 式 (Ia) 化合物，



(Ia)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌咁基或 C_{1-6}烷基哌咁基；

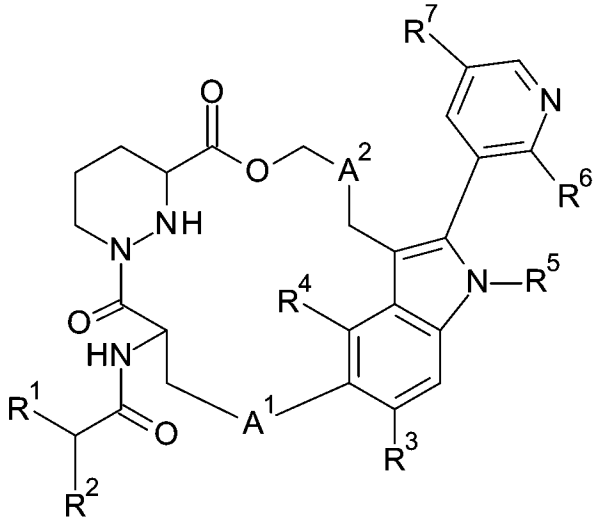
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

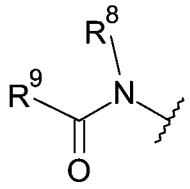
或其醫藥上可接受之鹽。

【0036】 本發明涉及 (i) 式 (I) 化合物，



(I)，

其中

R^1 為 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌咁基或 C_{1-6}烷基哌咁基；

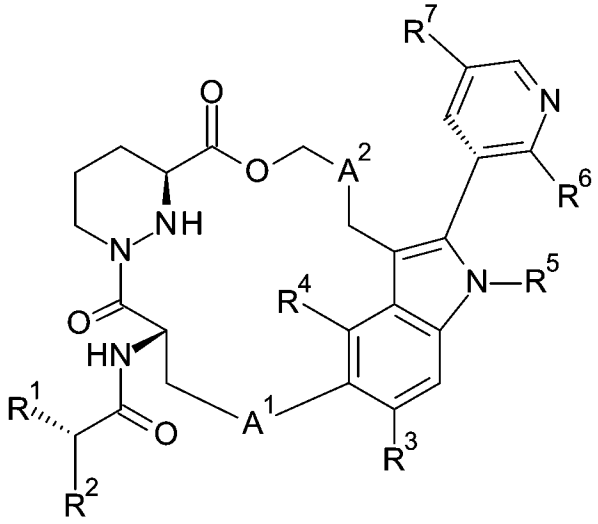
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

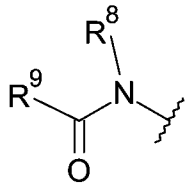
或其醫藥上可接受之鹽。

【0037】 本發明之另一實施例為 (ii) 式 (Ia) 化合物，



(Ia)，

其中

R^1 為 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

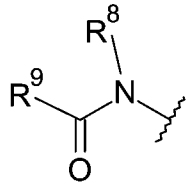
R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌咁基或 C_{1-6}烷基哌咁基；

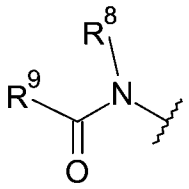
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0038】 本發明之又一實施例為 (iii) 如 (i)、(ii)、(i') 或 (ii') 之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 ，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基。

【0039】 本發明之又一實施例為 (iv) 如 (i) 至 (iii)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 ，其中 R^8 為甲基；R^9 為經 3,3,3-三氟丙-1-炔基取代之環丁基。

【0040】 本發明之又一實施例為 (v) 如 (i) 至 (iv)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中 R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基。

【0041】 本發明之又一實施例為 (vi) 如 (i) 至 (v)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為異丙基。

【0042】 本發明之又一實施例為 (vii) 如 (i) 至 (vi)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為鹵素。

【0043】 本發明之又一實施例為 (viii) 如 (i) 至 (vii)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氟。

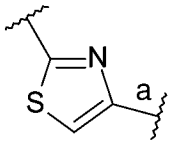
【0044】 本發明之又一實施例為 (ix) 如 (i) 至 (viii)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或氟。

【0045】 本發明之又一實施例為 (x) 如 (i) 至 (ix)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

【0046】 本發明之又一實施例為 (xi) 如 (i) 至 (x)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基。

【0047】 本發明之又一實施例為 (xii) 如 (i) 至 (xi)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為 1-甲氧基乙基。

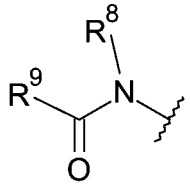
【0048】 本發明之又一實施例為 (xiii) 如 (i) 至 (xii)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或4-甲基哌啡-1-基。

【0049】 本發明之又一實施例為 (xiv) 如 (i) 至 (xiii)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 為 

，其中鍵「a」連接至吲哚環。

【0050】 本發明之又一實施例為 (xv) 如 (i) 至 (xiv)、(i') 及 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 為二甲基亞甲基。

【0051】 本發明之另一實施例為 (xvi) 如 (i) 或 (ii)、(i') 或 (ii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中

R^1 為 

，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

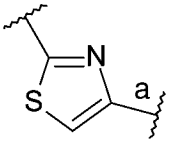
R^3 為鹵素；

R^4 為 H；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

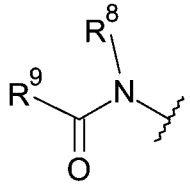
A^1 為 

，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0052】 本發明之另一實施例為 (xvii) 如 (xvi) 之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中

R^1 為 

，其中 R^8 為甲基；R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基；

R^2 為異丙基；

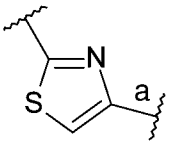
R^3 為氟；

R^4 為 H；

R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基；

R^6 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或 4-甲基哌啡-1-基；

A^1 為 

，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為二甲基亞甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 本發明之另一實施例為 (xviii) 選自以下之式 (I) 或 (Ia) 化合物：

反-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-甲基哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

反-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

(2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-異丙基-4-側氧-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-基]丁醯胺；

N-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

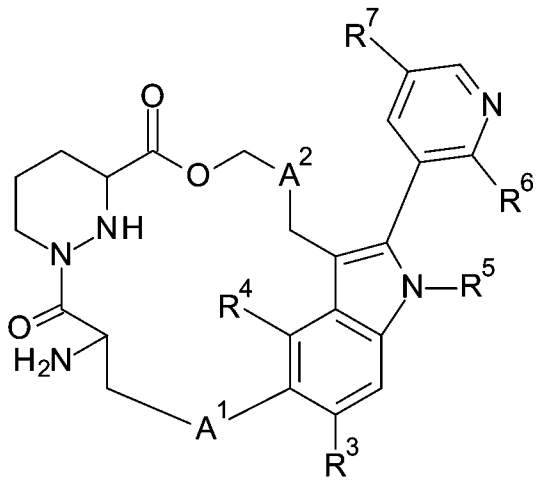
順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；以及

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

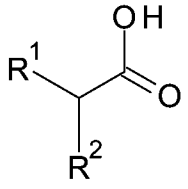
或其醫藥上可接受之鹽。

【0054】 本發明之另一實施例涉及 (xix) 一種製備如 (i) 至 (xviii) 中任一項之化合物之方法，其包含以下步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



(II) 與酸 (III)，



(III) 之間進行偶合反應，以形成式 (I) 化合物；

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1 及 A^2 係如 (i) 至 (xvii) 中任一項中所定義；該偶合試劑為 T_3P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；該鹼為 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【0055】 本發明之另一實施例為 (xx) 如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【0056】 本發明之另一實施例為 (xxi) 包含如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物以及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【0057】 本發明之另一實施例為 (xxii) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C 蛋白相關疾病之用途。

【0058】 本發明之另一實施例為 (xxiii) 一種如 (i) 至 (xviii) 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C、G12D 及 G12V 蛋白相關疾病之用途。

【0059】 本發明之另一實施例為 (xxiv) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於抑制 RAS 與下游效應物交互作用之用途，其中該等下游效應物為 RAF 及 PI3K。

【0060】 本發明之另一實施例為 (xxv) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊之用途。

【0061】 本發明之另一實施例為 (xxvi) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌及子宮內膜癌。

【0062】 本發明之另一實施例為 (xxvii) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0063】 本發明之另一實施例為 (xxviii) 如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0064】 本發明之另一實施例為 (xxix) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【0065】 本發明之另一實施例為 (xxx) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0066】 本發明之另一實施例為 (xxxi) 一種如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【0067】 本發明之另一實施例為 (xxxii) 一種治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌，該方法包含投予治療有效量之如 (i) 至 (xvi)、(i') 及 (ii') 中任一項中所定義的化合物。

【0068】 本發明之另一實施例為 (xxxiii) 一種治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【0069】 本發明之另一實施例為 (xxxiv) 如 (i) 至 (xviii)、(i') 及 (ii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其根據如 (xix) 之方法製造。

醫藥組成物及投予

【0070】 另一實施例提供包含本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備該等組成物及藥物的方法。在一個實例中，可藉由在適當 pH 下於環境溫度下，及在所需之純度下將式 (I) 化合物與生理學上可接受之載劑 (亦即，在採用的劑量和濃度下對接受者無毒的載劑) 混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要

取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，式 (I) 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 (I) 化合物無菌。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0071】 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。待投予之化合物的「有效量」將受該等考量因素支配，且為抑制突變體 RAS (例如 KRAS G12C) 與 RAF 交互作用，從而阻斷致癌 MAPK 傳訊所需的最小量。例如，該等量可低於對正常細胞或對整個哺乳動物有毒的量。

【0072】 在一個實例中，經腸胃外投予之每劑本發明之化合物的醫藥上有效量將在約 0.1 mg/kg 至 1000 mg/kg 的範圍內，替代地在約 0.1 mg/kg 患者體重/天至 1000 mg/kg 患者體重/天的範圍內，所用化合物之典型初始範圍為 0.3 mg/kg/天至 15 mg/kg/天。在另一實施例中，口服單位劑型，諸如片劑和膠囊，較佳含有約 1 mg 至約 1000 mg 本發明之化合物。

【0073】 本發明之化合物可藉由任何合適的方式投予，這些方式包括口服、局部 (包括口頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外和鼻內，以及 (如果需要的話) 用於局部治療、病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

【0074】 本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如片劑、粉末、膠囊、溶液、分散體、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有藥物製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0075】 典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載劑和賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，並且詳細描述在例如：Ansel, Howard C. 等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R. 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物 (亦即，本發明之化合物或其醫藥組成物) 之良好呈現或輔助製造藥品 (亦即，藥劑)。

【0076】 合適的口服劑型之實例為含有以下之片劑：約 1 mg 至 1000 mg 的本發明之化合物與約 1 mg 至 1000 mg 無水乳糖、約 1 mg 至 1000 mg 交聯羧甲基纖維素鈉、約 1 mg 至 1000 mg 聚乙烯氫吡咯酮 (PVP) K30 及約 1 mg 至 1000 mg 硬脂酸鎂。首先將粉狀成分混合在一起，然後與 PVP 溶液混合。可使用習用設備將所得組成物乾燥、造粒、與硬脂酸鎂混合併壓製成片劑。噴霧劑調配物之實例可藉由以下方法製備：將本發明之化合物 (例如 5 mg 至 400 mg) 溶解於適合之緩衝溶液 (例如磷酸鹽緩衝液) 中，如果需要，加入張力劑 (例如鹽，諸如氯化鈉)。可過濾溶液，例如使用 0.2 微米過濾器過濾，以去除雜質及污染物。

【0077】 因此，一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0078】 另一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物，其用于治療突變體 KRAS 驅動之癌症。另一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物，其用于治療突變體 KRAS 驅動之癌症。

【0079】 以下組成物 A 及 B 示出本發明之典型組成物，但僅作為該等組成物之代表。

【0080】 **組成物 A**

【0081】 本發明之化合物本身可用已知方式作為生產下列組成物的片劑之活性成分：

	每片劑
活性成分	200 mg
微晶型纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	20 mg
	425 mg

組成物 B

本發明之化合物本身可用已知方式作為生產下列組成物的膠囊之活性成分：

	每個膠囊
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
	220.0 mg

適應症及治療方法

【0082】 本發明之化合物藉由在 KRAS 蛋白及廣泛表現之親環蛋白 A (CYPA) 之間驅動形成高親和力三復合物來誘導 KRAS 中之新結合口袋 (binding pocket)，該等化合物抑制 KRAS 與下游效應物諸如 RAF 及 PI3K 之交互作用。因此，本發明之化合物可用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊，減少細胞增殖，尤其癌細胞。本發明之化合物可用於終止表現 RAS 突變體之細胞中的 RAS 傳訊，例如 KRAS 突變驅動的胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌、子宮內膜癌等。替代地，本發明之化合物可用於終止惡性實體瘤中之 RAS 傳訊，其中 KRAS 突變之致癌作用藉由如 MAPK、PI3K-AKT-mTOR (哺乳動物雷帕黴素靶蛋白) 驅動之傳訊等效應物路徑的失調或突變來加強，該等化合物用於胰臟腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌等的靶向療法。

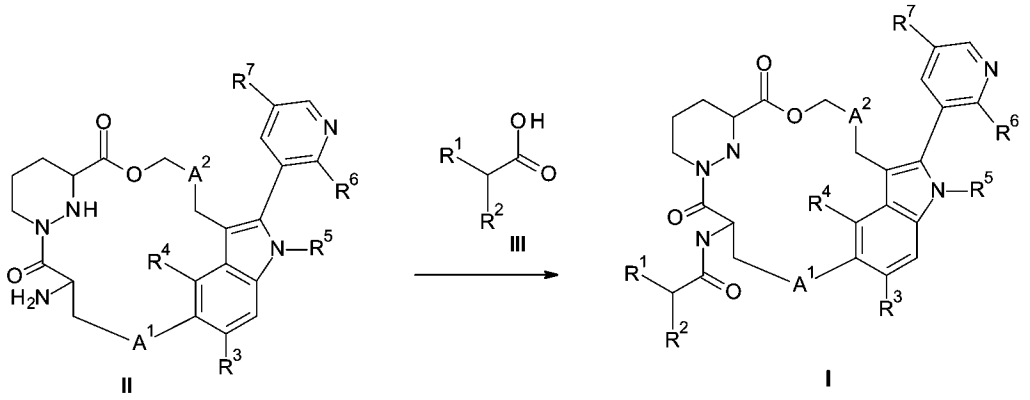
【0083】 另一實施例包括一種治療或預防需要此類治療之哺乳動物的癌症之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投予治療有效量之式 (I) 化合物、其立體異構物、互變異構物、前驅藥或醫藥上可接受之鹽。

【0084】 **合成**

【0085】 本發明之化合物可藉由任何習知手段來製備。用於合成此等化合物以及其起始物質之合適的方法提供於以下流程及實例中。除非另有說明，否則所有取代基，特定而言 R^1 至 R^7、A^1 及 A^2 係如上文所定義。此外，且除非另外明確陳述，否則所有反應、反應條件、縮寫及符號具有有機化學一般技術者熟知的含義。

【0086】 用於製備式 (I) 化合物之通用合成途徑顯示如下。

方案 1



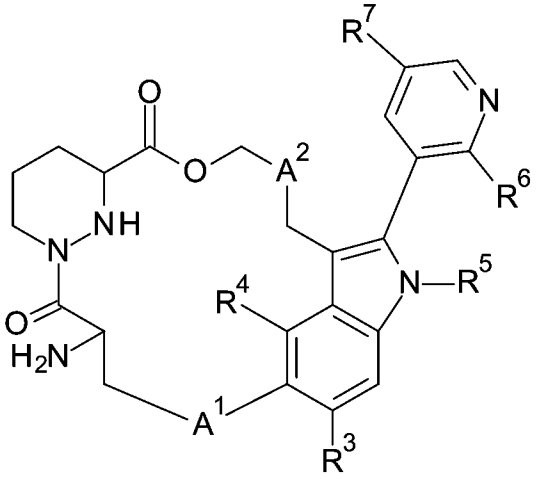
II　　III　　I

【0087】 式 **II** 化合物係根據中間體 A 至 K 中所描述之程序合成。式 (**I**) 化合物可藉由在鹼 (諸如 TEA、DIEPA 及 DMAP) 的存在下，用偶合試劑 (諸如 T_3P、HATU、PyBOP 及 EDCI/HOBt)，在酸 (**III**) 與式 (**II**) 化合物之間進行偶合反應來獲得。

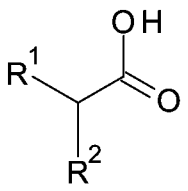
【0088】 本發明化合物可以非對映異構物或對映異構物之混合物形式獲得，該混合物可藉由技術中熟知的方法，例如 (手性) HPLC 或 SFC 來分離。在另一實施例中，式 (**I**) 化合物可藉由使用相應的手性起始材料根據上述方案獲得。

【0089】 本發明亦係關於一種用於製備式 (I) 化合物的方法，其包含以下步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



(II) 與酸 (III)，



(III) 之間進行偶合反應以形成該式 (I) 化合物；

其中

在步驟 a) 中，偶合試劑可為例如 T_3P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；鹼可為例如 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【0090】 當根據上述方法製造時，式 (I) 或式 (Ia) 化合物亦為本發明的一個目的。

【0091】 **實例**

【0092】 藉由參照以下實例將更充分地理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範圍。

【0093】 **縮寫**

【0094】 藉由參照以下實例將更充分地理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範圍。

【0095】 本文使用的縮寫如下：

CAN	乙腈
aq.	水性
Boc-*N*-Me-Val-OH	*N*-(三級丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*-纈胺酸
$(Boc)_2O$	二碳酸二三級丁酯 (Di-*tert*-butyldicarbonate)
(*R*)-binap	(*R*)-(+)-2,2′-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
$CDCl_3$：	氘化氯仿
CD_3OD：	氘化甲醇
COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-嗎啉基-碳鎓六氟磷酸酯
DIEPA：	*N, N*-二乙基丙胺
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DMAP：	4-二甲胺基吡啶

DMF：	二甲基甲醯胺
DMP	1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2--苯并碘雜氧雜環戊-3-(1*H*)-酮
DMSO：	二甲亞碸
EDCI：	N-乙基-N′-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
EtOAc 或 EA：	乙酸乙酯
FRET	螢光共振能量轉移
HATU：	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽)
hr(s)：	小時
HPLC：	高效液相層析
HOBt：	*N*-羥基苯并三唑
H-VAL-OTBU HCl	(*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸三級丁酯鹽酸鹽
$[Ir(OMe)(COD)]_2$	(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銥(I) 二聚體
LDA	二異丙基胺基鋰
MS：(ESI)：	質譜法 (電灑離子化)
min(s)	分鐘
MTBE	甲基三級丁基醚
NMM	*N*-甲基嗎啉
NMR：	核磁共振
NMO	4-甲基嗎啉 *N*-氧化物
obsd.	觀測值
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

製備型 HPLC	製備型高效液相層析
PyBOP：	苯並三唑-1-基氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸鹽
RT 或 rt：	室溫
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析法
TEA：	三乙胺
TFA：	三氟乙酸
THF：	四氫呋喃
TEA：	三甲胺
TMEDA	四甲基乙二胺
$TMSCF_3$	三氟甲基三甲基矽烷
T_3P：	丙基膦酸酐

【0096】 **通用實驗條件**

【0097】 使用以下儀器中之一者，藉由急驟層析來純化中間體及最終化合物：i) Biotage SP1 系統及 Quad 12/25 柱模組，ii) ISCO 組合快速層析儀。矽膠品牌及孔徑：i) KP-SIL 60 Å，粒徑：40 μm 至 60 μm；ii) CAS登記號：矽膠：63231-67-4，粒徑：47 微米至 60 微米矽膠；iii) 來自 Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd 之 ZCX，孔隙：200-300 或 300-400。

【0098】 藉由製備型 HPLC 在逆相管柱上使用 XBridge™ Prep-C18 (5 μm，OBDTM 30 × 100 mm) 管柱、SunFire™ Prep-C18 (5 μm，OBD™ 30 × 100 mm) 管柱、Phenomenex Synergi-C18 (10 μm、25 × 150 mm) 或 Phenomenex Gemini-C18 (10 μm，25 × 150 mm) 純化中間體及最終化合物。Waters AutoP 純化系統 (樣品管理器 2767，泵2525，偵測器：Micromass ZQ 及 UV 2487，溶劑系統：乙腈及含 0.1% 氫氧化銨之水；乙腈及含 0.1% FA 之水或乙腈及含 0.1%

TFA 之水)。或 Gilson-281 純化系統 (泵 322，偵測器：UV 156，溶劑系統：乙腈及含 0.05% 氫氧化銨之水；乙腈及含 0.225% FA 之水；乙腈及含 0.05% HCl 之水；乙腈及含 0.075% TFA 之水；或乙腈及水)。

【0099】 對於 SFC 手性分離，中間體藉由手性管柱 (Daicel chiralpak IC, 5 μm，30 × 250 mm)、AS (10 μm，30 × 250 mm) 或 AD (10 μm，30 × 250 mm)，使用 Mettler Toledo Multigram III 系統 SFC、Waters 80Q 製備型 SFC 或 Thar 80 製備型 SFC，溶劑系統：CO_2 及 IPA (含 0.5% TEA 之 IPA) 或 CO_2 及含 MeOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 之 MeOH)，背壓 100 巴，偵測 UV@ 254 或 220 nm。

【0100】 使用 LC/MS (Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ 或 Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ) 獲得化合物之 LC/MS 光譜，LC/MS 條件如下 (運行時間 3 或 1.5 min)：

酸性條件 I：A：含 0.1% TFA 之 H_2O；B：含 0.1% TFA 之乙腈；

酸性條件 II：A：含 0.0375% TFA 之 H_2O；B：含 0.01875% TFA 之乙腈；

鹼性條件 I：A：含 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 之 H_2O；B：乙腈；

鹼性條件 II：A：含 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$ 之 H_2O；B：乙腈；

中性條件：A：H_2O；B：乙腈。

【0101】 質譜 (MS)：通常僅報導指示母核質量之離子，且除非另外陳述，否則所引述之質量離子為陽性質量離子 $(MH)^+$。

【0102】 使用 Bruker Avance 400 MHz 獲得 NMR 光譜。

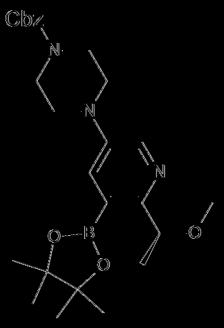
【0103】 在 Biotage Initiator Sixty 微波合成器中進行微波輔助之反應。所有涉及空氣敏感性試劑之反應均在氬氣或氮氣壓下進行。除另有指明，否則試劑未經進一步純化即按照來自市售供應商之原樣使用。

製備實例

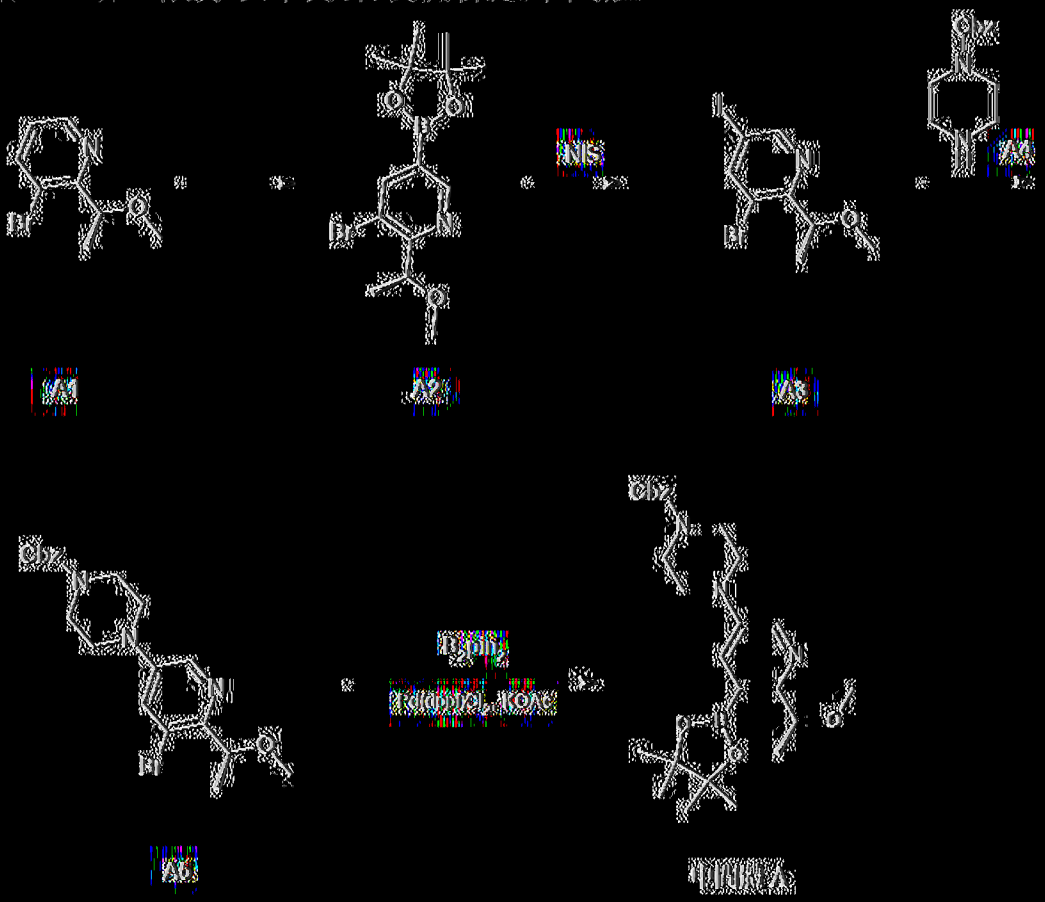
中間體之製備

中間體 A

1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啉



[0104] 根據以下方案製備標題中間體 A：



[0105] 步驟 1：製備 3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)吡啶 (化合物 A2)

[0106] 向 3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 A1，2.0 g，9.26 mmol) 及雙(頻哪酸)二硼 (3.5 g，13.9 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液添加 4,4'-

二三級丁基-2,2'-聯吡啶 (372.7 mg，1.39 mmol) 及 $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (306.3 mg，0.460 mmol)。將混合物在 75°C 於 N_2 保護下攪拌 16 小時。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析 (EA/PE：0-20%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶 (化合物 **A2**，2.4 g)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.95 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.35 (s, 12 H)。

【0107】 **步驟 2：製備 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 A3)**

【0108】 向 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶 (化合物 **A2**，2.5 g，7.3 mmol) 於 ACN (40 mL) 中之溶液添加 N-碘代琥珀醯亞胺 (4.1 g, 18.27 mmol)。將混合物在 90°C 於 N_2 保護下攪拌 40 小時。將反應用飽和 Na_2SO_3 溶液 (40 mL) 淬滅並將反應混合物用 EtOAc (30 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析 (EA/PE：0-20%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 **A3**，660 mg)。MS 計算值 342 (MH^+)，實測值 341.8 (MH^+)。

【0109】 **步驟 3：製備 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 A5)**

【0110】 向 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 **A3**，660 mg，1.9 mmol) 及 1-Cbz-哌啉 (化合物 **A4**，425.1 mg，1.9 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液添加碳酸銫 (1.6 g, 4.83 mmol)、(*R*)-BINAP (60.1 mg, 0.1 mmol) 及乙酸鈀 (II) (43.3 mg, 0.19 mmol)。將混合物在 100 °C 於 N_2 保護下攪拌 12 小時。將混合物過濾並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析 (EA/PE：0-50%) 純

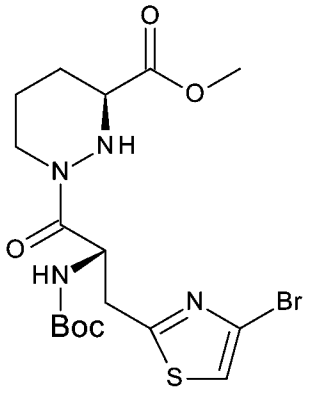
化，得到呈黃色固體之 4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **A5**，740 mg)。MS 計算值 434.1 (MH^+)，實測值 434.1 (MH^+)。

【0111】 **步驟 4：製備 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啉 (中間體 A)**

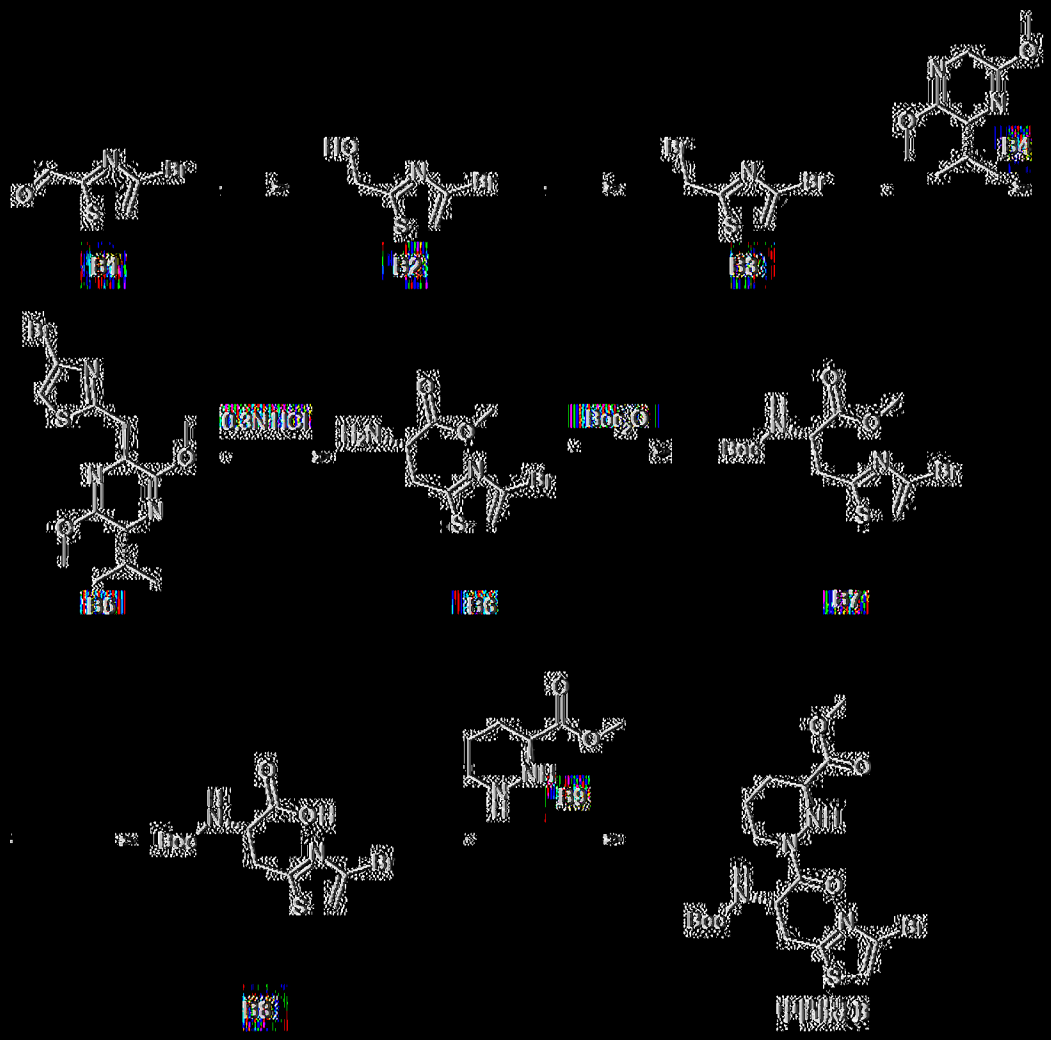
【0112】 向 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **A5**，740 mg，1.7 mmol) 及雙(頻哪醇)二硼 (519.2 mg，2.04 mmol) 於甲苯 (12 mL) 中之溶液添加 KOAc (418.0 mg，4.26 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (124.7 mg，0.170 mmol)。將反應混合物在 90°C 於 N_2 保護下攪拌 12 小時。過濾混合物並在真空中濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到呈棕色固體之 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啉 (中間體 **A**，470 mg)。MS 計算值 482.3 (MH^+)，實測值 482.2 (MH^+)。

中間體 B

(3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯



【0113】 根據以下方案製備中間體 **B**：



[0114] 步驟 1：製備 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 B2)

[0115] 在 0°C 向 4-溴噻唑-2-甲醛 (化合物 B1，6.0 g，31.25 mmol) 於甲醇 (70 mL) 中之溶液添加 $NaBH_4$ (1.7 g，46.87 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將反應在 0°C 用水 (300 mL) 淬滅，並藉由乙酸乙酯 (200 mL，三次) 萃取反應混合物。將合併之有機相用鹽水 (150 mL，兩次) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並將濾液在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 B2，6g)。

[0116] 步驟 2：製備 4-溴-2-(溴甲基)噻唑 (化合物 B3)

[0117] 在 0°C 向 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 B2，6.0 g，30.92 mmol) 於 DCM (80 mL) 中之溶液添加 CBr_4 (15.4 g，46.38 mmol) 及三苯基膦 (12.1 g，46.38 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後，過濾混合物且在真空下濃縮濾液。將殘

餘物藉由矽膠管柱純化，用於石油醚中之乙酸乙酯 (0~10%) 溶析，得到呈黃色油狀物之 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 **B3**，6.0 g)。MS 計算值 255.9 (MH^+)，實測值 255.9 (MH^+)。

【0118】 **步驟 3：製備 4-溴-2-[[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啡-2-基]甲基]噻唑 (化合物 B5)**

【0119】 在 -78°C 向 (*R*)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基吡啡 (化合物 **B4**，4.3 g，23.45 mmol) 於 THF (60 mL) 中之混合物緩慢添加正丁基鋰 (10 mL，25.22 mmol，2.5 M)。在添加後，將混合物在 -78°C 攪拌 0.5 小時。在 -78°C 將 4-溴-2-(溴甲基)噻唑 (化合物 **B3**，5.4 g，21.02 mmol) 添加至以上混合物中，將其再攪拌 1 小時。將反應用飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) 淬滅並將反應混合物用 EtOAc (100 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相層析純化，得到呈黃色油狀物之 4-溴-2-[[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啡-2-基]甲基]噻唑 (化合物 **B5**，3.6 g)。MS 計算值 360 (MH^+)，實測值 359.9 (MH^+)。

【0120】 **步驟 4：製備 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 B6)**

【0121】 向 4-溴-2-[[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啡-2-基]甲基]噻唑 (化合物 **B5**，3.6 g，10 mmol) 於 ACN (20 mL) 中之溶液添加鹽酸 (66.6 mL，0.3 M)。將混合物在 25 °C 攪拌 2 小時。將混合物藉由飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化直至 pH=8。將混合物用 EtOAc (80 mL，六次) 萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 **B6**，3.1 g)。MS 計算值 264.9 (MH^+)，實測值 264.9 (MH^+)。

【0122】 **步驟 5：製備 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 B7)**

【0123】 向 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 **B6**，3.1 g，11.69 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之溶液添加三乙胺 (2.9 g，29.23 mmol) 及 $(Boc)_2O$ (3.8 g，17.54 mmol)。在 30°C 攪拌 12 小時後，將混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，用於石油醚中之乙酸乙酯 (0~30%) 溶析，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 **B7**，3.2 g)。MS 計算值 387(MNa^+)，實測值 386.9 (MNa^+)。

【0124】 **步驟 6：製備 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 B8)**

【0125】 向 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 **B7**，3.2 g，8.76 mmol) 於 THF (30 mL)、甲醇 (2 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液添加氫氧化鋰 (0.4 mL，43.81 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物藉由 1M HCl 溶液酸化直至 pH＝5。將混合物用 EtOAc (40 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 **B8**，3.1 g)。MS 計算值 373(MNa^+)，實測值 372.9 (MNa^+)。

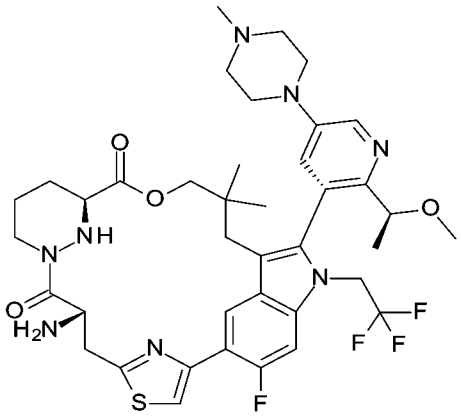
【0126】 **步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (中間體 B)**

【0127】 在 0°C 向 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 **B8**，3.1 g，8.83 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之溶液添加 (3S)-六氫嗒啡-3-甲酸甲酯；鹽酸鹽 (化合物 **B9**，2.4 g，13.24 mmol)、EDCI (3.4 g，17.65 mmol)、1-羥基苯并三唑 (238.5 mg，1.77 mmol) 及 NMM (9.92 mL，88.26 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後將反應混合物用水 (60 mL) 稀釋並用 EtOAc (60

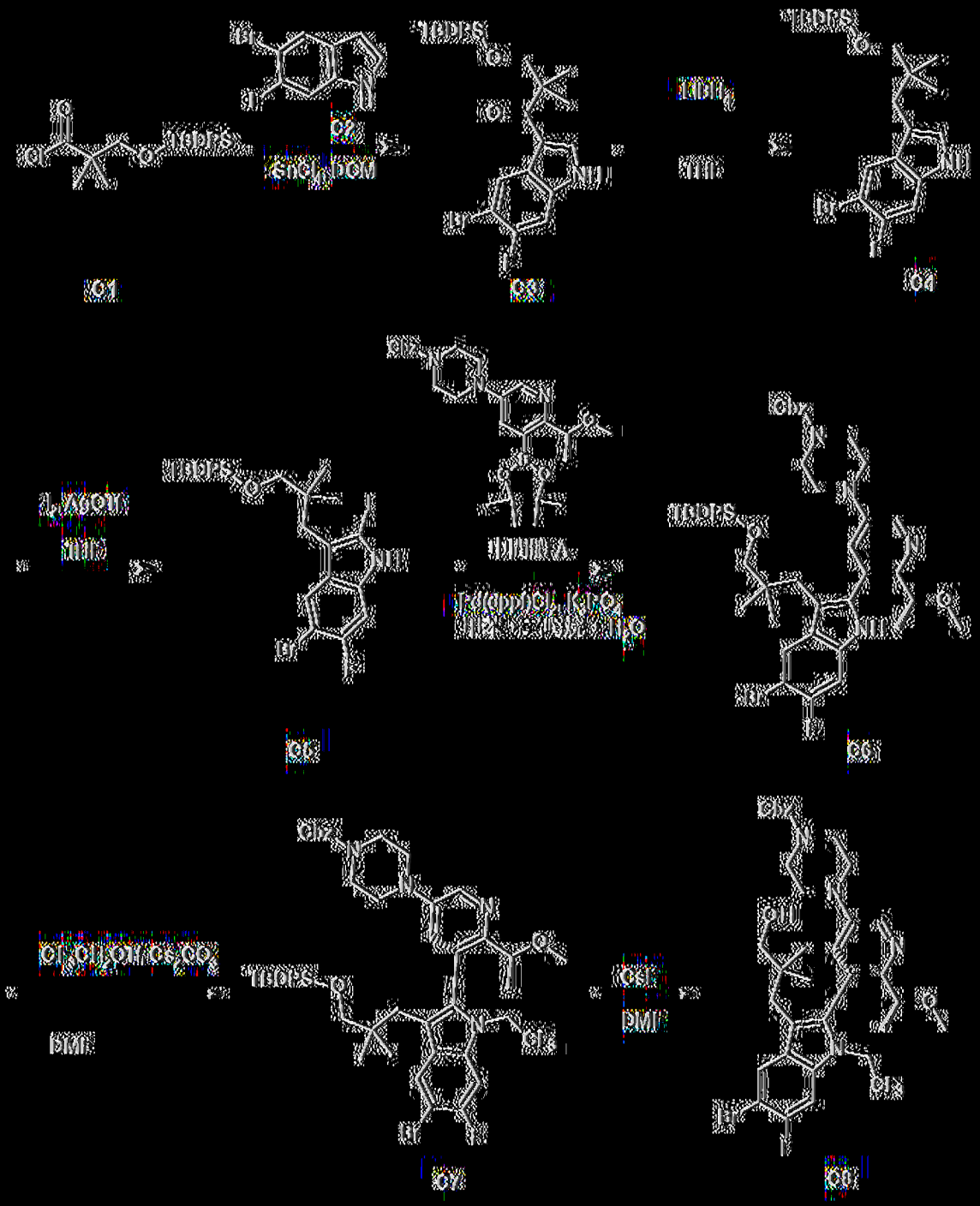
mL， 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化並用於石油醚中之乙酸乙酯 (10~30%) 溶析，得到 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**，2.4 g)。MS 計算值 477(MH^+)，實測值 476.9 (MH^+)。

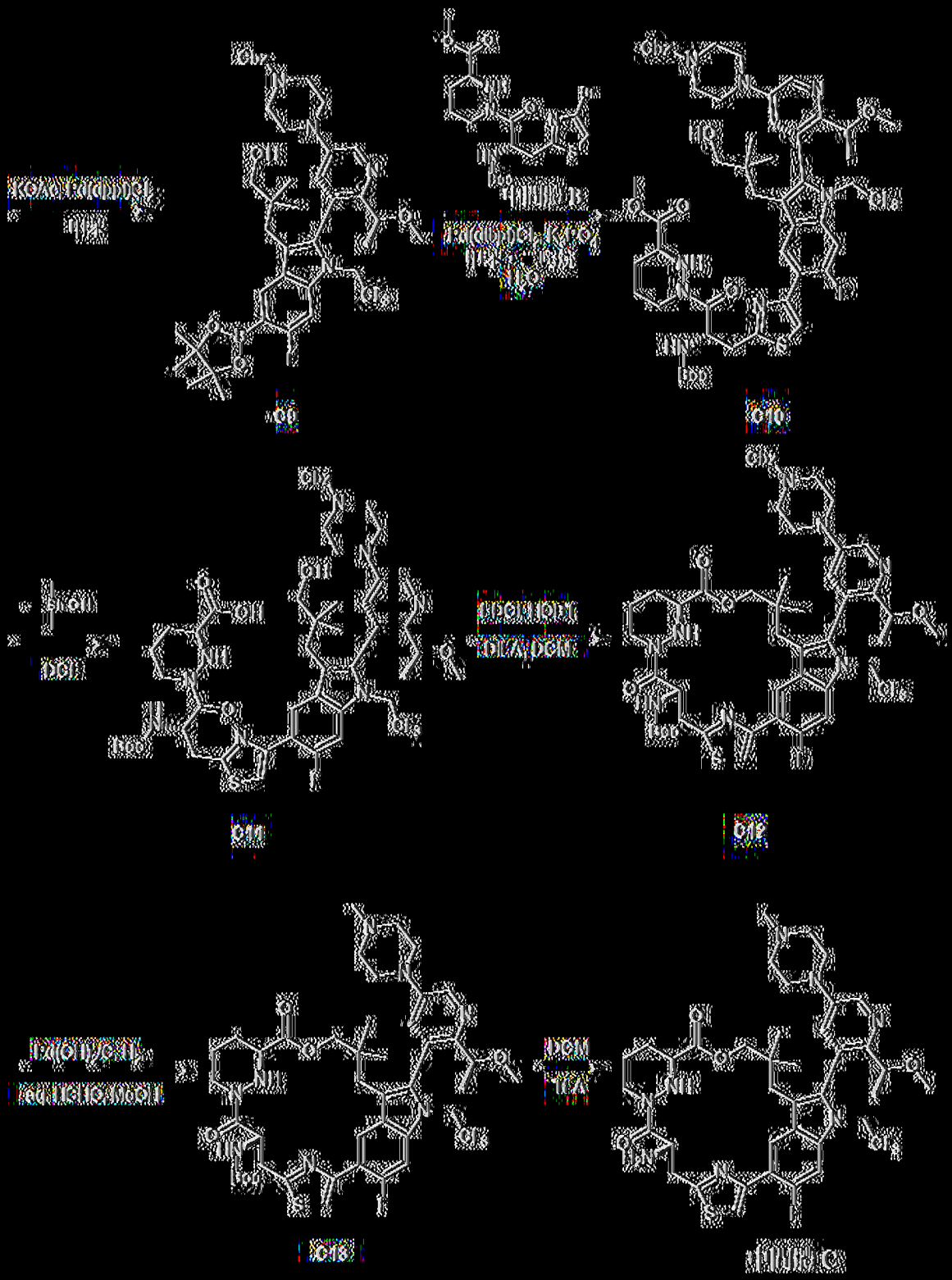
中間體 C

(7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0128】 根據以下方案製備標題中間體 **C**：





[0129] 步驟 1：製備 1-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-3-((三級-丁氧基羰基)氨基)-2,2-二甲基丙-1-酮 (化合物 C3)

[0130] 在 0°C 向 3-((三級-丁氧基羰基)氨基)-2,2-二甲基丙醛 (化合物 C1，35.0 g，116.8 mmol) 於 DCM (400 mL) 中之混合物緩慢添加 $SnCl_4$ 溶

液 (97.2 mL，121.5 mmol)。在 -40°C 攪拌 0.5 小時後，將於 DCM (200 mL) 中之 5-溴-6-氟-1*H*-吲哚 (化合物 **C2**，25.0 g，116.8 mmol) 逐滴添加至在 -40°C 攪拌 15 min 之混合物。反應完成後，用 sat.$NaHCO_3$ aq. (800 mL) 淬滅反應，並用 EtOAc (900 mL，兩次) 萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水 (700 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物與溶液 (100 mL，石油醚：乙酸乙酯 = 8:1) 一起研磨並過濾。將濾餅在真空中乾燥，得到呈黃色固體之 1-(5-溴-6-氟-1*H*-吲哚-3-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧)-2,2-二甲基丙-1-酮 (化合物 **C3**，50.0 g)。MS 計算值 552.1 (MH^+)，實測值 552.1 (MH^+)。

【0131】 **步驟 2：製備 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 C4)**

【0132】 在 0°C 向 1-(5-溴-6-氟-1*H*-吲哚-3-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧)-2,2-二甲基丙-1-酮 (化合物 **C3**，50.0 g，90.49 mmol) 於 THF (600 mL) 中之混合物逐滴添加 $LiBH_4$ (48.4 mL，193.49 mmol，4 M 於 THF 中)。將混合物在氮氣氣氛下於 70°C 攪拌 24 小時。反應完成後，藉由在 0°C 緩慢添加水 (600 mL) 將其淬滅，並用 EtOAc (600 mL，兩次) 萃取反應混合物。將合併之有機層用鹽水 (600 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 20% ~ 33%) 純化，得到呈白色固體之 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C4**，46.0 g)。MS 計算值 538.1 (MH^+)，實測值 538.2 (MH^+)。

【0133】 **步驟 3：製備 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 C5)**

【0134】 在 0°C 向 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C4**，35.4 g，65.73 mmol) 及碘 (18.4 g，72.3 mmol) 於 THF (400 mL) 中之混合物添加三氟甲磺酸銀 (20.3 g，78.88 mmol)。將混合

物在 0°C 攪拌 10 min。反應完成後，用 sat. Na_2SO_3 aq. (400 mL) 及 EtOAc (400 mL) 將其淬滅並將反應混合物過濾。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 0% ~ 2.5%) 純化，得到呈黃色固體之 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C5**，43.0 g)。MS 計算值 664.0 (MH^+)，實測值 664.1 (MH^+)。

【0135】 **步驟 4：製備 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吲唑-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (化合物 C6)**

【0136】 向 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C5**，16.7 g，25.13 mmol) 及 4-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (中間體 **A**，16.7 g，34.69 mmol) 於 1,4-二噁烷 (270 mL)/甲苯 (90 mL) /水 (90 mL) 之混合溶液中之混合物添加磷酸鉀 (15.7 g，73.92 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (920 mg、1.26 mmol)。將混合物在 70°C 於氮氣氣氛下攪拌 12 小時。反應完成後，將混合物過濾並在真空中濃縮 。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 20% ~ 50%) 純化，得到呈白色固體之 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吲唑-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸酯 (化合物 **C6**，19.5 g)。MS 計算值 891.3 (MH^+)，實測值 891.3 (MH^+)。

【0137】 **步驟 5：製備 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲唑-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (化合物 C7)**

【0138】 在 0°C 向 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吲唑-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸酯 (化

合物 **C6**，14.5 g，16.26 mmol) 及 Cs_2CO_3 (15.9 g，48.77 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液逐滴添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (37.7 g，162.56 mmol)，並將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。反應完成後，添加 EtOAc (70 mL) 及水 (100 mL) 並分離各層。將水相用 EtOAc (70 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL，四次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啡-1-甲酸苄酯 (化合物 **C7**，8.0 g，PEAK 1，較快溶析)。MS 計算值 973.3 (MH^+)，實測值 973.2 (MH^+)。

【0139】 **步驟 6：製備 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啡-1-甲酸苄酯 (化合物 C8)**

【0140】 向 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啡-1-甲酸苄酯 (化合物 **C7**，10.5 g，10.78 mmol) 於 DMF (130 mL) 中之溶液添加氟化銫 (8.2 g，53.9 mmol)，並將混合物在 60°C 攪拌 24 小時。反應完成後，添加 EtOAc (100 mL) 及水 (100 mL) 並分離各層。將水相用 EtOAc (100 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL，三次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 25% ~ 66%) 純化，得到呈黃色固體之 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啡-1-甲酸苄酯 (化合物 **C8**，6.5 g)。MS 計算值 735.2 (MH^+)，實測值 735.1 (MH^+)。

【0141】 **步驟 7：製備 4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 C9)**

【0142】 向 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **C8**，5.4 g)、雙(頻哪醇)二硼 (2.8 g，11.01 mmol) 及乙酸鉀 (1.2 mL，18.35 mmol) 於甲苯 (70 mL) 中之溶液添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (537.1 mg、0.73 mmol)。將混合物脫氣並用氮氣氣氛吹掃三次，並將混合物在 90°C 攪拌 12 小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 25% ~ 66%) 純化，得到呈黃色油狀物之 4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **C9**，5.2 g)。MS 計算值 783.3 (MH^+)，實測值 783.3 (MH^+)。

【0143】 **步驟 8：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啉-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (化合物 C10)**

【0144】 在氮氣氣氛下向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**，2.7 g，5.69 mmol)、4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **C9**，4.9 g，6.32 mmol) 於甲苯 (60 mL)/1,4-二噁烷 (20 mL) / 水 (20 mL) 中之混合物添加 K_3PO_4 (3.4 g，15.81 mmol) 及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (412.2 mg，0.63

mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 12 小時。反應完成後，將混合物在真空中濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱 (EtOAc 於 PE 中 = 10% ~ 75%) 純化，得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啡-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (化合物 **C10**，3.6g)。MS 計算值 1053.4 (MH^+)，實測值 1053.3 (MH^+)。

【0145】 **步驟 9：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啡-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啡-3-羧酸 (化合物 C11)**

【0146】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啡-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]-六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (化合物 **C10**，3.6 g，3.42 mmol) 於 DCE (50 mL) 中之溶液添加三甲基錫醇 (2.4 g，13.67 mmol)，並將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。反應完成後，添加 EtOAc (80 mL) 及水 (60 mL) 並分離各層。將水相用 EtOAc (80 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到呈為棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啡-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啡-3-羧酸 (化合物 **C11**，4.3 g)。MS 計算值 1039.4 (MH^+)，實測值 1039.2 (MH^+)。

【0147】 **步驟 10：製備 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮**

雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 C12)

【0148】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啉-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啉-3-羧酸 (化合物 **C11**，4.3 g，4.14 mmol) 於 DCM (430 mL) 中之混合物添加 DIEA (14.4 mL，82.76 mmol)、EDCI (11.9 g，62.07 mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (1.4 g，10.35 mmol)。將混合物在 15°C 攪拌 12 小時。反應完成後，將混合物在真空中濃縮，然後用水 (80 mL) 稀釋，用 EtOAc (80 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 25% ~ 66%) 純化，得到呈黃色膠狀物之 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **C12**，3.1 g)。MS 計算值 1021.4 (MH^+)，實測值 1021.2 (MH^+)。

【0149】 **步驟 11：製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 C13)**

【0150】 向 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啉-1-甲酸苄酯 (化合物 **C12**，3.1 g，3.04 mmol)

及甲醛水溶液 (775.0 mg，9.55 mmol) 於甲醇 (150 mL) 中之混合物添加於活性炭上的 $Pd(OH)_2$ (2.79 g，3.97 mmol)。將混合物脫氣，且用 H_2 吹掃三次。將混合物在 30°C 氫化 18 小時。反應完成後，將混合物過濾並在真空中濃縮濾液，得到呈棕色固體之 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **C13**，2.6 g)。MS 計算值 901.3 (MH^+)，實測值 901.3 (MH^+)。

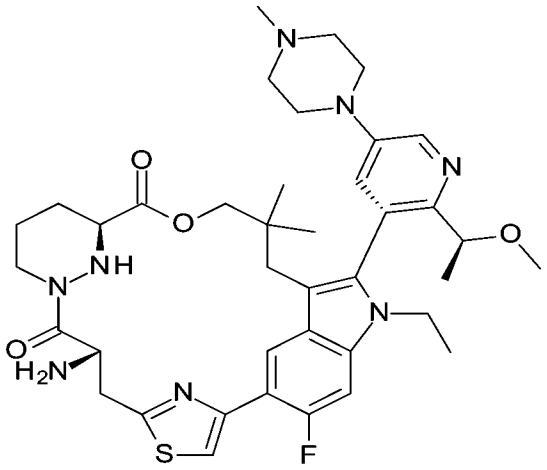
【0151】 **步驟 12：製備 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 C)**

【0152】 向 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **C13**，2.6 g，2.89 mmol) 於 DCM (18 mL) 中之混合物添加 TFA (14.0 mL，181.72 mmol)。將混合物在 15°C 攪拌 0.5 h。反應完成後，將混合物在真空中濃縮並用 sat. $NaHCO_3$ (30 mL) 稀釋，用 EtOAc (30 mL，三次) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色固體之 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體

C，2.0 g)，其直接用於下一步中。MS 計算值 801.3 (MH^+)，實測值 801.2 (MH^+)

中間體 D

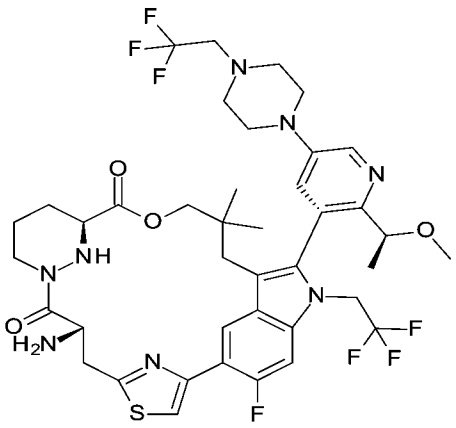
(7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



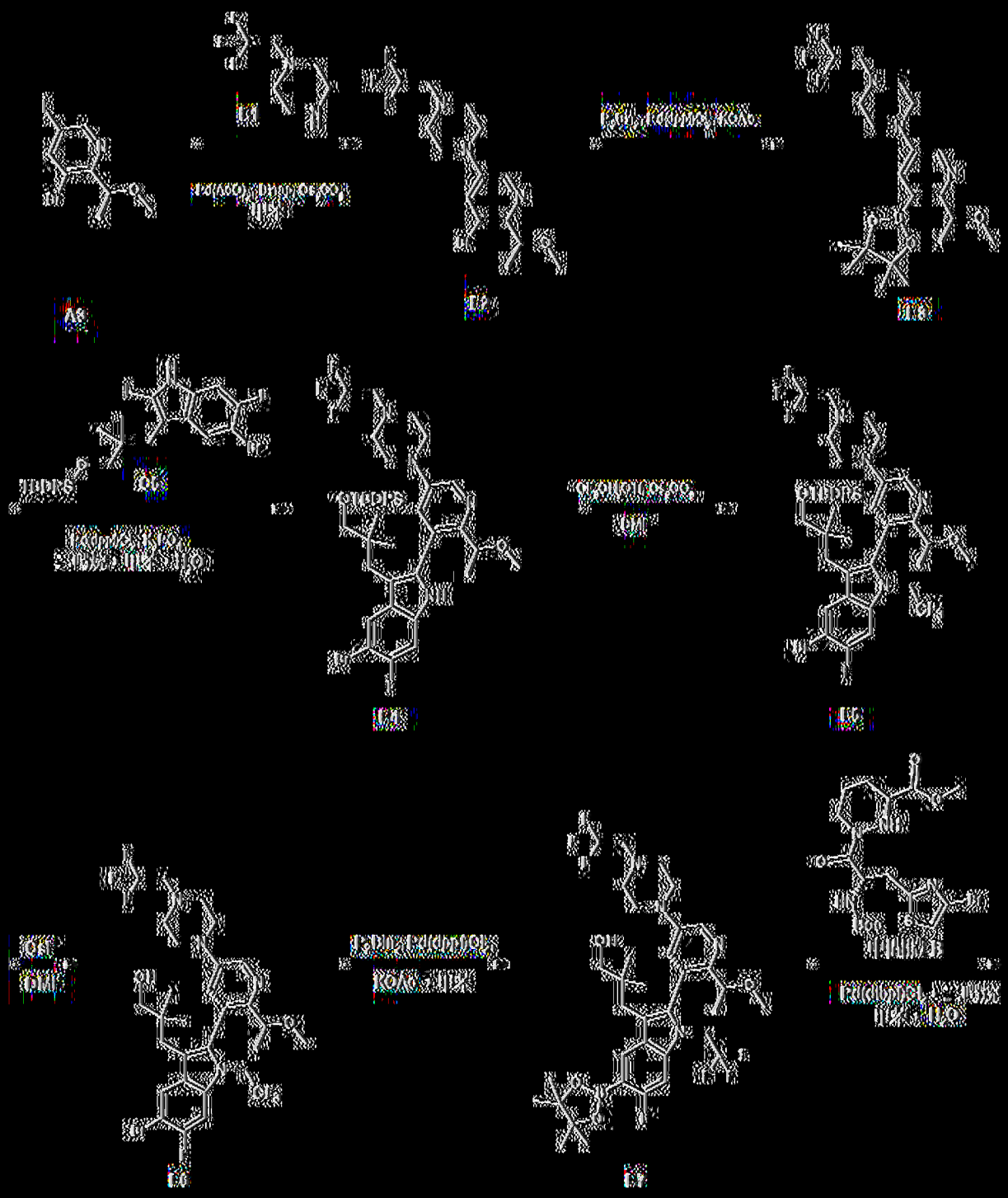
【0153】 類似於中間體 **C** 之製備，標題化合物係藉由使用碘乙烷代替2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯來製備。

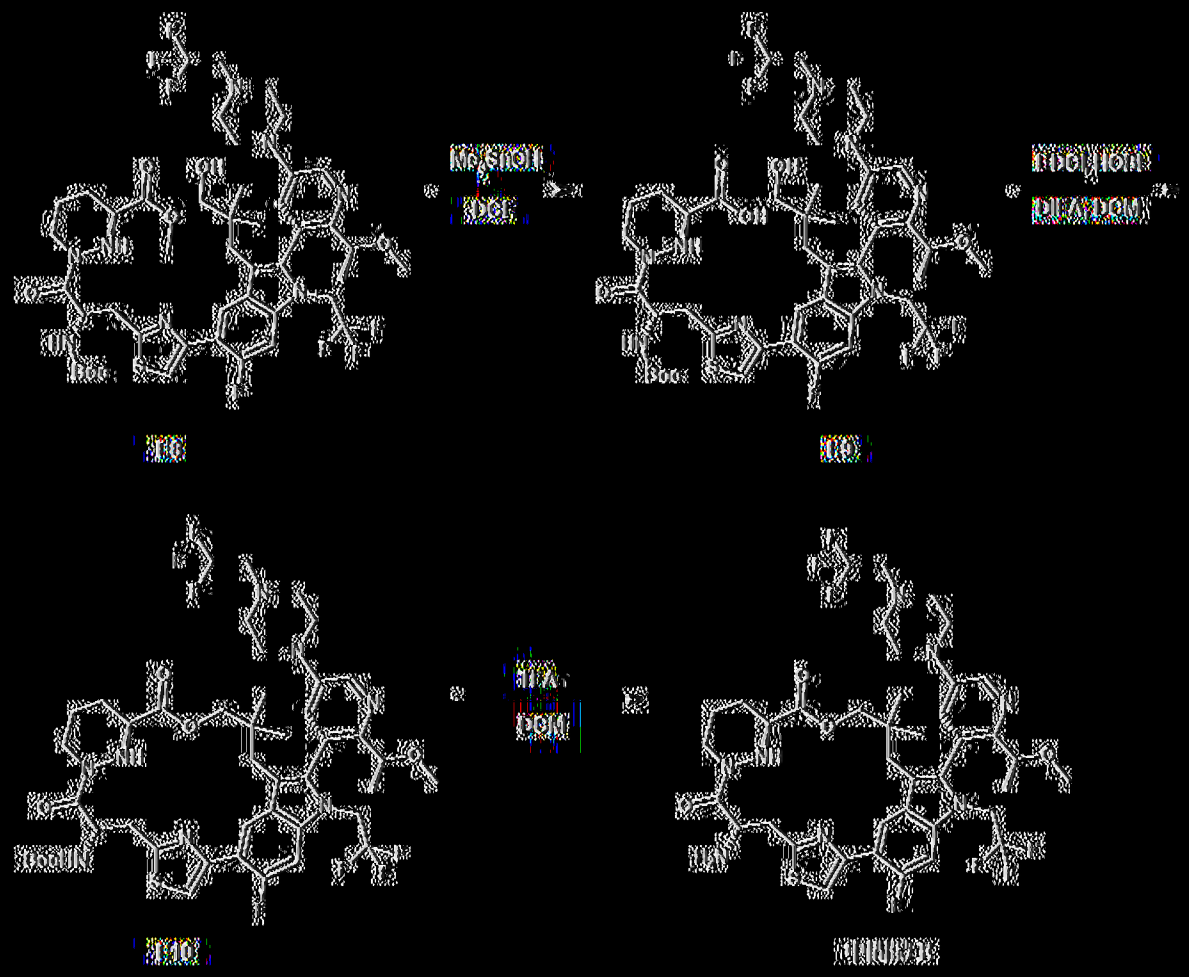
中間體 E

(7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0154】 根據以下方案製備該化合物：





[0155] 步驟 1：製備 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 E2)。

[0156] 向 3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 A3，2.03 g，5.95 mmol) 及 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 E1，1.0 g，5.95 mmol) 於甲苯 (15 mL) 中之混合物添加 Cs_2CO_3 (4.85 g，14.88 mmol), (*R*)-binap (92.6 mg，0.15 mmol) 及 $Pd(OAc)_2$ (66.8 mg，0.3 mmol)。將反應混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，且將混合物在氮氣氣氛下於 100°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化為呈黃色油狀物之 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 E2，2.0 g)。MS 計算值 382.2 (M⊕)，實測值 382.1 (M⊕)

[0157] 步驟 2：1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 E3)。

【0158】 向 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 **E2**，3.2 g，8.37 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (3.19 g，12.56 mmol) 及 KOAc (2.1 g，20.93 mmol) 於甲苯 (50 mL) 中之溶液添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (306.3 mg，0.42 mmol)。將混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，且將混合物在氮氣氣氛下於 90°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由反相管柱純化得到呈黃色膠狀物之 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 **E3**，1.9 g)。MS 計算值 430.2 (MH^+)，實測值 348.4 ($M-C_6H_{10}+H^+$)。

【0159】 **步驟 3：製備 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基 l]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 E4)。**

【0160】 向 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉 (化合物 **E3**，1.9 g，4.41 mmol)、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C5**，2.1 g，3.15 mmol) 於 1,4-二噁烷 (24 mL)、水 (8 mL) 及甲苯 (8 mL) 中之溶液添加 K_3PO_4 (2.1 g，9.5 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (231 mg，0.37 mmol)。藉由用氮氣鼓泡 2 min 使混合物脫氣，並將反應混合物在 70°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物 。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：30% - 60%) 純化，得到呈黃色膠狀物之 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E4**，960.0 mg)。MS 計算值 839.3 (MH^+)，實測值 839.3 (MH^+)

【0161】 **步驟 4：製備 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 E5)。**

【0162】 在 0°C 向 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E4**，1 g，1.14 mmol) 於 DMF (35 mL) 中之溶液添加 Cs_2CO_3 (1.1 g，3.44 mmol) 及 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (2.7 g，11.63 mmol)。在 20°C 攪拌 15 小時後，將反應混合物傾入水 (100 mL) 中並用 EtOAc (50 mL，三次) 萃取。將合併之有機物用鹽水 (50 mL，三次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：30% - 40%) 純化，得到呈白色固體之 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E5**，640.0 mg，較快溶析)。MS 計算值 921.3 (MH^+)，實測值 921.4 (MH^+)。

【0163】 **步驟 5：製備 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 E6)。**

【0164】 向 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E5**，640.0 mg，0.69 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之溶液添加氟化銫 (421.8 mg，2.78 mmol)。將反應混合物於在 60°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：30% - 60%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡

啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **E6**，360.0mg)。MS 計算值 683.2 (MH^+)，實測值 683.1 (MH^+)。

【0165】 **步驟 6：製備 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 E7)。**

【0166】 向 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **E6**，360.0 mg，0.53 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (200.6 mg，0.79 mmol) 於甲苯 (6 mL) 中之溶液添加乙酸鉀 (0.08 mL，1.32 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg，0.1 mmol)。藉由用氮氣鼓泡使反應混合物脫氣 5 min，然後在 80°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：30% - 50%) 純化，得到呈黃色膠狀物之 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **E7**，300.0mg)。MS 計算值 731.4 (MH^+)，實測值 731.4 (MH^+)。

【0167】 **步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (化合物 E8)。**

【0168】 向 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **E7**，0.3 g，0.41 mmol) 及 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**，196.7 mg，0.41 mmol) 於甲苯 (3 mL)、1,4-二噁烷 (1 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物添加 K_3PO_4 (221.3 mg，1.04

mmol) 及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (27.05 mg，0.04 mmol)。將混合物在 70°C 於氮氣氣氛下攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：60% - 80%) 純化，得到呈黃色膠狀物之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (化合物 **E8**，200.0 mg)。MS 計算值 1001.4 (MH^+)，實測值 1001.4 (MH^+)。

【0169】 **步驟 8：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-羧酸 (化合物 E9)。**

【0170】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸甲酯 (化合物 **E8**，200.0 mg，0.2 mmol) 於 DCE (5 mL) 中之混合物添加 Me_3SnOH (200.0 mg，1.11 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。添加 EtOAc (10 mL) 及水 (10 mL) 至殘餘物，並分離各層。將水相用 EtOAc (15 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-羧酸 (化合物 **E9**，188.0 mg)。MS 計算值 987.4 (MH^+)，實測值 987.4 (MH^+)。

【0171】 **步驟 9：製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 E10)。**

【0172】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-羧酸 (化合物 **E9**，188.0 mg，0.19 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之混合物添加 DIEA (0.7 mL, 3.81 mmol)、EDCI (550.0 mg，2.87 mmol) 及 HOBt (65.0 mg，0.48 mmol)。在 20°C 攪拌 12 小時後，將反應混合物傾入水 (20 mL) 中並用 EtOAc (20 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：50% - 70%) 純化，得到呈黃色固體之 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **E10**，110.0 mg)。MS 計算值 969.4 (MH^+)，實測值 969.5 (MH^+)。

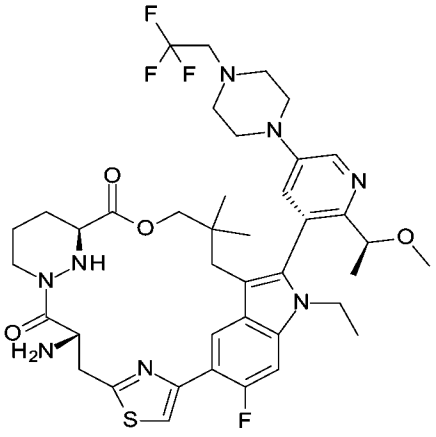
【0173】 **步驟 10：製備 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 E)。**

【0174】 向 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-

1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **E10**，110.0 mg，0.11 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TFA (1.0 mL，12.98 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 1 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。添加 Sat.$NaHCO_3$ aq. (20 mL) 並將混合物用 EtOAc (15 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中間體濃縮，得到呈黃色固體之 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **E**，98.0 mg)。MS 計算值 869.4 (MH^+)，實測值 869.2 (MH^+)。

中間體 F

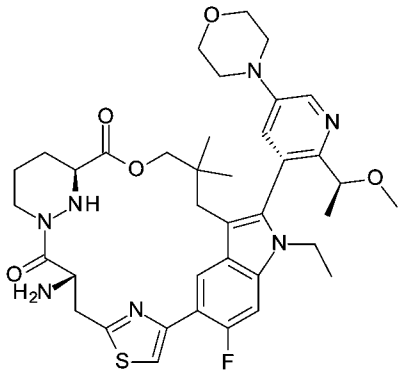
(7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(*20M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



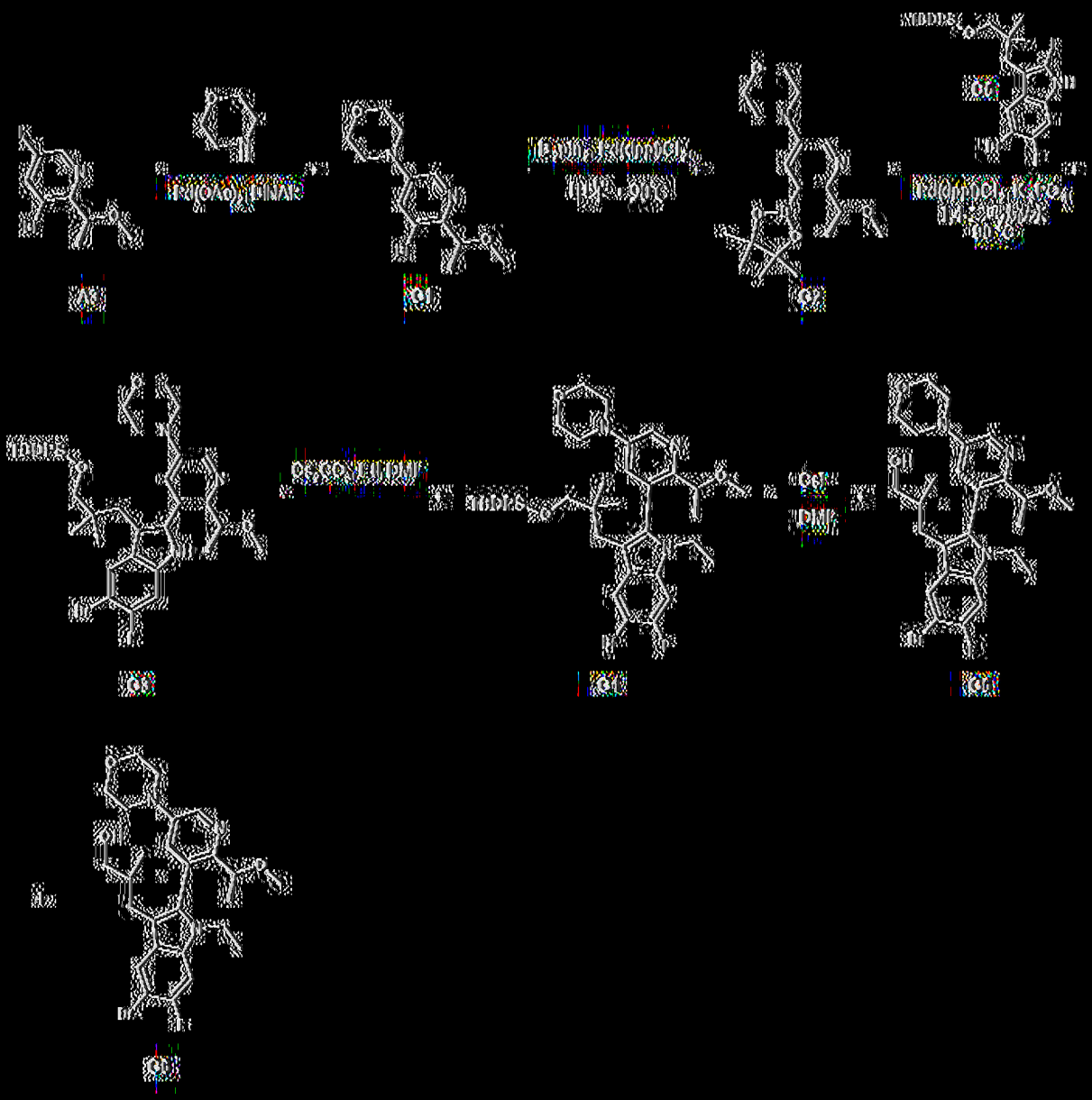
【0175】 類似於中間體 **E** 之製備，標題化合物係藉由使用碘乙烷代替 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯來製備。

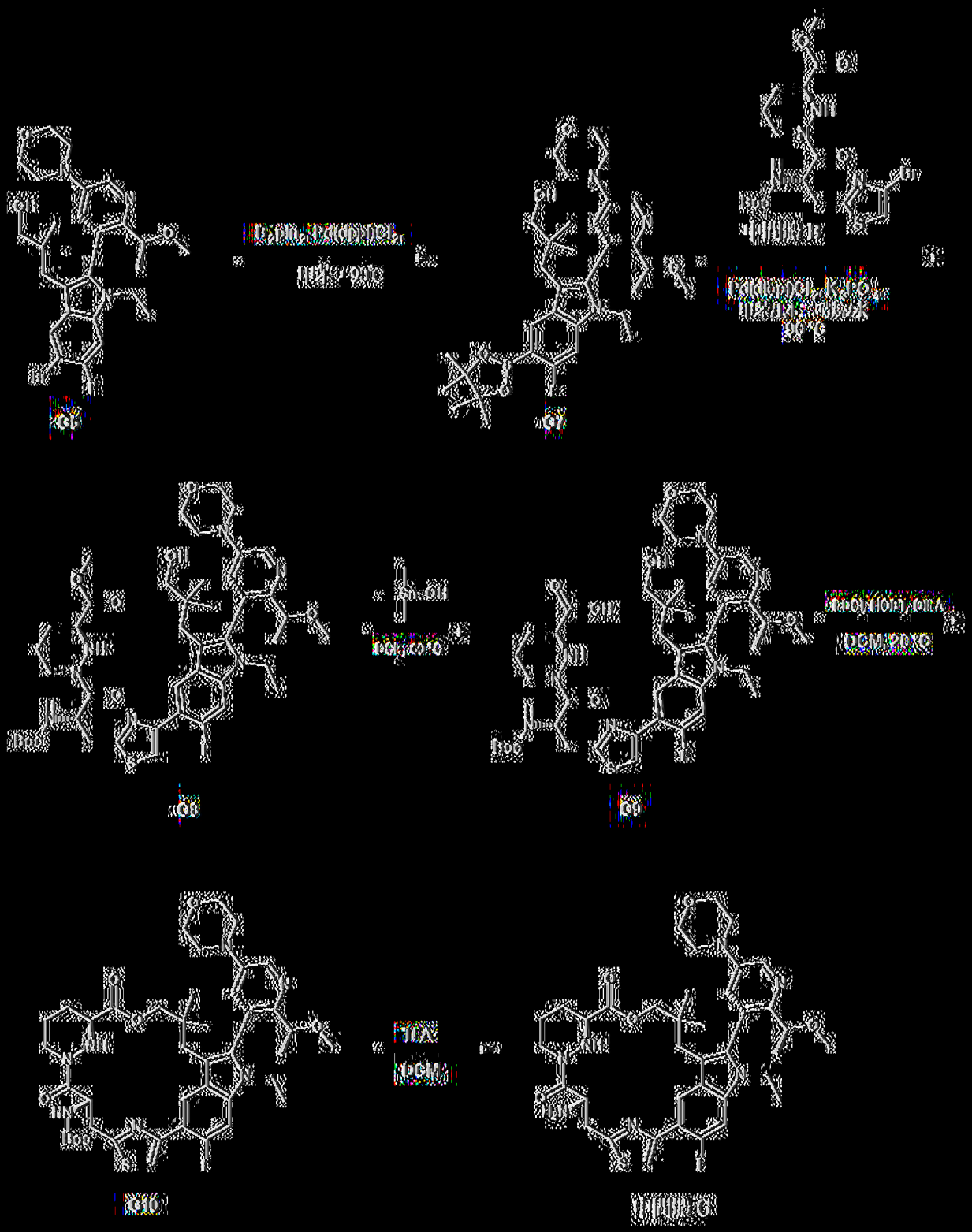
中間體 G

(7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0176】 根據以下方案製備該化合物：





[0177] 步驟 1：製備 4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 G1)

[0178] 向 3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 A3，30 g，87.73 mmol) 及嗎啉 (7.6 g，87.73 mmol) 於甲苯 (450 mL) 中之混合物添加

Cs_2CO_3 (57.2 g，175.45 mmol)、(*R*)-binap (2.7 g，4.39 mmol) 及 $Pd(OAc)_2$ (0.98 g，4.39 mmol)。將反應混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，且將混合物在氮氣氣氛下於 90°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 **G1**，21 g)。MS 計算值 301.1 (MH^+)，實測值 301.1 (MH^+)。

【0179】 **步驟 2：製備 4-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 G2)**

【0180】 向 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 **G1**，21 g，63.3 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (24.0 g，94.63 mmol) 及 KOAc (13.6 g，138.79 mmol) 於甲苯 (500 mL) 中之溶液添加 $Pd(dppf)Cl_2$(4.4 g，6.31 mmol)。將混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，且將混合物在氮氣氣氛下於 90°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，在真空中濃縮濾液，得到呈黃色膠狀物之粗產物 4-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 **G2**，45 g)，其用於下一步。MS 計算值 349.2 (MH^+)，實測值 349.2 (MH^+)。

【0181】 **步驟 3：製備 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 G3）**

【0182】 向 4-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 **G2**，40.6 g，46.65 mmol)、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C5**，31 g，46.65 mmol) 於 1,4-二噁烷 (420 mL) 及水 (80 mL) 中之溶液添加 K_3PO_4 (29.7 g，2.33 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.7 g，0.29 mmol)。藉由用氮氣鼓泡 2 min 使混

合物脫氣，並將反應混合物在 90°C 攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EA 萃取 (200 mL，三次)。將合併之有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G3**，17.2 g)。MS 計算值 758.3 (MH^+)，實測值 758.3 (MH^+)。

【0183】 **步驟 4：製備 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 G4）**

【0184】 在 0°C 向 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-1*H*-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G3**，15 g，19.77 mmol) 於 DMF (300 mL) 中之溶液添加 Cs_2CO_3 (19.3 g，59.3 mmol) 及碘乙烷 (6.16 g，39.53 mmol)。在 20°C 攪拌 16 小時後，將反應混合物傾入水 (200 mL) 中並用 EtOAc (200 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (10 mL，三次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G4**，14.7 g)。MS 計算值 786.3 (MH^+)，實測值 786.4 (MH^+)。

【0185】 **步驟 5：製備 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 G5) 及 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*P*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 G6)**

【0186】 向 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G4**，14.7 g，18.68 mmol) 於 DMF (160 mL) 中之溶液添加氟化銫 (14.2 g，93.41 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，向反應混合物添加 EtOAc (300 mL) 及水 (300 mL) 並分離各層。將水相用 EtOAc (200 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL，四次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色泡沫狀物之 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5--N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G5**，6 g，較快溶析) 及呈無色泡沫狀物之 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*P*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5--N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G6**，4.5 g，較慢溶析)。化合物 **G5**：MS 計算值 548.2 (MH^+)，實測值 548.2 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 5H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【0187】 **化合物 G5 的 X 射線結晶學分析**

【0188】 化合物 **G5** 之絕對構型結構係藉由其單晶之 X 射線結晶學分析而確認。(圖 1)。

【0189】 **步驟 6：製備 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮 (化合物 G7)**

【0190】 向 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G5**，6 g，10.94 mmol)、雙

(頻哪醇)二硼 (4.2 g，16.41 mmol) 於甲苯 (60 mL) 中之溶液添加乙酸鉀 (2.7 g，27.35 mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.8 g，1.09 mmol)。藉由用氮氣鼓泡 5 min 使反應混合物脫氣，然後在 90°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G7**，4.5 g)。MS 計算值 596.4 (MH^+)，實測值 596.4 (MH^+)。

【0191】 **步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (化合物 G8)**

【0192】 向 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G7**，4.5 g，7.56 mmol) 及 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧羰基胺基)丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**，3.6 g，7.56 mmol) 於甲苯 (45 mL)、1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (15 mL) 中之混合物添加 K_3PO_4 (4.0 g，18.89 mmol) 及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (492.5 mg，0.75 mmol)。將混合物在 70°C 於氮氣氣氛下攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮，得到殘餘物 。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (化合物 **G8**，3.8 g)。MS 計算值 866.4 (MH^+)，實測值 866.4 (MH^+)。

【0193】 **步驟 8：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-羧酸 (化合物 G9)**

【0194】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-甲酸甲酯 (化合物 **G8**，3.8 g，4.39 mmol) 於 DCE (76 mL) 中之混合物添加 Me_3SnOH (3.2 g，17.55 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 48 小時。將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。添加 EtOAc (200 mL) 及水 (100 mL) 至殘餘物，並分離各層。將水相用 EtOAc (150 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-羧酸 (化合物 **G9**，3.7 g)。MS 計算值 852.4 (MH^+)，實測值 852.4 (MH^+)。

【0195】 **步驟 9：製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 G10)**

【0196】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啡-3-羧酸 (化合物 **G9**，2.5 g，2.93 mmol) 於 DCM (250 mL) 中之混合物添加 DIEA (7.58 mL，58.68 mmol)、EDCI (8.4 g，44.01 mmol) 及 HOBt (991.2 mg，0.91 mmol)。在 20°C 攪拌 12 小時後，將反應混合物傾入水 (100 mL) 中並用 EtOAc (100 mL，三次) 萃取。將合

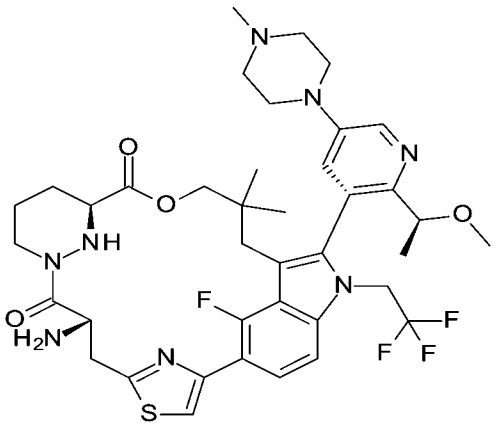
併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析純化得到呈黃色油狀物之 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **G10**，1.2 g)。MS 計算值 834.4 (MH^+)，實測值 834.4 (MH^+)。

【0197】 **步驟 10：製備 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 G)**

【0198】 向 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **G10**，1.2 g，1.44 mmol) 於 DCM (12 mL) 中之溶液添加 TFA (6.0 mL)。將混合物在 20°C 攪拌 3 小時。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。添加 Sat.$NaHCO_3$ aq. (60 mL) 並將混合物用 EtOAc (80 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色固體之 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **G**，1 g)。MS 計算值 734.3 (MH^+)，實測值 734.3 (MH^+)。

中間體 H

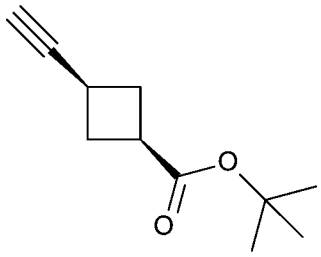
(7*S*,13*S*)-7-胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



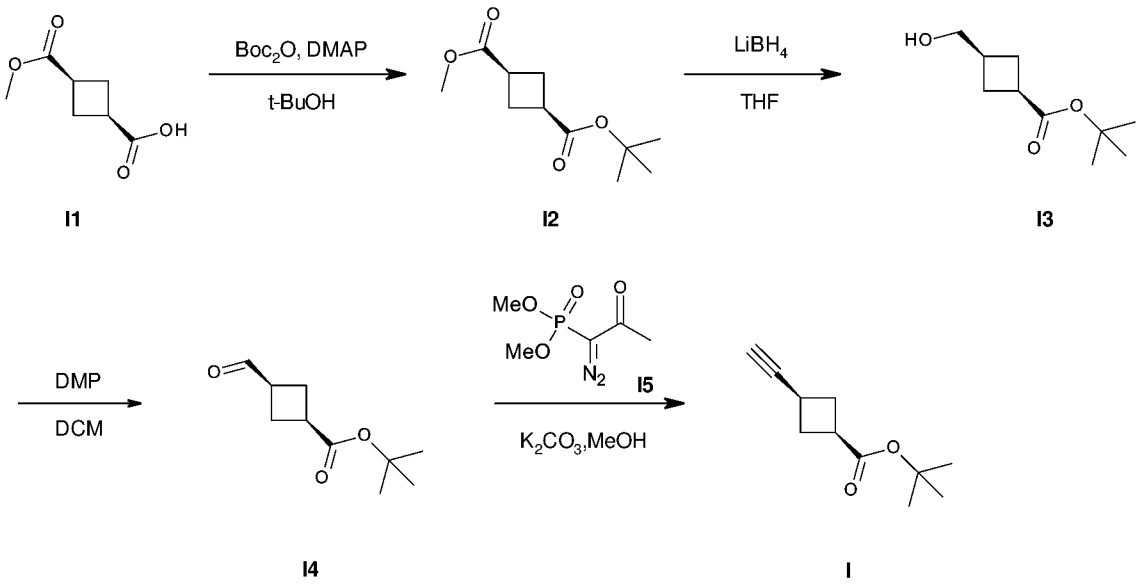
【0199】 類似於中間體 **C** 之製備，標題化合物係藉由使用 5-溴-4-氟-1*H*-吲哚代替 5-溴-6-氟-1*H*-吲哚 (化合物 **C2**) 來製備。

中間體 I

***順*-3-乙炔基環丁烷甲酸三級丁酯**



【0200】 根據以下方案製備該化合物：



【0201】 **步驟 1：製備*順*-環丁烷-1,3-二甲酸 O_1-三級丁基 O_3-甲酯 (化合物 I2)**

【0202】 向*順*-3-甲氧基羰基環丁烷甲酸 (化合物 **I1**，25.0 g，158.08 mmol) 及 DMAP (38.6 g，316.16 mmol) 於三級丁醇 (450 mL) 中之混合物逐滴添加於三級丁醇 (50 mL) 中之 Boc_2O (37.9 g，173.89 mmol) 。在 25°C 攪拌 0.5 h 後，將反應混合物用水 (150 mL) 稀釋，用 EtOAc (150 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱 (EtOAc 於 PE 中＝5%～10%) 純化，得到呈無色液體之*順*-環丁烷-1,3-二甲酸O_1-三級丁基O_3-甲酯 (化合物 **I2**，29.0 g)。MS 計算值 215.1 (MH^+)，實測值 215.1 (MH^+)。

【0203】 **步驟 2：製備*順*-3-(羥基甲基)-環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 I3)**

【0204】 在 0°C 於氮氣氣氛下向*順*-環丁烷-1,3-二甲酸O_1-三級丁基O_3-甲酯 (化合物 **I2**，29.0 g，140.02 mmol) 於 THF (290 mL) 中之混合物添加硼氫化鋰 (9.2 g，420.05 mmol)。在 25°C 攪拌2小時後，向反應混合物添加 EtOAc (800 mL) 及 水 (200 mL) 並分離各層。將水相用 EtOAc (300 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得

到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱 (EtOAc 於 PE 中＝10%～30%) 純化，得到呈無色液體之*順*-3-(羥基甲基)-環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 **I3**，19 g)。MS 計算值 186.1 (MH^+)，實測值 186.1 (MH^+)。

【0205】 **步驟 3：製備*順*-3-甲醯基環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 I4)**

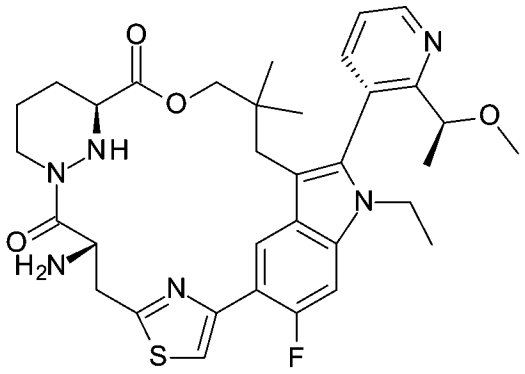
【0206】 在0°C 向*順*-3-(羥基甲基)-環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 **I3**，19.0 g，102.01 mmol) 於 DCM (230 mL) 中之混合物添加 DMAP (51.9 g，122.42 mmol)。在 25°C 攪拌1 h 後，過濾反應混合物。將濾液在真空中濃縮並藉由矽膠管柱 (EtOAc 於 PE 中＝5%～20%) 純化，得到呈無色油狀物之*順*-3-甲醯基環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 **I4**，15.0 g)。MS 計算值 184.1 (MH^+)，實測值 184.1 (MH^+)。

【0207】 **步驟 4：製備*順*-3-乙炔基環丁烷甲酸三級丁酯 (中間體 I)**

【0208】 在 0°C 向*順*-3-甲醯基環丁烷甲酸三級丁酯 (化合物 **I4**，15.0 g，81.42 mmol) 及碳酸鉀 (22.5 g，162.84 mmol) 於甲醇 (200 mL) 中之混合物添加 (1-重氮基-2-側氧丙基)-膦酸二甲酯 (化合物 **I5**，23.5 g，122.13 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 3 h。將反應混合物在真空中濃縮以去除溶劑並用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並將濾液在真空下濃縮，得到殘餘物。將所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈無色油狀物之*順*-3-乙炔基環丁烷甲酸三級丁酯 (中間體 **I**，7g)。MS 計算值 180.1 (MH^+)，實測值 180.1 (MH^+)。

中間體 J

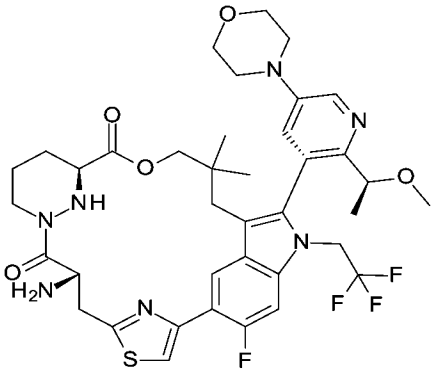
(7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0209】 類似於中間體 **G** 之製備，標題化合物係藉由使用 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶 (化合物 **A1**) 代替 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉 (化合物 **G1**) 來製備。

中間體 K

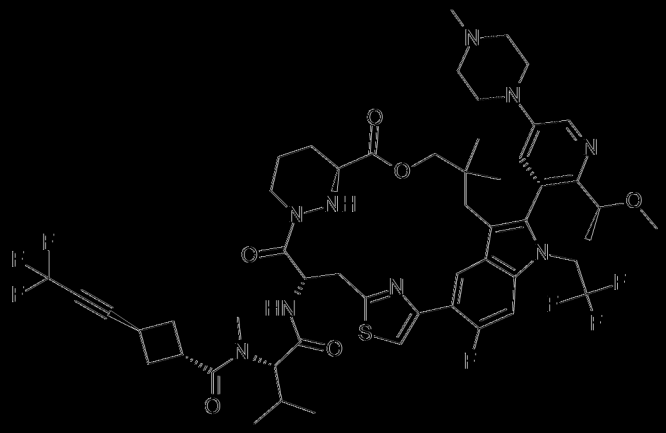
(7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



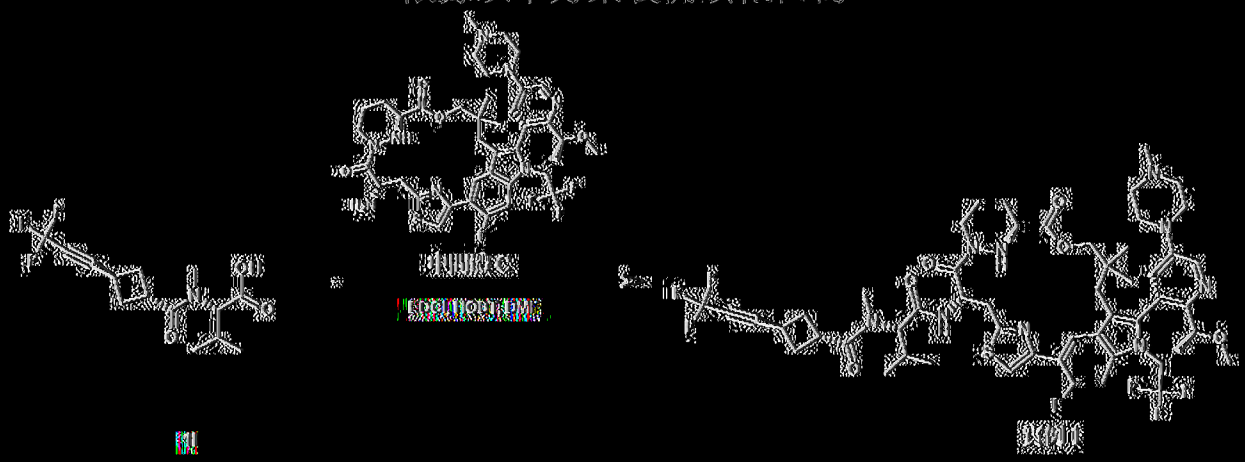
【0210】 類似於中間體 **G** 之製備，標題化合物係藉由使用 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯代替碘乙烷來製備。

實例 1

***反*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**



根據以下方案製備該化合物：

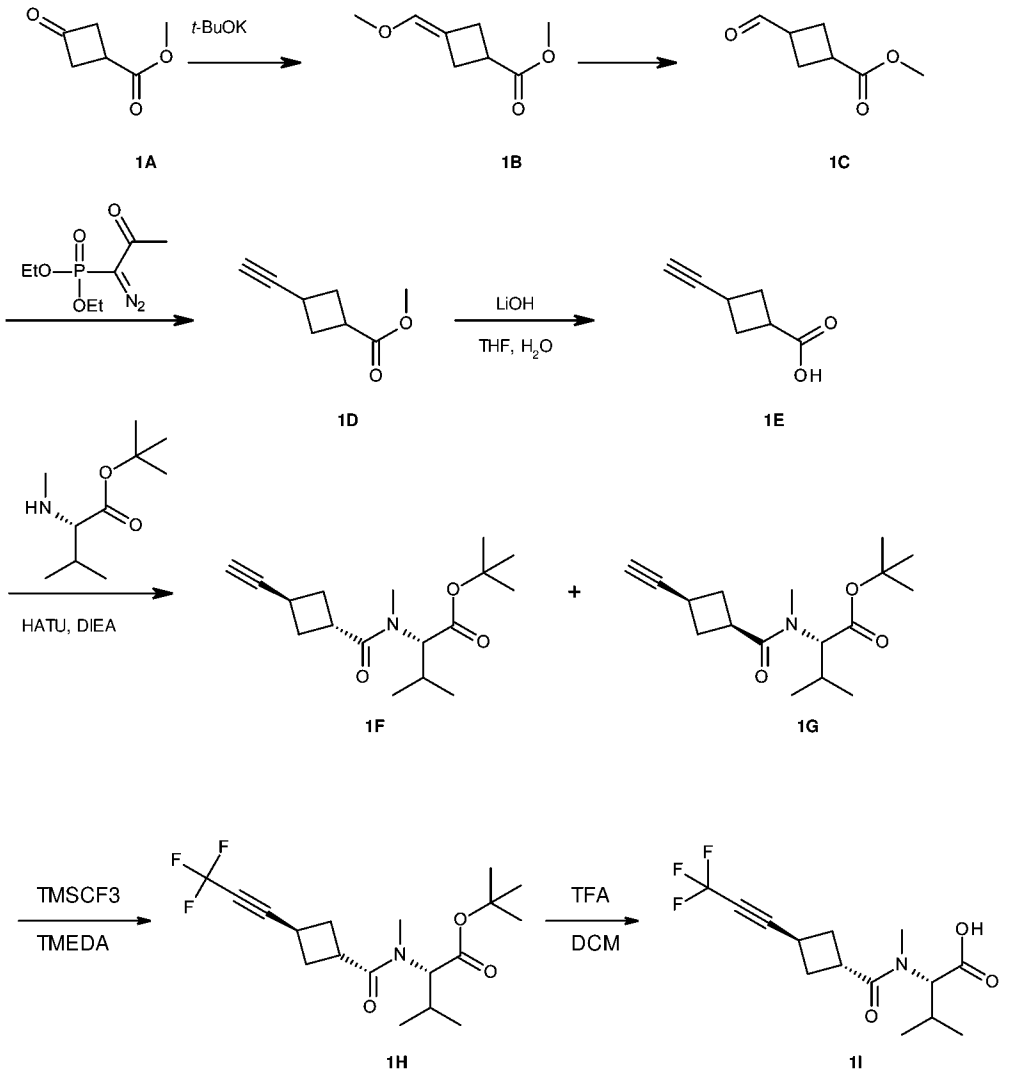


[0211] 步驟 1：製備(*N*-((1*S*)-1-((7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-((1*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜-三環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基胺甲醯基)-2-甲基丙基)-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺

[0212] 在 0°C 向(2*S*)-3-甲基-2-(甲基[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷]甲醯胺基)丁酸(化合物 1I，70.0 mg，0.23 mmol)、(7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-((1*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜-三環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中間體 C，100.0 mg，0.12 mmol)、EDCI (50.0 mg，0.26 mmol) 及 DIEA (0.1 mL，0.62 mmol) 於 DMF (2

mL) 中之溶液添加 HOBT (34.0 mg，0.25 mmol)。在 16℃ 攪拌1 h 後，將反應混合物傾入水 (20 mL) 中，並用 EtOAc (20 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將所得殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈灰白色固體之 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺 (實例 **1**，34.8 mg)。MS 計算值 1088.5 (MH^+)，實測值 1088.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 5.72 - 5.65 (m, 1H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.86 (m, 2H), 3.82 - 3.56 (m, 5H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 6H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.65 - 2.16 (m, 6H), 2.05 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 5H), 0.91 - 0.82 (m, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm。

【0213】 根據以下流方案備化合物 **1I**：



【0214】 **步驟 1：製備 3-(甲氧基亞甲基)環丁烷甲酸甲酯 (化合物 1B)**

【0215】 在 0°C 向 (甲氧基甲基)三苯基氯化磷 (267.5 g，780.46 mmol) 於 THF (1.6 L) 中之溶液緩慢添加三級丁醇鉀 (87.6 g，780.46 mmol) 並溫熱至 20°C。1.5 小時後，將 3-側氧環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1A**，50.0 g，390.23 mmol) 添加至反應混合物。在 70°C 攪拌 3 小時後，將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。將 PE 於 EtOAc 中之混合溶液 (10:1，1.1 L) 添加至殘餘物。在 20°C 攪拌 0.5 h 後，將懸浮液過濾，並在真空下濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：0% - 10%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-(甲氧基亞甲基)環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1B**，18.0 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯

仿-*d*) δ: 5.85 - 5.79 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.29 - 3.09 (m, 1 H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2 H) ppm。

【0216】 **步驟 2：製備 3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 1C)**

【0217】 向 3-(甲氧基亞甲基)環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1B**，26.0 g，166.47 mmol) 於 DCM (300 mL) 及 水 (30 mL) 中之溶液添加 TFA (26.0 mL)。將反應混合物在 20°C 攪拌 3 小時。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (600 mL)，然後用 DCM (100 mL，三次) 萃取。將有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1C**，18.0 g，126.63 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 9.84 - 9.52 (m, 1 H), 3.75 - 3.63 (m, 3 H), 3.32 - 3.20 (m, 1 H), 3.18 - 3.07 (m, 1 H), 2.67-2.38 (m, 4 H) ppm。

【0218】 **步驟 3：製備 3-乙炔基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 1D)**

【0219】 向 3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1C**，10.0 g，70.35 mmol) 於甲醇 (120 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且然後將 (1-重氮基-2-側氧丙基)磷酸二甲酯 (21.0 g，109.31 mmol) 及碳酸鉀 (20.0 g，144.71 mmol) 添加至反應混合物。在 20°C 攪拌 3 小時後，向反應混合物添加 H_2O (150 mL)，且然後用 PE (60 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：0% 至 25%) 純化，得到呈無色油狀物之 3-乙炔基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1D**，6.0 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.75 - 3.62 (m, 3 H), 3.42 - 3.21 (m, 1 H), 3.07 - 2.89 (m, 1 H), 2.65 - 2.33 (m, 4 H), 2.23 - 2.17 (m, 1 H) ppm。

【0220】 **步驟 4：製備 3-乙炔基環丁烷甲酸 (化合物 1E)**

【0221】 在 0°C 向 3-乙炔基環丁烷甲酸甲酯 (化合物 **1D**，6.0 g，43.43 mmol) 於 THF (10 mL) 及水 (30 mL) 中之溶液添加氫氧化鋰 (3.6 g，86.86

mmol)，且然後將溶液在 20°C 攪拌 3 小時。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮以去除 THF，然后添加 H_2O (60 mL) 並用 MTBE (30 mL) 萃取。棄去 MTBE 相並用 HCl aq. (1 N，60 mL) 將水相之 pH 酸化至 pH=5，並用 EtOAc (60 mL，三次) 萃取該水相。將合併之有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之 3-乙炔基環丁烷甲酸 (化合物 **1E**，3.8 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 12.14 - 9.87 (m, 1 H), 3.36 - 3.15 (m, 1 H), 3.10 - 2.95 (m, 1 H), 2.68 - 2.53 (m, 2 H), 2.51 - 2.35 (m, 2 H), 2.22 (dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, 1 H) ppm。

【0222】 **步驟 5：製備*反*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 1F) 及*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 1G)**

【0223】 向 3-乙炔基環丁烷甲酸 (化合物 **1E**，3.8 g，30.61 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液添加 DIEA (19.0 mL，114.96 mmol)、HATU (14.3 g，37.48 mmol)。在 0°C 攪拌10 min 後，將 (2S)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸三級丁酯 (5.7g，30.44 mmol) 添加至反應混合物。將反應混合物在 0°C 再攪拌 1 h。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (120 mL)，然後用 EtOAc (40 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：9 % - 16 %) 及製備型 HPLC (色譜柱：Welch Ultimate XB-CN 250 × 50 × 10 μm；移動相：己烷-EtOH (0.1% FA)；B%：1 % - 20 %，15 min) 純化，得到呈黃色油狀物之*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**，較快溶析，3 g)，及呈黃色油狀物之*反*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1F**，較慢溶析，2 g)。

【0224】 *順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**，峰 **1**)。MS 計算值 294.2 (MH^+)，實測值 294.1 (MH^+)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 4.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.5 H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5 H), 3.27 - 3.11 (m, 1 H), 3.01 - 2.91 (m, 1 H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.59 - 2.40 (m, 4 H), 2.25 - 2.12 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.00 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 3 H), 0.84 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 3 H) ppm。化合物 **1G** 之立體化學係藉由 2D-NMR 而確認。

【0225】 *反*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1F**，峰 **2**)。MS 計算值 294.2 (MH^+)，實測值 294.1 (MH^+)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 4.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.5 H), 3.69 - 3.46 (m, 1.5 H), 3.11 - 3.01 (m, 1 H), 2.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 2.73 - 2.60 (m, 2 H), 2.40 - 2.27 (m, 2 H), 2.25 - 2.11 (m, 2 H), 1.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 9 H), 1.01 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 3 H), 0.84 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3 H) ppm。化合物 **1F** 之立體化學係藉由 2D-NMR 而確認。

【0226】 **步驟 6：製備*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 1H)**

【0227】 在 25°C 於氬氣氣氛下，將 CuI (408.9 mg，2.15 mmol)、K_2CO_3 (593.5 mg，4.29 mmol) 及 TMEDA (249.5 mg，2.15 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之懸浮液攪拌 20 min。將 $TMSCF_3$ (407.1 mg，2.86 mmol) 添加至反應並將反應混合物在氬氣氣氛下攪拌 10 min。將 $TMSCF_3$ (407.09 mg，2.86 mmol) 及*反*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1F**，420.0 mg，1.43 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液添加至反應中。將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min，並使其溫熱至 25°C。在 25°C 再攪拌 12 小時後，向反應混合物添加 H_2O (30 mL)，然後用 EtOAc (10 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由反相層析及製備型 HPLC 純化，得到呈黃色油狀物之*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲

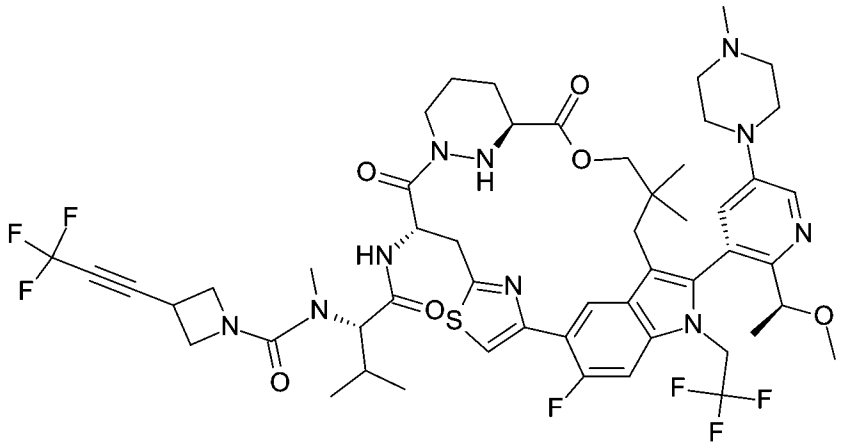
基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **1H**，80.0 mg)。MS 計算值 362.2 (MH^+)，實測值 362.1 (MH^+)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 4.80 (d, *J* =10.0 Hz, 0.5 H), 3.62 - 3.46 (m, 1.5 H), 3.28 - 3.13 (m, 1 H), 2.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H), 2.82 - 2.67 (m, 2 H), 2.48 - 2.38 (m, 2 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 9 H), 1.05 - 0.98 (m, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm。

【0228】 **步驟 7：製備*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 1I)**

【0229】 向*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **1H**，80.0 mg，0.22 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TFA (1.0 mL)，並將混合物在 20°C 攪拌 1 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**，80.0 mg)，其直接用於下一步中。MS 計算值 306.0 (MH^+)，實測值 306.0 (MH^+)。

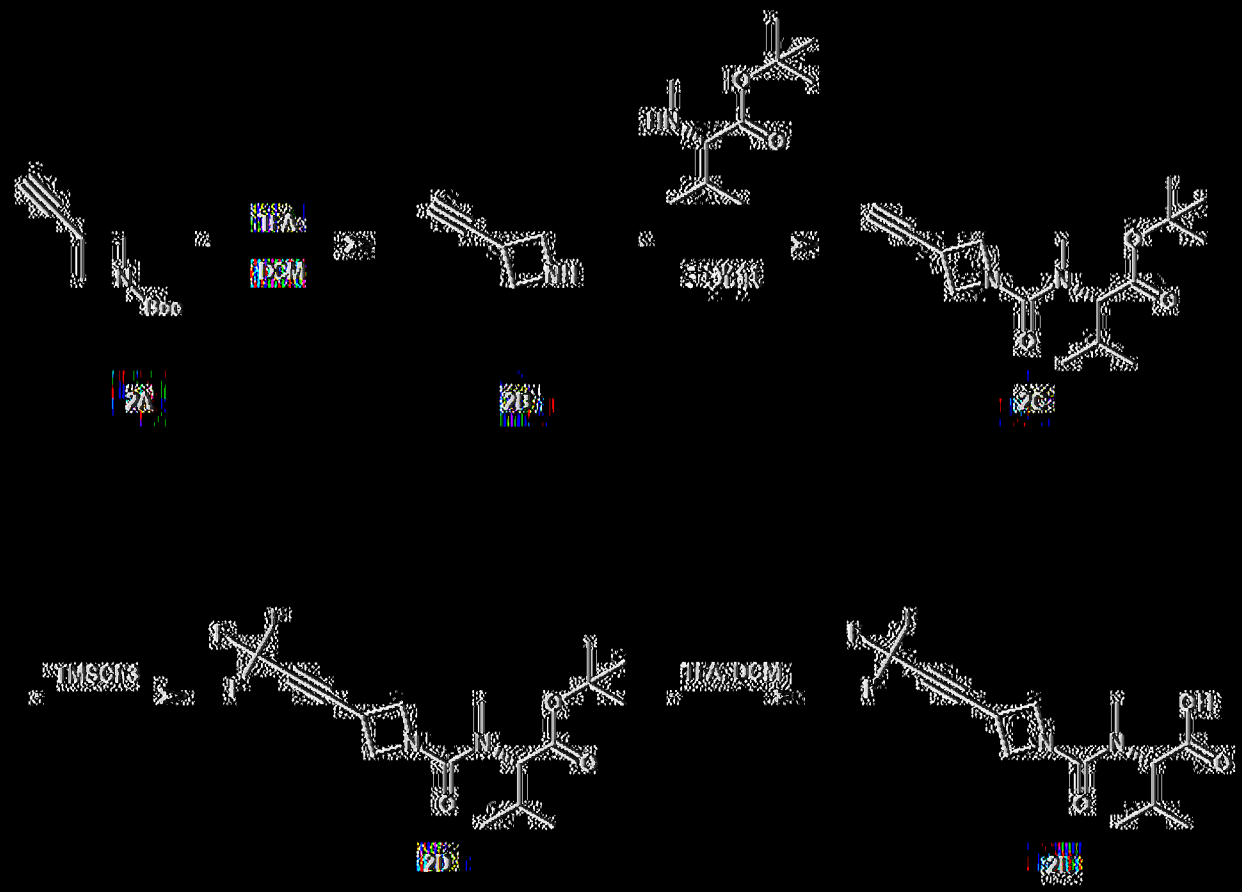
實例 2

***N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺**



【0230】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2S)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **2** (78.9 mg)。MS 計算值 1089.5 (MH^+)，實測值 1089.7 (MH^+).^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 5.71 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.23 - 5.13 (m, 1 H), 4.47 - 4.38 (m, 2 H), 4.37-4.11 (m, 6 H), 4.10 - 3.93 (m, 3 H), 3.81 - 3.77 (m, 1 H), 3.76 - 3.59 (m, 4 H), 3.47 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.29 - 3.23 (m, 2 H), 3.19 - 3.10 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.57 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.25 - 2.16 (m, 2 H), 2.01 - 1.92 (m, 1 H), 1.87 - 1.77 (m, 1 H), 1.70 - 1.58 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.39 - 1.25 (m, 1 H), 1.00 - 0.85 (m, 10 H), 0.44 (s, 3 H) ppm。

【0231】 根據以下流方案備化合物 **2E**：



[0232] 步驟 1：製備 3-乙炔基四氫吡啶 (化合物 2B)

[0233] 向 3-乙炔基四氫吡啶-1-甲酸 三級」酯 (化合物 2A，3.5 g，19.31 mmol) 於 DCM (36 mL) 中之溶液添加 TFA (17.7 g，155.76 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌 1 h。反應完成後，將反應混合物蒸發，與 DCM (20 mL) 共蒸發 3 次，得到呈黃色油狀物之 3-乙炔基四氫吡啶 (化合物 2B，3.5g，粗製物，TFA 鹽)，其不經純化直接即用於下一步中。

[0234] 步驟 2：製備 (2S)-2-[(3-乙炔基四氫吡啶-1-基)甲基]-4-甲基-戊酸 三級」酯 (化合物 2C)

[0235] 向 (2S)-3-甲基-2-(甲基胺基)」酸 三級」酯 (3.7 g，19.76 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之混合物添加 DIEA (8.5 mL，48.8 mmol) 及 溴氣 (2.1 g，7.08 mmol)。在 0°C 攪拌 10 min 後，將 3-乙炔基四氫吡啶；2,2,2-三氟乙酸 (化合物 2B，3.5 g，17.94 mmol) 及 DIEA (13.0 mL，74.64 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之混合物添加至反應。將所得混合物在 20°C 下攪拌 1 h。反應完成後，向反

應混合物添加 sat. $NaHCO_3$ aq.(500 mL)，且然後用 EtOAc (100 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (600 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：11 % - 25 %) 純化，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-[(3-乙炔基四氫吖唉-1-羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **2C**，3.2 g)。MS 計算值 239.2 ($M-C_4H_9+H^+$)，實測值 239.0 ($M-C_4H_9+H^+$)。

【0236】 **步驟 3：製備 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 2D)**

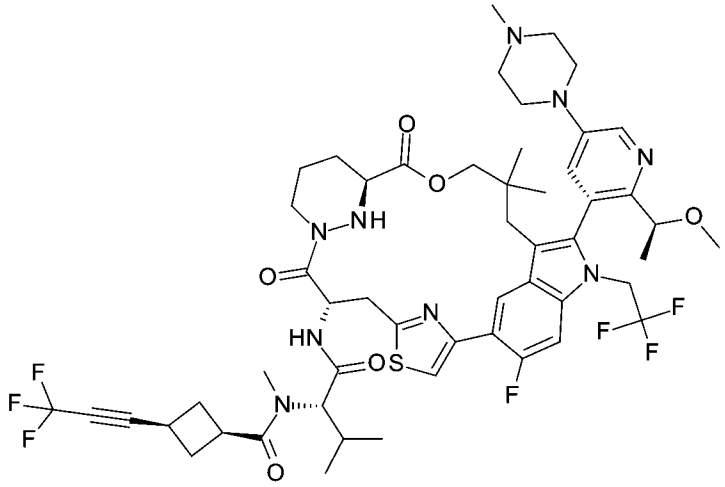
【0237】 將 CuI (1.5 g，8.15 mmol)、碳酸鉀 (2.3 g，16.34 mmol) 及 TMEDA (947.3 mg，8.15 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之混合物在 20°C 於氬氣氣氛下攪拌 20 min。將 $TMSCF_3$ (1.5 g，10.87 mmol) 添加至反應混合物，且然後在 20°C 攪拌 20 min。將 (2*S*)-2-[(3-乙炔基四氫吖唉-1-羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **2C**，1.6 g，5.43 mmol) 及 $TMSCF_3$ (1.5 g，10.87 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之混合物添加至反應混合物中。在 20°C 於氬氣氣氛下再攪拌 12 小時後，向反應混合物添加 H_2O (100 mL)，然後用 EtOAc (30 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：11 % to 25 %) 純化並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由反相 HPLC 再次純化，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **2D**，600.0 mg)。MS 計算值 307.2 ($M-C_4H_9+H^+$)，實測值 307.1 ($M-C_4H_9+H^+$)。

【0238】 **步驟 4：製備 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 2E)**

【0239】 向 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **2D**，300.0 mg，0.83 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液添加 TFA (2.6 g，23.36 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌 1 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物與 DCM (6 mL，三次) 共蒸發，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**，250.0 mg)，其不經純化即直接用於下一步中。MS 計算值 307.1 (MH^+)，實測值 307.0 (MH^+)。

實例 3

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**



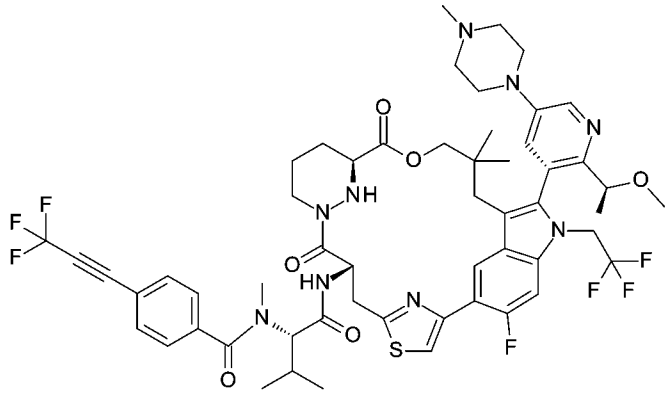
【0240】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **3** (202.7 mg)。MS 計算值 1088.5 (MH^+)，實測值 1088.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J

= 2.8 Hz 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 2H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.43 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.95 (m, 5H), 0.90 - 0.83 (m, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm。

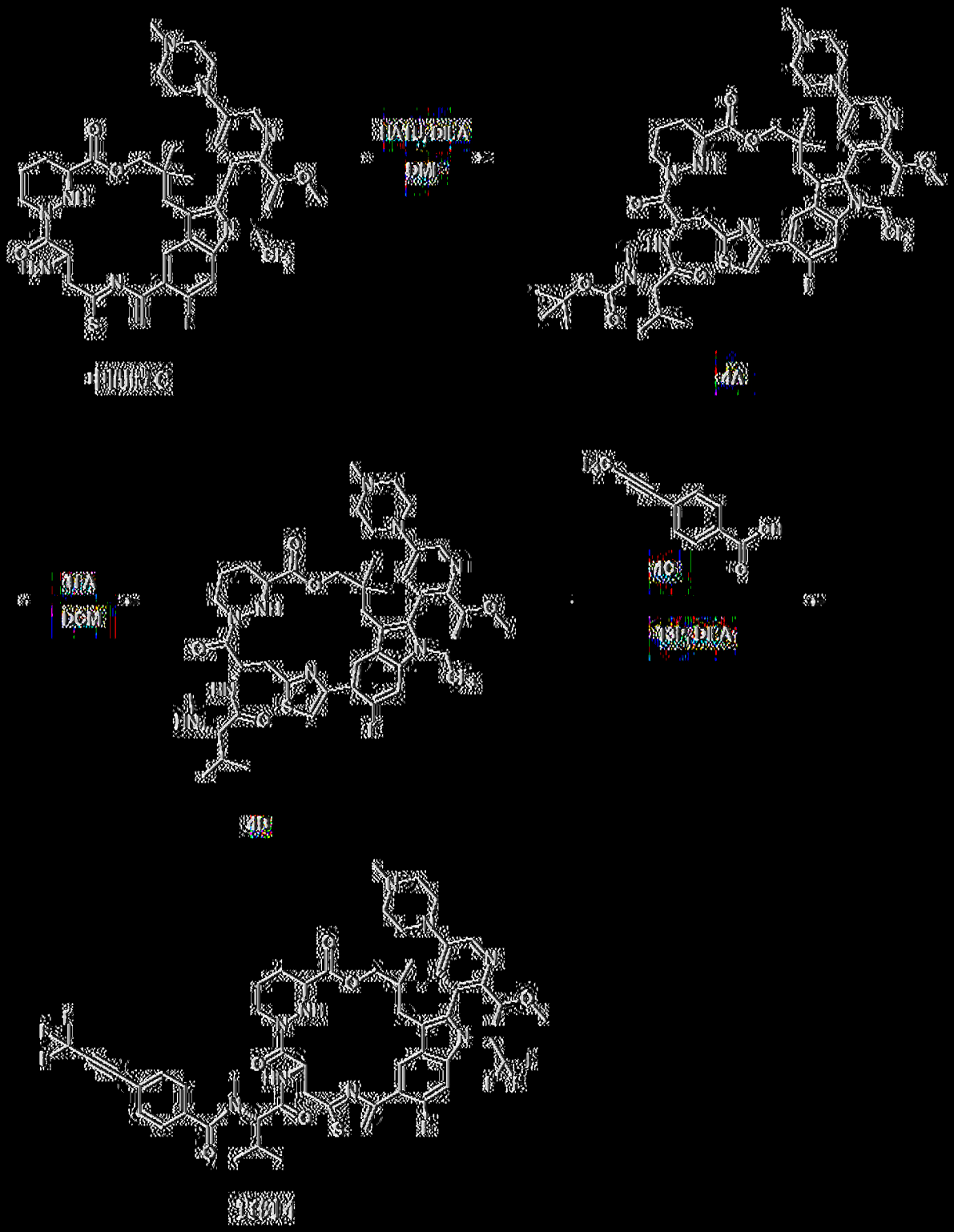
【0241】 類似於化合物 **1I** 之製備，化合物 **3B** 係藉由使用*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**) 代替*反*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1F**) 來製備。

實例 4

_N_-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-_N_-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺



根據以下方案製備該化合物：



[0242] 步驟 1：製備 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基

1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯 (化合物 4A)

【0243】 向 BOC-*N*-ME-VAL-OH (93.8 mg，0.41 mmol) 及 DIEA (0.2 mL，0.94 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物添加 HATU (154.3 mg，0.41 mmol) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**，250.0 mg，0.31 mmol)。在 15°C 攪拌 1 h 後，將反應混合物藉由反相層析純化，得到呈黃色固體之 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **4A**，300.0 mg)。MS 計算值 1014.4 (MH^+)，實測值 1014.3 (MH^+)。

【0244】 **步驟 2：製備 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺 (化合物 4B)**

【0245】 向 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **4A**，300.0 mg，0.3 mmol) 於 DCM (6 mL) 中之混合物添加 TFA (4.0 mL)。在 15°C 攪拌 0.5 h 後，將反應混合物在真空中濃縮，得到殘餘物。

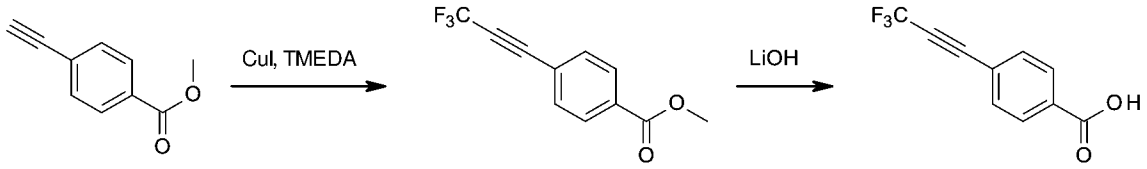
將所得殘餘物用 sat. $NaHCO_3$ aq. (30 mL) 稀釋，用 EtOAc (20 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺 (化合物 **4B**，270.0 mg)，其直接用於下一步中。MS 計算值 914.4 (MH^+)，實測值 914.3 (MH^+)。

【0246】 **步驟 3：製備 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺 (實例 4)**

【0247】 向 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺 (化合物 **4B**，210 mg，0.23 mmol) 及 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**，49.2 mg，0.23 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液添加 DIEA (0.1 mL，0.38 mmol) 及 T_3P (146.2 mg，0.23 mmol)。在 20°C 攪拌 0.5 小時後，將反應混合物添加至水 (40 mL) 中，並用 EtOAc (30 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL，三次) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈灰白色固體之 *N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-

8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺 (實例 **4**，9.8 mg)。MS 計算值 1110.4 (MH^+)，實測值 1110.6 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.69 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 5H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.46 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.53 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 6.0Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 6.4Hz, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.48- 0.41 (m, 3H) ppm。

【0248】 根據以下方案製備化合物 4B：



4D **4E** **4C**

【0249】 **步驟 1：製備 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯 (化合物 8B)**

【0250】 將碘化銅(I) (1.8 g，9.37 mmol)、碳酸鉀 (2.6 g，18.77 mmol)、TMEDA (1.1 g，9.37 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之懸浮液在 20°C 於氬氣氣氛下攪拌。攪拌 20 min 後，向反應混合物添加 $TMSCF_3$ (1.8 g，12.49 mmol)。將 4-乙炔基苯甲酸甲酯 (化合物 **4D**，1.0 g，6.24 mmol) 及 $TMSCF_3$ (1.8g，12.49 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物緩慢添加至反應混合物，且然後將其在 20°C 於氬氣氣氛下再攪拌 12 小時。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (200 mL)，並用 EtOAc (80 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將所得殘餘物藉由管柱

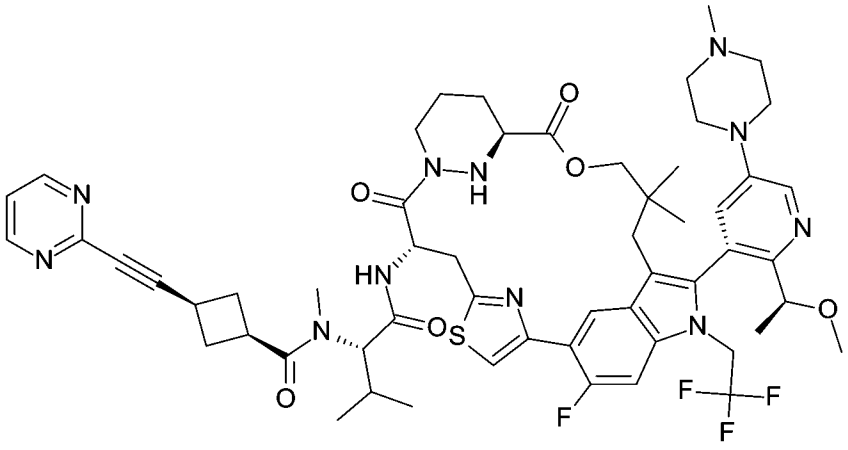
層析 (SiO_2，EtOAc 於 PE 中：0%-95%) 純化，得到呈無色固體之 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯 (化合物 **4D**，233.0 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.08 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 3.95 (s, 3H) ppm。

【0251】 **步驟 2：製備 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 4C)**

【0252】 向 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸甲酯 (化合物 **4D**，180.0 mg，0.79 mmol) 於 THF (1 mL)、水 (1 mL) 中之溶液添加氫氧化鋰單水合物 (69.5 mg，1.66 mmol)。將混合物於 20 °C 攪拌 1 小時。反應完成後，將反應混合物之 pH 用 1M HCl 水溶液調整至 6，並將其用 EtOAc (10 mL，三次) 萃取。將合併之有機層在真空下濃縮，得到呈白色固體之 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**，168.0 mg)，其直接用於下一步中。

實例 5

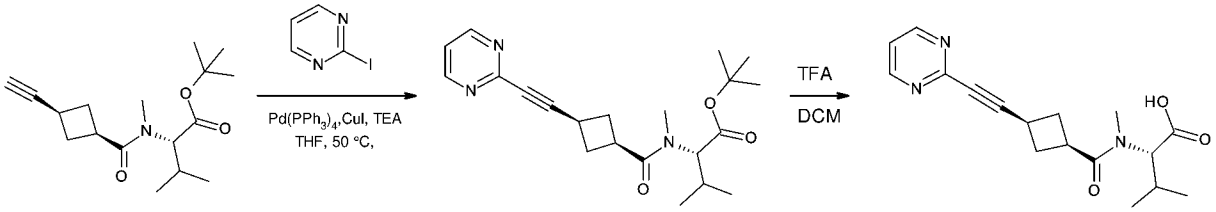
***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷甲醯胺**



【0253】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **5B**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 來製

備。獲得呈黃色固體之實例 **4** (1.3 mg)。MS 計算值 1098.5 (MH^+)，實測值 1098.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.74 - 8.64 (m, 2H), 8.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.13 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 4H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 3H), 1.17 (br dd, *J* = 6.9, 19.4 Hz, 2H), 1.06 (br d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.11 - 0.76 (m, 5H) ppm。

【0254】 根據以下方案製備化合物 **5B**：



1G **5A** **5B**

【0255】 **步驟 1：製備 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 5A)**

【0256】 向*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**，100.0 mg，0.34 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液添加三乙胺 (0.2 mL，1.02 mmol)、2-碘嘧啶 (70.2 mg，0.34 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (39.4 mg，0.03 mmol) 及 CuI (6.5 mg，0.03 mmol)。將反應混合物脫氣並用氮氣吹掃三次，並在 50°C 攪拌 1 h。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (60 mL)，然後用 EtOAc (40 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經

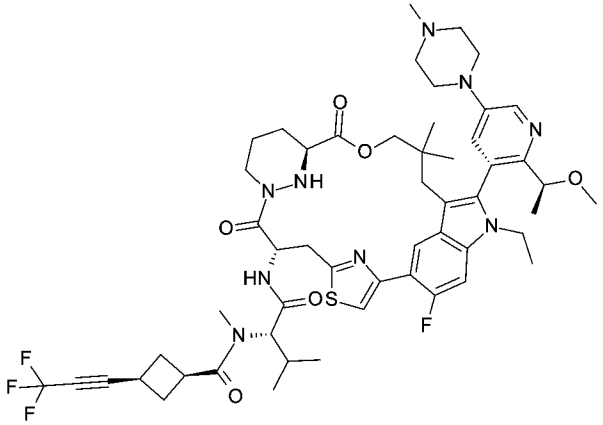
Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **5A**，60 mg)。MS 計算值 372 (MH^+)，實測值 372 (MH^+)。

【0257】 **步驟 2：製備 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 5B)**

【0258】 向 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸三級丁酯 (化合物 **5A**，60.0 mg，0.16 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TFA (0.2 mL)。在 20°C 攪拌 1 h 後，將反應混合物在真空中濃縮，得到 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[*順*-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **5B**，50 mg)。將粗製物用於下一步中。MS 計算值 316 (MH^+)，實測值 316 (MH^+)。

實例 6

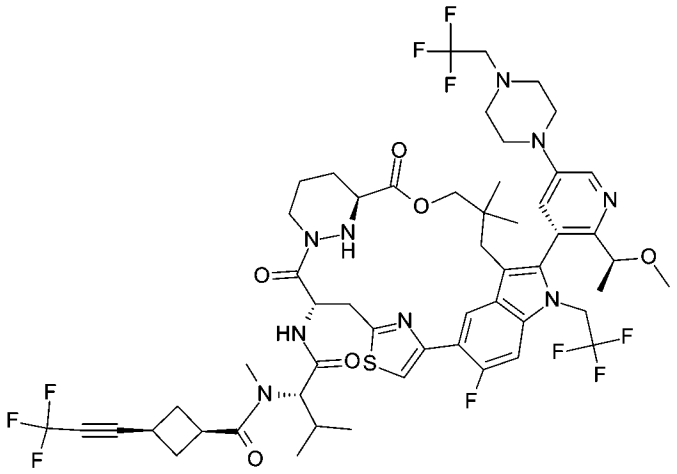
***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-甲基哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**



【0259】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **D**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **6** (32.2 mg)。MS 計算值 1034.5 (MH^+)，實測值 1034.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 5.78 - 5.67 (m, 1 H), 4.78 - 4.74 (m, 2 H), 4.48- 4.36 (m, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 1 H), 4.24 - 3.96 (m, 4 H), 3.81 - 3.64 (m, 3 H), 3.56 - 3.42 (m, 3 H), 3.34 (s, 4 H), 3.29 - 3.24 (m, 3 H), 3.12 - 2.89 (m, 8 H), 2.89 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.31 (m, 6 H), 2.31 - 2.12 (m, 2 H), 1.98 - 1.87 (m, 1 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 1.75 - 1.54 (m, 1 H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.08 - 0.88 (m, 9 H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.58 - 0.41 (m, 3 H) ppm。

實例 7

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**

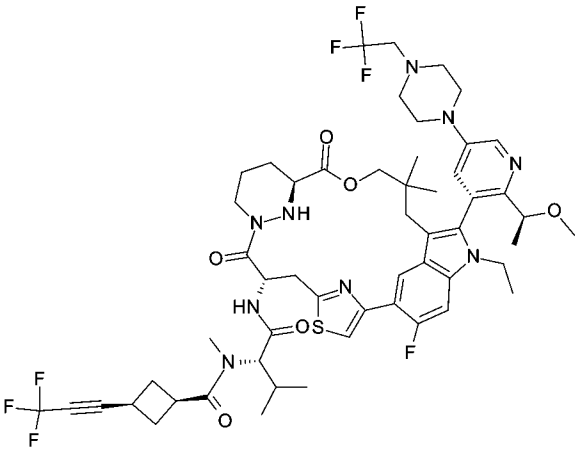


【0260】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **E**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**)**.**來製備。獲得呈白色固體之實例 **7** (30.8 mg)。MS 計算值 1156.5 (MH^+)，實測值 1157.1 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 5.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.24 - 5.06 (m, 2 H), 4.80 - 4.74 (m, 2 H), 4.48 - 4.35 (m, 1 H), 4.30 - 4.15 (m, 2 H), 3.80 - 3.69 (m, 2 H), 3.62 - 3.47 (m, 2 H), 3.47 - 3.39 (m, 5 H), 3.38 - 3.35 (m, 3 H), 3.22 - 3.11 (m, 3 H), 2.98 - 2.82 (m, 8 H), 2.72 - 2.60 (m, 3 H), 2.51 - 2.46 (m, 1 H), 2.28 - 2.16 (m, 2 H), 2.01 -

1.91(m, 1 H), 1.89 - 1.74 (m, 1 H), 1.69 - 1.58 (m, 1 H), 1.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 1 H), 1.01 - 0.83 (m, 9 H), 0.49 (s, 3 H) ppm。

實例 8

順-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺

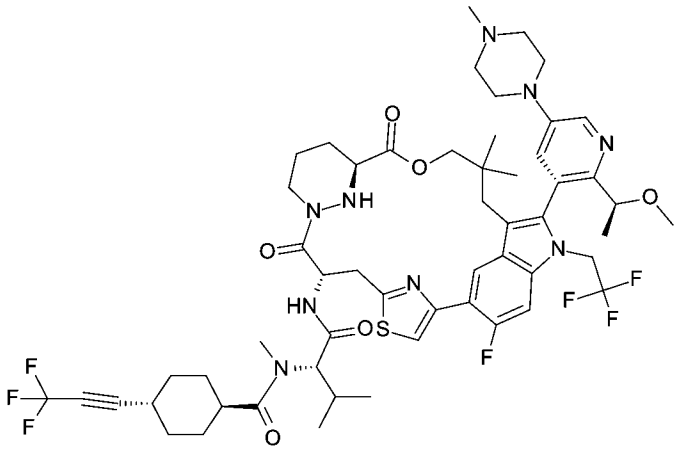


【0261】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **F**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **8** (23.3 mg)。MS 計算值 1102.5 (MH^+)，實測值 1102.7 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.65

(d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 2.8Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 2 H), 5.90 - 5.68 (m, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 4.83 - 4.82 (m, 1 H), 4.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.47 - 4.37 (m, 1 H), 4.26 - 4.12 (m, 4 H), 3.82 - 3.42 (m, 5 H), 3.36 - 3.33 (m, 4 H), 3.27 (s, 1 H), 3.17 - 3.11 (m, 2 H), 3.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.97- 2.91 (m, 3 H), 2.90 - 2.81 (m, 5 H), 2.74 - 2.60 (m, 3 H), 2.60 - 2.36 (m, 2 H), 2.29 - 2.12 (m, 2 H), 1.99 - 1.91 (m, 1 H), 1.88 - 1.75 (m, 1 H), 1.69 - 1.57 (m, 1 H), 1.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.17 - 0.88 (m, 10 H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.50 (s, 3 H) ppm。

實例 9

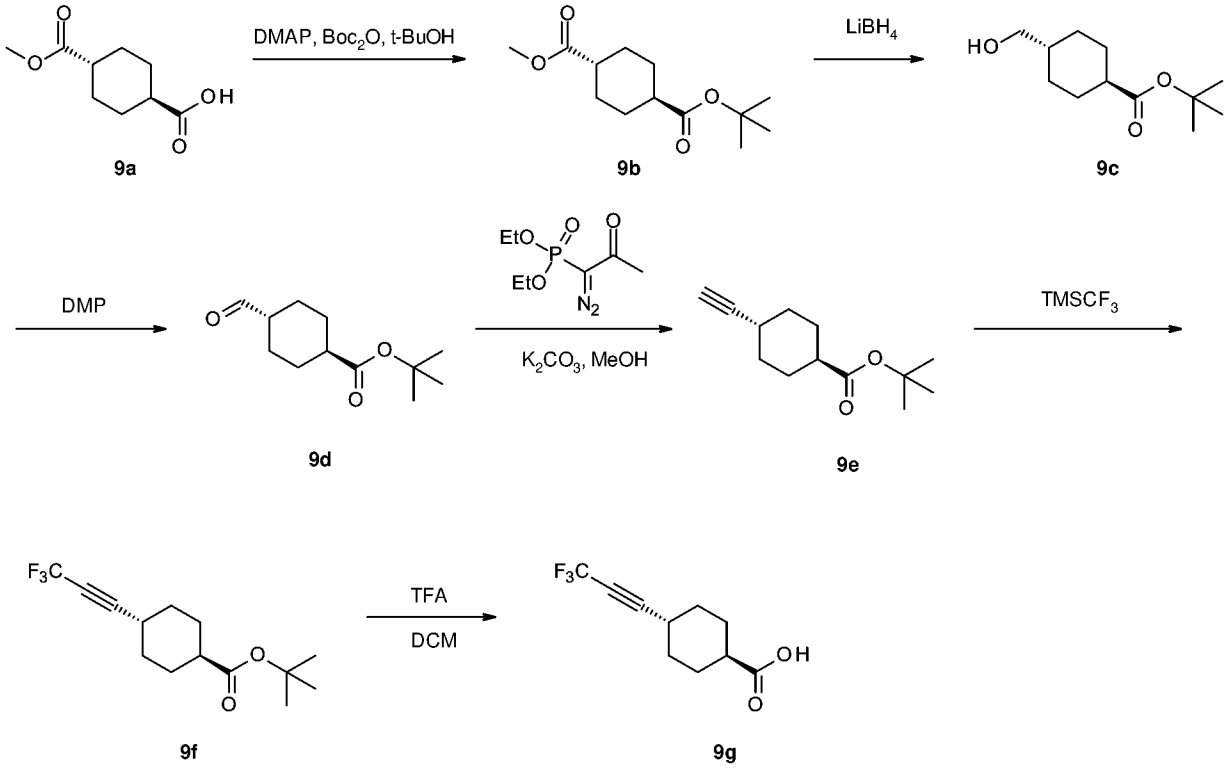
反-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺



【0262】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用反4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸 (化合物 **9g**) 代替 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **9** (30.8 mg)。MS 計算值 1116.5 (MH^+)，實測值 1116.7 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.53 - 8.48 (m, 1 H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 2 H), 5.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.21 - 5.14 (m, 1 H), 4.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.46 - 4.37 (m, 1 H), 4.25 -

4.18 (m, 2 H), 4.15 - 3.87 (m, 2 H), 3.81 - 3.76 (m, 1 H), 3.73 - 3.64 (m, 2 H), 3.45 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.27 - 3.23 (m, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.88 - 2.76 (m, 2 H), 2.61 - 2.53 (m, 2 H), 2.26 - 1.84 (m, 12 H), 1.66 - 1.56 (m, 4 H), 1.50 - 1.43 (m, 6 H), 1.02 - 0.83 (m, 9 H), 0.44 (s, 3 H) ppm。

【0263】 根據以下方案製備化合物 **9g**：



【0264】 **步驟 1：製備反環己烷-1,4-二甲酸 4-三級丁基 1-甲酯 (化合物 9b)**

【0265】 向反 4-甲氧基羰基環己烷甲酸 (化合物 **9a**，5.0 g，26.85 mmol) 於三級丁醇 (100 mL) 中之溶液添加 4-二甲基胺基吡啶 (6.6 g，53.7 mmol)，然後在 20°C 將二三級丁基二碳酸酯 (6.5 g，29.54 mmol) 緩慢添加至反應混合物。將反應混合物在 20°C 攪拌 2 小時。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (500 mL)，並用 EtOAc (80 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (400 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：0% - 10%) 純化，得到呈白色固體之反環己烷-1,4-二

甲酸4-三級丁基 1-甲酯 (化合物 **9b**，6.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 3.67 (s, 3 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 2.21 - 2.12 (m, 1 H), 2.05 - 1.96 (m, 4 H), 1.44 - 1.42 (m, 13 H) ppm。

【0266】 **步驟 2：製備反 4-(羥基甲基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 9c)**

【0267】 在 0°C 向反環己烷-1,4-二甲酸4-三級丁基 1-甲酯 (化合物 **9b**，5.0 g，20.63 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中緩慢添加 $LiBH_4$ (1.4 g，64.28 mmol)。將反應混合物在 20°C 再攪拌 12 小時。反應完成後，將其在 0°C 用 H_2O (500 mL) 緩慢淬滅，並將反應混合物用 EtOAc (100 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (600 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：10% - 30%) 純化，得到呈黃色油狀物之反 4-(羥基甲基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9c**，3.8 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.18 - 2.08 (m, 1 H), 2.03 - 1.94 (m, 2 H), 1.91 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 - 1.26 (m, 14 H) ppm。

【0268】 **步驟 3：製備反 4-甲醯基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 9d)**

【0269】 在 0°C 向反 4-(羥基甲基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9c**，3.8 g，17.73 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液中緩慢添加 DMP (11.28 g，26.6 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌1 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮以直接去除 DCM，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中 = 10% 至 30%) 純化，並在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之反 4-甲醯基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9d**，2.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 9.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 2.33 - 1.93 (m, 6 H), 1.59 - 1.20 (m, 13 H) ppm。

【0270】 **步驟 4：製備反 4-乙炔基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 9e)**

【0271】 向反 4-甲醯基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9d**，2.5 g，11.78 mmol) 於甲醇 (50 mL) 中之溶液添加碳酸鉀 (3.5 g，25.32 mmol)。將反應混合

物冷卻至 0°C，並緩慢添加 (1-重氮基-2-側氧丙基)膦酸二甲酯 (3.5 g，18.22 mmol)。將反應混合物在 20°C 再攪拌 3 小時。反應完成後，向反應混合物添加 H_2O (200 mL)，且然後用 PE (60 mL，兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (800 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：0 % - 16 %) 純化，得到呈白色固體之反 4-乙炔基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9e**，1.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 2.29 - 1.94 (m, 7 H), 1.49 - 1.34 (s, 13 H) ppm。

【0272】 **步驟 5：製備反 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 9f)**

【0273】 在 25°C 向 TMEDA (450 mg，3.87 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液添加 CuI (740 mg，3.6 mmol) 及碳酸鉀 (1 g，7.24 mmol)。在 25°C 劇烈攪拌 20 min 後，在氬氣氣氛下向反應混合物添加 $TMSCF_3$ (700 mg，4.92 mmol)，然後在 25°C 再攪拌 20 min。將反應混合物冷卻至 0°C，並向其添加反 4-乙炔基環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9e**，500.0 mg，2.4 mmol) 及 $TMSCF_3$ (700 mg，4.92 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物。將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min，並使其溫熱至 25°C 持續12 小時。反應完成後，將反應混合物傾入水 (60 mL) 中，並用乙酸乙酯 (50 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL，三次) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析 (EtOAc 於 PE 中：0%-10%) 純化，得到呈白色固體之反 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9f**，500 mg，1.48 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 2.17 - 1.94 (m, 6 H), 1.48 - 1.34 (m, 13 H) ppm。

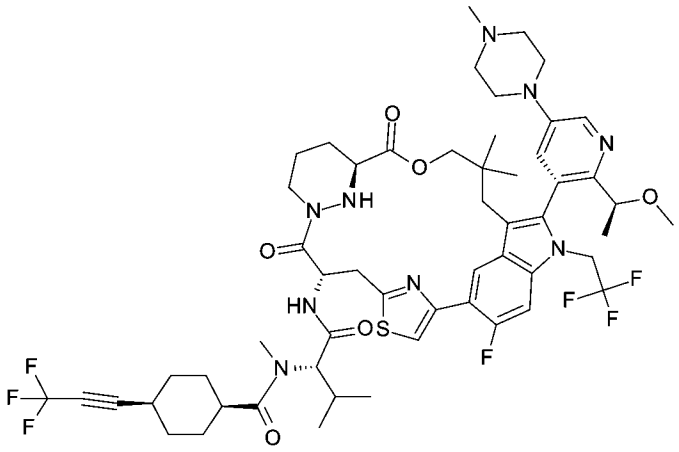
【0274】 **步驟 6：製備反 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸 (化合物 9g)**

【0275】 向反 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9f**，100.0 mg，0.36 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TFA (1.0 mL)。將反應混

合物在 20°C 攪拌 0.5 h。反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物與 DCM (5 mL) 共蒸發三次，得到呈白色固體之反 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸 (化合物 **9g**，50.0 mg)，其不經純化即直接用於下一步中。

實例 10

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺**



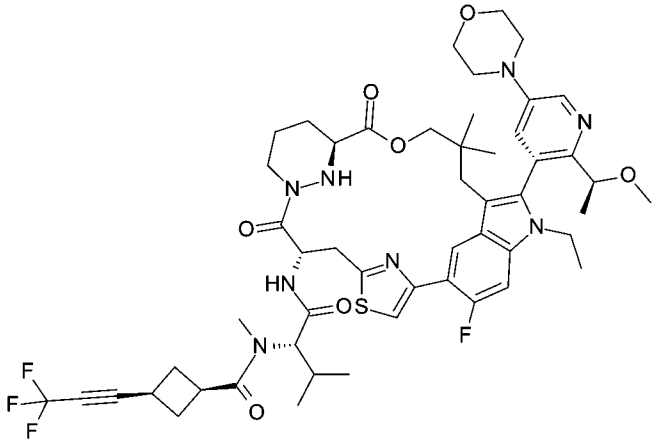
【0276】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用*順* 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲酸 (化合物 **10g**) 代替 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **10** (39.7 mg)。MS 計算值 1116.5 (MH^+)，實測值 1116.4 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.57 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H),

2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 10H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.14 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm。

【0277】 類似於化合物 **9g** 之製備，化合物 **10g** 係藉由使用*順*4-甲氧基羰基環己烷甲酸 (化合物 **10a**) 代替*反*4-甲氧基羰基環己烷甲酸 (化合物 **9a**) 來製備。

實例 11

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**

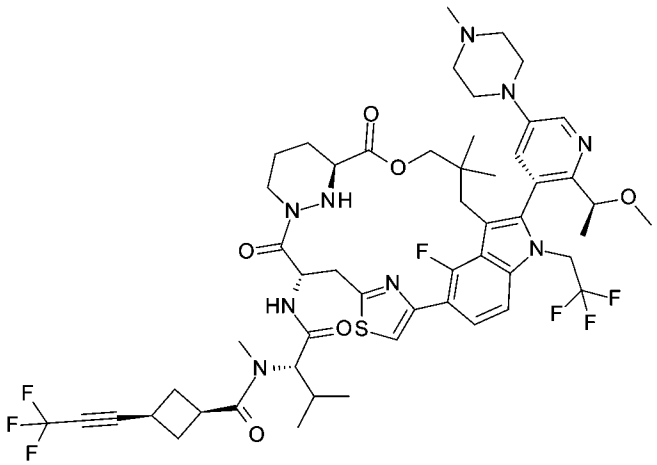


【0278】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **G**) 代替*反*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-

17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **11** (39.6 mg)。MS 計算值 1021.5 (MH^+)，實測值 1021.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 9H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 3H), 2.83 - 2.58 (m, 4H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 9H), 0.89 - 0.82 (m, 3H), 0.68 - 0.49 (m, 3H) ppm。

實例 12

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**

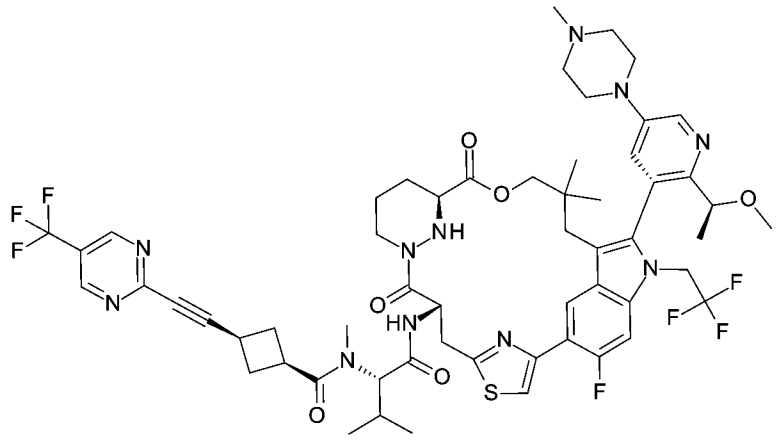


【0279】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **3B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-

胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **H**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**)**.**來製備。獲得呈白色固體之實例 **12** (7.7 mg)。MS 計算值 1088.5 (MH^+)，實測值 1088.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.54 - 8.50 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 5.84 - 5.96 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.75- 3.60 (m, 3H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 3.22 - 3.12 (m, 5H), 3.03 - 3.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.38 - 1.14 (m, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 6H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.65 - 0.55 (m, 2H) ppm。

實例 13

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺**

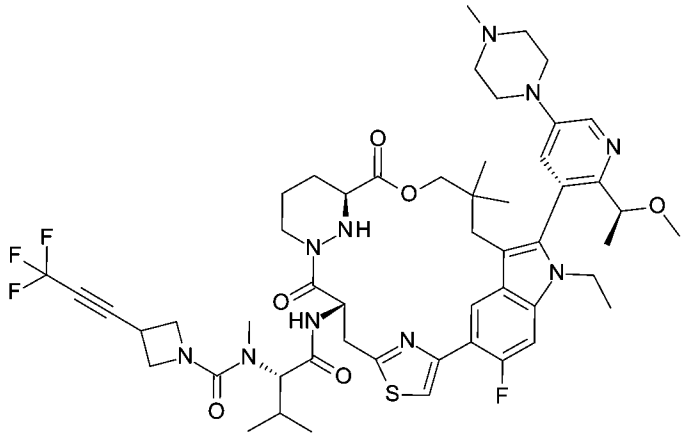


【0280】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲酸 (化合物 **13B**) 代替 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **13** (10.8 mg)。MS 計算值 1166.5 (MH^+)，實測值 1166.4 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.07 (s, 2H), 8.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.15 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 3H), 3.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 6H), 3.15 (br d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (dt, *J* = 3.2, 7.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 3H), 1.32 - 1.27 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.01 - 0.93 (m, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.45 - 0.40 (s, 3H) ppm。

【0281】 類似於化合物 **5B** 之製備，化合物 **13B** 係藉由使用*順*-3-乙炔基環丁烷甲酸三級丁酯 (中間體 **I**) 及 2-碘-5-(三氟甲基)-嘧啶代替*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**) 及 2-碘嘧啶來製備。

實例 14

_N_-[(1_S_)-1-[[(7_S_,13_S_)-21-乙基-24-氟-(20_M_)-20-[2-[(1_S_)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-_N_-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺

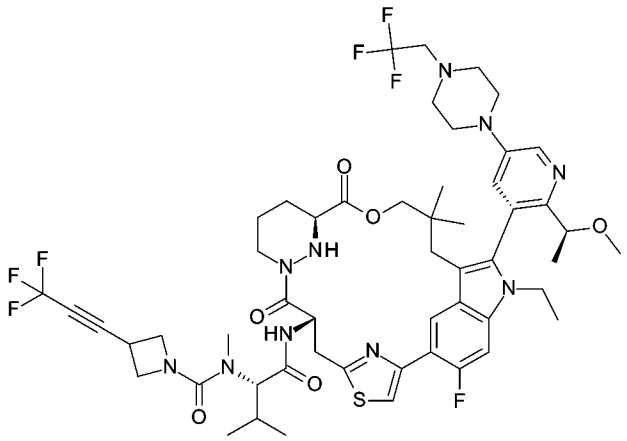


【0282】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2_S_)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 及 (7_S_,13_S_)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20_M_)-20-[2-[(1_S_)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **D**) 代替反-(2_S_)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7_S_,13_S_)-7-胺基-24-氟-(20_M_)-20-[2-[(1_S_)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **14** (41.2 mg)。MS 計算值 1035.5 (MH^+)，實測值 1035.5 (MH^+).^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 4.46 - 4.13 (m, 12H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 6H), 3.49 - 3.46 (m , 1H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 3.09 -

3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 12H), 0.50 (s, 3H)。

實例 15

***N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺**

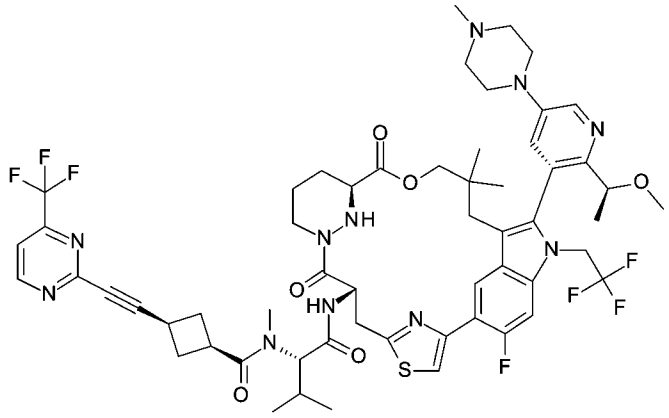


【0283】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **F**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7**S**,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-

六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **15** (43.2 mg)。MS 計算值 1103.5 (MH^+)，實測值 1103.5 (MH^+).^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 8H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 4H), 3.45 - 3.42 (s, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 6H), 2.83 (s, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 11H), 0.58 (s, 3H)。

實例 16

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺**



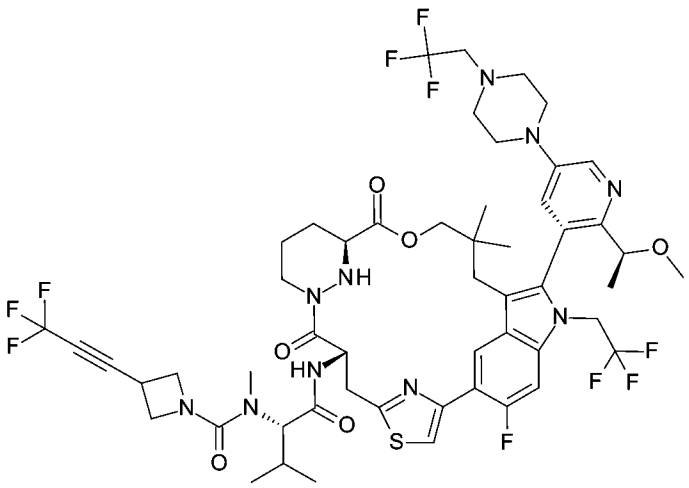
【0284】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲酸 (化合物 **16B**) 代替 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **16** (98.2 mg)。MS 計算值 1166.5 (MH^+)，實測值 1166.4 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.06 - 8.99

(m, 1H), 8.71 - 8.63 (m, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 2H), 5.77 - 5.60 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 3H), 4.48 - 4.09 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 5H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.02 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 5H), 0.92 - 0.82(m, 4H), 0.81 - 0.69 (m, 1H), 0.40 (s, 3H)。

【0285】 類似於化合物 **5B** 之製備，化合物 **16B** 係藉由使用*順*-3-乙炔基環丁烷甲酸三級丁酯 (中間體 **I**) 及 2-溴-4-(三氟甲基)嘧啶代替*順*-(2*S*)-2-[(3-乙炔基環丁烷羰基)-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸三級丁酯 (化合物 **1G**) 及 2-碘嘧啶來製備。

實例 18

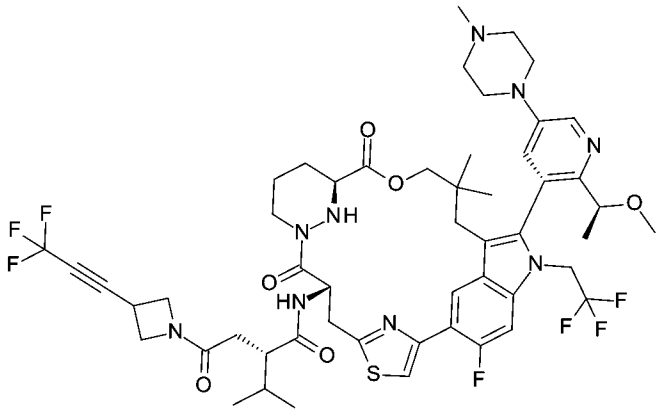
_N_-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-_N_-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺



【0286】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **E**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 **1I**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**).來製備。獲得呈黃色固體之實例 **18** (24.8 mg)。MS 計算值 1157.5 (MH^+)，實測值 1157.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 4H), 4.25 - 3.99 (m, 4H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 5H), 3.40 - 3.36 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 9H), 2.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 11H), 0.51 (s, 3H)。

實例 19

(2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-異丙基-4-側氧-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-基]丁醯胺

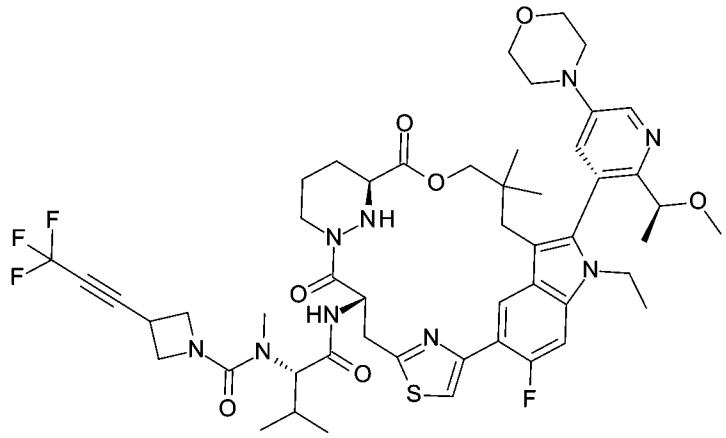


【0287】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-4-三級丁氧基-2-異丙基-4-側氧-丁酸及 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉 (化合物 **19B**) 代替 BOC-*N*-ME-VAL-OH 及 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **19** (30.6 mg)。MS 計算值 1074.4 (MH^+)，實測值 1074.4 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.8 Hz 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.06 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 9H), 0.53 - 0.41 (m, 3H)。

【0288】 類似於化合物 **9g** 之製備，化合物 **19B** 係藉由使用 3-乙炔基四氫吖唉-1-甲酸三級丁酯 (化合物 **2A**) 代替反 4-乙炔基環已烷甲酸三級丁酯 (化合物 **9e**) 來製備。

實例 20

***N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺**

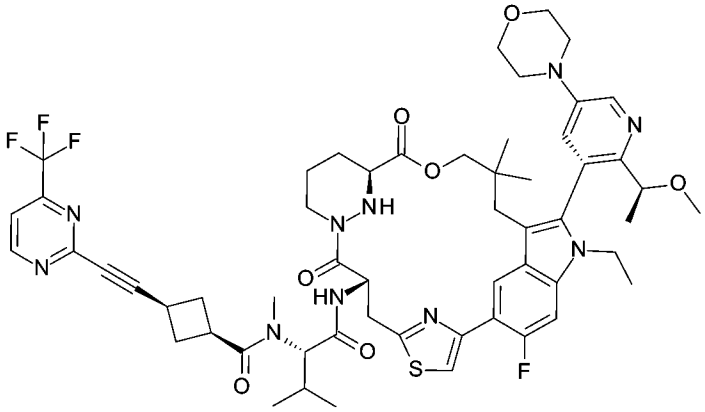


【0289】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **G**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 1I) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**).來製備。獲得呈黃色固體之實例 **20** (8.8 mg)。MS 計

算值 1022.5 (MH^+)，實測值 1022.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H) ,7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 4.21 - 4.05 (m, 5H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 10H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.37 (s, 3H)。

實例 21

***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺**

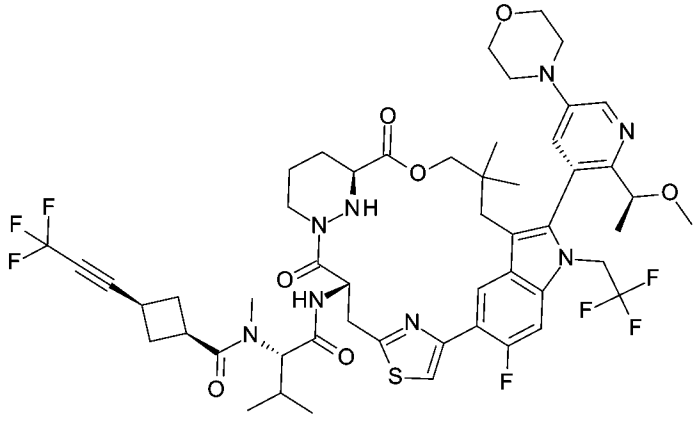


【0290】 類似於實例 **4** 之製備，標題化合物係藉由使用*順*-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲酸 (化合物 **16B**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **G**) 代替 4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲酸 (化合物 **4C**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙

基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**).來製備。獲得呈白色固體之實例 **21** (22.8 mg)。MS 計算值 1099.5 (MH^+)，實測值 1099.5 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.71 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 5H), 2.86 - 2.52 (m, 8H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 12H), 0.53 - 0.45 (m, 3H)。

實例 22

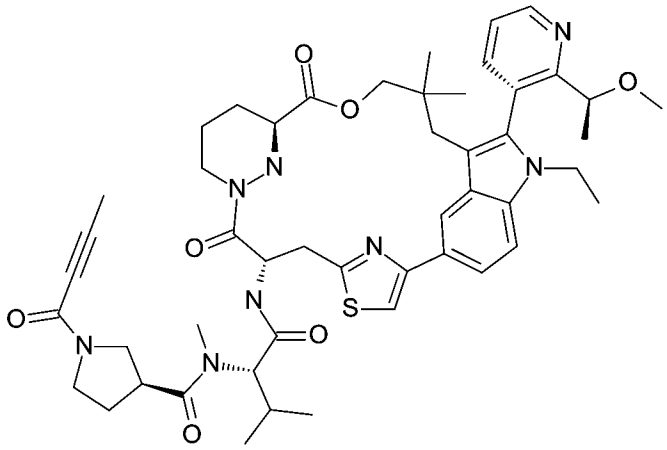
***順*-*N*-[(1*S*)-1-[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺**



【0291】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-羰基]胺基]丁酸 (化合物 **2E**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **K**) 代替反-(2*S*)-3-甲基-2-[甲基-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷羰基]胺基]丁酸 (化合物 1I) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**).來製備。獲得呈白色固體之實例 **22** (41.5 mg)。MS 計算值 1075.4 (MH^+)，實測值 1075.4 (MH^+)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.80 - 8.63 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.44 - 8.36 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (d, J = 12.8Hz, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 6H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.41 - 1.34 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.22 - 1.14 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 5H), 0.92 - 0.80 (m, 3H), 0.55 - 0.45 (m, 3H)。

生物實例

【0292】 來自 WO2021091982 之化合物 A168 (表 1 的第 81 頁) 經引用作為本發明之參考化合物。



(A168)

實例 23

GSH 反應速率

【0293】 麩胱甘肽 (GSH) 為一種存在於大多數組織中之三肽，尤其在肝臟中呈高濃度，且在保護細胞免受氧化性損傷及外源性親電子試劑之毒性以及維持氧化還原恆定方面發揮關鍵作用。更具體而言，麩胱甘肽結合藉由結合可能原本與蛋白質或核酸結合從而導致細胞損傷及基因突變之親電子試劑而有助於解毒。

【0294】 許多潛在有毒的親電子外源性物質及一些內源性化合物藉由轉化為相應的麩胱甘肽 S-結合物來解毒，該結合物消耗固有的 GSH 且然後降低解毒效應。一些藥物及工作場所/環境鹵化污染物藉由這種機制進行生物活化。

【0295】 另一方面，肝外器官以及肝臟中之麩胱甘肽與藥物分子之結合通常會導致該分子之 PK 特性 (尤其高清除率) 較差，且增加其脫靶反應 (可能引起各種毒性) 之可能性。因此，使 GSH 代謝減至最少之策略極為關鍵。固有的 GSH 反應中之短 $T_{1/2}$ 表明 GSH 反應速率高。因此，在固有的 GSH 反應測定中測定 $T_{1/2}$ 用於篩選候選藥物。

【0296】 參考化合物及本發明之化合物可潛在地經由鹵化部分取代反應或直接麥可加成反應 (Michael addition reaction) 與 GSH 形成結合。因此，進行此測試以檢驗所列化合物之 GSH 反應性。

【0297】 對於固有的 GSH 反應性測定，將 1 μM 之化合物在 37°C 在存在 5 mM GSH 情況下及不存在 5 mM GSH 情況下於 100 mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4) 中培育 0、0.5、1、2、4 及 6 h。在指定時間點結束時，將樣品用含有 10mM N-乙基順丁烯二醯亞胺及內標物之乙腈淬滅。將經淬滅之樣品離心，且藉由 LC-MS/MS 分析上清液以進行化合物定量。若培育 6 小時後之消耗百分比小於 20%，則化合物被報告為穩定的；若消耗百分比大於 20%，則報告半衰期值。

表 1.本發明之實例及化合物之 GSH 反應速率

實例	GSH 中之 T1/2 (小時)	GSH 中 6 小時時之剩餘 (%)
A168	28.9	77
實例 3	穩定	100
實例 8	穩定	90
實例 11	穩定	94

【0298】 以上結果清楚地表明，參考化合物 (A168) 與 GSH 形成結合，導致其在 6 小時內耗盡，而本發明之化合物在與 GSH 更少結合或無結合之情況下保持穩定性。

實例 24

雌性 BALB/c 小鼠單一劑量藥物動力學 (SDPK) 研究

【0299】 本研究之目為確定所選化合物在雌性 BALB/c 小鼠單次靜脈推注或口服管飼投予之後的藥物動力學。簡言之，用單一劑量化合物以 3 mg/kg 皮下 (IV) 或以 30 mg/kg 口服 (PO) 治療兩組雌性 BALB/c 小鼠 (可從浙江維通

利華實驗動物技術有限公司 (Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) 或上海靈昌生物科技有限公司 (Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd) 獲得) (N=3/組)。在給藥後 5 min (僅用於 IV)、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、7 h 及 24 h，收集血液樣品。將血液樣品置於冰上直至離心以獲得血漿樣品。使用 LC-MS/MS 方法來確定血漿樣品中化合物的濃度。藉由非隔間分析計算藥物動力學參數。

表 2.SDPK 之結果

化合物	3 mg/kg，iv	30 mg/kg，po	
	CL (mL/min/kg)	$C_{最大}$ (ng/mL)	$AUC_{0-最後}$ (h*ng/mL)
A168	77	794	1583
實例 11	14.2	1510	2176

【0300】 從表 2 可以看出，實例 11 在小鼠模型中具有良好的藥物動力學特性。尤其是實例 11 具有 2 倍之 $C_{最大}$，1.5 倍之 $AUC_{0-最後}$，及遠低於 A168 之清除率，這使得實例 11 更適用於臨床上作為口服治療活性成分治療帶有 KRAS 突變之癌症。

實例 25

人肝細胞穩定性測定

【0301】 肝細胞穩定性測定量測化合物自與冷凍保存的人懸浮肝細胞一起培育後之消失速率。每一實驗都包括陽性對照，包括咪達唑侖、雷洛昔芬及右美沙芬。培育係由 1 μM 測試化合物及人肝細胞懸浮液 (1×10^6 個細胞/mL) 在補充有 10% FBS 及 0.5% 青黴素-鏈黴素之 Williams' E 培養基中組成。將肝細胞懸浮液在 5% CO_2 培育箱中在 37°C 以 900 rpm 間歇振盪情況下培育。藉由在添加化合物後 2、10、20、40、60 及 120 分鐘時添加含有內標物 (2 μM 甲苯磺

丁脲) 之甲醇來終止反應，藉由 LC-MS/MS 分析來監測母體化合物之消耗。對於人類資料，CL_hep (mL/min/kg) >16.24 為高清除率，CL_hep (mL/min/kg) < 6.96 為低清除率。16.24 < CL_hep (mL/min/kg) >6.96 為中等清除率。

表 3.本發明之實例及化合物之人肝細胞穩定性

實例	CL_hep (人) (ml/min/kg)	清除類別
A168	8.8	中
實例 3	3.6	低
實例 8	2.9	低
實例 11	3.3	低

【0302】 實現低清除率有利於改善化合物之活體內性能，諸如劑量減少、暴露增加及半衰期延長。以上結果清楚地表明，在人肝細胞穩定性測定中，參考化合物 (**A168**) 顯示中等清除率，而本發明之化合物保持低清除率。

實例 26

細胞生存力測定

【0303】 此細胞測定之目的係藉由使用細胞計數套組-8 定量終點時存在之 NADPH 之量來判定測試化合物在 3 天處理時段內對人類癌細胞株 NCI-H358 (ATCC-CRL5807) 細胞、AGS (ATCC-CRL-1739) 細胞、SW620 (ATCC-CCL-227) 增殖之效應。

【0304】 將細胞以 5,000 個細胞/孔 (NCI-H358)、2,000 個細胞/孔 (AGS)、2,000 個細胞/孔 (SW620) 接種於 96 孔測定盤 (Corning-3699) 中並培育隔夜。在測定當天，接著以 0.5% DMSO 之最終濃度添加稀釋化合物。在培育 72 小時後，將十分之一體積的細胞計數套組 8 (Dnjindo-CK04) 添加至各孔中。在培育 2 小時後，使用 EnVision 讀取訊號 (OD450 減去 OD650)。IC_{50} 藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型來確定。

表 4.本發明之實例及化合物在 KRAS 細胞生存力測定中之活性

實例	G12C IC50 (μM)	G12D IC50 (μM)	G12V IC50 (μM)
A168	0.011	2.192	0.121
實例 1	0.027	>10	0.040
實例 2	0.002	0.020	0.010
實例 3	0.003	3.573	2.178
實例 4	0.123	0.781	0.041
實例 5	0.007	0.536	0.230
實例 6	< 0.001	2.836	4.734
實例 7	0.023	>5	>5
實例 8	0.019	>5	>5
實例 9	0.436	>5	>5
實例 10	0.078	0.876	>5
實例 11	0.002	>10	1.374
實例 12	0.033	3.098	0.360
實例 13	0.006	0.328	0.036
實例 14	0.001	>10	0.007
實例 16	0.011	0.743	0.237
實例 18	0.006	>10	>10
實例 19	0.166	3.339	0.653
實例 20	0.025	>10	0.119
實例 21	0.020	0.231	0.222
實例 22	0.012	>10	0.152

實例 27

KRAS G12C-BRAF NanoBit 測定

【0305】 此測定係為了量測測試化合物在細胞水平上破壞 KRAS G12C-BRAF 複合物之能力，我們在哺乳動物 HEK293 (ATCC) 細胞中建立了 NanoBit 細胞測定。

【0306】 使用具有 10% 胎牛血清及 1% 青黴素/鏈黴素之 DMEM 培養基 (Thermo Fisher Scientific) 生長及維持 HEK293 細胞。將 KRAS G12C 及 BRAF RBD 分別克隆至具有 SmBit-KRAS G12C 及 BRAF RBD-LgBit 定向之 NanoBit 載體 (BiBiT 載體系統，Promega) 中，且共轉染至 HEK293 細胞中。然後用 100 µg/mL 潮黴素 B (10687010, Thermo Fisher) 及殺稻瘟菌素 (5 µg/mL) 選擇細胞持續 4 週以獲得穩定的細胞池。

【0307】 在測定當天，自 DMSO 中之最終濃度為 30 µM 起始，以 16 點 3 倍稀釋，在 384 孔測定盤中呈現 75 nL 化合物溶液。然後將細胞以 10,000 個細胞/25µL/孔接種到 384 孔盤中。在培育 3 小時後，將 6µL 體積之 Nano-Glo ® 活細胞受質 (Promega) 添加至各孔中。在 Envision 中使用 ultra384 模型在 20 分鐘時監測發光情況。促進 KRAS G12C-BRAF RBD 複合物破壞之化合物被鑒別為相對於 DMSO 對照孔引起發光減少之化合物。

表 5.本發明之實例及化合物在 KRAS G12C-BRAF NanoBit 測定中之活性

實例	IC_{50} (µM)
A168	0.205
實例 1	0.081
實例 2	0.018
實例 3	0.036
實例 4	0.219
實例 5	0.106
實例 6	0.029
實例 7	0.335

實例 8	0.054
實例 9	0.418
實例 10	0.12
實例 11	0.012
實例 12	0.067
實例 13	0.220
實例 14	0.036
實例 16	0.209
實例 18	0.240
實例 19	0.075
實例 20	0.084
實例 21	0.085
實例 22	0.036

實例 28

KRAS-BRAF 與 CYPA (500 nM) 之交互作用測定

【0308】 在此實例中，TR-FRET 亦用於量測對 KRAS G12C-BRAF 複合物的化合物或化合物-CYPA 依賴性破壞。此方案亦用於分別量測本發明之化合物對 KRAS G12D 或 KRAS G12V 與 BRAF 結合的破壞。在含有 25mM HEPES PH=7.4 (4-(2-羥基乙基)-1-哌啡乙磺酸，Thermo，15630080)、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、10 μM GMPPNP (鳥嘌呤核苷 5′-[β,γ-亞胺基]三磷酸三鈉水合鹽，Sigma，G0635)、無標籤 CYPA、GMPPNP 負載型 6His-KRAS 蛋白及 GST-$BRAF^{RBD}$ 之測定緩衝液中，以分別為 50 nM、6.25 nM 及 1 nM 之最終濃度混合於 384 孔測定盤之孔中。化合物以 10 μM 最終濃度起始 ，以 16 點 3 倍稀釋系列之形式存在於盤孔中，且培育 3 小時。然後分別以 6.67 nM 及 0.21 nM 之最終濃度添加 MAb 抗 6His-XL665 (Cisbio, 61HISXLB) 及 Mab 抗 GST-TB 穴狀化合物 (Cisbio, 61GSTTLB) 之混合

物，且將盤再培育 1.5 小時。在 PHERstar FSX 微盤式讀取器 (Ex320 nm, Em 665/615 nm) 上讀取 TR-FRET 訊號。促進 KRAS-BRAF 複合物破壞之化合物被鑒別為相對於 DMSO 對照孔引起 TR-FRET 比率降低之化合物。

表 6.本發明之實例及化合物在 KRAS-BRAF 與 CYPA (500 nM) 之交互作用測定中之活性

實例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
A168	0.173	>10	3.618
實例 1	3.353	>10	>10
實例 2	1.788	>10	6.740
實例 3	0.099	>10	>10
實例 4	0.430	0.142	>10
實例 5	0.128	9.945	1.101
實例 6	0.021	>10	>10
實例 7	>10	>10	>10
實例 8	0.118	>10	>10
實例 9	0.819	3.015	1.979
實例 10	>10	1.911	1.485
實例 11	0.065	>10	>10
實例 12	0.063	1.466	0.484
實例 13	0.065	>10	>10
實例 14	1.665	4.296	1.884
實例 19	0.240	>10	2.252

實例 29

pERK 抑制測定

【0309】 此測定用於量測測試化合物抑制 ERK 磷酸化、NCI-H358 細胞中 KRAS G12C、AGS 細胞中 KRAS G12D 及 SW620 中 KRAS G12V 之下游傳訊的能力。NCI-H358 (ATCC-CRL5807) 細胞、AGS (ATCC-CRL-1739) 細胞、SW620 (ATCC-CCL-227) 細胞均使用具有 10% 胎牛血清及 1% 青黴素/鏈黴素之

RPMI-1640 培養基 (Thermo Fisher Scientific) 生長及維持。在添加化合物之前一天，將細胞分別對於 NCI-H358、AGS 及 SW620 以 30,000 個細胞/孔、20,000 個細胞/孔、30,000 個細胞/孔之密度接種於組織培養物處理之 96 孔盤 (Corning-3699) 中，且允許附著隔夜。然後以 0.5% DMSO 之最終濃度添加稀釋化合物。在培育 4 小時後，移除培養基，添加 100 μL 4% 甲醛，且將測定盤在室溫下培育 20 分鐘。然後將盤用磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS) 洗滌一次，且用 100 μL 冷凍甲醇滲透 10 分鐘。在室溫下使用 50 μL 1X BSA 阻斷緩衝液 (Thermo-37520，藉由磷酸鹽緩衝鹽水 Tween (PBST) 進行 10 倍稀釋) 阻斷非特異性抗體與盤之結合至少 1 小時。

【0310】 使用對磷酸化形式之 ERK 具有特異性之抗體測定磷光體-ERK 之量。將一級抗體 (pERK，CST-4370，Cell Signaling Technology) 在阻斷緩衝液中以 1:300 稀釋，其中 50 μL 等分至各孔，且在 4°C 培育隔夜。將細胞用 PBST 洗滌五次持續 5 分鐘。將二級抗體 (HRP 連鎖抗兔 IgG，CST-7074，Cell Signaling Technology) 在阻斷緩衝液中以 1:1000 稀釋，並將 50 μL 添加至各孔，且在室溫下培育 1-2 個小時。將細胞用 PBST 洗滌 5 次持續 5 分鐘，添加 100μL TMB ELISA 受質 (abcam-ab171523)，並輕輕振盪 20 分鐘。添加 50 μL 終止溶液 (abcam-ab171529)，且然後藉由 EnVision 讀取訊號 (OD450)。

【0311】 IC_{50} 藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型來確定。

表 7.本發明之實例及化合物在 KRAS pERK 抑制測定中之活性

實例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
A168	0.053	不適用	0.176
實例 1	0.035	1.100	0.063
實例 2	0.013	不適用	0.007
實例 3	0.007	0.378	0.009

實例 4	0.063	0.509	0.006
實例 5	0.058	0.145	< 0.001
實例 6	0.002	不適用	0.008
實例 7	1.102	不適用	0.099
實例 8	0.005	>10	0.125
實例 9	0.292	1.766	0.498
實例 10	0.048	0.152	0.065
實例 11	0.011	3.768	0.187
實例 12	0.092	0.667	0.201
實例 13	0.045	1.809	0.056
實例 14	0.005	0.020	0.003
實例 15	0.020	>10	0.021
實例 16	0.021	>10	0.031
實例 18	0.051	>10	0.048
實例 19	0.221	>10	0.198
實例 20	0.093	2.512	0.096
實例 21	0.019	>10	0.076
實例 22	0.013	0.172	0.078

實例 30

穩定的 KRAS 突變體細胞株及細胞生存力測定。

【0312】 該研究之目標為使用 CellTiter-Glo® (CTG) 發光細胞生存力測定 (Promega Corp., Madison, WI) 確定化合物對細胞增殖之效力及功效。我們將 14 個具有二級突變 (V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L) 之 $KRAS^{G12C}$ 變體序列克隆至 Miapaca-2 中。經由慢病毒感染共建立了 14 個穩定的 Miapaca-2 突變體細胞株。對於細胞生存力測定，使用最高劑量為 10 μM 之 4 倍稀釋系

列，以 9 點劑量反應向細胞給藥化合物。將 KRAS 突變體細胞維持在 DMEM+10%FBS+2.5%HI 馬血清+1%PS+1 μg/mL 嘌呤黴素中，並在添加化合物前 24 h 以每孔 800-1,500 個細胞接種至 96 孔板中，且然後在與化合物一起培育3 d，之後測定生存力 (CellTiter-Glo, Promega)。以生物學二重複方式進行測定。使用 Xfit 擬合非線性回歸曲線。IC50 (絕對 IC50) 為相對於未處理孔，所估計生存力為 50% 時的劑量。化合物之抑制率根據下式計算：%抑制=100-100×(發光值-HPE)/(ZPE-HPE)。

HPE：來自僅含培養基之孔的發光值

ZPE：來自含 DMSO 之孔的發光值

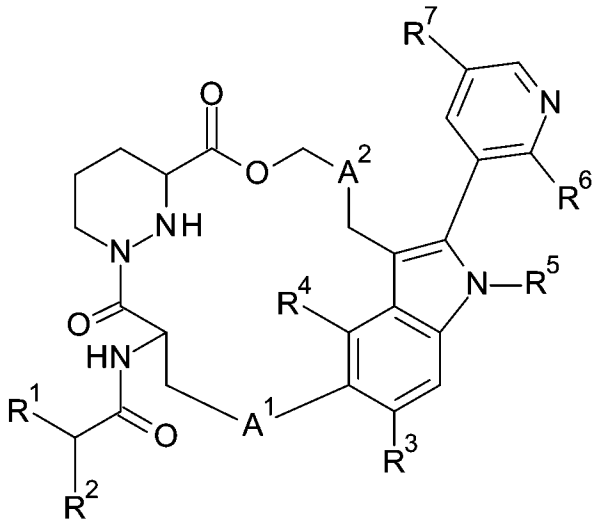
表 8. 帶有 KRAS G12C 及其他突變的突變體細胞中之細胞生存力 (IC50 (μM))

	G12C + V8A	G12C + V9Y	G12C + S17E	G12C + A59T	G12C + T58I	G12C + D60P	G12C + S65W	G12C + R68S	G12C + M72I	G12C + D92R	G12C + H95N	G12C + Y96D	G12C + Q99W	G12C + F156L
實例 11	0.001	0.003	0.003	0.032	0.003	0.097	0.003	0.022	0.001	0.002	0.003	0.006	0.003	0.003

【發明申請專利範圍】

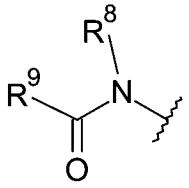
【請求項1】

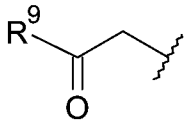
一種式 (I) 化合物，



(I)，

其中



R^1 為 或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

A^1 為伸噻唑基；

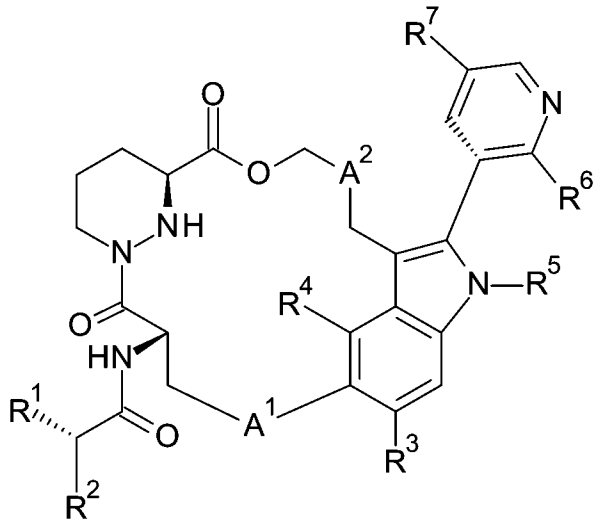
A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

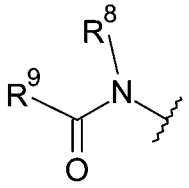
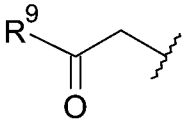
【請求項2】

一種式 (Ia) 化合物，



(Ia)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

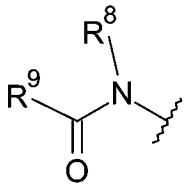
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

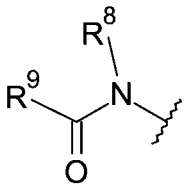
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項3】



如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 為 ，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基。

【請求項4】



如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 為 ，其中 R^8 為甲基；R^9 為經 3,3,3-三氟丙-1-炔基取代之環丁基。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^2 為異丙基。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 R^3 為鹵素。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^3 為氟。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之化合物，其中 R^4 為 H 或氟。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中 R^4 為 H。

【請求項11】

如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基。

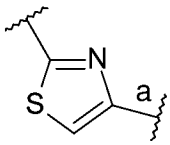
【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其中 R^6 為 1-甲氧基乙基。

【請求項13】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物，其中 R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或 4-甲基哌啡-1-基。

【請求項14】

如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，其中 A^1 為 

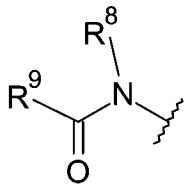
，其中鍵「a」連接至吲哚環。

【請求項15】

如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，其中 A^2 為二甲基亞甲基。

【請求項16】

如請求項 1 或 2 之化合物，其中

R^1 為 ，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

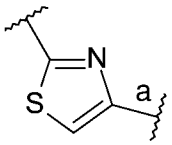
R^3 為鹵素；

R^4 為 H；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

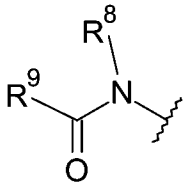
A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項 16 之化合物，其中

R^1 為 ，其中 R^8 為甲基；R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基；

R^2 為異丙基；

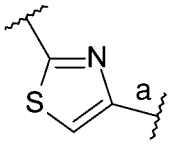
R^3 為氟；

R^4 為 H；

R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基；

R^6 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或 4-甲基哌啡-1-基；

A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為二甲基亞甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項18】

一種化合物，其係選自：

反-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲

基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二

十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

反-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟

乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-異丙基-4-側氧-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-基]丁醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；以及

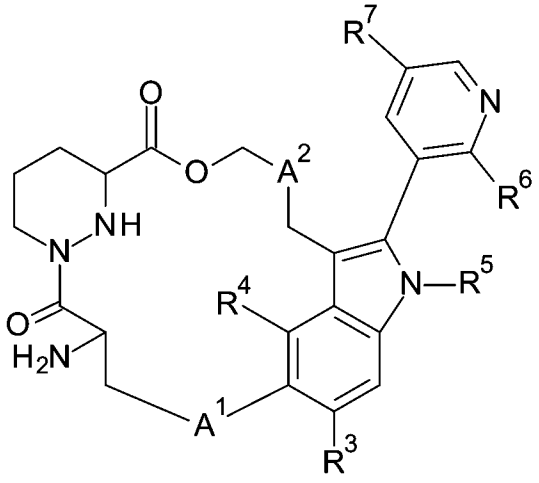
順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

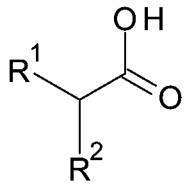
【請求項19】

一種製備如請求項 1 至 18 中任一項之化合物的方法，其包含以下任何步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



(II) 與酸 (III)，



(III)

之間進行偶合反應以形成該式 (I) 化合物；

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1 及 A^2 係如請求項 1 至 17 中任一項中所定義；該偶合試劑為 T_3P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；該鹼為 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【請求項20】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【請求項21】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 18 中任一項之化合物以及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項22】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C 蛋白相關疾病之用途。

【請求項23】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C、G12D 及 G12V 蛋白相關疾病之用途。

【請求項24】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於抑制 RAS 與下游效應物交互作用之用途，其中該下游效應物為 RAF 及 PI3K。

【請求項25】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊之用途。

【請求項26】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌及子宮內膜癌。

【請求項27】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【請求項28】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【請求項29】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【請求項30】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【請求項31】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【請求項32】

一種治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌，該方法包含投予治療有效量之如請求項 1 至 18 中任一項中所定義的化合物。

【請求項33】

一種治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

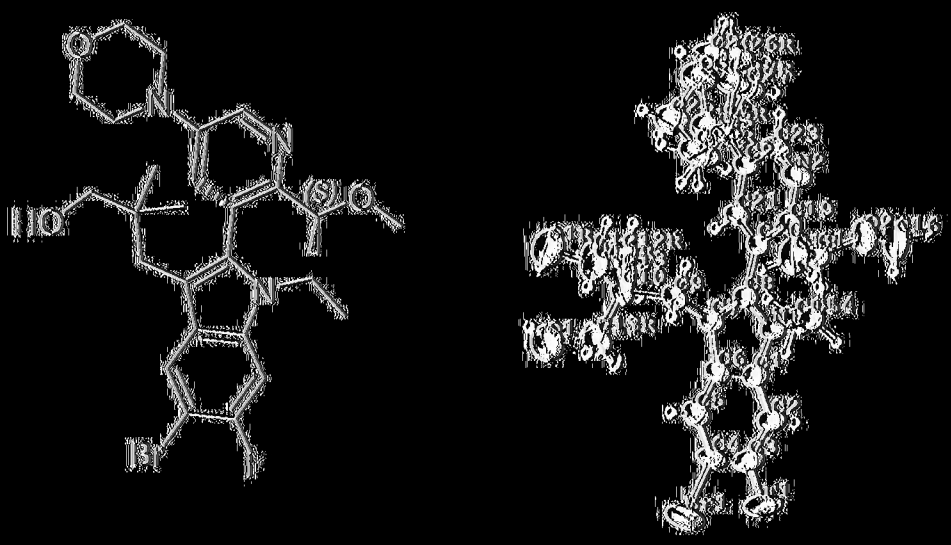
【請求項34】

如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其根據如請求項 19 之方法製造。

【請求項35】

如前文所述之本發明。

(發明圖式)

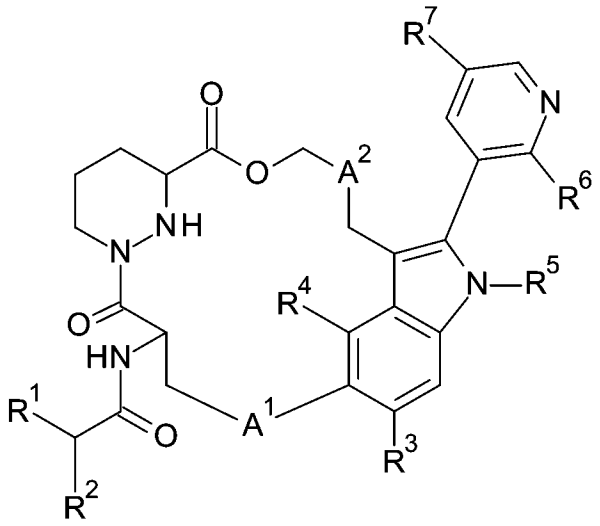


(圖1)

【發明申請專利範圍】

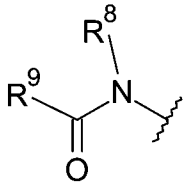
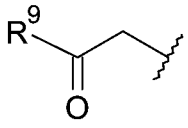
【請求項1】

一種式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(I)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

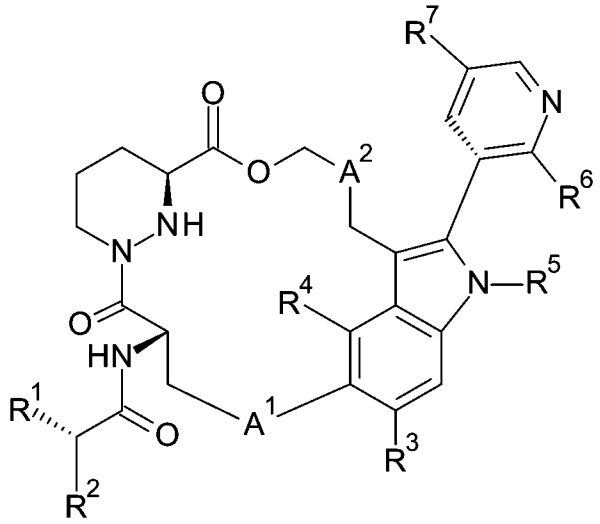
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H。

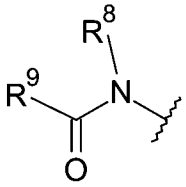
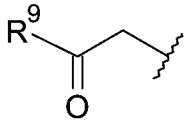
【請求項2】

一種式 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(Ia)，

其中

R^1 為  或 ，

其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；

R^9 為 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基或苯基，該 C_{3-7}環烷基、四氫吖唉基及苯基係經鹵基C_{3-6}炔基、(鹵基C_{3-6}烷基嘧啶基)C_{2-6}炔基或嘧啶基C_{2-6}炔基取代；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

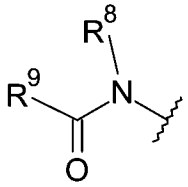
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H。

【請求項3】

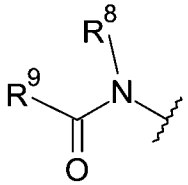
如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為



，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基。

【請求項4】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為



，其中 R^8 為甲基；R^9 為經 3,3,3-三氟丙-1-炔基取代之環丁基。

【請求項5】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基。

【請求項6】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為異丙基。

【請求項7】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為鹵素。

【請求項8】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氟。

【請求項9】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或氟。

【請求項10】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

【請求項11】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為乙基或2,2,2-三氟乙基。

【請求項12】

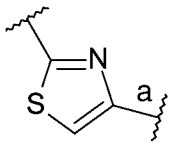
如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為 1-甲氧基乙基。

【請求項13】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或 4-甲基哌啡-1-基。

【請求項14】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 為



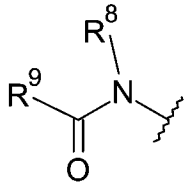
，其中鍵「a」連接至吲哚環。

【請求項15】

如請求項 1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 為二甲基亞甲基。

【請求項16】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 為 ，其中 R^8 為 C_{1-6}烷基；R^9 為經鹵基C_{3-6}炔基取代之 C_{3-7}環烷基；

R^2 為 C_{1-6}烷基；

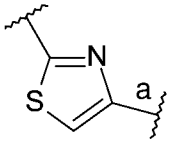
R^3 為鹵素；

R^4 為 H；

R^5 為 C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷基；

R^6 為 C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

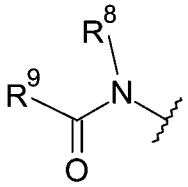
R^7 為嗎啉基、(鹵基C_{1-6}烷基)哌啡基或 C_{1-6}烷基哌啡基；

A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為 C_{1-6}伸烷基。

【請求項17】

如請求項 16 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 為 ，其中 R^8 為甲基；R^9 為 3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁基；

R^2 為異丙基；

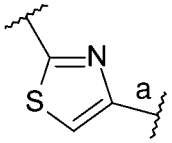
R^3 為氟；

R^4 為 H；

R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基；

R^6 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

R^7 為嗎啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基或 4-甲基哌啡-1-基；

A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吲哚環；

A^2 為二甲基亞甲基。

【請求項18】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

反-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲

基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)苯甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(2-嘧啶-2-基乙炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二

十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

反-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環己烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟

乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啡-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啉-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-2-異丙基-4-側氧-4-[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-基]丁醯胺；

N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)四氫吖唉-1-甲醯胺；

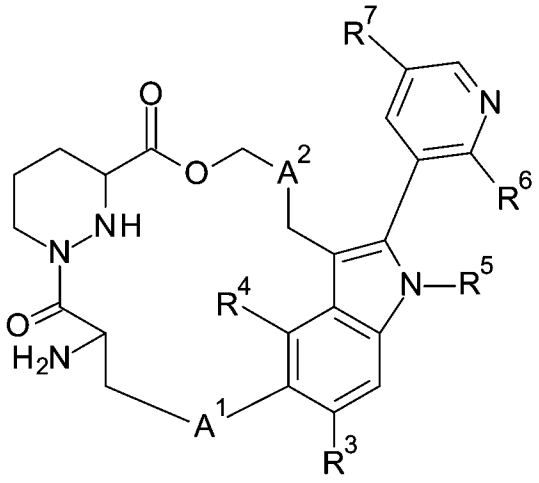
順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-[2-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]乙炔基]環丁烷甲醯胺；以及

順-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)環丁烷甲醯胺。

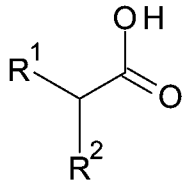
【請求項19】

一種製備如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法，其包含以下任何步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



(II) 與酸 (III)，



(III)

之間進行偶合反應以形成該式 (I) 化合物；

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1 及 A^2 係如請求項 1 至 17 中任一項中所定義；該偶合試劑為 T_3P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；該鹼為 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【請求項20】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項21】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療 KRAS G12C 蛋白相關疾病。

【請求項22】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療 KRAS G12C、G12D 及 G12V 蛋白相關疾病。

【請求項23】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於抑制 RAS 與下游效應物交互作用，其中該

下游效應物為 RAF 及 PI3K。

【請求項24】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊。

【請求項25】

一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌及子宮內膜癌。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【請求項27】

如請求項25之用途，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【請求項28】

如請求項 1或2之化合物或醫藥上可接受之鹽，其根據如請求項 19 之方法製造。