202313631

(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 202313631 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111119516 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/18 (2006.01)* *C07D513/22 (2006.01)*
*A61K31/551 (2006.01)* *A61K31/504 (2006.01)*
*A61K31/5377 (2006.01)* *A61K31/5386 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/05/25 美國 63/192,837

(71)申請人：美商銳新醫藥公司 (美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
美國

(72)發明人：西蒙 凱爾 SEAMON, KYLE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：3 共 1100 頁

(54)名稱

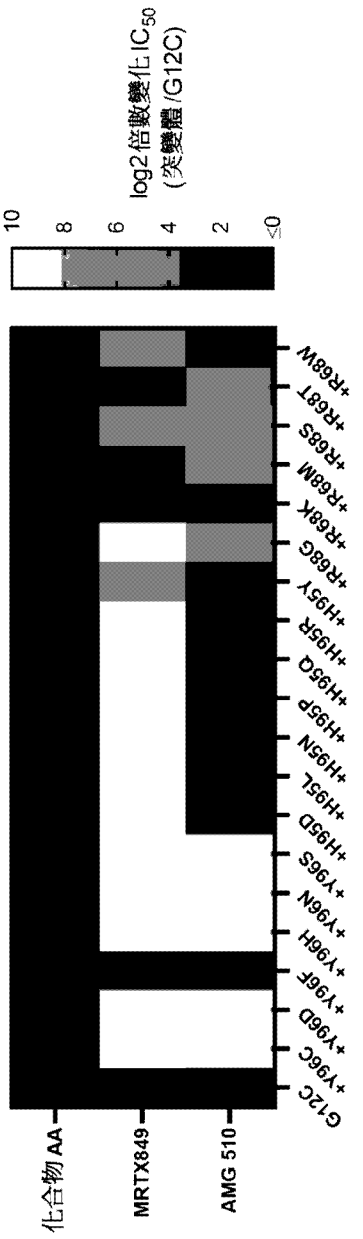
抑制ＲＡＳ之方法

(57)摘要

本揭示案係關於抑制 RAS 蛋白之方法。本揭示案亦含治療癌症之方法。

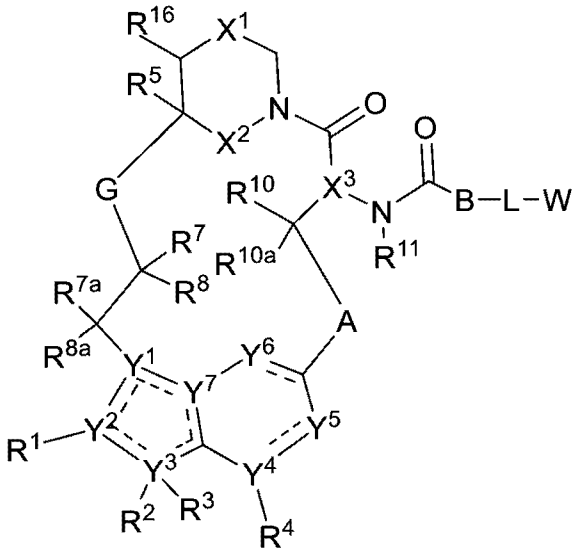
The disclosure features methods for inhibiting RAS proteins. The disclosure also contains methods for the treatment of cancer.

指定代表圖：


log2倍數變化 IC50
(突變體 /G12C)
10
8
6
4
2
≤0
+R68W
+R68T
+R68S
+R68M
+R68K
+R68G
+H95Y
+H95R
+H95Q
+H95P
+H95N
+H95L
+H95D
+Y96S
+Y96N
+Y96H
+Y96F
+Y96D
+Y96C
G12C
化合物 AA
MRTX849
AMG 510

【圖 1A】

特徵化學式：


R16
X1
R5
N
O
X2
O
G
R10
X3
N
B—L—W
R7
R10a
R11
R7a
R8
R8a
A
Y1
Y6
Y7
Y2
Y5
R1
Y3
Y4
R2
R3
R4

式 AI

202315651
專利案號：111119516

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】抑制 RAS 之方法

【英文發明名稱】METHODS FOR INHIBITING RAS

【中文】

本揭示案係關於抑制 RAS 蛋白之方法。本揭示案亦含治療癌症之方法。

【英文】

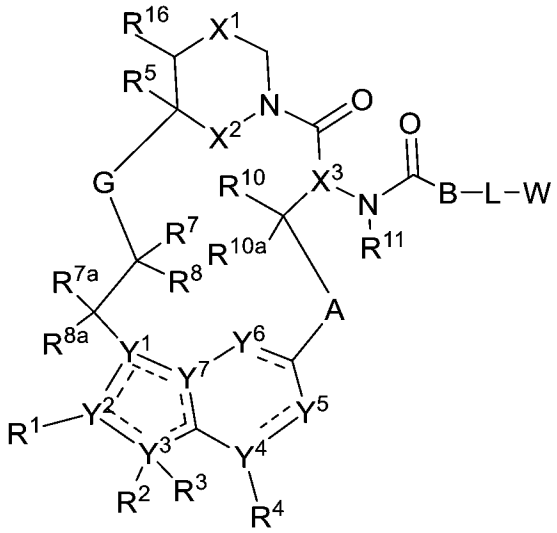
The disclosure features methods for inhibiting RAS proteins. The disclosure also contains methods for the treatment of cancer.

【指定代表圖】圖 1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】




式 AI

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】抑制 RAS 之方法

【英文發明名稱】METHODS FOR INHIBITING RAS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】　癌症仍係對人類健康最致命之威脅之一。在美國，癌症每年影響近 130 萬新患者，且係僅次於心臟病之第二大死亡原因，大約佔死亡人數之 1/4。

【0002】　文獻中已充分確立，RAS 蛋白(KRAS、HRAS 及 NRAS)在多種人類癌症中起至關重要的作用，且因此係抗癌療法之適當靶標。實際上，在美國，所有人類癌症中有大約 30%係由 RAS 蛋白突變引起，該等癌症中有許多係致命的。由活化突變、過表現或上游活化引起之 RAS 蛋白失調在人類腫瘤中較為常見，且在人類癌症中常常發現 RAS 之活化突變。RAS 在 GDP 結合「關閉」與 GTP 結合「開啟」狀態之間轉換。狀態之間的轉換由使 RAS 載有 GTP 之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)蛋白(例如 SOS1)與水解 GTP、藉此使 RAS 去活化之 GTP 酶活化蛋白(GAP) (例如 NF1)之間的相互作用來促進。另外，含 SH2 結構域之蛋白質酪胺酸磷酸酶-2 (SHP2)與受體信號傳導器締合且在 RTK 活化後變得具有活性，且接著促進 RAS 活化。RAS 蛋白突變可將蛋白質鎖定為「開啟」狀態，從而產生組成型活性信號傳導路徑，此導致細胞生長不受控制。舉例而言，在 RAS 蛋白中密碼子 12 處之活化突變藉由抑制 GAP 依賴性及固有 GTP 水解速率，明顯使 RAS 突變蛋白群體偏向「開啟」(GTP 結合)狀態(RAS(ON))，導致致癌性 MAPK 信號傳導來起作用。值得注意的是，RAS 對 GTP 展現皮莫耳濃度之親和力，使得 RAS 即便是在低濃度此核苷酸存在下亦能夠活化。在 RAS 密碼子 13 (例如 G13D)及 61 (例如 Q61K)處之突變亦引起一些癌症之致癌活性。

【0003】　RAS「關閉」形式(RAS(OFF))之首創共價抑制劑在具有 RAS 致癌性

突變之癌症患者中已展示出有希望之抗腫瘤活性。此外，儘管對 RAS 路徑之治療性抑制通常最初有效，但最終可能證明係無效的，此乃因舉例而言，其可經由多種機制導致 RAS 路徑信號傳導過度活化，該等機制包括(例如)經由緩解在該等路徑中天然運行之負反饋機制使該路徑再活化；或其可導致對 RAS(OFF)抑制劑之抗性。導致對此等抑制劑產生抗性之突變已有報導(Tanaka 等人，Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation, Cancer Discovery，2021 年 4 月 6 日.DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0365；Awad 等人，Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer，2021 年 AACR 年會，2021 年 4 月 10 日)。因此，最初對此等抑制劑敏感之細胞可能變得具有抗性。因此，需要有效地抑制 RAS(OFF)抑制劑不成功或可能不成功之癌症患者(包括未接受 RAS(OFF)療法之患者)的 RAS 路徑信號傳導之方法。

【發明內容】

【0004】　本揭示案提供用於抑制 RAS 及用於治療癌症之方法。本發明人觀察到，經 RAS(OFF)抑制劑治療之癌細胞可能產生抗性，例如經由獲取一或多個使 RAS(OFF)抑制劑不太有效或無效之突變。本揭示案至少部分地基於以下觀察結果：對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性之一些癌症對 RAS(ON)抑制劑治療仍有反應。因此，在癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性之情形下，向患有癌症之個體投與 RAS(ON)抑制劑可減緩或停止致癌信號傳導或疾病進展。另外，投與 RAS(ON)抑制劑(例如與 RAS(OFF)抑制劑組合投與)可防止獲取一或多個賦予對 RAS(OFF)抑制劑之抗性之 RAS 突變。另外，本文所揭示之化合物可為未接受 RAS(OFF)療法之患者提供臨床益處。

【0005】　在本文之任一實施例中，RAS(ON)抑制劑可為三元複合物 RAS(ON)抑制劑，如該術語在本文中所定義。

【0006】　經特別考慮，關於本揭示案之一個實施例所論述之任何限制可適用於本揭示案之任何其他實施例。此外，本揭示案之任何化合物或組合物可用於本揭示案之任何方法中，且本揭示案之任何方法可用於產生或利用本揭示案之任何化合物或組合物。

*編號實施例*

【0007】　1. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其中該癌症包含：

(a)　為 G12C 之第一 RAS 突變以及在選自由 Y96、H95、R68、G13 及 Q61 組成之群的位置處之第二 RAS 突變；或

(b)　在位置 G12 處之第一 RAS 突變，

其中該癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性，該方法包括向該個體投與 RAS(ON)抑制劑。

【0008】　2. 如實施例 1 之方法，其中該癌症不包含 KRAS Y96D 突變。

【0009】　3. 如實施例 1 之方法，其中該癌症不包含以下突變中之任一者：KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12C、KRAS G12R、KRAS G12A、KRAS G12S、KRAS G12F、KRAS G12L、HRAS G12S、HRAS G12D、HRAS G12C、HRAS G12V、HRAS G12A、HRAS G12N、HRAS G12R、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12C、NRAS G12V、NRAS G12A 或 NRAS G12R，或其任何組合。

【0010】　4. 如實施例 1 至 3 中任一項之方法，其中該癌症不包含選自由以下組成之群的 KRAS 突變：$G12C^{amp}$、G12D、G12R、G12V、G12W、G13D、Q61H、R68S、H95D、H95Q、H95R 及 Y96C，或其任何組合。

【0011】　5. 如實施例 1 至 4 中任一項之方法，其進一步包括向該個體投與 RAS(OFF)抑制劑。

【0012】　6. 如實施例 5 之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑與該 RAS(OFF)抑制

劑同時或依序投與。

【0013】 7. 如實施例 5 或 6 之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑與該 RAS(OFF)抑制劑係作為單一調配物或以分開的調配物投與。

【0014】 8. 如實施例 6 之方法，其中：

在第一時間段內投與該 RAS(OFF)抑制劑；且

在第二時間段內投與該 RAS(ON)抑制劑，

其中該第一時間段與該第二時間段不重疊，且該第一時間段係在該第二時間段之前。

【0015】 9. 如實施例 6 之方法，其中：

在第一時間段內投與該 RAS(OFF)抑制劑；且

在第二時間段內投與該 RAS(OFF)抑制劑及該 RAS(ON)抑制劑，

其中該第一時間段與該第二時間段不重疊，且該第一時間段係在該第二時間段之前。

【0016】 10. 如實施例 5 至 9 中任一項之方法，其中該個體之癌症在投與該 RAS(OFF)抑制劑後進展。

【0017】 11. 如實施例 1 之方法，其中該癌症包含為 G12C 之第一 RAS 突變及在位置 Y96 處之第二 RAS 突變。

【0018】 12. 如實施例 1 或實施例 11 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96C、Y96D、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0019】 13. 如實施例 1 或實施例 11 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96D、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0020】 14. 如實施例 1 或實施例 11 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96C、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0021】 15. 如實施例 1 或實施例 11 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由

Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0022】 16. 如實施例 1 之方法，其中該癌症包含為 G12C 之第一 RAS 突變及在位置 H95 或 R68 處之第二 RAS 突變。

【0023】 17. 如實施例 1 或實施例 16 之方法，其中該第一 RAS 突變為 G12C 且該第二 RAS 突變係在位置 H95 處。

【0024】 18. 如實施例 1、16 或 17 中任一項之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 H95D、H95L、H95N、H95P、H95Q、H95R 及 H95Y 組成之群。

【0025】 19. 如實施例 1、16 或 17 中任一項之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 H95L、H95N、H95P 及 H95Y 組成之群。

【0026】 20. 如實施例 1 或實施例 16 之方法，其中該第一 RAS 突變為 G12C 且該第二 RAS 突變係在位置 R68 處。

【0027】 21. 如實施例 1、16 或 20 中任一項之方法，其中該第二突變選自由 R68G、R68K、R68M、R68S、R68T 及 R68W 組成之群。

【0028】 22. 如實施例 1、16 或 20 中任一項之方法，其中該第二突變選自由 R68G、R68K、R68M、R68T 及 R68W 組成之群。

【0029】 23. 如實施例 1 至 4 及 11 至 22 中任一項之方法，其中該個體已經 RAS(OFF)抑制劑治療。

【0030】 24.一種治療有需要之個體之癌症的方法，其中該癌症包含在 RAS Y96、H95 或 R68 處之胺基酸取代，該方法包括向該個體投與 RAS(ON)抑制劑。

【0031】 25. 如實施例 24 之方法，其中該癌症包含為 G12C 之第一 RAS 突變及在位置 Y96 處之第二 RAS 突變。

【0032】 26. 如實施例 24 或實施例 25 之方法，其中該癌症不包含 Y96D RAS 突變。

【0033】 27. 如實施例 25 或實施例 26 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由

Y96C、Y96D、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0034】 28. 如實施例 25 或實施例 26 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96D、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0035】 29. 如實施例 25 或實施例 26 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96C、Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0036】 30. 如實施例 25 或實施例 26 之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 Y96F、Y96H、Y96N 及 Y96S 組成之群。

【0037】 31. 如實施例 25 之方法，其中該癌症包含為 G12C 之第一 RAS 突變及在位置 H95 或 R68 處之第二 RAS 突變。

【0038】 32. 如實施例 25 或實施例 31 之方法，其中該第一 RAS 突變為 G12C 且該第二 RAS 突變係在位置 H95 處。

【0039】 33. 如實施例 25、31 或 32 中任一項之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 H95D、H95L、H95N、H95P、H95Q、H95R 及 H95Y 組成之群。

【0040】 34. 如實施例 25、31 或 32 中任一項之方法，其中該第二 RAS 突變選自由 H95L、H95N、H95P 及 H95Y 組成之群。

【0041】 35. 如實施例 25 或實施例 31 之方法，其中該第一 RAS 突變為 G12C 且該第二 RAS 突變係在位置 R68 處。

【0042】 36. 如實施例 25、31 或 35 中任一項之方法，其中該第二突變選自由 R68G、R68K、R68M、R68S、R68T 及 R68W 組成之群。

【0043】 37. 如實施例 25、31 或 35 中任一項之方法，其中該第二突變選自由 R68G、R68K、R68M、R68T 及 R68W 組成之群。

【0044】 38. 如實施例 1 之方法，其中該第二突變為 Q61H。

【0045】 39. 如實施例 1 之方法，其中該第二突變為 G13D。

【0046】 40. 如實施例 27 至 39 中任一項之方法，其中該個體已經 RAS(OFF)

抑制劑治療。

【0047】 41. 如實施例 27 至 40 中任一項之方法，其中該癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療具有抗性。

【0048】 42. 如實施例 40 或實施例 41 之方法，其中該個體之癌症在投與該 RAS(OFF)抑制劑後進展。

【0049】 43. 如實施例 1 至 42 中任一項之方法，其中任何 RAS 突變為 KRAS 突變。

【0050】 44. 如實施例 1 至 42 中任一項之方法，其中任何 RAS 突變為 NRAS 突變。

【0051】 45. 如實施例 1 至 42 中任一項之方法，其中任何 RAS 突變為 HRAS 突變。

【0052】 46. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其中該癌症包含選自由以下組成之群的 RAS 突變：G12H、G12I、G12K、G12M、G12N、G12P、G12Q、G12T、G12W 及 G12Y，或其組合，該方法包括向該個體投與 RAS(ON)抑制劑。

【0053】 47. 如實施例 46 之方法，其中該癌症進一步包含 G12C RAS 突變。

【0054】 48. 如實施例 46 或 47 之方法，其中該個體已經 RAS(OFF)抑制劑治療。

【0055】 49. 如實施例 46 至 48 中任一項之方法，其中該癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療具有抗性。

【0056】 50. 如實施例 48 或實施例 49 之方法，其中該個體之癌症在投與該 RAS(OFF)抑制劑後進展。

【0057】 51. 一種抑制細胞中之 RAS 之方法，其中該 RAS 包含在 Y96、H95 或 R68 處之胺基酸取代，該方法包括使該細胞與 RAS(ON)抑制劑接觸。

【0058】 52. 一種抑制細胞中之 RAS 之方法，其中該 RAS 包含在 H95 或 R68

處之胺基酸取代，該方法包括使該細胞與 RAS(ON)抑制劑接觸。

【0059】 53. 如實施例 51 或實施例 52 之方法，其中該細胞在活體外。

【0060】 54. 如實施例 51 或實施例 52 之方法，其中該細胞在活體內。

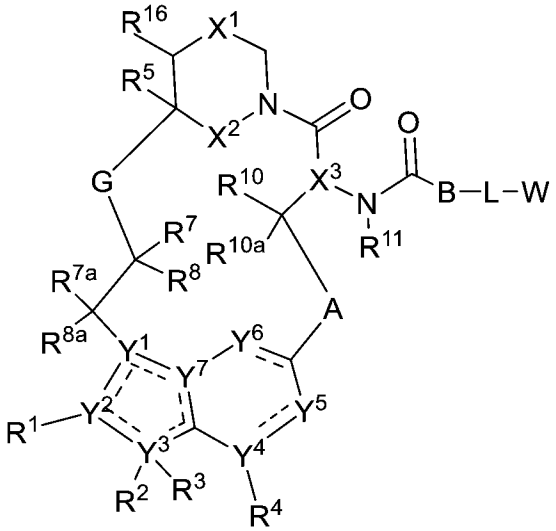
【0061】 55. 如實施例 1 至 54 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為對 RAS G12C、G13D 或 G12D 具有選擇性之抑制劑。

【0062】 56. 如實施例 1 至 54 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為 $RAS(ON)^{MULTI}$ 抑制劑。

【0063】 57. 如實施例 1 至 56 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為三元複合物 RAS(ON)抑制劑。

【0064】 58. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自 WO 2020132597 中所揭示之化合物。

【0065】 59. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式 AI 化合物：



式 AI

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經

取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在，為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、氰基、$S(O)_2R'$、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R'、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R'獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$及$Y^7$獨立地為C或N；

$Y^5$為CH、$CH_2$或N；

$Y^6$為C(O)、CH、$CH_2$或N；

$R^1$為氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基、視情況經取代之3員至6員環烯基、視情況經取代之3員至6員雜環烷基、視情況經取代之6員至10員芳基或視情況經取代之5員至10員雜芳基，或

$R^1$及$R^2$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至14員雜環烷基；

$R^2$不存在，為氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至6員環烷基、視情況經取代之3員至7員雜環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員或6員雜芳基；

$R^3$不存在，或

$R^2$及$R^3$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員環烷基或視情況經取代之3員至14員雜環烷基；

$R^4$不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經1至3個鹵素取代之甲基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之$C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或$C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代

之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{10a}$ 為氫或鹵基；

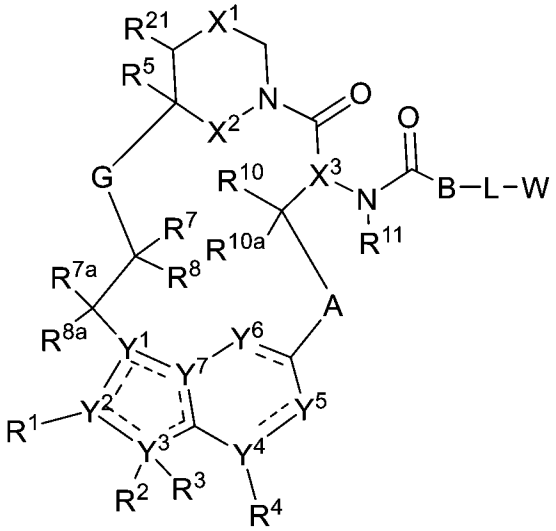
$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{16}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0066】 60. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 A1 或表 A2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0067】 61. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式

BI 化合物：



式 BI

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在；為-CH($R^9$)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 S(O)$_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基

或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及 $R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$及 $R^8$與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$及 $R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為 H、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；或

$R^9$ 及 $R^{9'}$ 與其所連接之原子組合形成 3 員至 6 員環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

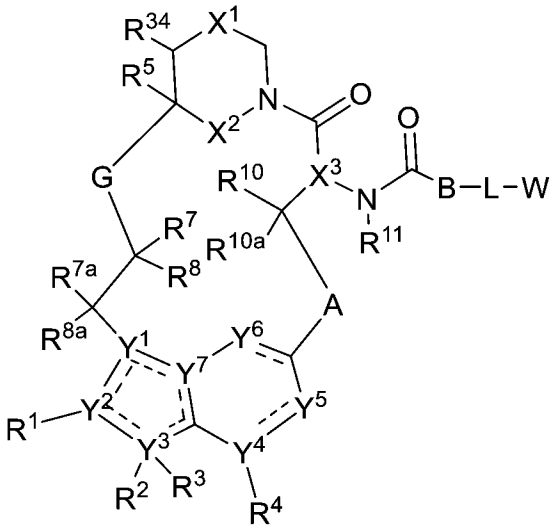
$R^{10a}$ 為氫或鹵基；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{21}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0068】 62. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 B1 或表 B2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 63. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式 CI 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



式 CI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5

員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情

況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

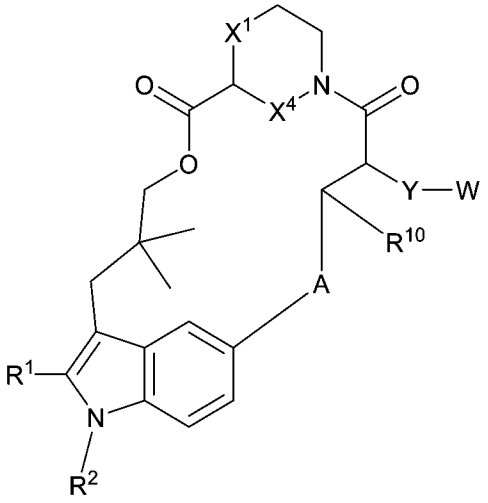
$R^{10a}$ 為氫或鹵基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{34}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0070】 64. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 C1 或表 C2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

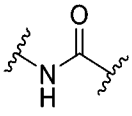
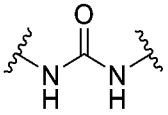
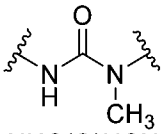
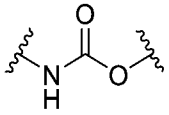
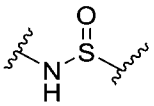
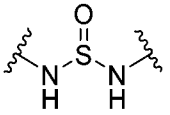
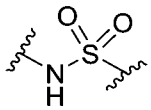
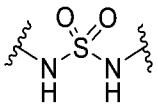
【0071】 65. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式 DIa 化合物：



式 DIa

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基、視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烯基；

Y 為  -NHC(O)- 、  -NHC(O)NH- 、  -NHC(O)$NCH_3$- 、  -NHC(O)O- 、  -NHC(S)- 、  -NHC(S)NH- 、   -$NHS(O)_2$- 或 -$NHS(O)_2NH$- ；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^1$ 及 $X^4$ 各自獨立地為 $CH_2$ 或 NH；

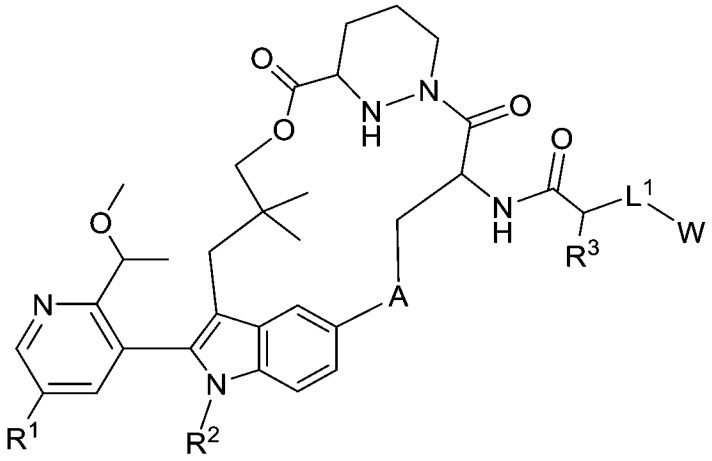
$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 15 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

$R^{10}$ 為氫、羥基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。

【0072】 66. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 D1a 或 D1b 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0073】 67. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式 EI 化合物：



式 EI，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$L^1$ 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

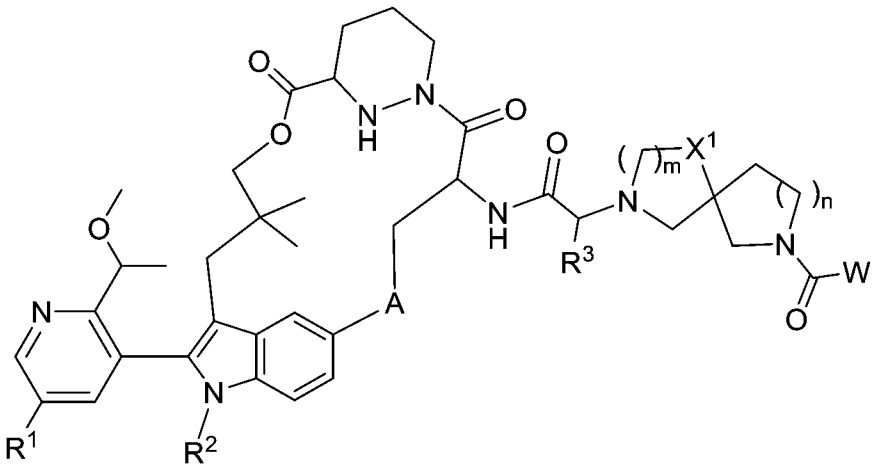
$R^1$ 為氫、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基。

【0074】 68. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 E1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0075】 69. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑為式 FI 化合物：



式 FI

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；W 為交聯基團，其包含氮雜環丙烷、環氧基、碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為 $CH_2$ 或 O；

m 為 1 或 2；

n 為 0 或 1；

$R^1$ 為氫或視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。

【0076】 70. 如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該 RAS(ON)抑制劑選自表 F1、表 F2、表 F3、表 F4、表 F5 或表 F6 之化合物。

【0077】 71. 如實施例 1 至 23、40 至 45 或 48 至 50 中任一項之方法，其中該 RAS(OFF)抑制劑選擇性地靶向 RAS G12C。

【0078】 72. 如實施例 1 至 23、40 至 45 或 48 至 50 中任一項之方法，其中該

RAS(OFF)抑制劑選自索托拉西布(sotorasib) (AMG 510)、阿達格拉西布(adagrasib) (MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157 (ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351 及 BI1823911。

【0079】 73. 如實施例 1 至 72 中任一項之方法，其中該癌症選自結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、闌尾癌、急性骨髓樣白血病、小腸癌、壺腹癌、生殖細胞癌、子宮頸癌、原發起源不明癌、子宮內膜癌、食管胃癌、GI 神經內分泌癌、卵巢癌、性索基質瘤癌、肝膽管癌、膀胱癌及黑色素瘤。

【0080】 74. 如實施例 76 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。

【0081】 75. 如實施例 1 至 74 中任一項之方法，其中該方法進一步包括向該個體或該細胞投與額外抗癌療法。

【圖式簡單說明】

【0082】

**圖 1A 及圖 1B**. 化合物 AA 係一種三元複合物 $KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑，其在本文中揭示為本文式 B1 化合物，且亦為本文表 B1 之化合物，且亦見於 WO 2021/091982 中，該化合物對賦予對 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑 MRTX849 及 AMG 510 之抗性的第二位點突變具有活性。圖 1A 係熱圖，其表示在不同的 RAS 抑制劑存在下關於各種 KRAS 突變之細胞 RAS/RAF 破壞分析結果。已在用 AMG 510 (例如 Y96C、Y96D、H95D、H95Q、H95R、R68S)治療之患者中觀察到某些突變(Tanaka 等人，Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation, Cancer Discovery，2021 年 4 月 6 日.DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0365；Awad 等人，Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$

inhibition in cancer，2021 年 AACR 年會，2021 年 4 月 10 日)。圖 1B 顯示與該熱圖中之每一帶色條相關之 IC50 值。參見實例 1。

**圖 2A 及圖 2B.** 化合物 A 係一種三元複合物 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑，其在本文中揭示為本文式 D1 化合物，且亦為本文表 D1 之化合物，且亦見於 WO 2022/060836 中，該化合物對在 $KRAS^{G12C}$(OFF)抗性中所觀察到之 RAS 致癌基因轉換突變具有活性。圖 2A 係熱圖，其表示在不同的 RAS 抑制劑存在下關於各種 KRAS 突變之細胞 RAS/RAF 破壞分析結果。已在用 AMG 510 (例如 G12C、G12F、G12R、G12V、G12W)治療之患者中觀察到某些突變(Tanaka 等人；Awad 等人)。圖 2B 顯示與該熱圖中之每一帶色條相關之 IC50 值。參見實例 2。

**圖 3** 展示化合物 A (本文所揭示之三元複合物 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑)在多種 RAS 驅動之癌細胞株中之活體外功效。每一圖表顯示細胞增殖(相對於對照%)對 log M [化合物 A]。對暴露於化合物 A 達 120 小時之 Capan-1 ($KRAS^{G12V}$)、AsPC-1 ($KRAS^{G12D}$)、HCT116 ($KRAS^{G13D}$)、SK-MEL-30 ($NRAS^{Q61K}$)、NCI-H1975 ($EGFR^{T790M/L858R}$)及 A375 ($BRAF^{V600E}$)細胞之活體外細胞增殖抑制之效能。數據表示多次實驗之平均值。參見實例 3。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0083】 本申請案主張 2021 年 5 月 25 日提出申請之美國申請案第 63/192,837 號之優先權權益，該申請案係以引用的方式併入本文中。

【0084】 本揭示案概言之係關於用於抑制 RAS 及用於治療癌症之方法。在一些實施例中，本揭示案提供用於延遲、預防或治療對 RAS(OFF)抑制劑之獲得性抗性之方法，其係藉由投與 RAS(ON)抑制劑來實施。在一些實施例中，投與 RAS(ON)抑制劑(例如與 RAS(OFF)抑制劑組合投與)可防止獲取一或多個賦予對 RAS(OFF)抑制劑之抗性之 RAS 突變。另外，本文所揭示之化合物可為未接受

RAS(OFF)療法之患者提供臨床益處。

【0085】 圖 1A 及圖 2A 中所示之熱圖表示在量測 RAS 之活性形式 RAS(ON)與其信號傳導搭配物 RAF 激酶之間的蛋白質複合物豐度之細胞分析中所觀察到之相對效能。每一三元複合物 KRAS(ON)抑制劑均最大程度地破壞 $KRAS^{G12C}$(ON)/CRAF 複合物(數據未顯示)，此指示 RAF 之 $KRAS^{G12C}$ 活化及 MAPK 級聯被阻斷。

【0086】 最近，兩個小組發表了在來自展現出針對阿達格拉西布療法(MRTX849，臨床開發中之 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑)之抗性的患者之 ctDNA 樣品中所觀察到的遺傳突變之首次闡述。Tanaka 等人，Clinical acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation, Cancer Discovery，2021 年 4 月 6 日.DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0365；Awad 等人，Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer，2021 年 AACR 年會，2021 年 4 月 10 日。如下文所闡述，本文對該等突變中之一些突變進行研究。

【0087】 一組突變(圖 1A、圖 1B)傳遞 $KRAS^{G12C}$ 中之第二位點突變，其與 G12C 突變發生在相同的等位基因上(順式)。該等突變經由改變該抑制劑類別之結合位點而賦予對 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑之抗性。此抗性在熱圖(圖 1A)中清楚地呈現，該熱圖反映所指示之雙突變體相對於單一 G12C 突變體之抑制劑 IC50 之倍數變化，其中黃色表示最大之倍數變化。對於 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑 MRTX849 及 AMG 510，相對於單一 G12C 突變體，大多數雙突變體之效能降低(亦即倍數變化增加) (所有第二位點突變均以與 G12C 呈順式量測)。化合物 AA 係本文所揭示之三元複合物 $KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑，其對所有測試之第二位點突變均具有活性，相對於單一 G12C 突變體，其效能之倍數變化最小，此指示該等突變不足以賦予對化合物 AA、或更廣泛地如本發明人所推測的概言之三元複合物

G12C(ON)抑制劑之抗性(例如，參見 Tanaka 等人)，而且，本文所揭示之化合物 AA 及其他三元複合物 RAS(ON)抑制劑可提供治療患者之臨床益處，該等患者不僅為對 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑具有抗性(例如已進展)之患者，而且為未接受此治療且腫瘤攜載該等第二位點 KRAS 突變中之一或多者以及 HRAS 及 NRAS 中之相當位置之患者。

【0088】 第二組突變(圖 2A、圖 2B)係替代性致癌 RAS 突變。本發明人先前已揭示細胞數據，其展示三元複合物 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑能夠抑制攜載一系列致癌 RAS 突變體之癌細胞之增殖(圖 3)。熱圖(圖 2A)全面地展示化合物 A (本文所揭示之三元複合物 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑)可抑制 $KRAS^{G12X}$/RAF 複合物形成，且因此抑制由 KRAS 之所有可能的 G12 突變體驅動之信號傳導。該等數據指示，化合物 A 或更廣泛地如本發明人所推測的概言之三元複合物 RAS(ON)抑制劑(例如，參見 Tanaka 等人)可提供治療患者之臨床益處，該等患者不僅為對 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑具有抗性(例如已進展)之患者，而且為未接受此治療且腫瘤攜載該等替代性 KRAS 突變中之一或多者以及 HRAS 及 NRAS 中之相當的 12 位之患者。

**一般方法**

【0089】 除非另有指示，否則本揭示案之實踐將採用細胞培養、分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習用技術，該等技術在本領域之技術範圍內。此等技術在文獻中全面解釋，諸如 Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第三版(Sambrook 等人，2001) Cold Spring Harbor Press；Oligonucleotide Synthesis (P. Herdewijn 編輯，2004)；Animal Cell Culture (R. I. Freshney 編輯，1987)；Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.)；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir 及 C. C. Blackwell 編輯)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller 及 M. P. Calos 編輯，1987)；

Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel 等人編輯，1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人編輯，1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan 等人編輯，1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Manual of Clinical Laboratory Immunology (B. Detrick, N. R. Rose 及 J. D. Folds 編輯，2006)；Immunochemical Protocols (J. Pound 編輯，2003)；Lab Manual in Biochemistry: Immunology and Biotechnology (A. Nigam 及 A. Ayyagari 編輯，2007)；Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques (Ivan Lefkovits 編輯，1996)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 及 D. Lane 編輯，1988)；及其他。

**定義**

【0090】 在本申請案中，除非自上下文中另外清晰可見，否則(i)術語「a (一)」意指「一或多個/種」；(ii)術語「或」用於意指「及/或」，除非明確指示僅指替代選擇或替代選擇相互排斥，但本揭示案支持僅指替代選擇及「及/或」之定義；(iii)術語「包含」及「包括」應理解為涵蓋所列出之組分或步驟，無論其為獨自呈現還是與一或多種額外組分或步驟一起呈現；以及(iv)在提供範圍之情形下，端點包括在內。

【0091】 如本文所用，術語「約」用於指示一個值包括用以測定該值之裝置或方法的誤差之標準偏差。在某些實施例中，除非另有說明或自上下文另外明顯可見(例如此數值將超過可能值之 100%之情形)，否則術語「約」係指在任一方向(大於或小於)上處於所述值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小以內之值的範圍。

【0092】 如本文所用，在描述毗鄰原子之上下文中，術語「毗鄰」係指經共價鍵直接連結之二價原子。

【0093】 熟習此項技術者應瞭解，本文所闡述之某些化合物可以一或多種不同異構形式(例如立體異構物、幾何異構物、阻轉異構物、互變異構物)或同位素形式(例如其中一或多個原子經該原子之不同同位素取代，諸如氫取代氘)存在。除非另有指示或自上下文清楚可見，所繪示之結構可理解為個別或組合地表示任何此類異構或同位素形式。

【0094】 本文所闡述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立構中心)。除非另有指示，否則預期所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有不對稱取代之碳原子的本揭示案之化合物可以光學活性形式或外消旋形式分離。此項技術中已知由光學活性起始材料製備光學活性形式之方法，諸如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成來製備。烯烴、C=N 雙鍵及諸如此類之許多幾何異構物亦可存在於本文所闡述之化合物中，且本揭示案中考慮所有此等穩定異構物。本揭示案之化合物之順式及反式幾何異構物已有闡述，且可以異構物混合物形式或以分開的異構形式分離。

【0095】 在一些實施例中，本文所繪示之一或多種化合物可以不同互變異構形式存在。如自上下文將清楚可見，除非明確地排除，否則對此等化合物之提及涵蓋所有此等互變異構形式。在一些實施例中，互變異構形式係由單鍵與毗鄰雙鍵交換且伴隨質子之遷移得到。在某些實施例中，互變異構形式可為質子移變互變異構物，該互變異構物係與參考形式具有相同經驗式及總電荷之異構物質子化狀態。具有質子移變互變異構形式之部分之實例為酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-亞胺酸對、烯胺-亞胺對及環狀形式，在該等環狀形式中，質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置，諸如 1H-及 3H-咪唑、1H-、2H-及 4H-1,2,4-三唑、1H-及 2H-異吲哚，以及 1H-及 2H-吡唑。在一些實施例中，互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定成一種形式。在某些實施例中，互變異構形式係由縮醛相互轉化得到。

【0096】 除非另有說明，否則本文所繪示之結構亦意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子之化合物。可併入至本揭示案之化合物中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 $^{2}H$、$^{3}H$、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{13}N$、$^{15}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{32}P$、$^{33}P$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$、$^{123}I$ 及 $^{125}I$。同位素標記之化合物(例如經 $^{3}H$ 及 $^{14}C$ 標記之彼等化合物)可用於化合物或受質組織分佈分析中。氚化(亦即 $^{3}H$)及碳-14 (亦即 $^{14}C$)同位素因其易於製備且可偵測而可用。此外，用較重同位素、諸如氘(亦即 $^{2}H$)取代可由於代謝穩定性更大(例如活體內半衰期延長或劑量需求減小)而提供某些治療優勢。在一些實施例中，一或多個氫原子經 $^{2}H$ 或 $^{3}H$ 置換，或者一或多個碳原子經 $^{13}C$ 或 $^{14}C$ 富集之碳置換。正電子發射同位素(諸如 $^{15}O$、$^{13}N$、$^{11}C$ 及 $^{18}F$)可用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究中以檢查受質受體佔有情況。同位素標記之化合物之製備為熟習此項技術者所已知。舉例而言，同位素標記之化合物通常可藉由遵循與所揭示的關於本文所闡述之本揭示案化合物之彼等程序類似的程序，藉由用同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0097】 如此項技術中所已知，許多化學實體可呈現多種不同的固體形式，諸如非晶形形式或結晶形式(例如多晶型物、水合物、溶劑合物)。在一些實施例中，本揭示案之化合物可以任何此類形式使用，包括任何固體形式。在一些實施例中，本文所闡述或繪示之化合物可以水合物或溶劑合物形式提供或使用。

【0098】 熟習此項技術者閱讀本揭示案將瞭解，本文所闡述之某些化合物可以多種形式中之任一者提供或使用，諸如鹽形式、經保護形式、前藥形式、酯形式、異構形式(例如光學或結構異構物)、同位素形式等。在一些實施例中，對特定化合物之提及可指該化合物之具體形式。在一些實施例中，對特定化合物之提及可指呈任何形式之該化合物。在一些實施例中，例如，化合物之單一立體異構物之製劑可視為該化合物之不同形式而非該化合物之外消旋混合物；化合物之

特定鹽可視為與該化合物之另一鹽形式不同的形式；含有雙鍵之一種構形異構物((Z)或(E))之製劑可視為與含有該雙鍵之另一種構形異構物((E)或(Z))之製劑不同的形式；一或多個原子之同位素不同於參考製劑中存在之同位素的製劑可視為不同形式。

【0099】　在本說明書中之各個地方，本揭示案之化合物之取代基係以群組或以範圍揭示。本揭示案明確地意欲包括此等群組及範圍之成員之每一及每個個別亞組合。舉例而言，術語「$C_1$-$C_6$烷基」明確地意欲個別地揭示甲基、乙基、$C_3$烷基、$C_4$烷基、$C_5$烷基及$C_6$烷基。此外，當化合物包括複數個以群組或範圍揭示取代基之位置時，除非另有指示，否則本揭示案意欲涵蓋個別化合物及含有每一位置處成員之每一及每個個別亞組合之化合物群組(例如類及亞類)。

【0100】　術語「視情況經取代之X」(例如「視情況經取代之烷基」)意欲等效於「X，其中X視情況經取代」(例如「烷基，其中該烷基視情況經取代」)。並非意欲指特徵「X」(例如烷基)本身係視情況選用的。如本文所闡述，某些所關注化合物可含有一或多個「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否加有術語「視情況」，均意味著指定部分之一或多個氫經適宜取代基(例如本文所闡述之取代基或基團中之任一者)置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之每一可取代位置處具有適宜取代基，且在任一給定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，每個位置處之取代基可相同或不同。舉例而言，在術語「視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基-$C_2$-$C_9$雜芳基」中，該烷基部分、該雜芳基部分或該兩者可視情況經取代。本揭示案所設想之取代基組合較佳為形成穩定或化學上可行之化合物的彼等取代基組合。如本文所用，術語「穩定」係指出於一或多個本文所揭示之目的，化合物在經受容許其產生、偵測且在某些實施例中容許其回收、純化及使用之條件時不發生實質性變化。

【0101】 「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適宜單價取代基可獨立地為氘；鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經 R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經 R°取代；-CH=CHPh，其可經 R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經 R°取代；4 員至 8 員飽和或不飽和雜環烷基(例如吡啶基)；3 員至 8 員飽和或不飽和環烷基(例如環丙基、環丁基或環戊基)；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}$-C(O)-$N(R^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}$-C(O)-$N(R^o)$-$S(O)_2$-$R^o$；$-C(NCN)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)NR^\circ_2$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-P(O)(OR^\circ)_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$-OP(O)(OR^\circ)R^\circ$、$-SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或具支鏈伸烷基)O-$N(R^\circ)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或具支鏈伸烷基)C(O)O-$N(R^\circ)_2$，其中每一 R°可如下文所定義經取代且獨立地為氫、$-C_{1-6}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5 員-6 員雜芳基環)或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 R°與其插入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 3 員至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

【0102】 R° (或由兩個獨立出現之 R°與其插入原子一起形成之環)上的適宜單

價取代基可獨立地為鹵素、-$(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基 $R^•$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$；-O(鹵基 $R^•$)、-CN、-$N_3$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^•$、-$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、-$NO_2$、-$SiR^•_3$、-$OSiR^•_3$、-$C(O)SR^•$、-($C_{1-4}$ 直鏈或具支鏈伸烷基)$C(O)OR^•$或-$SSR^•$，其中每一 $R^•$未經取代或在前面加有「鹵基」之情形下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自 $C_{1-4}$ 脂肪族、-$CH_2Ph$、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。$R^◦$之飽和碳原子上之適宜二價取代基包括=O 及=S。

【0103】 「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的適宜二價取代基包括以下：=O、=S、=$NNR^*_2$、=NNHC(O)$R^*$、=NNHC(O)$OR^*$、=$NNHS(O)_2R^*$、=$NR^*$、=$NOR^*$、-$O(C(R^*_2))_{2-3}O$-或-$S(C(R^*_2))_{2-3}S$-，其中每一獨立出現之 $R^*$選自氫；$C_{1-6}$ 脂肪族，其可如下文所定義經取代；或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之 5 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代」之基團之鄰近可取代碳之適宜二價取代基包括：-$O(CR^*_2)_{2-3}O$-，其中每一獨立出現之 $R^*$選自氫；$C_{1-6}$ 脂肪族，其可如下文所定義經取代；或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之 5 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0104】 $R^*$之脂肪族基團上之適宜取代基包括鹵素、-$R^•$、-(鹵基 $R^•$)、-OH、-$OR^•$、-O(鹵基 $R^•$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^•$、-$NH_2$、-$NHR^•$、-$NR^•_2$或-$NO_2$，其中每一 $R^•$未經取代或在前面加有「鹵基」之情形下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 $C_{1-4}$ 脂肪族、-$CH_2Ph$、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0105】 「視情況經取代」之基團之可取代氮上的適宜取代基包括-$R^†$、-$NR^†_2$、-C(O)$R^†$、-C(O)$OR^†$、-C(O)C(O)$R^†$、-$C(O)CH_2C(O)R^†$、-$S(O)_2R^†$、-$S(O)_2NR^†_2$、-

$C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中每一$R^{\dagger}$獨立地為氫；$C_{1-6}$脂肪族，其可如下文所定義經取代；未經取代之-OPh；或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之 3 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 $R^{\dagger}$與其插入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之 3 員至 12 員飽和、部分不飽和或芳基單環-或雙環。

【0106】 $R^{\dagger}$之脂肪族基團上之適宜取代基獨立地為鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基 $R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基 $R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中每一$R^{\bullet}$未經取代或在前面加有「鹵基」之情形下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為$C_{1-4}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5 員至 6 員飽和、部分不飽和或芳基環。$R^{\dagger}$之飽和碳原子上之適宜二價取代基包括=O 及=S。

【0107】 如本文所用，術語「乙醯基」係指基團$-C(O)CH_3$。

【0108】 如本文所用，術語「投與」係指向個體或系統投與組合物(例如化合物或包括如本文所闡述之化合物之製劑)。投與亦包括向個體投與該化合物之前藥衍生物或類似物或該化合物或組合物之醫藥學上可接受之鹽，此可在個體體內形成等效量之活性化合物。向動物個體(例如人類)投與可藉由任何適當途徑來實施。舉例而言，在一些實施例中，投與可為支氣管(包括藉由支氣管滴注)、經頰、經腸、皮間、動脈內、真皮內、胃內、髓內、肌內、鼻內、腹膜內、鞘內、靜脈內、室內、經黏膜、經鼻、經口、經直腸、皮下、舌下、經表面、經氣管(包括藉由氣管內滴注)、經皮、經陰道或經玻璃體投與。

【0109】 如本文所用，術語「烷氧基」係指$-O-C_1-C_{20}$烷基，其中該烷氧基經由氧原子連接至化合物之其餘部分。

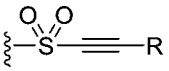
【0110】 如本文所用，術語「烷基」係指含有 1 至 20 個(例如 1 至 10 個或 1

至 6 個)碳之飽和直鏈或具支鏈單價烴基。在一些實施例中，烷基係不分支的(亦即為線性的)；在一些實施例中，烷基係分支的。烷基之實例係(但不限於)甲基、乙基、正丙基及異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基以及新戊基。

【0111】 如本文所用，術語「伸烷基」表示藉由移除兩個氫原子自直鏈或具支鏈飽和烴衍生之飽和二價烴基，且其實例有亞甲基、伸乙基、伸異丙基及類似基團。術語「$C_x$-$C_y$伸烷基」表示具有 x 至 y 個碳之伸烷基。例示性 x 值為 1、2、3、4、5 及 6，且例示性 y 值為 2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18 或 20 (例如 $C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_{10}$、$C_2$-$C_{20}$、$C_2$-$C_6$、$C_2$-$C_{10}$ 或 $C_2$-$C_{20}$ 伸烷基)。在一些實施例中，伸烷基可進一步經 1、2、3 或 4 個如本文所定義之取代基取代。

【0112】 除非另有指定，否則如本文所用，術語「烯基」表示含有一或多個碳-碳雙鍵之具有 2 至 20 個碳(例如 2 至 6 個或 2 至 10 個碳)的單價直鏈或具支鏈基團，且其實例有乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基及 2-丁烯基。烯基包括順式及反式異構物二者。除非另有指定，否則如本文所用，術語「伸烯基」表示含有一或多個碳-碳雙鍵之具有 2 至 20 個碳(例如 2 至 6 個或 2 至 10 個碳)的二價直鏈或具支鏈基團。

【0113】 如本文所用，術語「炔基」表示含有碳-碳三鍵之具有 2 至 20 個碳原子(例如 2 至 4 個、2 至 6 個或 2 至 10 個碳)的單價直鏈或具支鏈基團，且其實例有乙炔基及 1-丙炔基。

【0114】 如本文所用，術語「炔基砜」表示包含結構  之基團，其中 R 為本文所闡述之任何化學上可行之取代基。

【0115】 如本文所用，術語「胺基」表示-$N(R^{\dagger})_2$，例如-$NH_2$ 及-$N(CH_3)_2$。

【0116】 如本文所用，術語「胺基烷基」表示在一或多個碳原子上經一或多個胺基部分取代之烷基部分。

【0117】 如本文所闡述，術語「胺基酸」係指具有側鏈、胺基及酸基(例如-$CO_2H$

或-$SO_3H$)之分子，其中該胺基酸藉由該側鏈、胺基或酸基(例如側鏈)連接至母分子基團。如本文所用，術語「胺基酸」在其最廣泛意義上係指可例如經由形成一或多個肽鍵而併入至多肽鏈中之任何化合物或物質。在一些實施例中，胺基酸具有通用結構 $H_2N$-C(H)(R)-COOH。在一些實施例中，胺基酸為天然胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為合成胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為 D-胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為 L-胺基酸。「標準胺基酸」係指在天然肽中常見的二十種標準 L-胺基酸中之任一者。例示性胺基酸包括丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、視情況經取代之羥基正纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、正纈胺酸、鳥胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、吡咯離胺酸、硒代半胱胺酸、絲胺酸、牛磺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。

【0118】　如本文所用，「胺基酸取代」係指蛋白質之野生型胺基酸經非野生型胺基酸取代。胺基酸取代可源自遺傳突變，且可改變蛋白質之一或多種性質(例如可賦予改變之結合親和力或特異性、改變之酶活性、改變之結構或改變之功能)。舉例而言，倘若 RAS 蛋白在位置 Y96 處包括胺基酸取代，則此符號指示在 RAS 蛋白之位置 96 處之野生型胺基酸為酪胺酸(Y)，且在位置 Y96 處包括胺基酸取代之 RAS 蛋白在位置 96 處包括除酪胺酸(Y)以外之任何胺基酸。符號 Y96D 指示在位置 96 處之野生型酪胺酸(Y)殘基已經天冬胺酸(D)殘基取代。

【0119】　如本文所用，術語「芳基」表示由碳原子形成之單價單環、雙環或多環系統，其中連接至側基之環為芳香族。芳基之實例為苯基、萘基、菲基及蒽基。芳基環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳環原子處連接至其側基，且除非另有指定，否則環原子中之任一者可視情況經取代。

【0120】　如本文所用，術語「$C_0$」表示鍵。舉例而言，術語-N(C(O)-($C_0$-$C_5$ 伸烷基-H)-之一部分包括-N(C(O)-($C_0$ 伸烷基-H)-，其亦表示為-N(C(O)-H)-。

【0121】 如本文所用，術語「碳環」及「碳環基」係指單價、視情況經取代之$C_3$-$C_{12}$單環、雙環或三環結構，其可為橋接環、稠合環或螺環，其中所有環均由碳原子形成且至少一個環為非芳香族。碳環結構包括環烷基、環烯基及環炔基。碳環基之實例為環己基、環己烯基、環辛炔基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茀基、茚基、二氫茚基、十氫萘基及諸如此類。碳環可在產生穩定結構之任何環原子處連接至其側基，且除非另有指定，否則環原子中之任一者可視情況經取代。

【0122】 如本文所用，術語「羰基」表示C(O)基團，其亦可表示為C=O。

【0123】 如本文所用，術語「羧基」意指-$CO_2H$、(C=O)(OH)、COOH或C(O)OH或未質子化之對應體。

【0124】 術語「組合療法」係指一種治療方法，其包括向個體投與至少兩種治療劑、視情況以一或多種醫藥組合物形式，作為治療方案之一部分。舉例而言，組合療法可包括投與單一醫藥組合物，其包括至少兩種治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。組合療法可包括投與兩種或更多種醫藥組合物，每一組合物包括一或多種治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。在各個實施例中，治療劑中之至少一者為 RAS(ON)抑制劑(例如本文所揭示或此項技術中所已知之任一或多種KRAS(ON)抑制劑)。在各個實施例中，治療劑中之至少一者為RAS(OFF)抑制劑(例如本文所揭示或此項技術中所已知之任一或多種 KRAS(OFF)抑制劑)。該兩種或更多種劑可視情況同時投與(以單一或以分開之組合物形式)或依序投與(以分開之組合物形式)。治療劑可以有效量投與。治療劑可以治療有效量投與。在一些實施例中，一或多種治療劑之有效量在用於組合療法中時可低於相同治療劑在用作單一療法時之治療量，此係例如由於兩種或更多種治療劑組合之加性或協同效應之緣故。

【0125】　如本文所用，術語「氰基」表示-CN 基團。

【0126】　如本文所用，術語「環烷基」表示單價飽和環狀烴基，除非另有指定，否則其可為具有三至八個環碳之橋接環、稠合環或螺環，且其實例有環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環庚基。

【0127】　如本文所用，術語「環烯基」表示單價、非芳香族飽和環狀烴基，除非另有指定，否則其可為具有三至八個環碳且含有一或多個碳-碳雙鍵之橋接環、稠合環或螺環。

【0128】　如本文所用，術語「非鏡像異構物」意指不互為鏡像且彼此不可疊合之立體異構物。

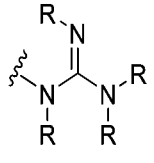
【0129】　如本文所用，術語「劑型」係指供投與給個體之化合物(例如本揭示案之化合物)之物理離散單元。每一單元含有預定量之化合物。在一些實施例中，此量係適於根據投藥方案投與之單位劑量的量(或其整體部分)，該量在投與給相關群體(亦即根據治療投藥方案)時確定與所期望或有益之結果相關。熟習此項技術者應瞭解，投與給特定個體之治療組合物或化合物之總量係由一或多位主治醫師決定的，且可涉及投與多種劑型。

【0130】　如本文所用，術語「投藥方案」係指個別地投與給個體之一組單位劑量(通常一個以上)，該等單位劑量通常間隔一定時間段。在一些實施例中，給定治療化合物(例如本揭示案之化合物)具有推薦之投藥方案，其可涉及一或多次劑量。在一些實施例中，投藥方案包括多次劑量，該等劑量各自彼此間隔相同長度之時間段；在一些實施例中，投藥方案包括多次劑量及分開個別劑量之至少兩個不同時間段。在一些實施例中，投藥方案內之所有劑量均具有相同之單位劑量量。在一些實施例中，投藥方案內之不同劑量具有不同之量。在一些實施例中，投藥方案包括呈第一劑量量之第一次劑量，隨後為呈不同於該第一劑量量之第二劑量量之一或多次額外劑量。在一些實施例中，投藥方案包括呈第一劑量量之

第一次劑量，隨後為呈與該第一劑量量相同的第二劑量量之一或多次額外劑量。在一些實施例中，當跨相關群體投與(亦即為治療性投藥方案)時，投藥方案與所期望或有益結果相關。

【0131】　除非另有指示，否則術語「病症」在本揭示案中用於意指術語疾病、疾患或病恙，且可與該等術語互換使用。

【0132】　如本文所用，術語「鏡像異構物」意指本發明化合物之每一個別光學活性形式，其具有至少 80% (亦即至少 90%之一種鏡像異構物及至多 10%之另一種鏡像異構物)、較佳至少 90%且更佳至少 98%之光學純度或鏡像異構物過量(如藉由此項技術中之標準方法測定)。

【0133】　術語「胍基」係指具有如下結構之基團：  ，其中每一 R 獨立地為本文所闡述之任何化學上可行之取代基。

【0134】　如本文所用，術語「胍基烷基烷基」表示在一或多個碳原子上經一或多個胍基部分取代之烷基部分。

【0135】　如本文所用，術語「鹵乙醯基」係指至少一個氫經鹵素置換之乙醯基。

【0136】　如本文所用，術語「鹵烷基」表示在一或多個碳原子上經一或多個相同或不同之鹵素部分取代之烷基部分。

【0137】　如本文所用，術語「鹵素」表示選自溴、氯、碘或氟之鹵素。

【0138】　如本文所用，術語「雜烷基」至少一個碳原子經雜原子(例如 O、N 或 S 原子)置換的如本文所定義之「烷基」。雜原子可出現在基團之中間或末端。

【0139】　如本文所用，術語「雜芳基」表示含有至少一個完全芳香族環之單價、單環或多環結構：亦即，其在單環或多換系統內含有 $4n+2$ 個 π 電子，且在芳香族環中含有至少一個選自 N、O 或 S 之環雜原子。例示性未經取代之雜芳基

具有 1 至 12 個(例如 1 至 11 個、1 至 10 個、1 至 9 個、2 至 12 個、2 至 11 個、2 至 10 個或 2 至 9 個)碳。術語「雜芳基」包括任一上述雜芳香族環與一或多個芳基環或碳環(例如苯環或環己烷環)稠合之雙環、三環及四環基團。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、四氫喹啉基及 4-氮雜吲哚基。雜芳基環可在產生穩定結構之任何環原子處連接至其側基，且除非另有指定，否則環原子中之任一者可視情況經取代。在一些實施例中，雜芳基經 1、2、3 或 4 個取代基取代。

【0140】　如本文所用，術語「雜環烷基」表示至少一個環為非芳香族環且其中該非芳香族環含有一個、兩個、三個或四個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子之單價單環、雙環或多環系統，其可為橋接環、稠合環或螺環。5 員環具有零至兩個雙鍵，且 6 員環及 7 員環具有零至三個雙鍵。例示性未經取代之雜環烷基具有 1 至 12 個(例如 1 至 11 個、1 至 10 個、1 至 9 個、2 至 12 個、2 至 11 個、2 至 10 個或 2 至 9 個)碳。術語「雜環烷基」亦表示具有橋接多環結構之雜環化合物，其中一或多個碳或雜原子橋接單環中之兩個非毗鄰成員，例如奎寧環基。術語「雜環烷基」包括任一上述雜環與一或多個芳香族環、碳環、雜芳香族環或雜環(例如芳基環、環己烷環、環己烯環、環戊烷環、環戊烯環、吡啶環或吡咯啶環)稠合之雙環、三環及四環基團。雜環烷基之實例為吡咯啶基、六氫吡啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基、十氫喹啉基、二氫吡咯并吡啶及十氫萘啶基。雜環烷基環可在產生穩定結構之任何環原子處連接至其側基，且除非另有指定，否則環原子中之任一者可視情況經取代。

【0141】　如本文所用，術語「羥基」表示-OH 基團。

【0142】　如本文所用，術語「羥基烷基」表示在一或多個碳原子上經一或多個 -OH 部分取代之烷基部分。

【0143】　如本文所用，術語「抑制劑」係指阻止生物分子(例如蛋白質、核酸)

完成或起始反應之化合物。抑制劑可藉由例如競爭性、無競爭性或非競爭性方式抑制反應。關於其結合機制，抑制劑可為不可逆抑制劑或可逆抑制劑。例示性抑制劑包括(但不限於)核酸、DNA、RNA、shRNA、siRNA、蛋白質、蛋白質模擬物、肽、肽模擬物、抗體、小分子、化學品、模擬酶結合位點之類似物、受體或其他蛋白質。在一些實施例中，抑制劑為小分子，例如低分子量有機化合物，例如分子量(MW)小於 1200 道耳頓(Da)之有機化合物。在一些實施例中，MW 小於 1100 Da。在一些實施例中，MW 小於 1000 Da。在一些實施例中，MW 小於 900 Da。在一些實施例中，小分子之 MW 範圍在 800 Da 與 1200 Da 之間。小分子抑制劑包括環狀及非環狀化合物。小分子抑制劑包括天然產物、其衍生物及類似物。小分子抑制劑可包括能夠例如與靶蛋白之胺基酸側鏈形成共價交聯之共價交聯基團。

【0144】　如本文所用，術語「異構物」意指本發明之任何化合物之任何互變異構物、立體異構物、阻轉異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物。應認識到，本發明之化合物可具有一或多個手性中心或雙鍵，且因此以立體異構物形式、諸如以雙-鍵異構物(亦即 E/Z 幾何異構物)或非鏡像異構物(例如鏡像異構物(亦即(+)或(-))或順式/反式異構物)形式存在。根據本發明，本文所繪示之化學結構、且因此本發明之化合物涵蓋所有相應立體異構物，亦即，立體異構純(例如幾何異構純、鏡像異構物純或非鏡像異構物純)形式以及鏡像異構物及立體異構物混合物，例如外消旋物。本發明化合物之鏡像異構物及立體異構物混合物通常可藉由熟知方法，諸如手性相氣相層析、手性相高效液相層析、使化合物以手性鹽錯合物形式結晶或使化合物在手性溶劑中結晶來拆分成其組分鏡像異構物或立體異構物。亦可藉由熟知之不對稱合成方法，自立體異構純或鏡像異構純之中間體、試劑及觸酶獲得鏡像異構物及立體異構物。

【0145】　如本文所用，術語「連接體」係指二價有機部分，其將式 AI、式 BI、

式 CI、式 DIA、式 EI、式 FI、式 FIII 或其子式中任一者之化合物中的第一部分(例如大環部分或 B)連結至第二部分(例如 W)，使得所得化合物能夠在本文所提供之 Ras-RAF 破壞分析方案中達成 2 uM 或更低之 IC50。

【0146】 此生物化學分析之目的在於量測測試化合物促進在載有核苷酸之 Ras 同種型與親環素 A 之間形成三元複合物的能力；由此得到的三元複合物破壞與 $BRAF^{RBD}$ 構築體之結合，抑制 Ras 經由 RAF 效應子進行之信號傳導。

【0147】 在含有 25 mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100 mM NaCl 及 5 mM $MgCl_2$ 之分析緩衝液中，將無標記之親環素 A、His6-K-Ras-GMPPNP (或其他 Ras 變異體)及 GST-$BRAF^{RBD}$ 分別以 25 μM、12.5 nM 及 50 nM 之最終濃度組合於 384 孔分析板中。化合物以 30 μM 之最終濃度起始，以 10 點 3 倍稀釋系列存在於板孔中。在 25°C下培育 3 小時後，接著將抗 His Eu-W1024 及抗 GST 別藻藍蛋白之混合物分別以 10 nM 及 50 nM 之最終濃度添加至分析樣品孔中，且使反應再培育 1.5 小時。在微量板讀數儀(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)上讀取 TR-FRET 信號。促進破壞 Ras:RAF 複合物之化合物被鑑別為使 TR-FRET 比率相對於 DMSO 對照孔降低之彼等化合物。

【0148】 在一些實施例中，連接體包含 20 個或更少的線性原子。在一些實施例中，連接體包含 15 個或更少的線性原子。在一些實施例中，連接體包含 10 個或更少的線性原子。在一些實施例中，連接體之分子量低於 500 g/mol。在一些實施例中，連接體之分子量低於 400 g/mol。在一些實施例中，連接體之分子量低於 300 g/mol。在一些實施例中，連接體之分子量低於 200 g/mol。在一些實施例中，連接體之分子量低於 100 g/mol。在一些實施例中，連接體之分子量低於 50 g/mol。

【0149】 如本文所用，「單價有機部分」小於 500 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 400 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 300 kDa。

在一些實施例中，「單價有機部分」小於 200 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 100 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 50 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 25 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 20 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 15 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 10 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 1 kDa。在一些實施例中，「單價有機部分」小於 500 g/mol。在一些實施例中，「單價有機部分」在 500 g/mol 與 500 kDa 之間的範圍內。

【0150】 如本文所用之術語「突變」指示核酸或多肽之任何修飾，其產生改變之核酸或多肽。術語「突變」可包括(例如)多核苷酸中單一或多個殘基之點突變、缺失或插入，其包括基因之蛋白質編碼區內出現的改變以及蛋白質編碼序列(諸如但不限於調控性序列或啟動子序列)之外部區域中的改變，以及擴增或染色體斷裂或易位。在特定實施例中，突變導致編碼蛋白質中之胺基酸取代。

【0151】 「患者」或「個體」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

【0152】 關於個體之術語「預防(prevent 或 preventing)」係指使疾病或病症不影響該個體。預防包括預防性治療。舉例而言，預防可包括在個體罹患疾病前向該個體投與本文所揭示之化合物，且該投與將使該個體免於罹患該疾病。

【0153】 如本文所用，術語「預防獲得性抗性」意指避免獲得性或適應性抗性之發生。舉例而言，使用本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑預防針對 RAS(OFF)抑制劑之獲得性/適應性抗性意指在任何可偵測到之對 RAS(OFF)抑制劑之抗性存在之前投與 RAS(ON)抑制劑，且此 RAS(ON)抑制劑投與之結果為不發生對 RAS(OFF)抑制劑之抗性。

【0154】 如本文所用，術語「醫藥組合物」係指化合物、諸如本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之賦形劑調配在一起。

【0155】 如本文所用，「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在個體體內無毒且無發炎性之任何非活性成分(例如能夠懸浮或溶解活性化合物之媒劑)。典型賦形劑包括(例如)：抗黏附劑、抗氧化劑、黏合劑、包衣劑、壓縮助劑、崩解劑、染料(色彩)、軟化劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包衣劑、調味劑、芳香劑、助流劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷油墨、吸附劑、懸浮劑或分散劑、甜味劑或水合用水。賦形劑包括(但不限於)：視情況經取代之丁基化羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯基吡咯啶酮、檸檬酸、交聚維酮、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、視情況經取代之羥丙基纖維素、視情況經取代之羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚維酮、預膠化澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、棕櫚酸視黃酯、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、澱粉(玉米澱粉)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素 A、維生素 E、維生素 C 及木糖醇。熟習此項技術者熟知可用作賦形劑之多種劑及材料。例如，參見 Ansel 等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe，Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。在一些實施例中，組合物包括至少兩種不同的醫藥學上可接受之賦形劑。

【0156】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內適於與人類及其他動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應及諸如此類且與合理益處/風險比相稱的本文所闡述化合物之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，醫藥學上可接受之鹽闡述於：Berge 等

人，*J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 及 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (編輯 P.H.Stahl 及 C.G.Wermuth), Wiley-VCH, 2008。該等鹽可在本文所闡述化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使游離鹼基與適宜有機酸反應單獨製備。

【0157】 術語「RAS 抑制劑」與「RAS 之抑制劑」可互換使用，以指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) RAS 蛋白之任何抑制劑。在各個實施例中，該等術語包括 RAS(OFF)及 RAS(ON)抑制劑。

【0158】 如本文所用，術語「RAS(ON)抑制劑」係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) RAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑(例如選擇性超過 RAS 之 GDP 結合型非活性態)。對 RAS 之 GTP 結合型活性態之抑制包括(例如)對來自 RAS 之 GTP 結合型活性態之致癌信號傳導之抑制。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係選擇性地結合且抑制 RAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑。在某些實施例中，RAS(ON)抑制劑亦可結合或抑制 RAS 之 GDP 結合型非活性態(例如親和力或抑制常數低於對 RAS 之 GTP 結合型活性態之親和力或抑制常數)。本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑包括式 AI、式 BI、式 CI、式 DIa、式 EI、式 FI、式 FIII 及其子式之化合物，及表 A1、表 A2、表 B1、表 B2、表 C1、表 C2、表 D1a、表 D1b、表 D2、表 D3、表 E1、表 F1、表 F2、表 F3、表 F4、表 F5、表 F6 之化合物，以及其鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)、溶劑合物、水合物、立體異構物(包括阻轉異構物)及互變異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為三元複合物 RAS(ON)抑制劑，如該術語在本文中所定義。

【0159】 如本文所用，術語「RAS(OFF)抑制劑」係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) RAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制劑(例如選擇性超過 RAS 之 GTP 結合型活性態)。對 RAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制包括(例如)藉由抑制 GDP 交換成 GTP 而隔離非活性態，藉此抑制 RAS 採用活性構形。在某些實施例中，

RAS(OFF)抑制劑亦可結合或抑制 RAS 之 GTP 結合型活性態(例如親和力或抑制常數低於對 RAS 之 GDP 結合型非活性態之親和力或抑制常數)。

【0160】 如本文所用，術語「$RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑」係指至少 3 種 RAS 變異體之 RAS(ON)抑制劑，該等變異體在以下位置之一處具有錯義突變：12、13、59、61 或 146。在一些實施例中，$RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑係指至少 3 種 RAS 變異體之 $RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑，該等變異體在以下位置之一處具有錯義突變：12、13 及 61。在一些實施例中，$RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑為三元複合物 $RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑。

【0161】 術語「RAS 路徑」與「RAS/MAPK 路徑」在本文中可互換使用，其係指各種細胞表面生長因子受體下游之信號轉導級聯，其中 RAS (及其各種同種型及等位基因型)之活化係驅動決定細胞增殖、活化、分化、動員及其他功能性質之多種細胞效應事件之中心事件。SHP2 將來自生長因子受體之陽性信號傳遞給 RAS 活化/去活化循環，該循環由鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF，諸如 SOS1)調節，該等因子將 GTP 裝載至 RAS 上以產生功能活性 GTP 結合型 RAS 以及 GTP 加速蛋白(GAP，諸如 NF1)，該等蛋白藉由將 GTP 轉化成 GDP 促進信號之終止。由此循環產生之 GTP 結合型 RAS 將必需之陽性信號傳遞至一系列絲胺酸/蘇胺酸激酶(包括 RAF 及 MAP 激酶)，自該等激酶發出針對各種細胞效應功能之額外信號。

【0162】 如本文所用，術語「對治療具有抗性」係指用治療劑治療病症，其中該治療劑無效或其中該治療劑先前有效且隨時間推移變得不太有效。對治療之抗性包括對治療之獲得性抗性，其係指在向個體投與治療劑之時間段內治療功效之降低。對治療之獲得性抗性可因獲取靶蛋白中之突變引起，該突變使治療無效或不太有效。因此，即使在停止投與治療劑後，對治療之抗性仍可持續。特定而言，癌症可因獲取降低 RAS(OFF)抑制劑功效之突變(例如 RAS 蛋白中之突變)

而對 RAS(OFF)抑制劑治療產生抗性。對治療功效降低之量測將取決於所治療之病症，且此等方法為熟習此項技術者所已知。舉例而言，癌症治療之功效可藉由疾病之進展來量測。有效治療可使疾病之進展減緩或停止。對用治療劑(例如RAS(OFF)抑制劑)治療具有抗性之癌症可能無法減緩或停止疾病之進展。

【0163】　如本文所用，術語「立體異構物」係指化合物(例如本文所闡述的任何式之化合物)可能具有的所有可能之不同異構以及構形形式，特別是基礎分子結構之所有可能的立體化學及構形異構形式、所有非鏡像異構物、鏡像異構物或構形異構物，包括阻轉異構物。本發明之一些化合物可以不同互變異構形式存在，所有該等互變異構形式均包括在本發明之範圍內。

【0164】　如本文所用，術語「磺醯基」表示-$S(O)_2$-基團。

【0165】　「治療劑」係能夠治療疾病或病症之任何物質，例如化合物或組合物。在一些實施例中，就本揭示案而言可用之治療劑包括 RAS 抑制劑及癌症化學治療劑。許多此等治療劑為此項技術中所已知且揭示於本文中。

【0166】　術語「治療有效量」意指當根據治療性投藥方案向患有或易患疾病、病症或疾患之群體投與時足以治療該疾病、病症或疾患之量。在一些實施例中，治療有效量係降低疾病、病症或疾患之一或多種症狀的發生率或嚴重程度或延遲其發作之量。熟習此項技術者應瞭解，術語「治療有效量」實際上不需要在特定個體中達成所需之成功治療。事實上，治療有效量可為當向需要此治療之患者投與時在相當大量個體中提供特定所期望之藥理學反應的量。特別需要理解的是，特定個體實際上可能為「治療有效量」「難治」的。在一些實施例中，對治療有效量之提及可為對如在一或多種特定組織(例如受疾病、病症或疾患影響之組織)或體液(例如血液、唾液、血清、汗液、眼淚、尿液)中所量測之量之提及。熟習此項技術者應瞭解，在一些實施例中，治療有效量可調配為單一劑量或以單一劑量投與。在一些實施例中，治療有效量可調配為多次劑量，例如調配為投藥

方案之一部分，或以多次劑量投與。

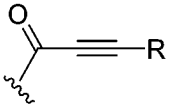
【0167】 「治療方案」係指在相關群體中之投與與期望或有益治療結果相關的投藥方案。

【0168】 如本文所用，術語「硫羰基」係指-C(S)-基團。術語「治療(treatment)」(亦為「治療(treat 或 treating)」)在其最廣泛意義上係指部分或完全地緩和、改善、減輕、抑制特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀、特徵或成因；延遲其發作；降低其嚴重程度；或減少其發生率的物質(例如本揭示案之化合物)之任何投與。在一些實施例中，此類治療可投與給未展現相關疾病、病症或疾患之徵象的個體或僅展現該疾病、病症或疾患之早期徵象之個體。或者或另外，在一些實施例中，治療可投與給展現相關疾病、病症或疾患之一或多種確定徵象之個體。在一些實施例中，治療可針對經診斷為患有相關疾病、病症或疾患之個體。在一些實施例中，治療可針對已知具有一或多個在統計學上與發生相關疾病、病症或疾患之風險增加相關之敏感因子之個體。

【0169】 術語「治療(treatment)」(亦為「治療(treat 或 treating)」)在其最廣泛意義上係指部分或完全地緩和、改善、減輕、抑制特定疾病、病症或疾患之一或多種症狀、特徵或成因；延遲其發作；降低其嚴重程度；或減少其發生率的物質(例如本揭示案之化合物)之任何投與。在一些實施例中，此類治療可投與給未展現相關疾病、病症或疾患之徵象的個體或僅展現該疾病、病症或疾患之早期徵象之個體。或者或另外，在一些實施例中，治療可投與給展現相關疾病、病症或疾患之一或多種確定徵象之個體。在一些實施例中，治療可針對經診斷為患有相關疾病、病症或疾患之個體。在一些實施例中，治療可針對已知具有一或多個在統計學上與發生相關疾病、病症或疾患之風險增加相關之敏感因子之個體。

【0170】 如本文所用，術語「乙烯基酮」係指包含直接連結至碳-碳雙鍵之羰基的基團。

【0171】 如本文所用，術語「乙烯基砜」係指包含直接連結至碳-碳雙鍵之磺醯基的基團。術語「野生型」係指具有在自然界中在「正常」(與突變、患病、改變等相對)狀態或情形中所見之結構或活性的實體。熟習此項技術者應瞭解，野生型基因及多肽通常以多種不同形式(例如等位基因)存在。

【0172】 如本文所用，術語「炔酮」係指包含結構  之基團，其中 R 為本文所闡述之任何化學上可行之取代基。

**RAS 抑制劑**

【0173】 本文提供抑制 RAS 之化合物及其用途。亦提供醫藥組合物，其包括一或多種 RAS 抑制劑化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。如本文所闡述，RAS 抑制劑化合物可用於抑制 RAS (例如個體中或細胞中)之方法中及治療癌症之方法中。在一些實施例中，本揭示案之化合物為前藥或用作前藥，諸如就向細胞或向有需要之個體投與而言。

*RAS(ON)抑制劑*

【0174】 本文提供 RAS(ON)抑制劑。RAS(ON)抑制劑靶向(亦即選擇性地結合或抑制) RAS 之 GTP 結合型活性態(例如選擇性超過 RAS 之 GDP 結合型非活性態)。對 RAS 之 GTP 結合型活性態之抑制包括(例如)對來自 RAS 之 GTP 結合型活性態之致癌信號傳導之抑制。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係選擇性地結合且抑制 RAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑。在某些實施例中，RAS(ON)抑制劑亦可結合或抑制 RAS 之 GDP 結合型非活性態(例如親和力或抑制常數低於對 RAS 之 GTP 結合型活性態之親和力或抑制常數)。

【0175】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自 WO 202132597、WO 2021091956、WO 2021091982 或 WO 2021091967 中所揭示之三元複合物抑制劑，或表 A1、表 A2、表 B1、表 B2、表 C1、表 C2、表 D1a、表 D1b、表 D2、表

D3、表 E1、表 F1、表 F2、表 F3、表 F4、表 F5、表 F6 中所揭示之化合物或式 AI、式 BI、式 CI、式 DIa、式 EI、式 FI、式 FIII 及其子式之化合物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係由 WO 2020132597 中之化學式闡述之化合物，諸如其中圖 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0176】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 RAS 具有選擇性：G12、G13、Q61 或其組合。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 RAS 具有選擇性：G12C、G12D、G12V、G13C、G13D、Q61L 或其組合。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑對包括 G12C 胺基酸取代之 RAS 具有選擇性。

【0177】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係 KRAS(ON)抑制劑，其中 KRAS(ON)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) KRAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑(例如選擇性超過 KRAS 之 GDP 結合型非活性態)。在一些實施例中，KRAS(ON)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 KRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、A146、K117、L19、Q22、V14、A59 或其組合。在一些實施例中，KRAS(ON)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 KRAS 具有選擇性：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L、G13V 或其組合。

【0178】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係 NRAS(ON)抑制劑，其中 NRAS(ON)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) NRAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑(例如選擇性超過 NRAS 之 GDP 結合型非活性態)。在一些實施例中，NRAS(ON)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、P185、A146、G60、A59、E132、E49、T50 或其組合。在一些實施例中，NRAS(ON)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：

Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V、A59T 或其組合。

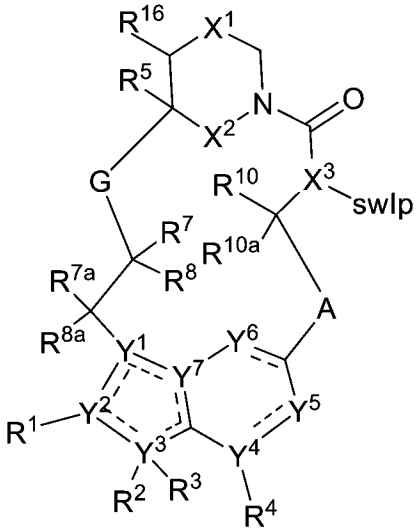
【0179】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係 HRAS(ON)抑制劑，其中 HRAS(ON)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) HRAS 之 GTP 結合型活性態之抑制劑(例如選擇性超過 HRAS 之 GDP 結合型非活性態)。在一些實施例中，HRAS(ON)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 HRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、K117、A59、A18、D119、A66、A146 或其組合。在一些實施例中，HRAS(ON)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N、G12R 或其組合。

【0180】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為 $RAS(ON)^{MULTI}$ 抑制劑。

【0181】 在一些實施例中，本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑需要在合成配位體與兩種細胞內蛋白質之間形成高親和力三組分複合物(「三元複合物」)，該兩種細胞內蛋白質在正常生理條件下不會相互作用：所關注之靶蛋白(例如 RAS)，以及在細胞中廣泛表現之胞質伴護蛋白(呈遞蛋白)(例如親環素 A)。更具體而言，在一些實施例中，本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑藉由驅動在 RAS 蛋白與廣泛表現之胞質伴護蛋白親環素 A (CYPA)之間形成高親和力三元複合物而在 RAS 中誘導新的結合口袋。不受理論束縛，本發明化合物以及其形成之複合物對 Ras 發揮抑制效應之一種方式係在空間上阻塞 Ras 與傳播致癌信號所需之下游效應分子(諸如 RAF 及 PI3K)之間的相互作用位點。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為三元複合物 $RAS^{G12C}$(ON)抑制劑。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為三元複合物 $RAS^{G12D}$(ON)抑制劑。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為三元複合物

$RAS^{MULTI}$(ON)抑制劑。此等三元複合物 RAS(ON)抑制劑可抑制 KRAS、HRAS 或 NRAS 或其組合。

【0182】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 A00 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：




式 A00

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

swIp (Switch I/P 環)係指非共價結合至 Switch I 結合口袋以及 Ras 蛋白 P 環之殘基 12 或 13 二者之有機部分(例如，參見 Johnson 等人，292:12981-12993 (2017)，以引用的方式併入本文中)；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之$C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或$C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7a}$及$R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

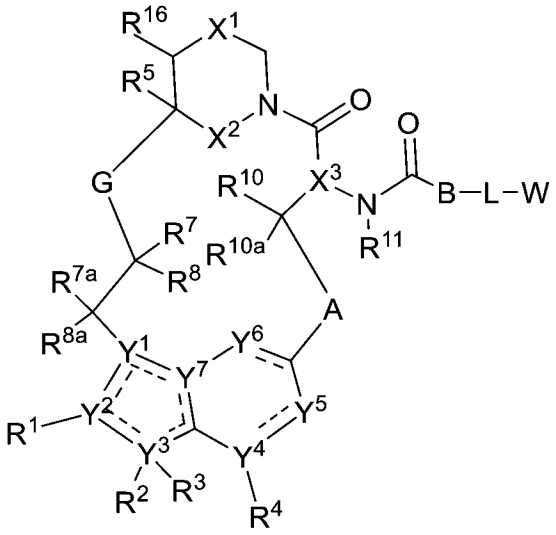
$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；且

$R^{16}$為氫或$C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。在一些實施例中，所得化合物能夠在本文所闡

述之 Ras-RAF 破壞分析方案中達成 2 uM 或更小(例如 1.5 uM、1 uM、500 nM 或 100 nM 或更小)之 IC50。

【0183】 在一些實施例中，本揭示案係關於結構式 AI 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在，為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、氰基、$S(O)_2R'$、視情況經取代之胺基、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R'、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$、S(O)R'、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R'獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之

3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經

取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

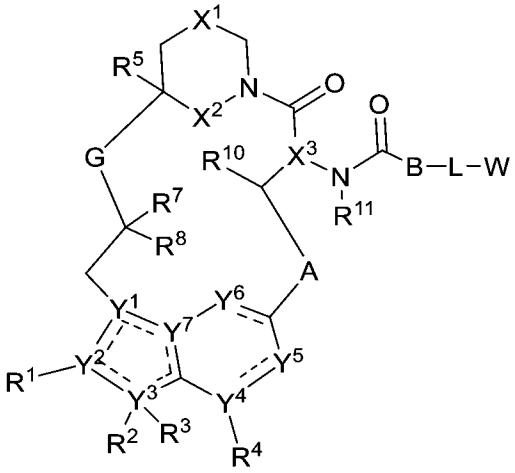
$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{16}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。

【0184】　在一些實施例中，本揭示案係關於結構式 AIa 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：




式 AIa

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷

基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

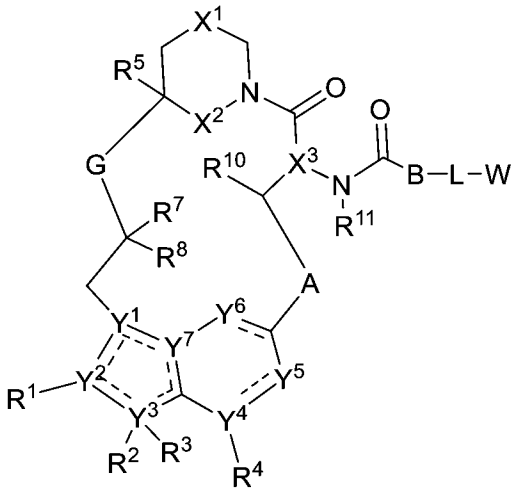
$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{10a}$ 為氫或鹵基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0185】　在一些實施例中，本揭示案係關於結構式 AIb 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIb

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

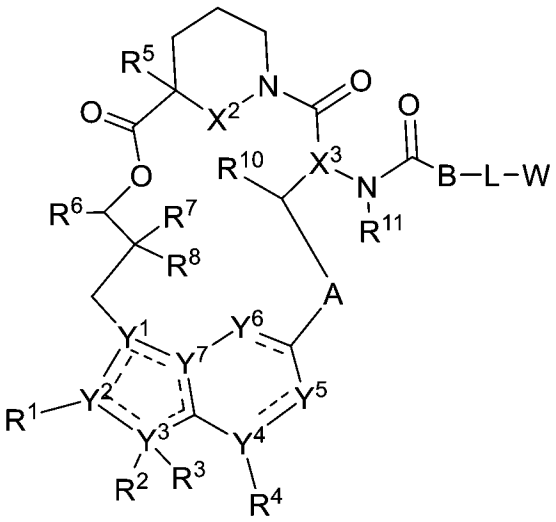
$R^9$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{11}$為氫或$C_1$-$C_3$烷基。

【0186】　在式AI及其子式之一些實施例中，G為視情況經取代之$C_1$-$C_4$伸雜烷基。

【0187】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式AIc之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIc

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-

$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

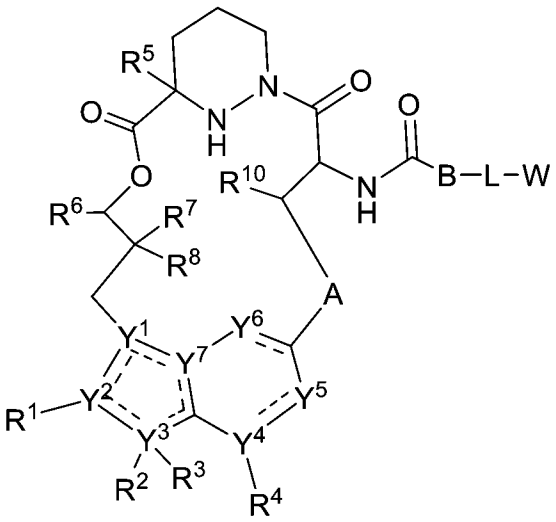
$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基。

【0188】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 NH。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$X^3$ 為 CH。

【0189】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為氫。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為 $C_1$-$C_3$烷基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為甲基。

【0190】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AId 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AId

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、S(O)$_2$R’或

$S(O)_2N(R')_2$；

每一 $R'$ 獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 C=C$R^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$R^{10}$ 為氫、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0191】　在本發明化合物之一些實施例中，$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。在一些實施例中，$X^1$ 為亞甲基。在一些實施例中，$X^1$ 為經 $C_1$-$C_6$ 烷基或鹵素取代之亞甲基。在一些實施例中，$X^1$ 為-CH(Br)-。在一些實施例中，$X^1$ 為-CH($CH_3$)-。

【0192】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 不存在。

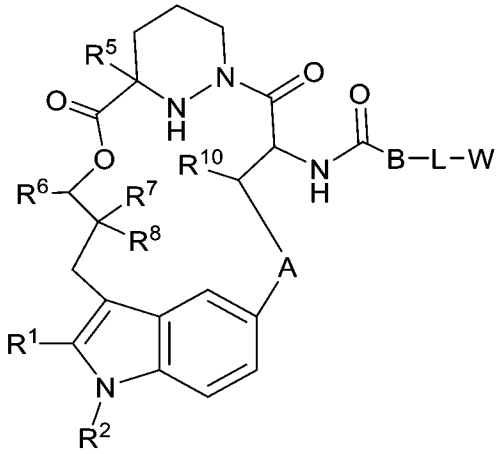
【0193】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^4$ 為氫。

【0194】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為氫。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為甲基。

【0195】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^4$ 為 C。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^5$ 為 CH。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^6$ 為 CH。在式 AI

及其子式之一些實施例中，$Y^1$ 為 C。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^2$ 為 C。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^3$ 為 N。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$Y^7$ 為 C。

【0196】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AIe 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 AIe

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況

經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基。

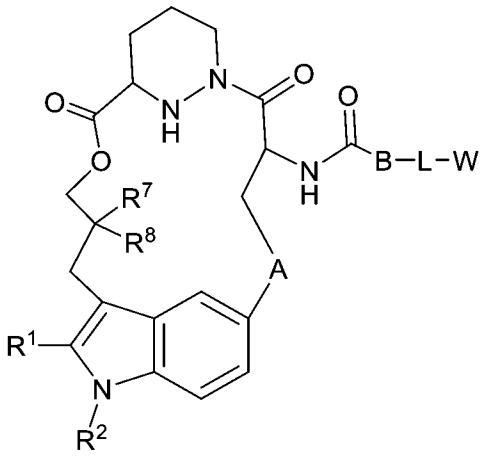
【0197】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^6$為氫。

【0198】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^2$為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^2$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基，諸如乙基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^2$為氟 $C_1$-$C_6$烷基，諸如-$CH_2CH_2F$、-$CH_2CHF_2$或-$CH_2CF_3$。

【0199】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^7$為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^7$為 $C_1$-$C_3$烷基。

【0200】　在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^8$為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^8$為 $C_1$-$C_3$烷基，諸如甲基。

【0201】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AIf 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIf

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

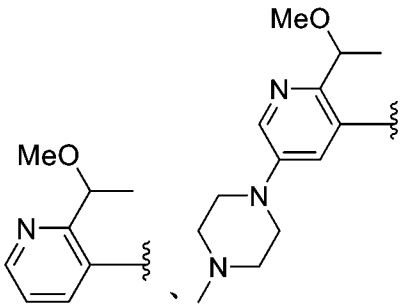
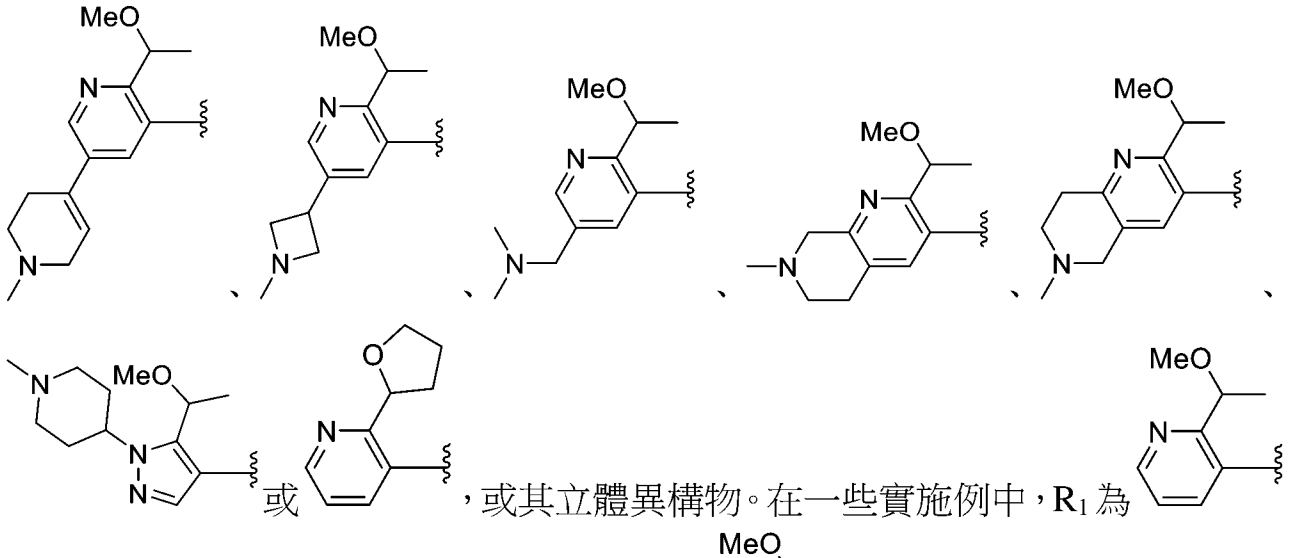
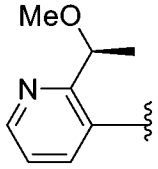
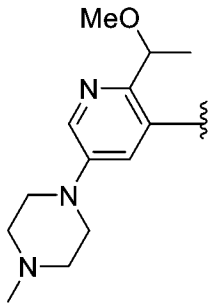
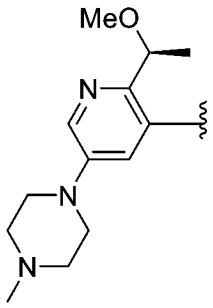
$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

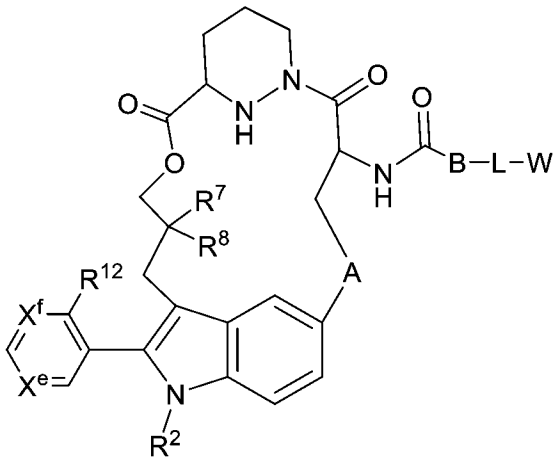
$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0202】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^1$ 為 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 6 員雜芳基。

【0203】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R_1$ 為  、  或，或其立體異構物。在一些實施例中，$R_1$ 為或其立體異構物。在一些實施例中，$R_1$ 為  。在一些實施例中，$R_1$ 為  或其立體異構物。在一些實施例中，$R_1$ 為  。

【0204】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AIg 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIg

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

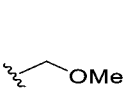
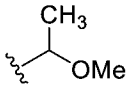
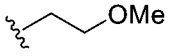
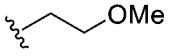
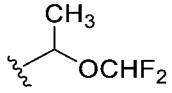
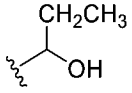
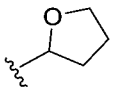
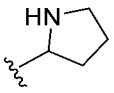
$X^e$ 為 N、CH 或 $CR^{17}$；

$X^f$ 為 N 或 CH；

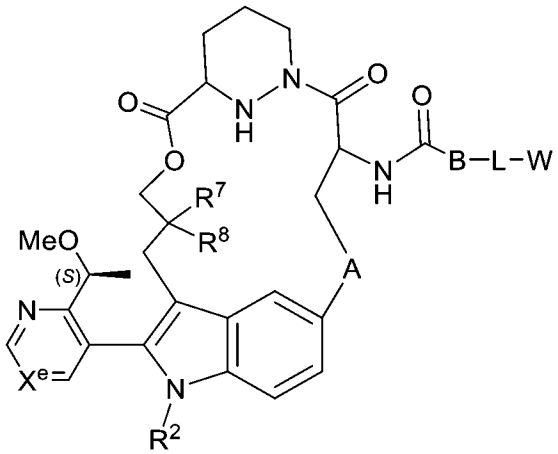
$R^{12}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基；且

$R^{17}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0205】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。在一些實施例中，$X^e$ 為 $CR^{17}$ 且 $X^f$ 為 N。

【0206】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^{12}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。在一些實施例中，$R^{12}$ 為  、  、  、  、  、  、  或  。

【0207】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AIh 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIh

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸

環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

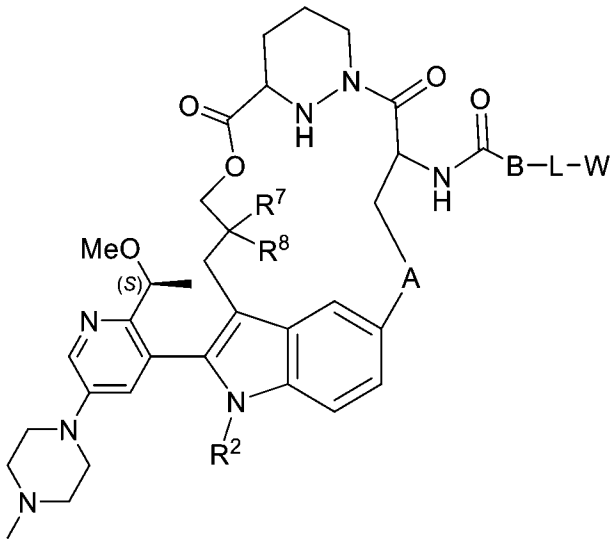
$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$X^e$ 為 CH 或 $CR^{17}$；且

$R^{17}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0208】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 AIi 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 AIi

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜芳基；

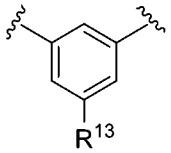
$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

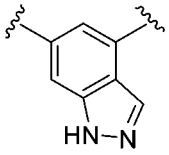
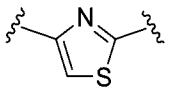
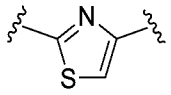
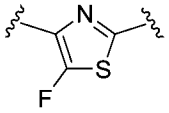
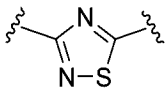
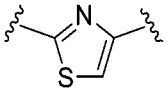
$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

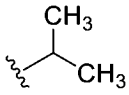
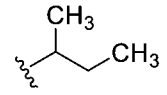
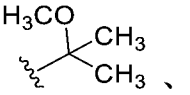
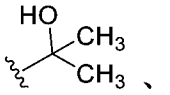
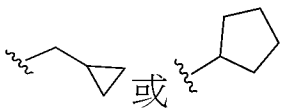
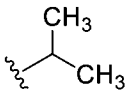
$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

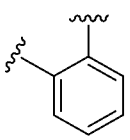
【0209】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 6 員伸芳基。在一些實施例中，A 具有如下結構：



其中 $R^{13}$ 為氫、羥基、胺基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。在一些實施例中，$R^{13}$ 為氫。在一些實施例中，$R^{13}$ 為羥基。在一些實施例中，A 為視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基。在一些實施例中，A 為：  。在一些實施例中，A 為視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基。在一些實施例中，A 為：  、  、  或  。在一些實施例中，A 為  。

【0210】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，B 為-$CHR^9$-。在一些實施例中，$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。在一些實施例中，$R^9$ 為：  、  、  、  、  。在一些實施例中，$R^9$ 為：  。在一些實施例中，$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0211】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，B 為視情況經取代之 6 員伸芳基。

【0212】 在一些實施例中，B 為 6 員伸芳基。在一些實施例中，B 為：  。在一些實施例中，B 不存在。

【0213】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^7$ 為甲基。

【0214】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^8$ 為甲基。

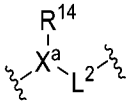
【0215】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，$R^{16}$ 為氫。

【0216】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，連接體為式 AII 之結構：

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 AII

其中 $A^1$ 為連接體與 B 之間的鍵；$A^2$ 為 W 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；$R^N$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 環烷基、視情況經取代之 $C_{2\text{-}C4}$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或 1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-連接至 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。在一些實施例中，連接體係非環狀連接體。在一些實施例中，連接體具有式 AIIa 之結構：



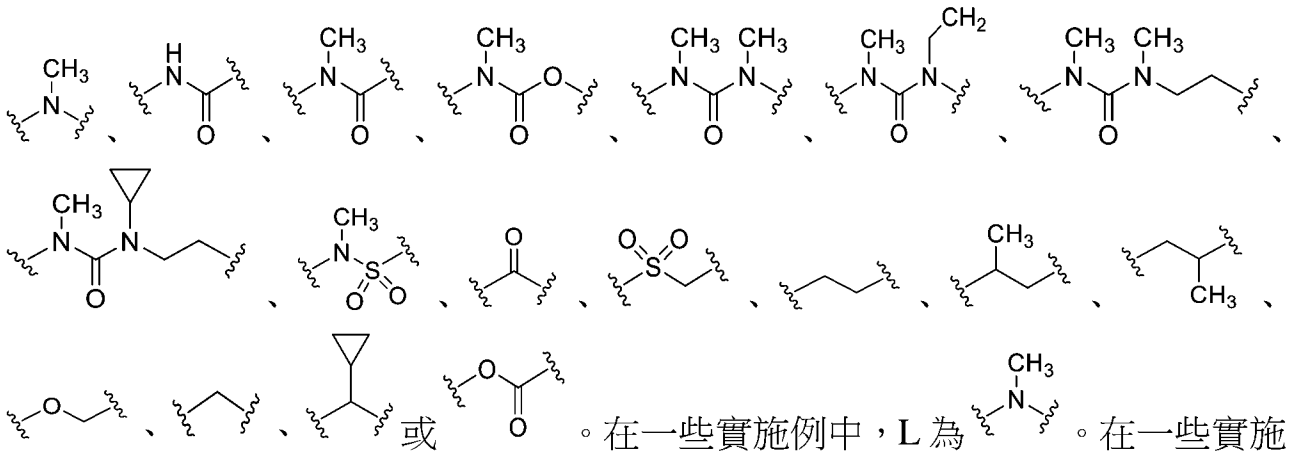
式 AIIa

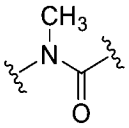
其中 $X^a$ 不存在或為 N；

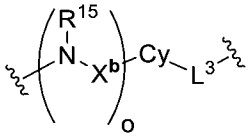
$R^{14}$ 不存在，為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 環烷基；

且

$L^2$不存在，為-C(O)-、-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸雜烷基，其中存在 $X^a$、$R^{14}$或 $L^2$中之至少一者。在一些實施例中，連接體具有以下結構：



或 。在一些實施例中，L 為 。在一些實施例中，L 為  。在一些實施例中，連接體係環狀基團或包含環狀基團。在式 AI 及其子式之一些實施例中，連接體具有式 AIIb 之結構：



式 AIIb

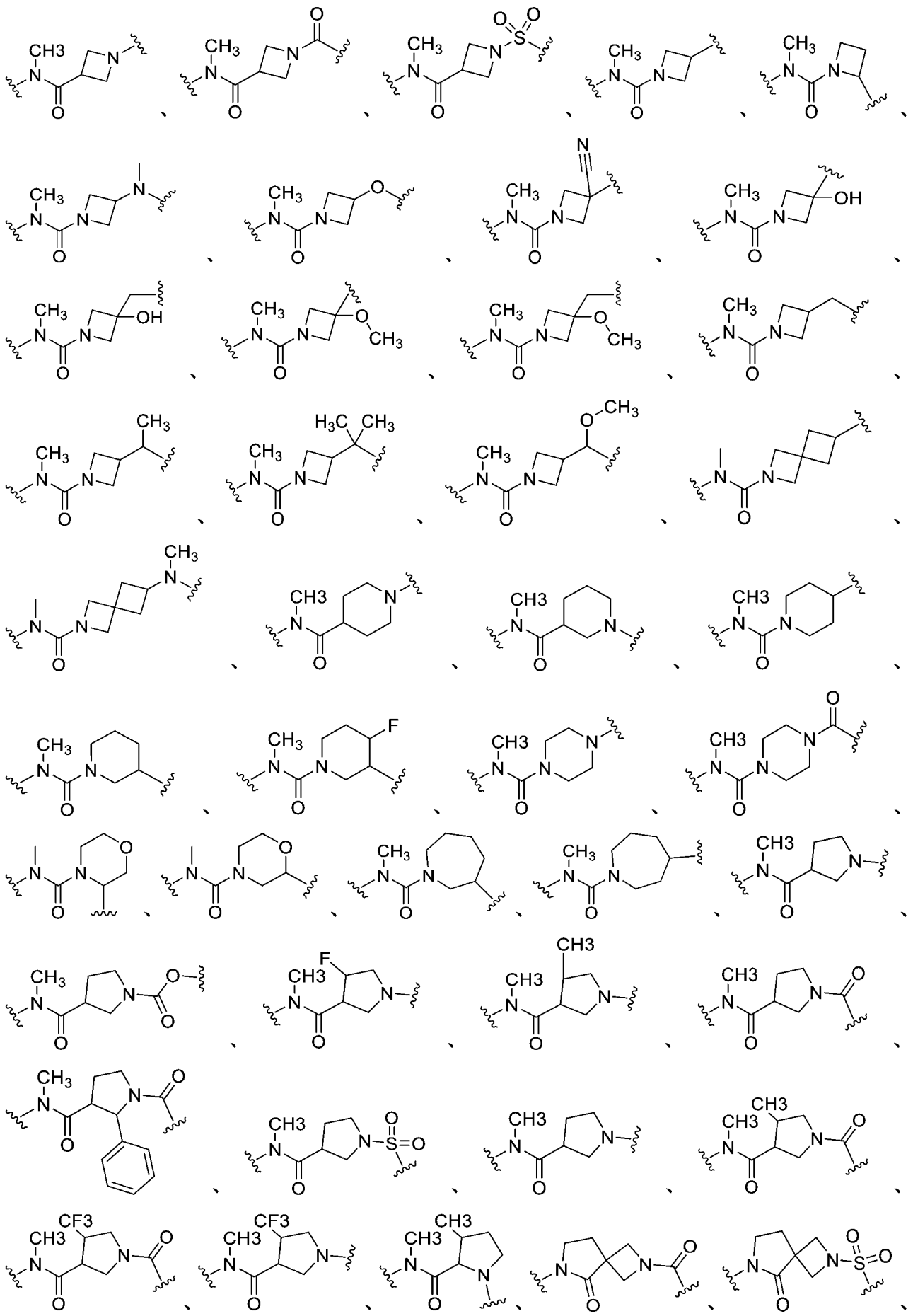
其中 o 為 0 或 1；

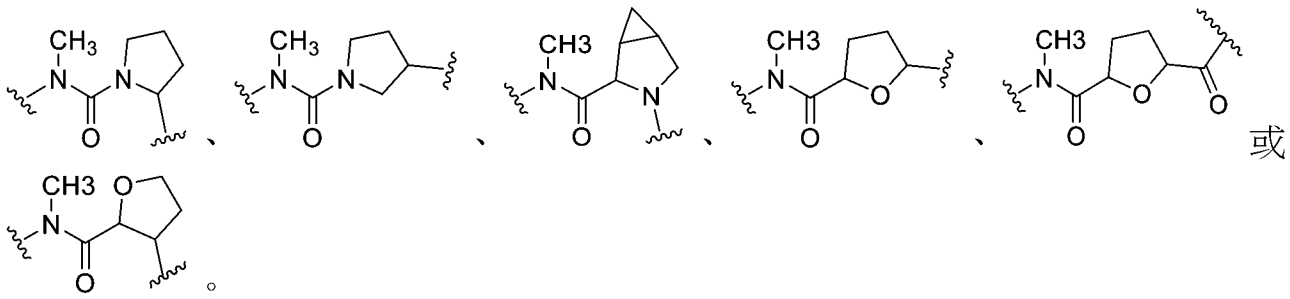
$X^b$為 C(O)或 $SO_2$；

$R^{15}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

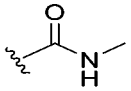
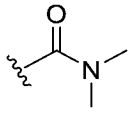
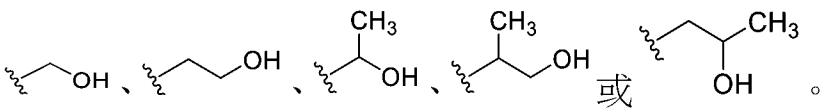
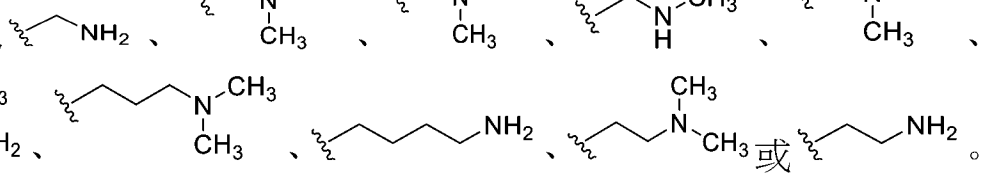
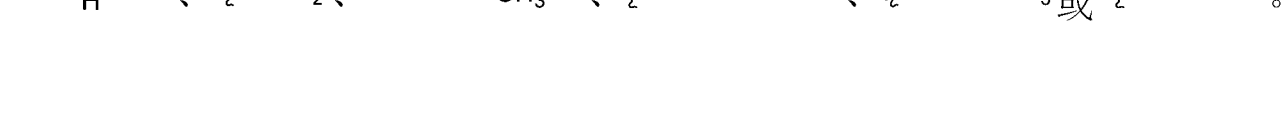
Cy 為視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；且

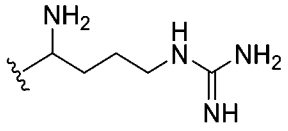
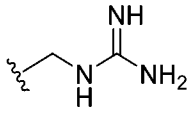
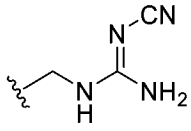
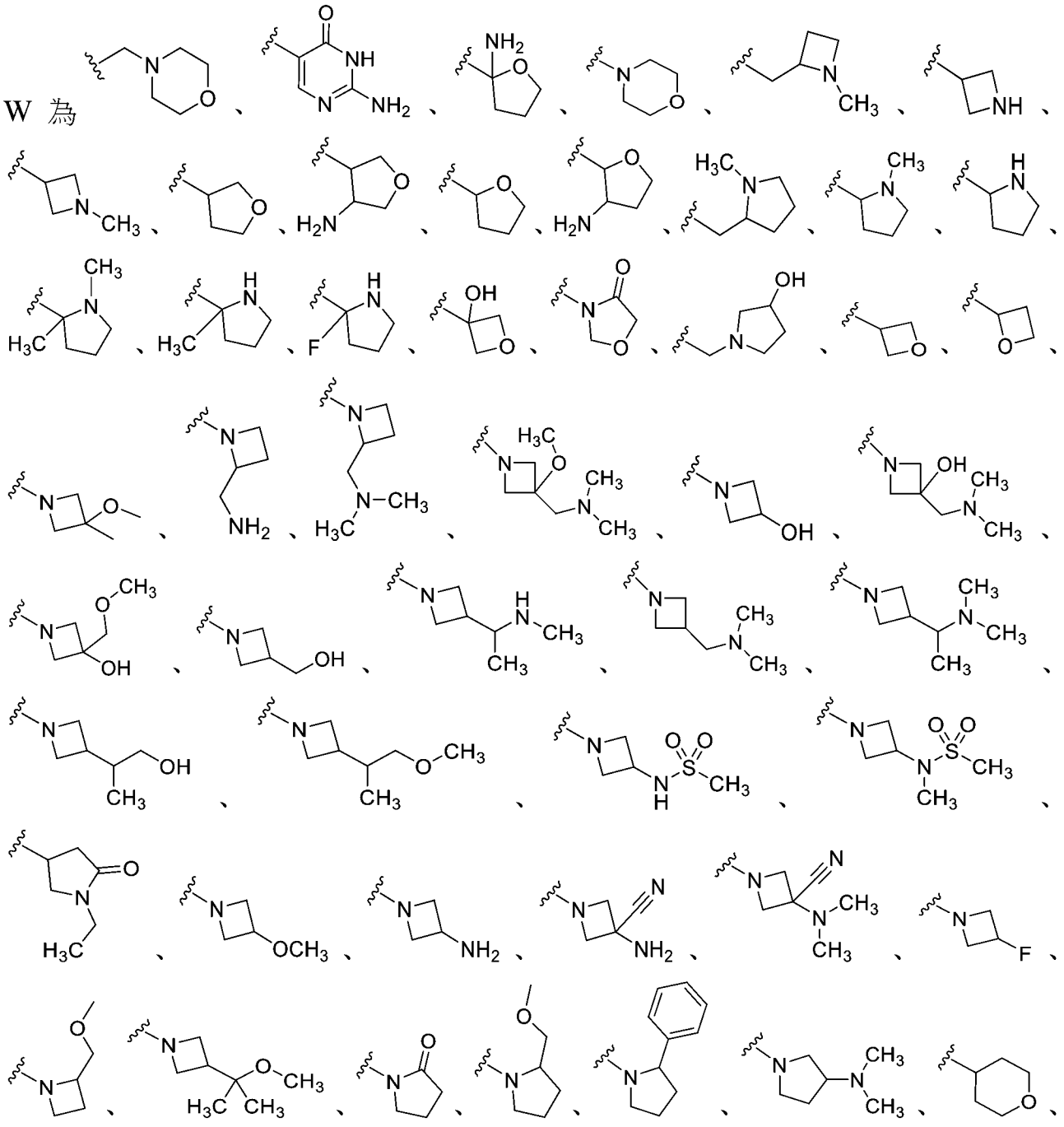
$L^3$不存在，為-C(O)-、-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸雜烷基。在一些實施例中，連接體具有以下結構：

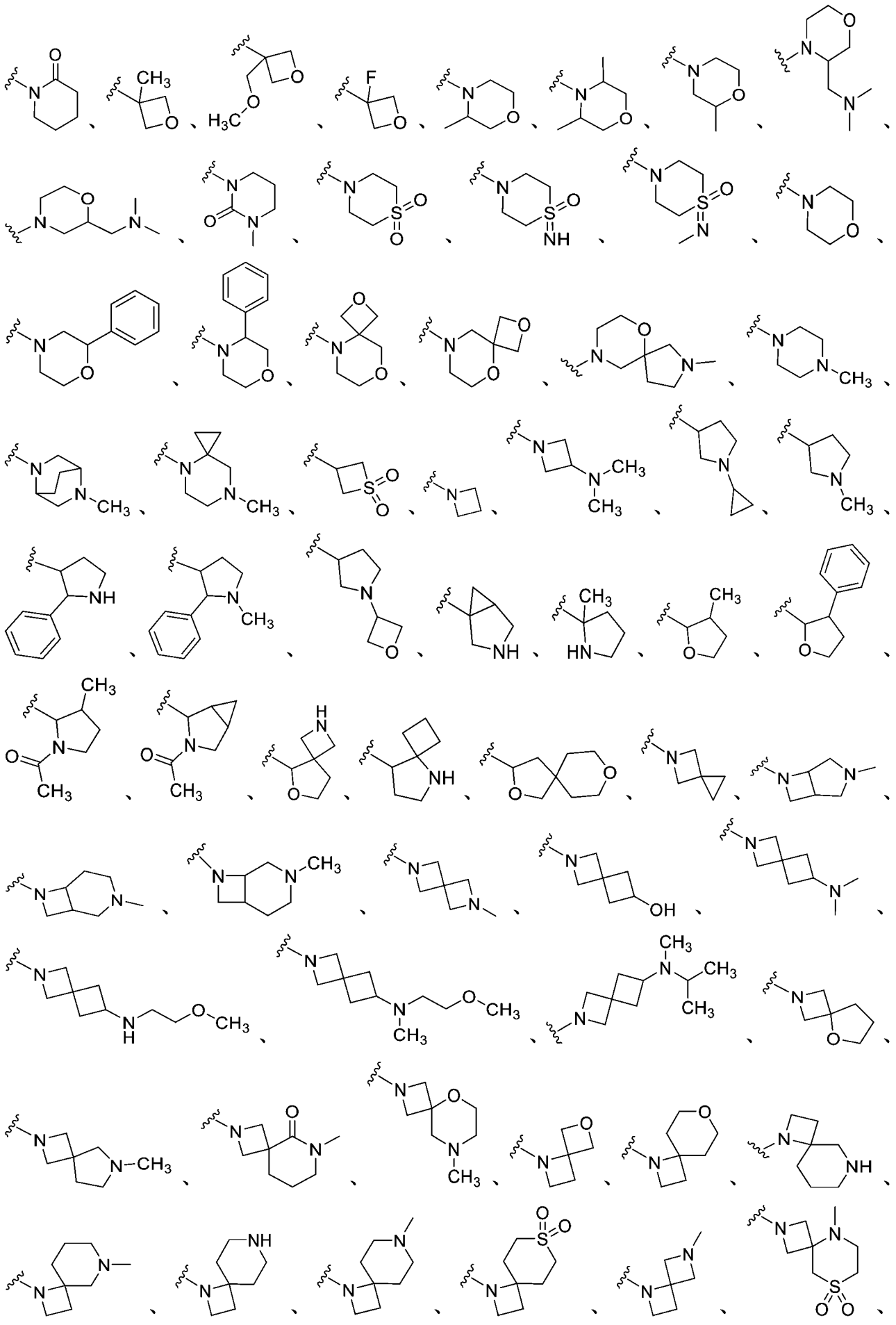


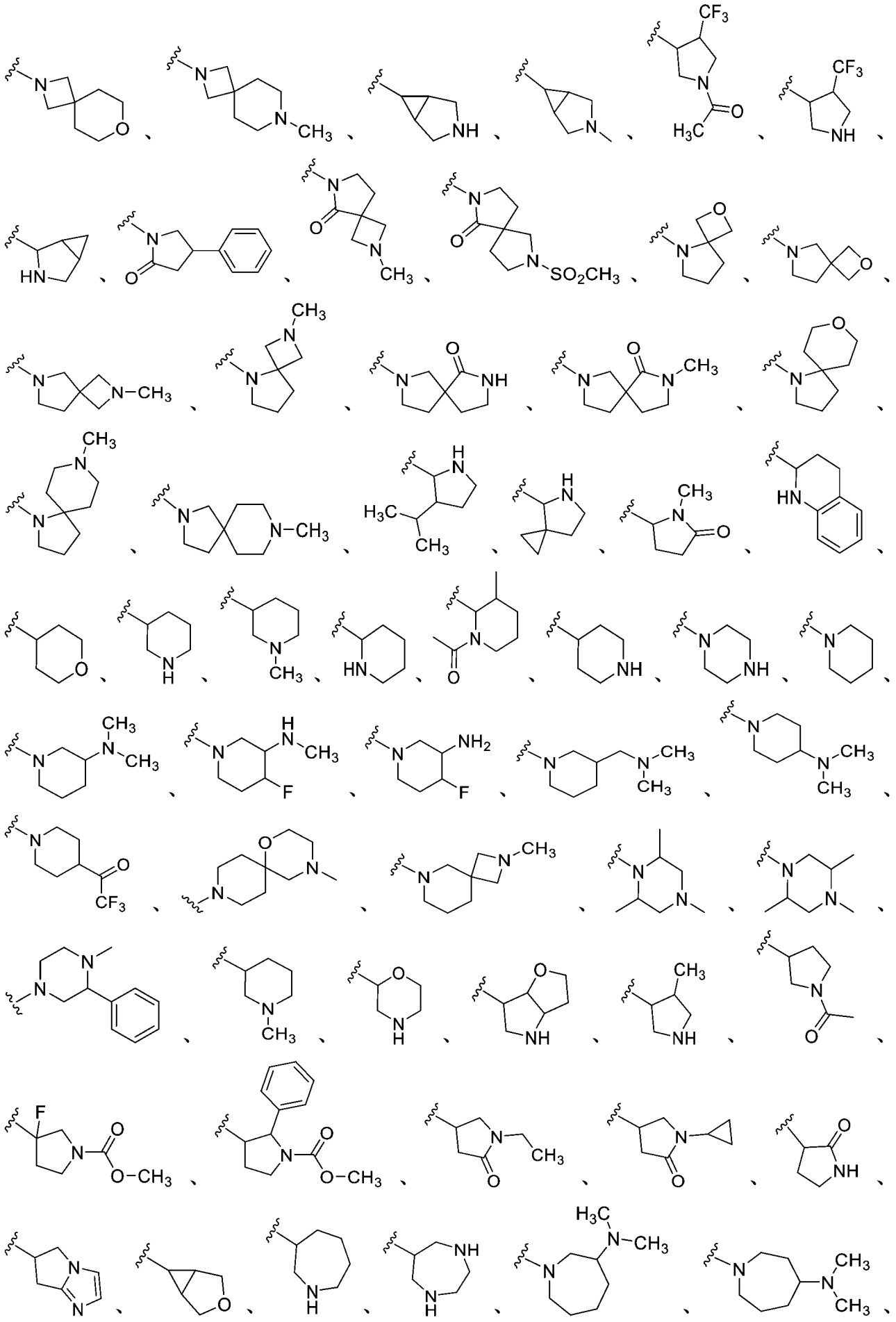


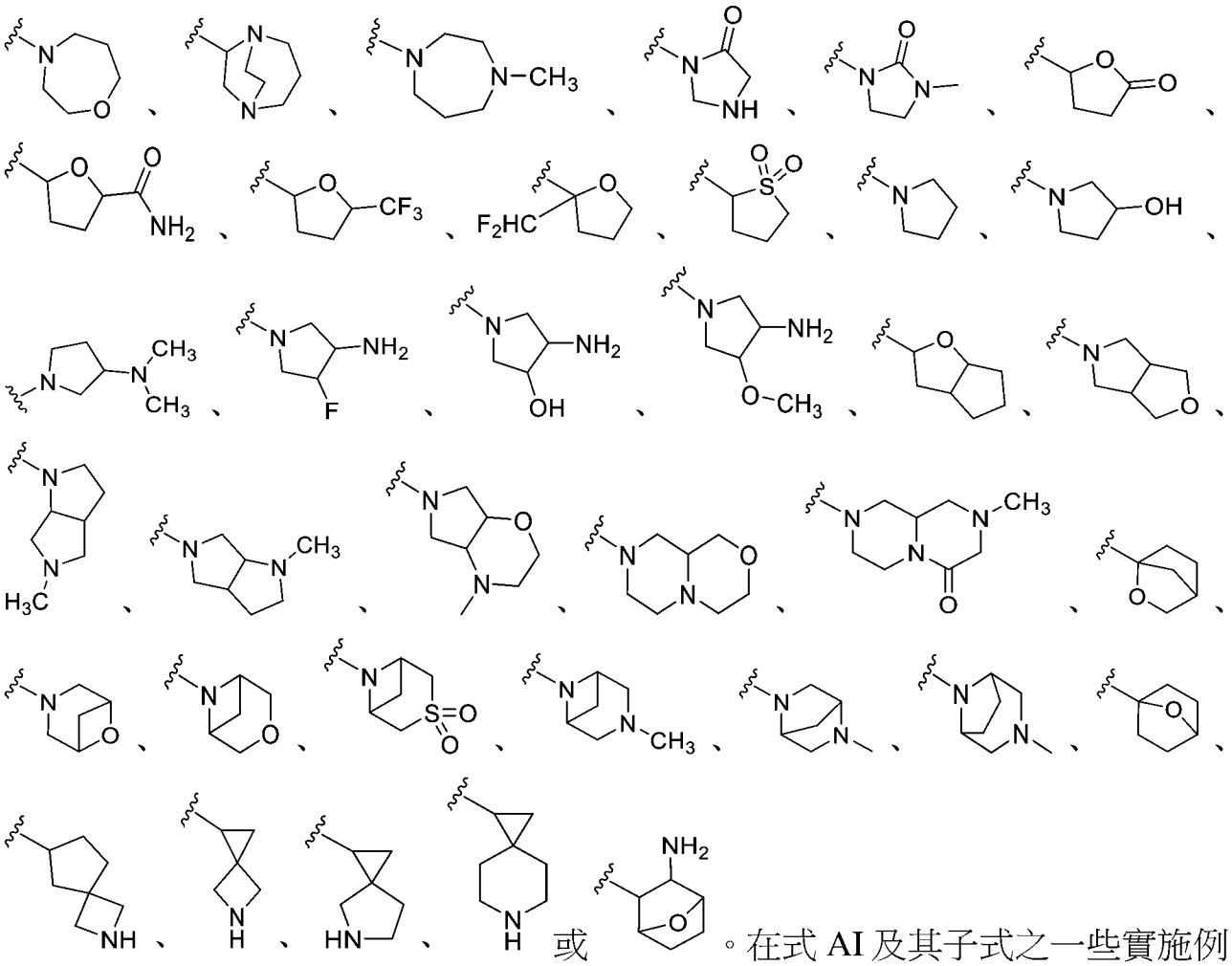
【0217】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為氫、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基、$C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或 3 員至 8 員雜芳基。

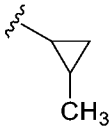
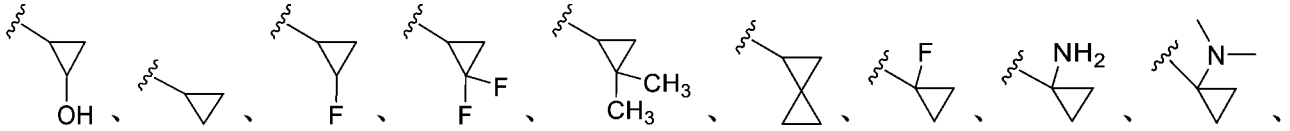
【0218】 在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為氫。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之胺基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為-$NHCH_3$ 或-$N(CH_3)_2$。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷氧基。在一些實施例中，W 為甲氧基或異丙氧基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基。在一些實施例中，W 為甲基、乙基、異丙基、第三丁基或苄基。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之醯胺基。在一些實施例中，W 為  。在一些實施例中，W 為  。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 羥基烷基。在一些實施例中，W 為  。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胺基烷基。在一些實施例中，W 為  。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基。在一些實施例中，W 為  。

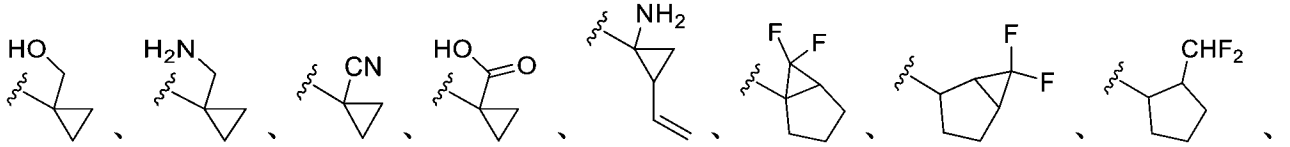
在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 鹵烷基。在一些實施例中，W 為 、 、 或 。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 胍基烷基。在一些實施例中，W 為  、  或  。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為 $C_0$-$C_4$ 烷基視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基。在一些實施例中，W 為 

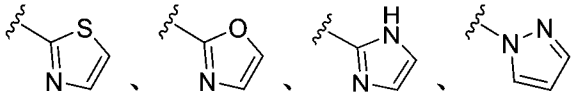






中，W 為視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基。在一些實施例中，W 為  、 

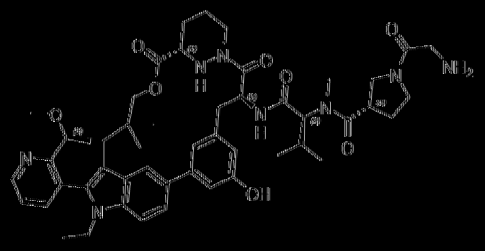
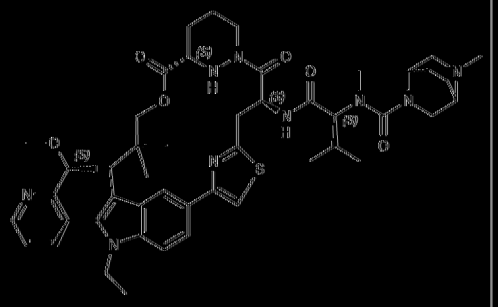
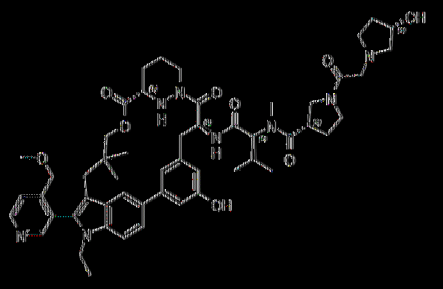
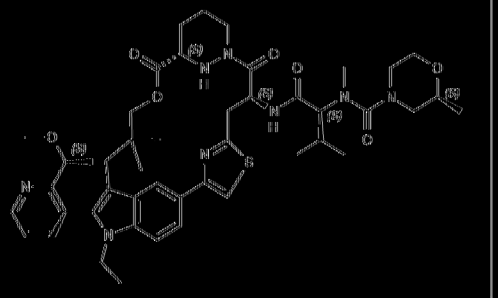
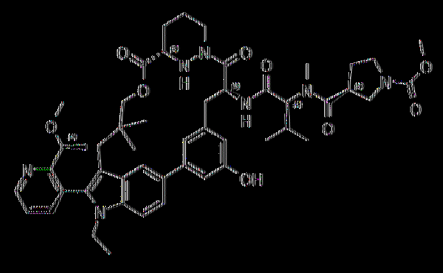
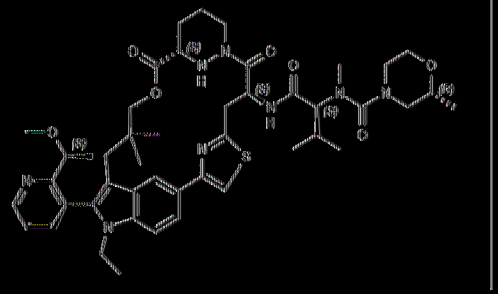


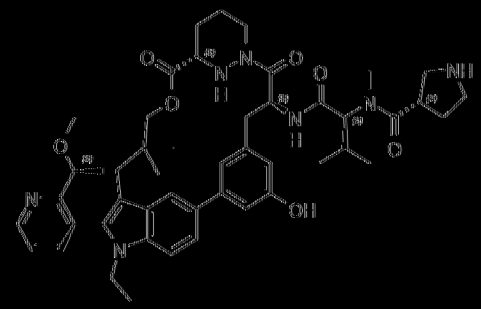
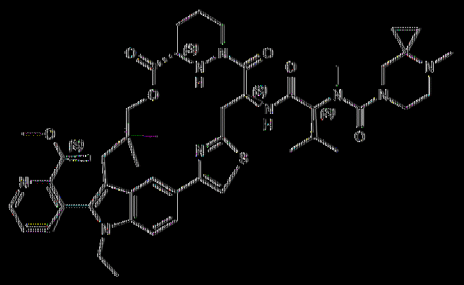
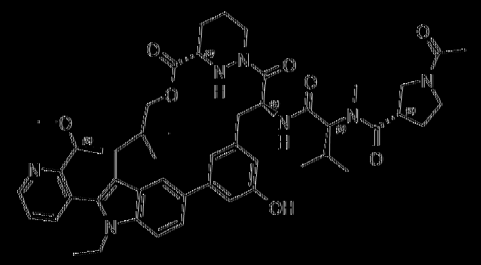
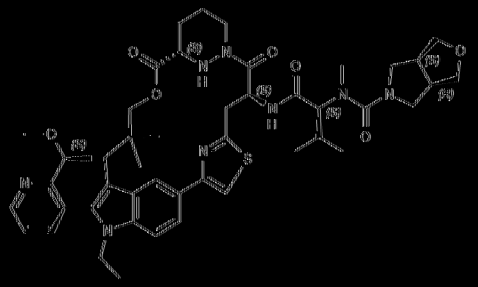
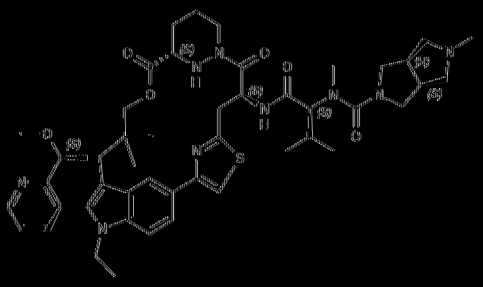
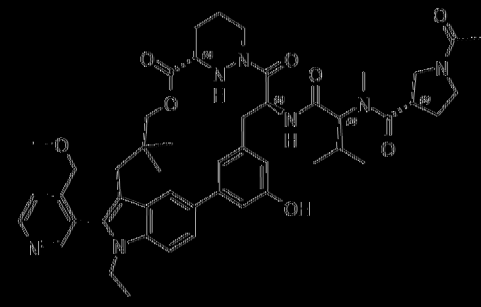
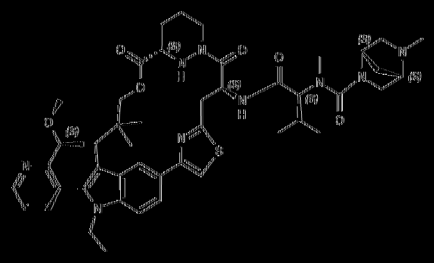
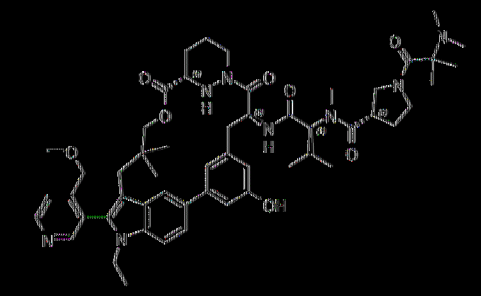
員至 8 員雜芳基。在一些實施例中，W 為  、

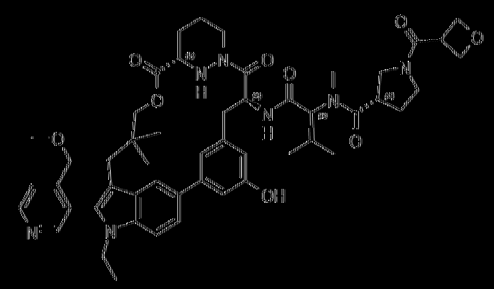
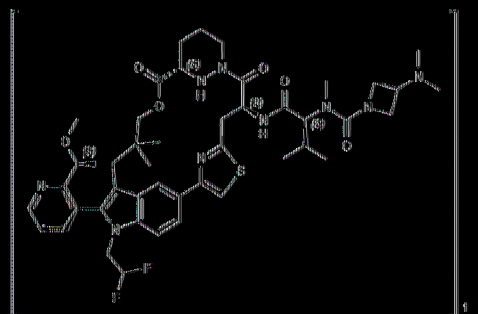
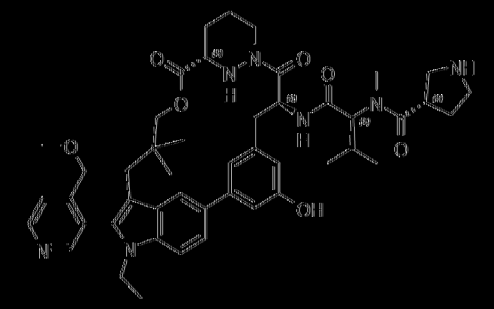
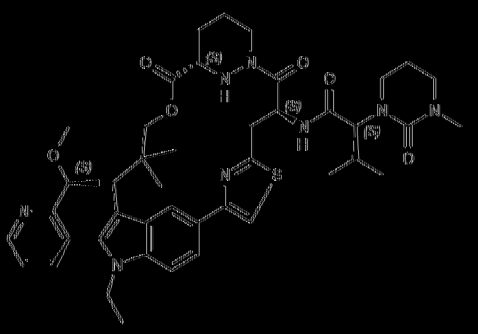
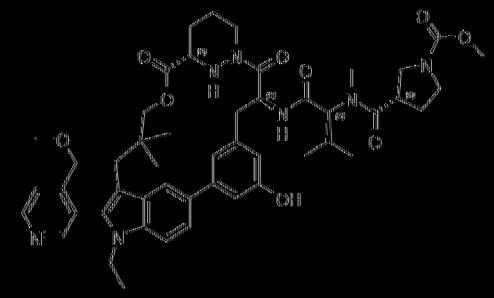
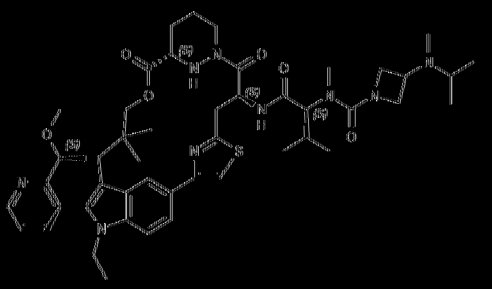
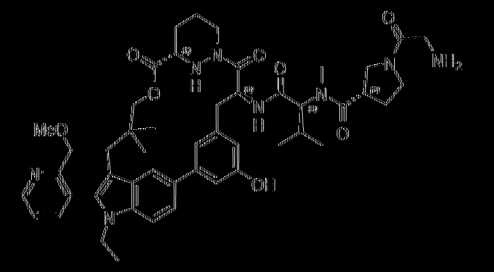
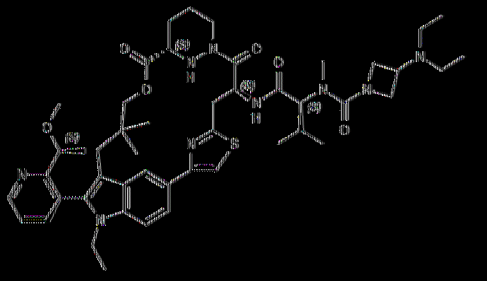
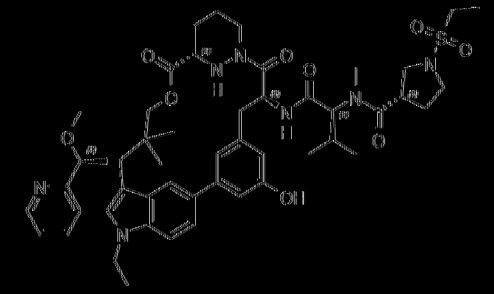
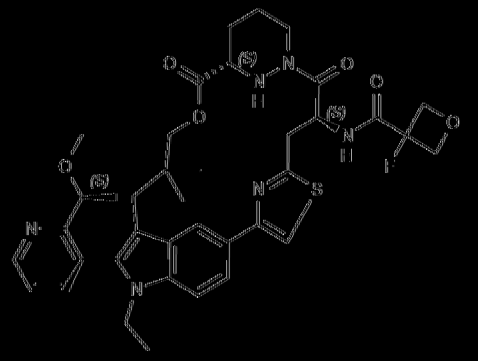
或。在式 AI 及其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 6 員至 10 員芳基(例如苯基、4-氟基-苯基或 2,4-二氟基-苯基)。

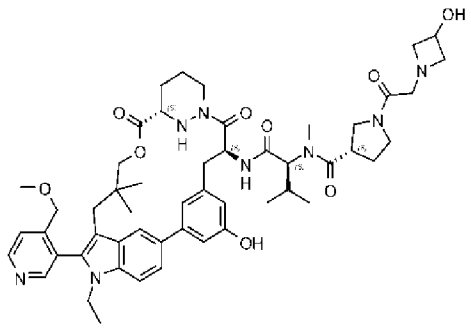
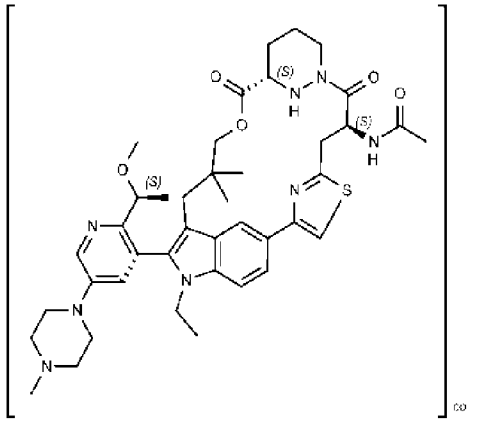
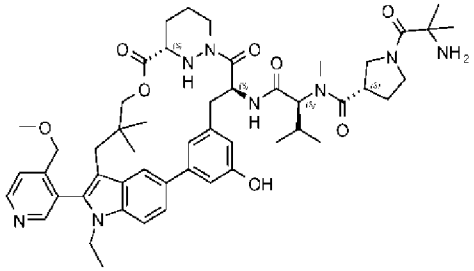
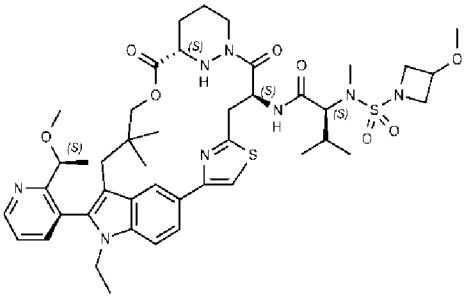
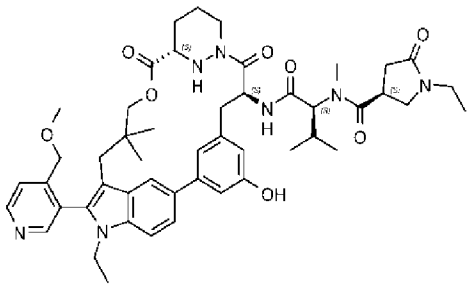
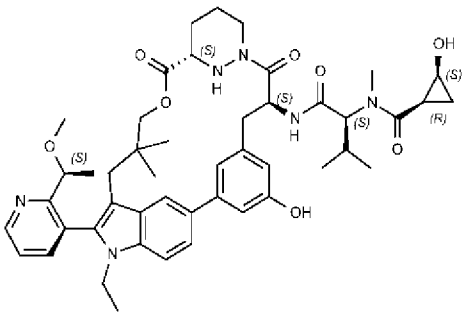
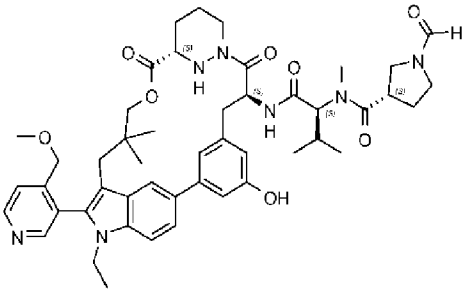
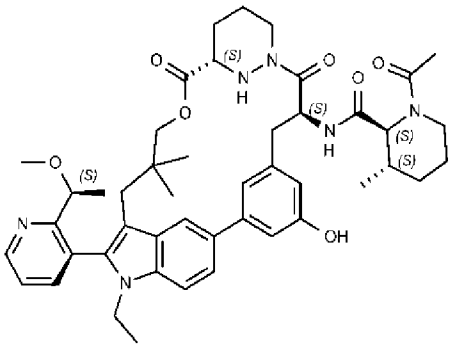
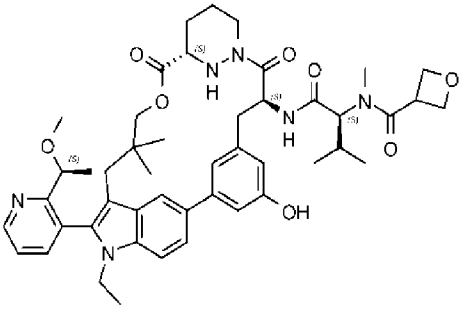
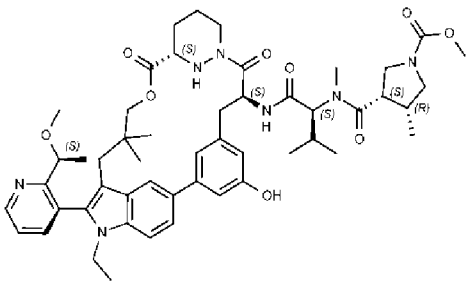
[0219] 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 A1，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 A1，或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構物。

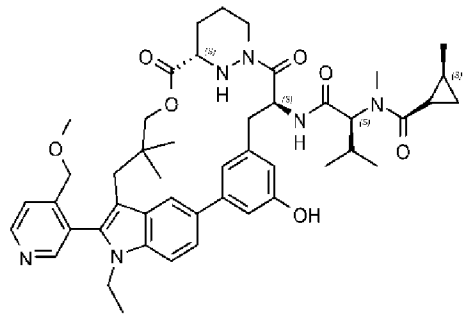
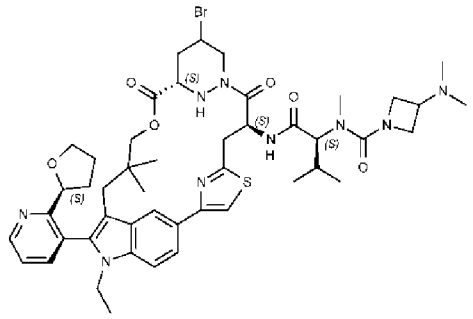
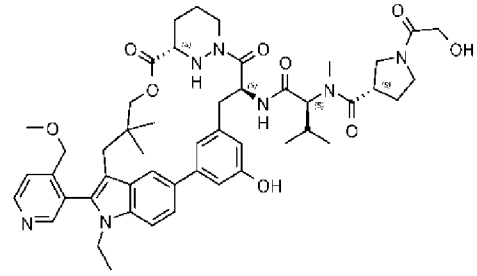
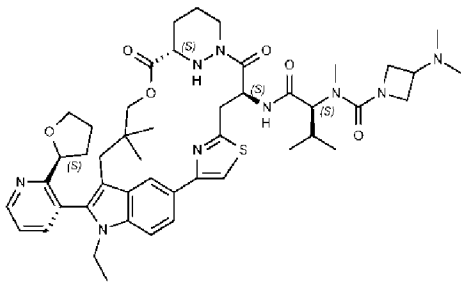
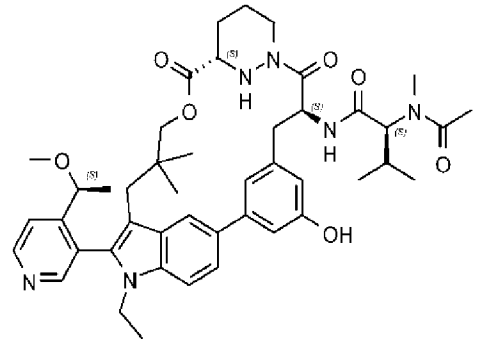
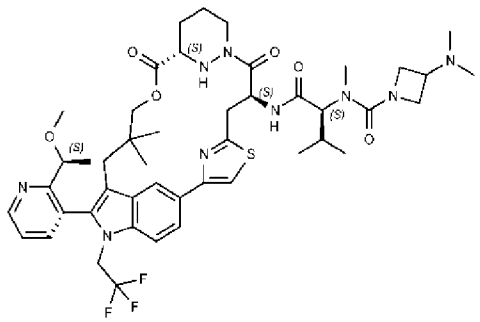
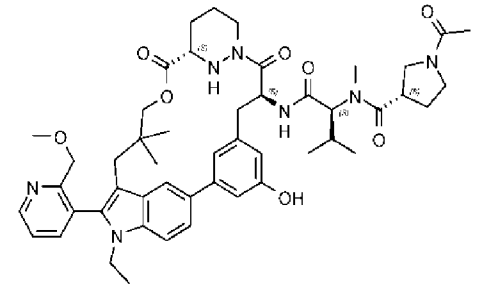
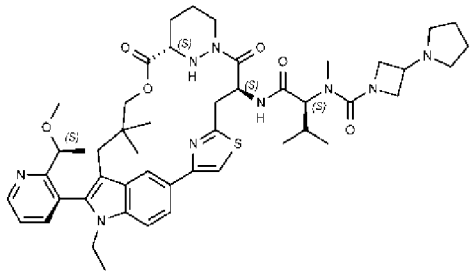
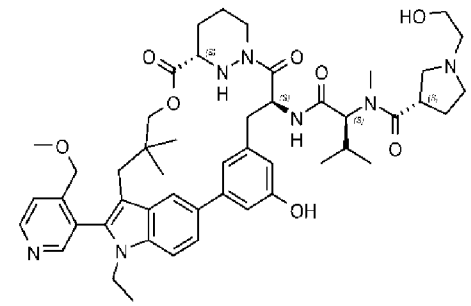
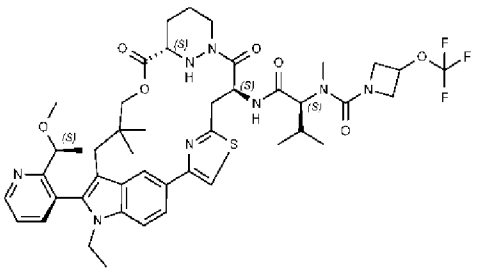
表 A1：本發明之某些化合物

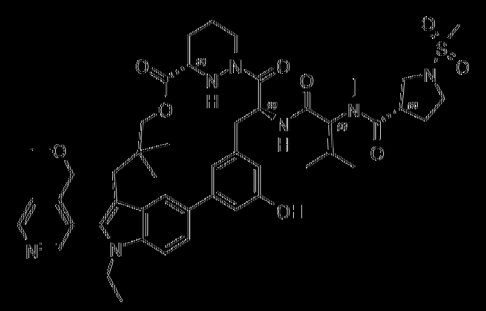
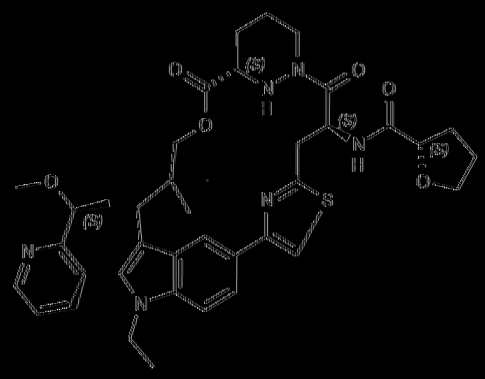
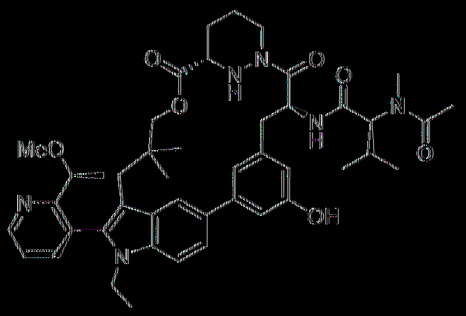
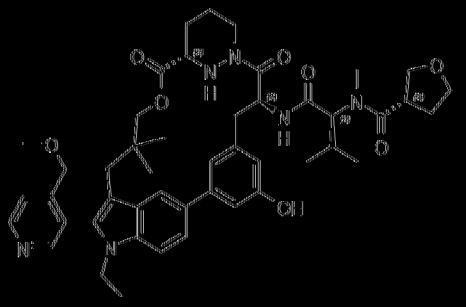
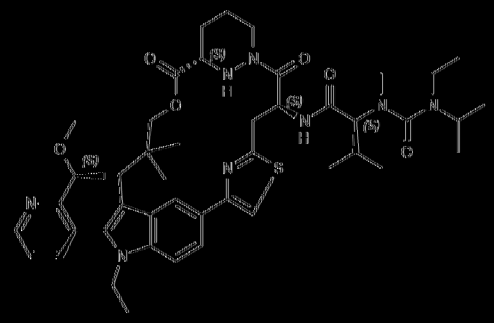
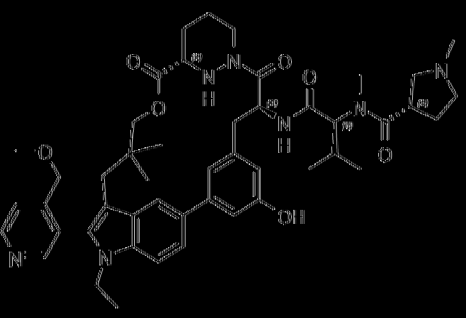
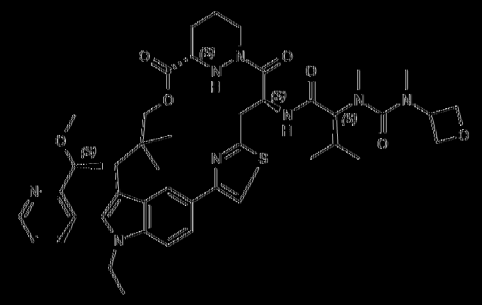
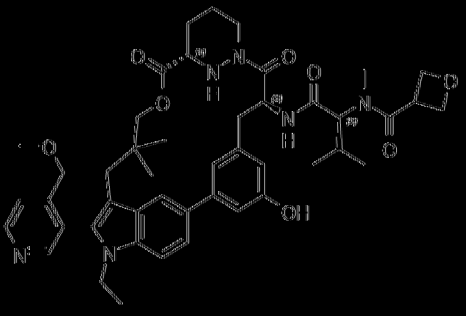
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA1 |  | AA308 |  |
| AA2 |  | AA309 |  |
| AA3 |  | AA310 |  |

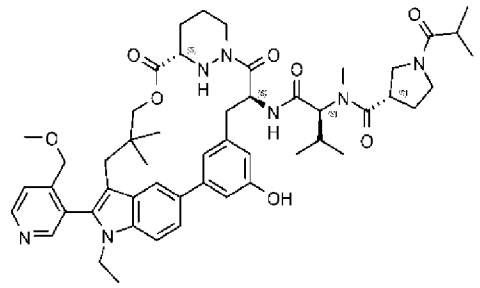
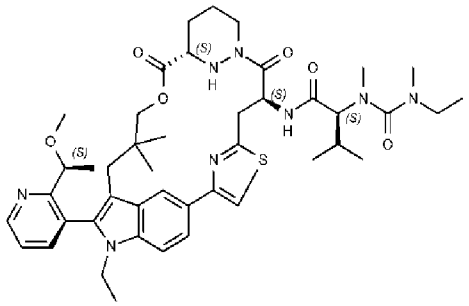
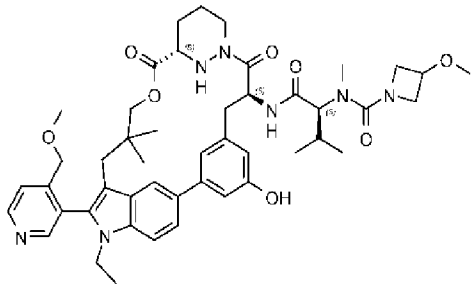
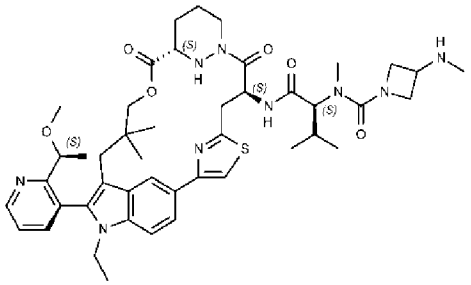
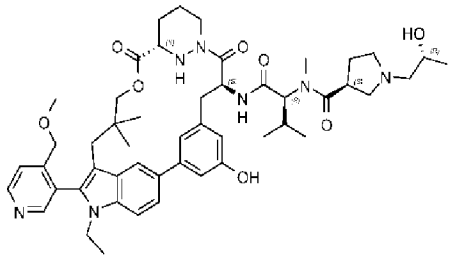
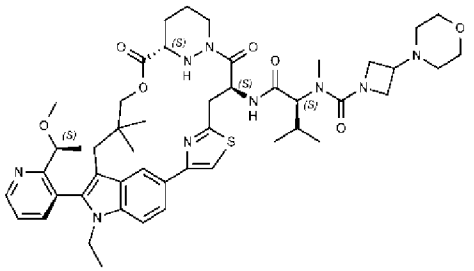
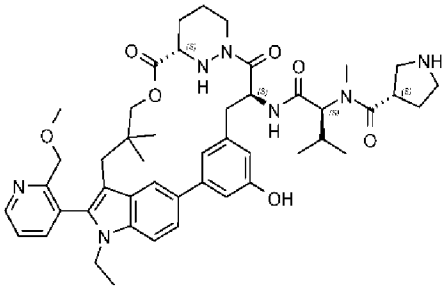
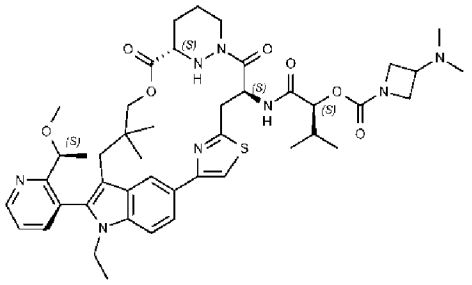
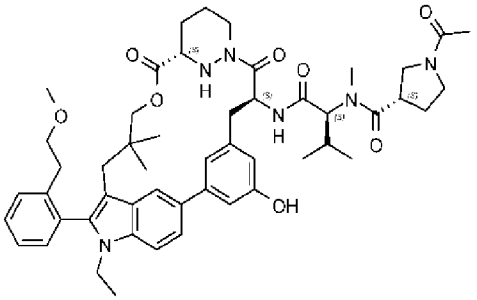
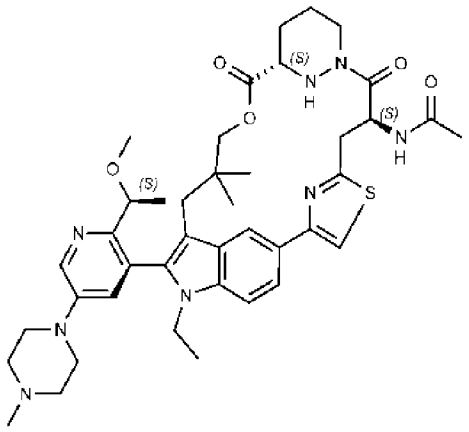
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA4 |  | AA311 |  |
| AA5 |  | AA312 |  |
| AA6 | | AA313 |  |
| AA7 |  | AA314 |  |
| AA8 |  | AA315 | |

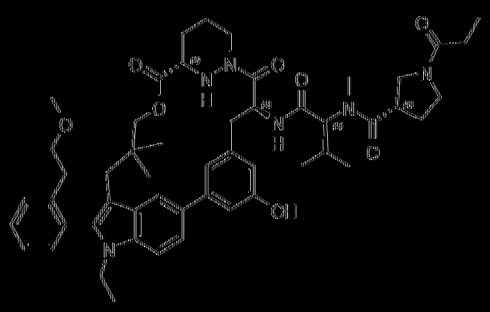
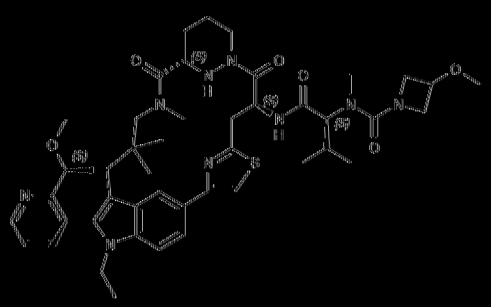
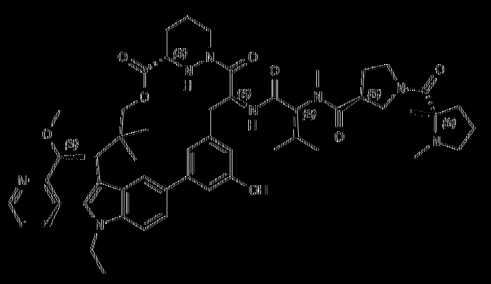
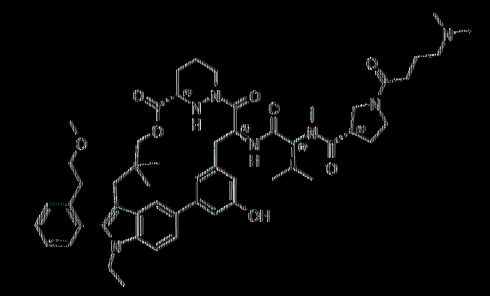
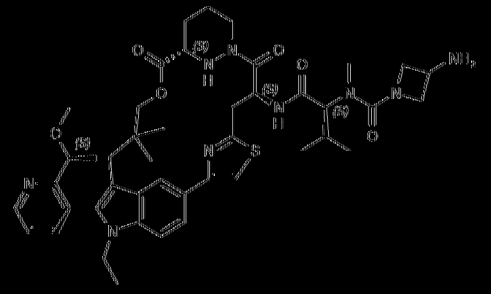
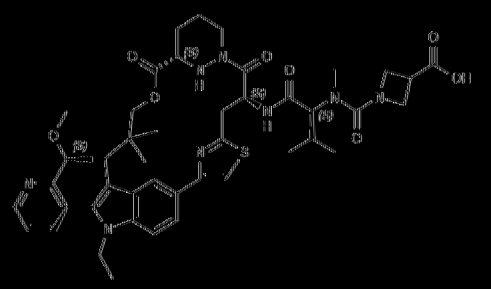
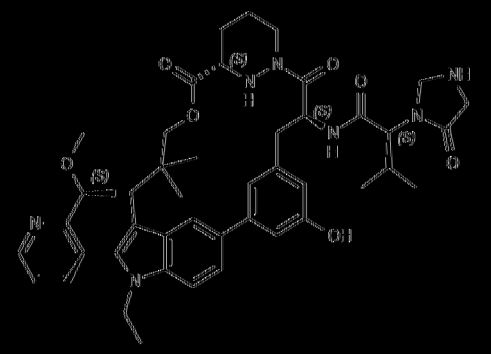
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA9 |  | AA316 |  |
| AA10 |  | AA317 |  |
| AA11 |  | AA318 |  |
| AA12 |  | AA319 |  |
| AA13 |  | AA320 |  |

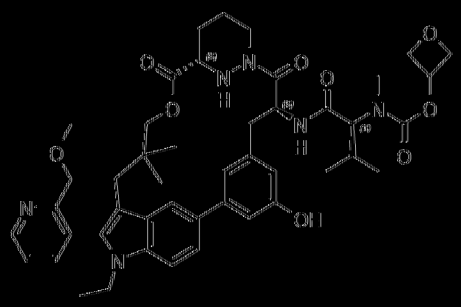
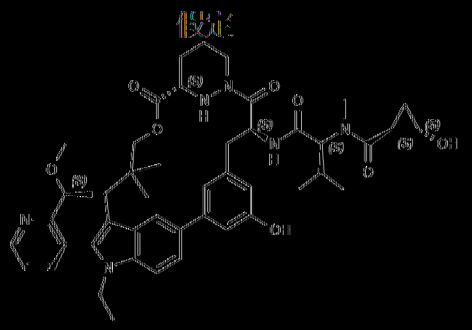
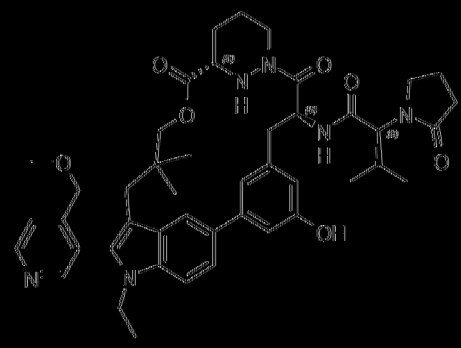
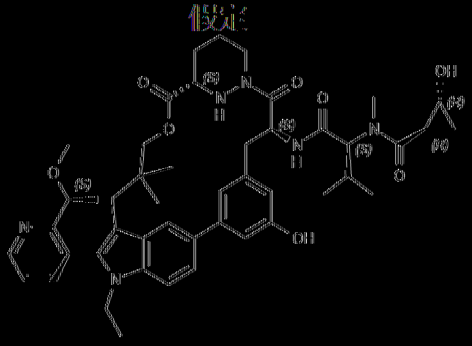
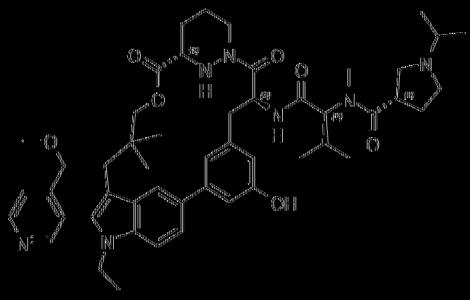
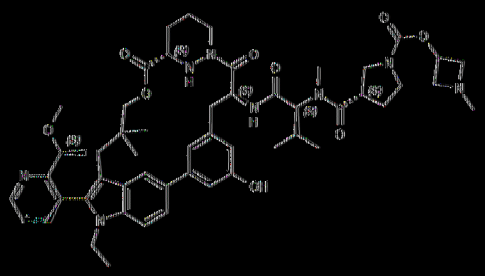
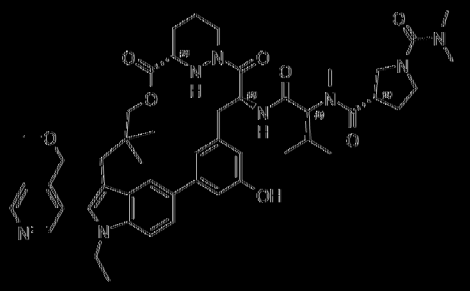
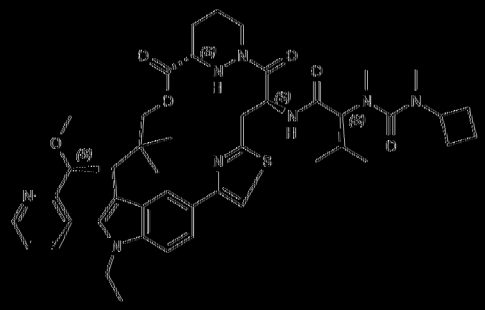
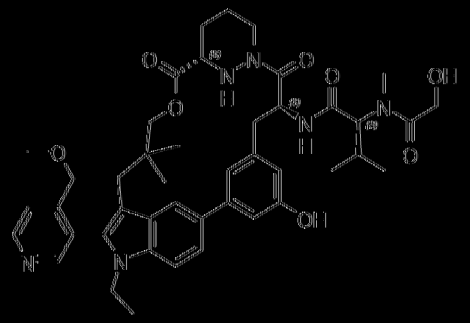
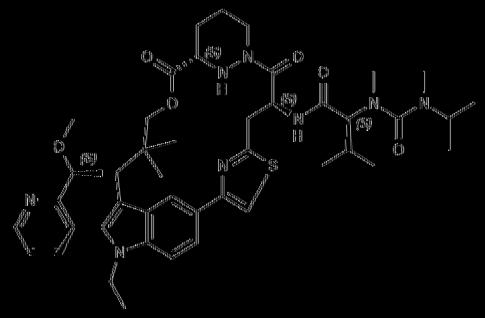
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA14 |  | AA321 |  |
| AA15 |  | AA322 |  |
| AA16 |  | AA323 |  |
| AA17 |  | AA324 |  |
| AA18 |  | AA325 |  |

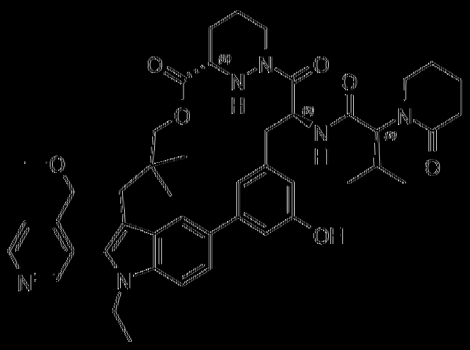
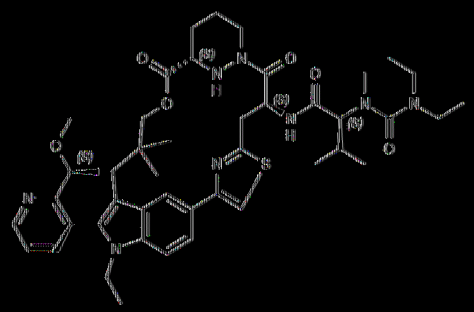
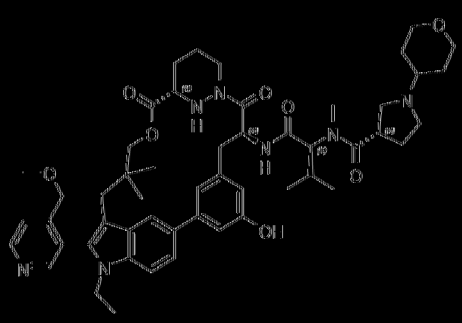
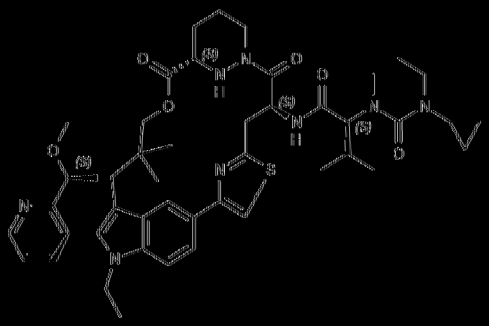
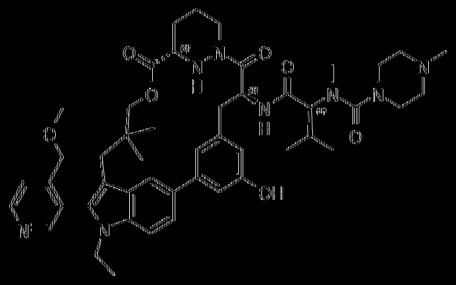
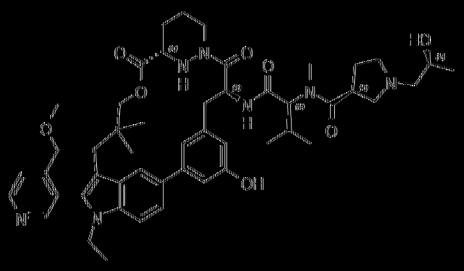
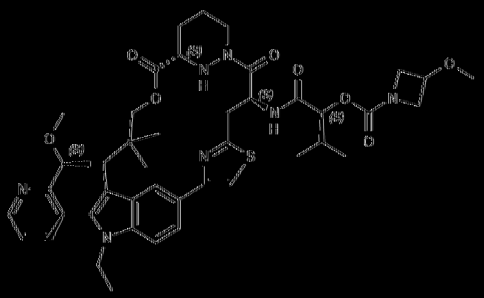
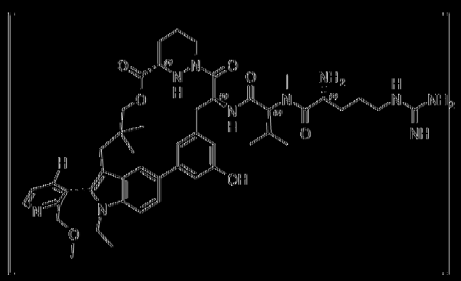
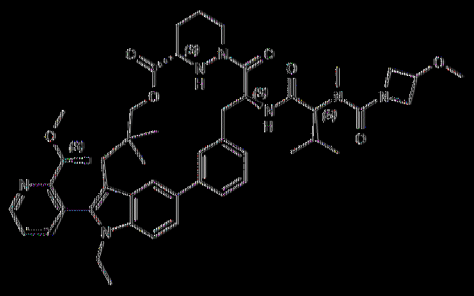
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA19 |  | AA326 |  |
| AA20 |  | AA327 |  |
| AA21 |  | AA328 |  |
| AA22 |  | AA329 |  |
| AA23 |  | AA330 |  |

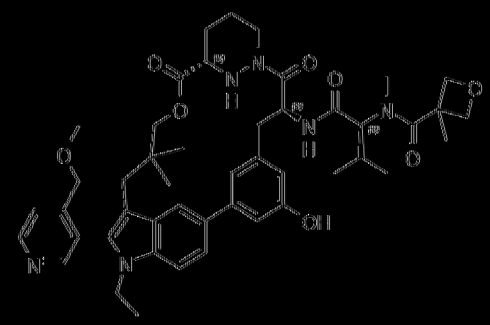
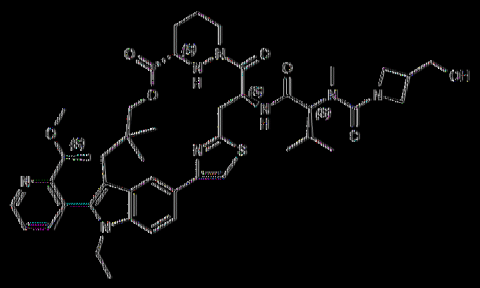
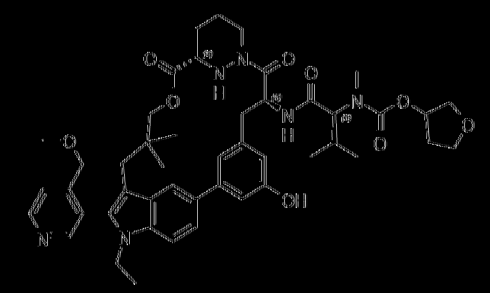
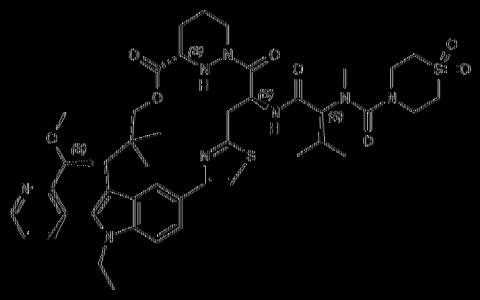
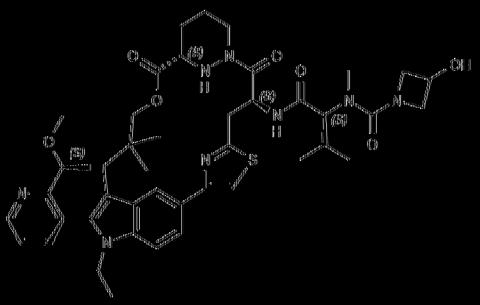
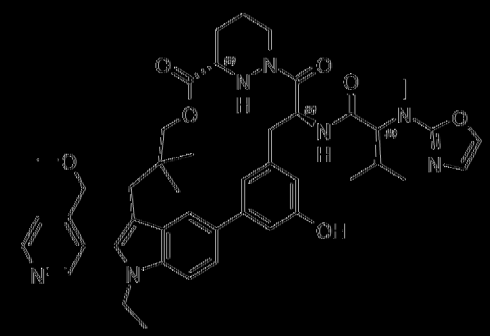
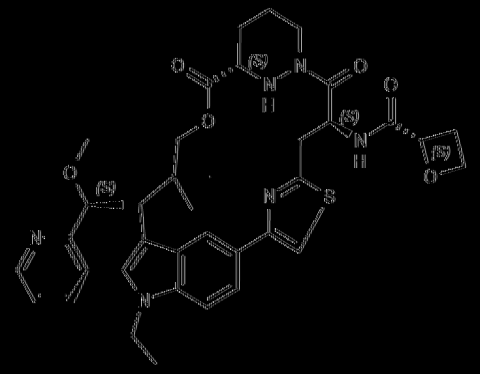
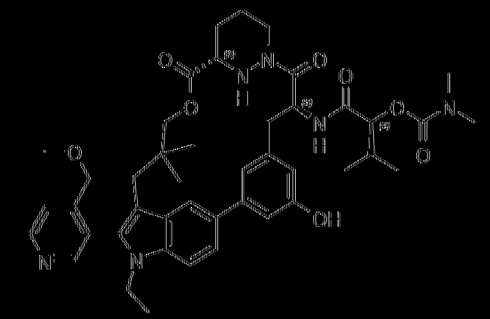
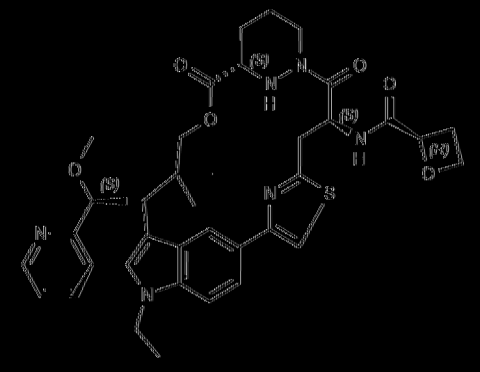
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA24 |  | AA331 |  |
| AA25 |  | AA332 | |
| AA26 |  | AA333 |  |
| AA27 |  | AA334 |  |
| AA28 |  | AA335 | |

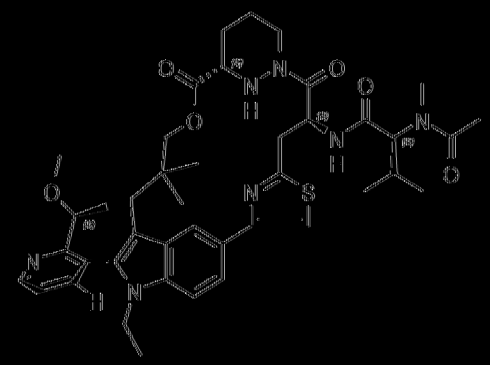
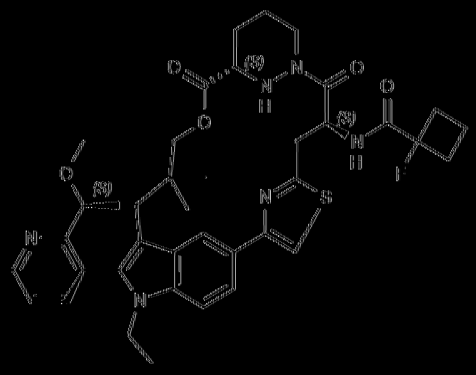
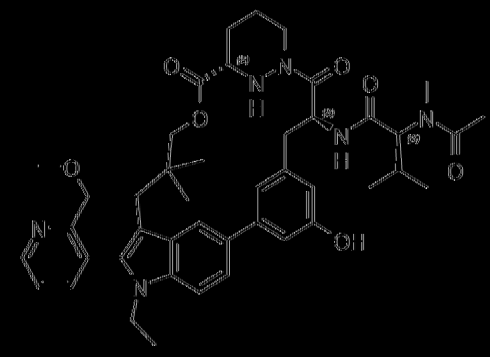
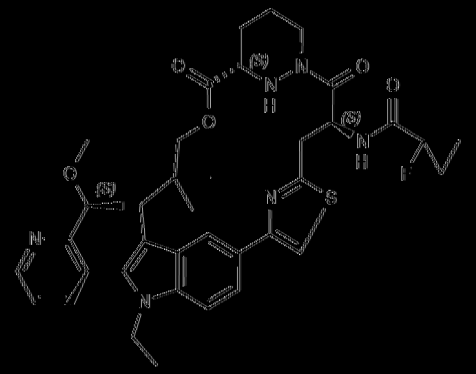
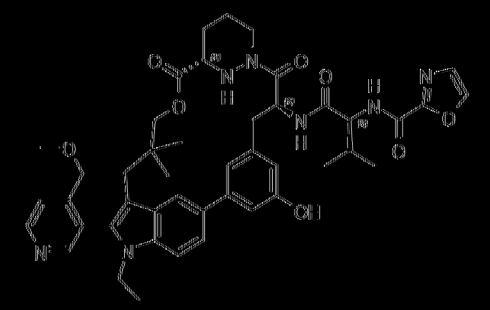
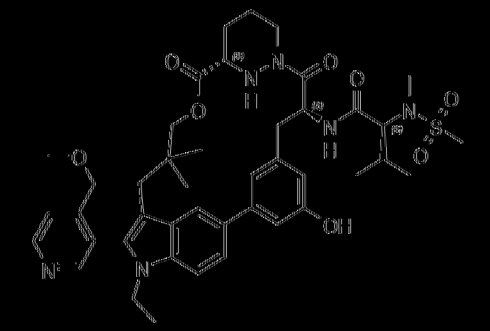
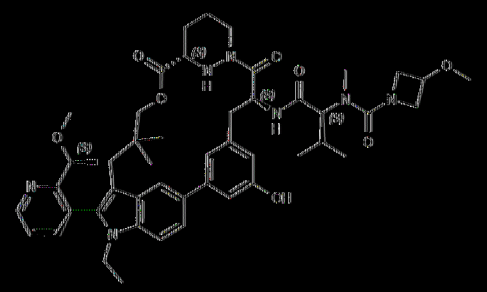
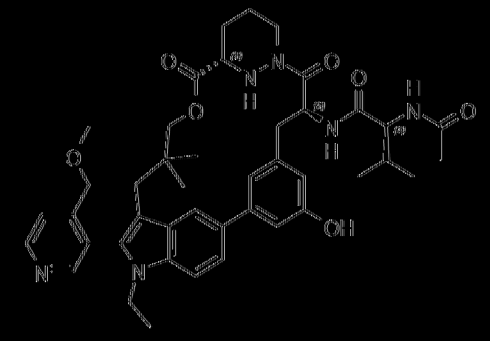
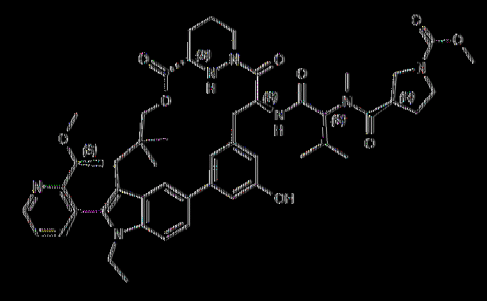
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA29 |  | AA336 |  |
| AA30 |  | AA337 |  |
| AA31 |  | AA338 |  |
| AA32 |  | AA339 |  |
| AA33 |  | AA340 |  |

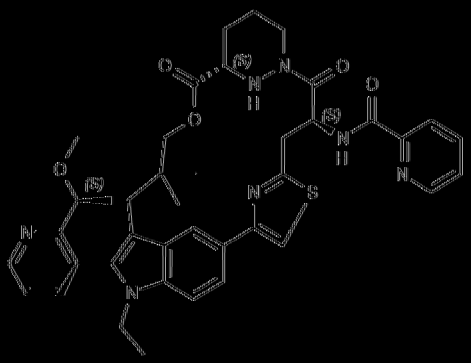
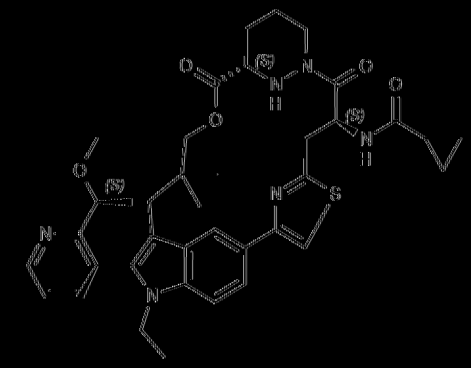
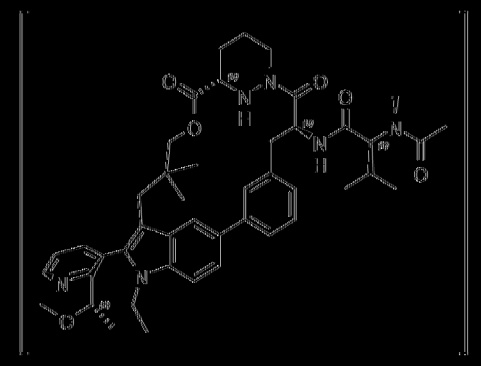
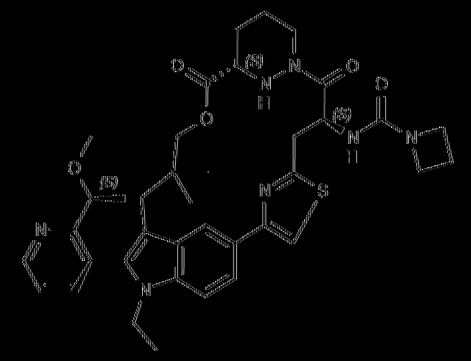
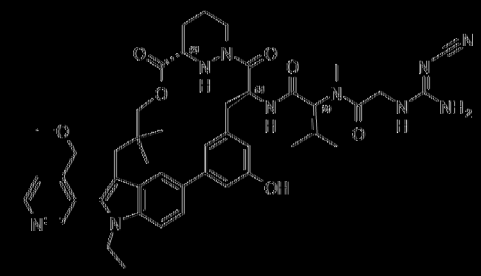
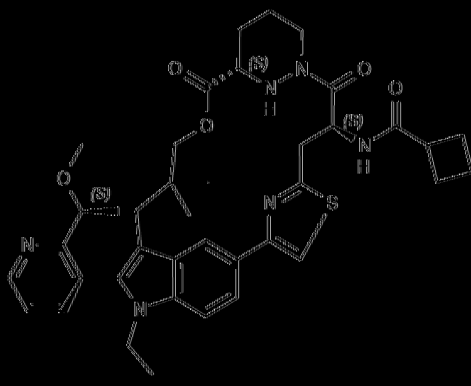
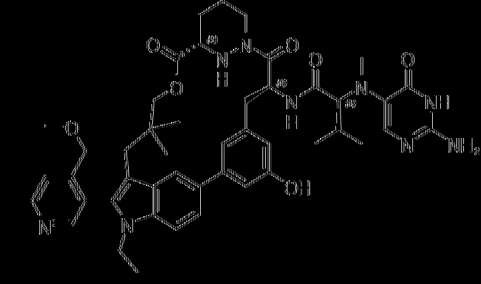
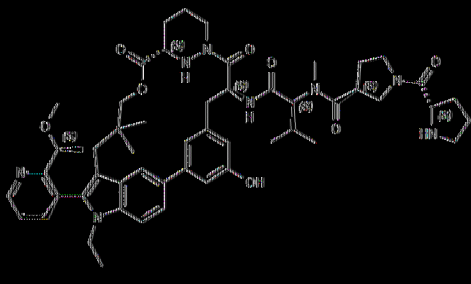
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA34 |  | AA341 |  |
| AA35 | | AA342 |  |
| AA36 |  | AA343 |  |
| AA37 | | AA344 |  |
| AA38 | | AA345 |  |

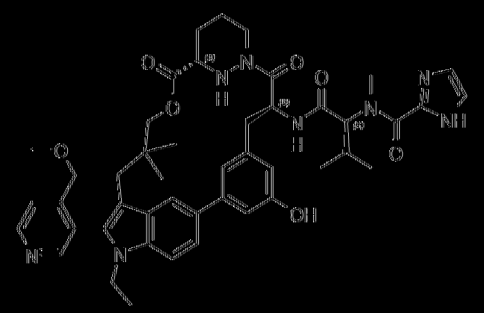
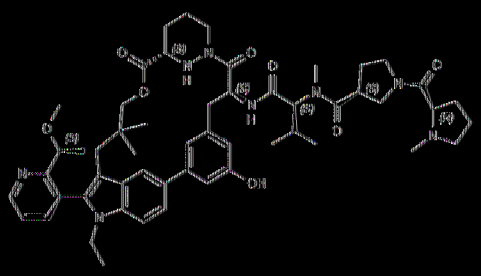
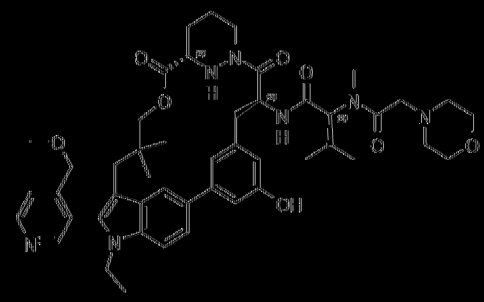
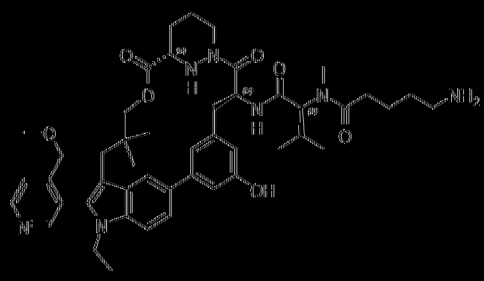
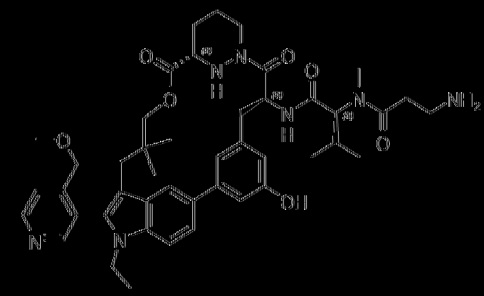
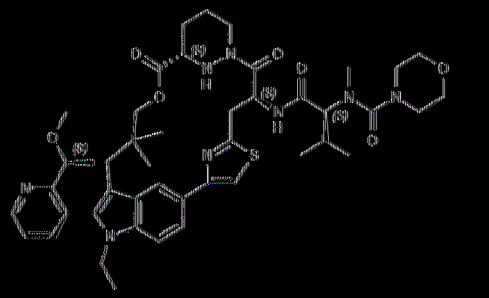
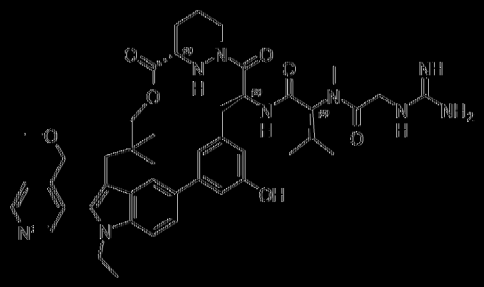
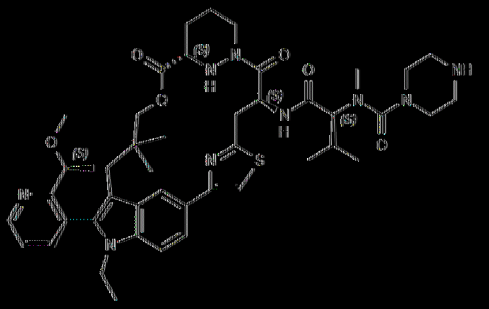
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA39 |  | AA346 |  |
| AA40 |  | AA347 |  |
| AA41 |  | AA348 |  |
| AA42 |  | AA349 |  |
| AA43 |  | AA350 |  |

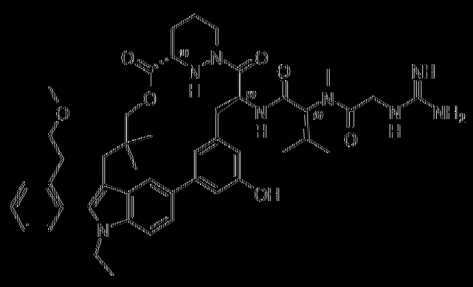
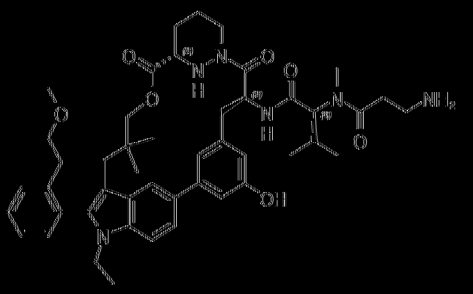
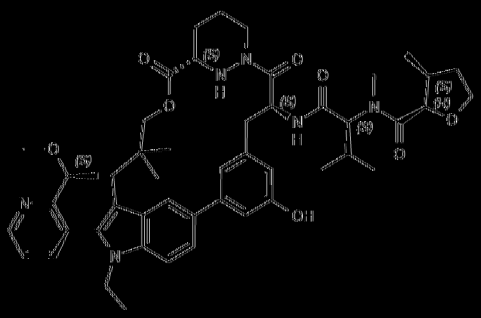
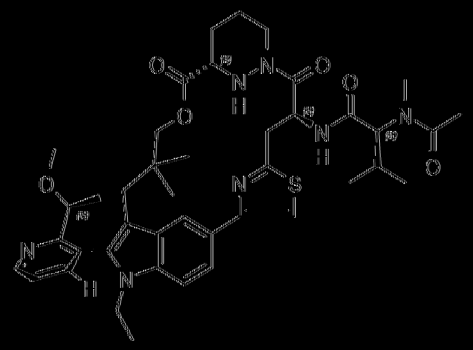
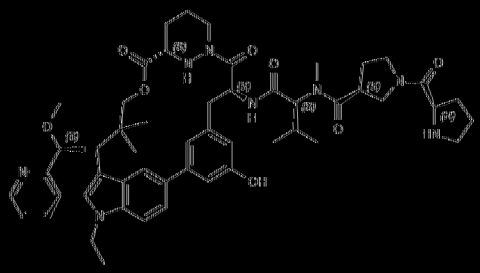
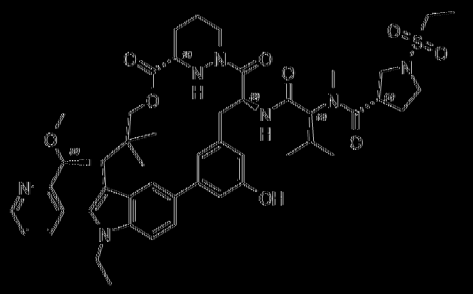
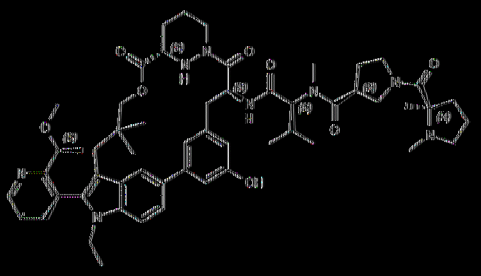
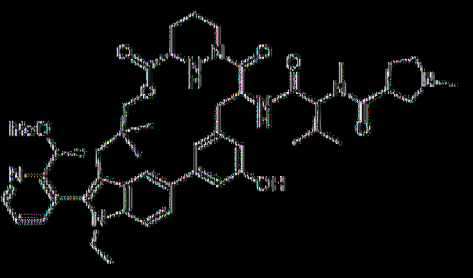
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA14 |  | AA351 |  |
| AA15 |  | AA352 |  |
| AA16 |  | AA353 | |
| AA17 |  | AA354 |  |
| AA18 |  | AA355 |  |

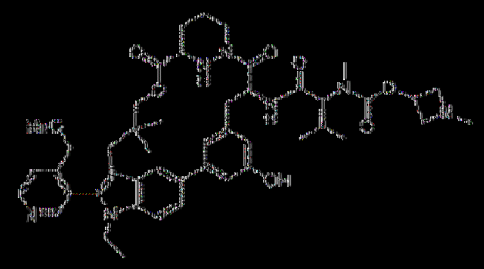
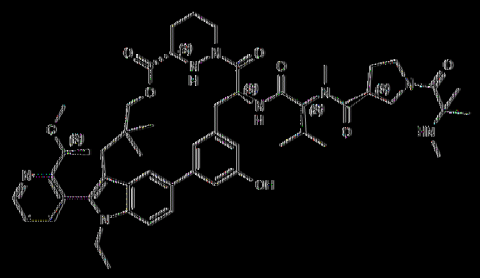
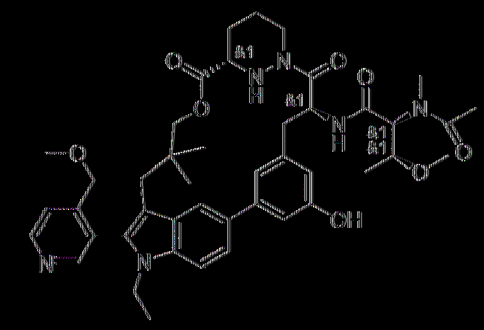
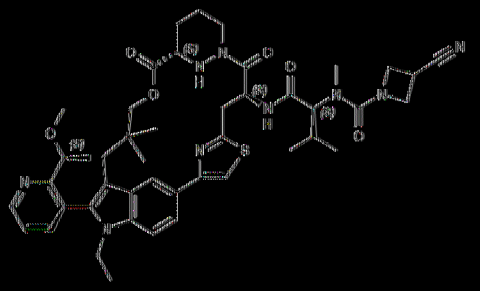
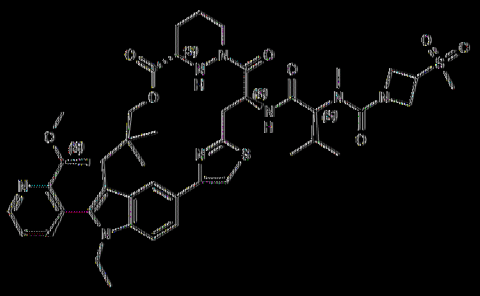
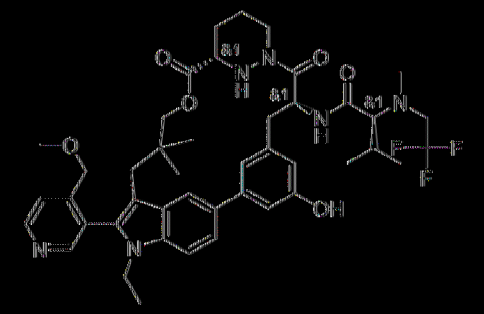
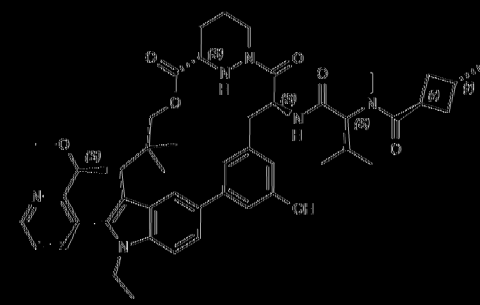
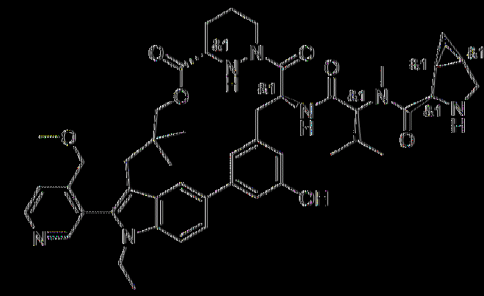
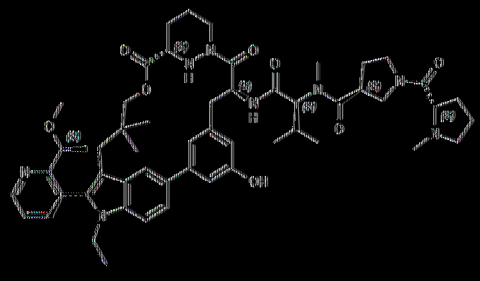
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA49 |  | AA356 |  |
| AA50 |  | AA357 |  |
| AA51 | | AA358 |  |
| AA52 |  | AA359 |  |
| AA53 |  | AA360 |  |

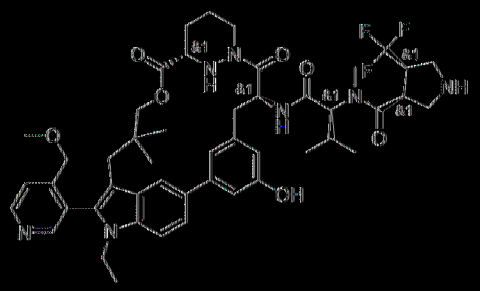
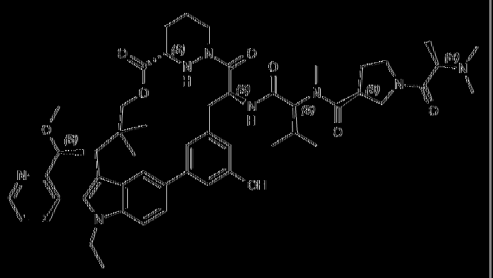
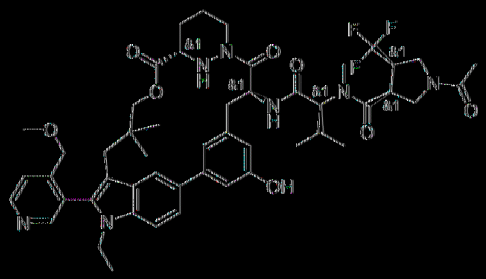
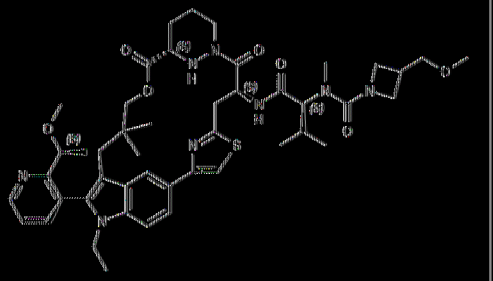
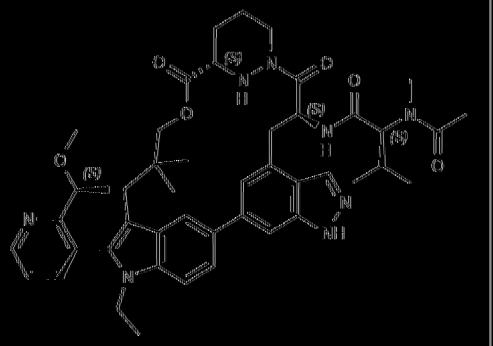
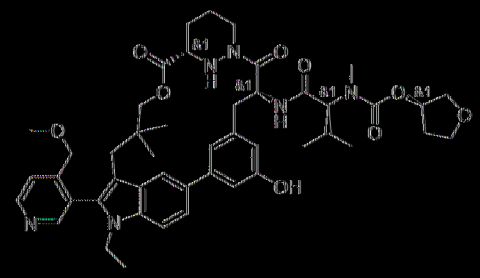
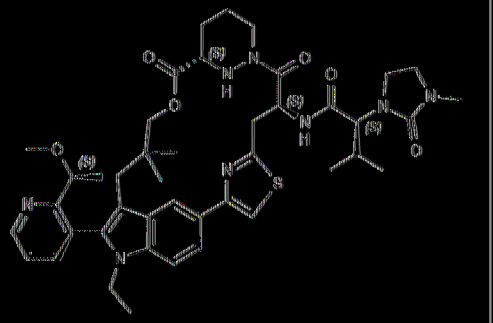
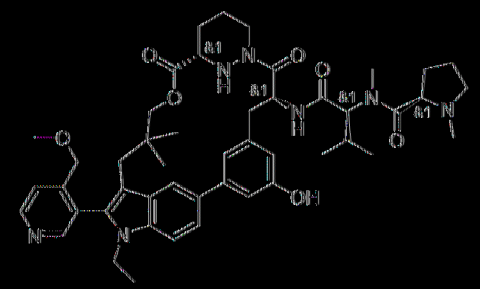
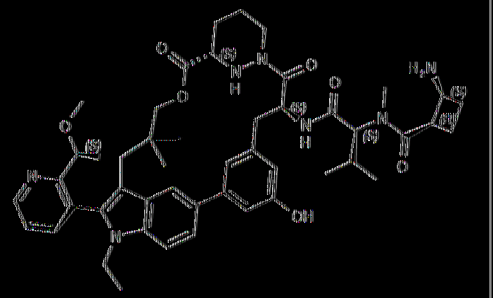
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA54 |  | AA361 |  |
| AA55 |  | AA362 |  |
| AA56 |  | AA363 | |
| AA57 |  | AA364 |  |
| AA58 |  | AA365 |  |

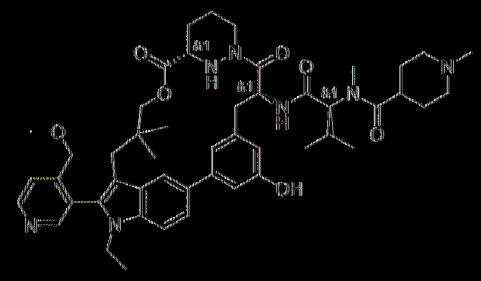
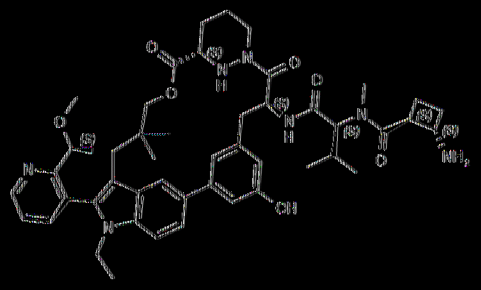
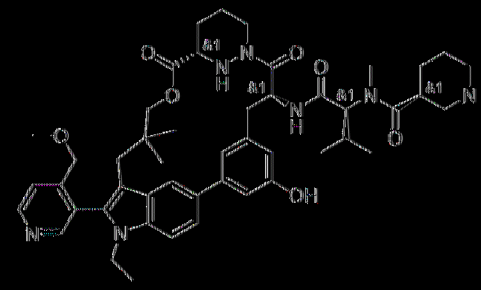
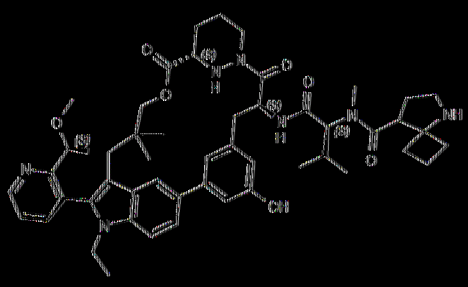
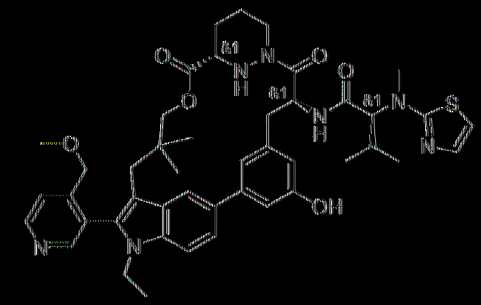
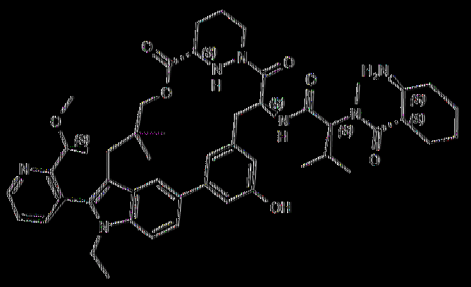
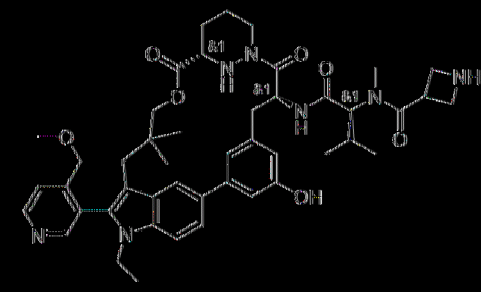
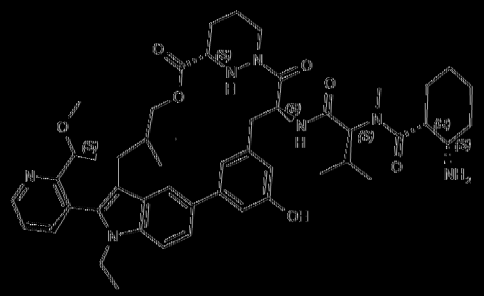
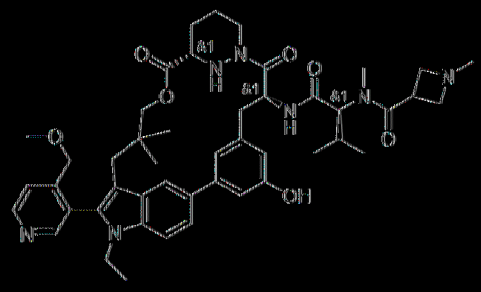
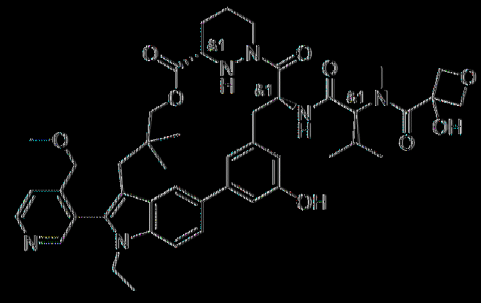
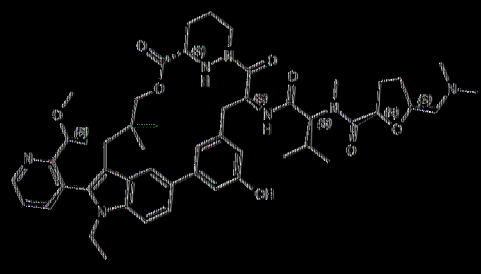
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA59 | | AA366 |  |
| AA60 | | AA367 |  |
| AA61 |  | AA368 |  |
| AA62 |  | AA369 |  |
| AA63 |  | AA370 |  |

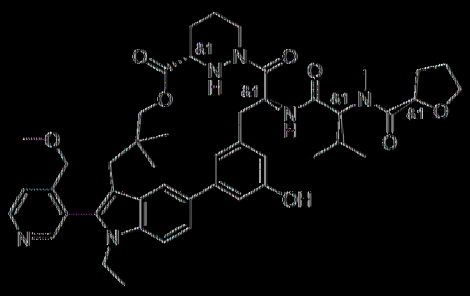
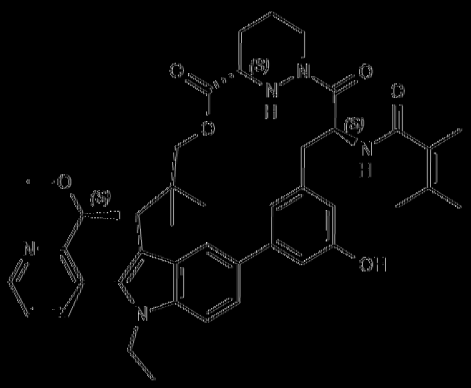
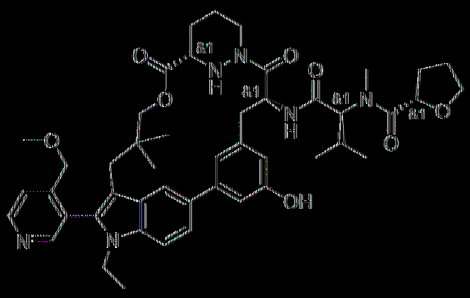
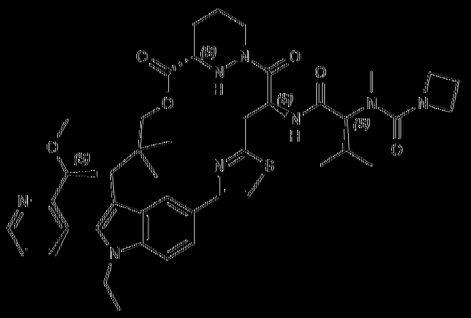
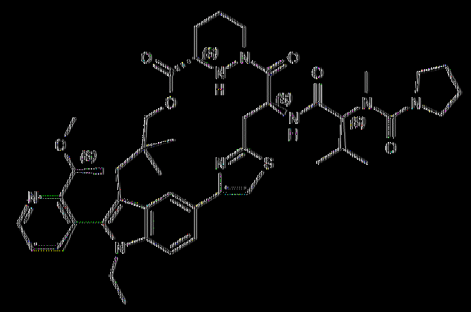
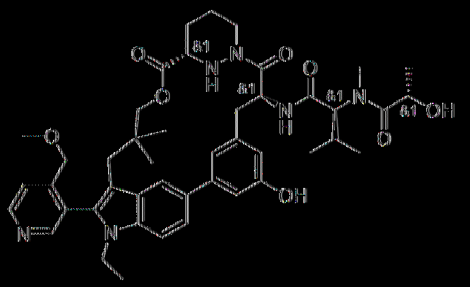
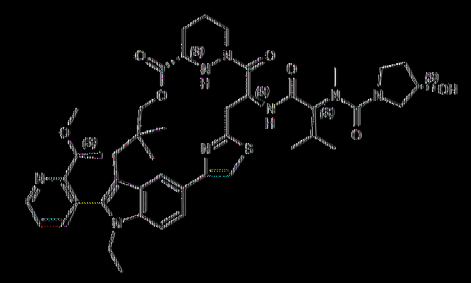
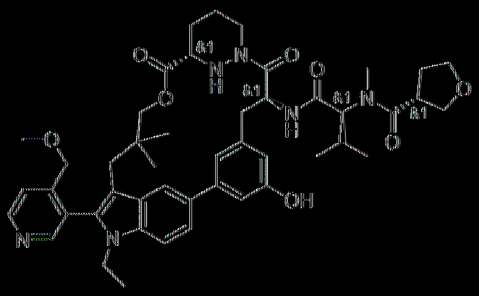
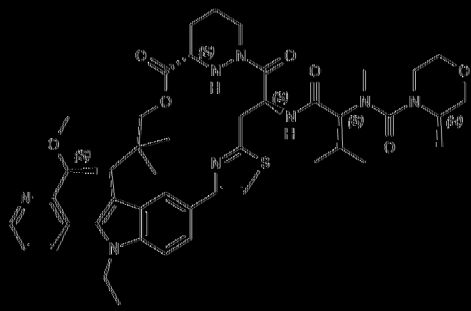
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA64 |  | AA37/1 |  |
| AA65 |  | AA37/2 | |
| AA66 |  | AA37/3 | |
| AA67 |  | AA37/4 |  |
| AA68 |  | AA37/5 |  |

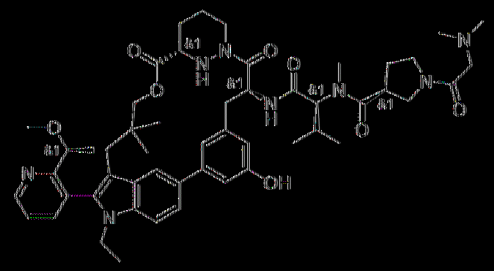
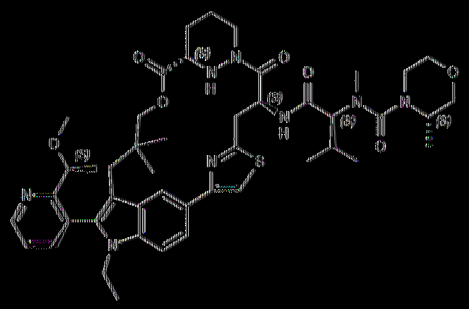
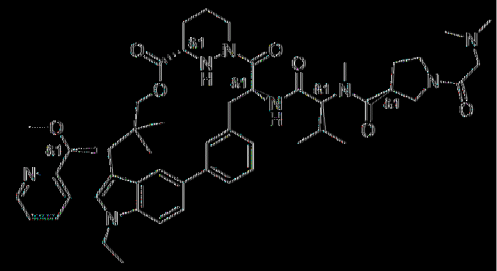
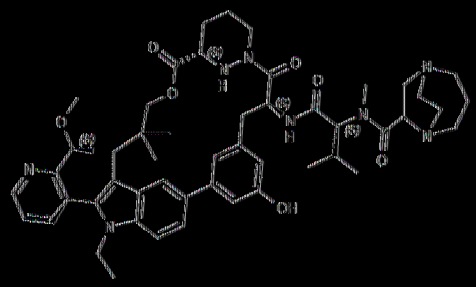
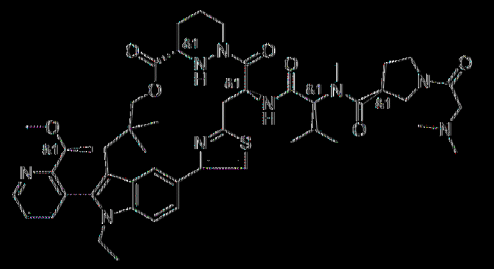
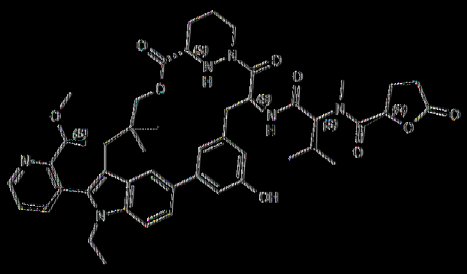
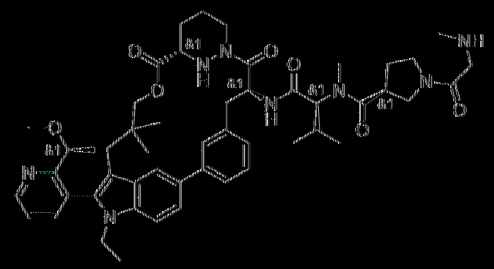
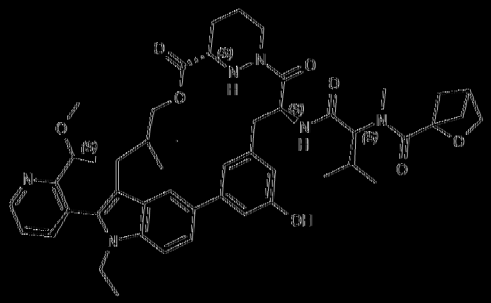
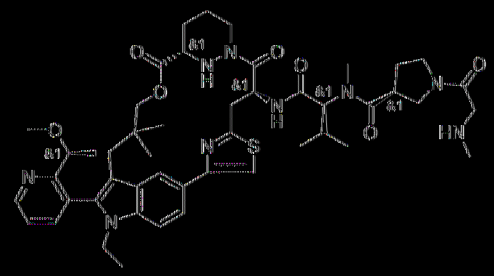
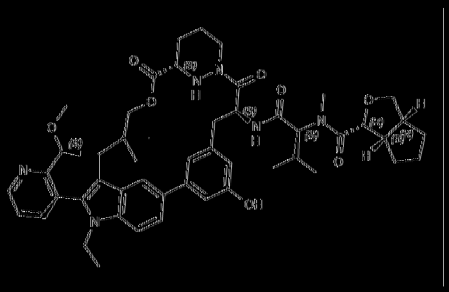
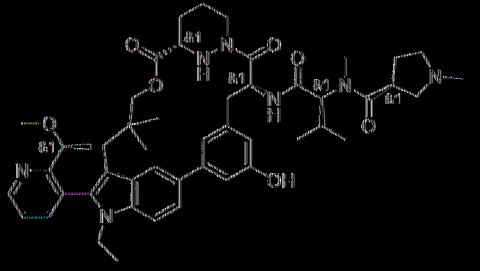
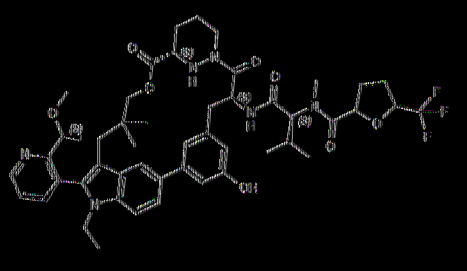
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA69 |  | AA376 | |
| AA370 |  | AA377 |  |
| AA371 |  | AA378 |  |
| AA372 |  | AA379 |  |
| AA373 |  | AA380 | |

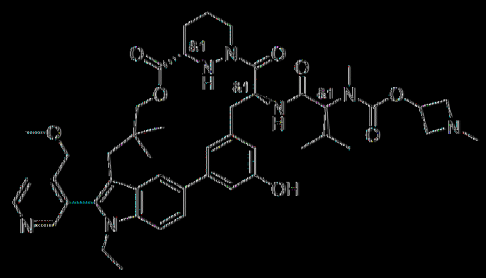
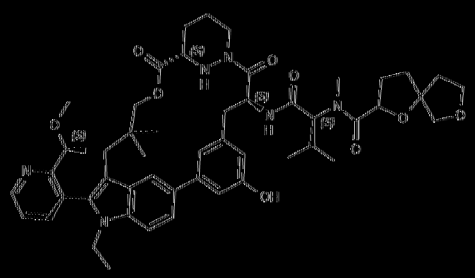
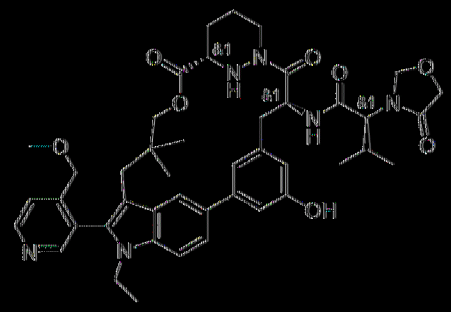
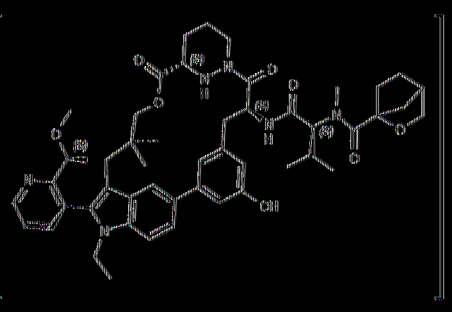
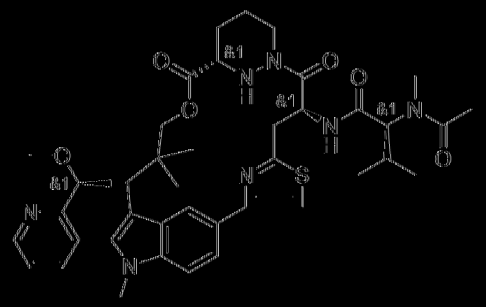
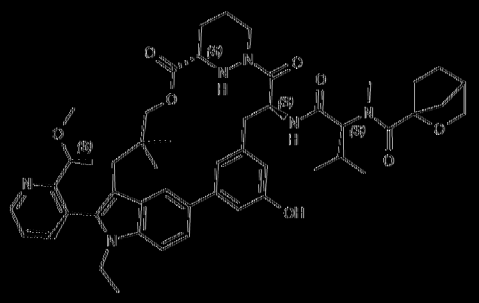
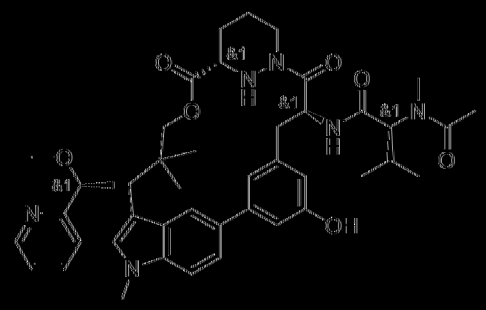
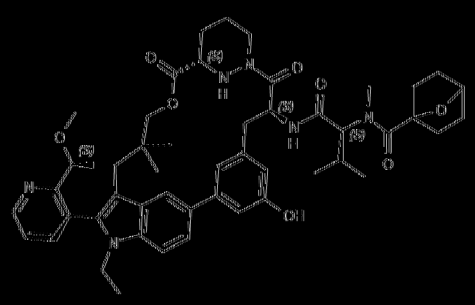
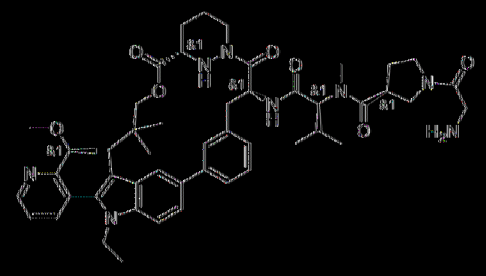
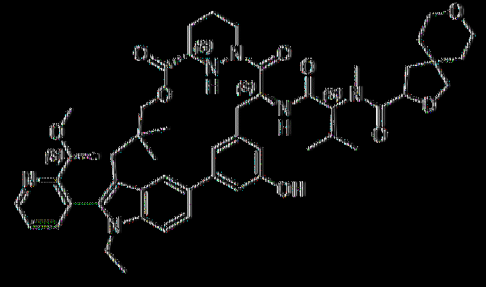
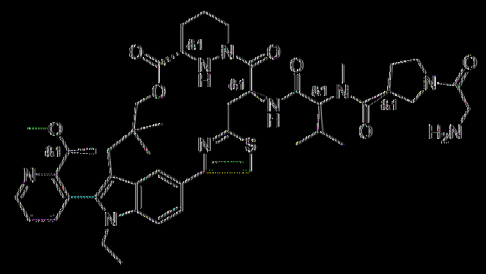
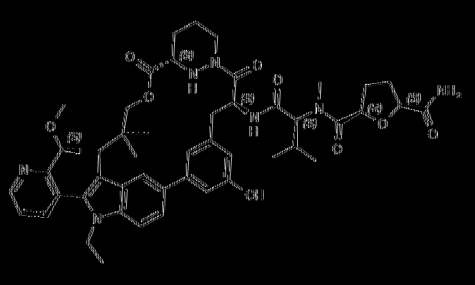
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA74 |  | AA381 |  |
| AA75 |  | AA382 |  |
| AA76 | | AA383 |  |
| AA77 |  | AA384 |  |
| AA78 |  | AA385 |  |

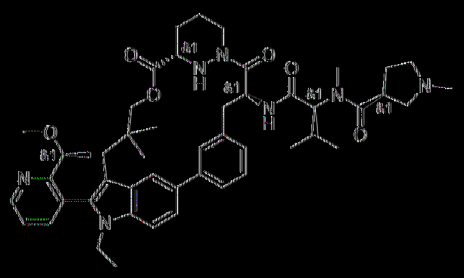
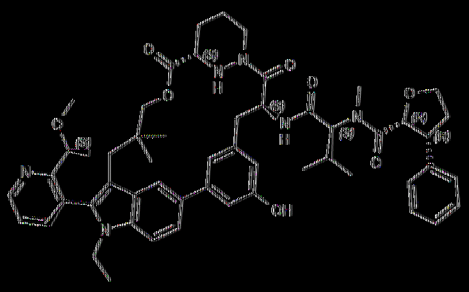
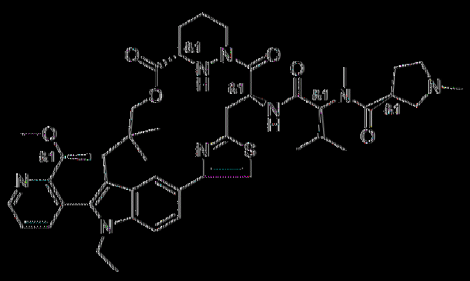
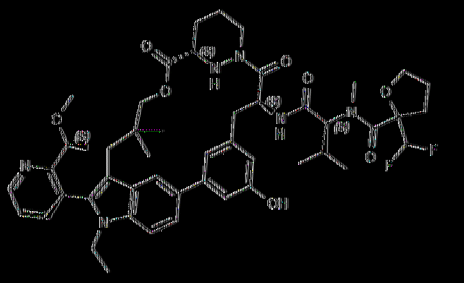
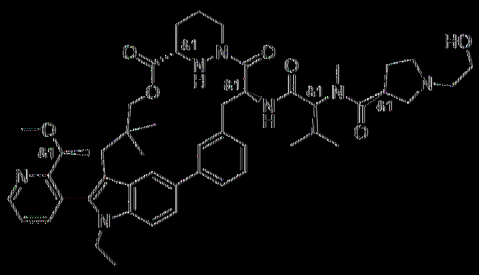
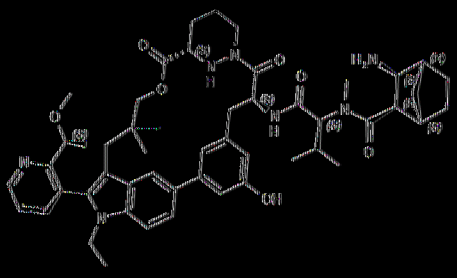
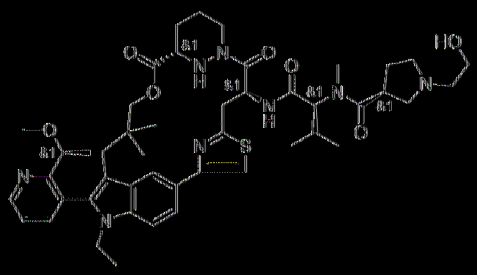
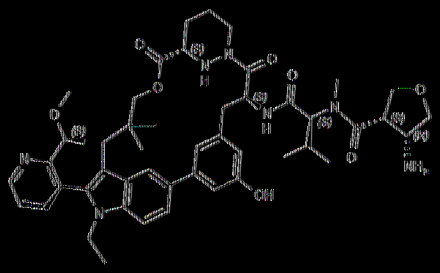
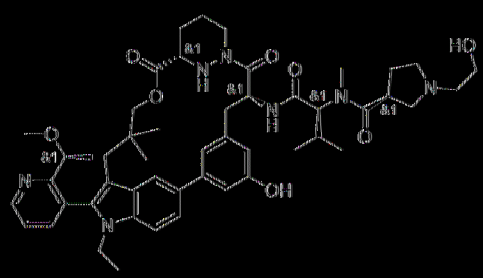
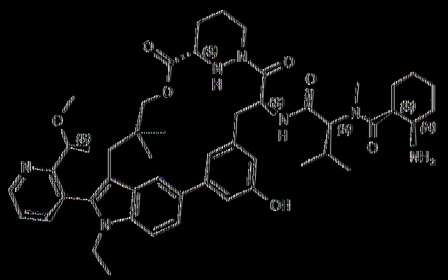
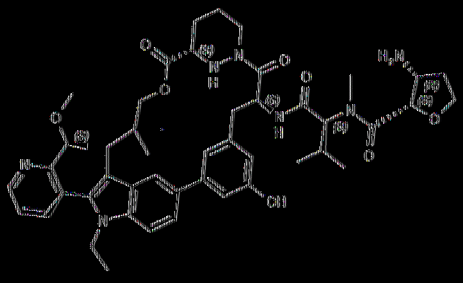
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA79 |  | AA386 |  |
| AA80 |  | AA387 |  |
| AA81 | | AA388 |  |
| AA82 |  | AA389 |  |
| AA83 |  | AA391 |  |

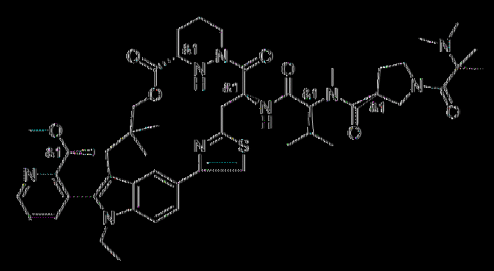
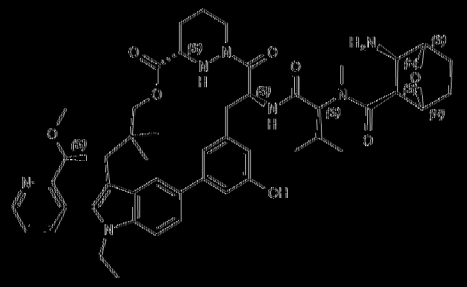
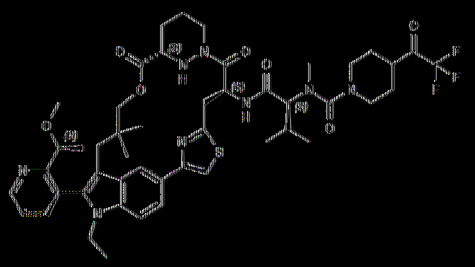
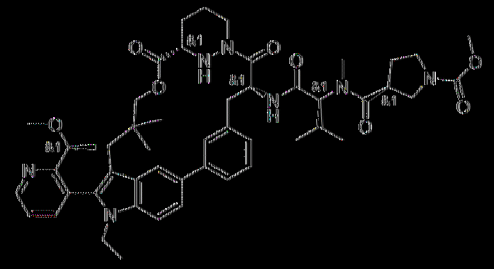
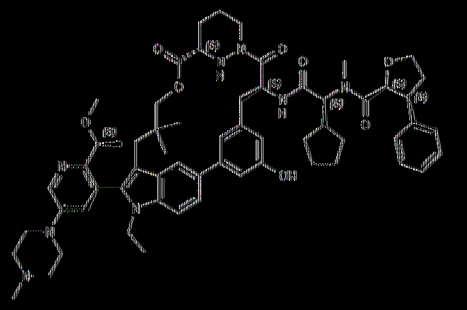
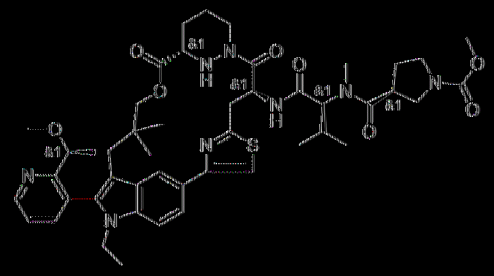
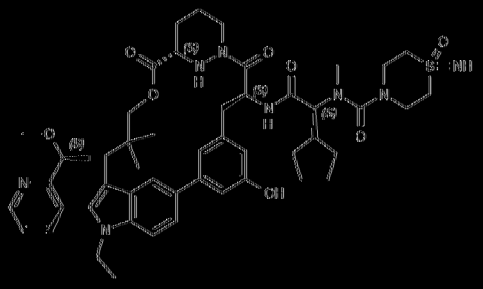
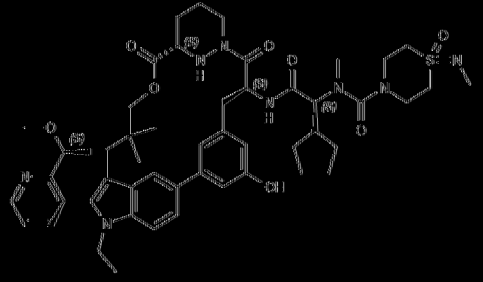
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA84 |  | AA392 |  |
| AA85 |  | AA393 |  |
| AA86 |  | AA394 |  |
| AA87 |  | AA395 |  |
| AA88 |  | AA396 | |
| AA89 |  | AA397 |  |

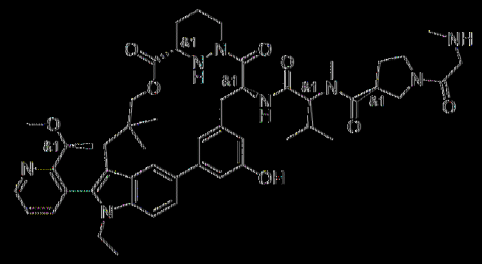
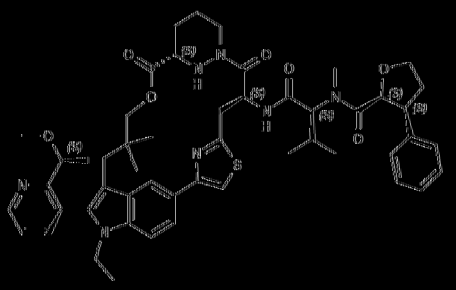
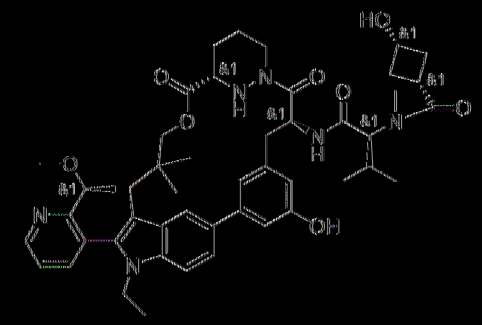
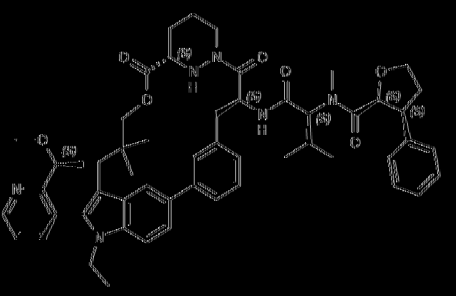
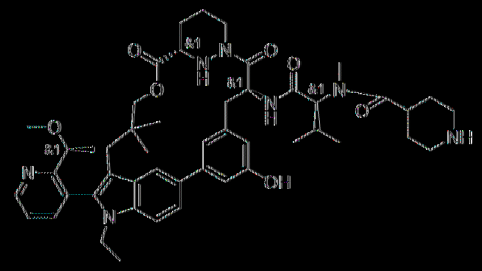
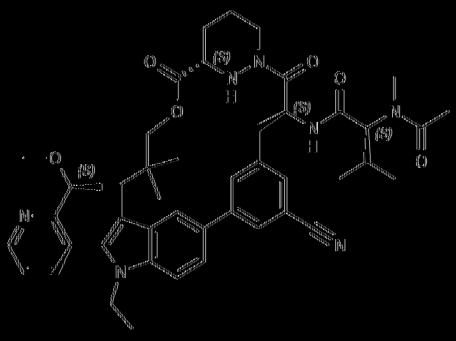
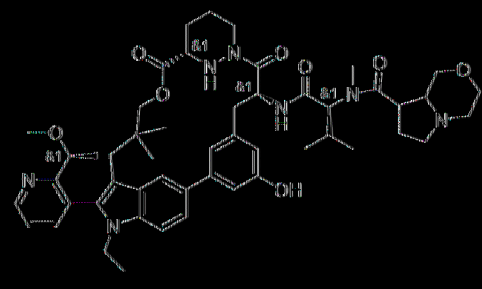
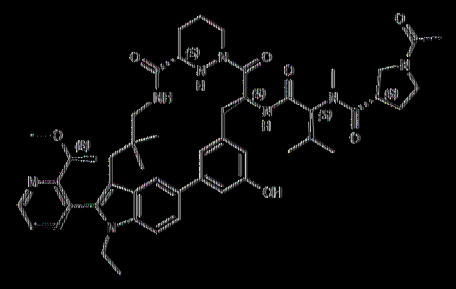
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA90 |  | AA398 |  |
| AA91 |  | AA399 |  |
| AA92 | | AA400 |  |
| AA93 |  | AA401 |  |
| AA94 |  | AA402 |  |

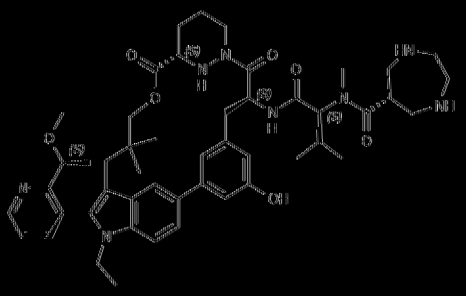
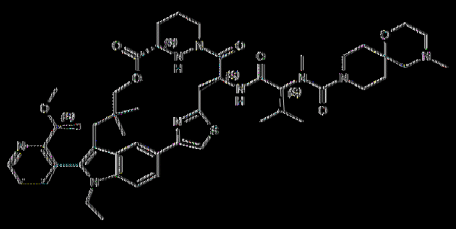
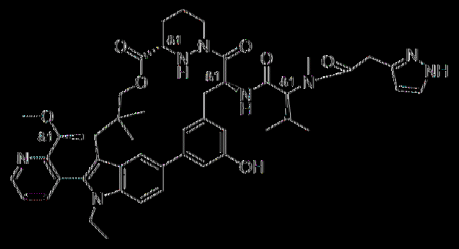
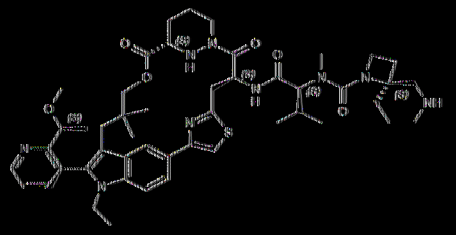
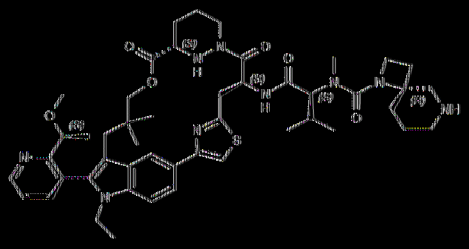
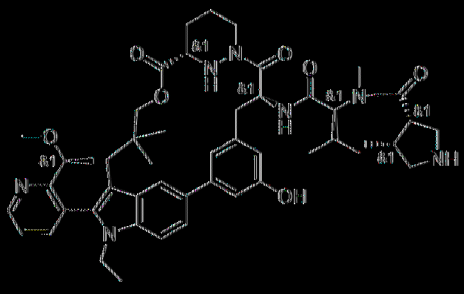
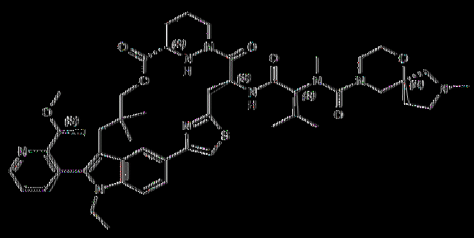
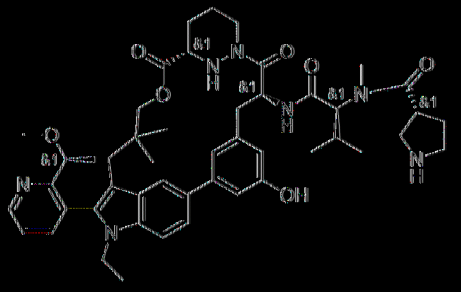
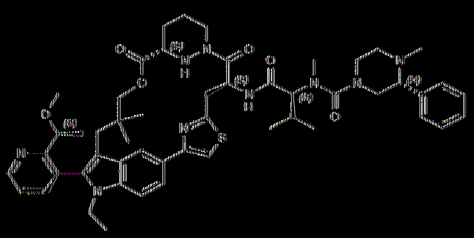
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA95 |  | AA403 |  |
| AA96 |  | AA404 |  |
| AA97 |  | AA405 |  |
| AA98 |  | AA406 |  |
| AA99 |  | AA407 |  |
| AA100 |  | AA408 |  |

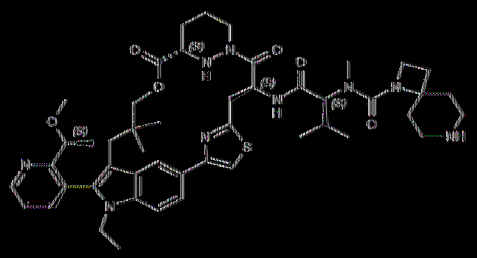
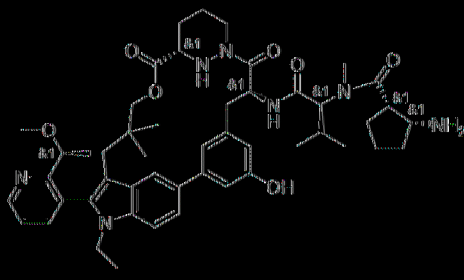
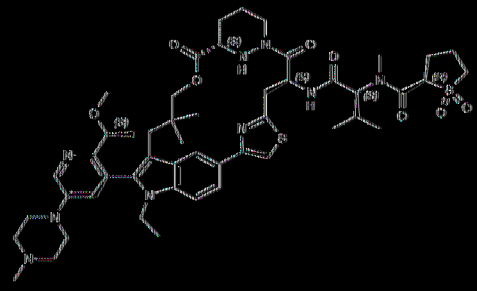
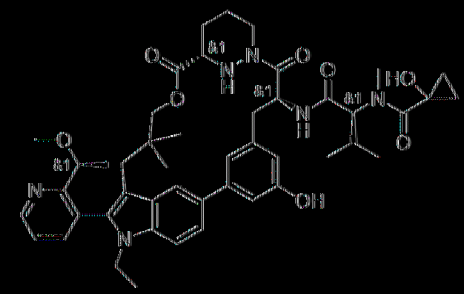
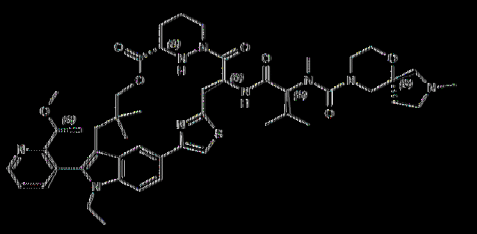
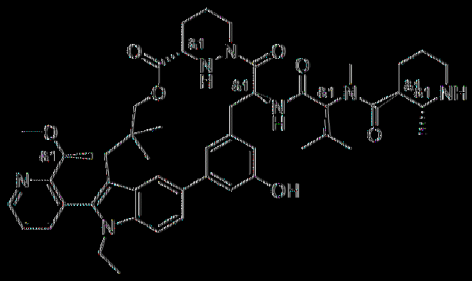
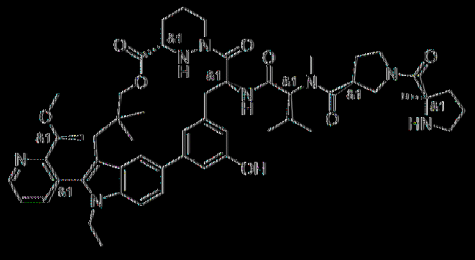
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA101 |  | AA409 |  |
| AA102 |  | AA410 |  |
| AA103 |  | AA411 |  |
| AA104 |  | AA412 |  |
| AA105 |  | AA413 |  |
| AA106 |  | AA414 |  |

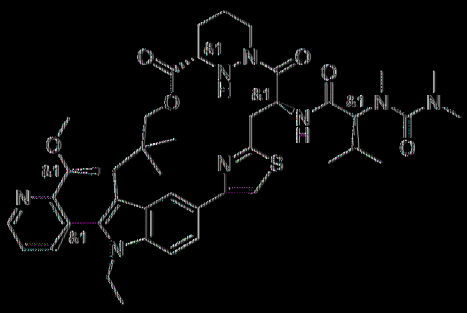
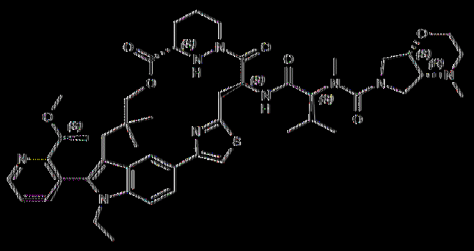
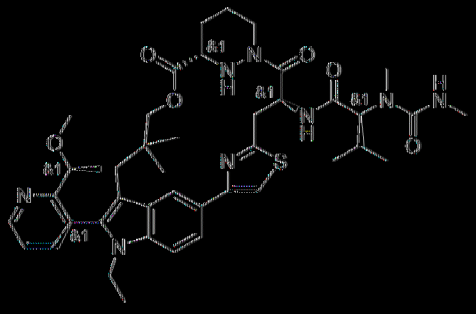
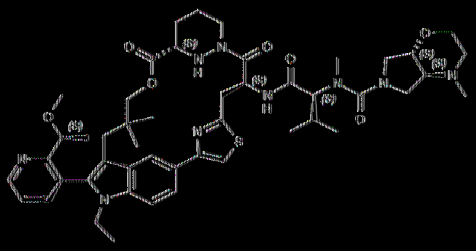
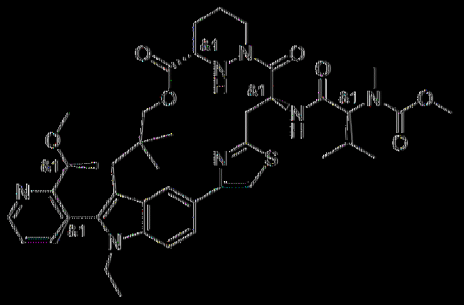
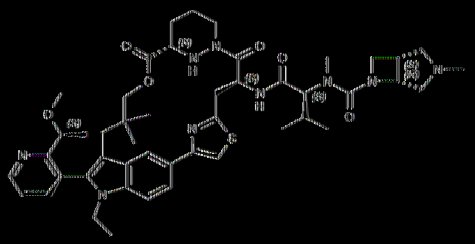
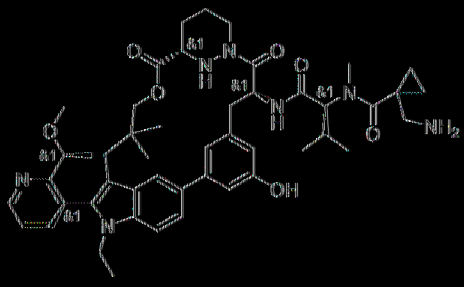
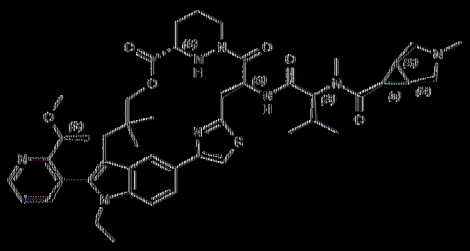
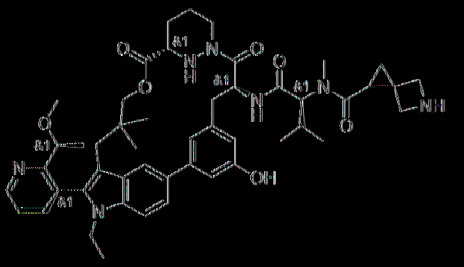
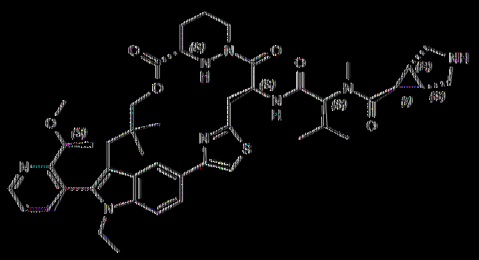
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA107 |  | AA115 |  |
| AA108 |  | AA116 |  |
| AA109 |  | AA117 |  |
| AA110 |  | AA118 |  |
| AA111 |  | AA119 |  |
| AA112 | | AA120 |  |

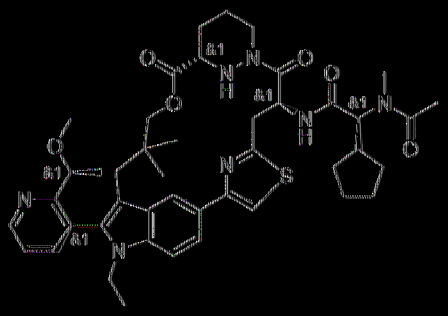
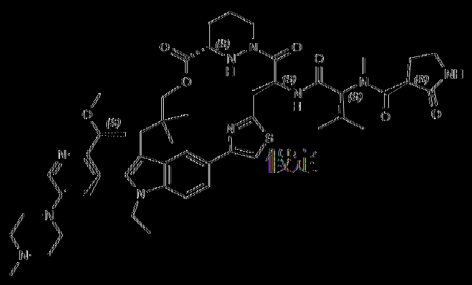
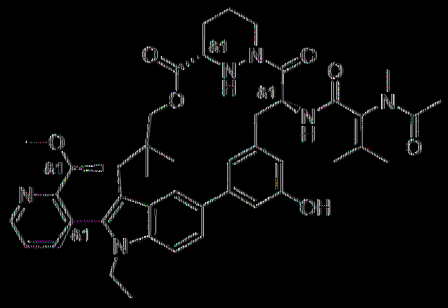
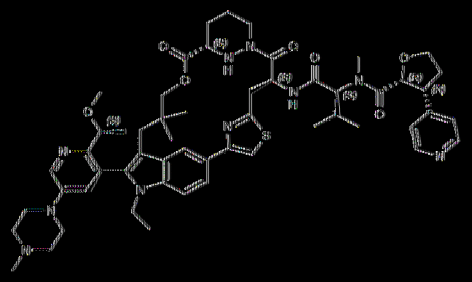
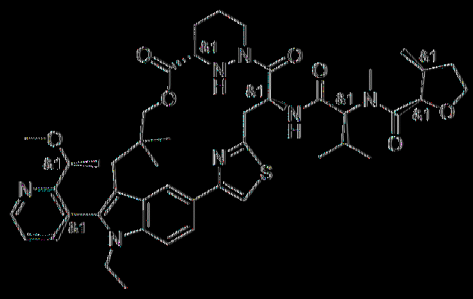
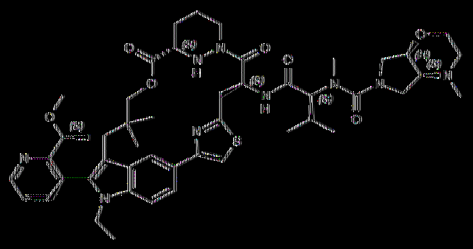
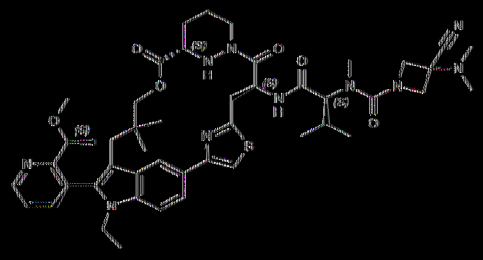
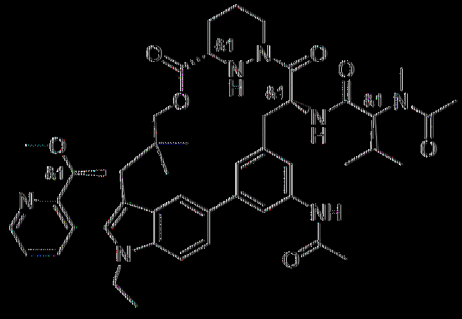
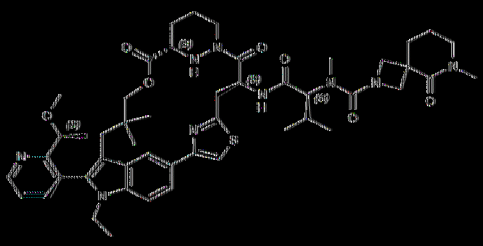
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA113 |  | AA112,1 |  |
| AA114 | | AA112,2 |  |
| AA115 |  | AA112,3 |  |
| AA116 |  | AA112,4 |  |
| AA117 | | AA112,5 | |
| AA118 | | AA112,6 |  |

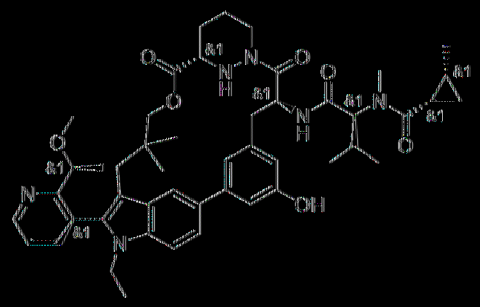
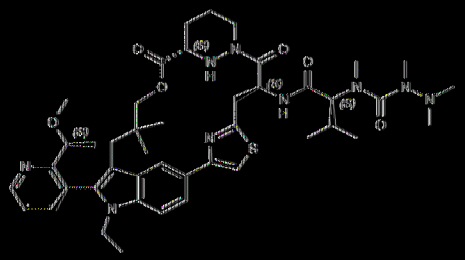
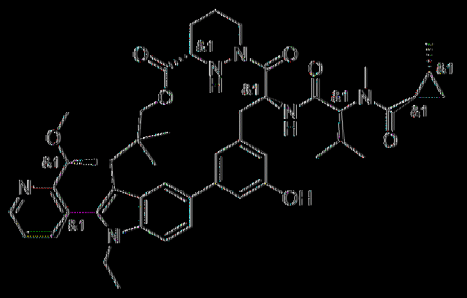
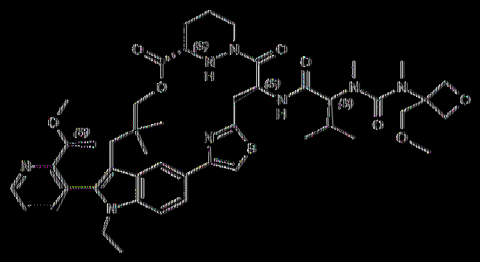
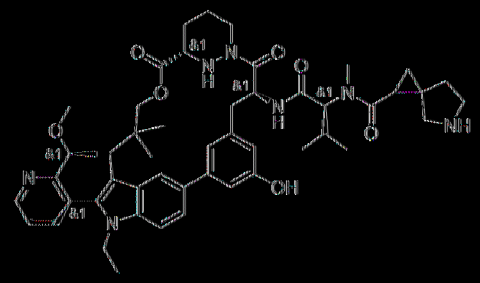
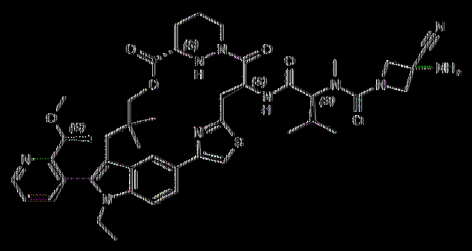
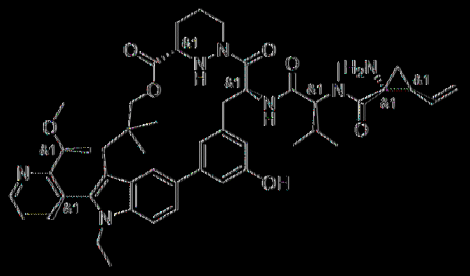
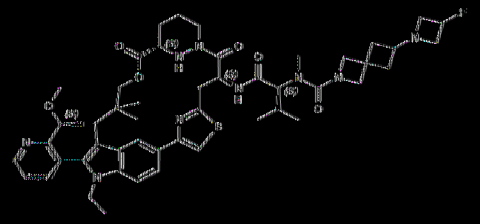
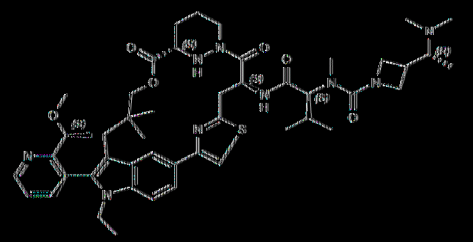
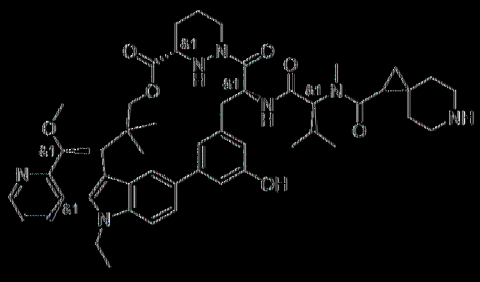
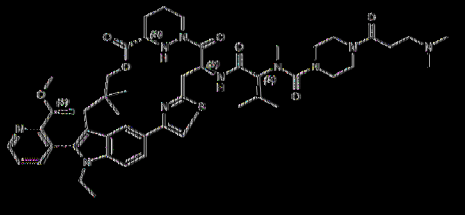
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA119 | | AA127 | |
| AA120 |  | AA128 |  |
| AA121 |  | AA129 |  |
| AA122 |  | AA130 |  |
| AA123 |  | AA131 |  |

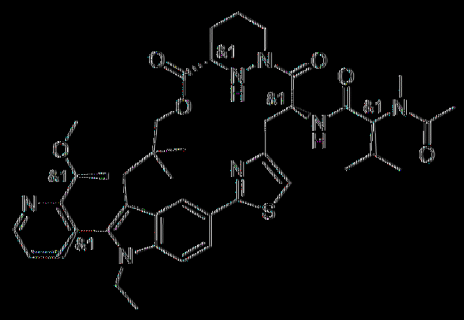
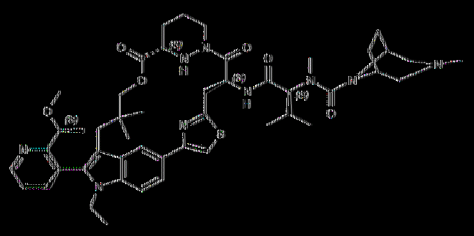
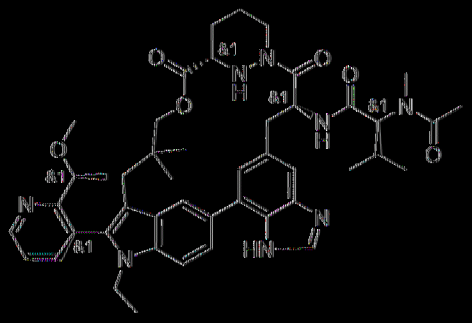
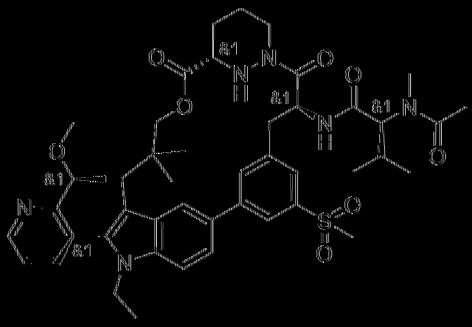
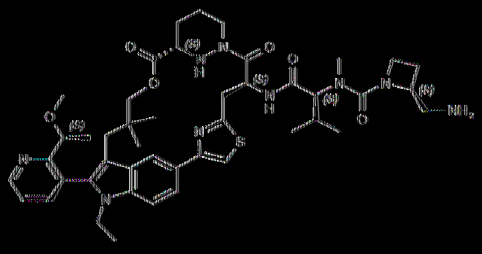
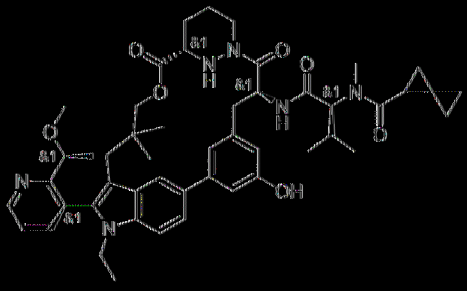
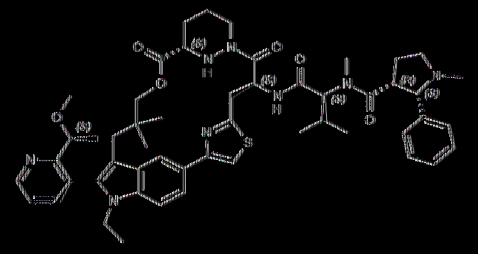
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA124 | | AA132 |  |
| AA125 | | AA133 |  |
| AA126 |  | AA134 |  |
| AA127 | | AA135 |  |
| AA128 |  | AA136 |  |
| AA129 |  | AA137 |  |

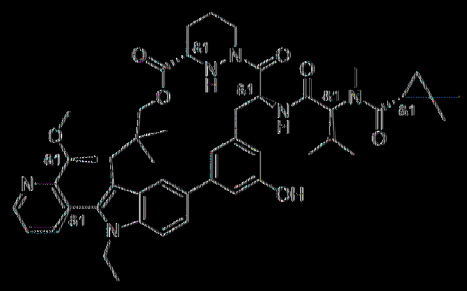
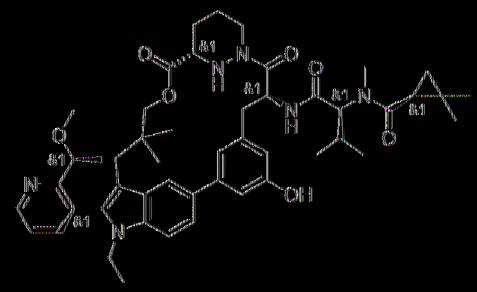
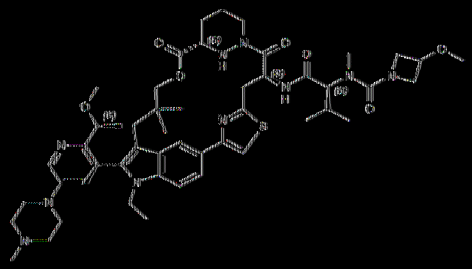
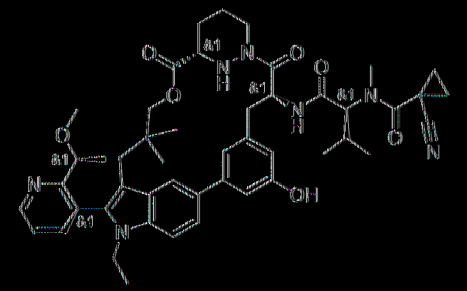
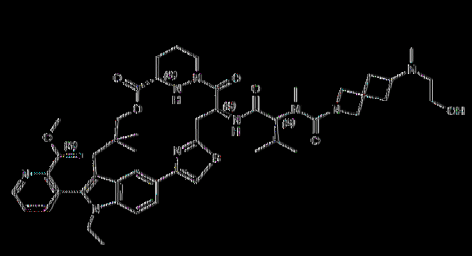
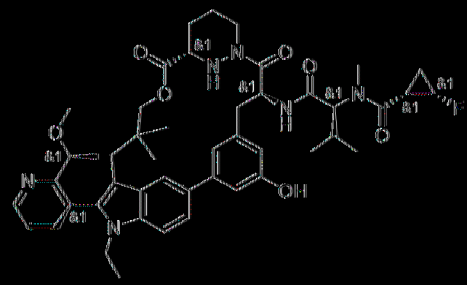
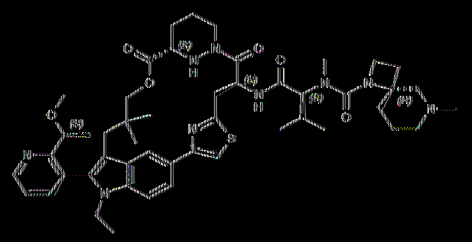
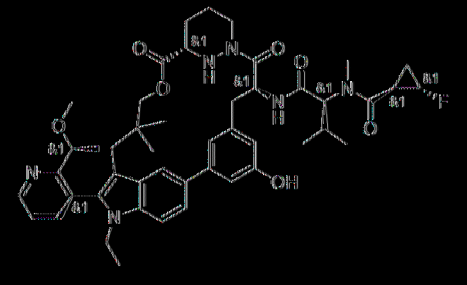
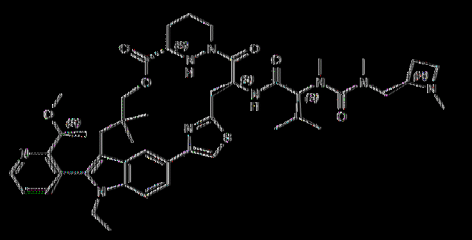
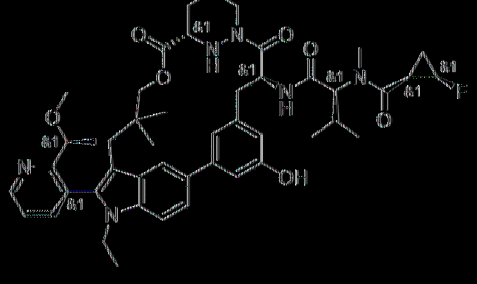
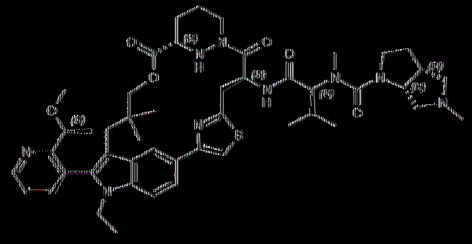
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA130 | | AA138 |  |
| AA131 |  | AA139 |  |
| AA132 |  | AA140 | |
| AA133 | | AA141 |  |
| AA134 |  | AA142 | |
| AA135 |  | AA143 | |

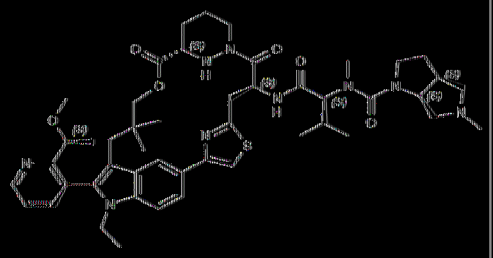
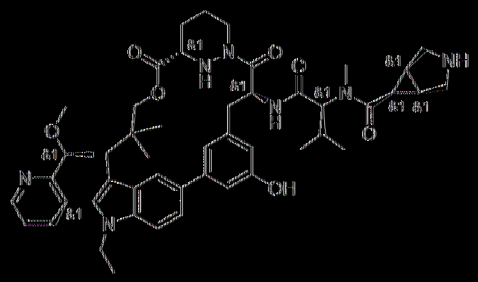
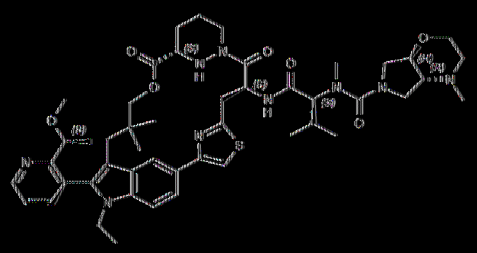
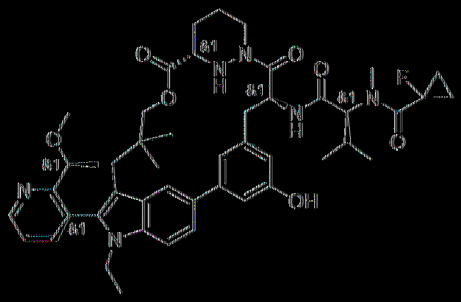
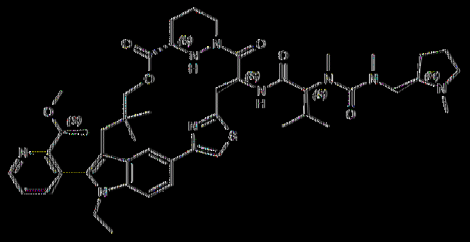
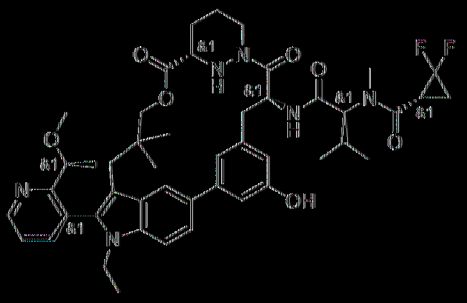
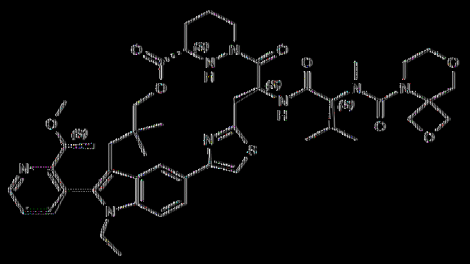
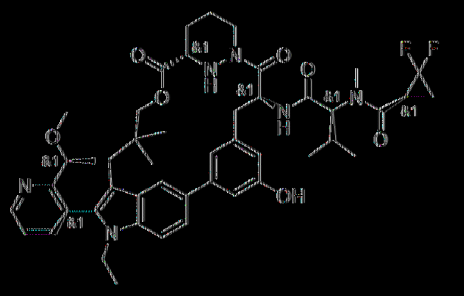
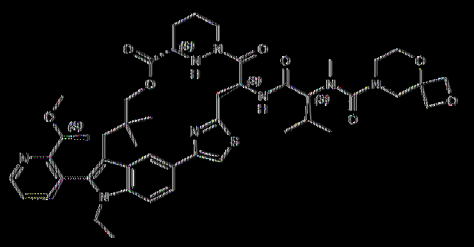
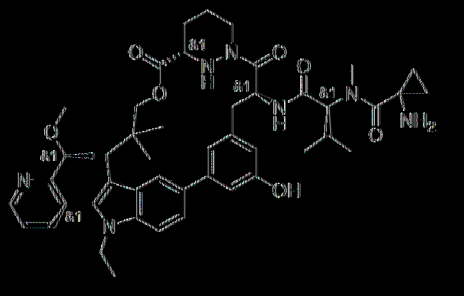
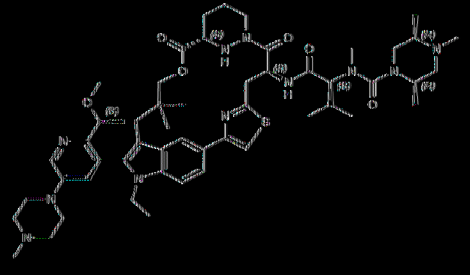
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA136 |  | AA144 |  |
| AA137 |  | AA145 |  |
| AA138 |  | AA146 |  |
| AA139 |  | AA147 |  |
| AA140 |  | AA148 |  |

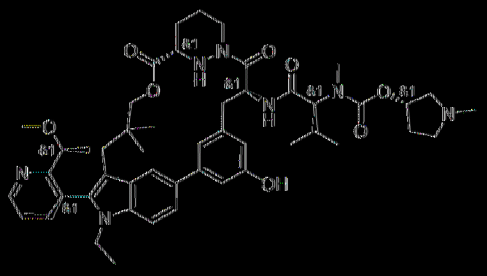
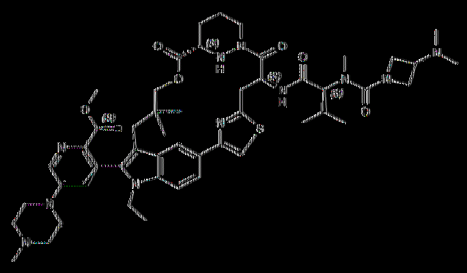
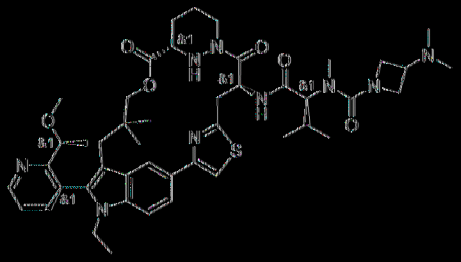
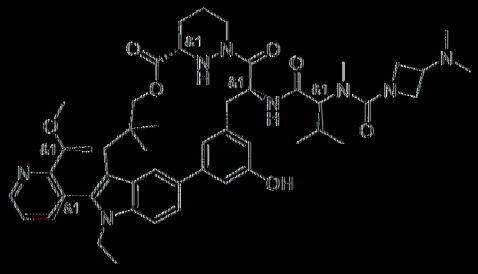
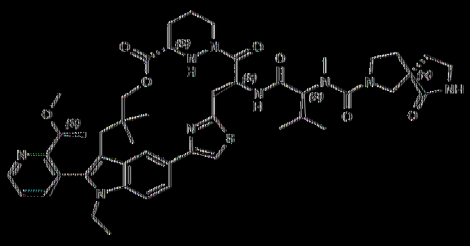
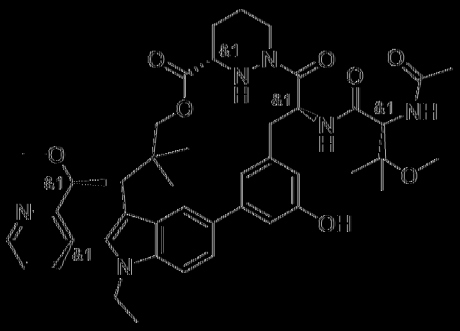
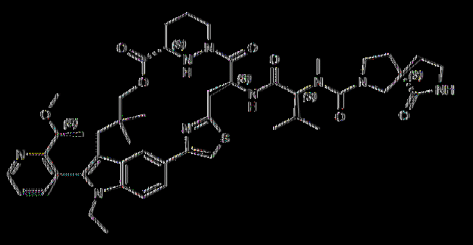
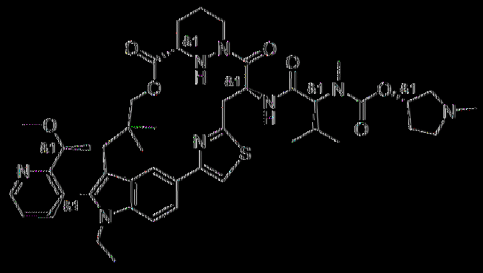
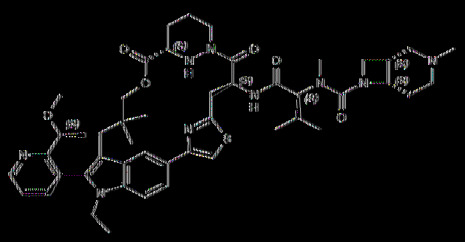
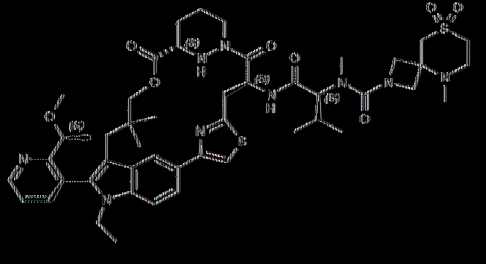
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA141 |  | AA149 |  |
| AA142 |  | AA150 |  |
| AA143 |  | AA151 |  |
| AA144 | | AA152 |  |
| AA145 |  | AA153 |  |

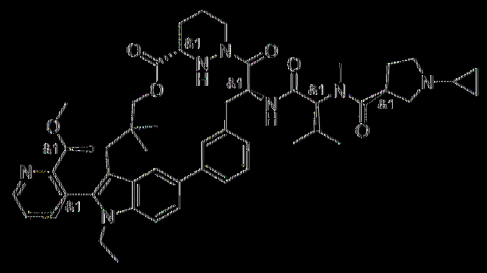
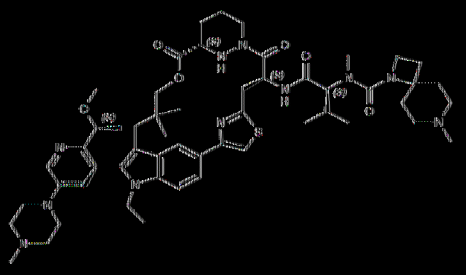
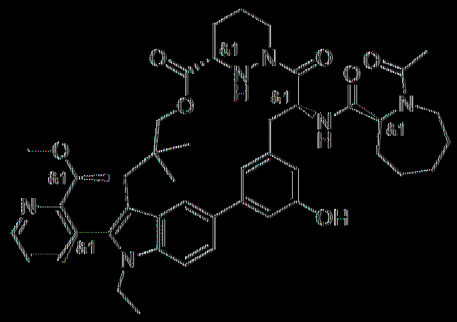
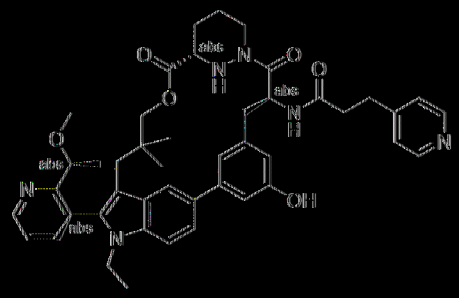
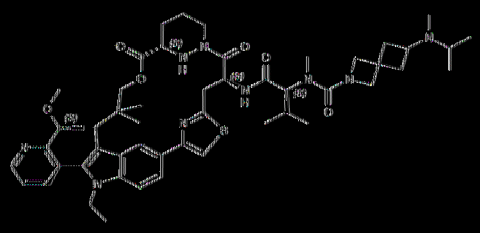
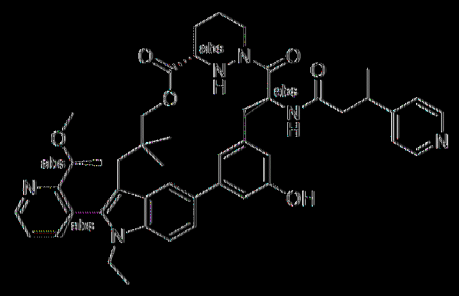
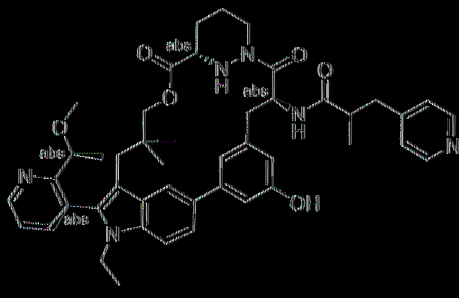
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA146 |  | AA154 |  |
| AA147 |  | AA155 |  |
| AA148 |  | AA156 |  |
| AA149 |  | AA157 |  |
| AA150 | | AA158 |  |
| AA151 |  | AA159 |  |

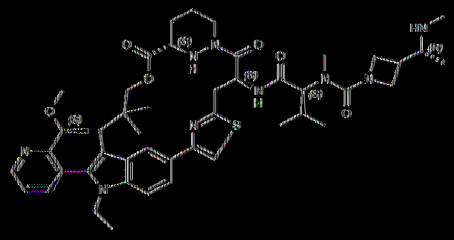
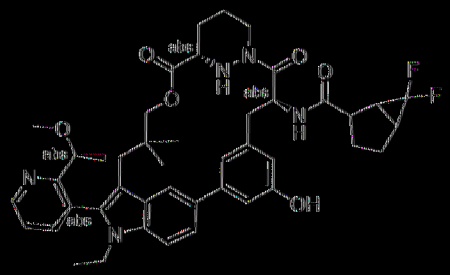
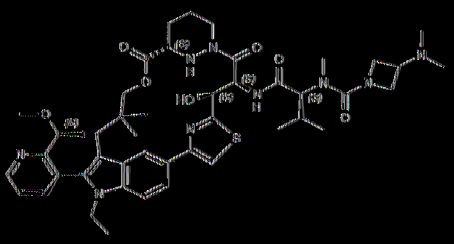
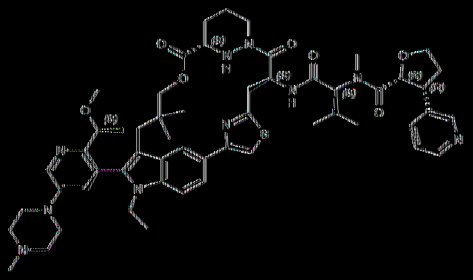
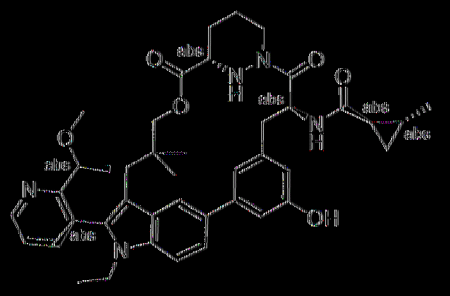
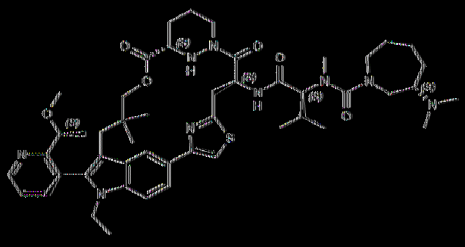
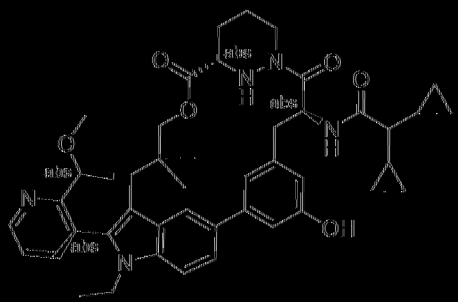
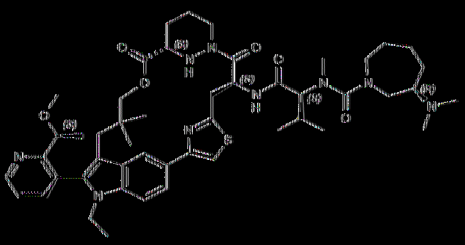
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA152 |  | AA160 |  |
| AA153 |  | AA161 | |
| AA154 |  | AA162 | |
| AA155 | | AA163 |  |
| AA156 |  | AA164 |  |

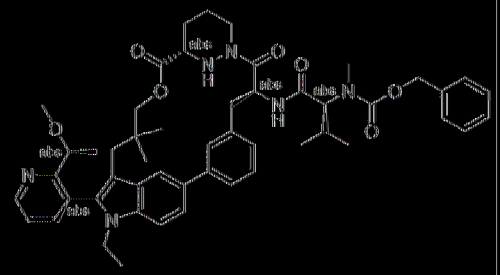
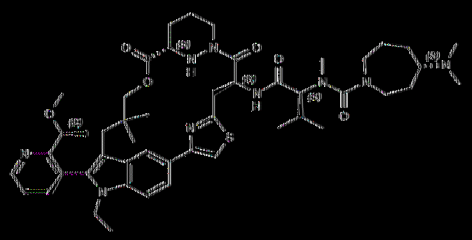
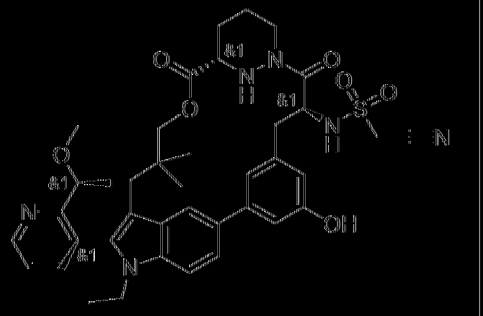
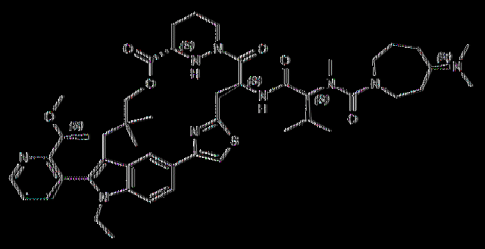
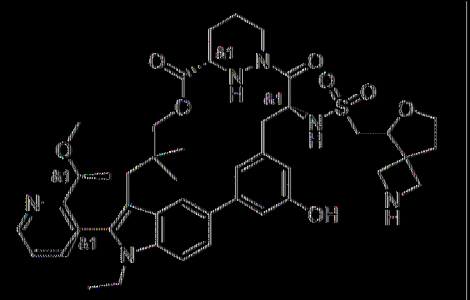
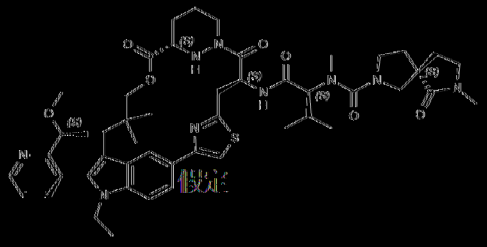
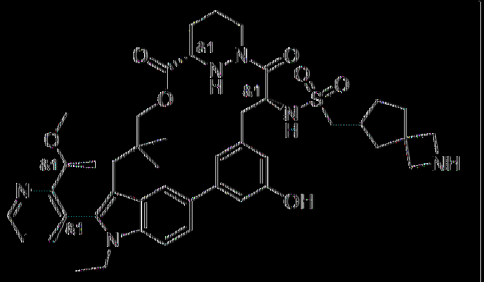
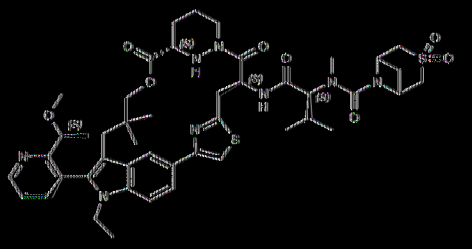
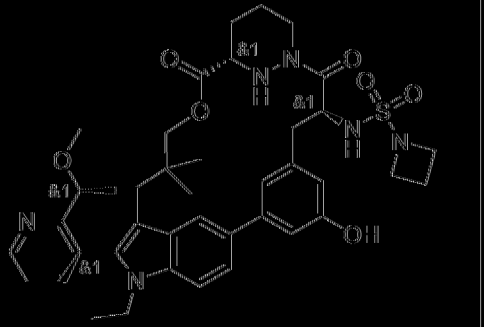
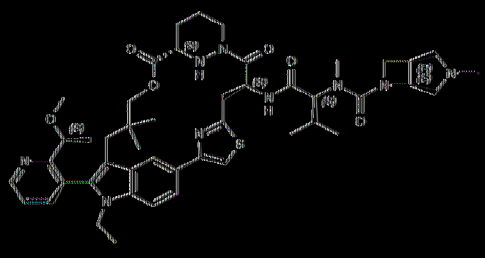
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA157 |  | AA165 | |
| AA158 |  | AA166 |  |
| AA159 |  | AA167 |  |
| AA160 |  | AA168 |  |
| AA161 |  | AA169 |  |
| AA162 |  | AA170 |  |

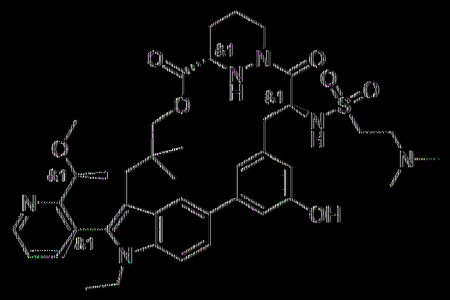
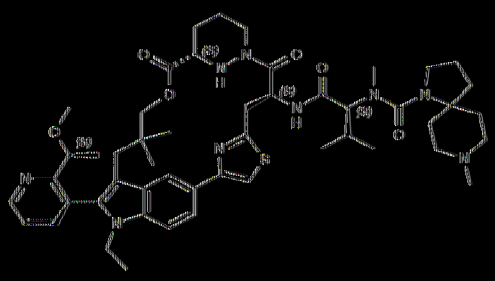
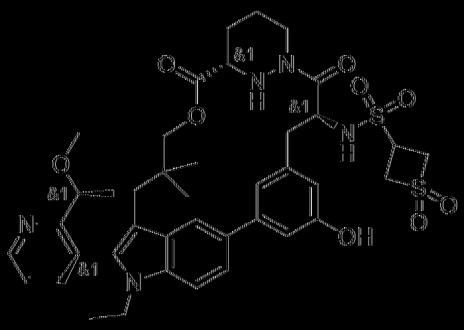
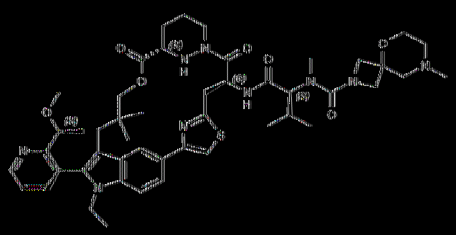
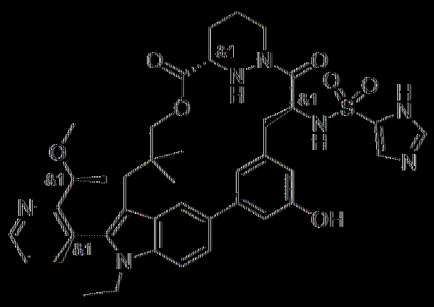
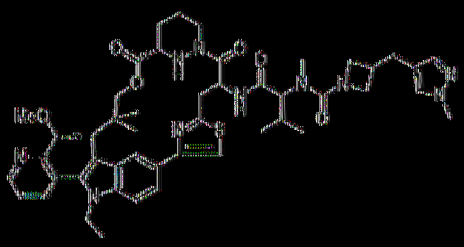
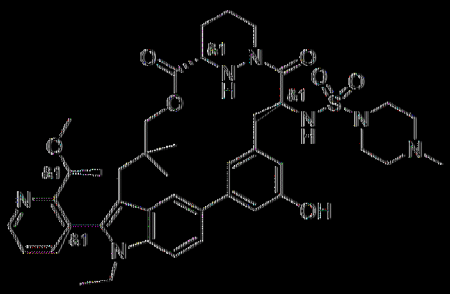
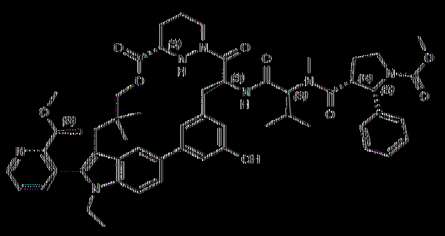
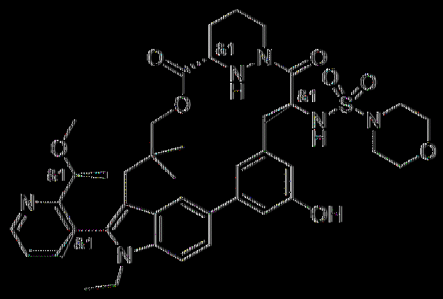
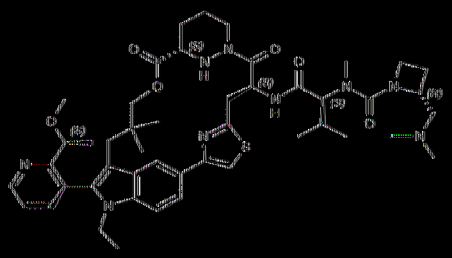
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA163 | | AA471 |  |
| AA164 |  | AA472 |  |
| AA165 |  | AA473 |  |
| AA166 |  | AA474 |  |
| AA167 |  | AA475 |  |
| AA168 |  | AA476 |  |

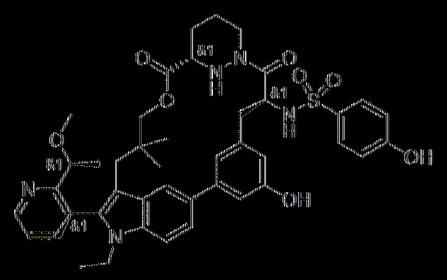
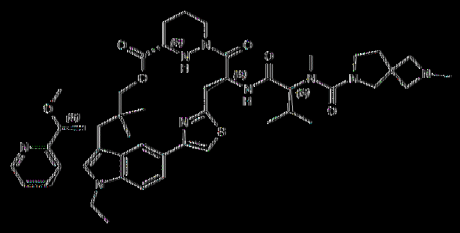
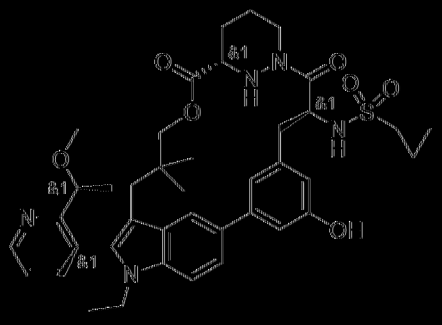
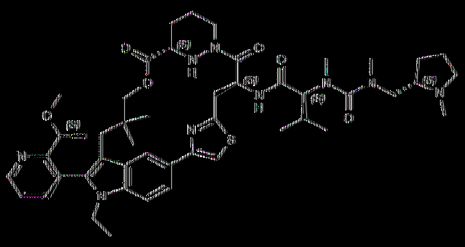
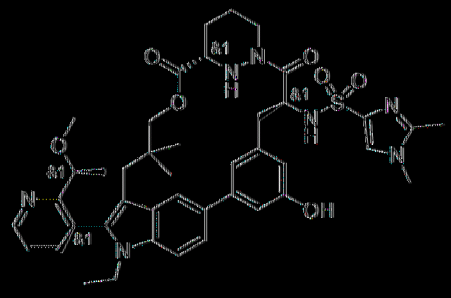
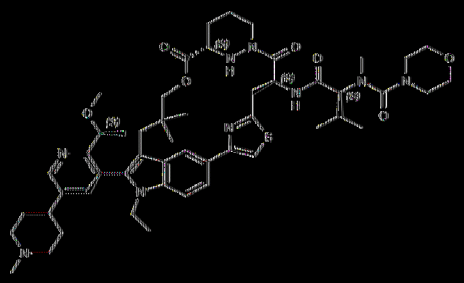
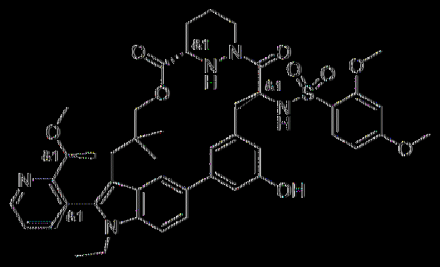
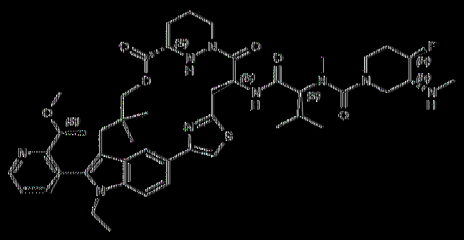
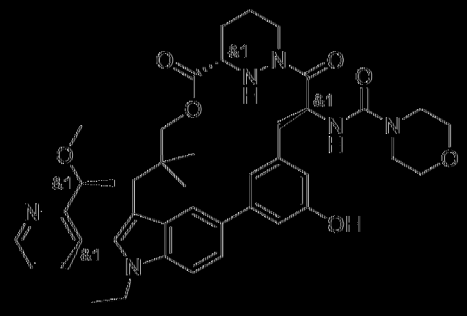
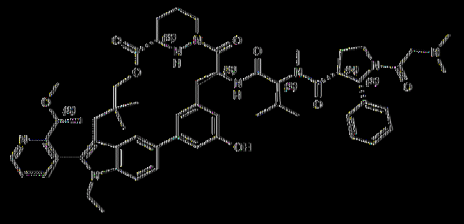
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA169 |  | AA177 |  |
| AA170 |  | AA178 | |
| AA171 |  | AA179 |  |
| AA172 |  | AA180 |  |
| AA173 |  | AA181 |  |
| AA174 | | AA182 |  |

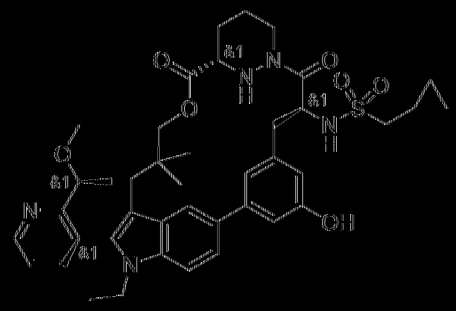
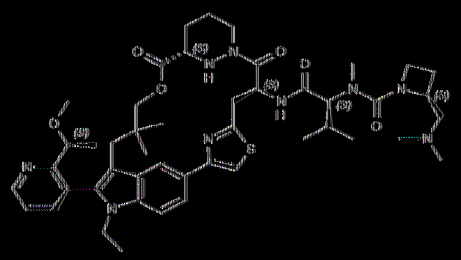
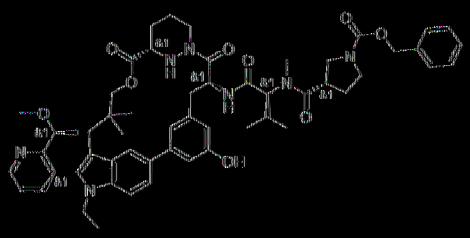
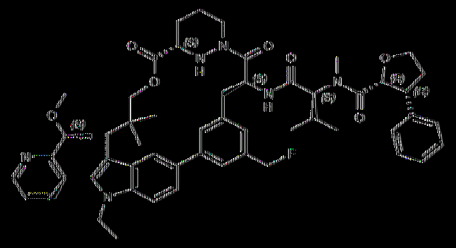
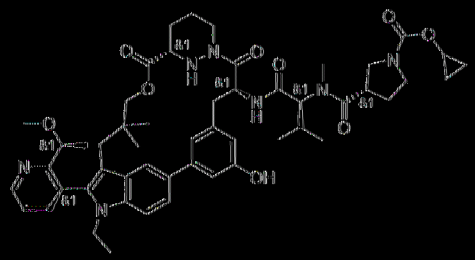
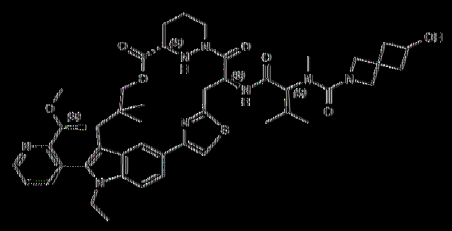
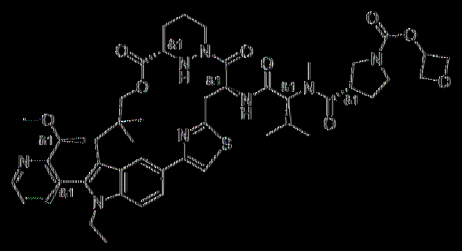
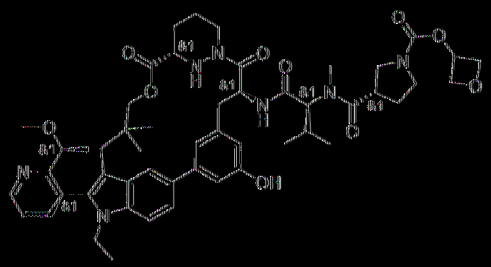
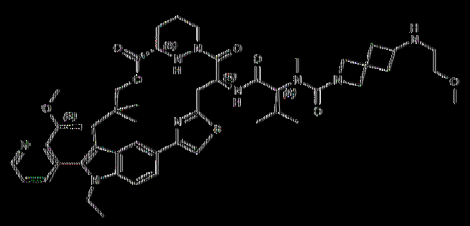
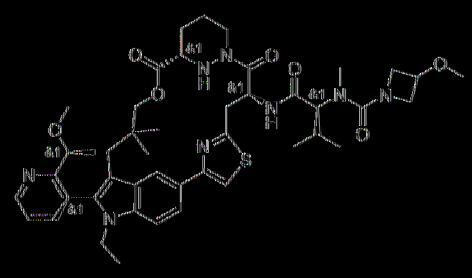
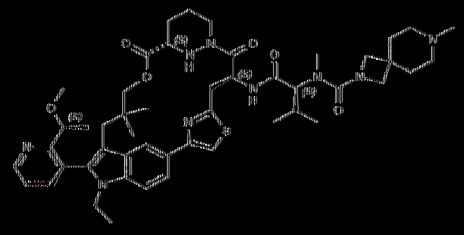
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA176 |  | AA183 |  |
| AA177 |  | AA184 | |
| AA178 |  | AA185 |  |
| AA179 |  | AA186 | |
| AA180 |  | AA187 | |

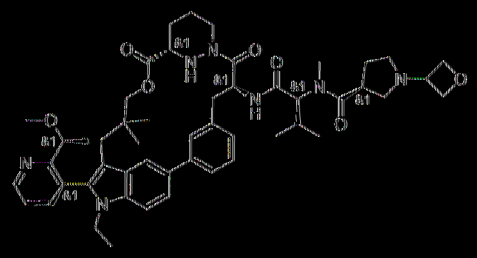
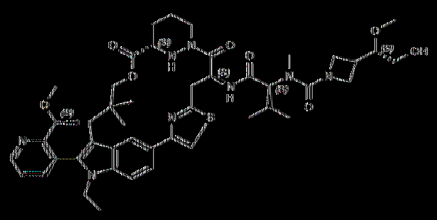
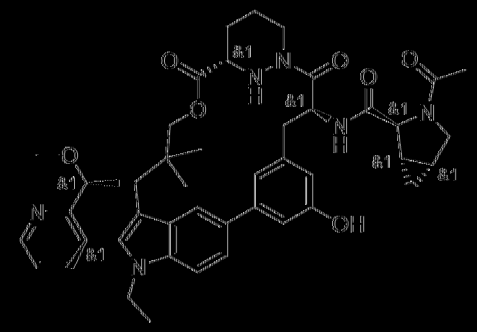
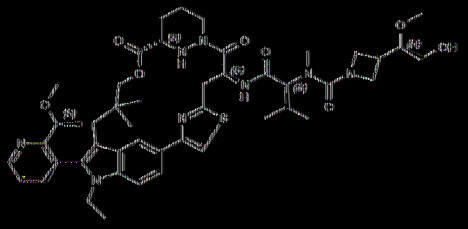
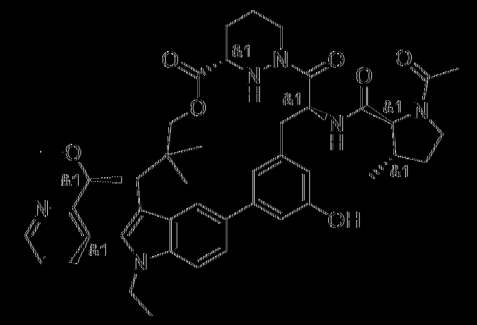
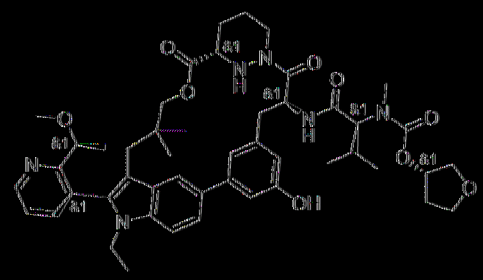
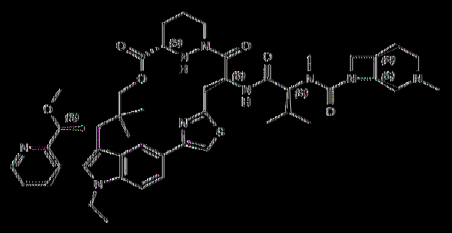
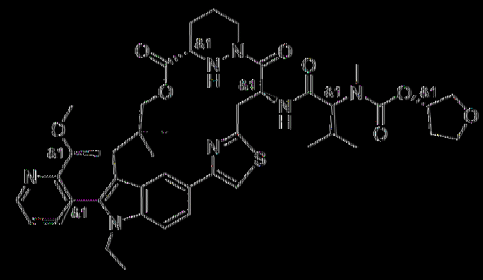
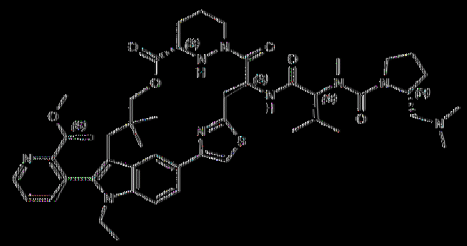
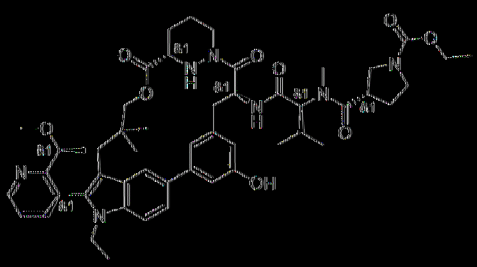
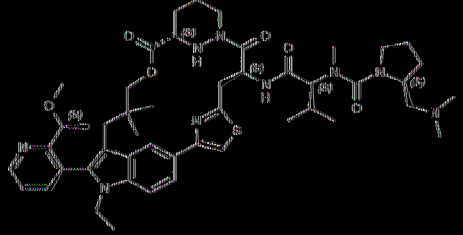
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA180 | | AA188 |  |
| AA181 |  | AA189 |  |
| AA182 | | AA190 |  |
| AA183 |  | AA191 |  |
| AA184 |  | AA192 |  |

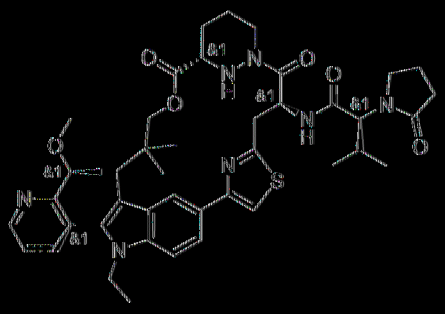
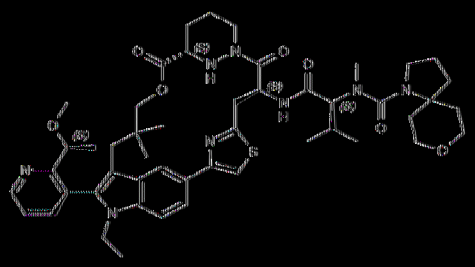
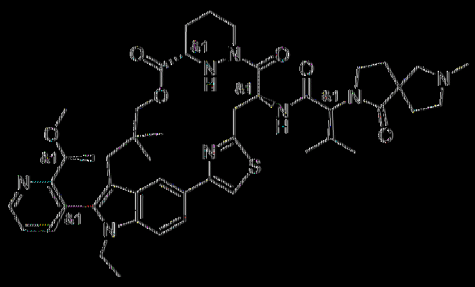
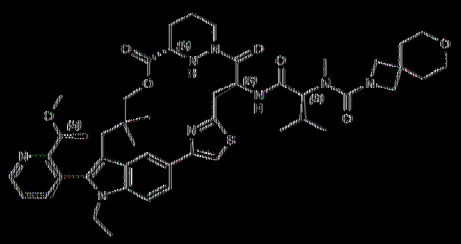
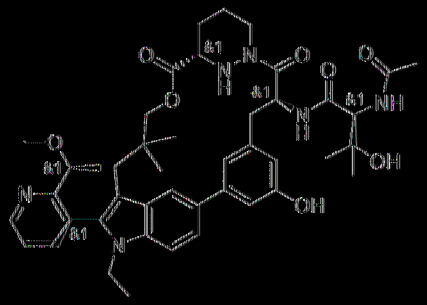
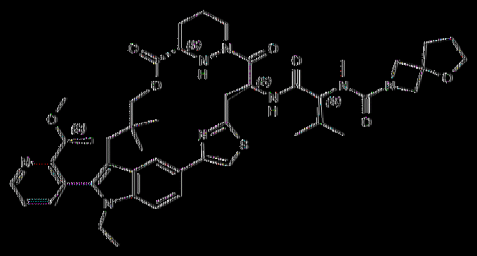
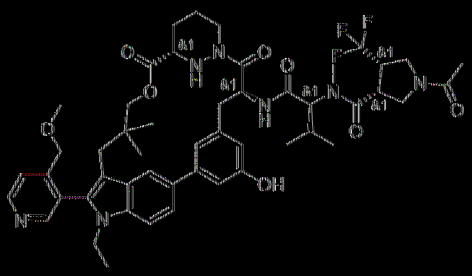
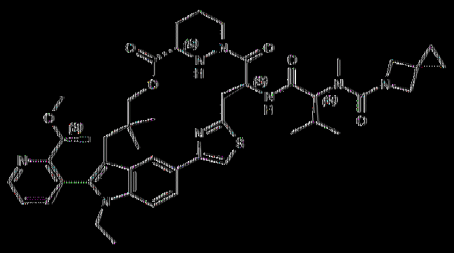
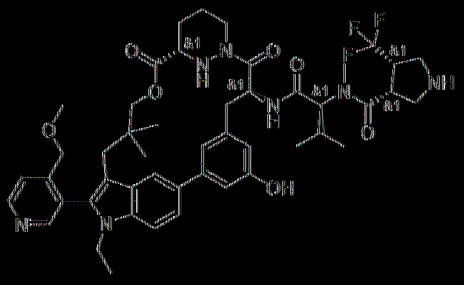
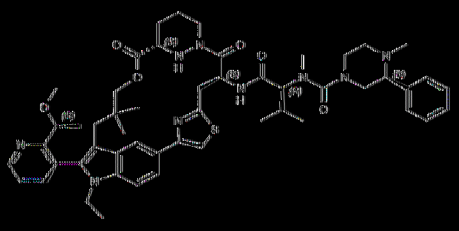
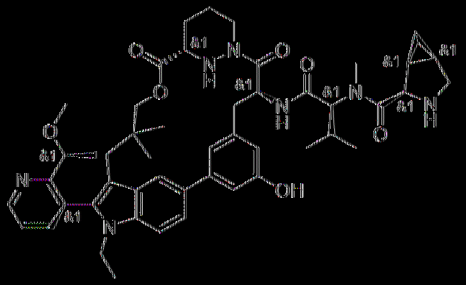
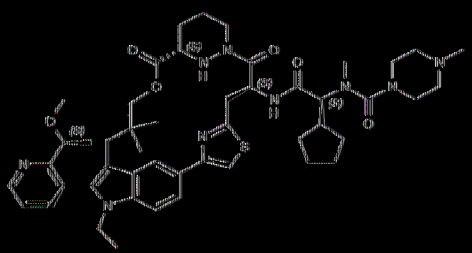
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA185 |  | AA193 |  |
| AA186 |  | AA194 |  |
| AA187 |  | AA195 |  |
| AA188 |  | AA196 |  |
| AA189 |  | AA197 |  |

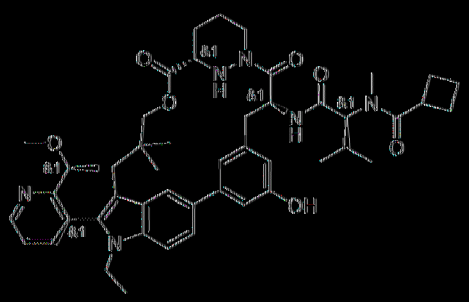
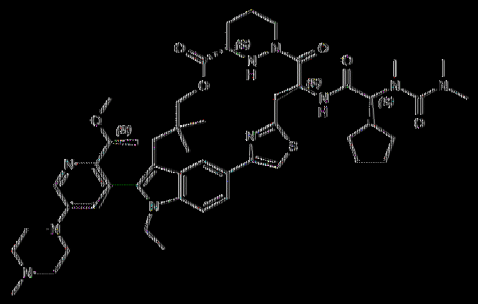
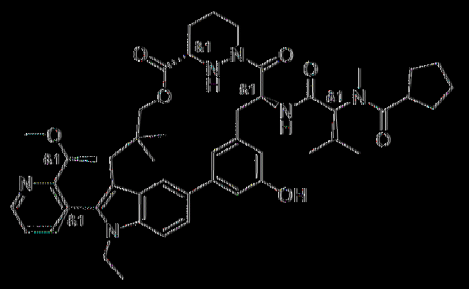
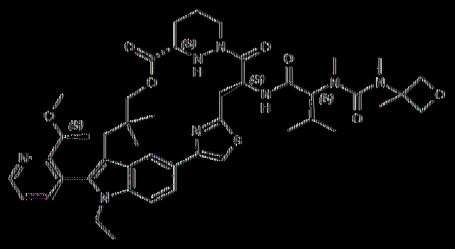
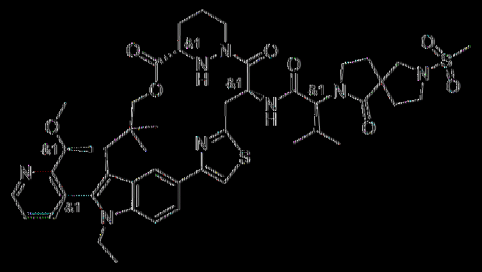
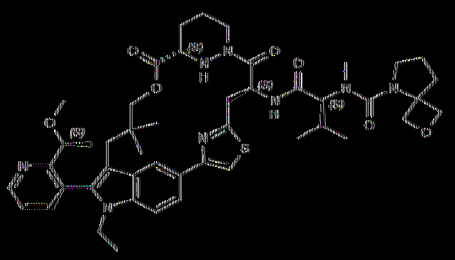
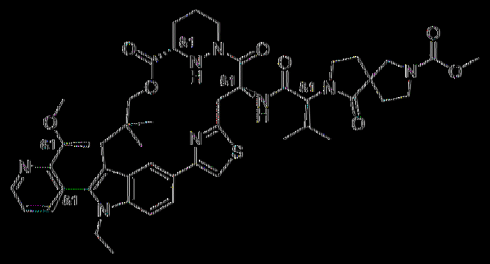
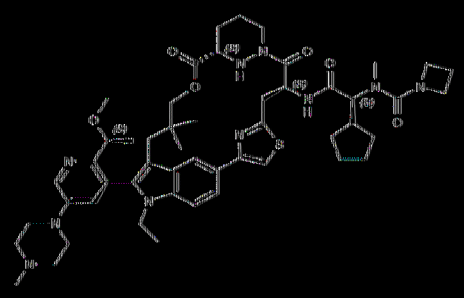
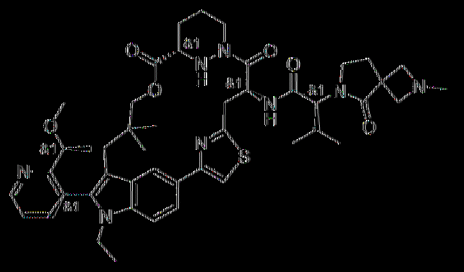
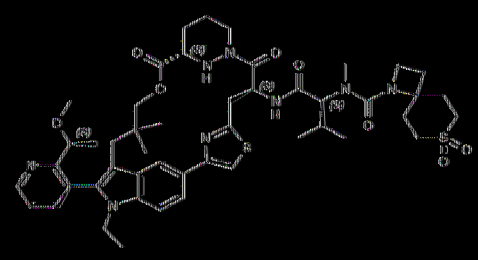
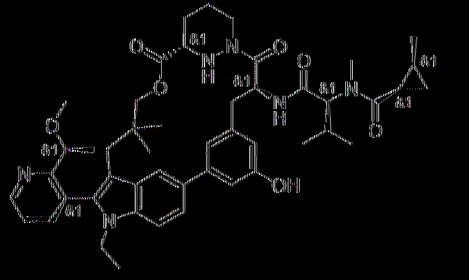
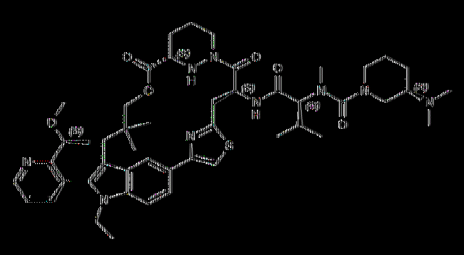
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA190 |  | AA198 |  |
| AA191 |  | AA199 |  |
| AA192 |  | AA500 |  |
| AA193 |  | AA501 |  |
| AA194 |  | AA502 |  |

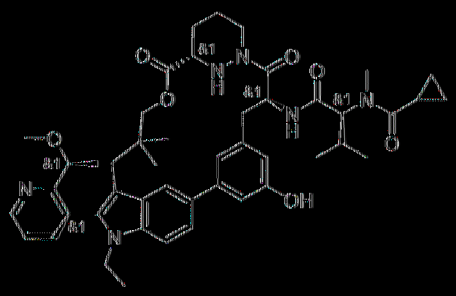
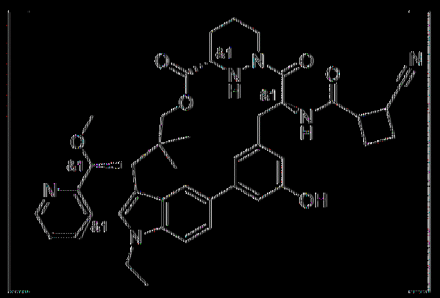
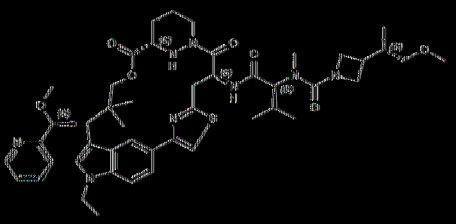
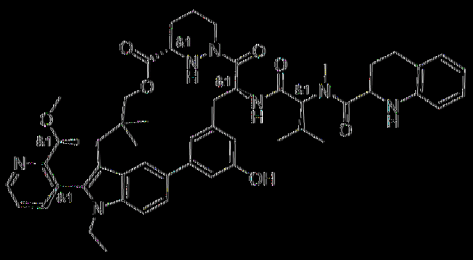
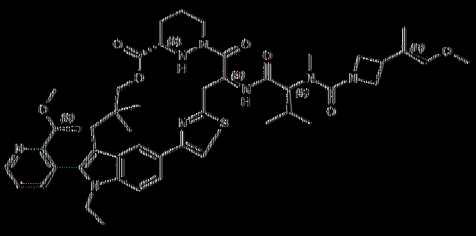
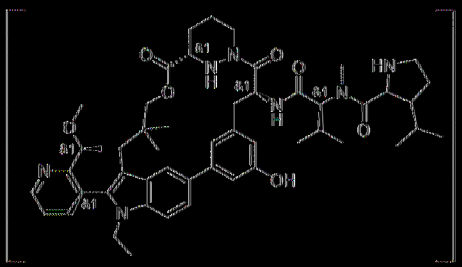
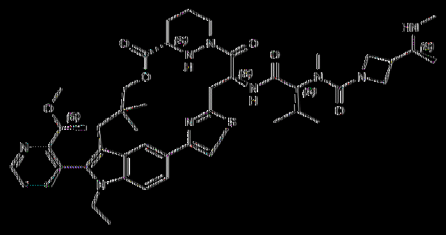
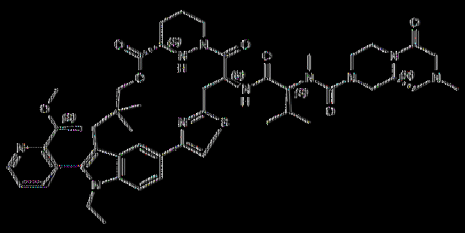
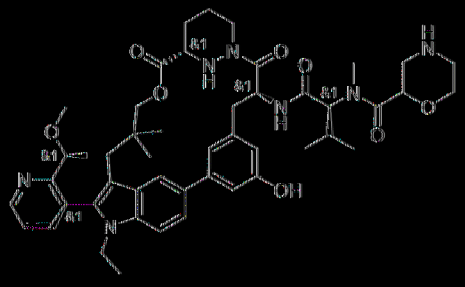
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA195 |  | AA503 |  |
| AA196 |  | AA504 |  |
| AA197 |  | AA505 |  |
| AA198 |  | AA506 |  |
| AA199 |  | AA507 |  |

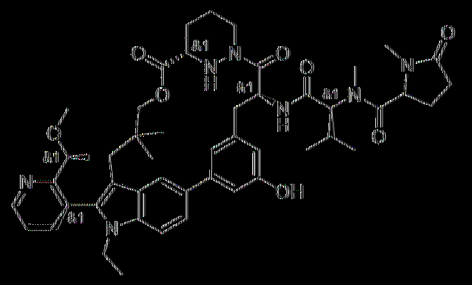
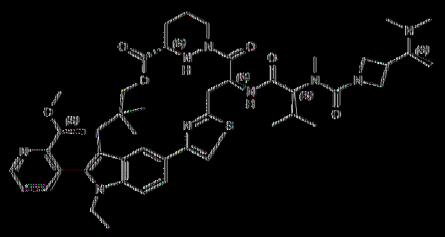
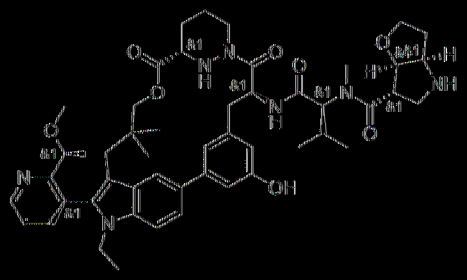
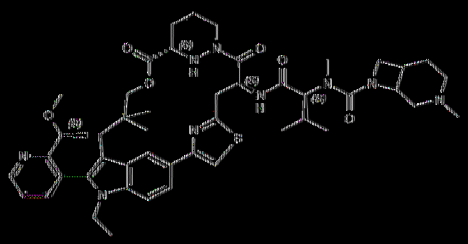
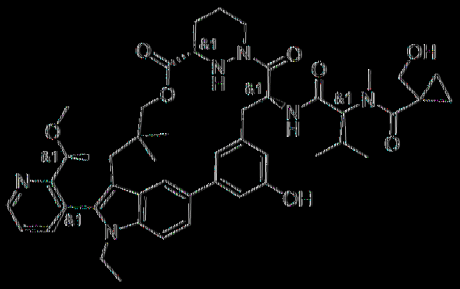
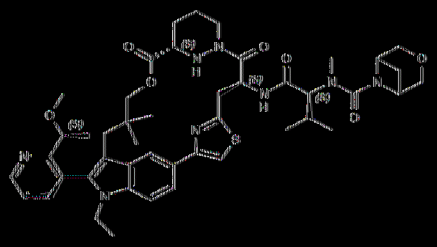
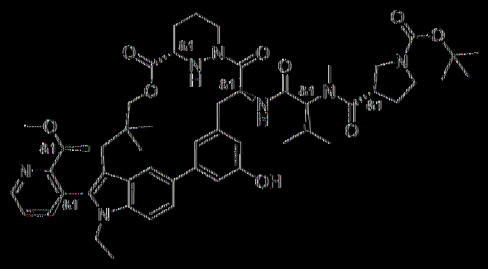
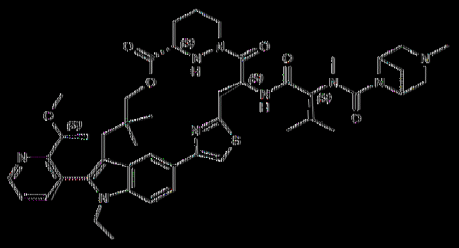
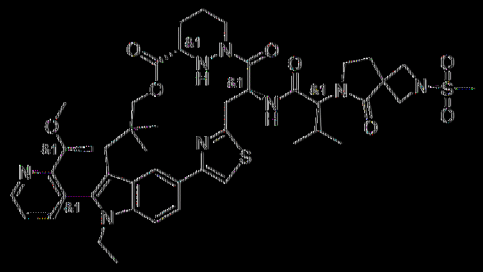
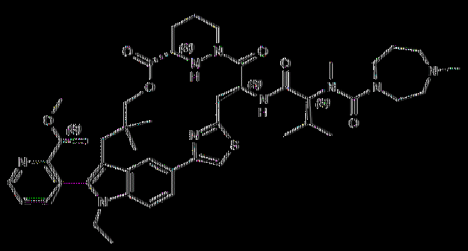
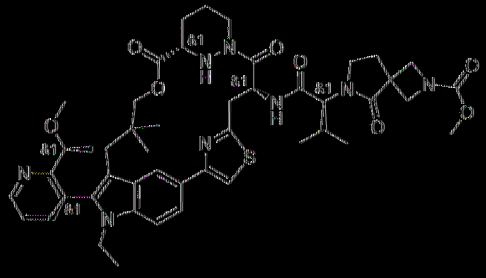
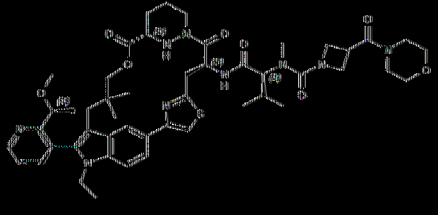
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA200 |  | AA508 |  |
| AA201 |  | AA509 |  |
| AA202 |  | AA510 |  |
| AA203 |  | AA511 | |
| AA204 |  | AA512 |  |
| AA205 |  | AA513 |  |

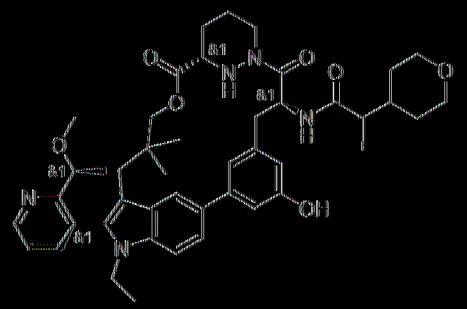
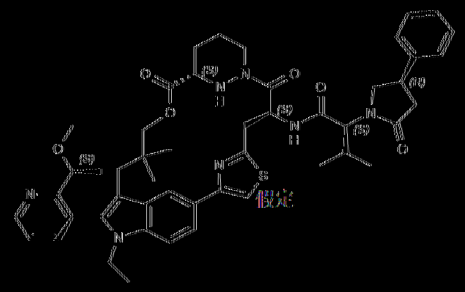
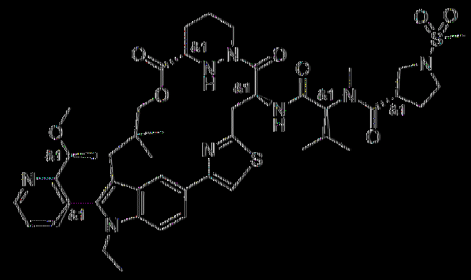
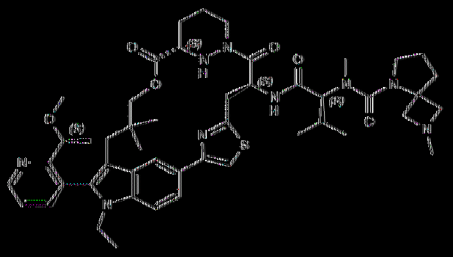
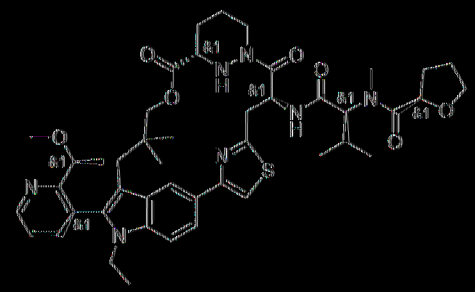
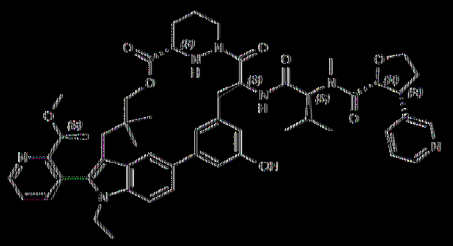
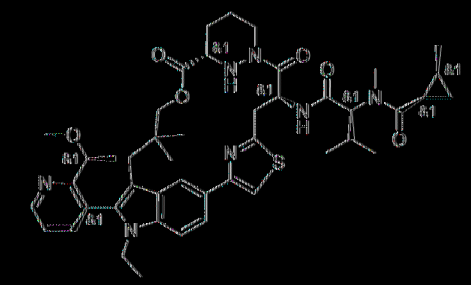
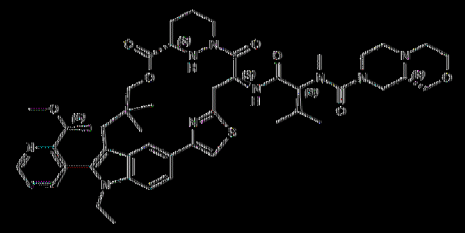
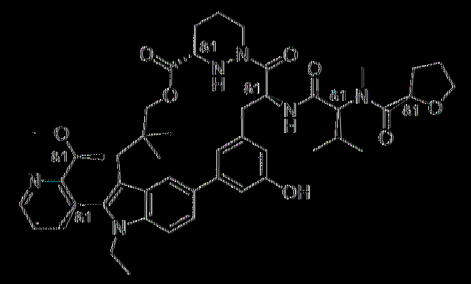
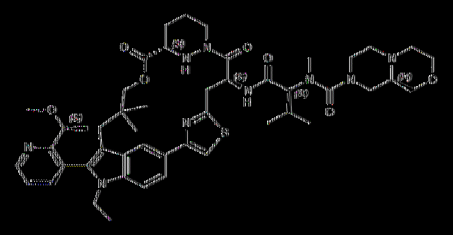
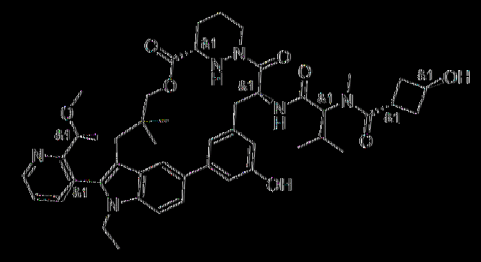
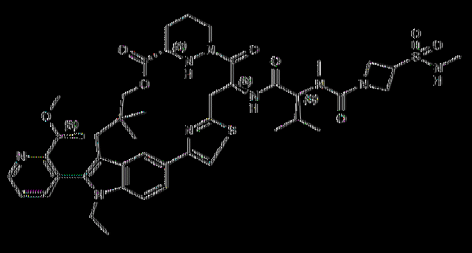
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA206 |  | AA514 |  |
| AA207 |  | AA515 |  |
| AA208 |  | AA516 | |
| AA209 |  | AA517 |  |
| AA210 |  | AA518 |  |
| AA211 |  | AA519 |  |

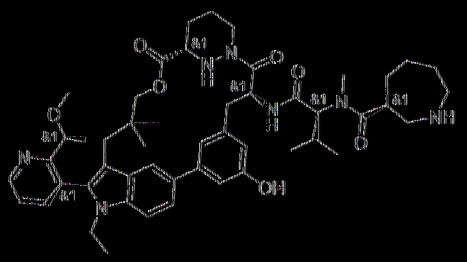
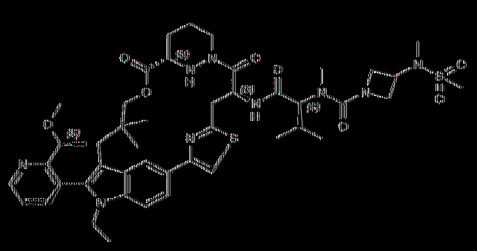
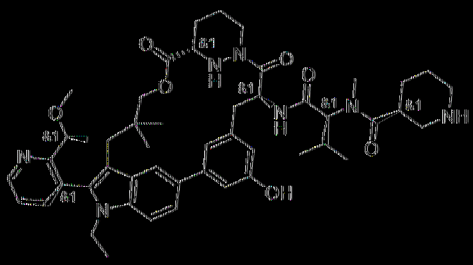
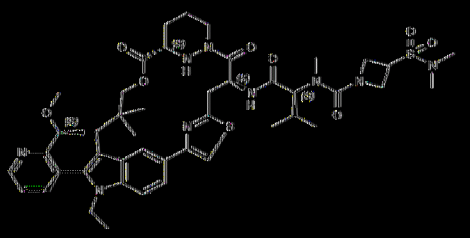
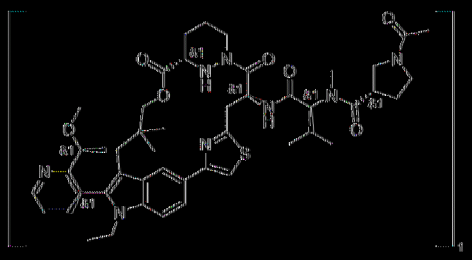
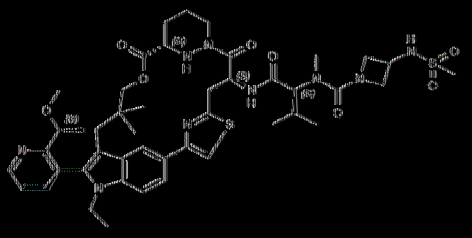
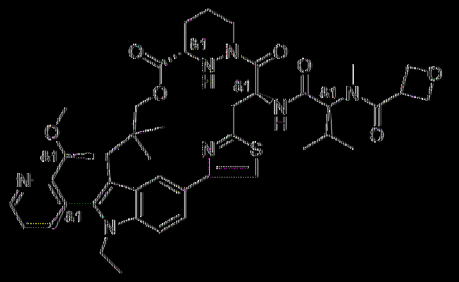
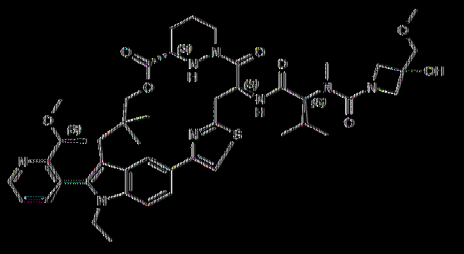
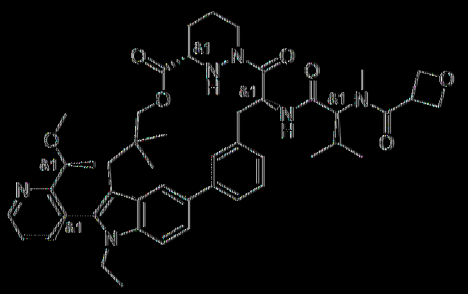
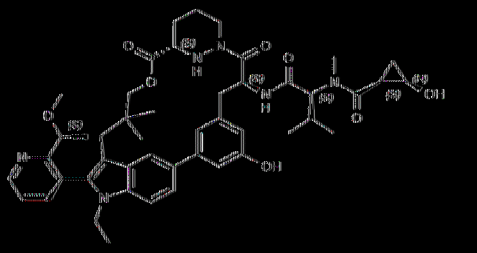
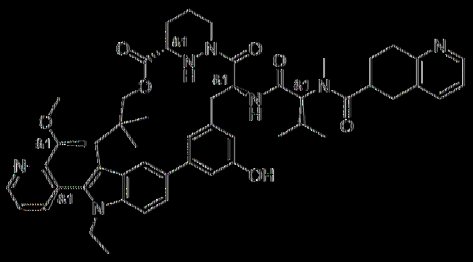
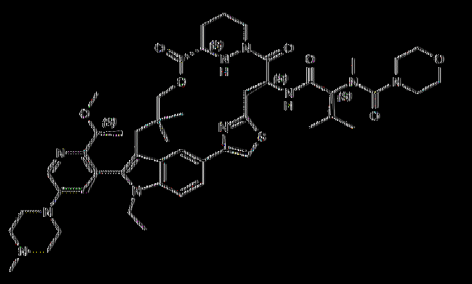
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA212 |  | AA520 |  |
| AA213 |  | AA521 |  |
| AA214 |  | AA522 |  |
| AA215 |  | AA523 |  |
| AA216 |  | AA524 |  |
| AA217 |  | AA525 |  |

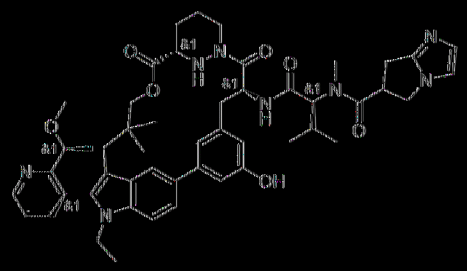
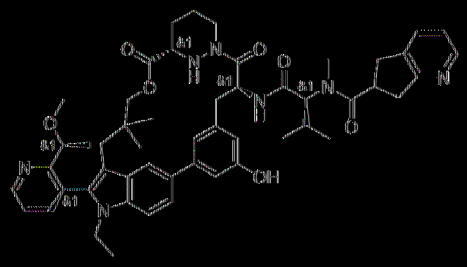
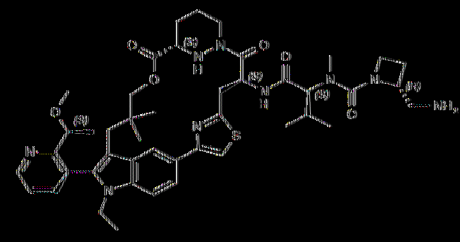
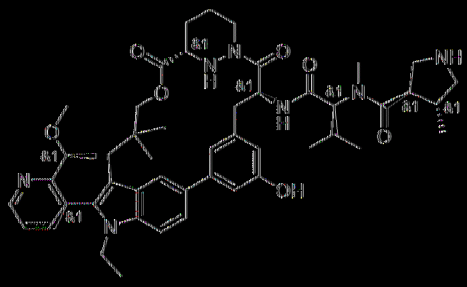
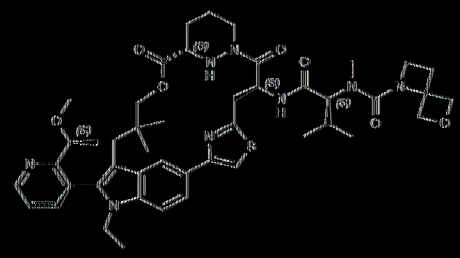
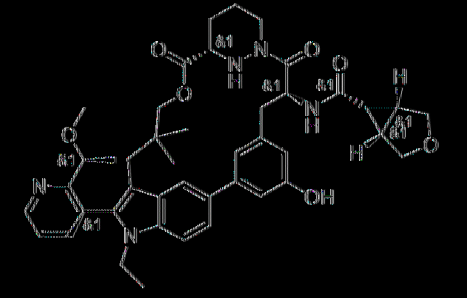
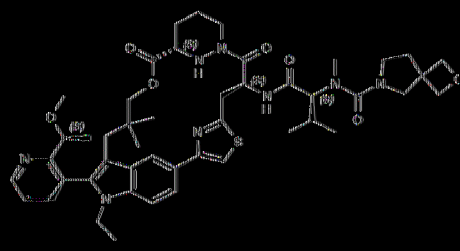
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA218 |  | AA526 |  |
| AA219 |  | AA527 |  |
| AA220 |  | AA528 |  |
| AA221 |  | AA529 |  |
| AA222 |  | AA530 |  |
| AA223 |  | AA531 |  |

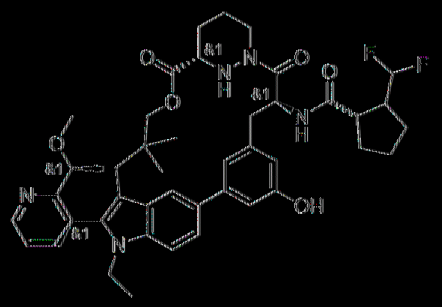
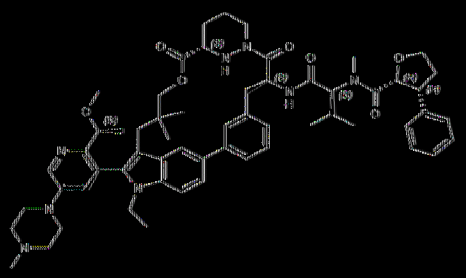
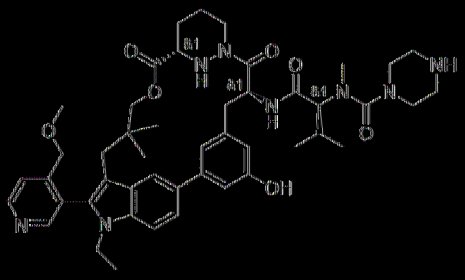
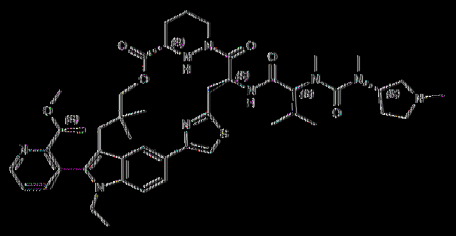
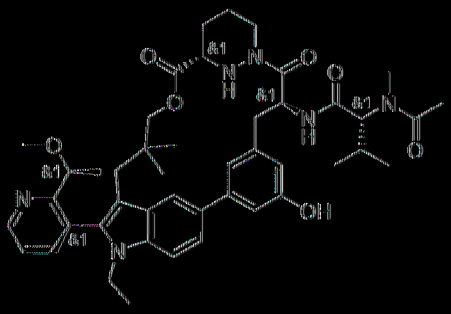
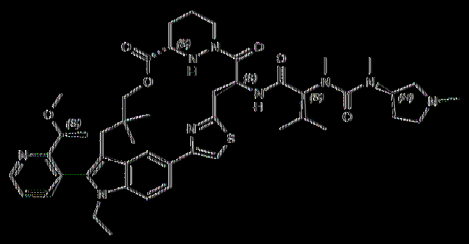
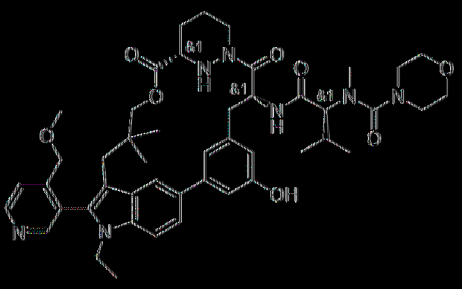
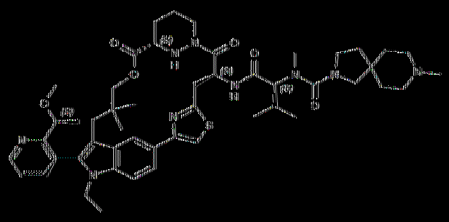
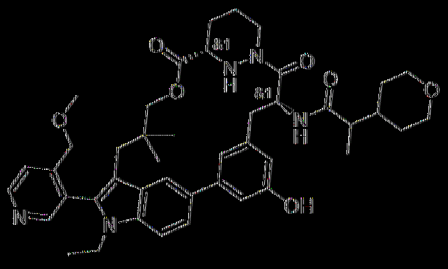
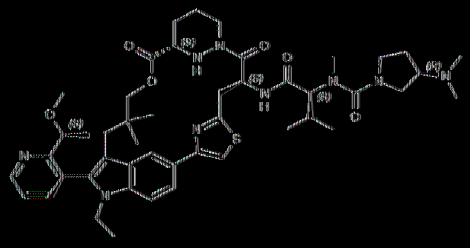
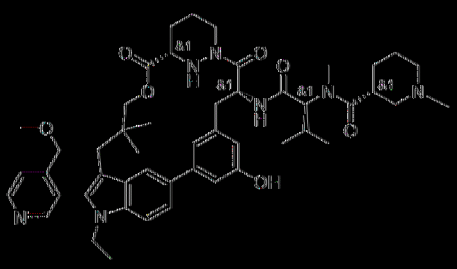
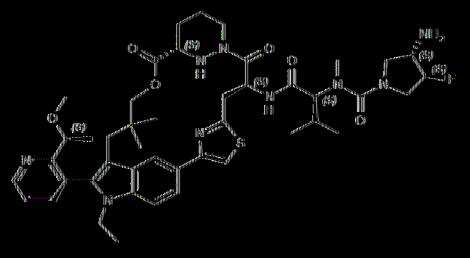
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA224 |  | AA532 | |
| AA225 |  | AA533 |  |
| AA226 |  | AA534 |  |
| AA227 |  | AA535 |  |
| AA228 | | AA536 |  |
| AA229 |  | AA537 | |

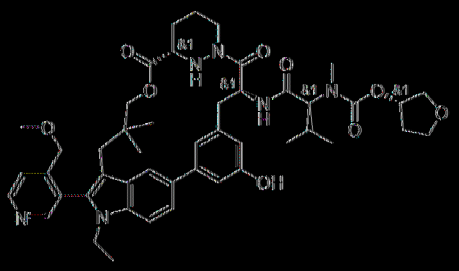
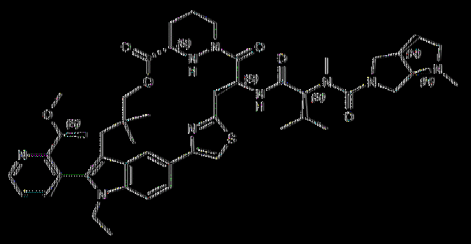
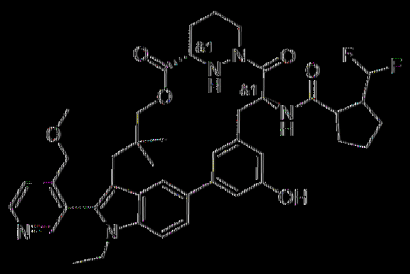
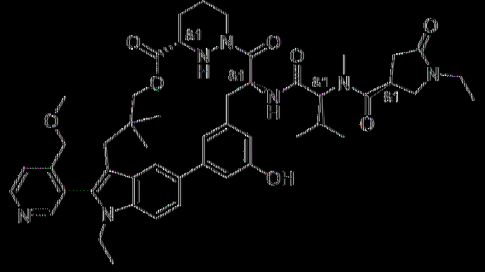
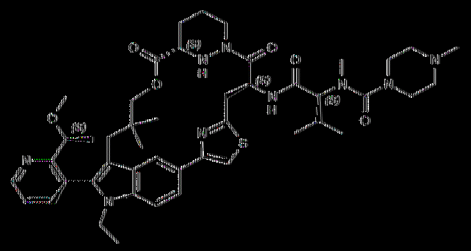
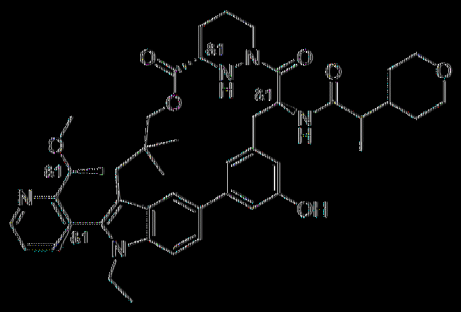
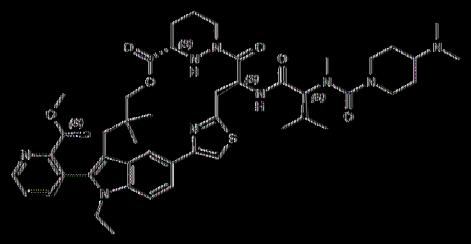
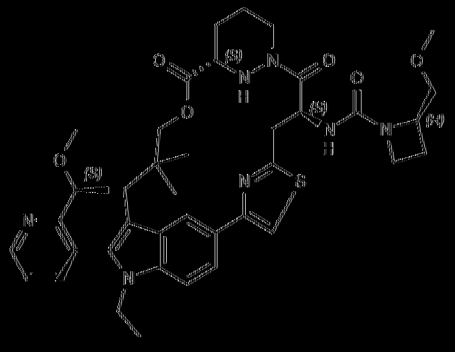
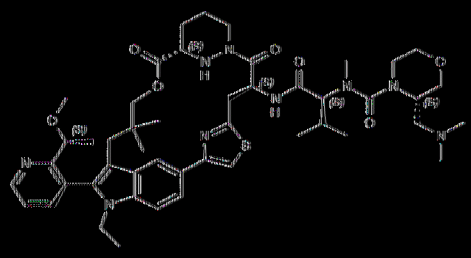
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA230 |  | AA538 |  |
| AA231 |  | AA539 |  |
| AA232 |  | AA540 |  |
| AA233 |  | AA541 |  |
| AA234 |  | AA542 |  |
| AA235 |  | AA543 |  |

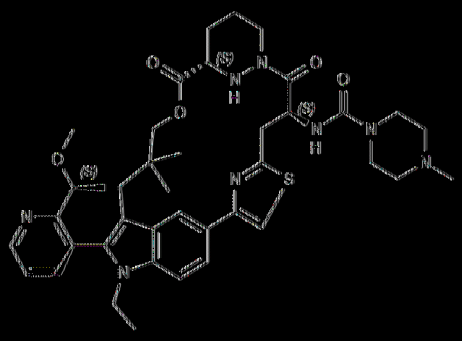
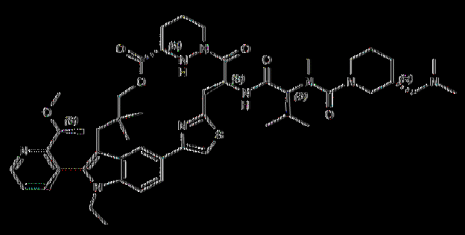
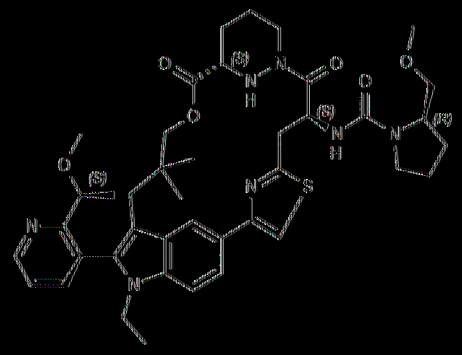
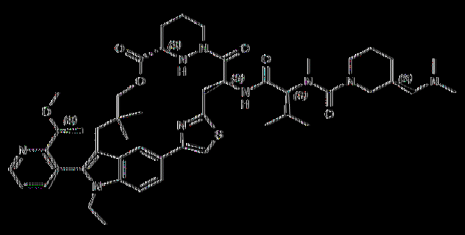
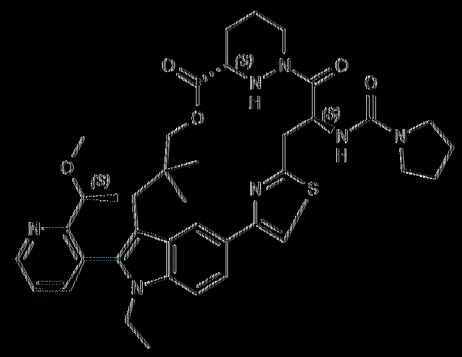
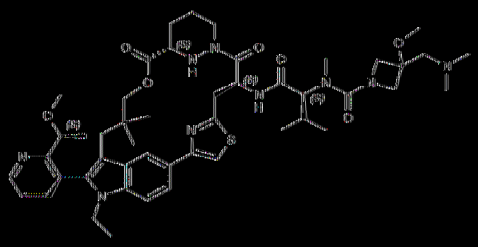
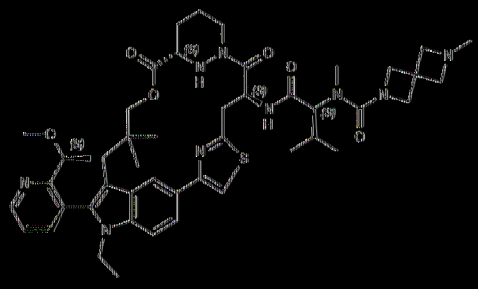
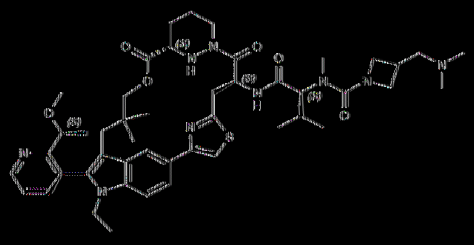
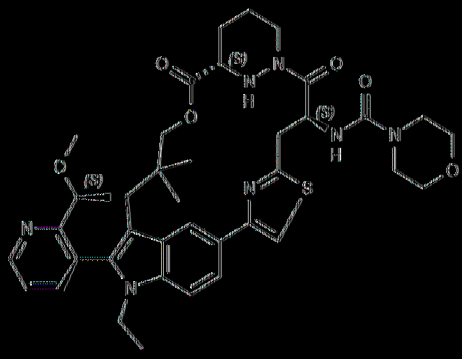
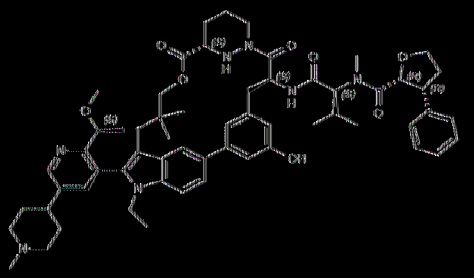
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA236 |  | AA544 |  |
| AA237 |  | AA545 |  |
| AA238 |  | AA546 |  |
| AA239 |  | AA547 |  |
| AA240 |  | AA548 |  |
| AA241 |  | AA549 |  |

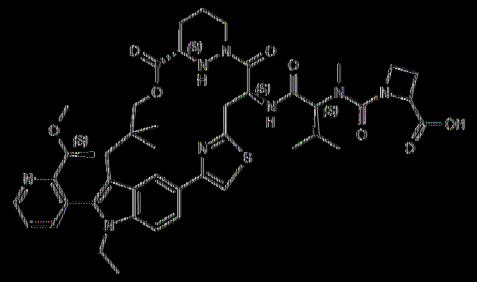
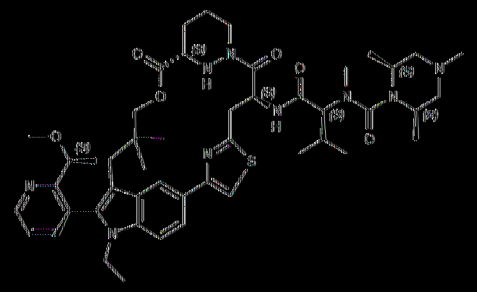
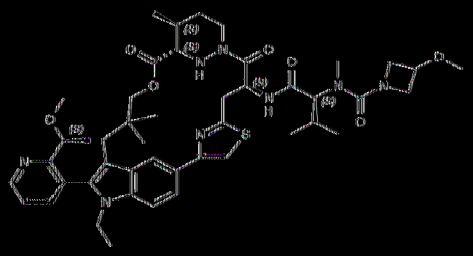
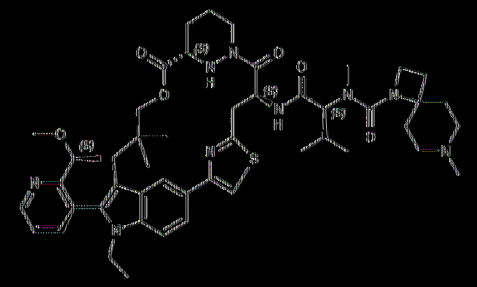
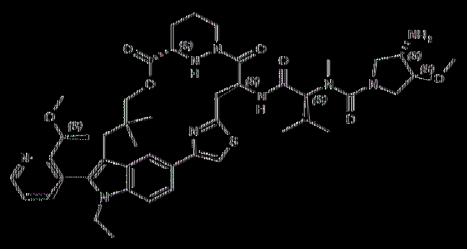
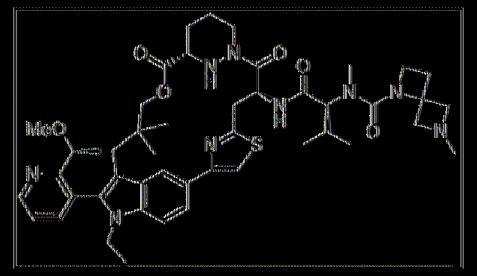
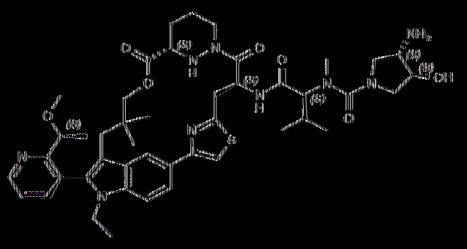
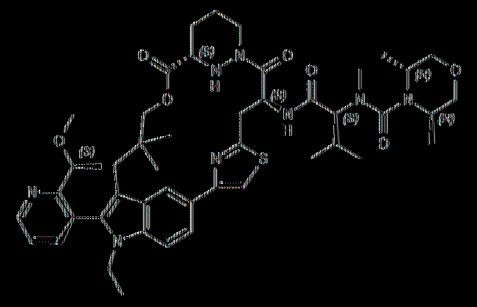
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA242 |  | AA550 |  |
| AA243 |  | AA551 |  |
| AA244 |  | AA552 |  |
| AA245 |  | AA553 |  |
| AA246 |  | AA554 |  |
| AA247 |  | AA555 |  |

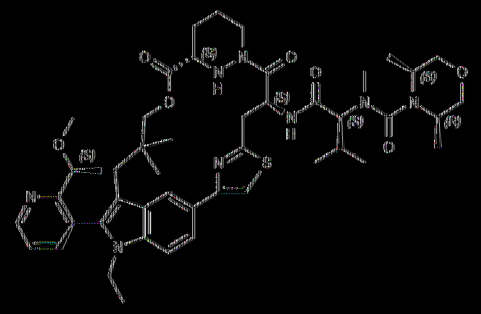
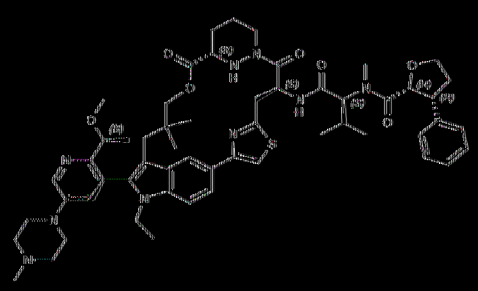
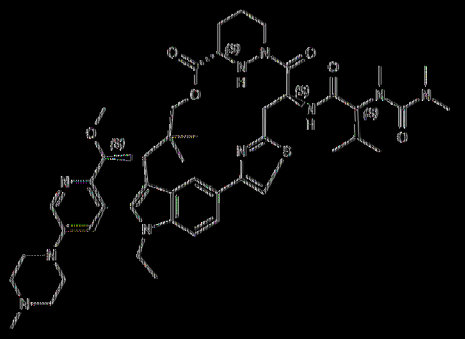
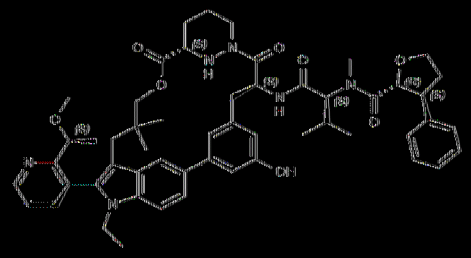
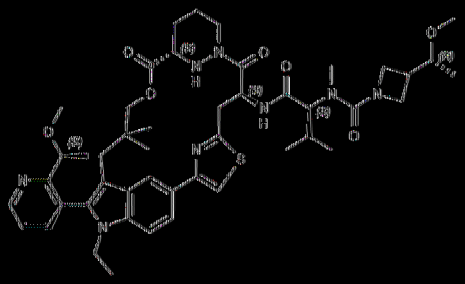
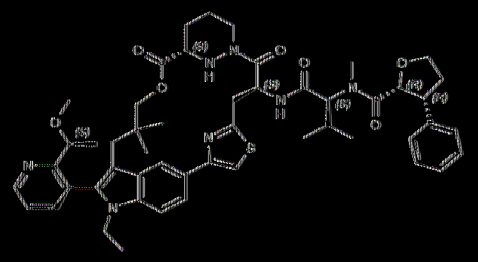
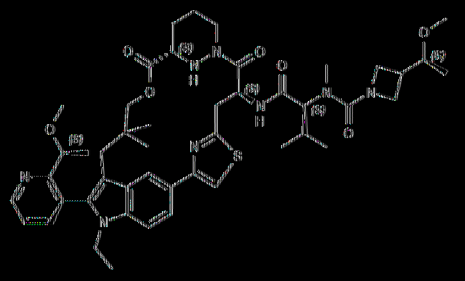
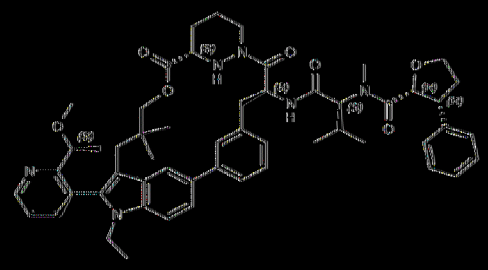
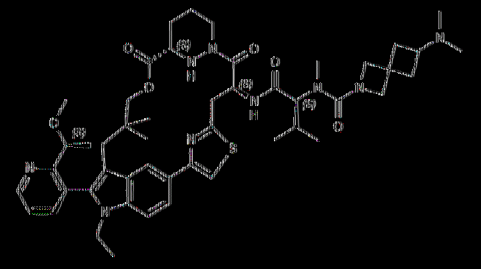
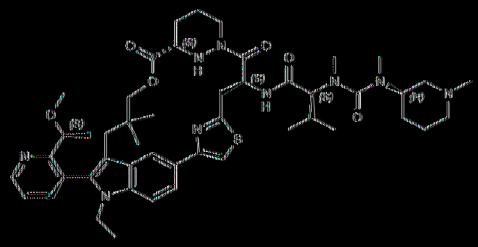
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA248 | | AA556 | |
| AA249 |  | AA557 | |
| AA250 |  | AA558 |  |
| AA251 |  | AA559 | |
| AA252 | | AA560 |  |
| AA253 |  | AA561 |  |

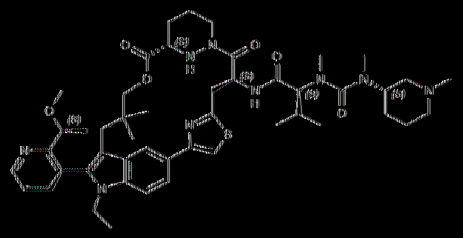
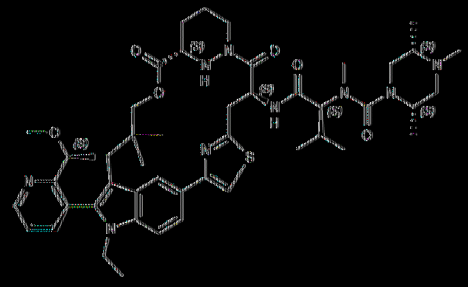
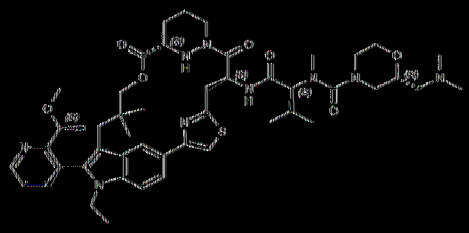
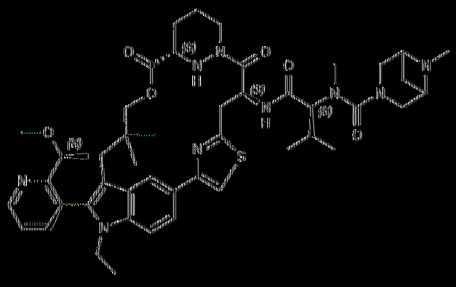
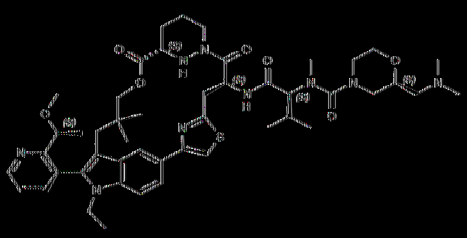
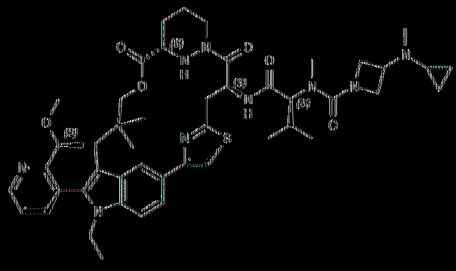
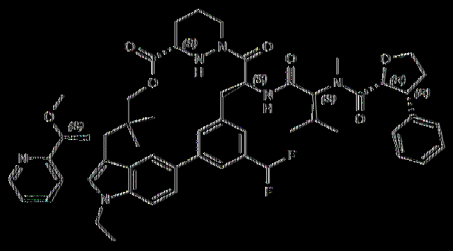
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA254 |  | AA562 |  |
| AA255 |  | AA563 |  |
| AA256 |  | AA564 |  |
| AA257 |  | AA565 |  |
| AA258 |  | AA566 |  |
| AA259 |  | AA567 |  |

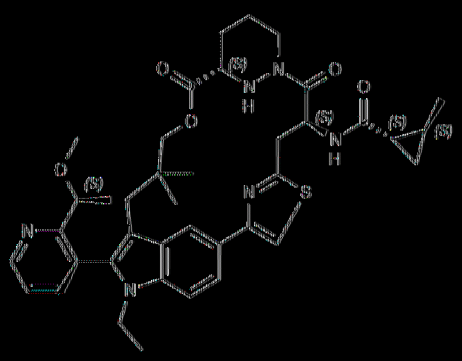
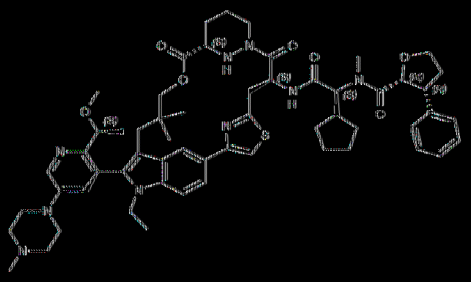
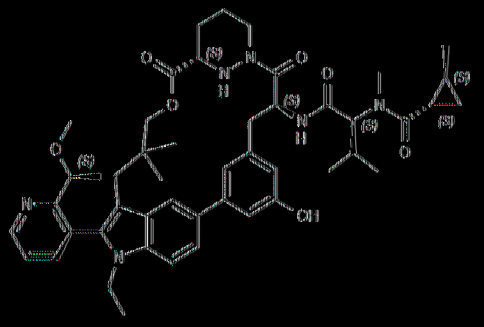
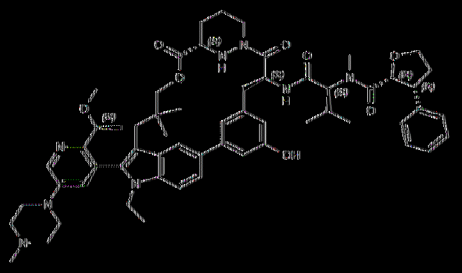
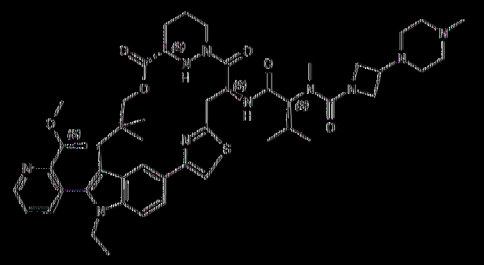
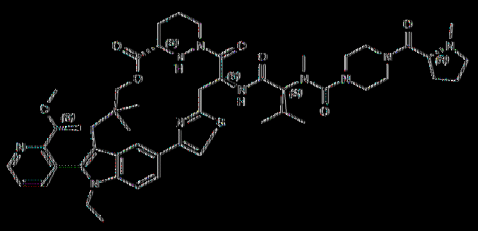
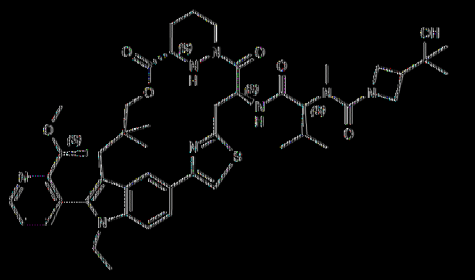
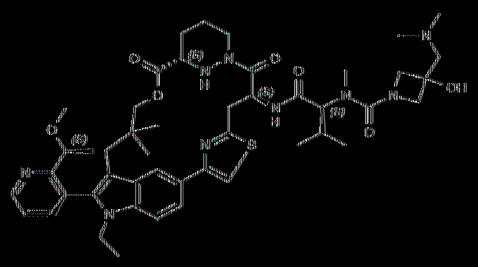
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA260 |  | AA568 |  |
| AA261 |  | AA569 | |
| AA262 |  | AA570 |  |
| AA263 |  | AA571 |  |
| AA264 |  | AA572 |  |

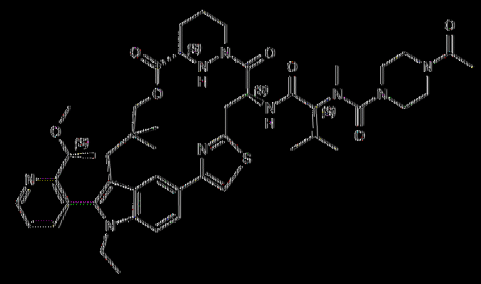
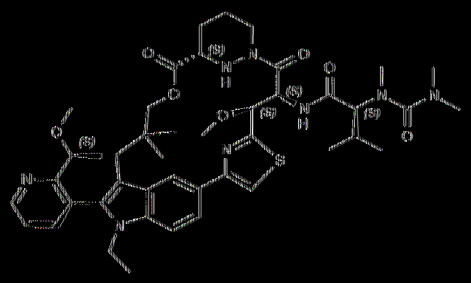
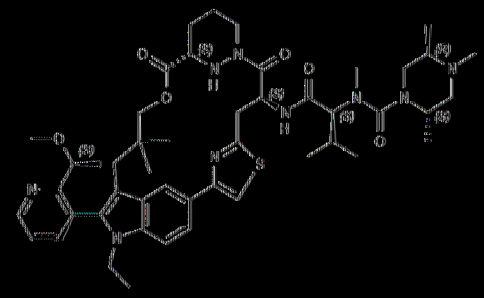
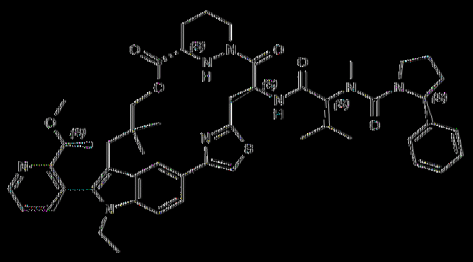
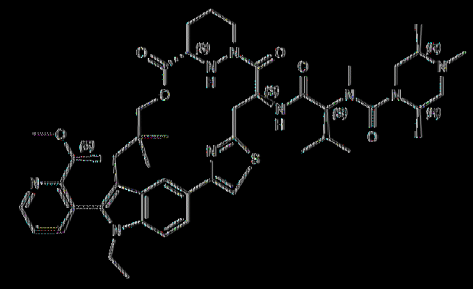
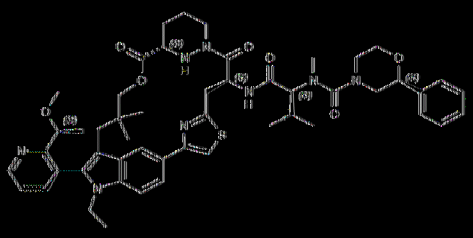
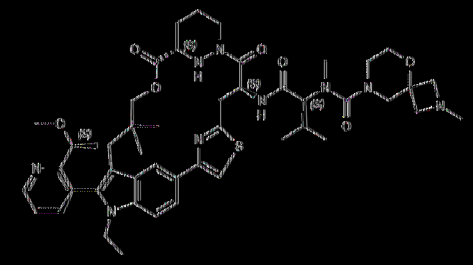
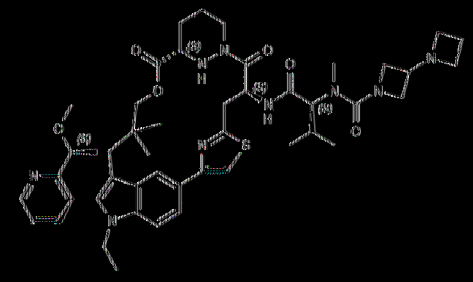
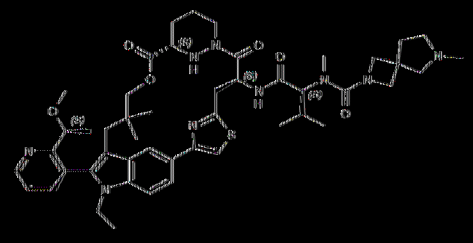
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA265 |  | AA513 |  |
| AA266 |  | AA514 |  |
| AA267 |  | AA515 |  |
| AA268 |  | AA516 |  |
| AA270 |  | AA517 |  |

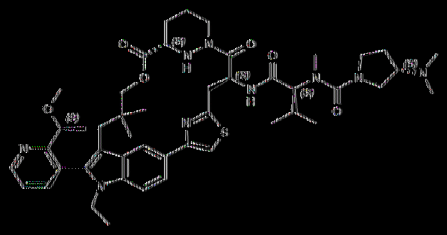
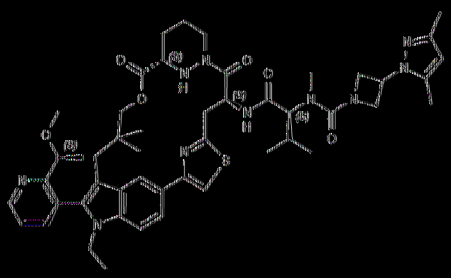
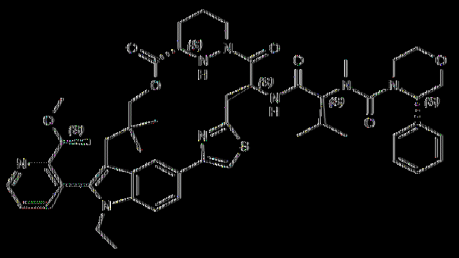
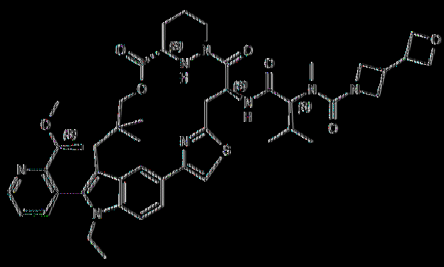
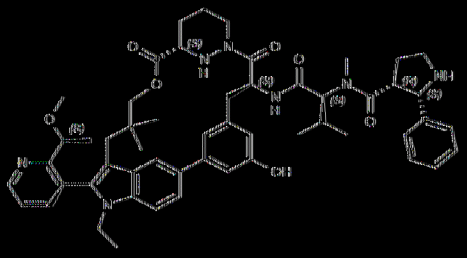
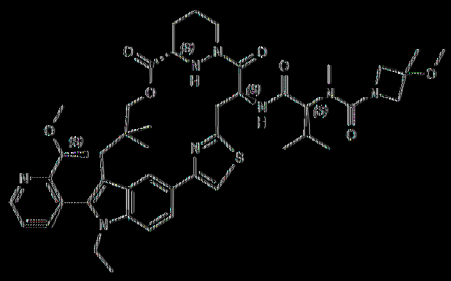
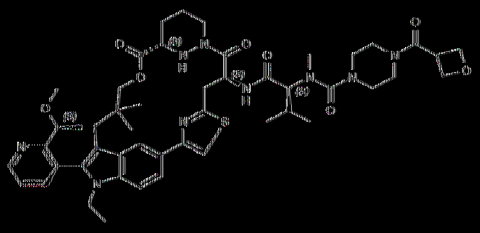
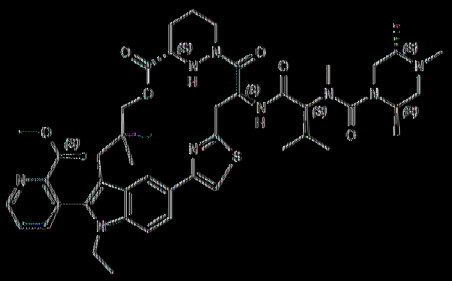
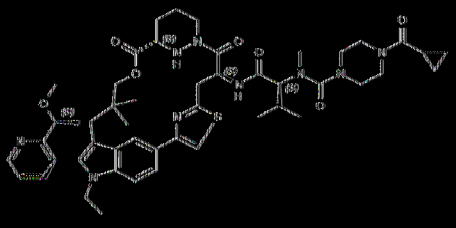
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA21-1 |  | AA57-8 | |
| AA21-2 |  | AA57-9 |  |
| AA21-3 |  | AA58-0 |  |
| AA21-4 |  | AA58-1 |  |
| AA21-5 |  | AA58-2 | |

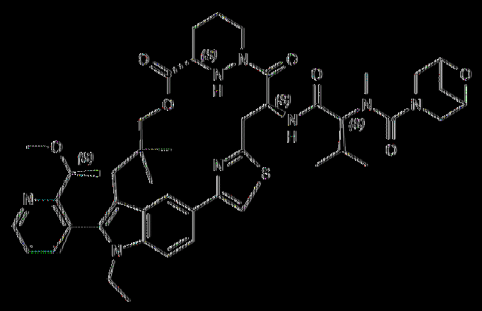
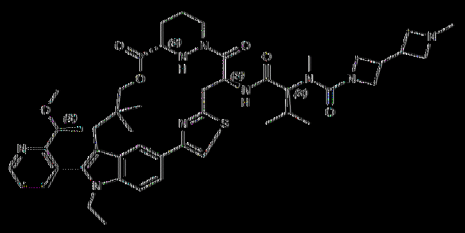
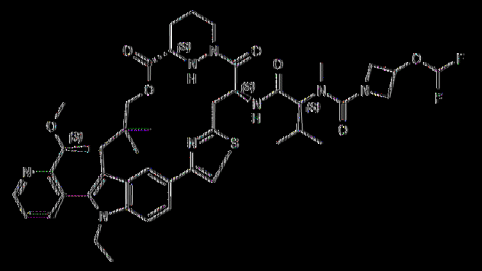
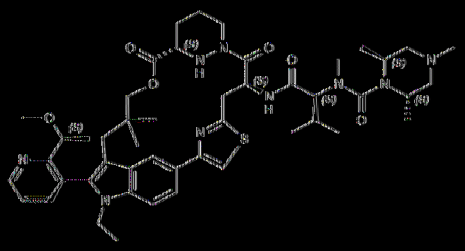
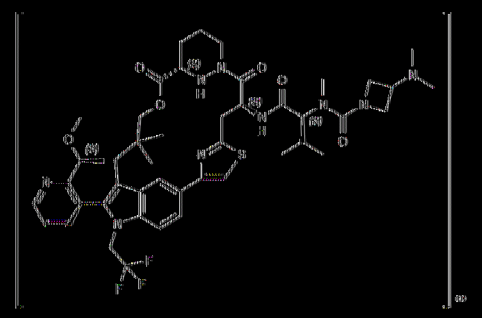
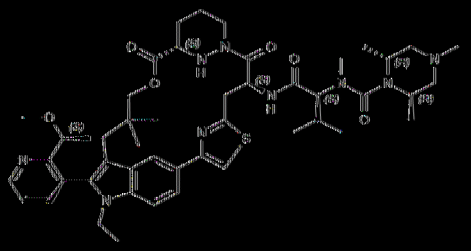
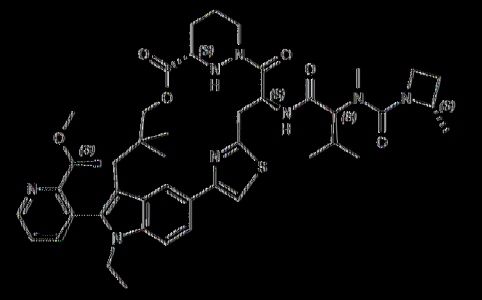
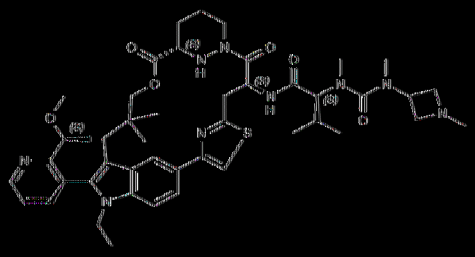
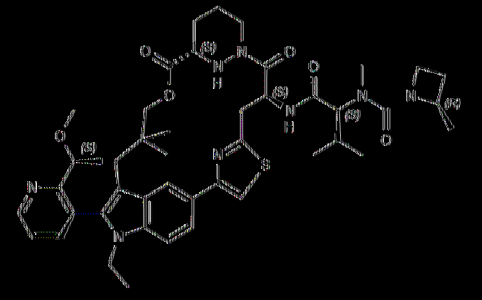
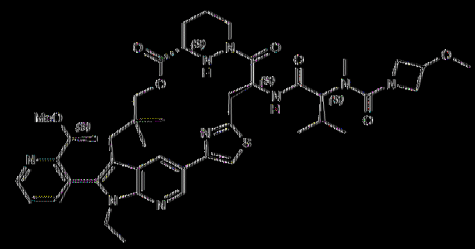
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA216 |  | AA583 |  |
| AA217 |  | AA584 |  |
| AA218 |  | AA585 |  |
| AA219 |  | AA586 |  |
| AA280 |  | AA587 |  |

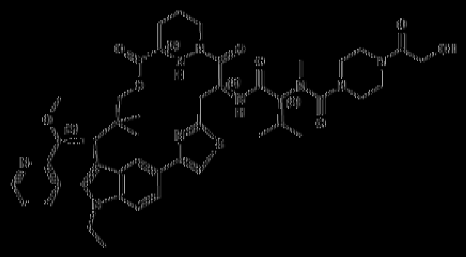
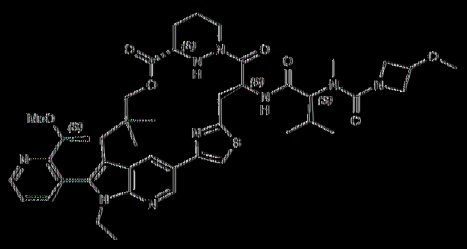
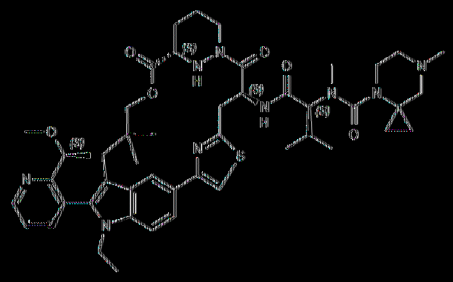
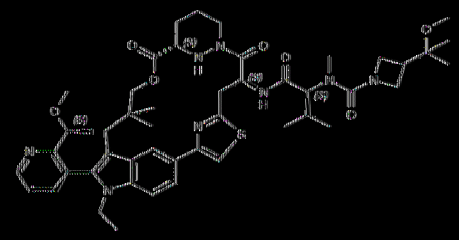
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA281 | | AA588 |  |
| AA282 | | AA589 | |
| AA283 |  | AA590 |  |
| AA284 |  | AA591 |  |
| AA285 |  | AA592 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA286 |  | AA593 |  |
| AA287 |  | AA594 |  |
| AA288 |  | AA595 |  |
| AA289 |  | AA596 | |
| AA290 | | AA597 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA291 |  | AA598 |  |
| AA292 |  | AA599 |  |
| AA293 |  | AA600 |  |
| AA294 |  | AA601 | |
| AA295 |  | AA602 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA296 | | AA603 |  |
| AA297 |  | AA604 |  |
| AA298 |  | AA605 |  |
| AA299 |  | AA606 |  |
| AA300 |  | AA607 |  |

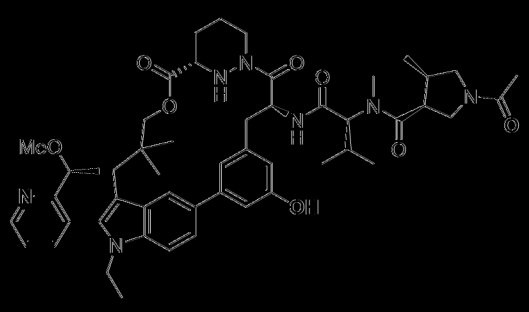
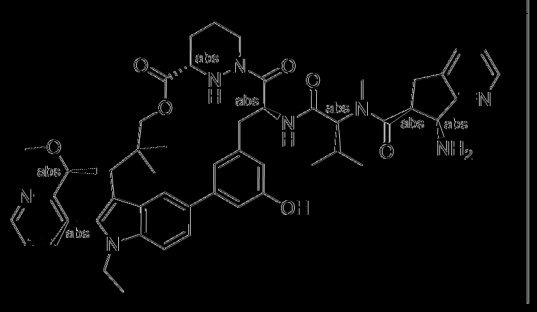
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA301 |  | AA608 |  |
| AA302 |  | AA609 |  |
| AA303 |  | AA610 |  |
| AA304 |  | AA611 |  |
| AA305 |  | AA612 |  |

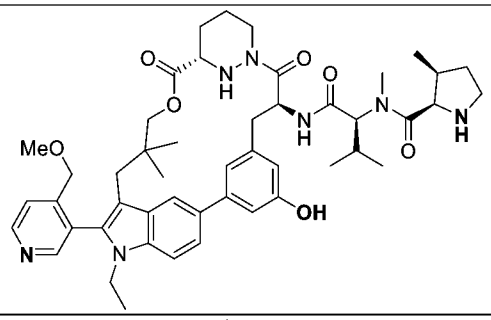
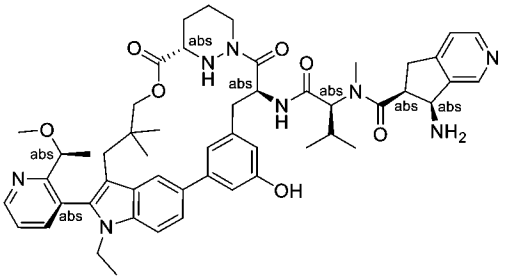
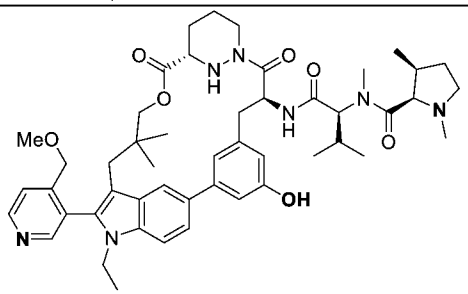
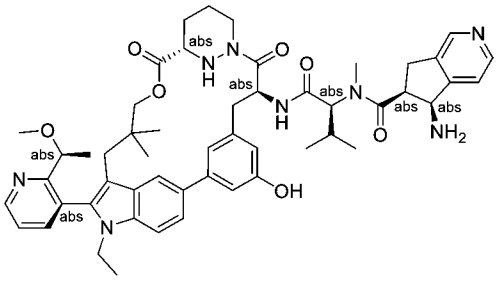
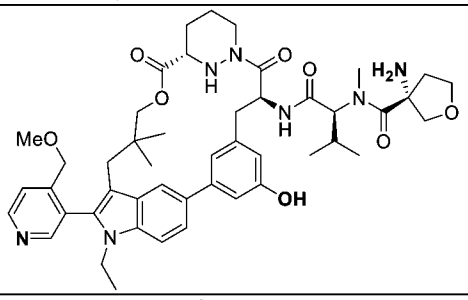
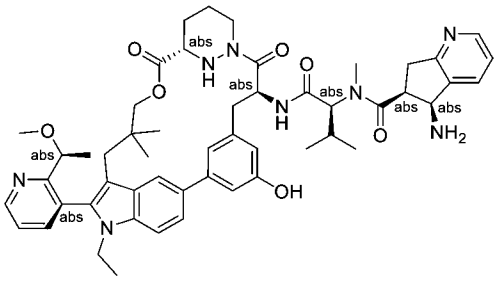
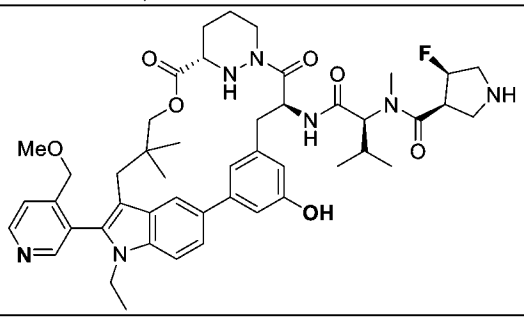
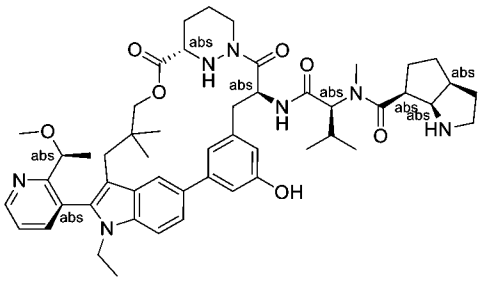
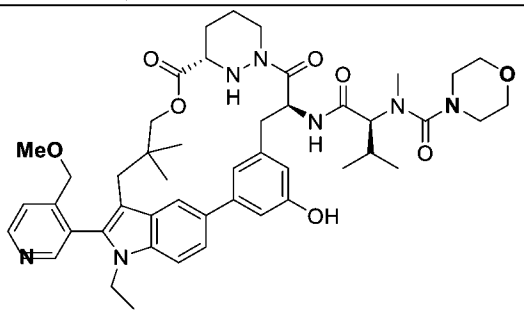
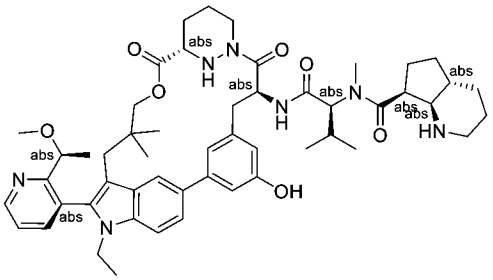
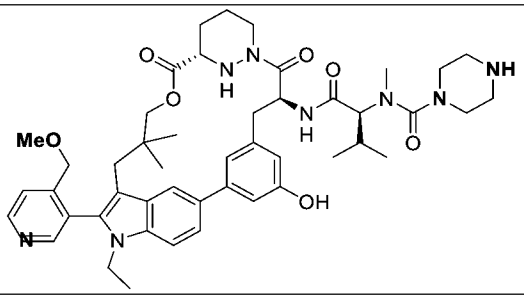
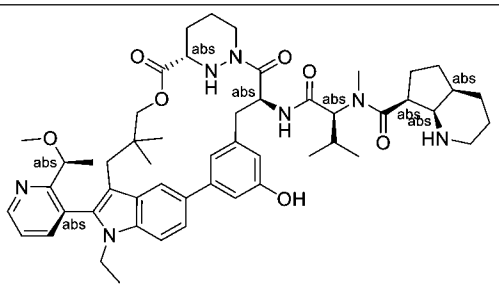
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AA306 |  | AA613 |  |
| AA307 |  | AA614 |  |

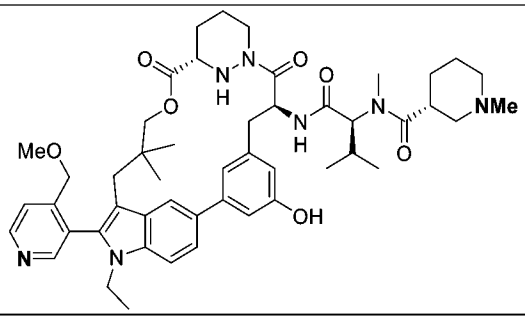
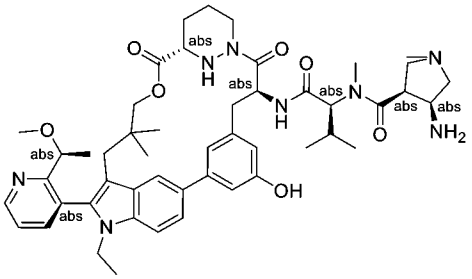
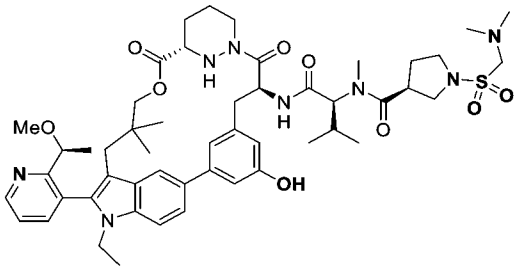
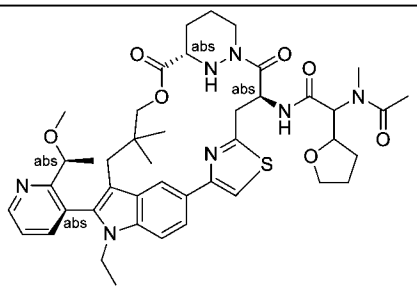
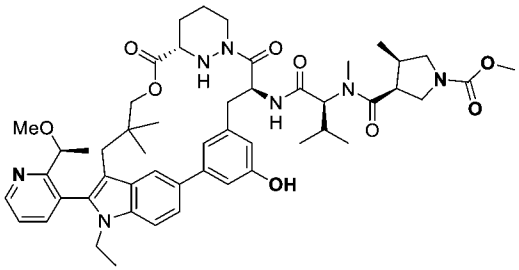
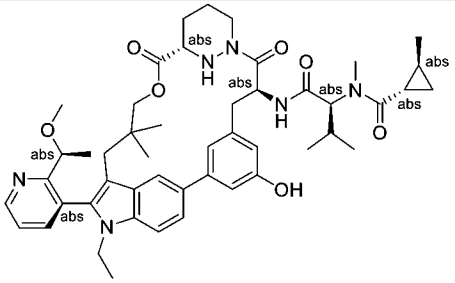
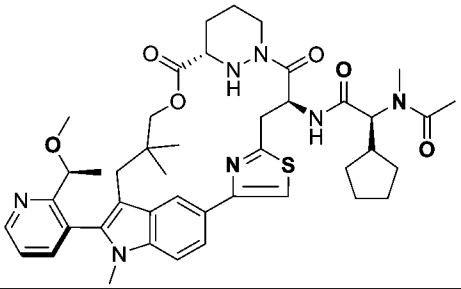
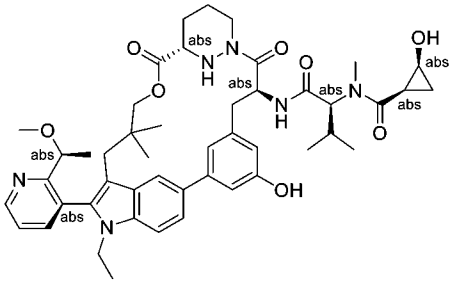
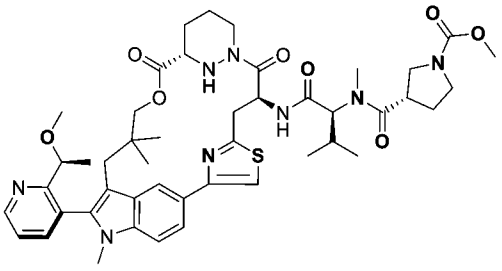
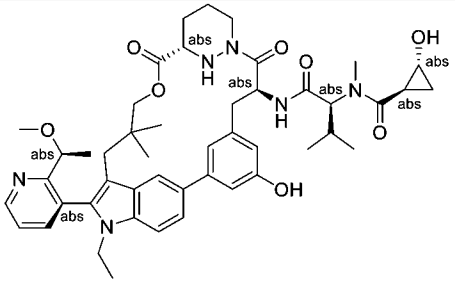
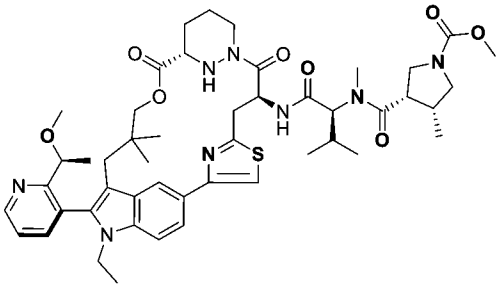
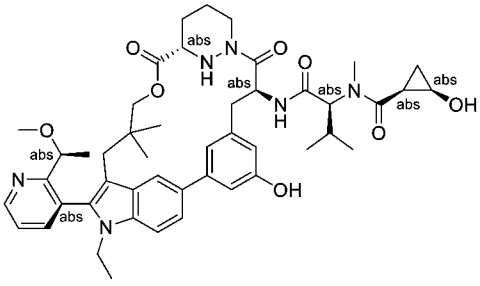
[0220] 應注意，一些化合物中之鍵以半直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。在一些情況下，單個實例編號對應於立體異構物之混合物。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。括號中所示之任何化合物指示該化合物為非鏡像異構物，且此非鏡像異構物之絕對立體化學可能未知。

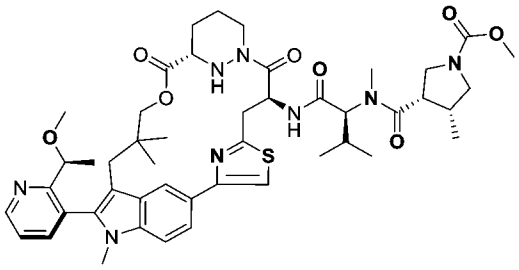
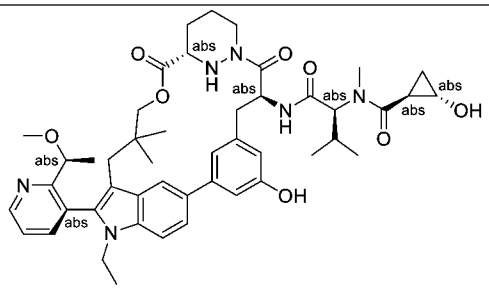
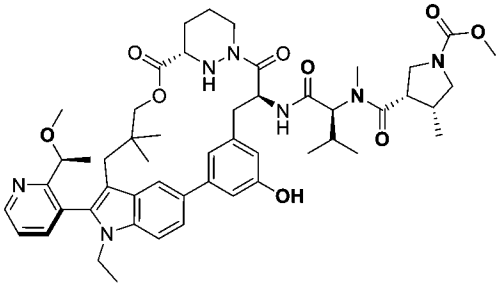
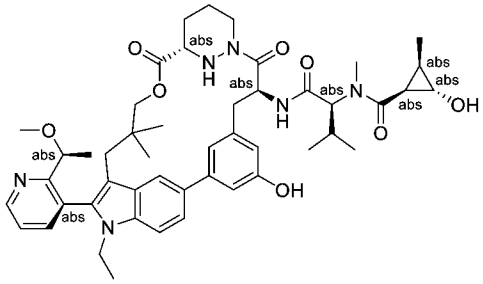
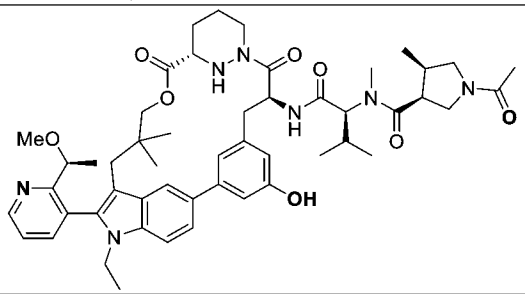
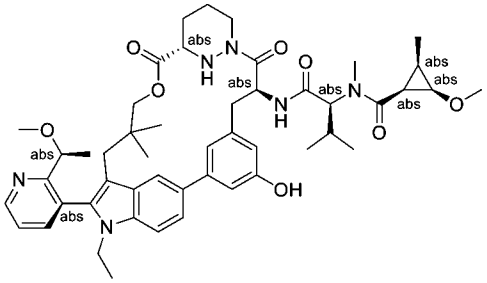
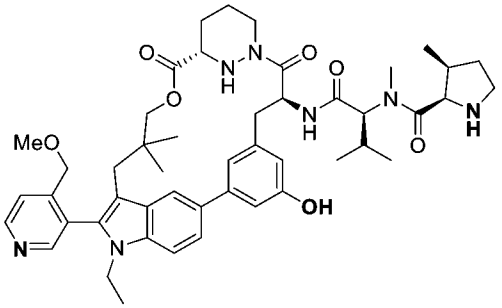
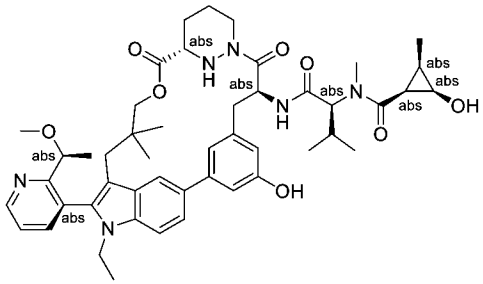
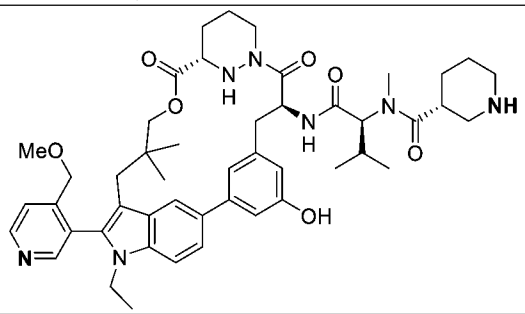
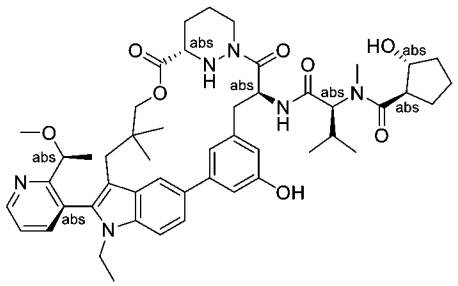
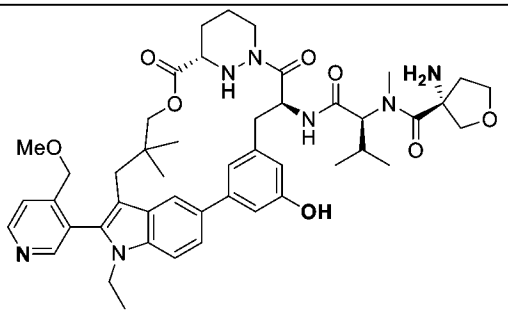
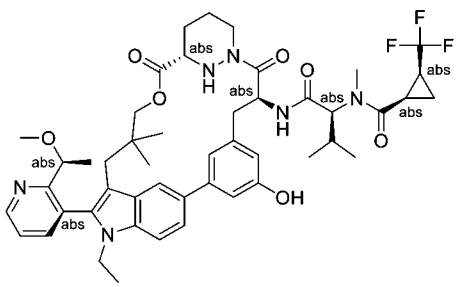
[0221] 在一些實施例中，提供表 A2 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 A2，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

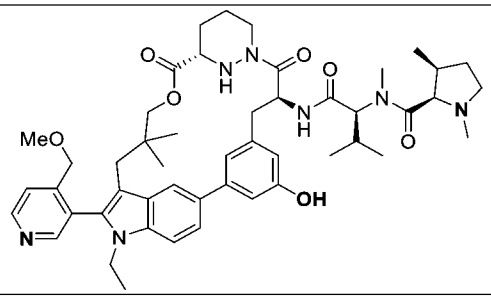
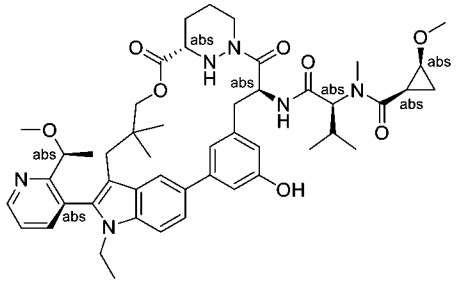
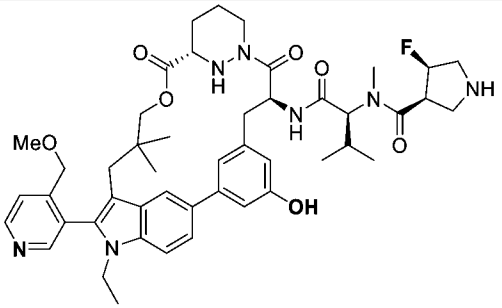
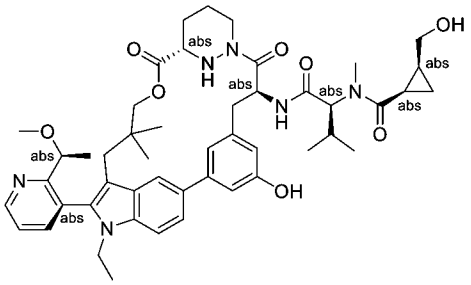
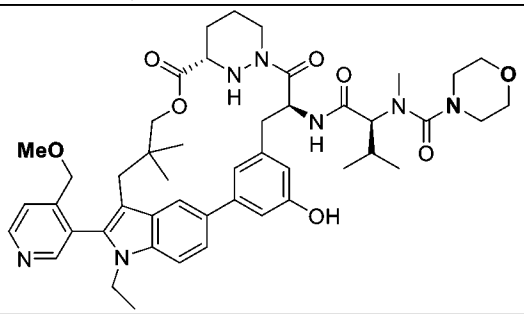
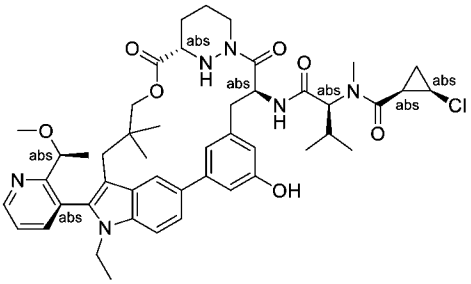
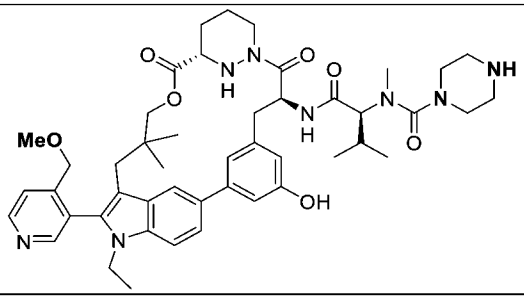
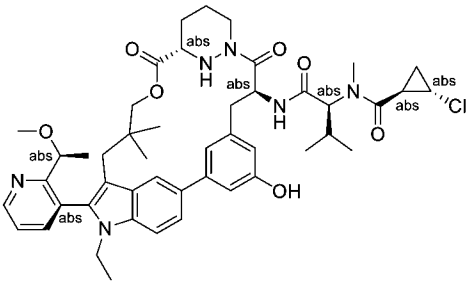
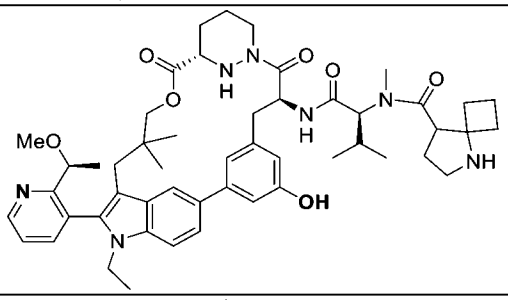
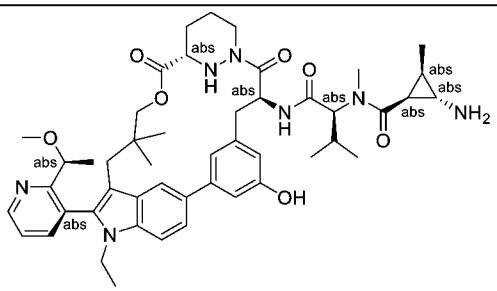
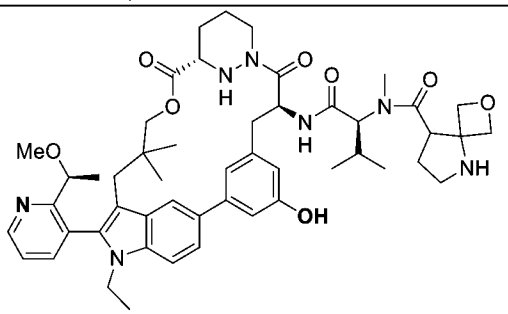
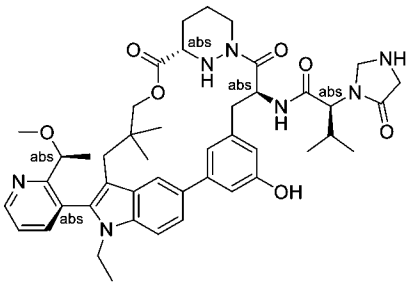
表 A2：本發明之某些化合物

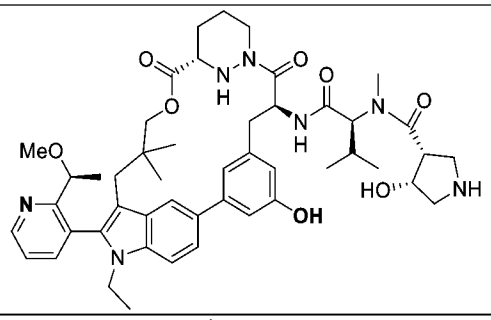
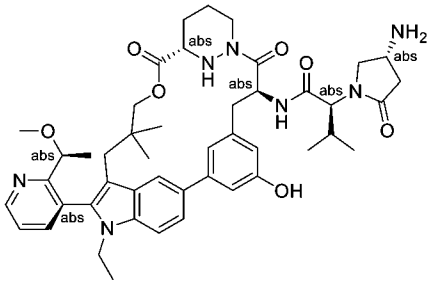
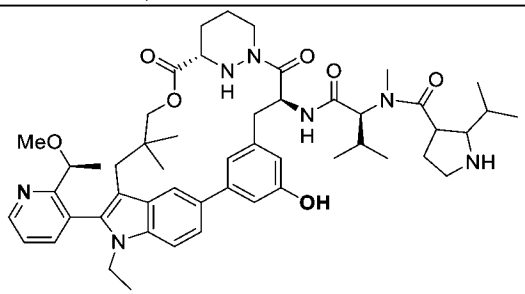
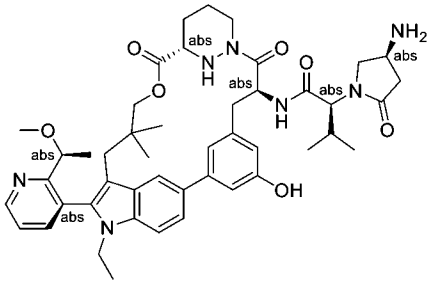
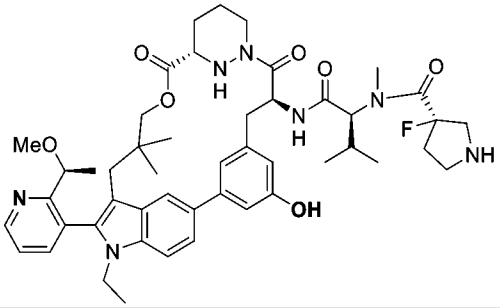
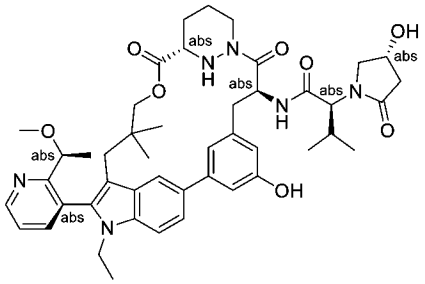
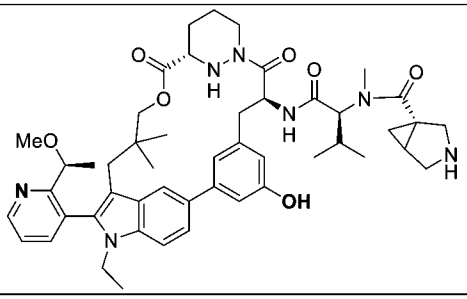
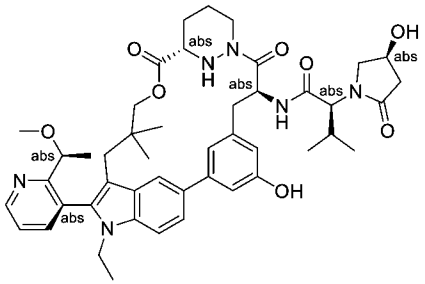
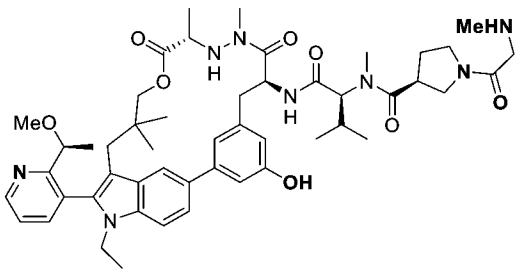
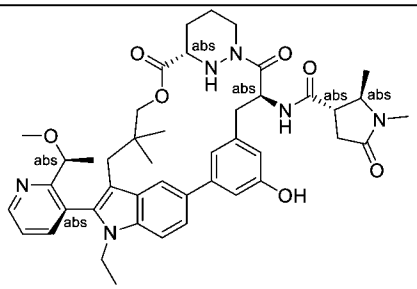
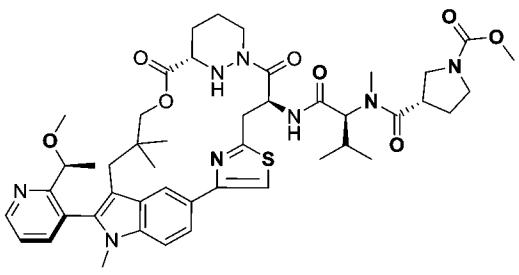
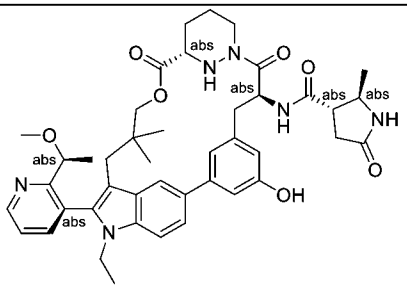
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB4 |  | AB177 |  |

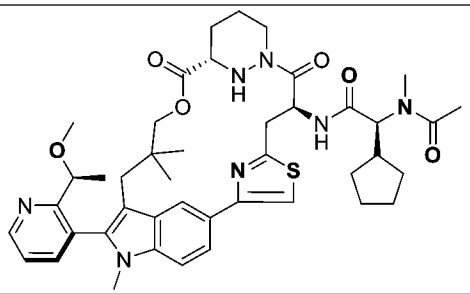
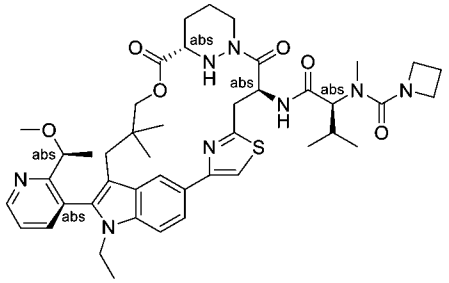
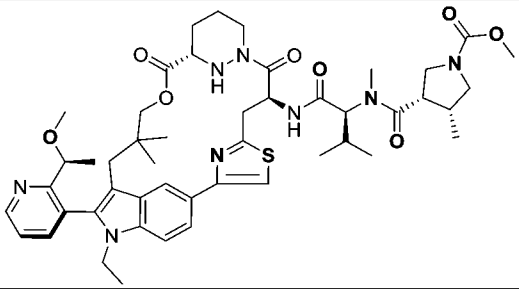
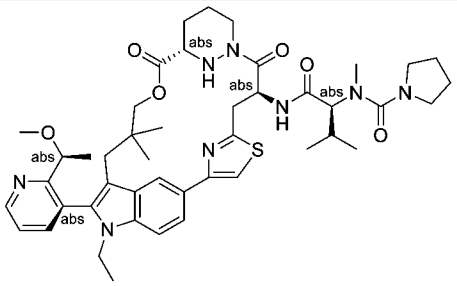
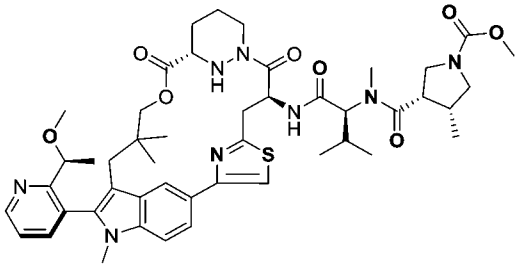
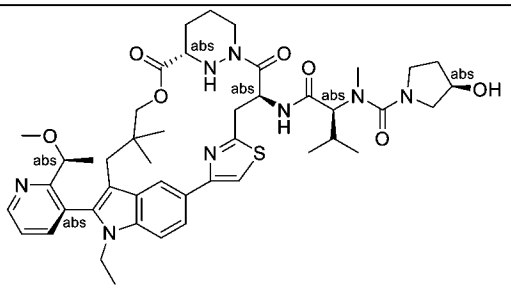
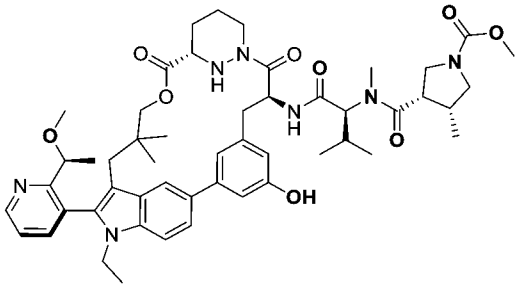
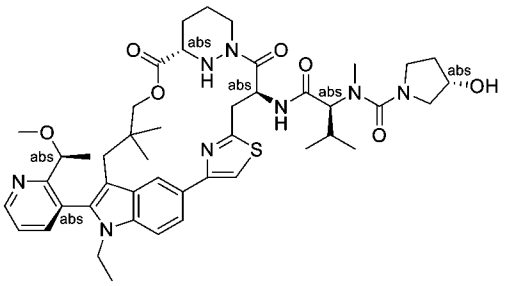
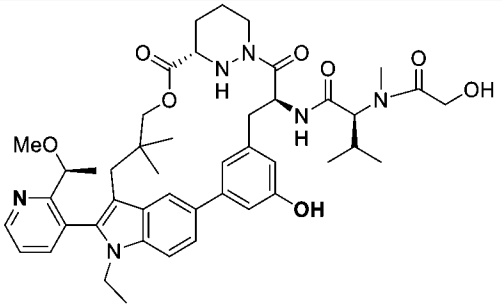
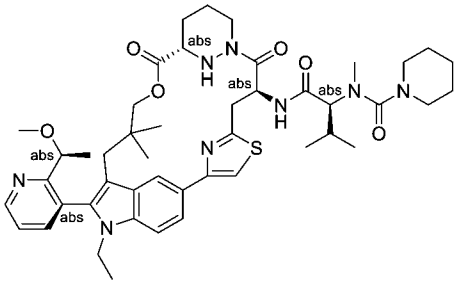
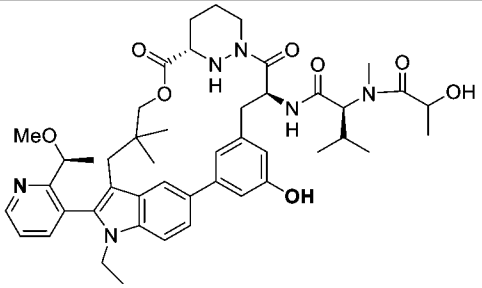
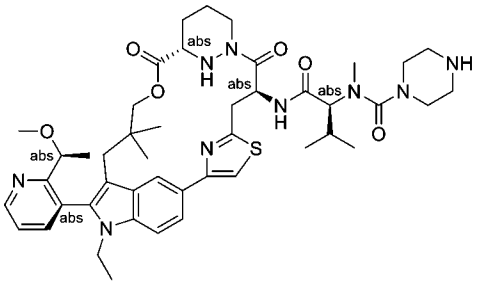
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 5 |  | AB 178 |  |
| AB 6 |  | AB 179 |  |
| AB 8 |  | AB 180 |  |
| AB 9 |  | AB 181 |  |
| AB 12 |  | AB 182 |  |
| AB 13 |  | AB 183 |  |

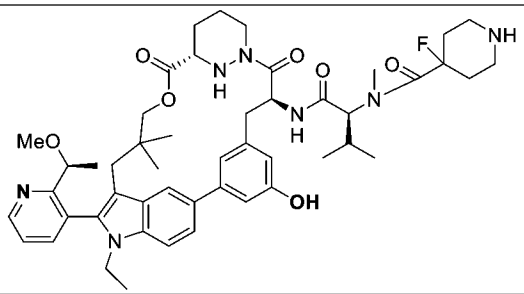
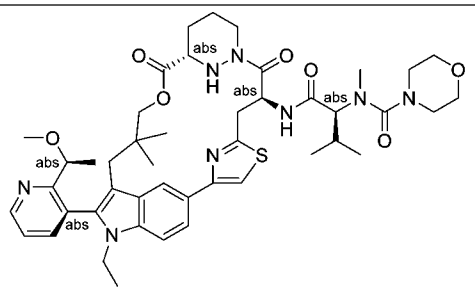
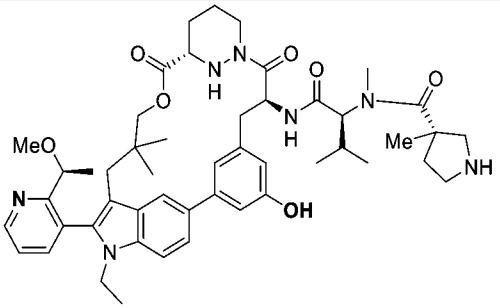
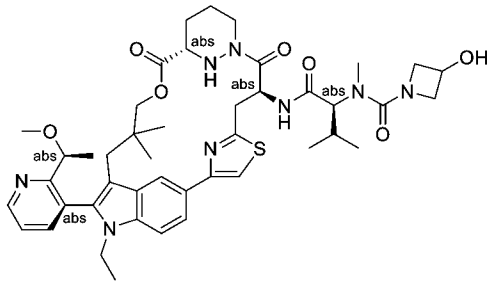
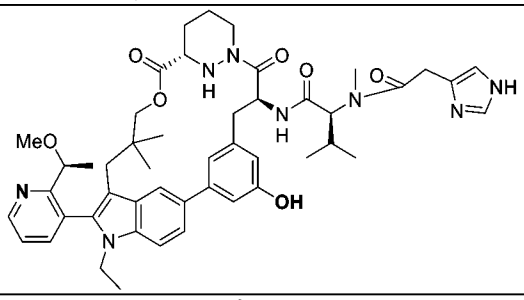
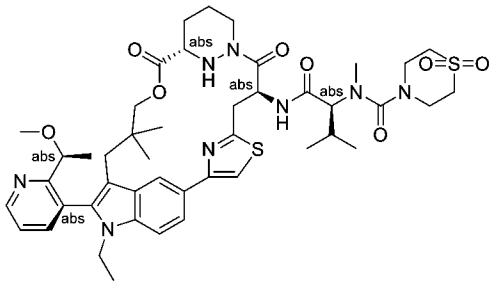
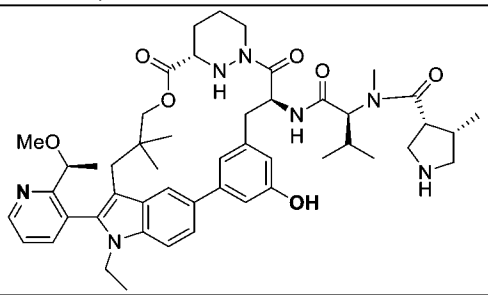
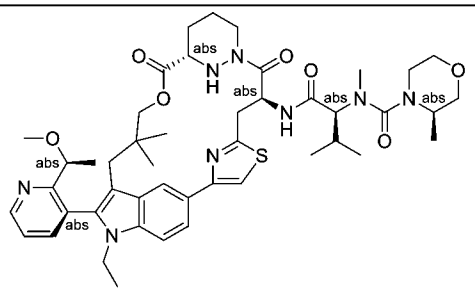
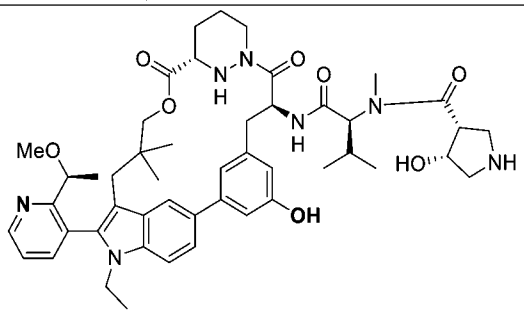
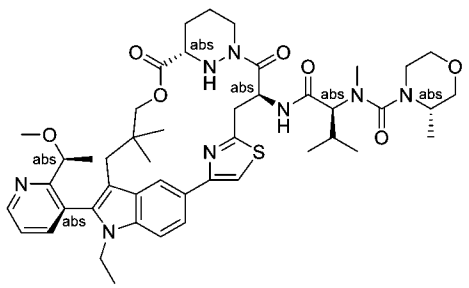
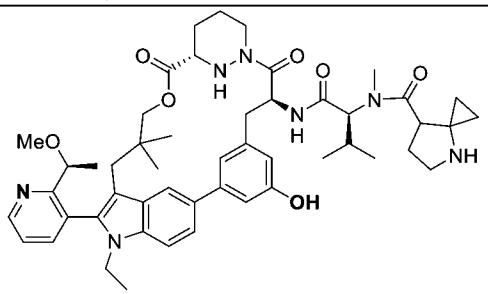
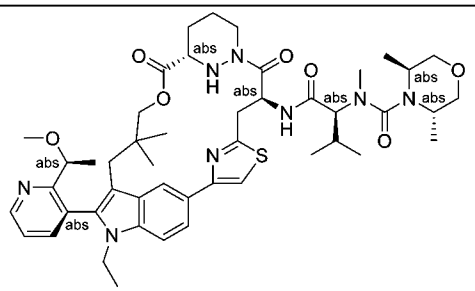
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 19 |  | AB 184 |  |
| AB 44 |  | AB 185 |  |
| AB 47 |  | AB 186 |  |
| AB 57 |  | AB 187 |  |
| AB 58 |  | AB 188 |  |
| AB 59 |  | AB 189 |  |

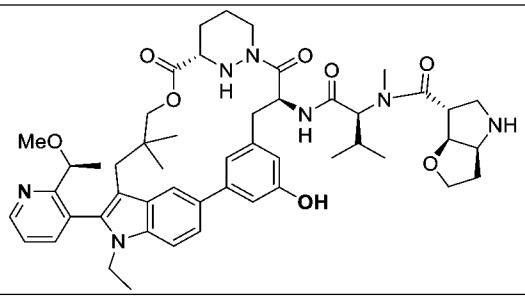
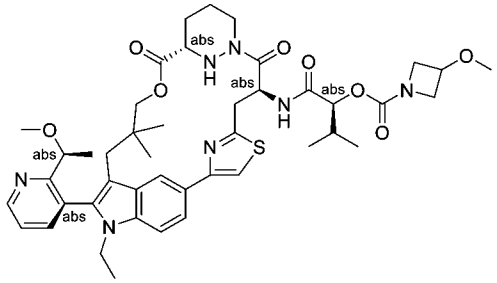
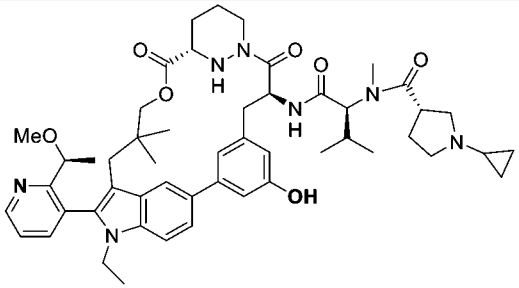
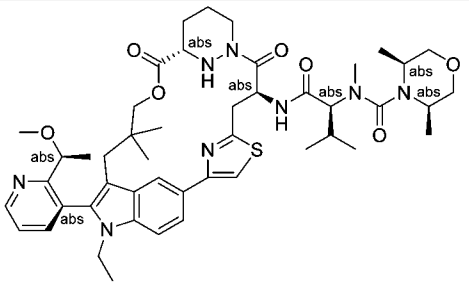
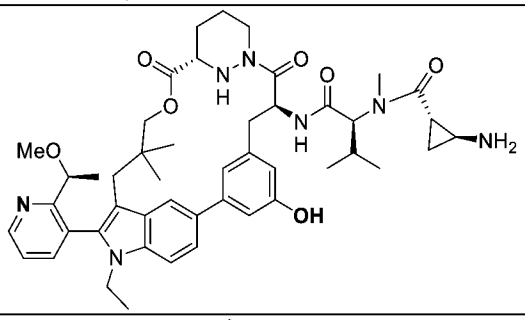
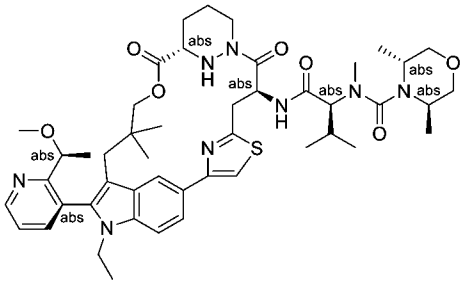
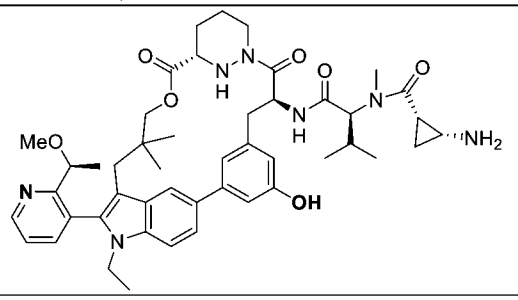
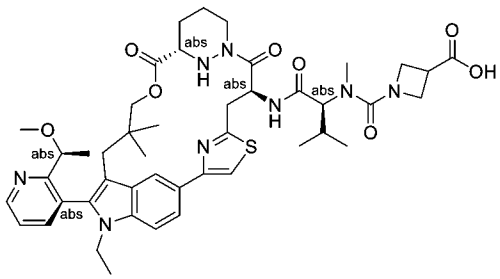
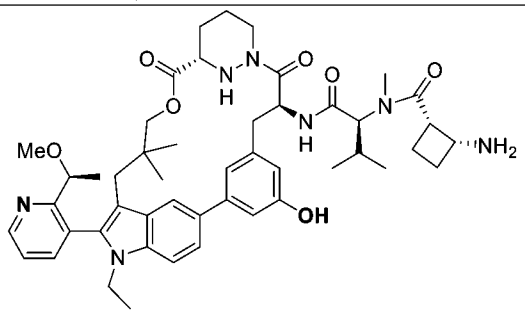
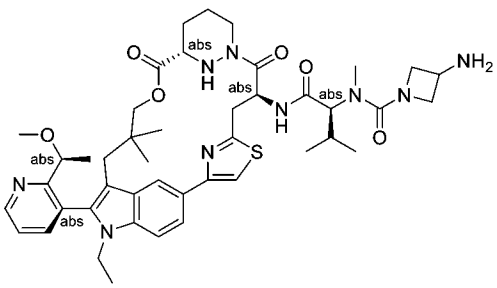
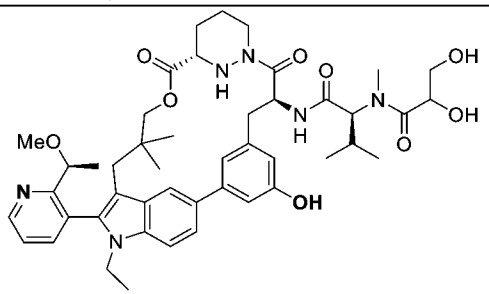
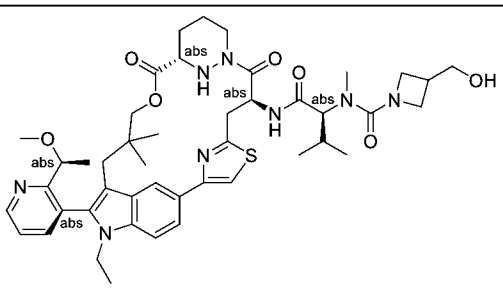
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 60 |  | AB 190 |  |
| AB 61 |  | AB 191 |  |
| AB 66 |  | AB 192 |  |
| AB 67 |  | AB 193 |  |
| AB 69 |  | AB 194 |  |
| AB 71 |  | AB 195 |  |

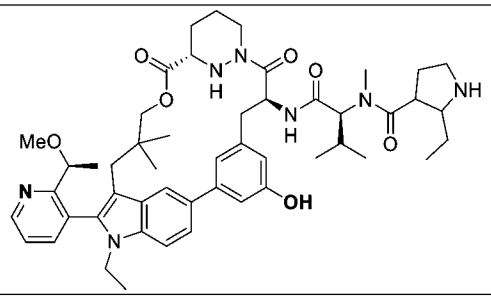
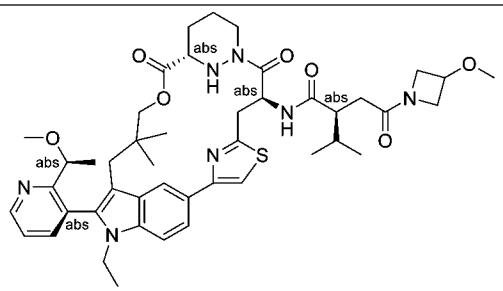
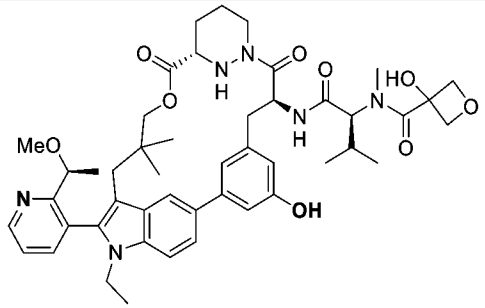
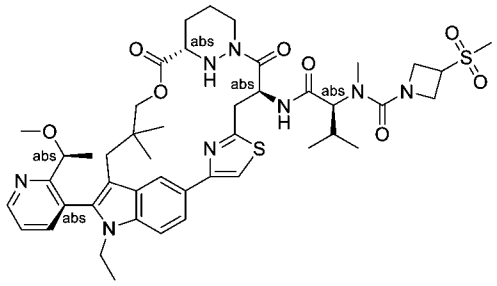
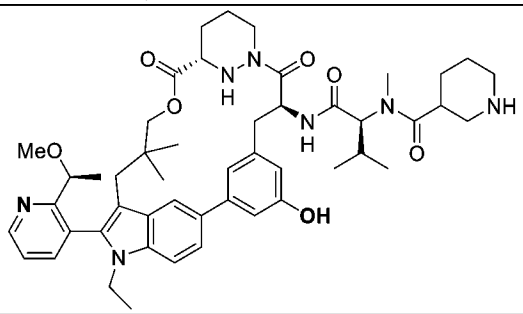
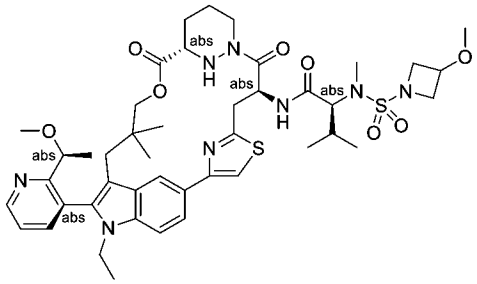
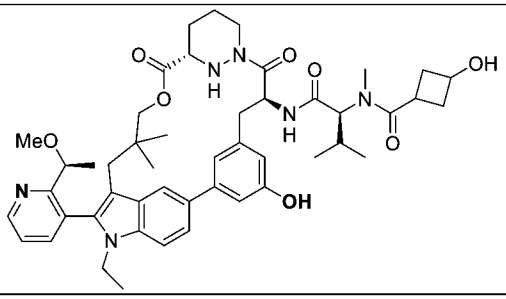
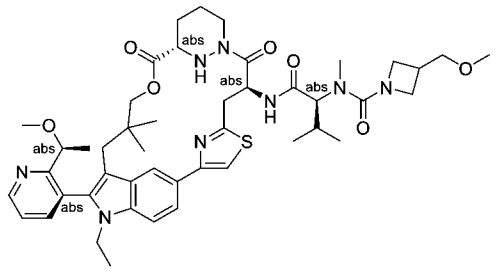
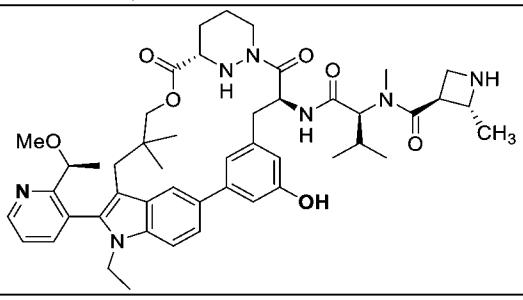
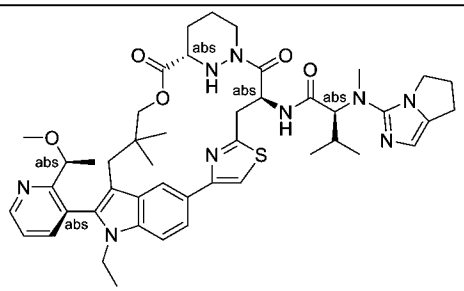
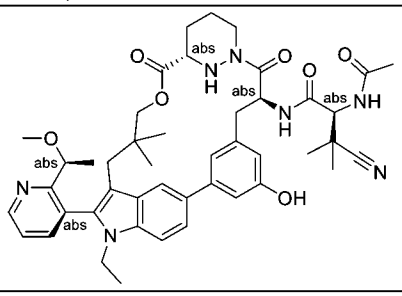
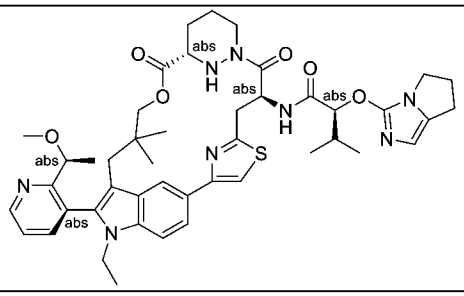
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 73 |  | AB 196 |  |
| AB 74 |  | AB 197 |  |
| AB 80 |  | AB 198 |  |
| AB 81 |  | AB 199 |  |
| AB 94 |  | AB 200 |  |
| AB 95 |  | AB 201 |  |

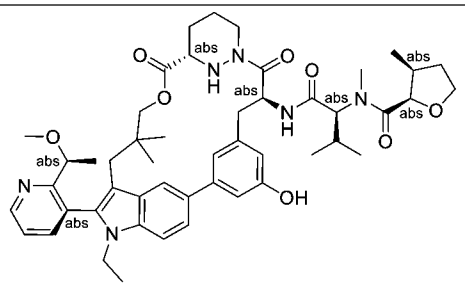
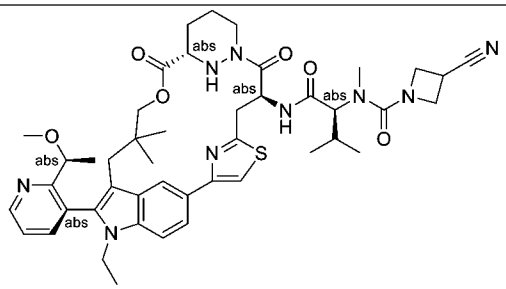
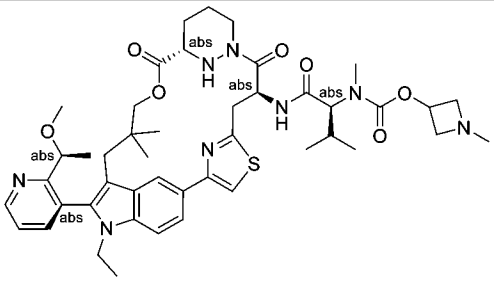
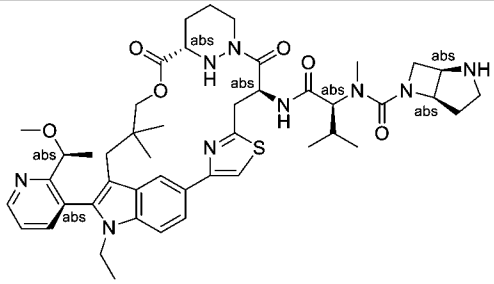
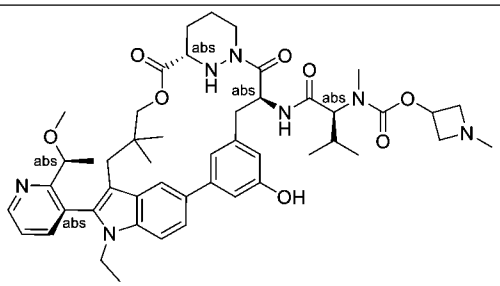
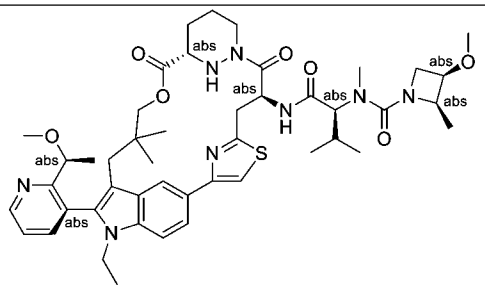
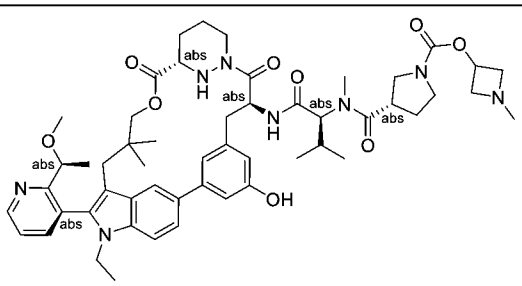
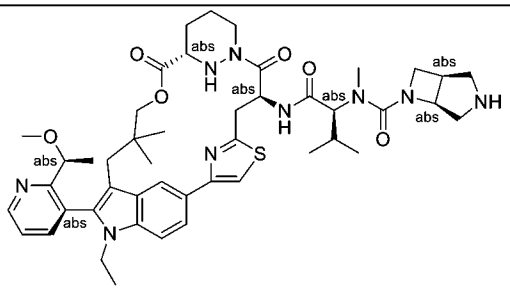
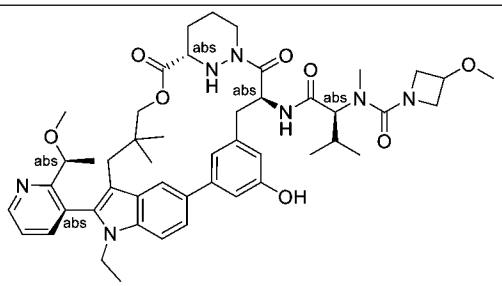
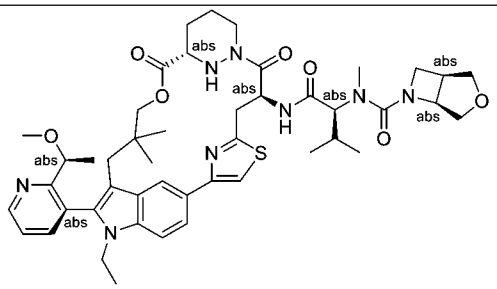
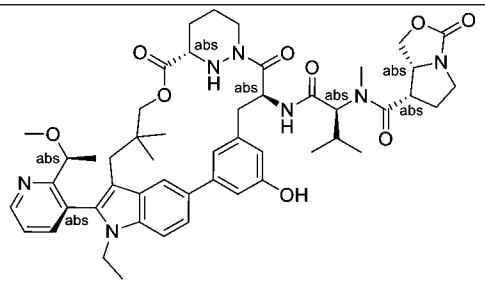
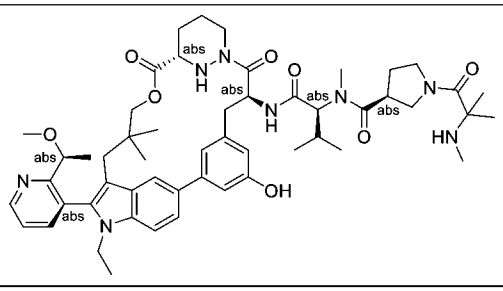
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 96 |  | AB 202 |  |
| AB 97 |  | AB 203 |  |
| AB 99 |  | AB 204 |  |
| AB 100 |  | AB 205 |  |
| AB 104 |  | AB 206 |  |
| AB 106 |  | AB 207 |  |

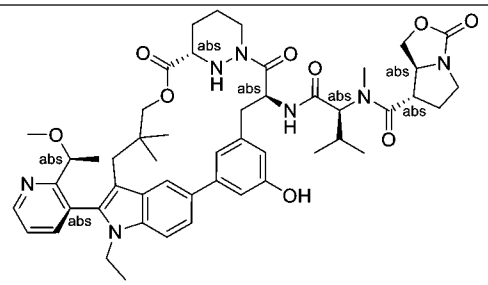
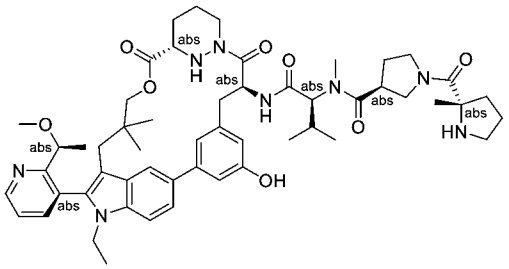
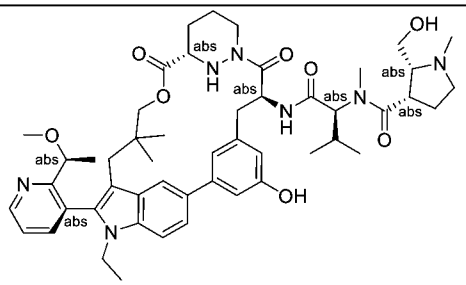
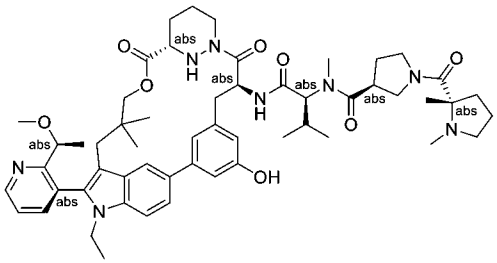
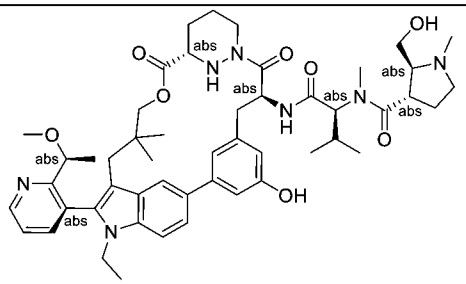
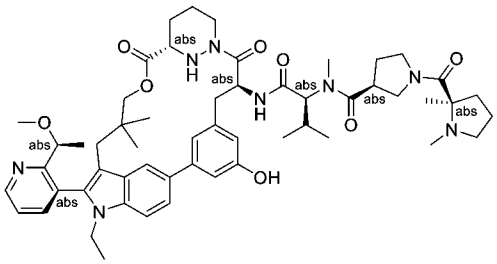
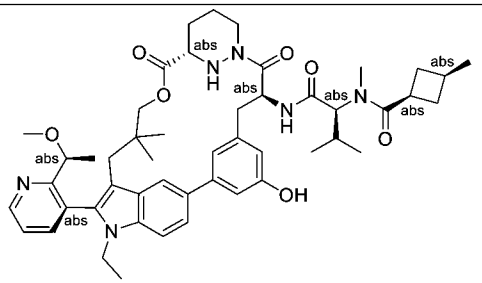
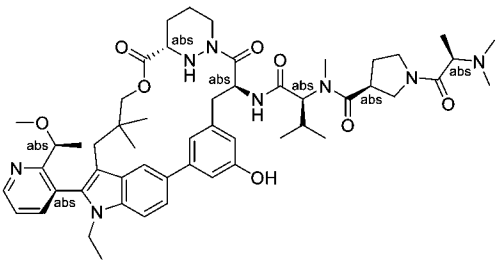
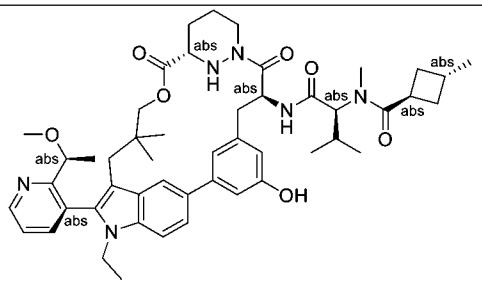
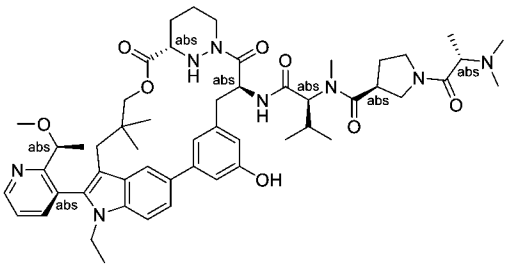
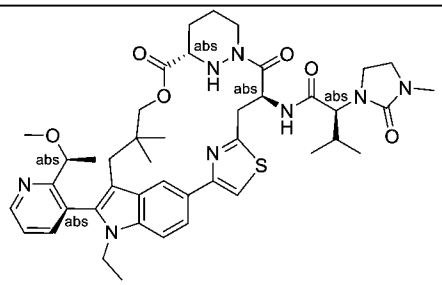
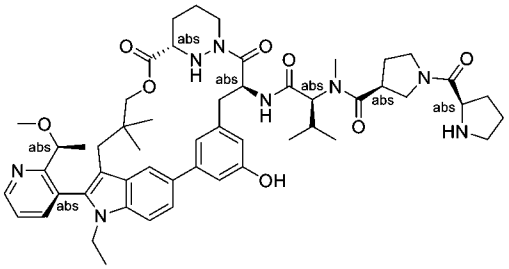
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 107 |  | AB 208 |  |
| AB 109 |  | AB 209 |  |
| AB 110 |  | AB 210 |  |
| AB 111 |  | AB 211 |  |
| AB 112 |  | AB 212 |  |
| AB 113 |  | AB 213 |  |

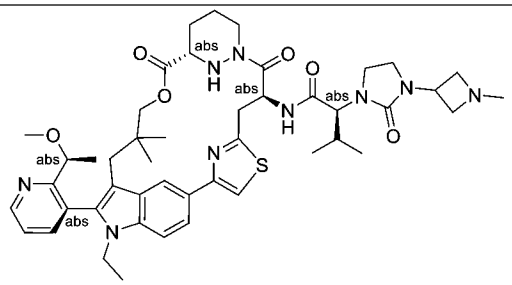
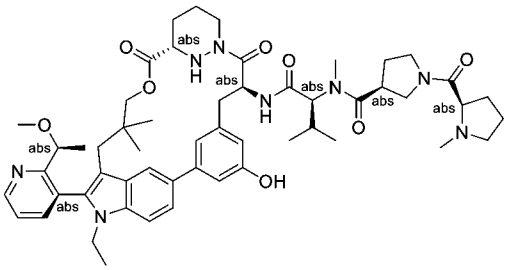
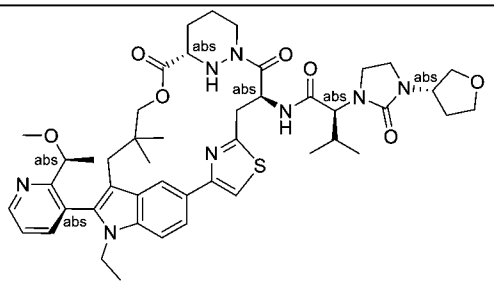
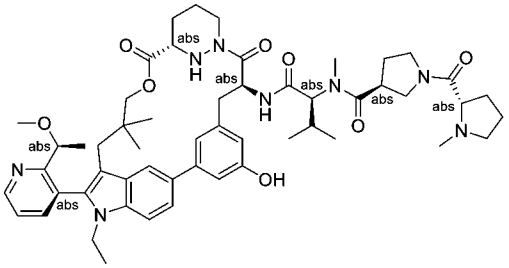
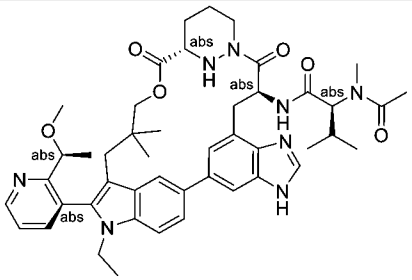
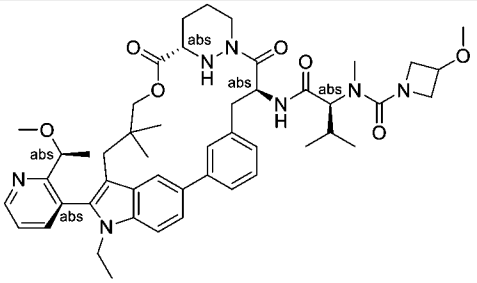
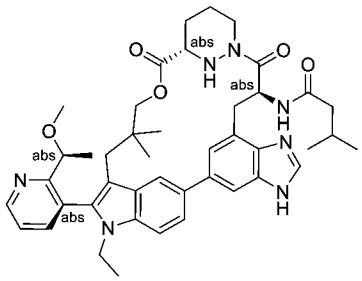
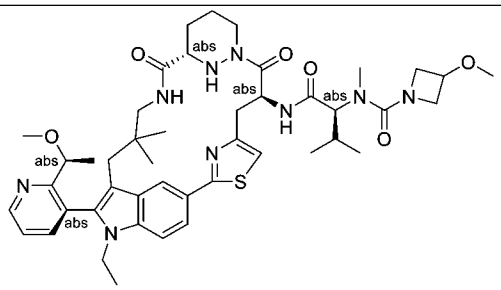
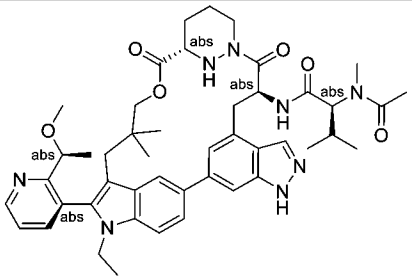
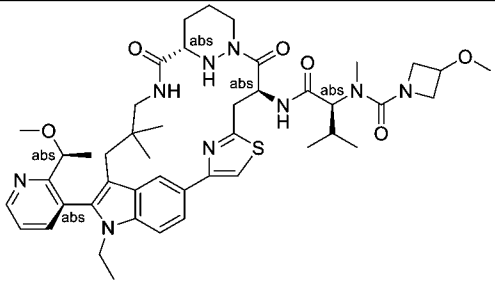
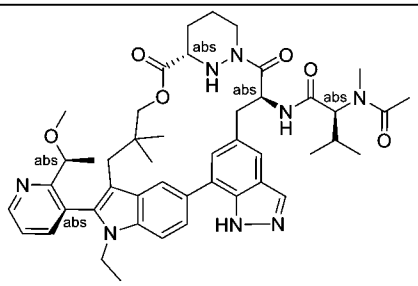
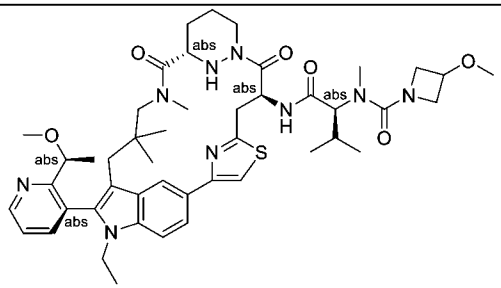
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 114 |  | AB 214 |  |
| AB 117 |  | AB 215 |  |
| AB 119 |  | AB 216 |  |
| AB 122 |  | AB 217 |  |
| AB 123 |  | AB 218 |  |
| AB 124 |  | AB 219 |  |

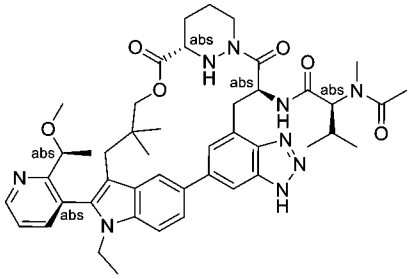
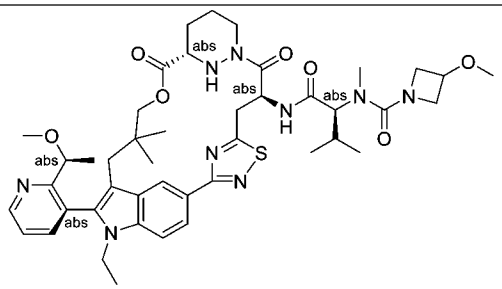
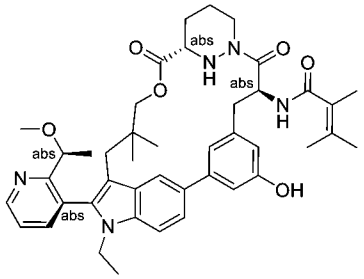
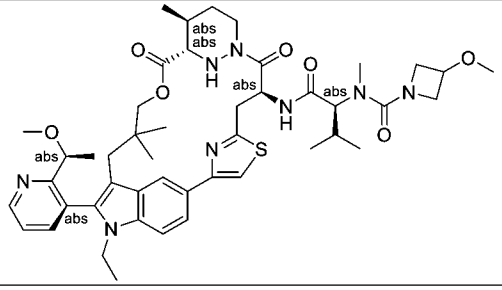
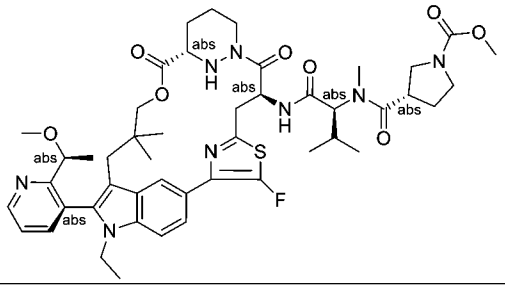
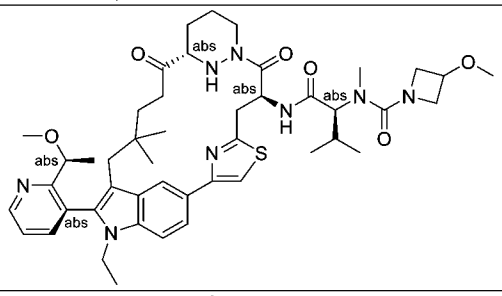
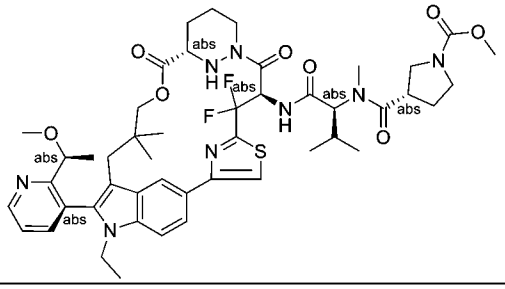
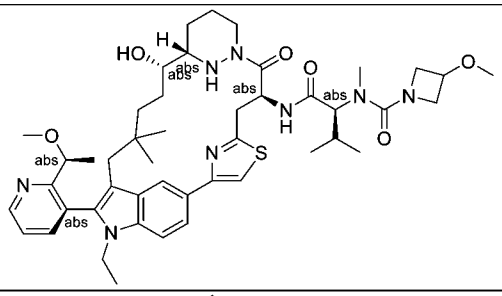
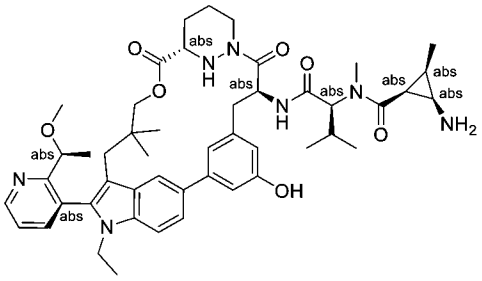
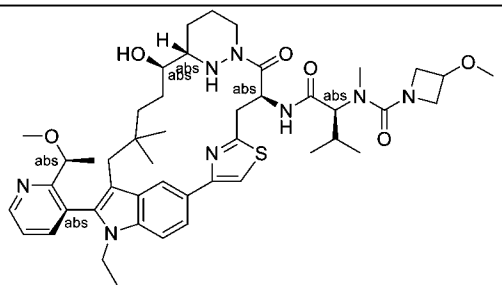
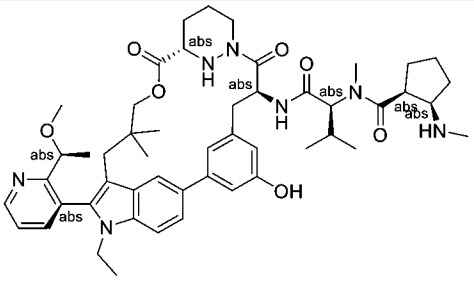
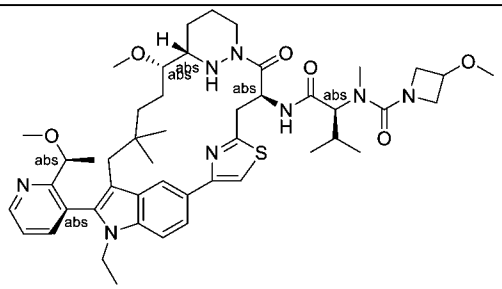
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 126 |  | AB 220 |  |
| AB 128 |  | AB 221 |  |
| AB 129 |  | AB 222 |  |
| AB 130 |  | AB 223 |  |
| AB 133 |  | AB 224 |  |
| AB 134 |  | AB 225 |  |

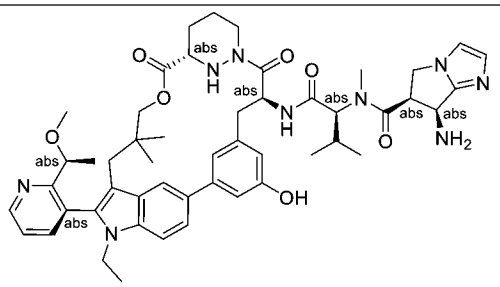
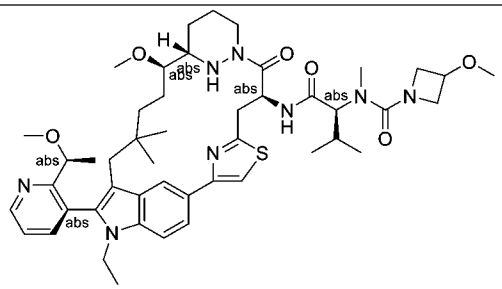
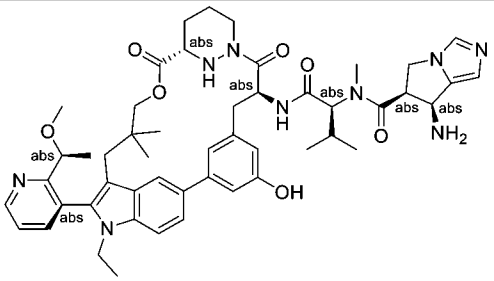
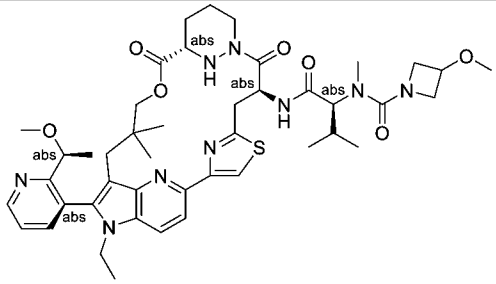
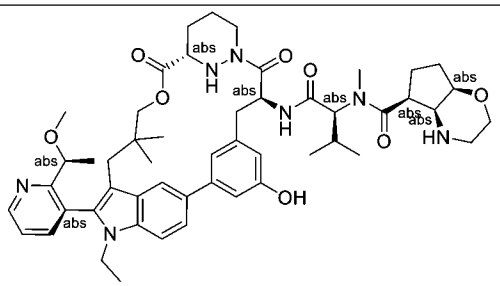
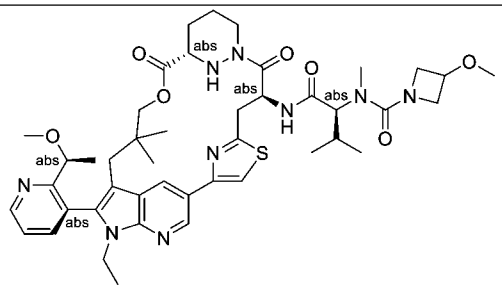
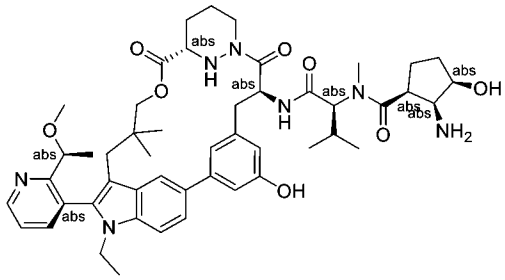
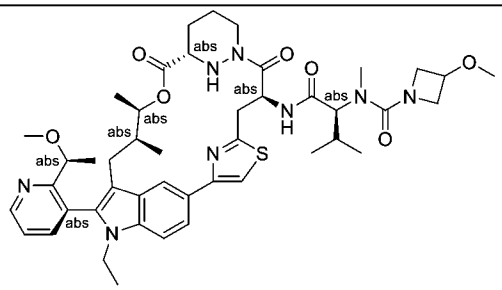
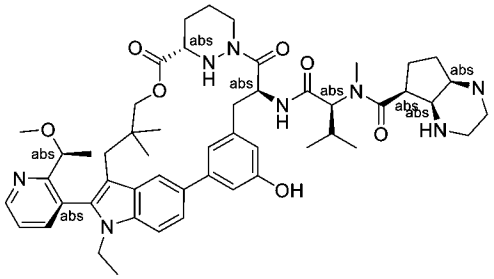
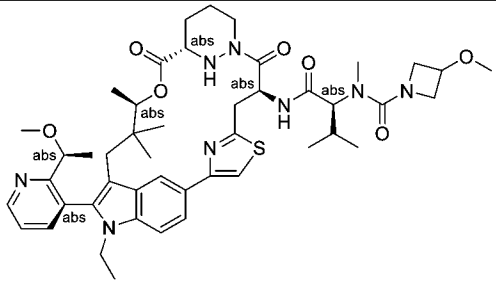
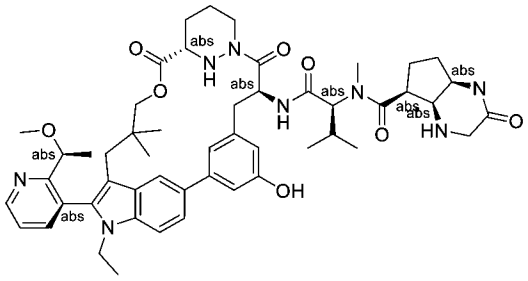
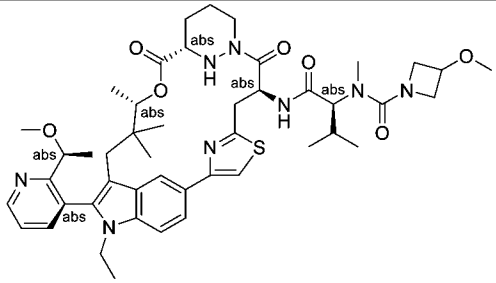
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 135 |  | AB 226 |  |
| AB 137 |  | AB 227 |  |
| AB 138 |  | AB 228 |  |
| AB 139 |  | AB 229 |  |
| AB 141 |  | AB 230 |  |
| AB 143 |  | AB 231 |  |

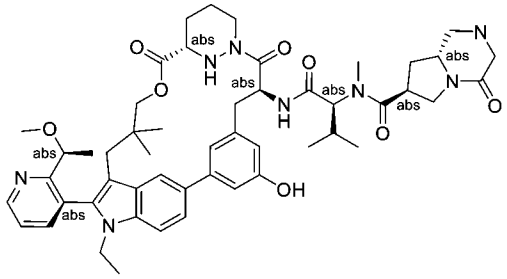
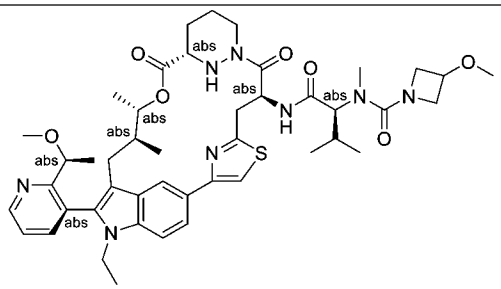
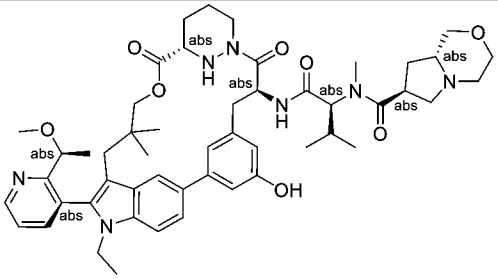
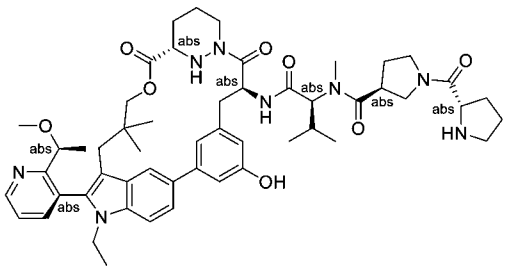
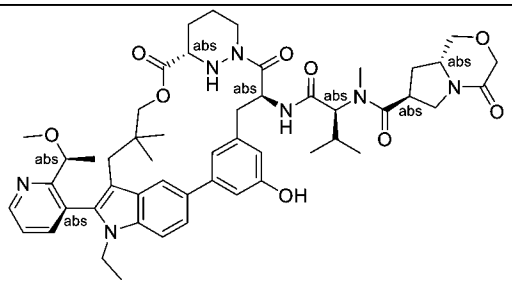
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 144 |  | AB 232 |  |
| AB 145 |  | AB 233 |  |
| AB 146 |  | AB 234 |  |
| AB 147 |  | AB 235 |  |
| AB 148 |  | AB 236 |  |
| AB 149 |  | AB 237 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 150 |  | AB 238 |  |
| AB 151 |  | AB 239 |  |
| AB 152 |  | AB 240 |  |
| AB 153 |  | AB 241 |  |
| AB 154 |  | AB 242 |  |
| AB 155 |  | AB 243 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 156 |  | AB 244 |  |
| AB 157 |  | AB 245 |  |
| AB 158 |  | AB 246 |  |
| AB 159 |  | AB 247 |  |
| AB 160 |  | AB 248 |  |
| AB 161 |  | AB 249 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 162 |  | AB 250 |  |
| AB 163 |  | AB 251 |  |
| AB 164 |  | AB 252 |  |
| AB 165 |  | AB 253 |  |
| AB 166 |  | AB 254 |  |
| AB 167 |  | AB 255 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 168 |  | AB 256 |  |
| AB 169 |  | AB 257 |  |
| AB 170 |  | AB 258 |  |
| AB 171 |  | AB 259 |  |
| AB 172 |  | AB 260 |  |
| AB 173 |  | AB 261 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| AB 174 |  | AB 262 |  |
| AB 175 |  | AB 263 |  |
| AB 176 |  | | |

【0222】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

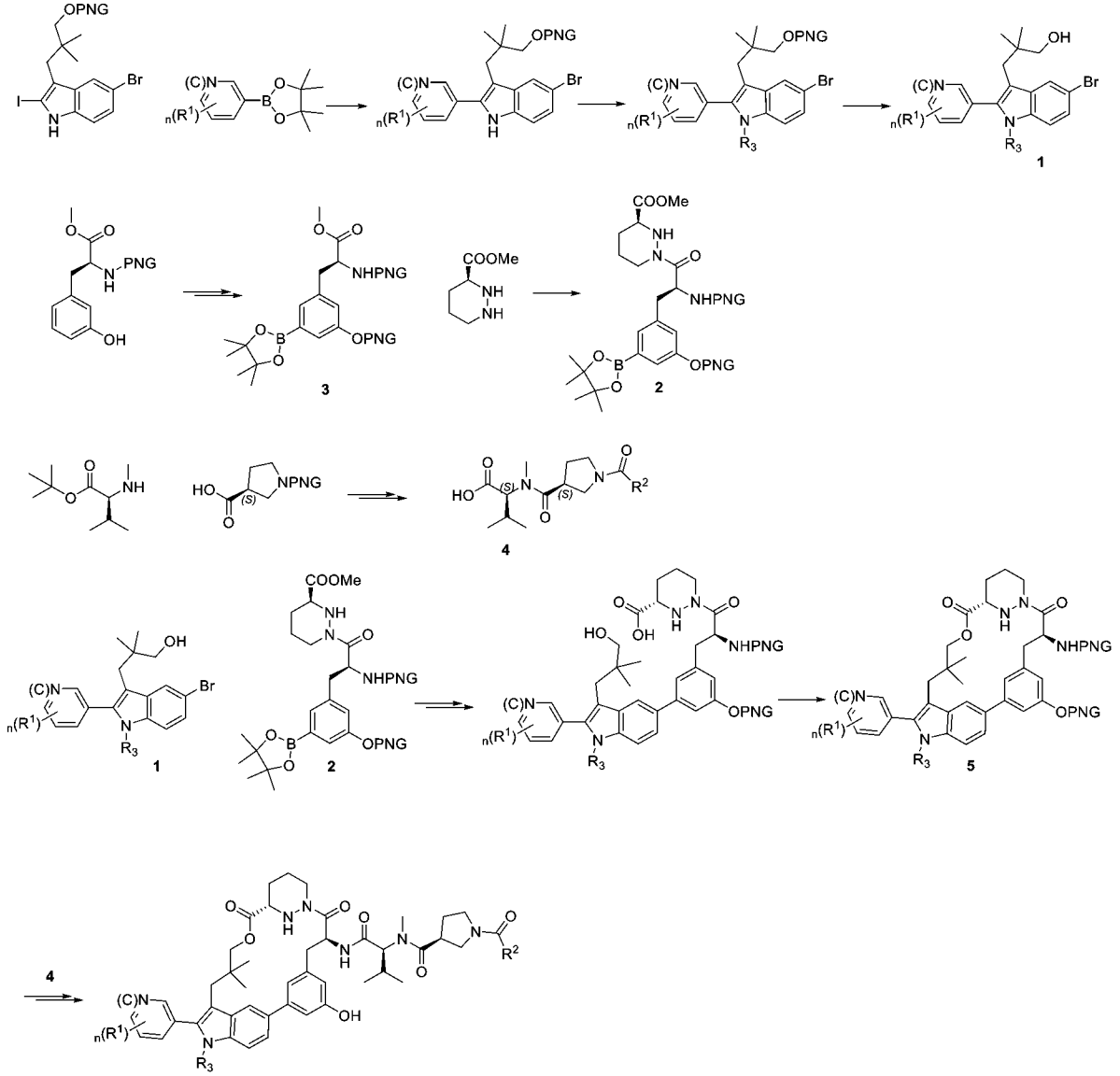
【0223】　本文所闡述之化合物可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0224】　本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案及 WO 2021/091956 中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)以下方案中所闡述或如 WO 2021/091956 中所闡述之彼等方法。

【0225】　本文中表 A1 之化合物係使用本文所揭示之方法製備，或使用本文所

揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。表 A2 之化合物可使用本文所揭示之方法製備，或可使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

**方案 A1.** 大環酯之一般合成



【0226】　方案 A1 中概述大環酯之一般合成。經適當取代之芳基吲哚中間體(**1**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以三步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化及去保護反應。

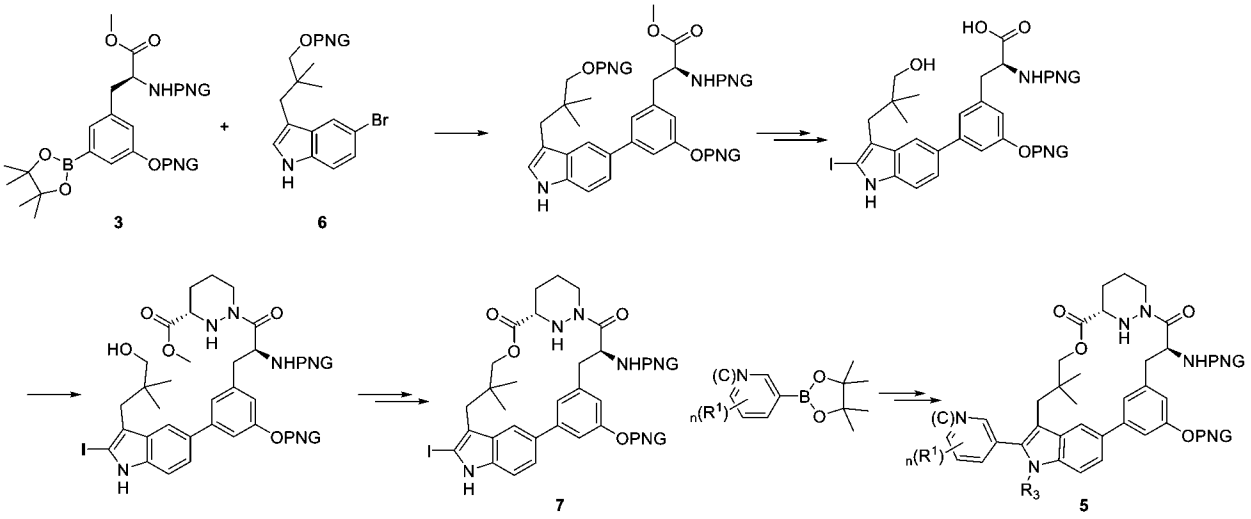
【0227】　胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)可以三步製備，包括保護、銥觸媒介導之硼基化及與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合。

【0228】　經適當取代之乙醯基吡咯啶-3-羰基-N-甲基-L-纈胺酸(**4**)可藉由使 L-

纈胺酸甲基酯與經保護之(*S*)-吡咯啶-3-甲酸偶合、之後去保護、與經適當取代之羧酸偶合及水解步驟來製得。

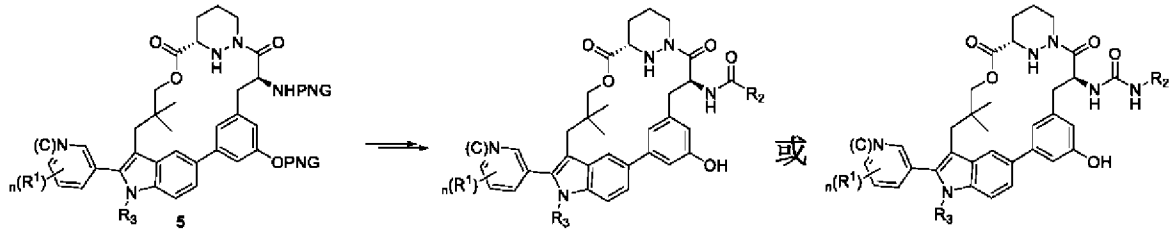
【0229】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)與中間體(**1**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**5**)。去保護且與經適當取代之乙醯基吡咯啶-3-羰基-N-甲基-L-纈胺酸(**4**)偶合產生大環產物。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(AI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用本文實例部分中所例示之方法。

**方案 A2.** 大環酯之替代性一般合成



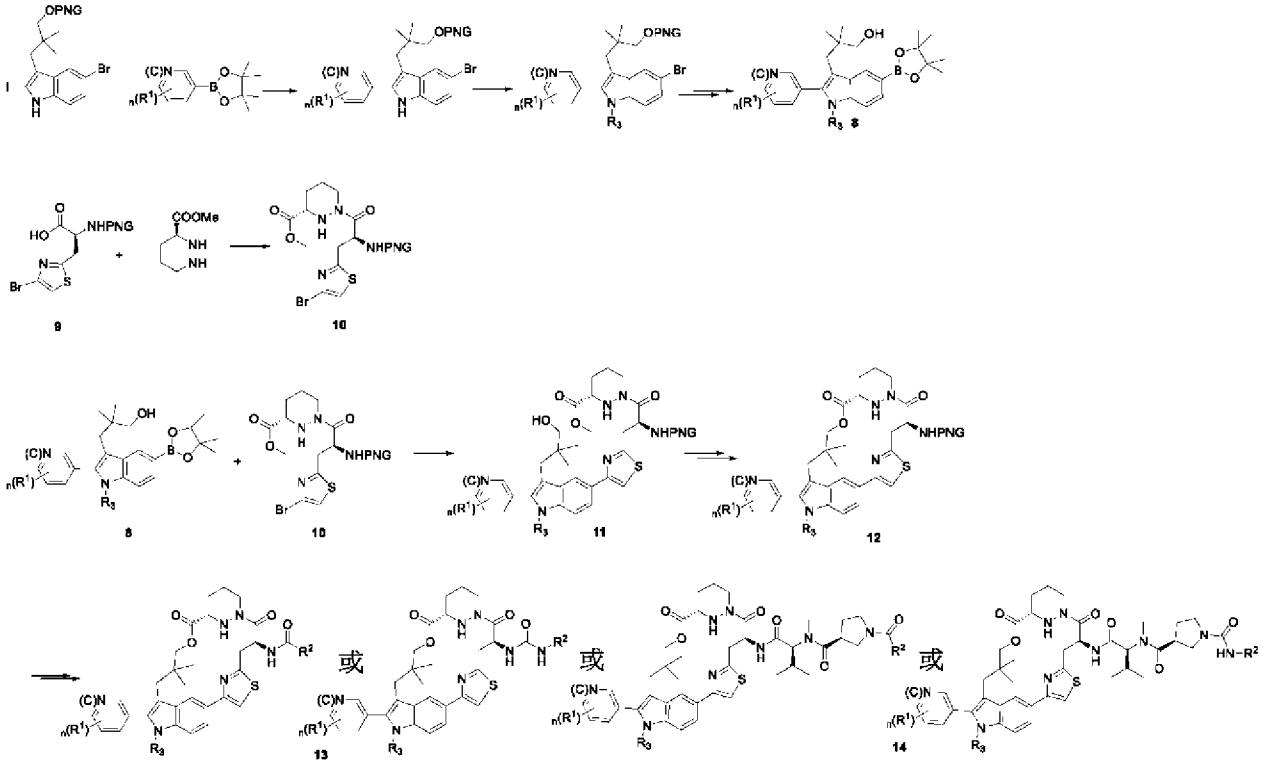

【0230】　或者，大環酯可如方案 2 中所闡述來製備。經適當保護之溴-吲哚基(**6**)可在 Pd 觸媒存在下與硼酸酯(**3**)偶合，之後進行碘化、去保護及酯水解。隨後與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合，之後進行水解及大環內酯化可產生碘中間體(**7**)。在 Pd 觸媒存在下與經適當取代之硼酸酯偶合且進行烷基化可產生完全保護之大環(**5**)。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(AI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用本文實例部分中所例示之方法。

**方案 A3.** 大環酯之一般合成



【0231】　或者，可使完全保護之大環(**5**)去保護且與經適當取代之偶合搭配物偶合並去保護，產生大環產物。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(AI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用本文實例部分中所例示之方法。

**方案 A4.** 大環酯之一般合成



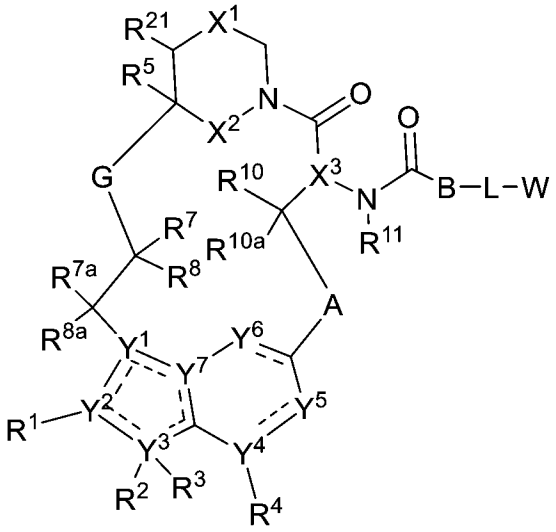
【0232】　方案 A4 中概述大環酯之替代性一般合成。經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以四步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化、去保護及鈀介導之硼基化反應。

【0233】　胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)可經由使(S)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(**9**)與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合來製備。

【0234】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)與經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**11**)。去保護且與經適當取代之羧酸(或其他偶合搭配物)或中間體 **4** 偶合可產生大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **13** 或 **14**。

【0235】　另外，本揭示案之化合物可使用下文實例中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於) WO 2021/091956 中所闡述之彼等方法。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(AI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用本文實例部分中所例示之方法。

【0236】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 BI 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：




式 BI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在；為-CH($R^9$)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$及$R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^9$為H、F、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基，或

$R^9$及L與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至14員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基；或

$R^9$及$R^{9'}$與其所連接之原子組合形成3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；

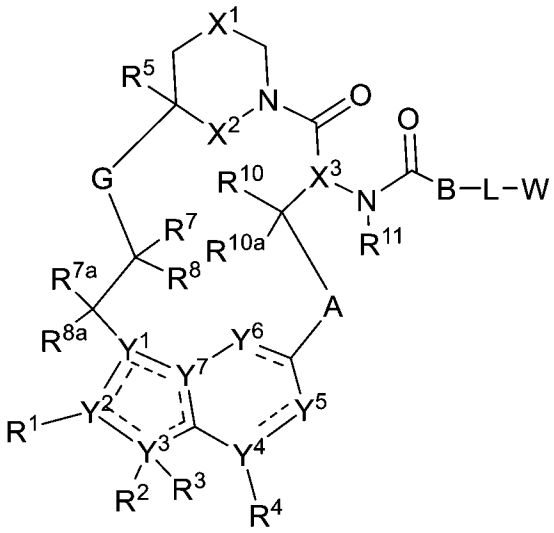
$R^{11}$為氫或$C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{21}$為氫或$C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。

【0237】　在式BI之一些實施例中，$R^9$為H、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基。

【0238】　在式BI之一些實施例中，$R^{21}$為氫。

【0239】　在一些實施例中，本文提供具有式 BIa 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BIa

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7a}$及$R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基，或

$R^9$及L與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至14員雜環烷基；

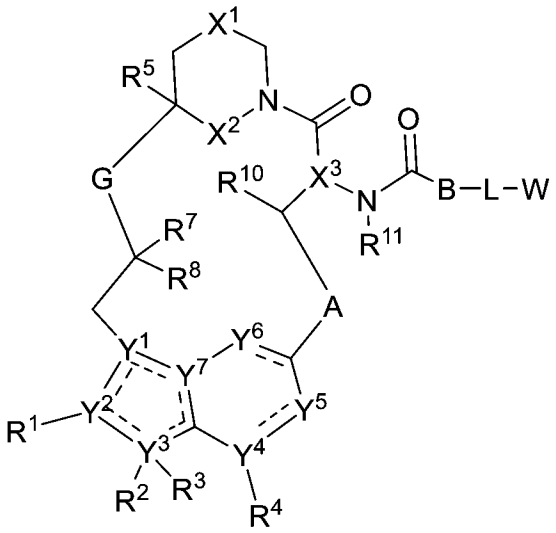
$R^{9'}$為氫或視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基；

$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0240】 在一些實施例中，本揭示案係關於結構式 BIb 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BIb

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

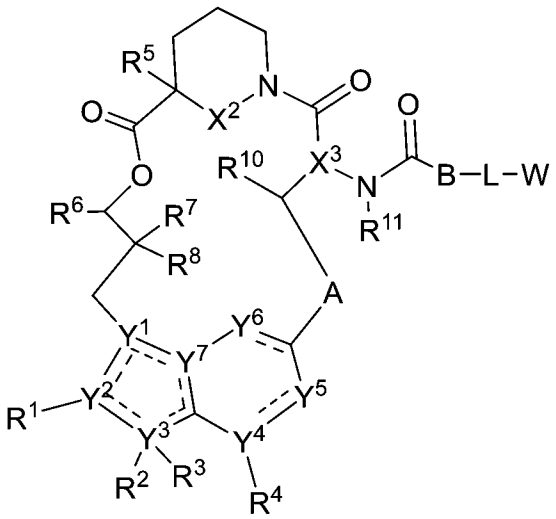
$R^9$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{11}$為氫或$C_1$-$C_3$烷基。

【0241】　在式BI及其子式之一些實施例中，G為視情況經取代之$C_1$-$C_4$伸雜烷基。

【0242】　在一些實施例中，提供具有式BIc結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BIc

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之

3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

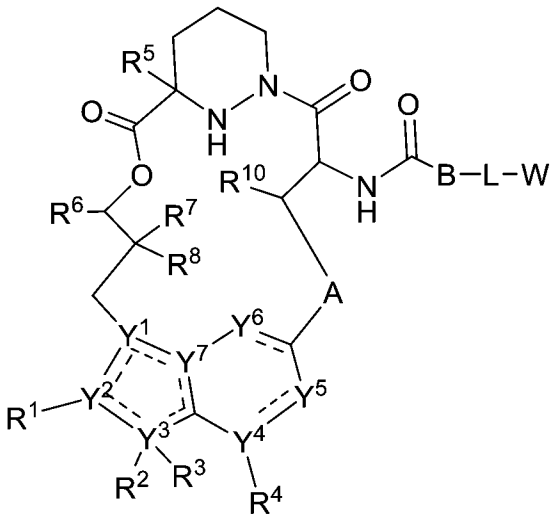
$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基。

【0243】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^2$為 NH。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^3$為 CH。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為氫。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為 $C_1$-$C_3$烷基。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$為甲基。

【0244】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BId 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BId

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、S(O)$_2$R’或 S(O)$_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情

況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

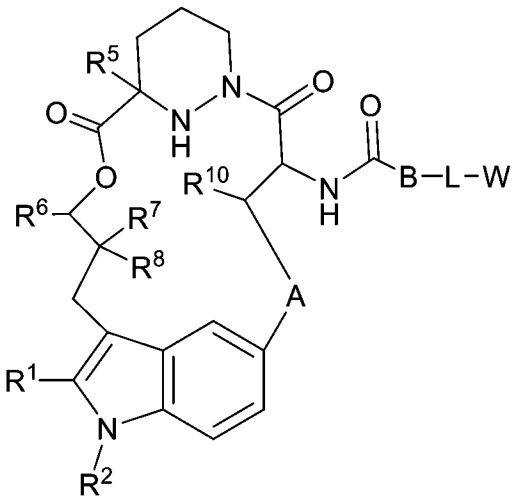
$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$R^{10}$ 為氫、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0245】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。在一些實施例中，$X^1$ 為亞甲基。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^1$ 為經 $C_1$-$C_6$ 烷基或鹵素取代之亞甲基。在一些實施例中，$X^1$ 為-CH(Br)-。在一些實施例中，$X^1$ 為-CH($CH_3$)-。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為氫。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基。在一些實施例中，$R^5$ 為甲基。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^4$ 為 C。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^4$ 為氫。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^5$ 為 CH。

【0246】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^6$ 為 CH。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^1$ 為 C。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^2$ 為 C。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^3$ 為 N。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 不存在。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$Y^7$ 為 C。

【0247】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BIe 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BIe

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之$C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或$C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成$C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

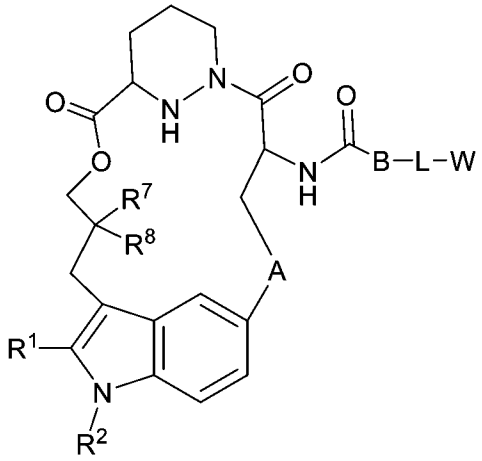
$R^9$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；且

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基。

【0248】　在式BI及其子式之一些實施例中，$R^6$為氫。在一些實施例中，$R^2$為氫、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視

情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基。在一些實施例中，$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基。在一些實施例中，$R_2$ 為氟烷基。在一些實施例中，$R^2$ 為乙基。在一些實施例中，$R_2$ 為-$CH_2CF_3$。在一些實施例中，$R_2$ 為 $C_2$-$C_6$ 炔基。在一些實施例中，$R_2$ 為-CHC≡CH。在一些實施例中，$R_2$ 為-$CH_2C{\equiv}CCH_3$。在一些實施例中，$R^7$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基。在一些實施例中，$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基。在一些實施例中，$R^8$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基。在一些實施例中，$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0249】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BIf 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 BIf

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況

經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

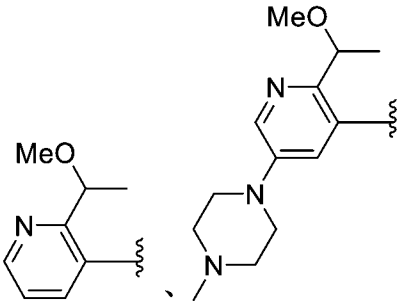
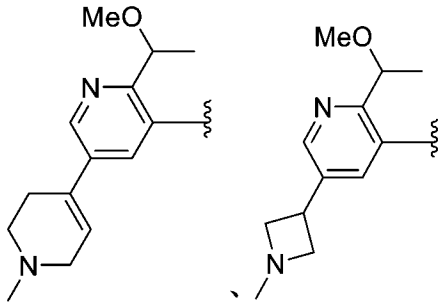
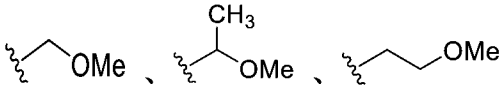
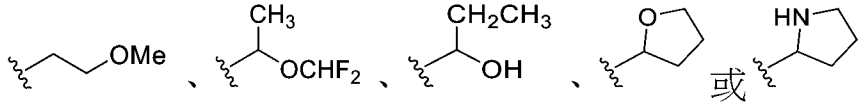
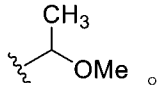
$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

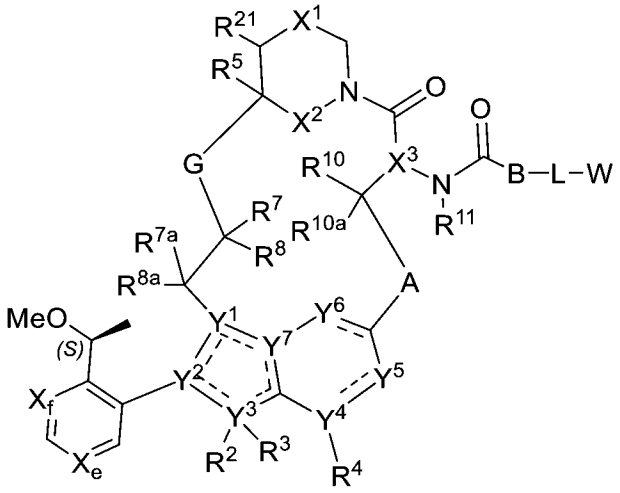
$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0250】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 6 員環烯基或視情況經取代之 6 員雜芳基。

【0251】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R_1$ 為  、  ，在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^{12}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。在一些實施例中，$R^{12}$ 為  、  或  。在一些實施例中，$R^{12}$ 為

【0252】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BVI 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BVI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在；為-CH($R^9$)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取

代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為 H、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；或

$R^9$ 及 $R^{9'}$ 與其所連接之原子組合形成 3 員至 6 員環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

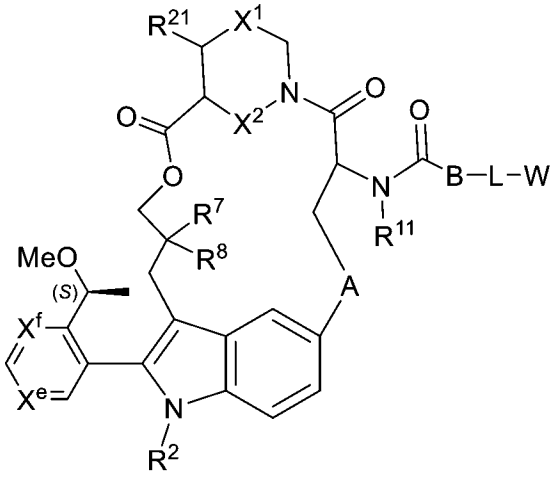
$R^{10a}$ 為氫或鹵基；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{21}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基(例如甲基)；且

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH。

【0253】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BVIa 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BVIa

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 氟烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

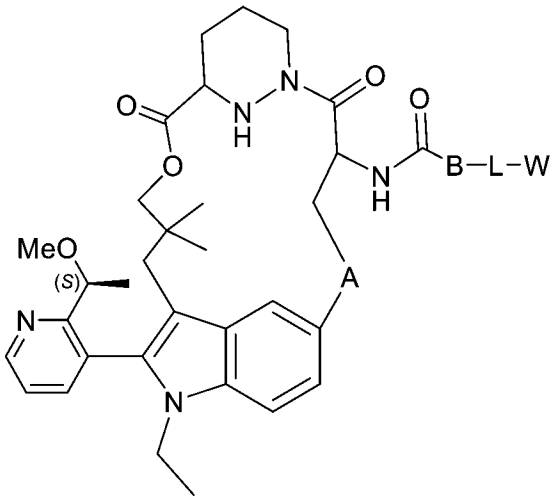
$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{21}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0254】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0255】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BVIb 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 BVIb

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；

或 5 員至 6 員伸雜芳基；

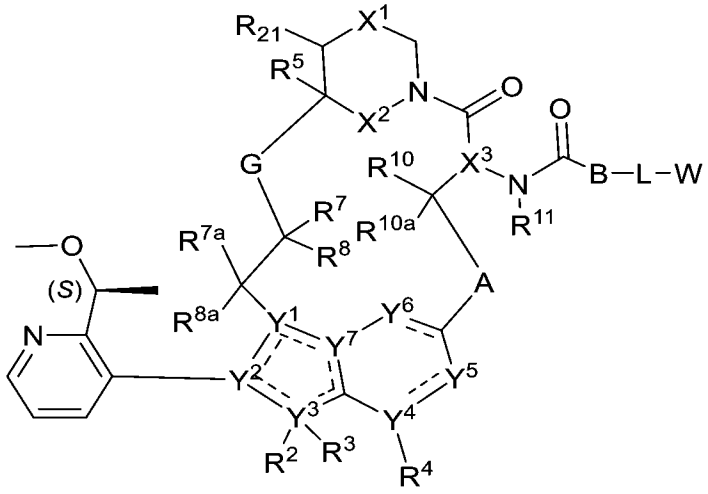
$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

L 不存在或為連接體；且

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜。

【0256】　在式 BI 或其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 6 員伸芳基。

【0257】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BVIc 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 BVIc

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 不存在；為-CH($R^9$)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取

代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮、鹵乙醯基或炔基砜；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及 $R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$及 $R^8$與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$及 $R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為 H、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；或

$R^9$及 $R^{9'}$與其所連接之原子組合形成 3 員至 6 員環烷基或 3 員至 6 員雜環烷基；

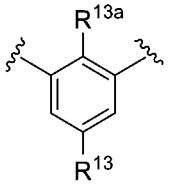
$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；

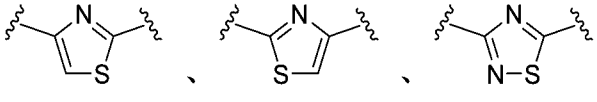
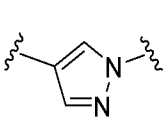
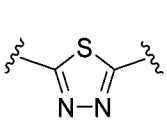
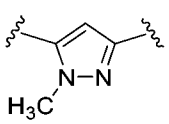
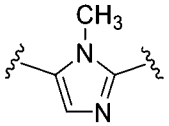
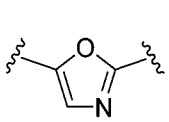
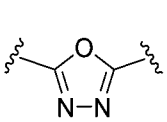
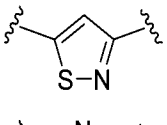
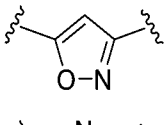
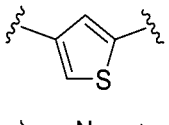
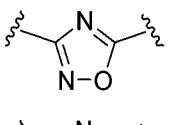
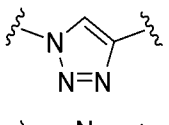
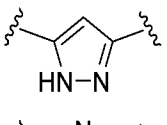
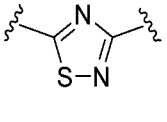
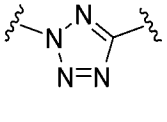
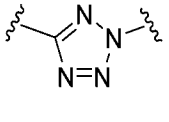
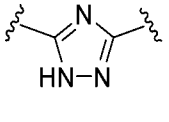
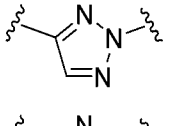
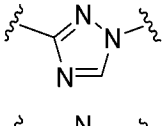
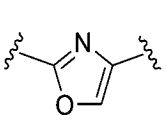
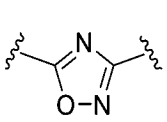
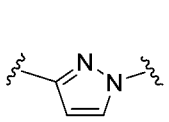
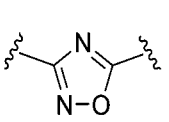
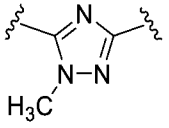
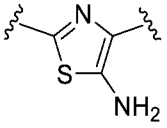
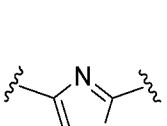
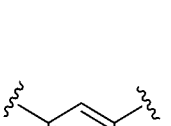
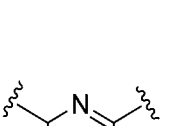
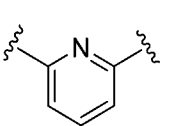
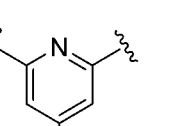
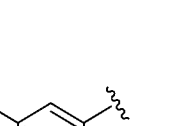
$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基；且

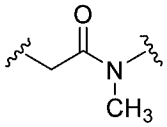
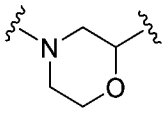
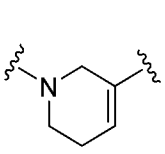
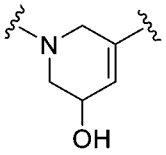
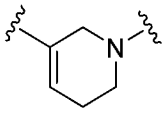
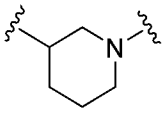
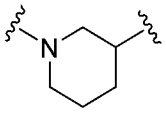
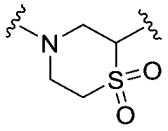
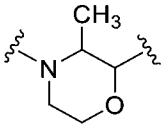
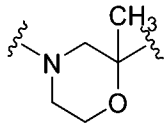
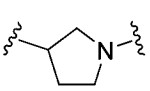
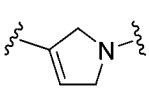
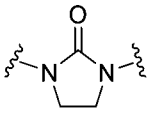
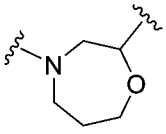
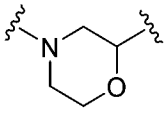
$R^{21}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。

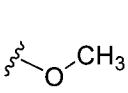
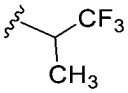
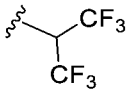
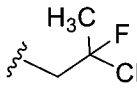
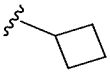
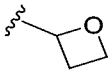
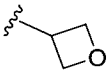
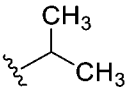
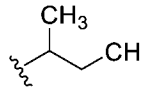
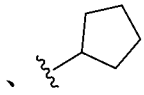
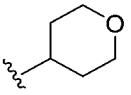
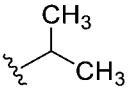
【0258】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，A 具有如下結構：

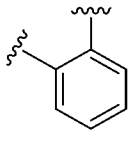


其中 $R^{13}$為氫、鹵基、羥基、胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基；且 $R^{13a}$為氫或鹵基。在一些實施例中，$R^{13}$為氫。在一些實施例中，$R^{13}$及 $R^{13a}$各自為氫。在一些實施例中，$R^{13}$為羥基、甲基、氟或二氟甲基。

【0259】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基。在一些實施例中，A 為：  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

【0260】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基。在一些實施例中，A 為：  。在式 BI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基。在一些實施例中，A 為：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些實施例中，A 為  。

【0261】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，B 為-$CHR^9$-。在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^9$ 為 H、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。在一些實施例中，$R^9$ 為： 、 、 、 、 、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、或  。在一些實施例中，$R^9$ 為：  。在一些實施例中，$R^9$ 為 H、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0262】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，B 為視情況經取代之 6 員伸芳基。在一些實施例中，B 為 6 員伸芳基。在一些實施例中，B 為：  。

【0263】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^7$ 為甲基。

【0264】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^8$ 為甲基。

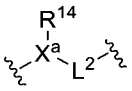
【0265】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，$R^{21}$ 為氫。

【0266】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體為式 BII 之結構：

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 BII

其中 $A^1$ 為連接體與 B 之間的鍵；$A^2$ 為 W 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；$R^N$ 為氫、視情況經取代之 $C_{1\text{-}4}$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或 1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- 連接至 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。在一些實施例中，連接體係非環狀連接體。在一些實施例中，連接體具有式 BIIa 之結構：



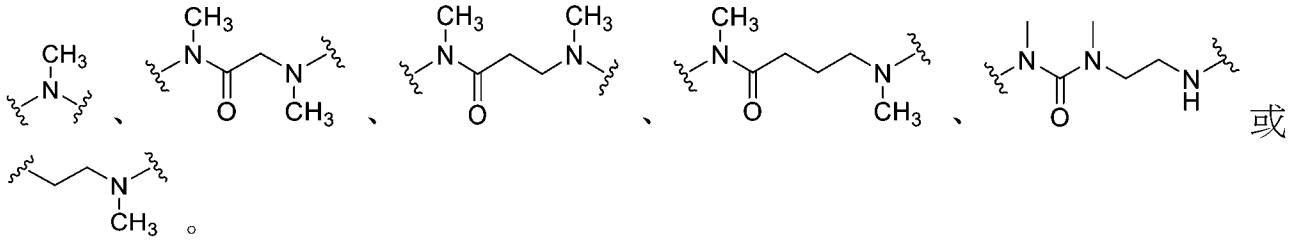
式 BIIa

其中 $X^a$ 不存在或為 N；

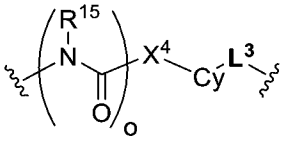
$R^{14}$ 不存在，為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$L^2$ 不存在，為 -$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基，其中存在 $X^a$、$R^{14}$ 或 $L^2$ 中之至少一者。在一些實施例中，連接體具有以下

結構：



【0267】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體係環狀部分或包含環狀部分。在一些實施例中，連接體具有式 BIIb 之結構：



式 BIIb

其中 o 為 0 或 1；

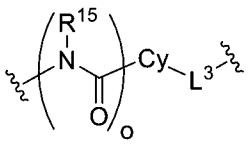
$R^{15}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基；

$X^4$ 不存在，為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基、O、$NCH_3$ 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；

Cy 為視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；且

$L^3$ 不存在，為-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基。

【0268】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有式 BIIb-1 之結構：



式 BIIb-1

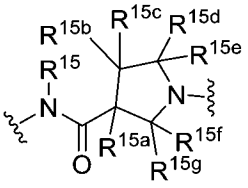
其中 o 為 0 或 1；

$R^{15}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基；

Cy 為視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；且

$L^3$ 不存在，為-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基。

【0269】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有式 BIIc 之結構：

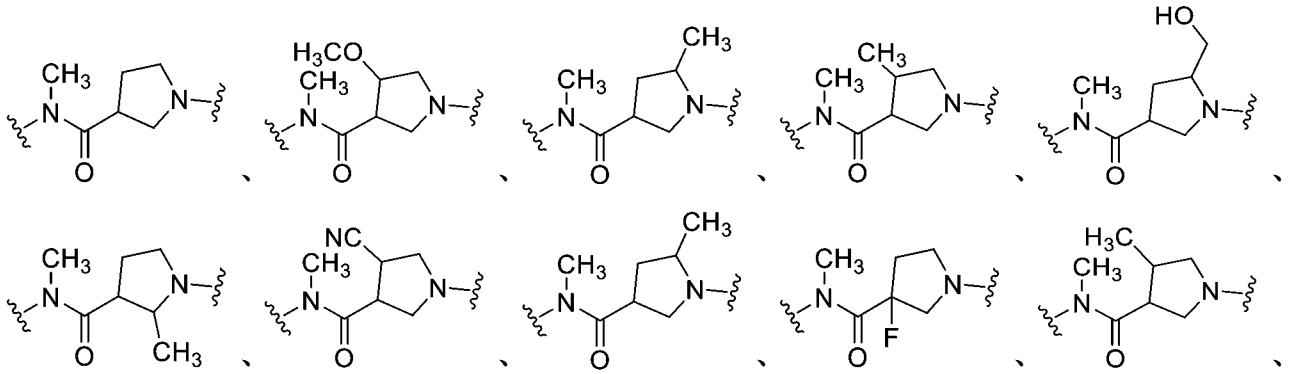


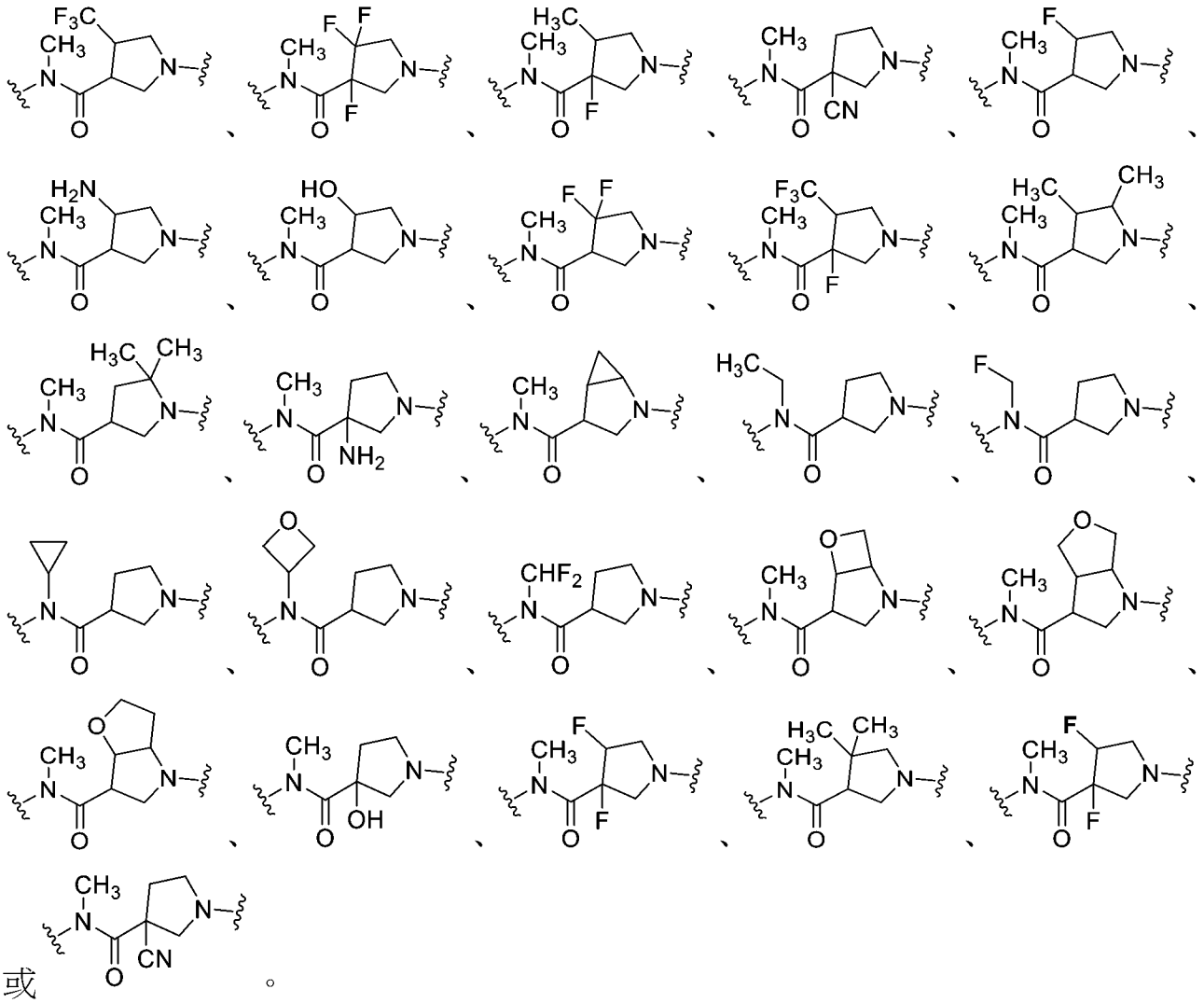
式 BIIc

其中 $R^{15}$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基；且

$R^{15a}$、$R^{15b}$、$R^{15c}$、$R^{15d}$、$R^{15e}$、$R^{15f}$ 及 $R^{15g}$ 獨立地為氫、鹵基、羥基、氰基、胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷氧基，或 $R^{15b}$ 及 $R^{15d}$ 與其所連接之碳組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基。

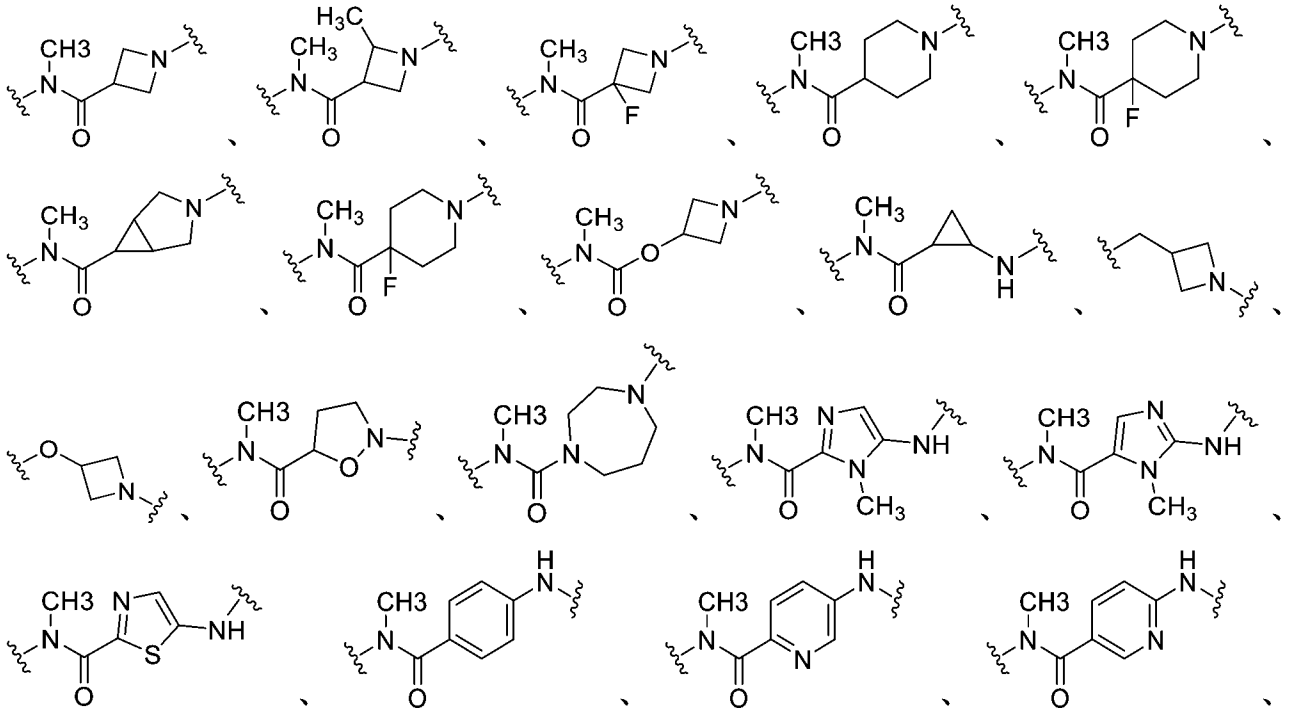
【0270】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有以下結構：

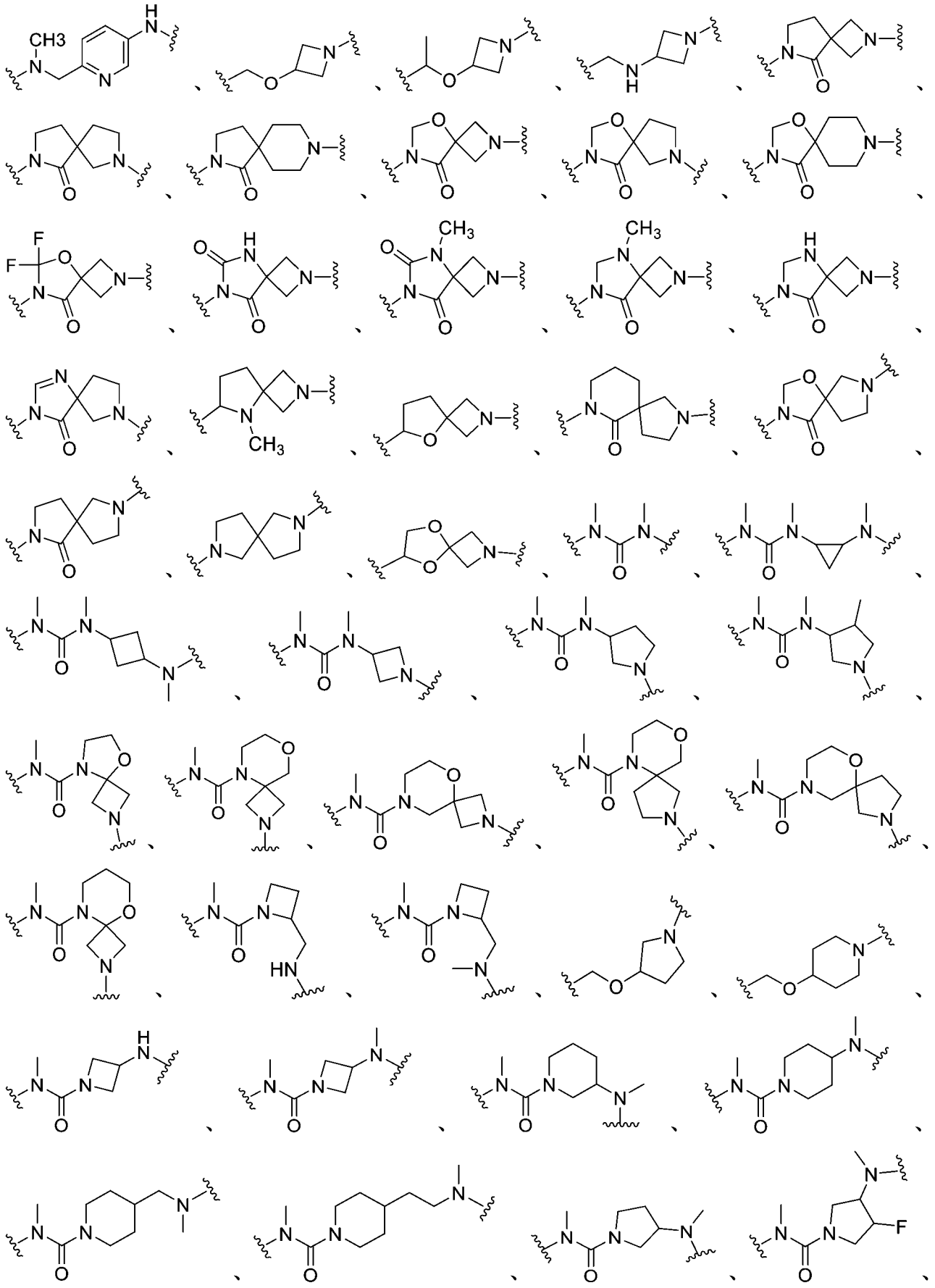


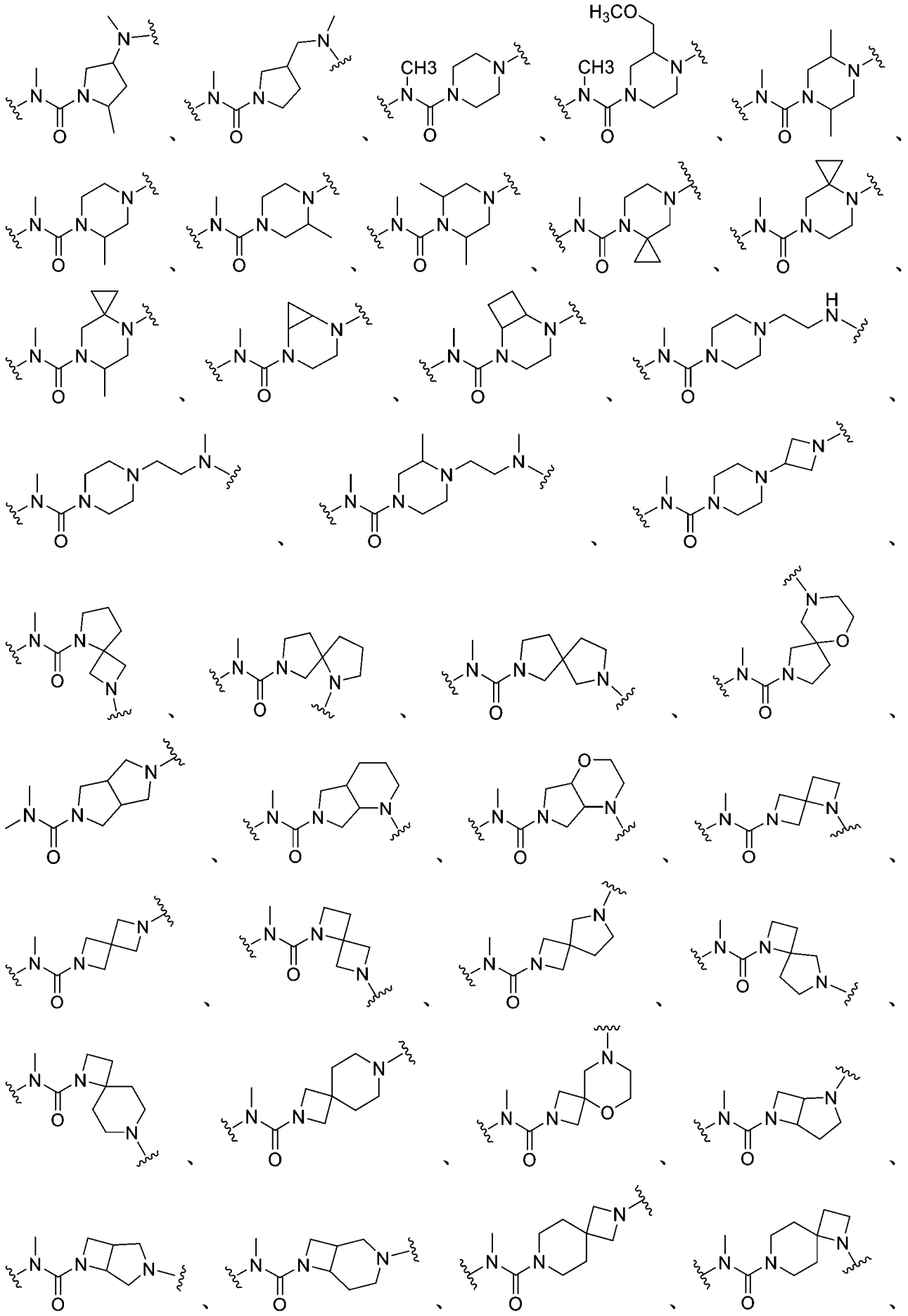


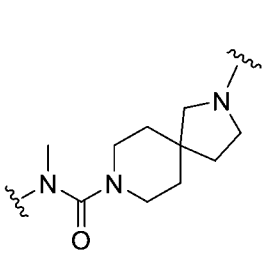
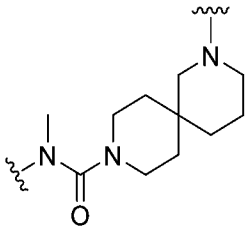
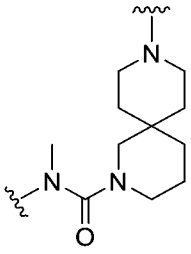
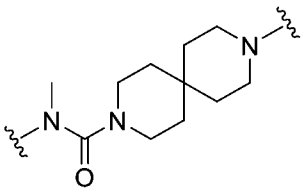
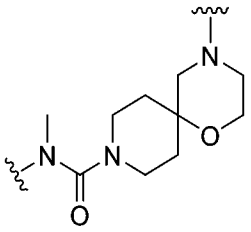
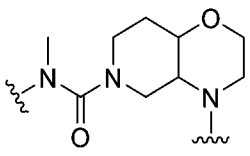
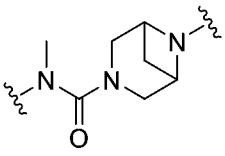
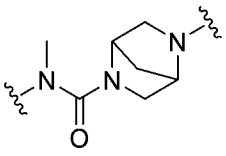
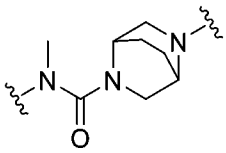
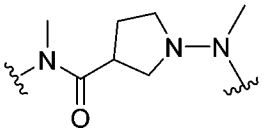
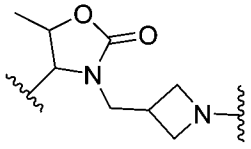
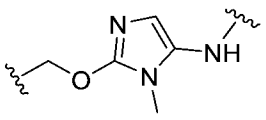
或 。

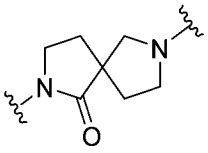
【0271】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有以下結構：

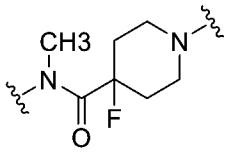




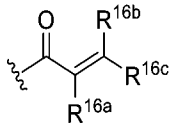


 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

【0272】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有結構  。

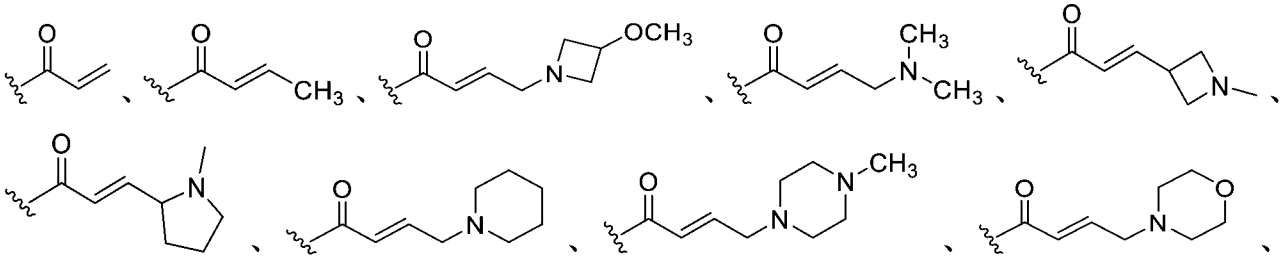
【0273】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，連接體具有結構  。

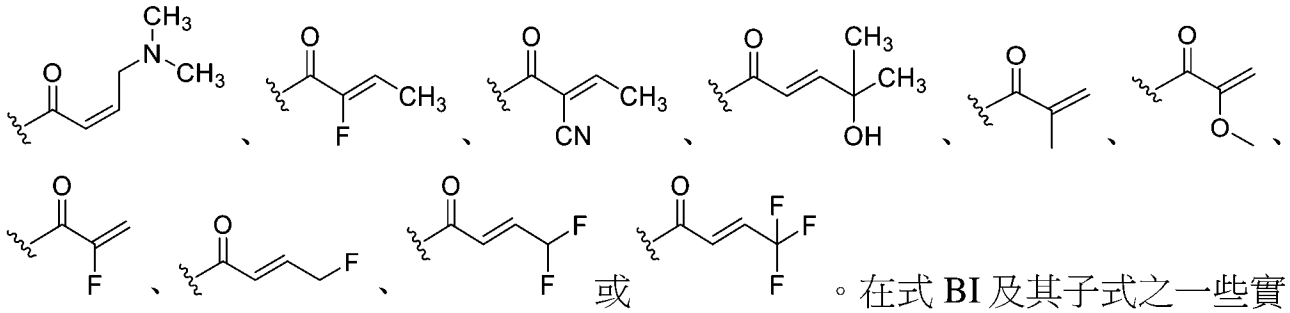
在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 為包含乙烯基酮之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 BIIIa 之結構：



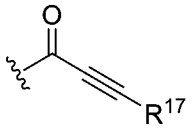
式 BIIIa

其中 $R^{16a}$、$R^{16b}$ 及 $R^{16c}$ 獨立地為氫、-CN、鹵素或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基：-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 為：



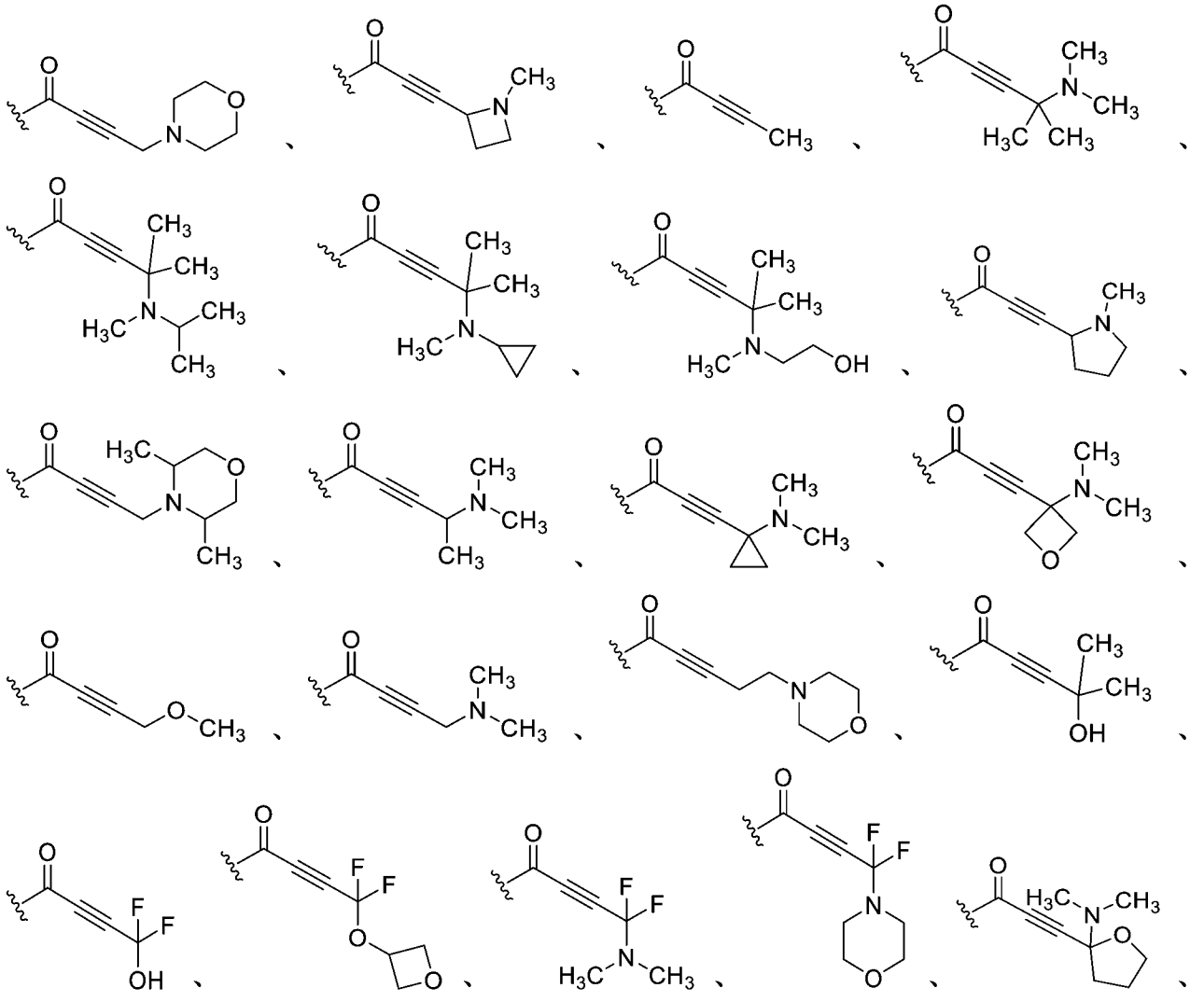


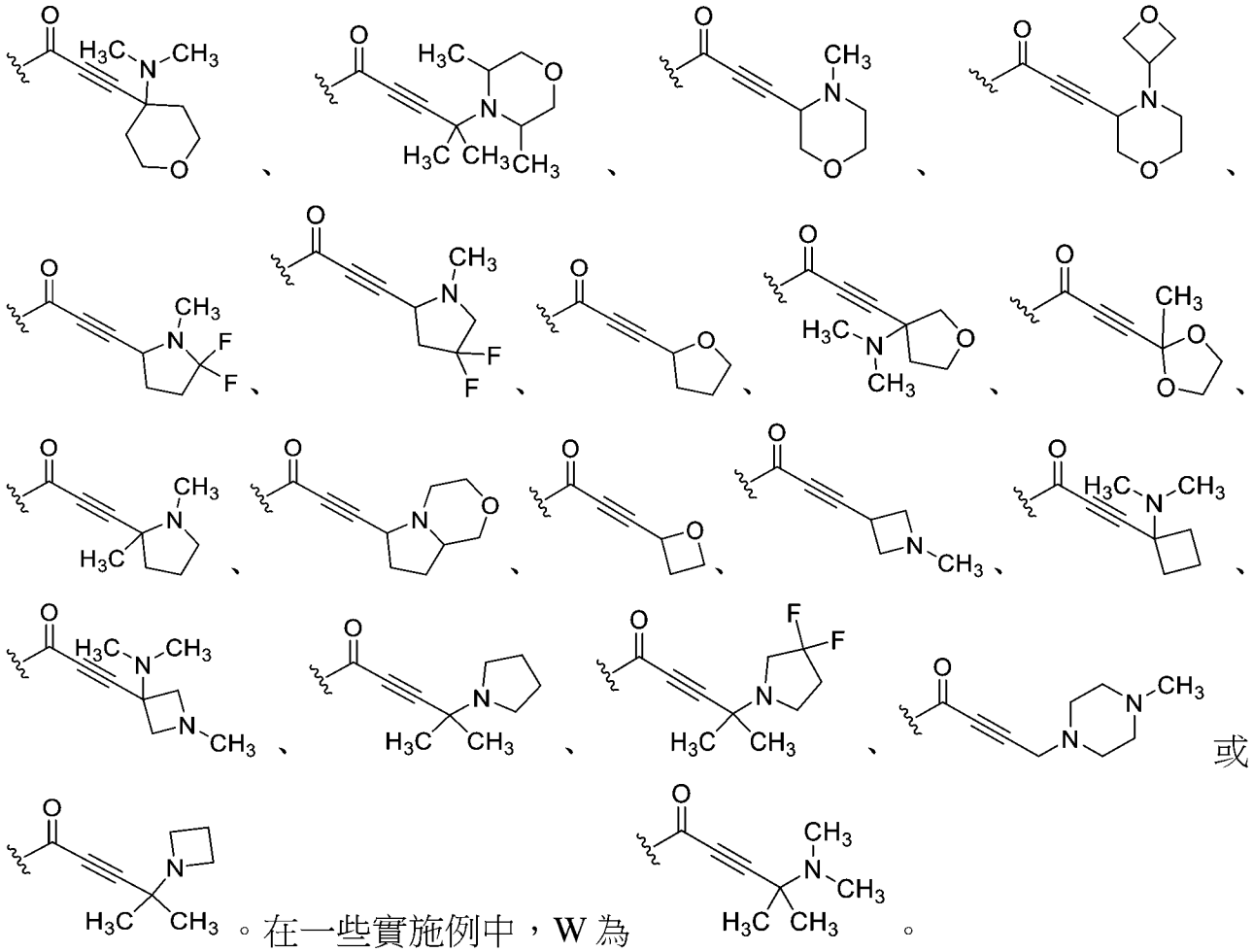
或 。在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 為包含炔酮之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 BIIIb 之結構：



式 BIIIb

其中 $R^{17}$ 為氫；視情況經一或多個獨立地選自-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基；或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 為：



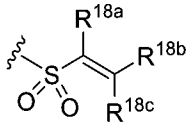


。在一些實施例中，W 為



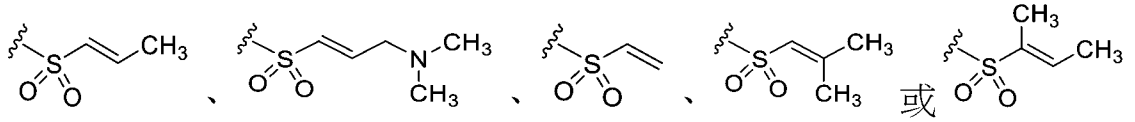
。

【0274】 在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 為包含乙烯基砜之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 BIIIc 之結構：

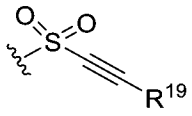


式 BIIIc

其中 $R^{18a}$、$R^{18b}$ 及 $R^{18c}$ 獨立地為氫、-CN 或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基：-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 為：

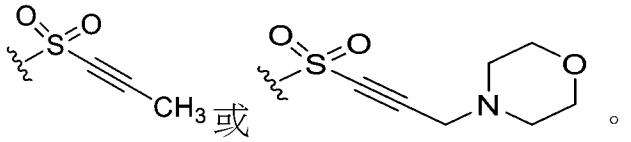


。在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 為包含炔基砜之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 BIIId 之結構：

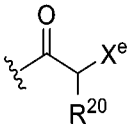


式 BIIId

其中 $R^{19}$ 為氫；視情況經一或多個獨立地選自-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基；或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 為：



【0275】　在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 具有式 BIIIe 之結構：



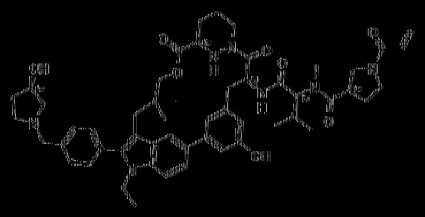
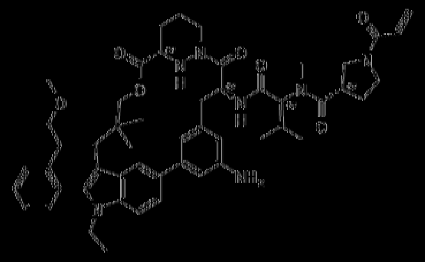
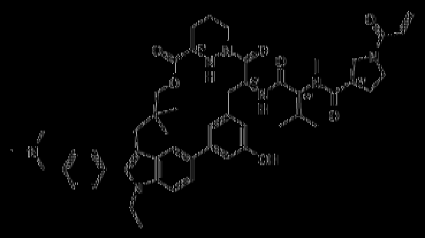
式 BIIIe

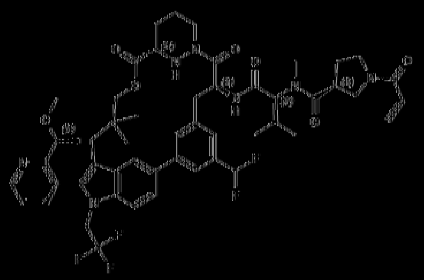
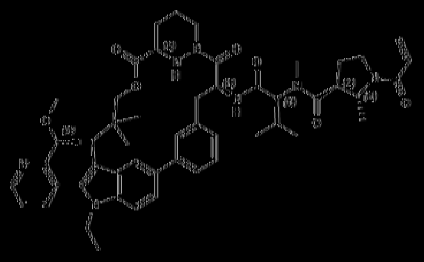
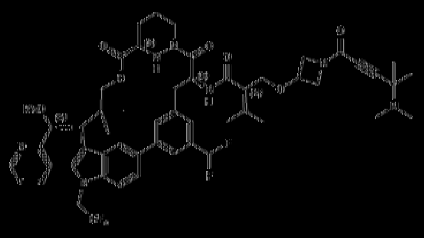
其中 $X^e$ 為鹵素；且

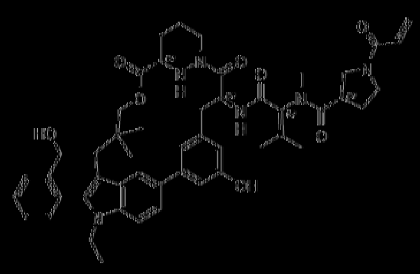
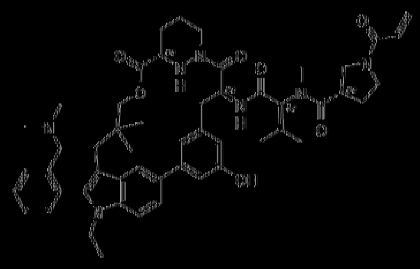
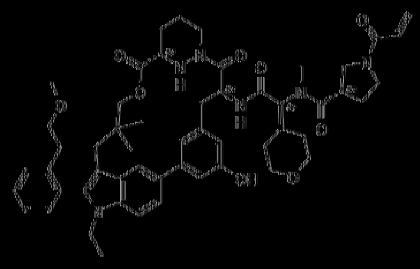
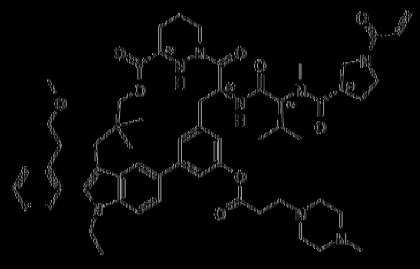
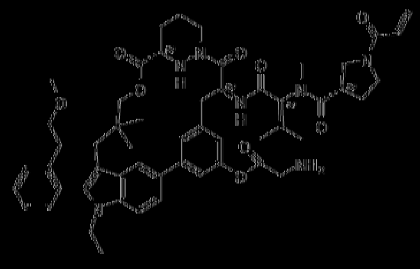
$R^{20}$ 為氫；-$C_1$-$C_3$ 烷基，其視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 為鹵乙醯基。在式 BI 及其子式之一些實施例中，W 不為鹵乙醯基。

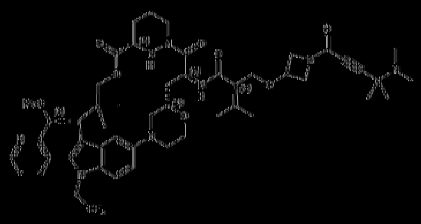
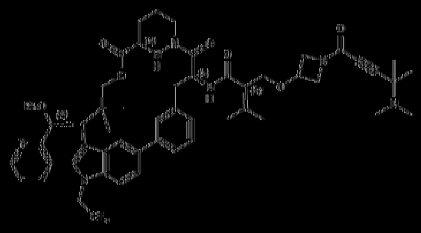
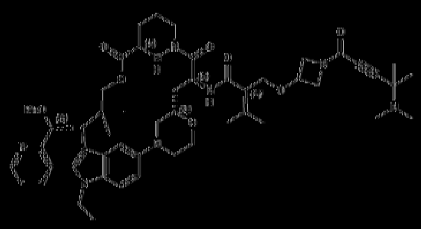
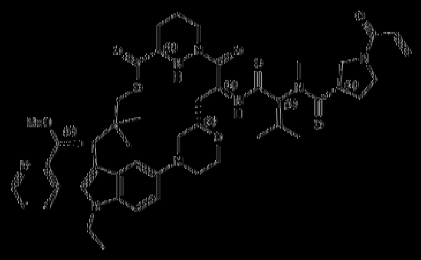
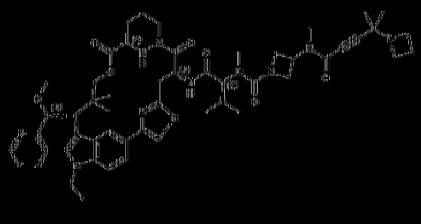
【0276】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 B1，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 B1，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

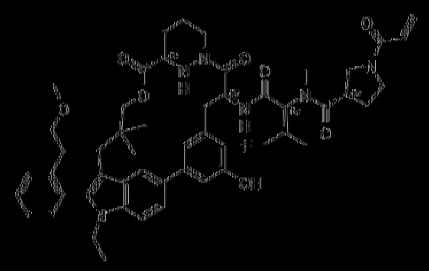
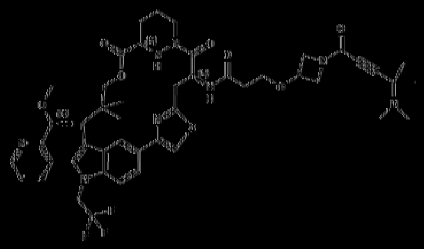
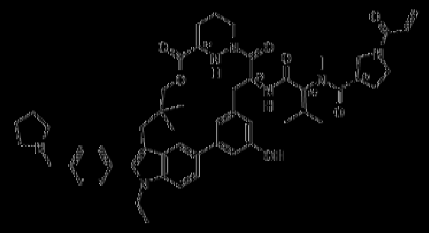
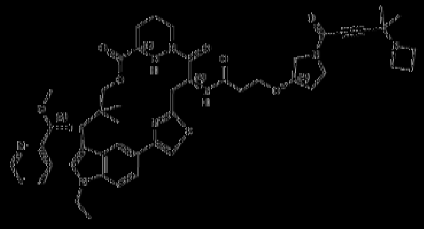
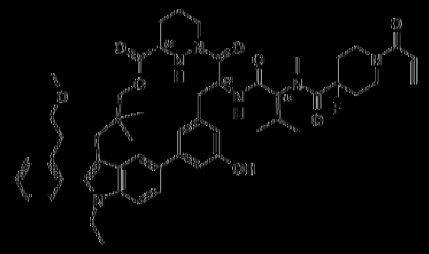
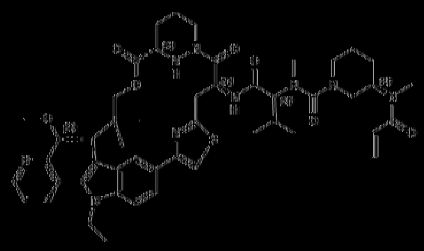
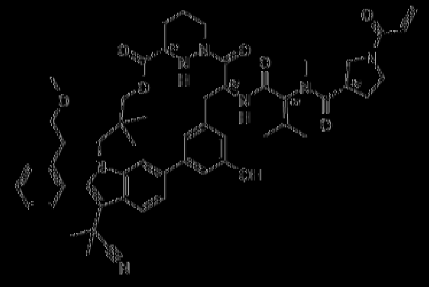
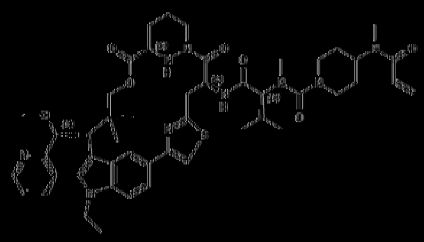
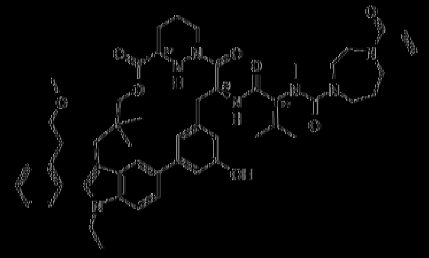
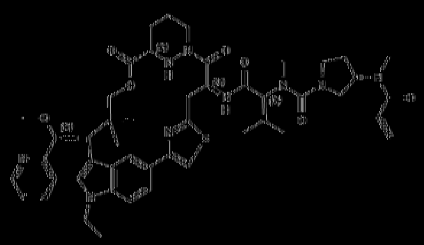
**表 B1：本發明之某些化合物**

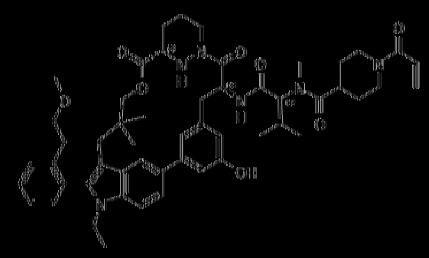
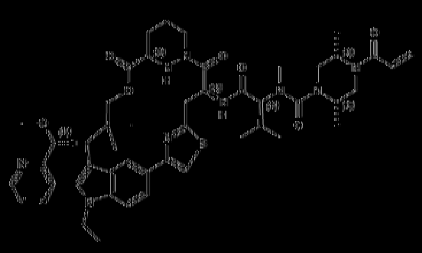
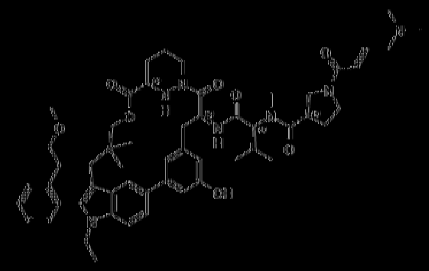
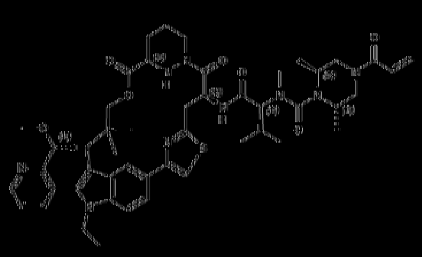
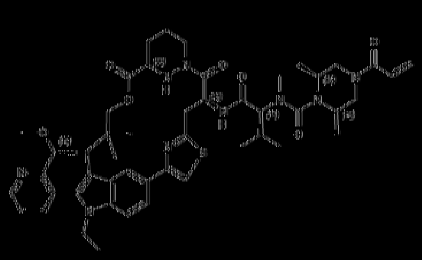
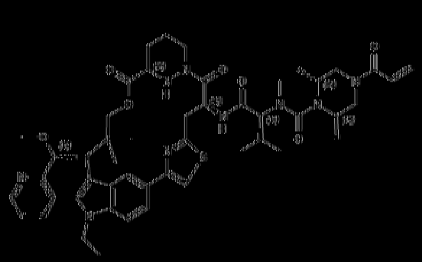
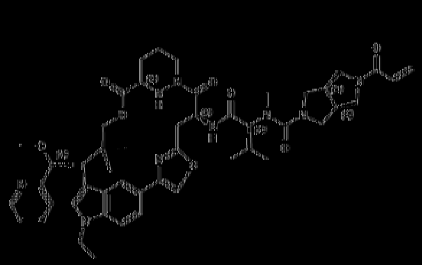
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 1 |  |
| EA 2 |  |
| EA 3 |  |

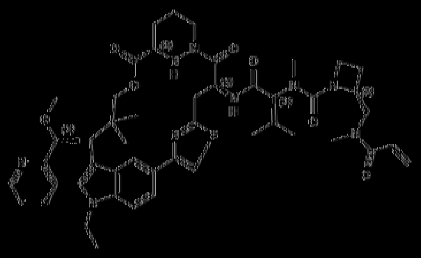
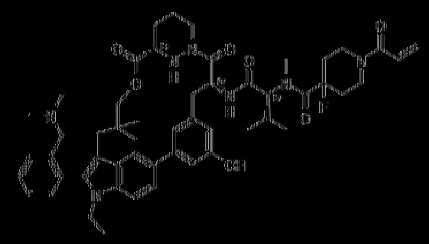
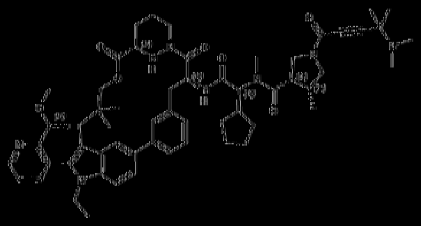
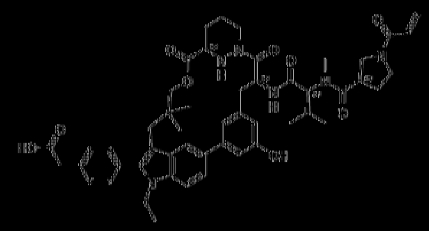
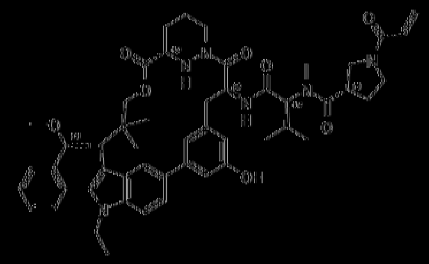
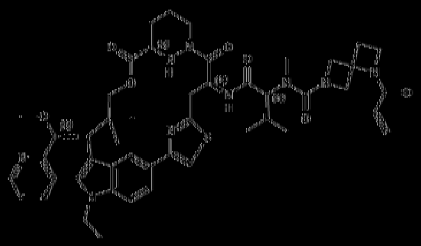
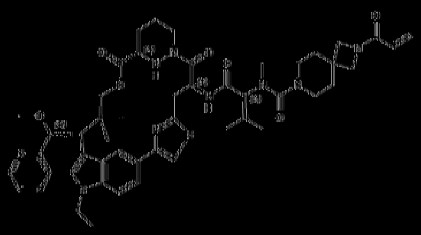
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 372 |  |
| EA 373 |  |
| EA 374 |  |

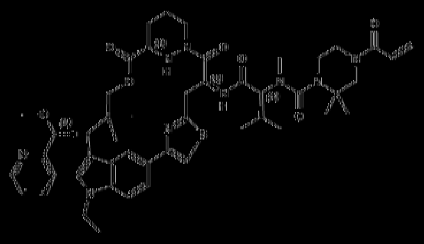
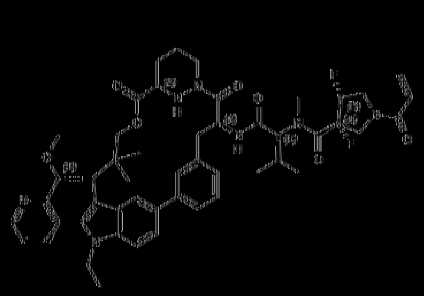
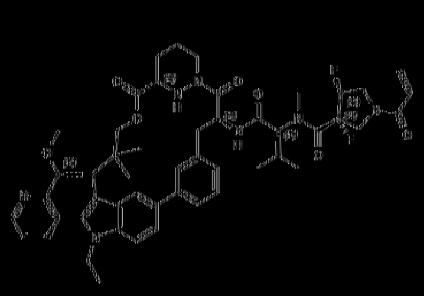
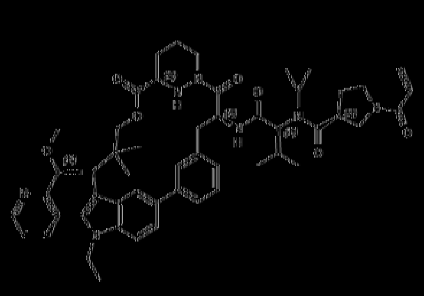
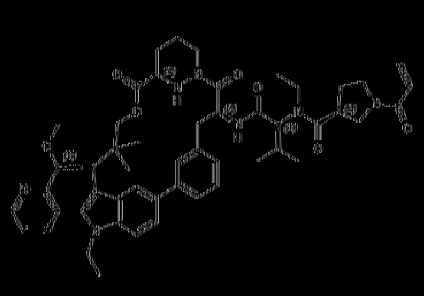
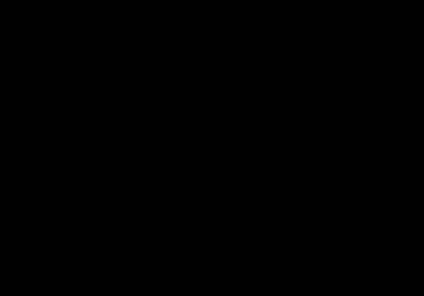
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA 4 |  |
| BA 5 |  |
| BA 6 |  |
| BA 7 |  |
| BA 8 |  |

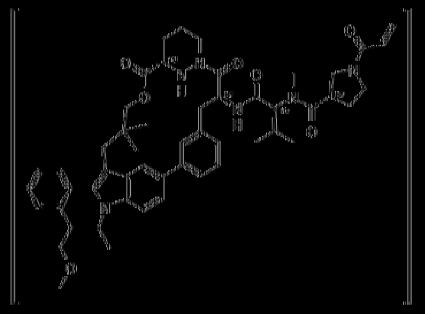
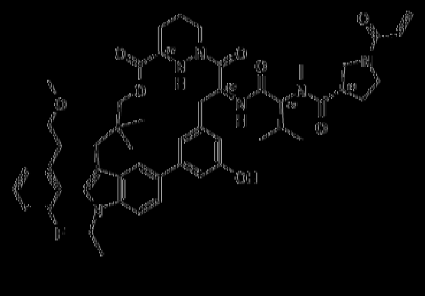
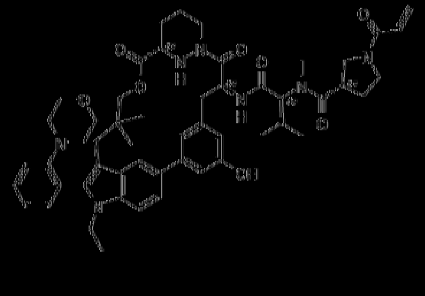
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA 375 |  |
| BA 376 |  |
| BA 377 |  |
| BA 378 |  |
| BA 379 |  |

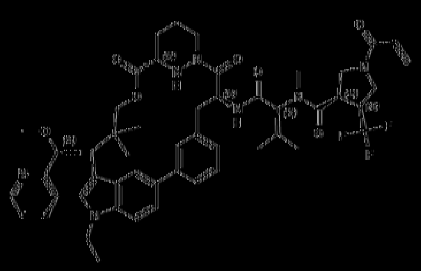
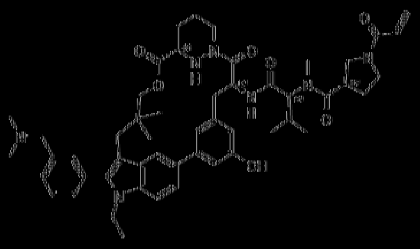
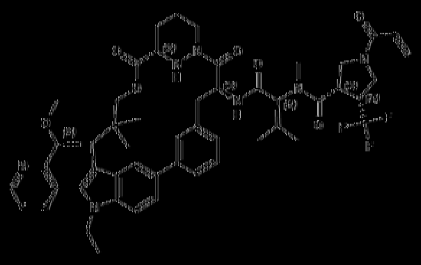
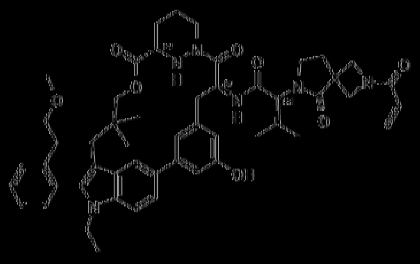
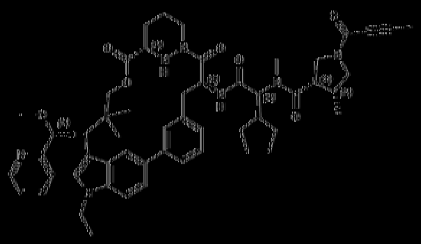
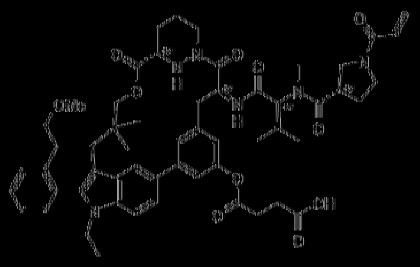
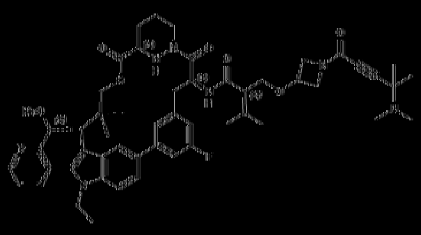
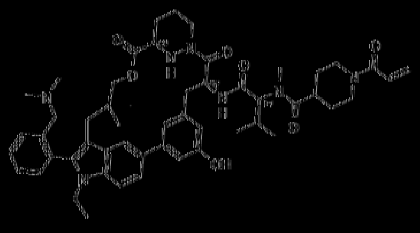
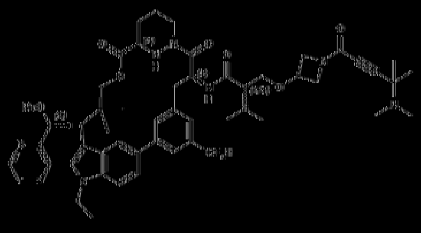
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 9 |  | EA 360 |  |
| EA 10 |  | EA 361 |  |
| EA 11 |  | EA 362 |  |
| EA 12 |  | EA 363 |  |
| EA 13 |  | EA 364 |  |

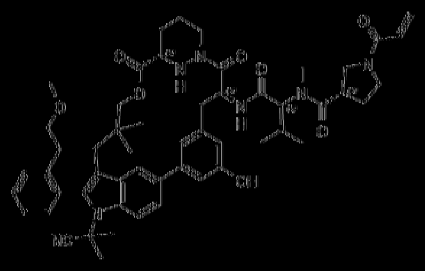
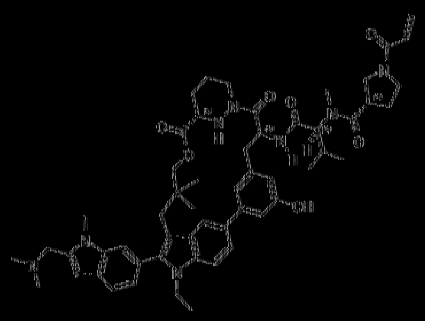
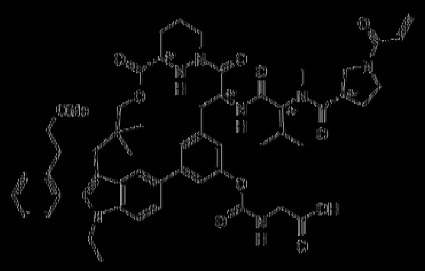
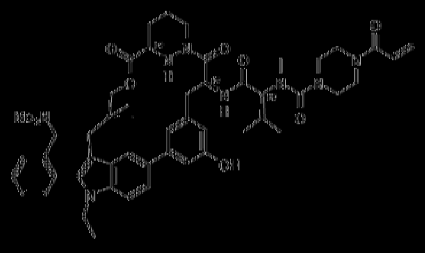
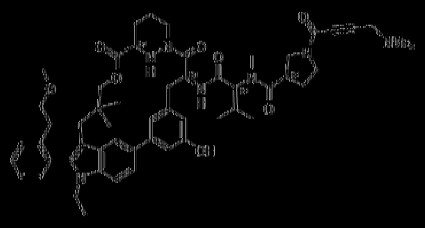
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA 14 |  | BA 365 |  |
| BA 15 |  | BA 366 |  |
| BA 16 | | BA 367 |  |
| BA 17 | | BA 368 |  |
| BA 18 | | BA 369 |  |

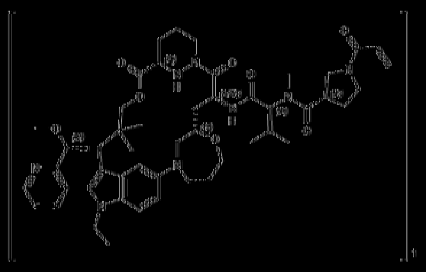
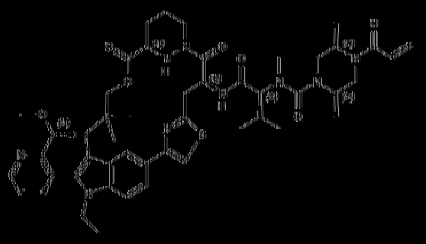
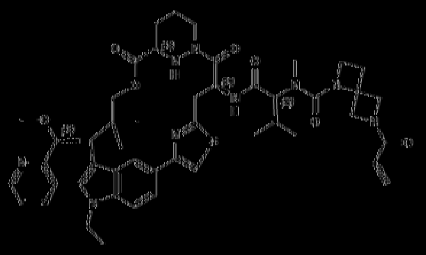
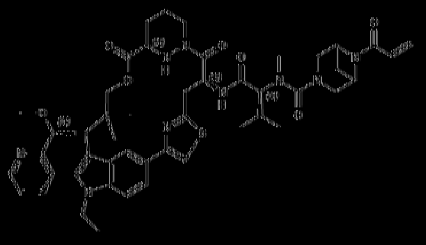
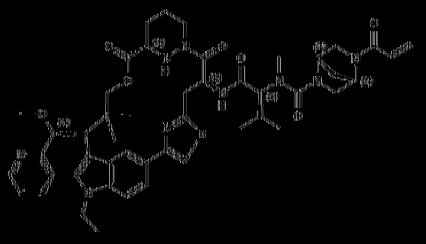
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA19 | | BA390 |  |
| BA20 |  | BA391 |  |
| BA21 |  | BA392 | |
| BA22 |  | BA393 |  |
| BA23 | | BA394 |  |

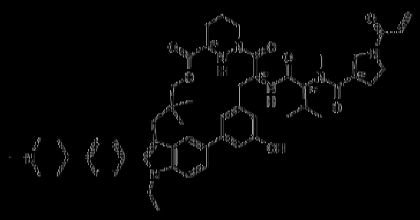
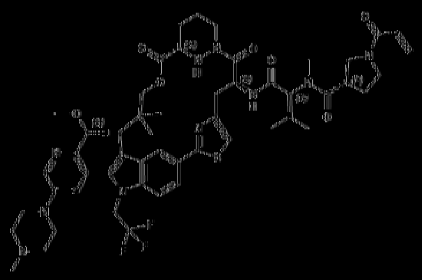
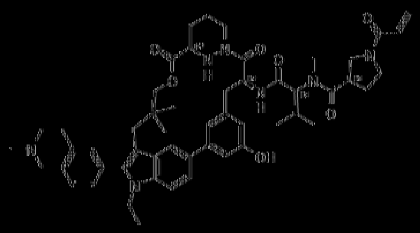
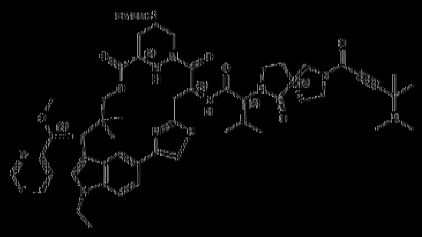
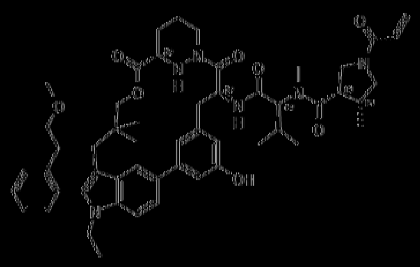
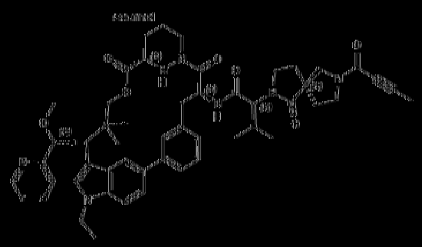
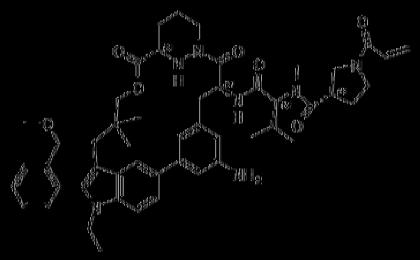
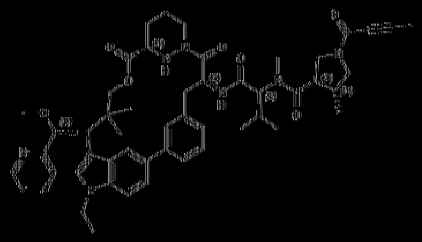
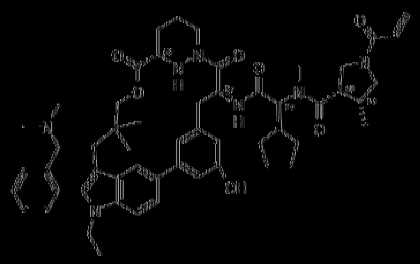
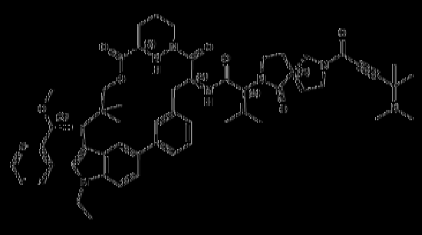
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 304 |  |
| EA 305 |  |
| EA 306 |  |
| EA 307 |  |
| EA 308 |  |
| EA 309 |  |

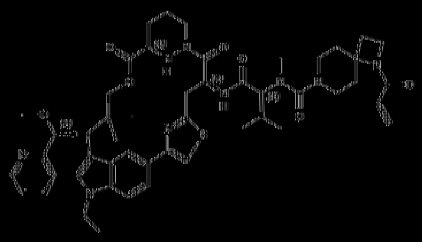
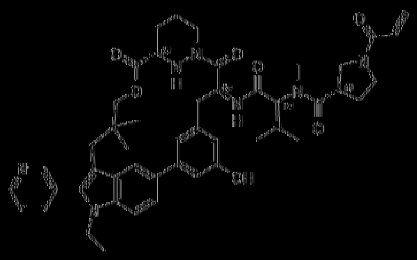
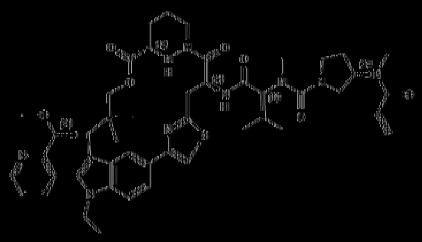
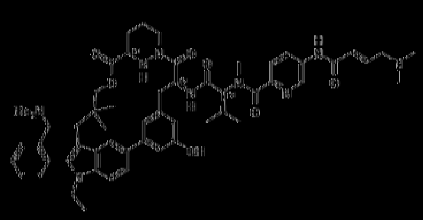
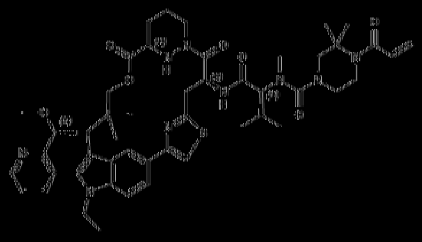
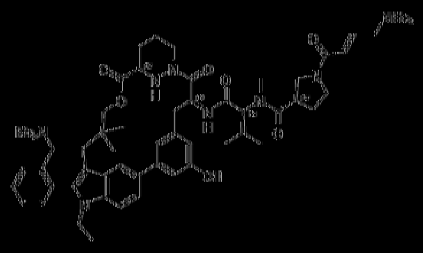
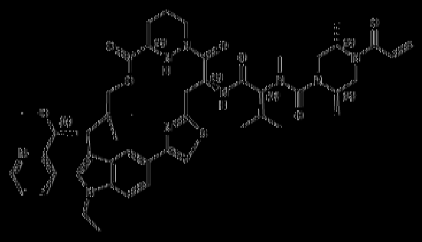
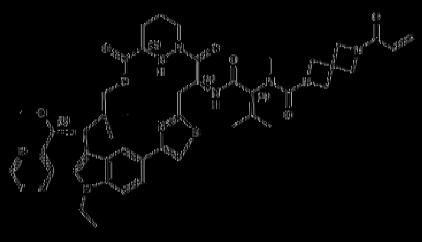
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 299 |  |
| EA 300 |  |
| EA 301 |  |
| EA 302 | |
| EA 303 | |

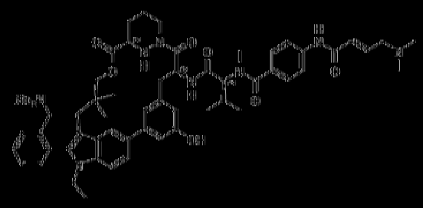
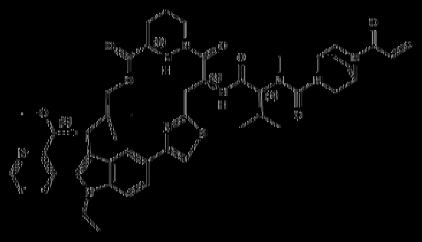
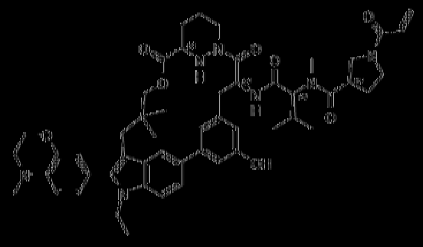
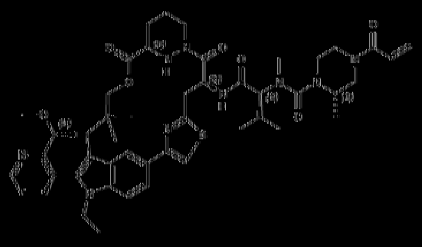
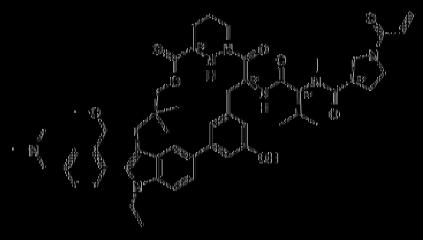
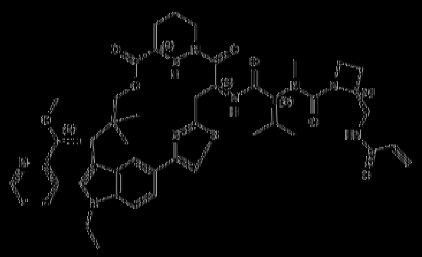
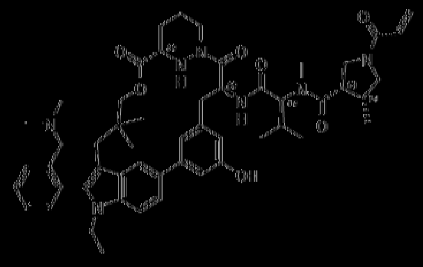
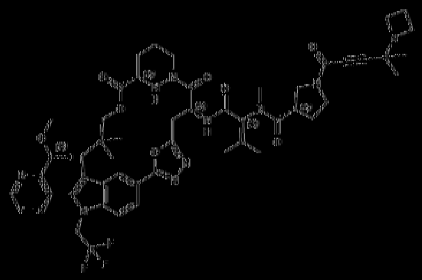
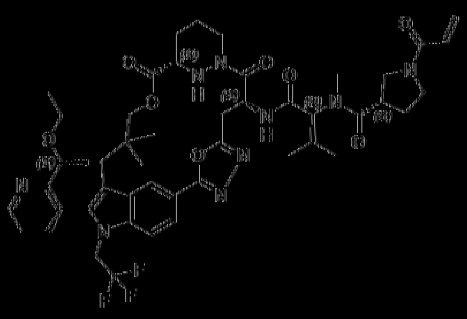
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA 29 | | BA 400 |  |
| BA 30 |  | BA 401 |  |
| BA 31 |  | BA 402 |  |
| BA 32 |  | BA 403 |  |
| BA 33 |  | BA 404 |  |

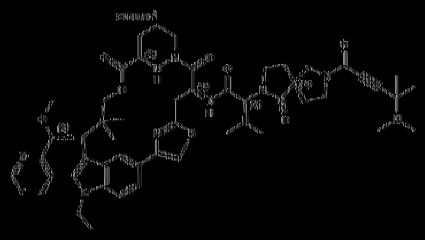
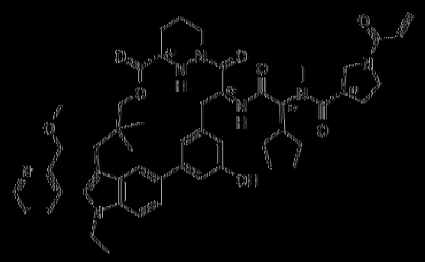
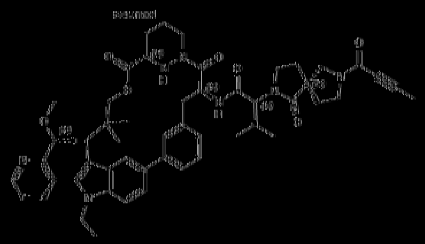
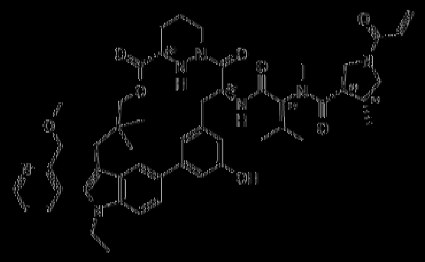
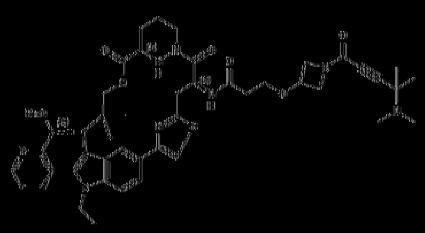
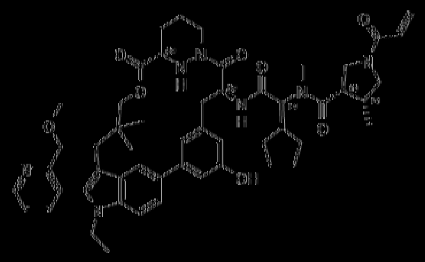
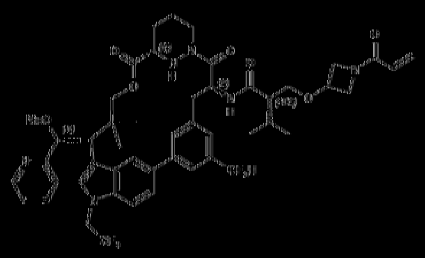
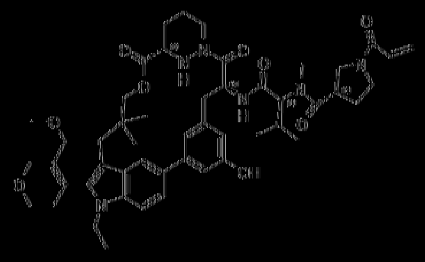
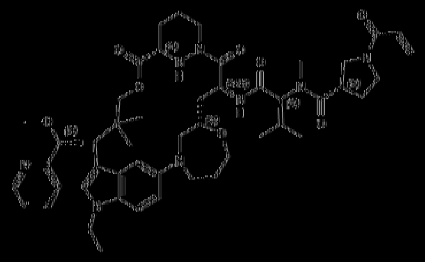
| 實例編號 | 結構 |
|---|---|
| BA34 |  |
| BA35 |  |
| BA36 |  |
| BA37 |  |
| BA38 |  |

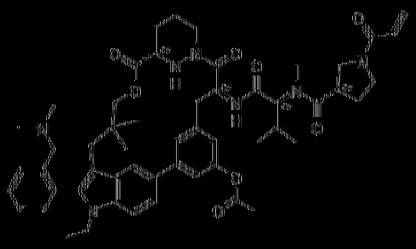
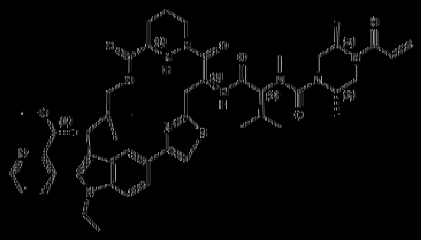
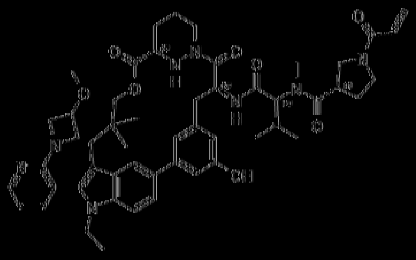
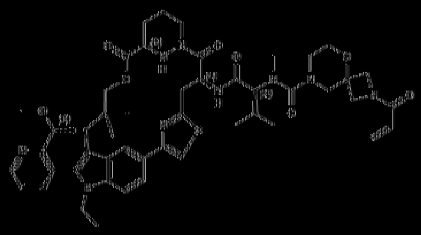
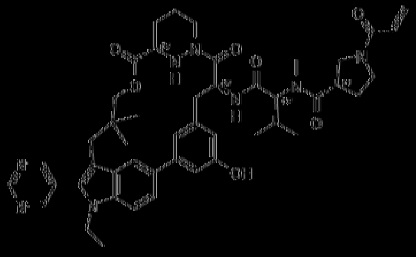
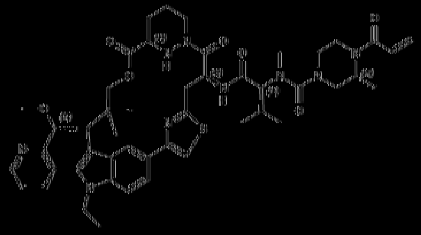
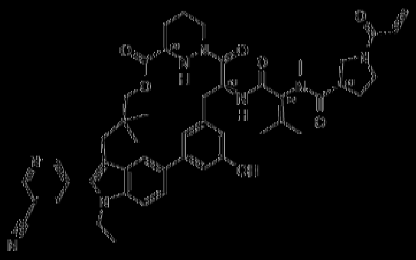
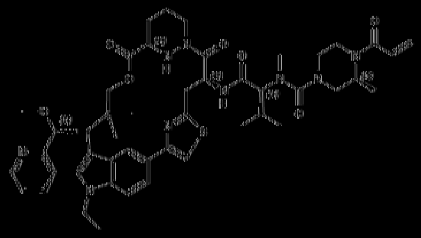
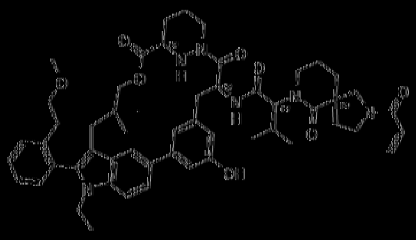
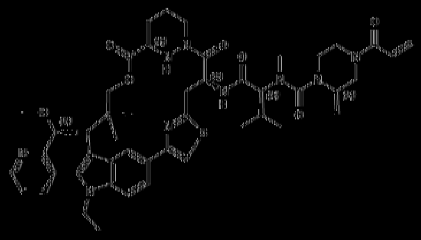
| 實例編號 | 結構 |
|---|---|
| BA405 |  |
| BA406 |  |
| BA407 |  |
| BA408 |  |
| BA409 |  |

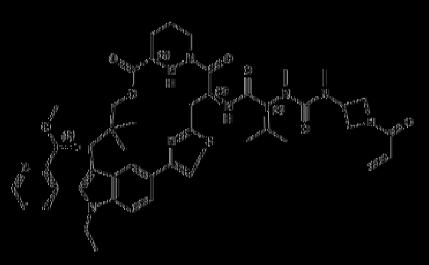
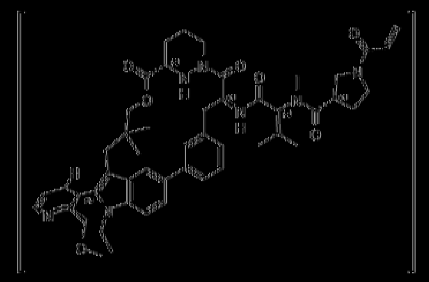
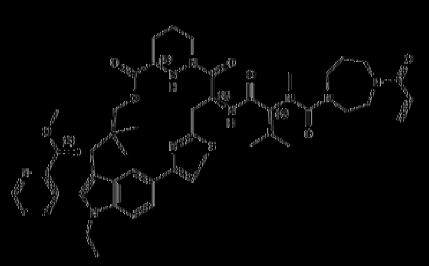
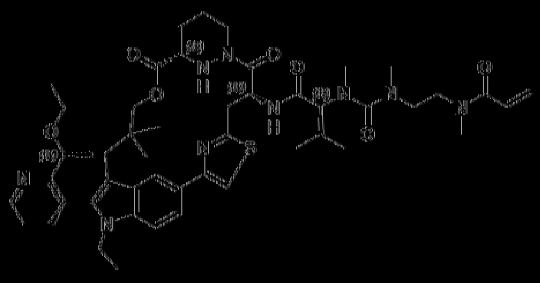
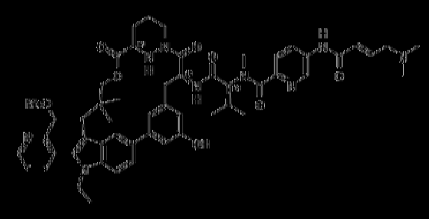
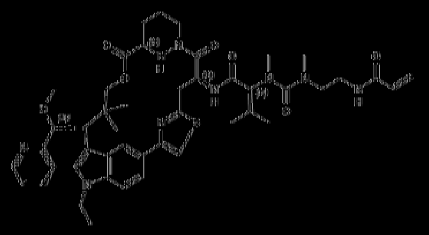
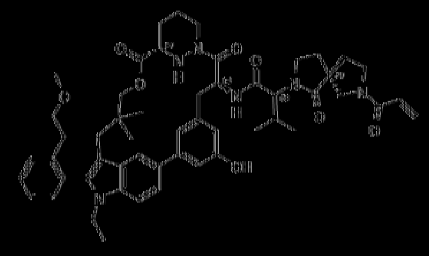
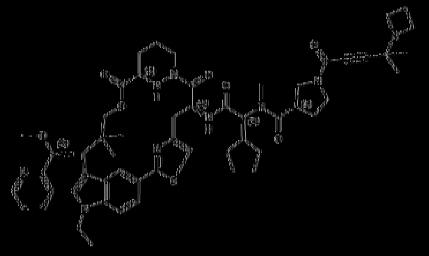
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA39 |  | EA410 |  |
| EA40 |  | EA411 |  |
| EA41 |  | EA412 |  |
| EA42 |  | EA413 |  |
| EA43 |  | EA414 |  |

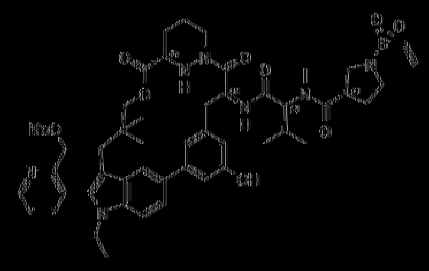
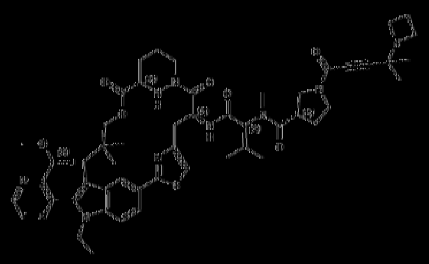
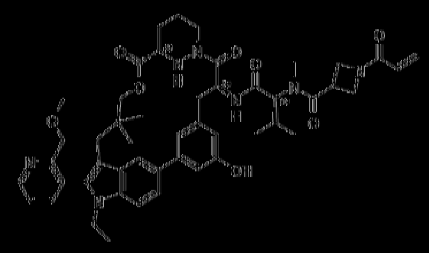
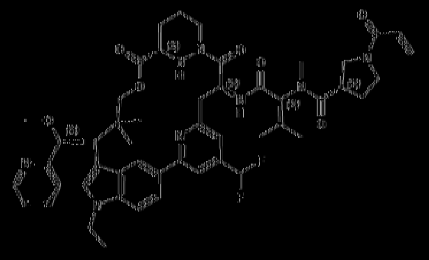
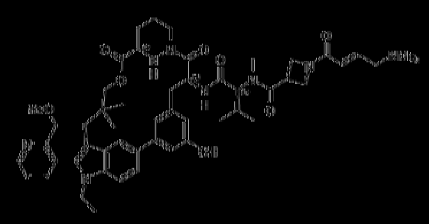
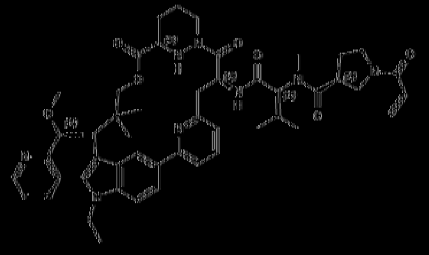
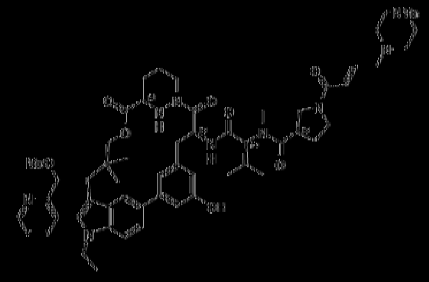
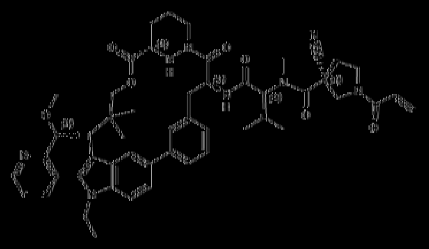
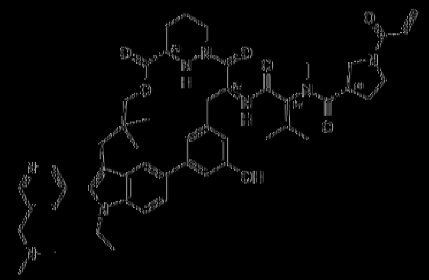
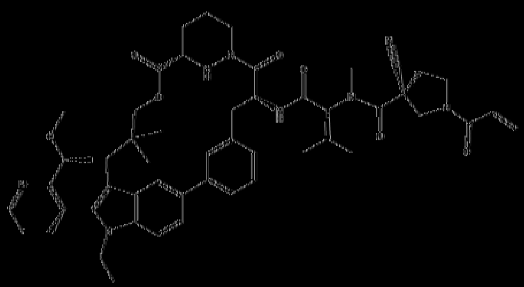
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 414 | | EA 415 |  |
| EA 415 |  | EA 416 |  |
| EA 416 |  | EA 417 |  |
| EA 417 |  | EA 418 |  |
| EA 418 | | EA 419 |  |

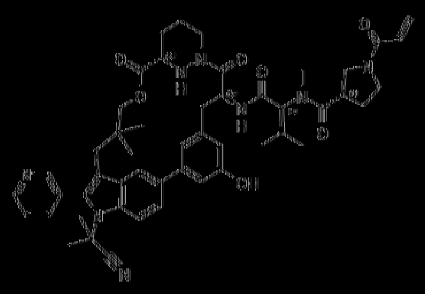
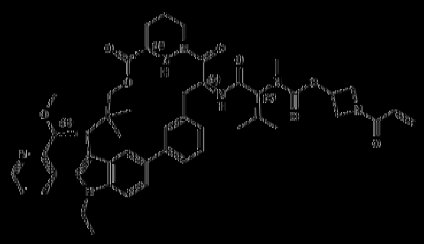
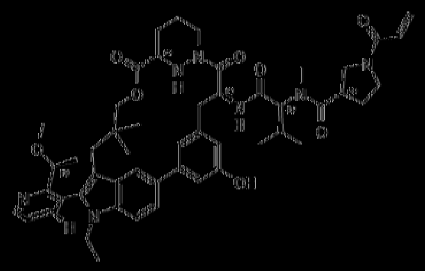
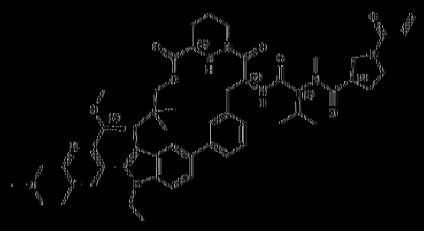
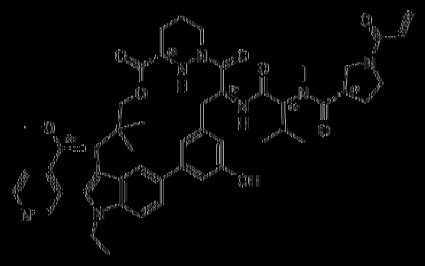
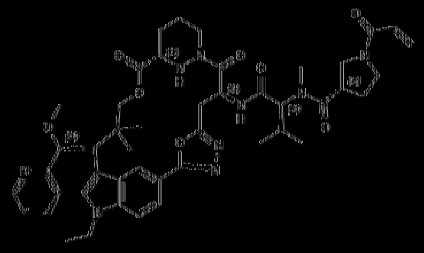
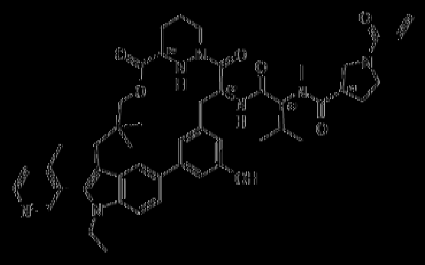
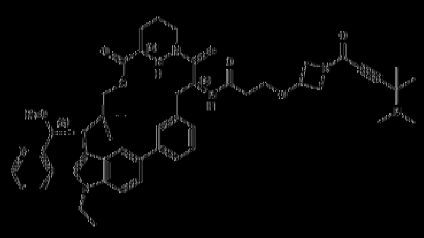
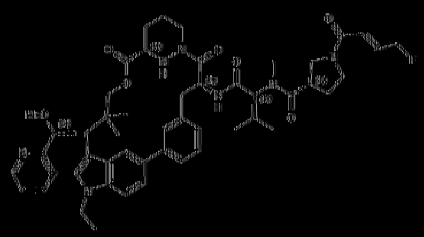
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA49 |  | BA420 |  |
| BA50 |  | BA421 |  |
| BA51 |  | BA422 |  |
| BA52 |  | BA423 |  |
| BA53 | | BA424 |  |

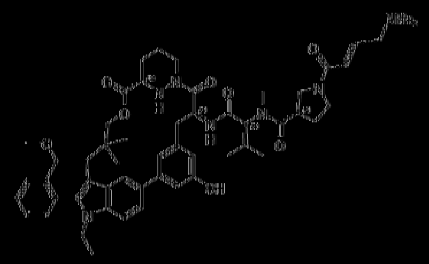
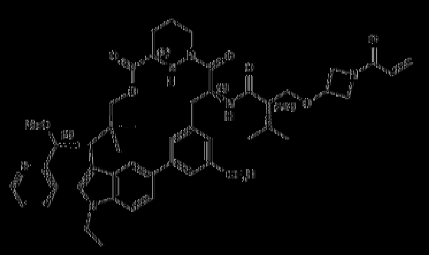
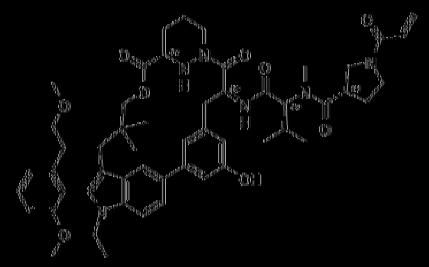
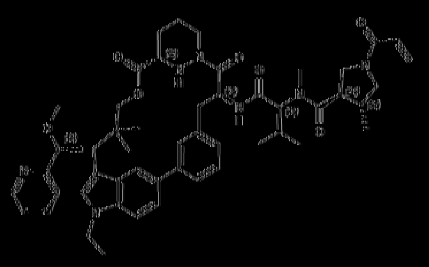
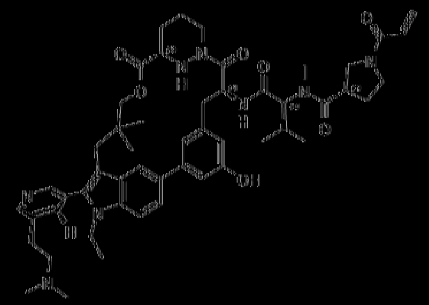
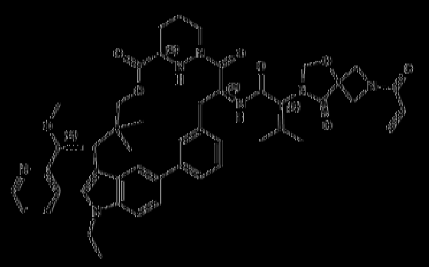
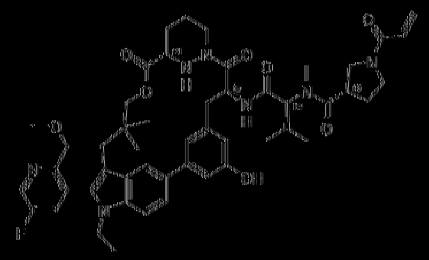
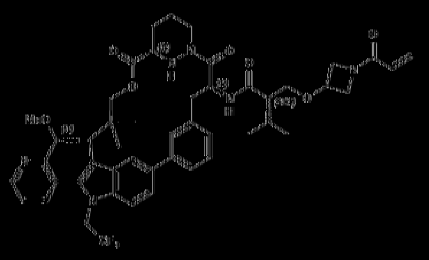
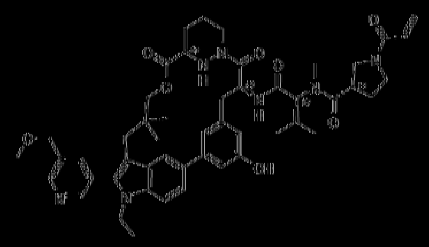
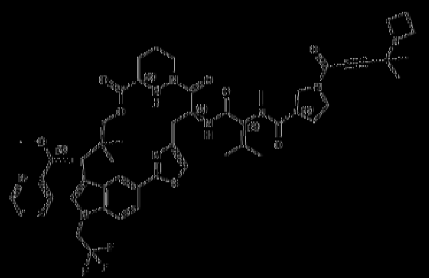
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-54 | | BA-425 |  |
| BA-55 |  | BA-426 |  |
| BA-56 |  | BA-427 |  |
| BA-57 |  | BA-428 |  |
| BA-58 |  | BA-429 |  |

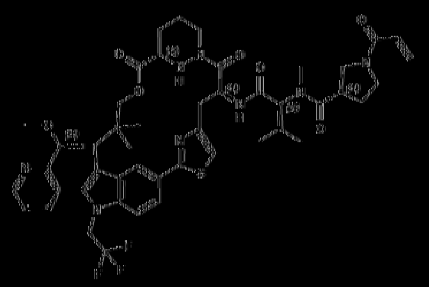
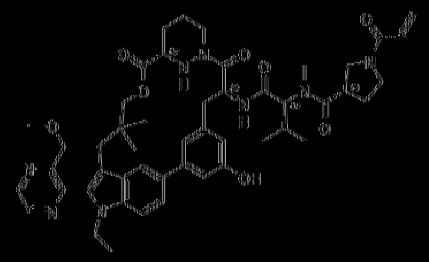
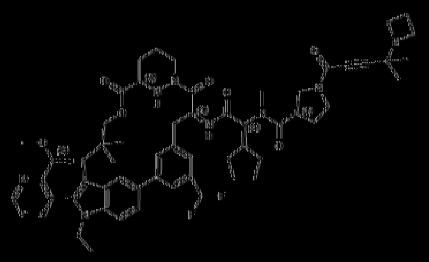
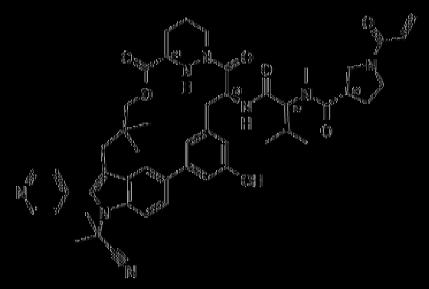
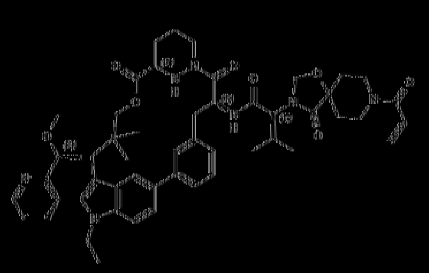
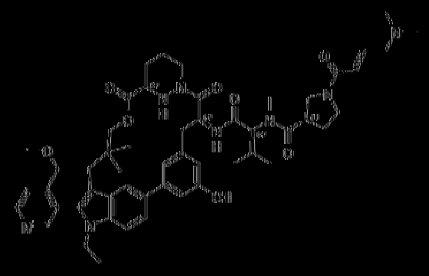
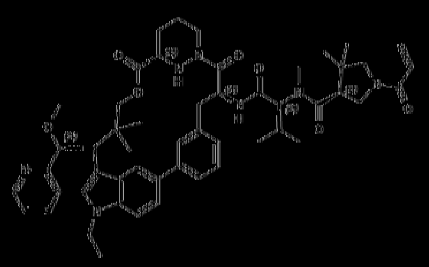
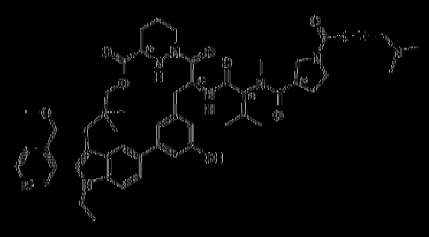
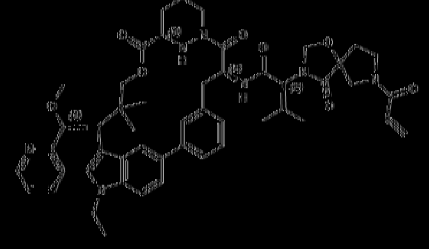
| 工例編號 | 結構 | 工例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 429 |  | EA 430 |  |
| EA 60 |  | EA 431 |  |
| EA 61 |  | EA 432 |  |
| EA 62 |  | EA 433 |  |
| EA 63 |  | EA 334 |  |

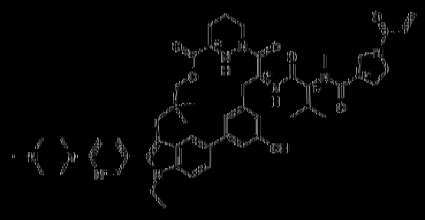
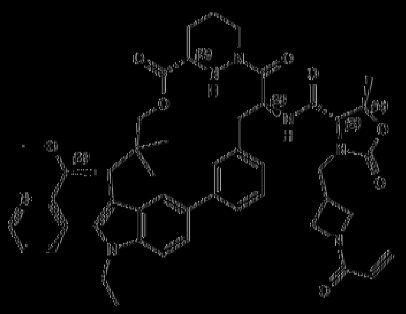
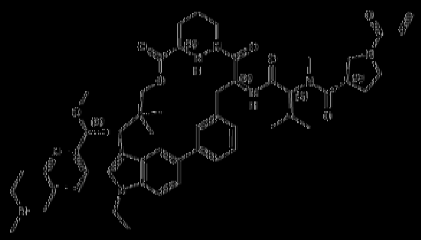
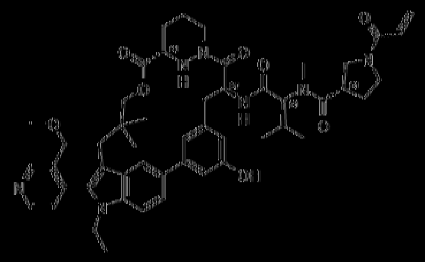
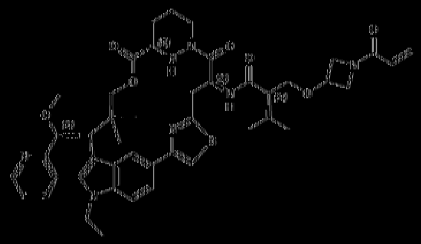
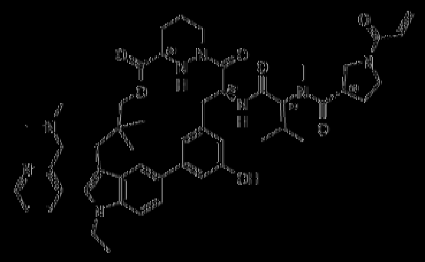
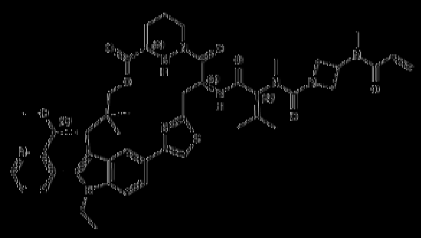
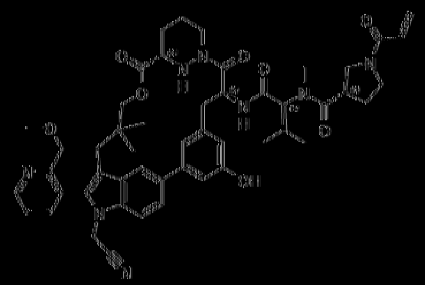
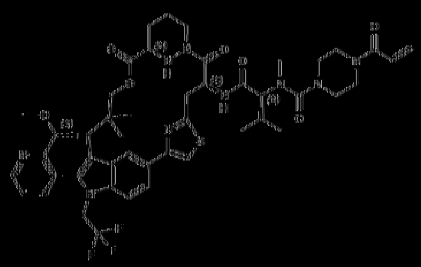
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 64 | | EA 435 |  |
| EA 65 |  | EA 436 |  |
| EA 66 | | EA 437 |  |
| EA 67 |  | EA 438 |  |
| EA 68 |  | EA 439 |  |

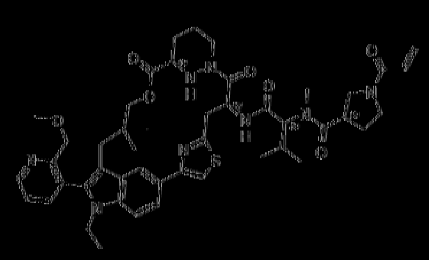
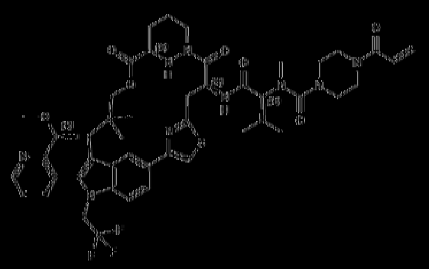
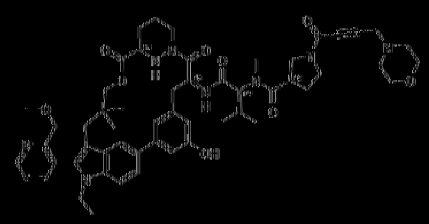
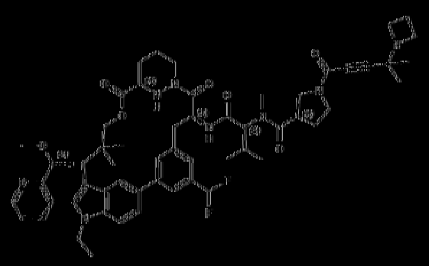
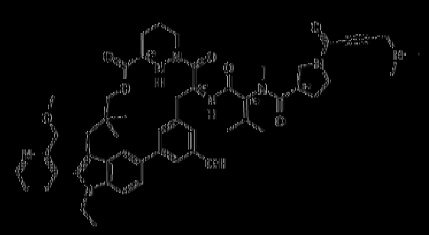
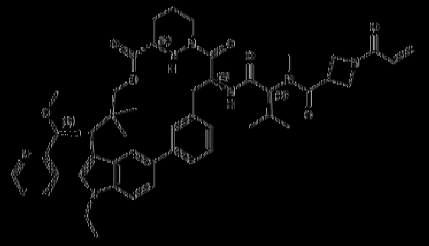
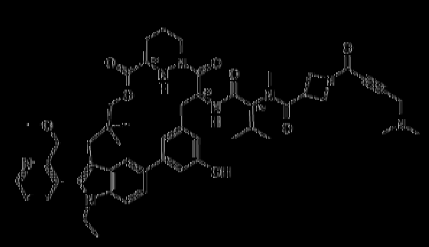
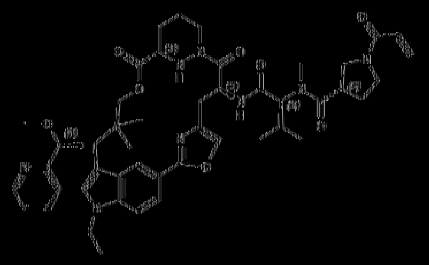
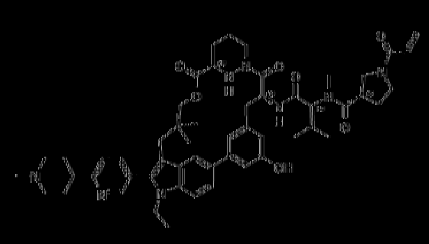
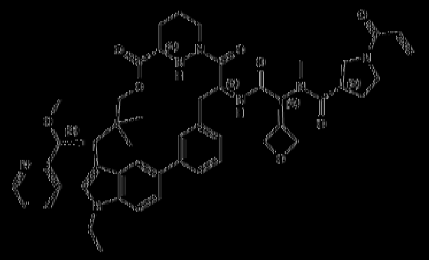
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA 69 |  | BA 440 |  |
| BA 70 |  | BA 441 |  |
| BA 71 |  | BA 442 |  |
| BA 72 |  | BA 443 |  |
| BA 73 |  | BA 444 |  |

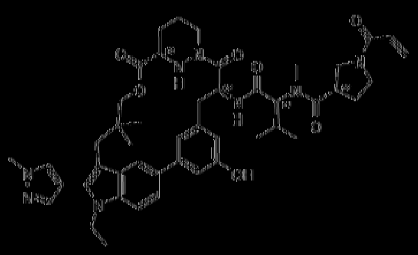
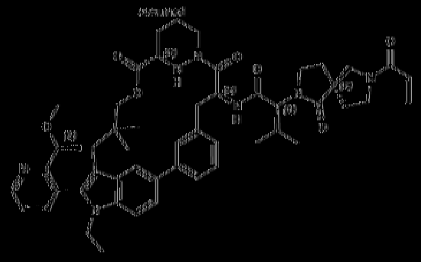
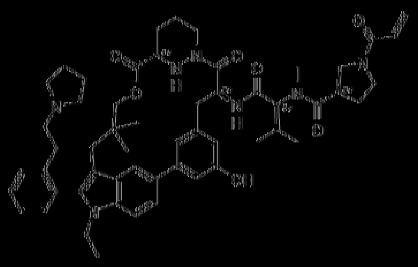
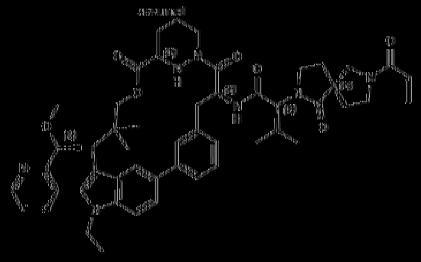
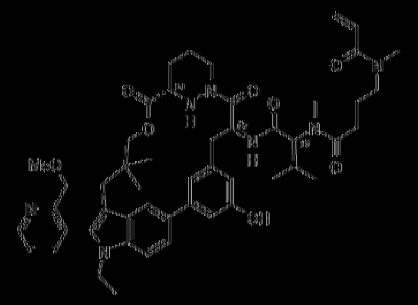
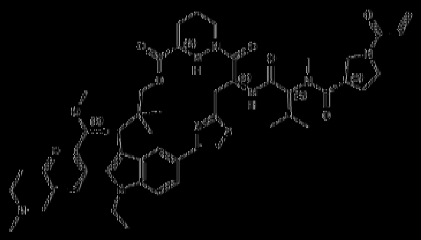
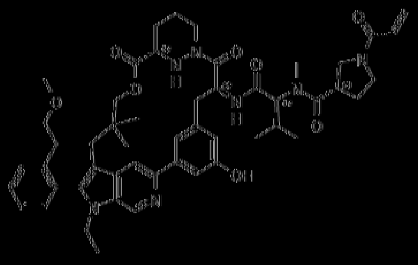
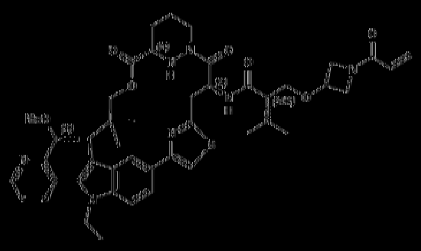
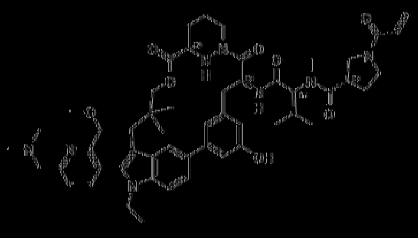
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA74 |  | BA445 |  |
| BA75 |  | BA446 |  |
| BA76 |  | BA447 |  |
| BA77 |  | BA448 |  |
| BA78 | | BA449 |  |

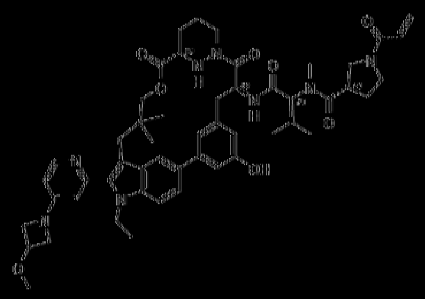
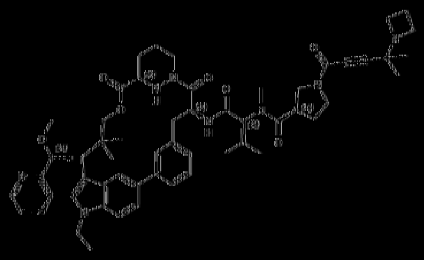
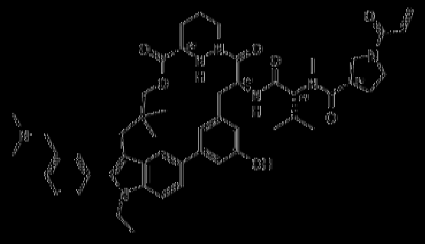
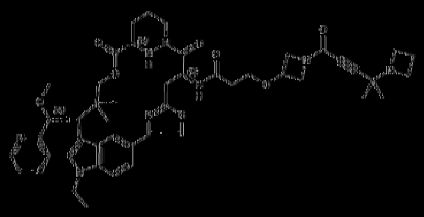
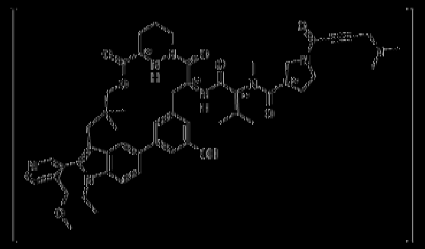
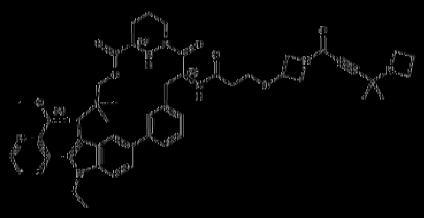
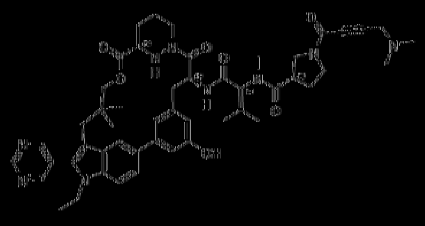
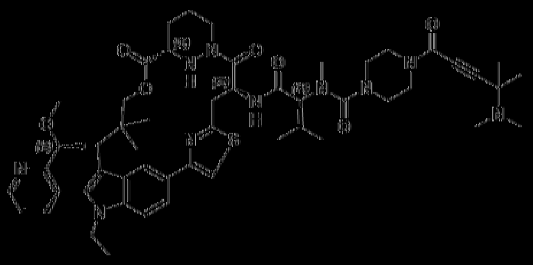
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 79 |  | EA 450 |  |
| EA 80 |  | EA 451 |  |
| EA 81 |  | EA 452 |  |
| EA 82 |  | EA 453 |  |
| EA 83 |  | EA 454 |  |

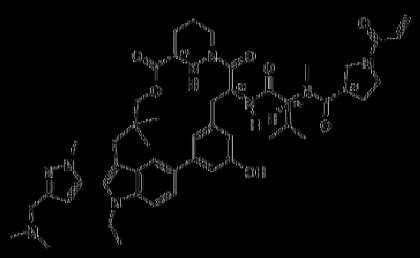
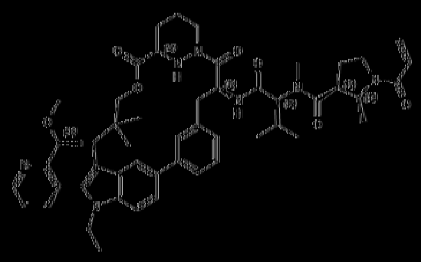
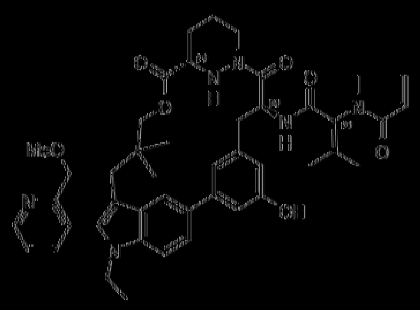
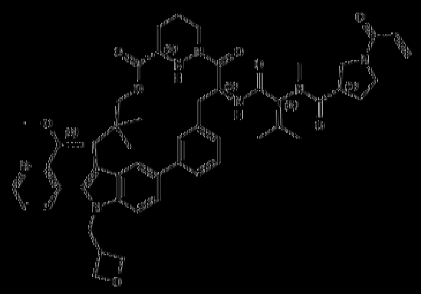
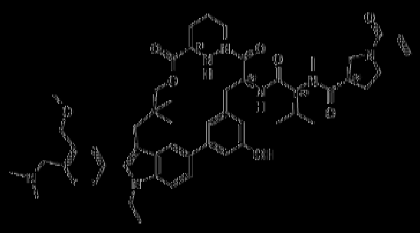
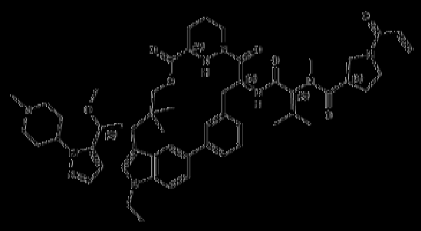
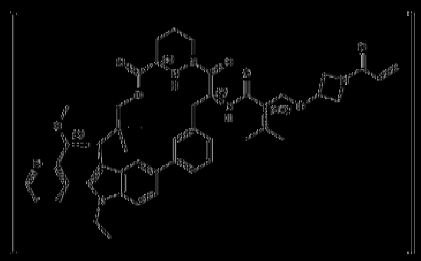
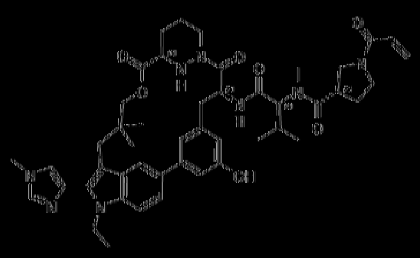
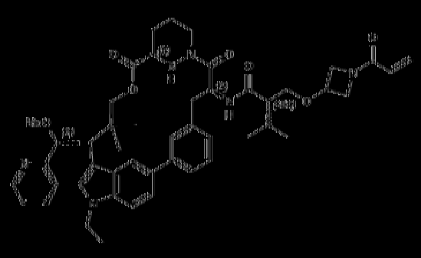
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA84 | | EA455 |  |
| EA85 |  | EA456 |  |
| EA86 |  | EA457 |  |
| EA87 |  | EA458 |  |
| EA88 |  | EA459 |  |

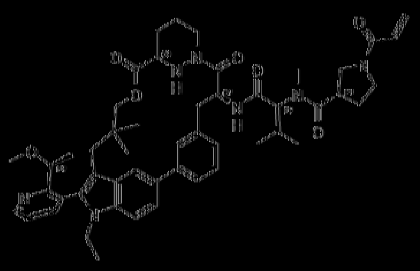
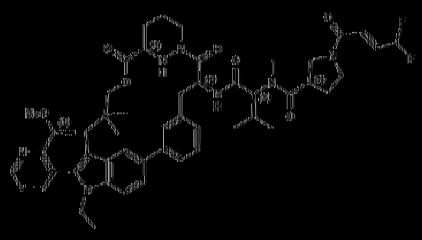
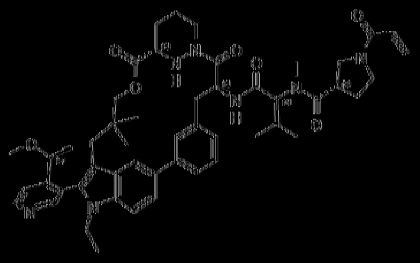
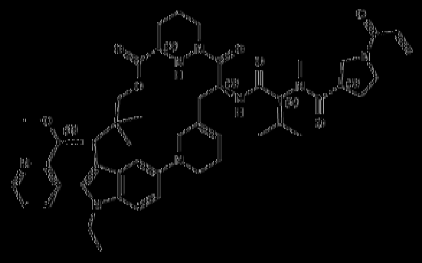
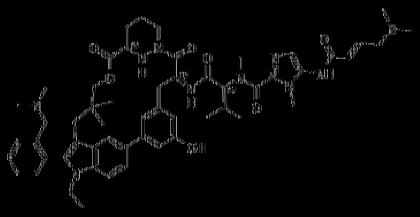
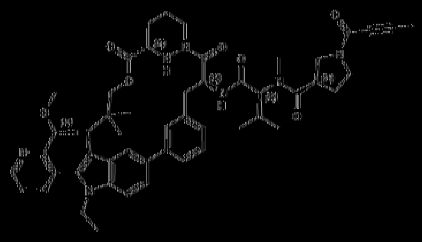
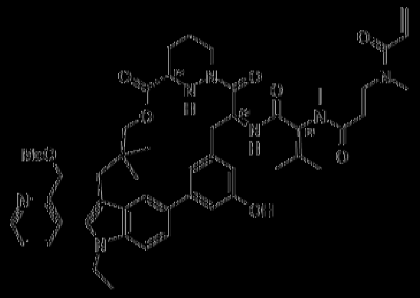
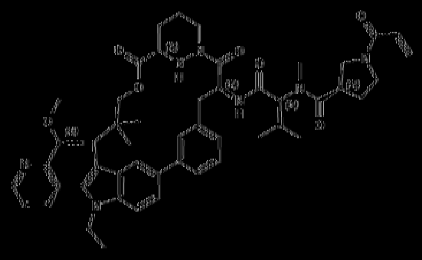
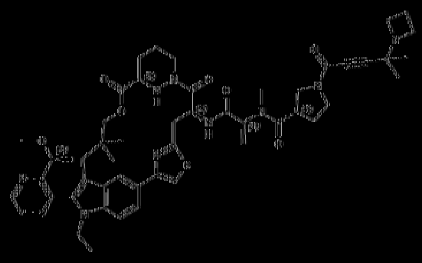
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA89 |  | BA460 |  |
| BA90 | | BA461 |  |
| BA91 |  | BA462 |  |
| BA92 |  | BA463 |  |
| BA93 |  | BA464 |  |

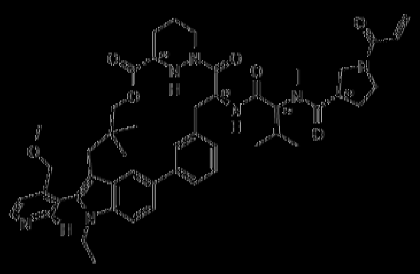
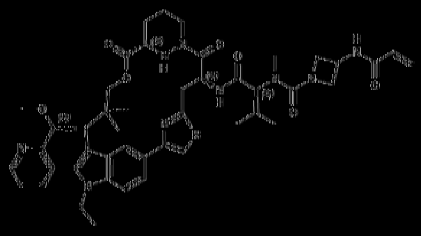
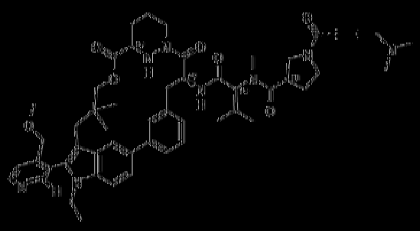
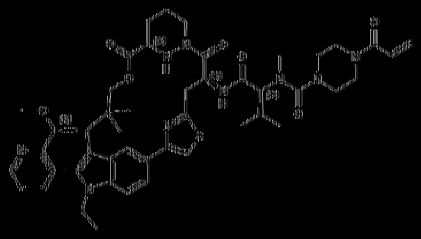
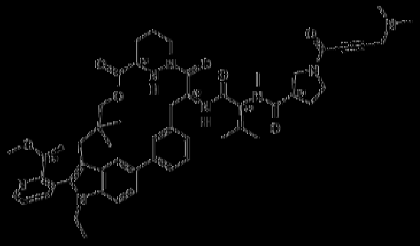
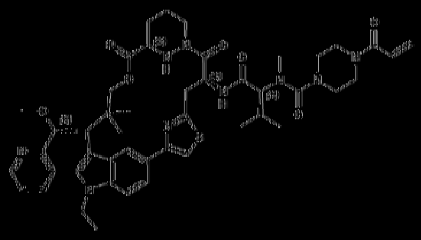
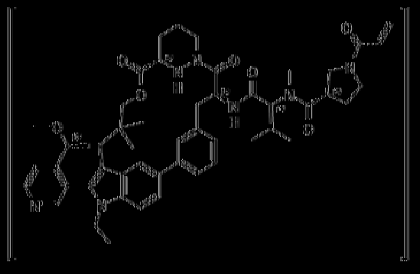
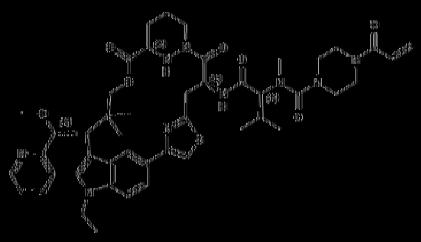
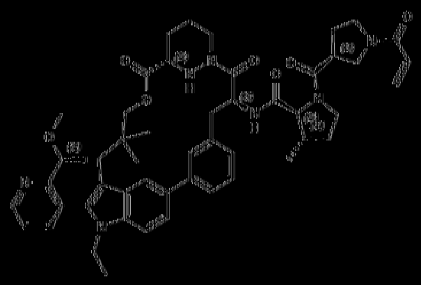
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA94 |  | BA465 |  |
| BA95 |  | BA466 |  |
| BA96 |  | BA467 |  |
| BA97 |  | BA468 |  |
| BA98 |  | BA469 |  |

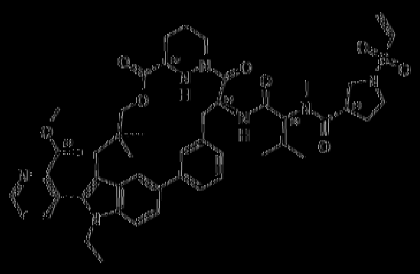
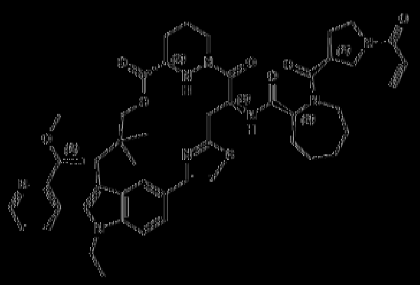
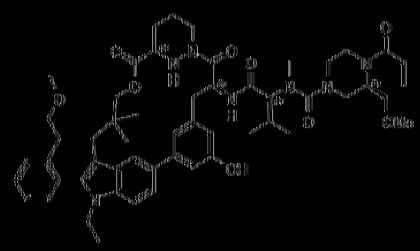
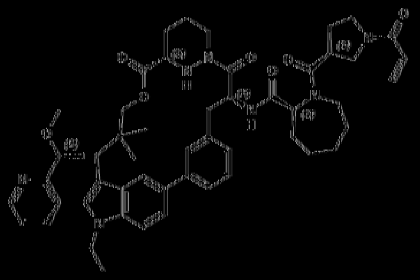
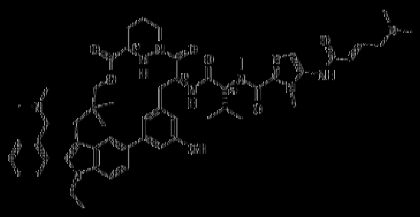
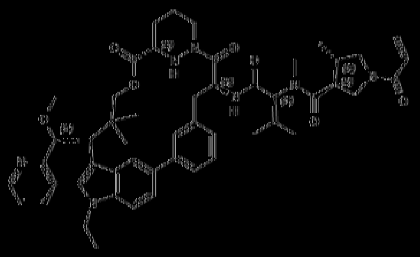
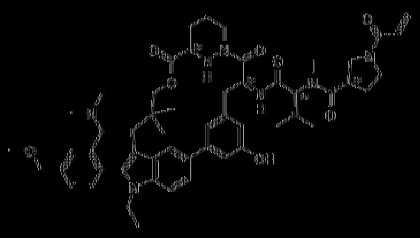
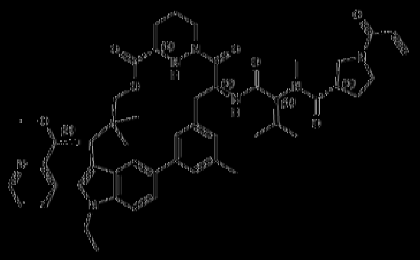
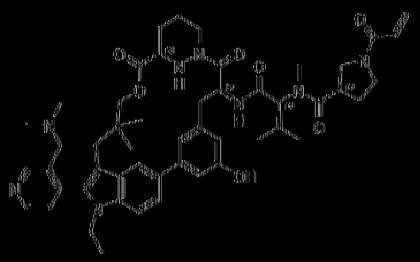
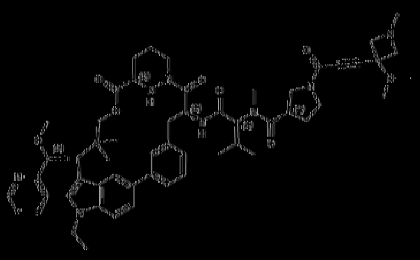
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-99 |  | BA-470 |  |
| BA-100 |  | BA-471 |  |
| BA-101 |  | BA-472 |  |
| BA-102 |  | BA-473 |  |
| BA-103 |  | BA-474 | |

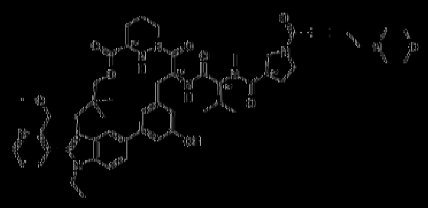
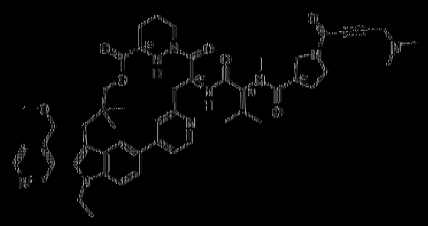
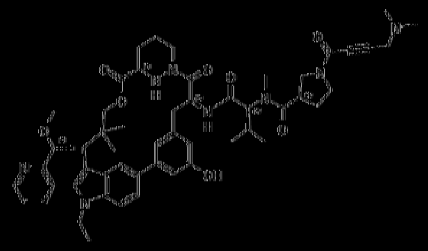
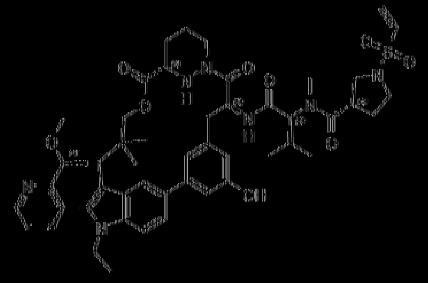
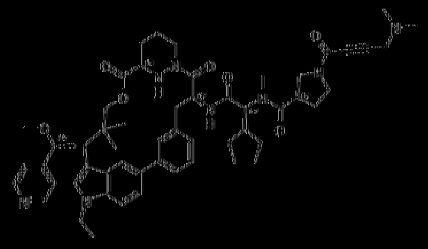
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA104 |  | EA475 | |
| EA105 | | EA476 |  |
| EA106 |  | EA477 |  |
| EA107 |  | EA478 |  |
| EA108 |  | EA479 |  |

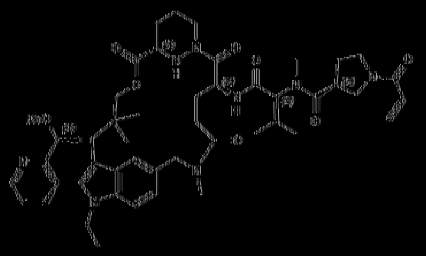
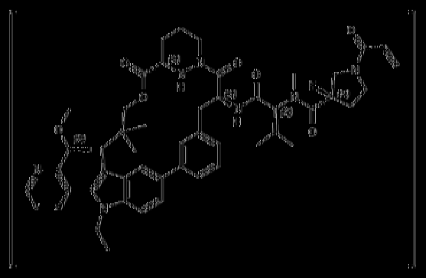
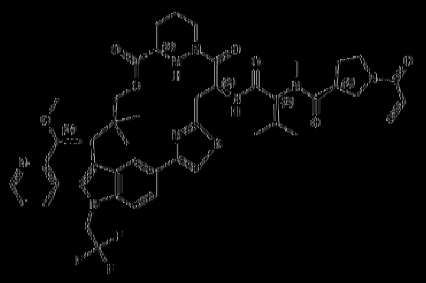
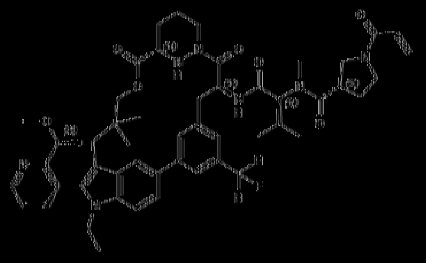
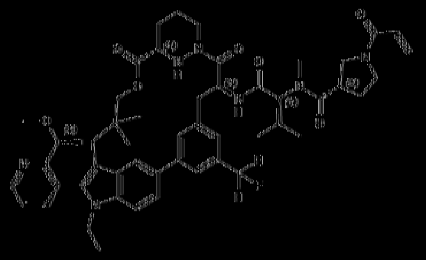
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA109 |  | BA480 |  |
| BA110 |  | BA481 |  |
| BA111 |  | BA482 |  |
| BA112 | | BA483 |  |
| BA113 |  | BA484 |  |

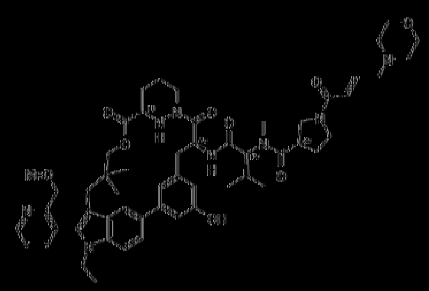
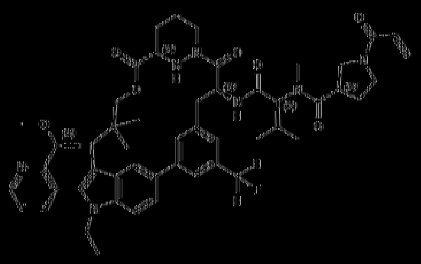
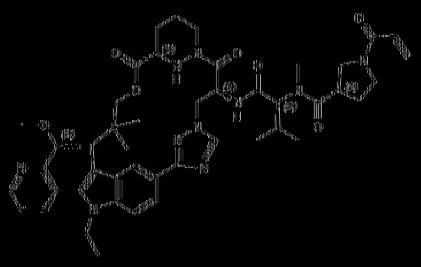
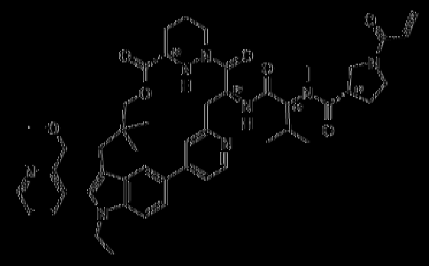
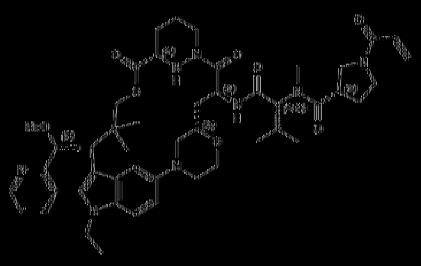
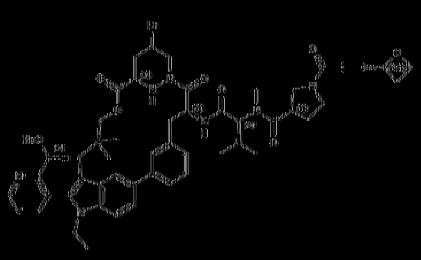
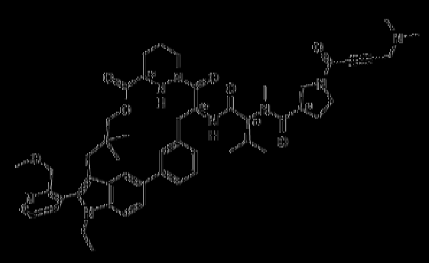
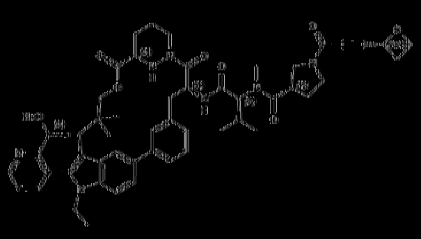
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA114 |  | BA485 |  |
| BA115 |  | BA486 |  |
| BA116 |  | BA487 |  |
| BA117 |  | BA488 |  |
| BA118 | | BA489 |  |

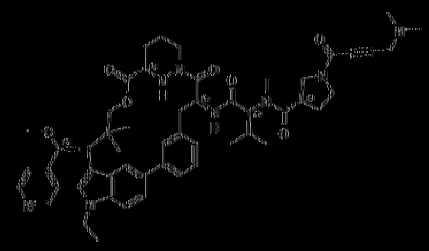
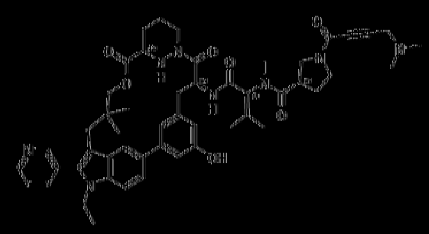
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA119 |  | BA490 |  |
| BA120 |  | BA491 |  |
| BA121 |  | BA492 |  |
| BA122 |  | BA493 |  |
| BA123 | | BA494 |  |

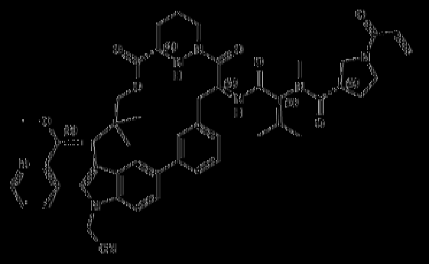
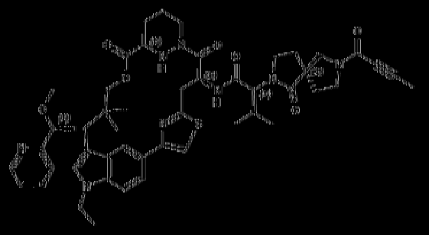
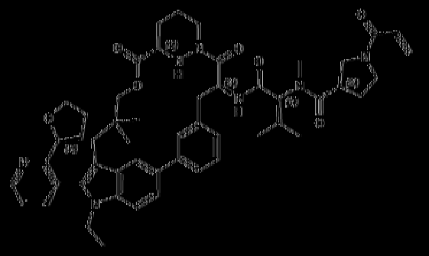
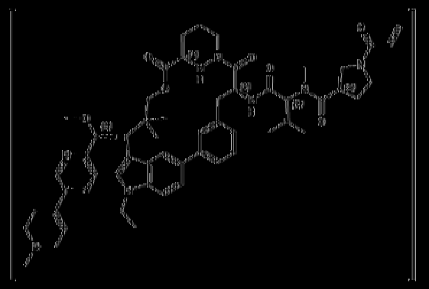
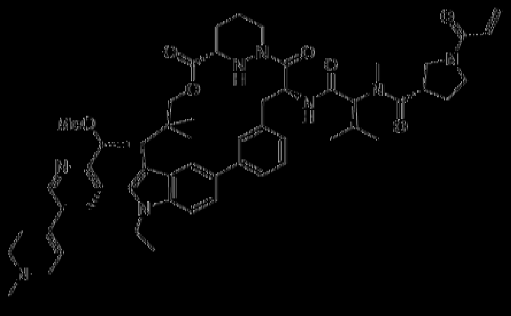
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA124 |  | BA405 |  |
| BA125 |  | BA406 |  |
| BA126 |  | BA407 |  |
| BA127 |  | BA408 |  |
| BA128 |  | BA409 |  |

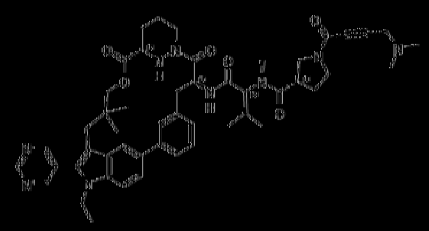
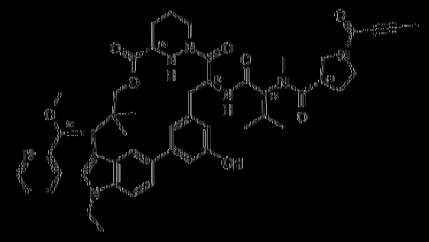
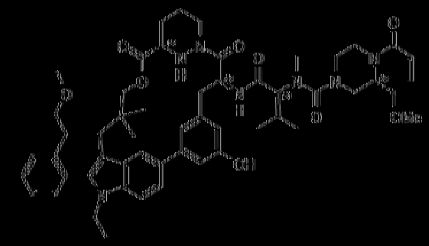
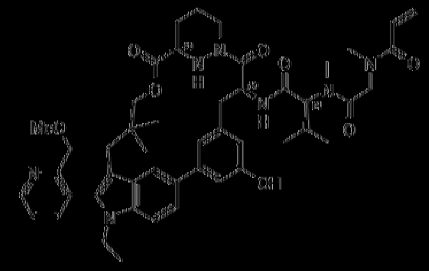
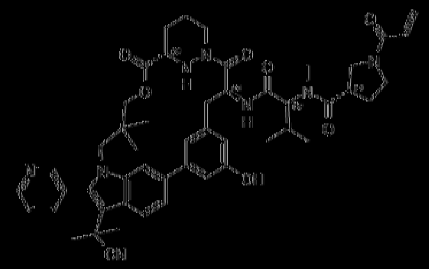
| 實例編號 | 結構 |
|---|---|
| BA129 |  |
| BA130 |  |
| BA131 |  |
| BA132 |  |
| BA133 |  |

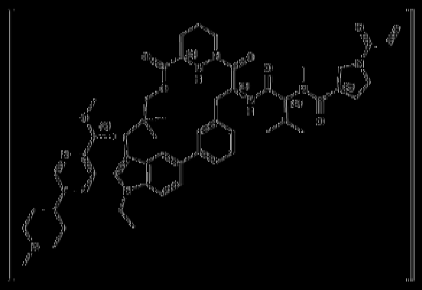
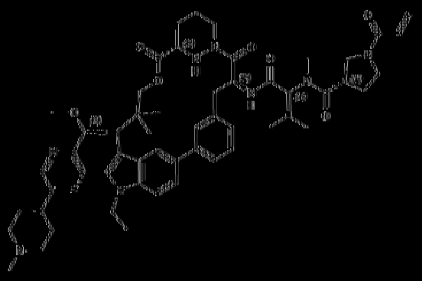
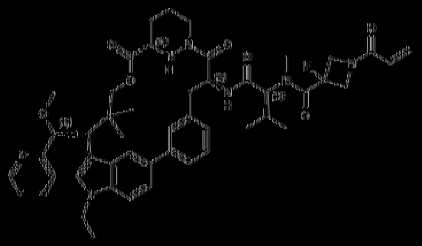
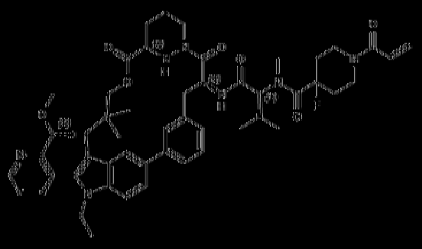
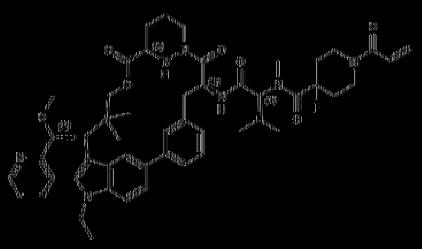
| 實例編號 | 結構 |
|---|---|
| BA300 |  |
| BA301 |  |
| BA302 |  |
| BA303 |  |
| BA304 |  |

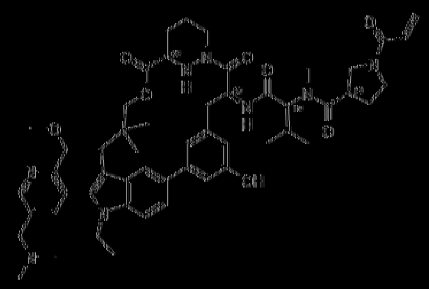
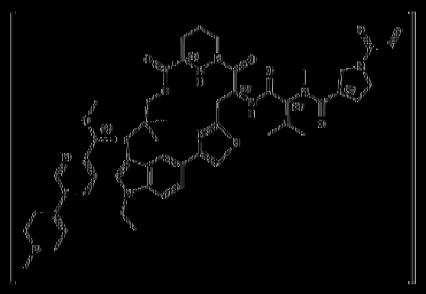
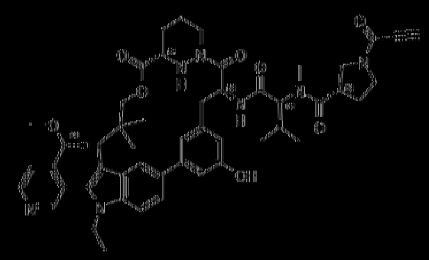
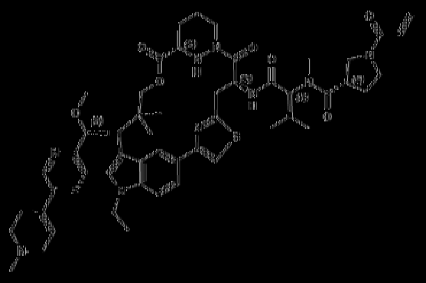
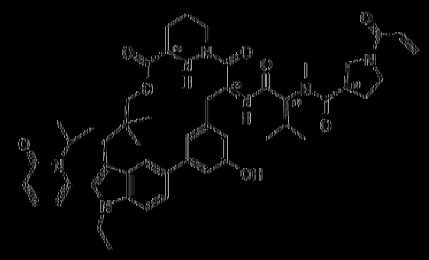
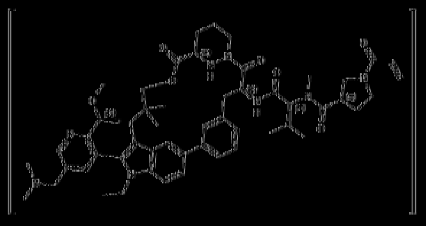
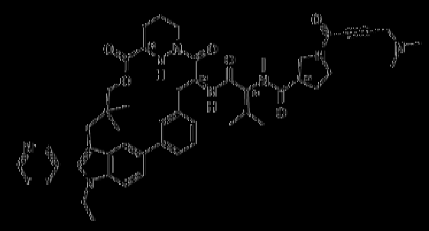
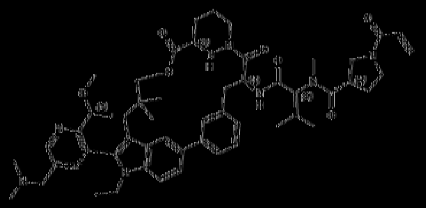
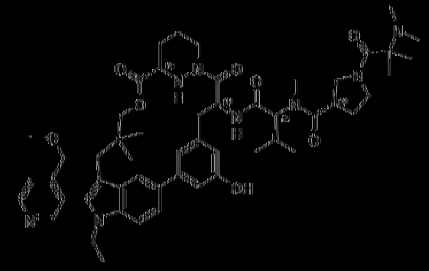
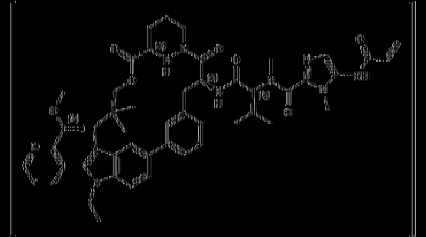
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA134 |  | EA305 |  |
| EA135 | | EA306 |  |
| EA136 |  | EA307 |  |
| EA137 | | EA308 |  |
| EA138 |  | EA309 |  |

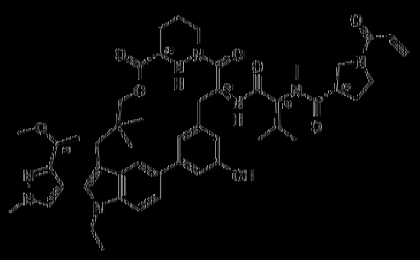
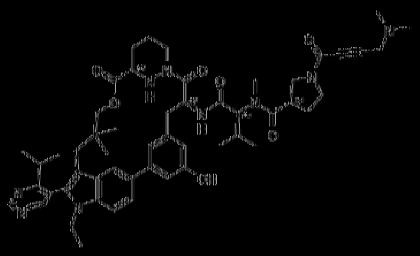
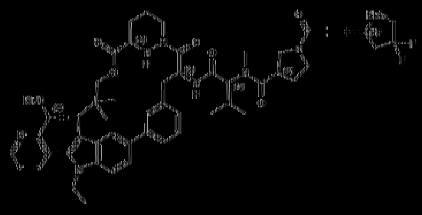
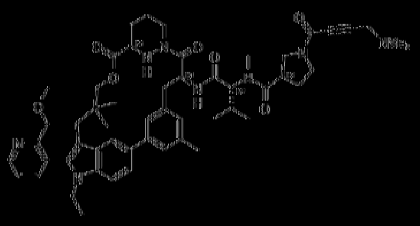
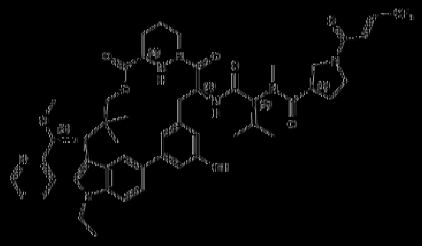
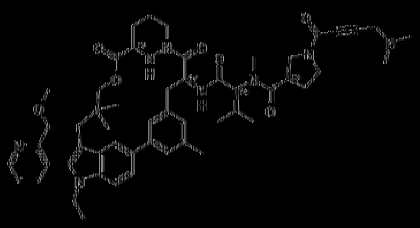
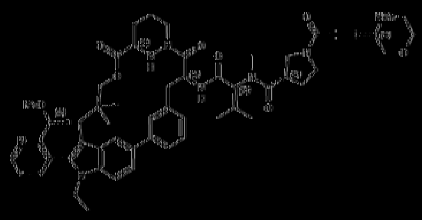
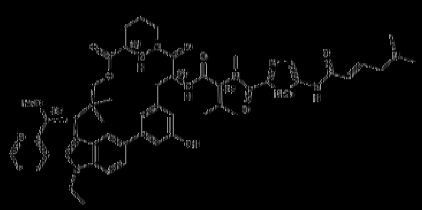
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA139 | |
| BA140 |  |
| BA141 | |
| BA142 |  |
| BA143 | |

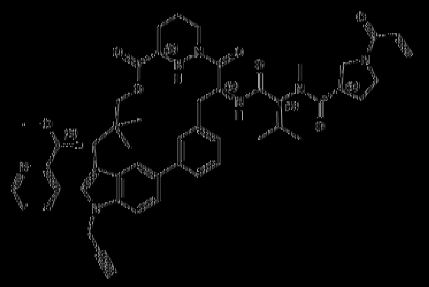
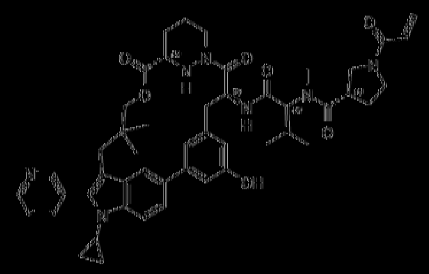
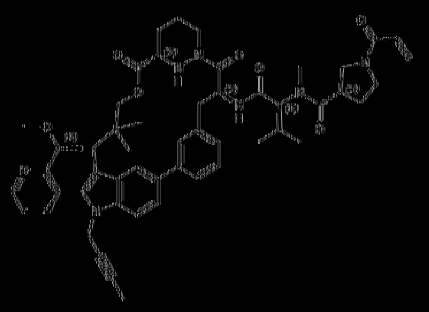
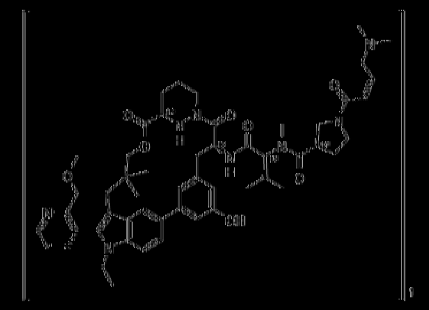
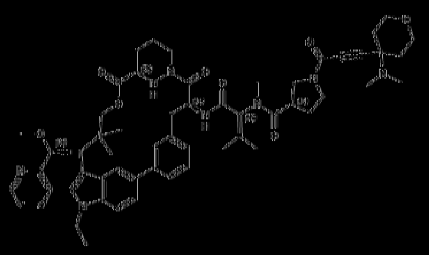
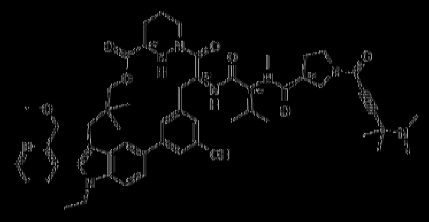
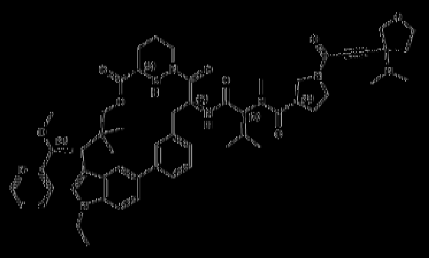
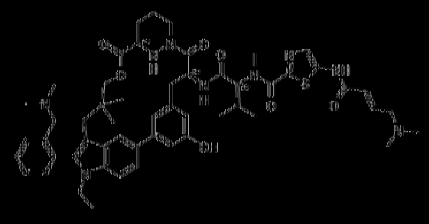
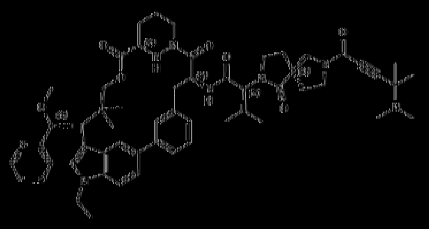
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA510 |  |
| BA511 |  |
| BA512 |  |
| BA513 |  |
| BA514 |  |

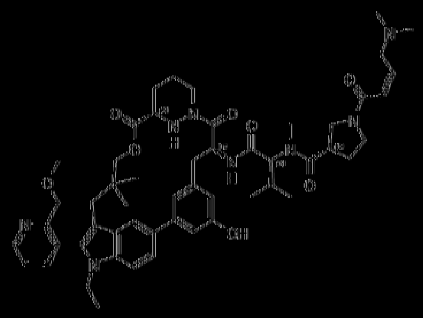
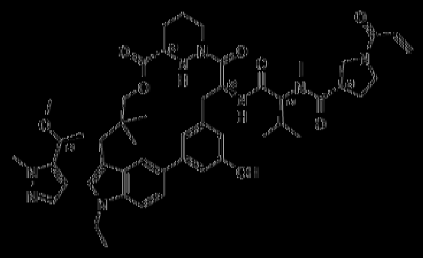
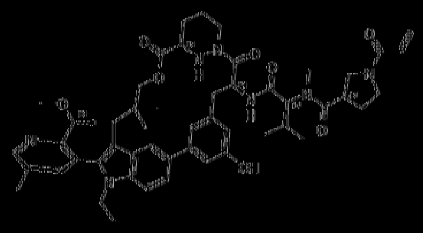
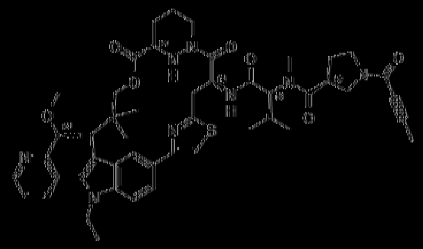
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA144 |  |
| BA145 |  |
| BA146 |  |
| BA147 |  |
| BA148 |  |

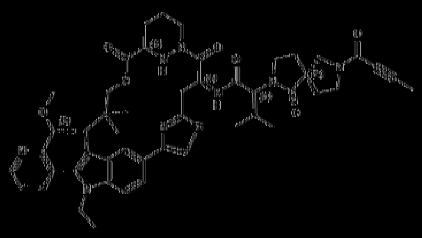
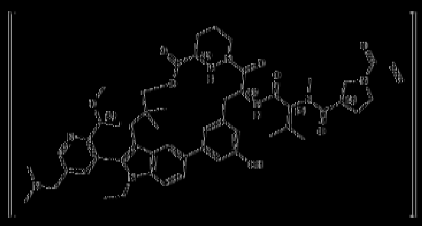
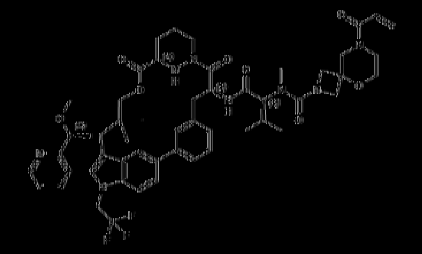
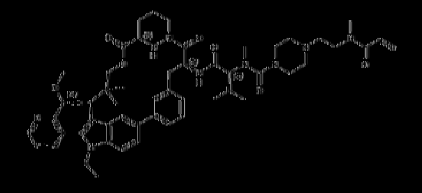
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| BA515 |  |
| BA516 |  |
| BA517 |  |
| BA518 |  |
| BA519 |  |

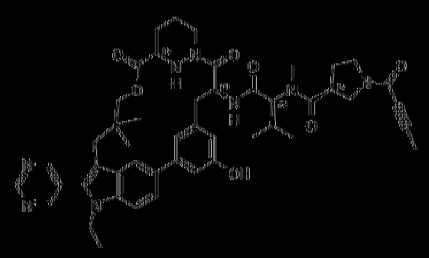
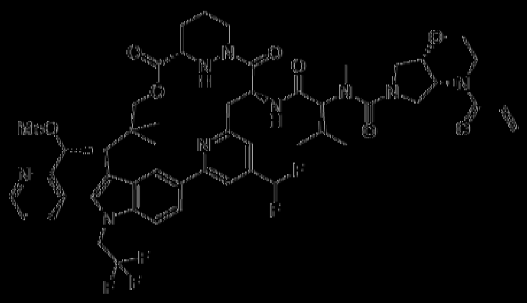
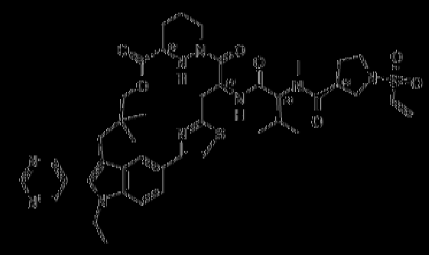
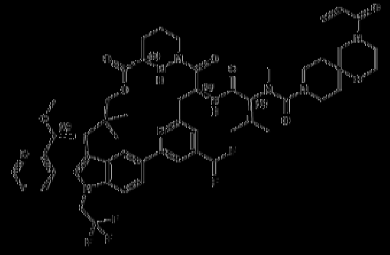
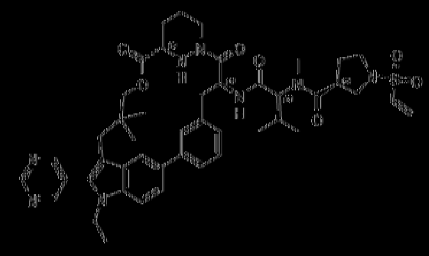
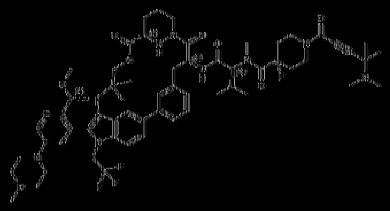
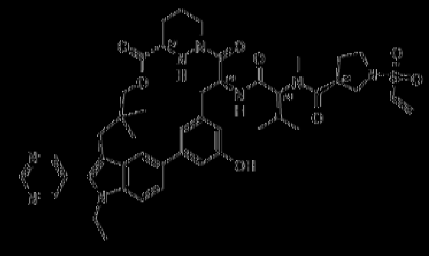
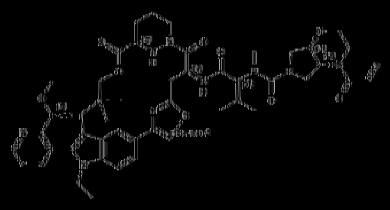
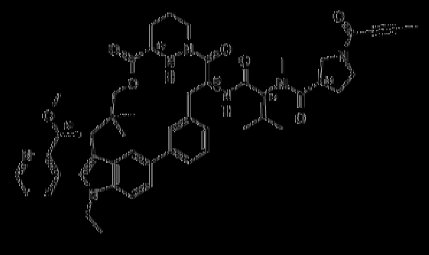
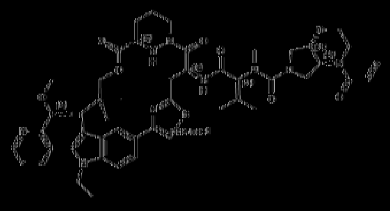
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA149 |  | BA520 |  |
| BA150 |  | BA521 |  |
| BA151 |  | BA522 |  |
| BA152 |  | BA523 |  |
| BA153 |  | BA524 |  |

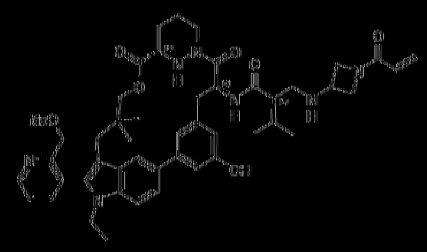
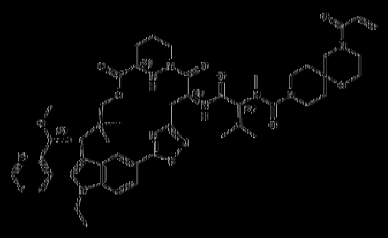
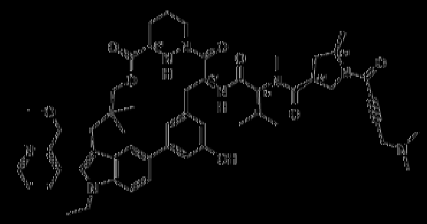
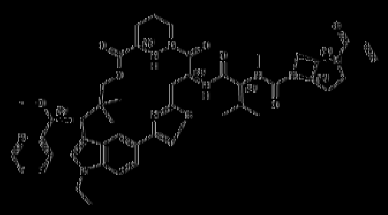
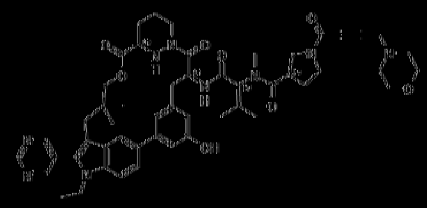
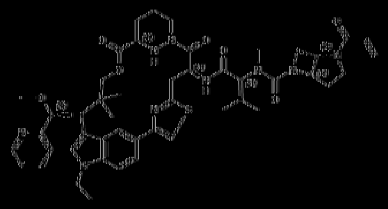
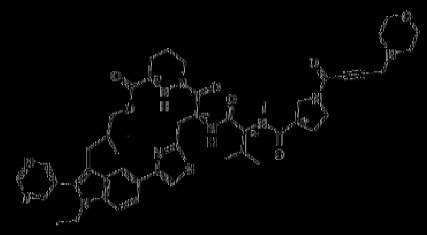
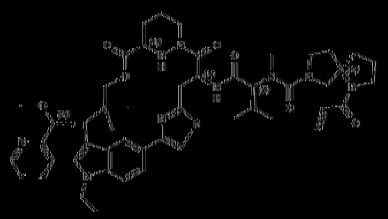
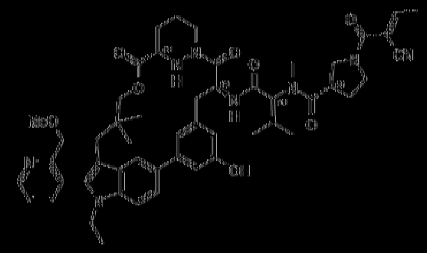
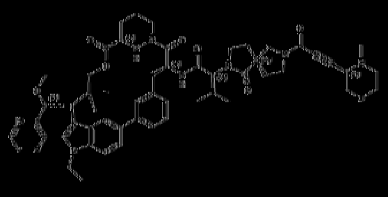
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA154 |  | BA525 | |
| BA155 |  | BA526 |  |
| BA156 |  | BA527 |  |
| BA157 |  | BA528 |  |
| BA158 | | BA529 |  |

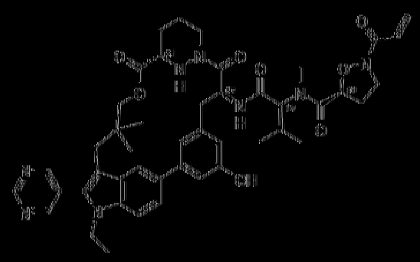
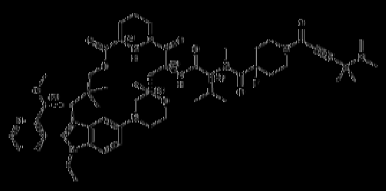
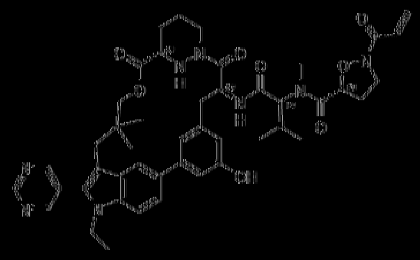
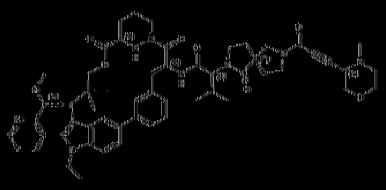
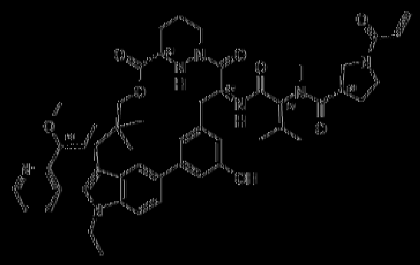
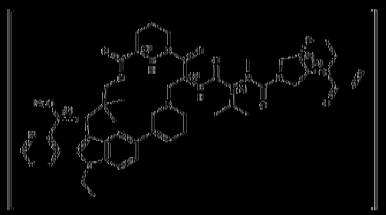
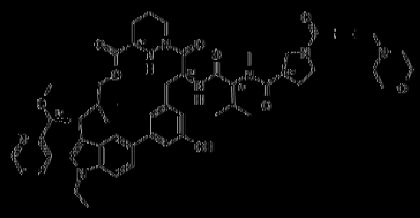
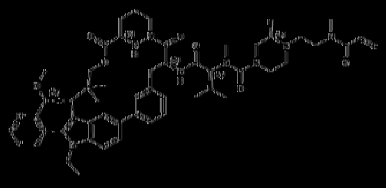
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 159 | | EA 530 |  |
| EA 160 |  | EA 531 |  |
| EA 161 |  | EA 532 |  |
| EA 162 |  | EA 533 |  |
| EA 163 |  | EA 534 |  |

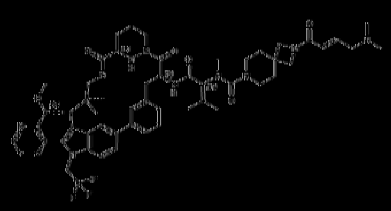
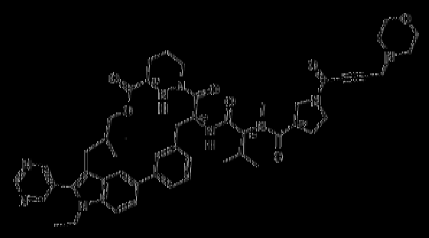
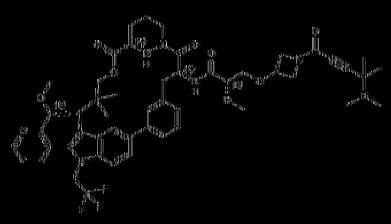
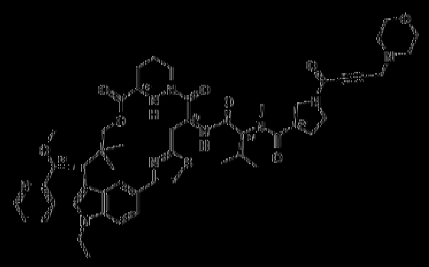
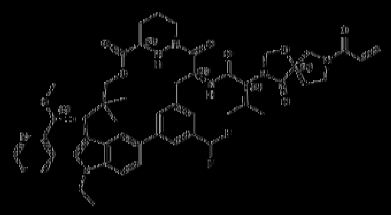
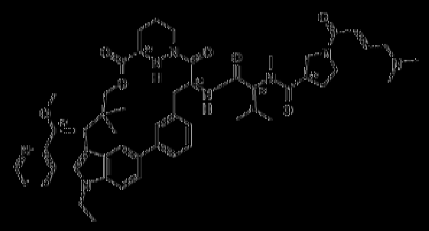
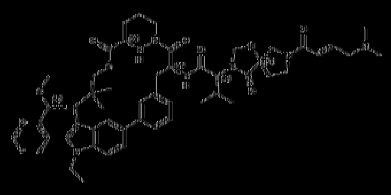
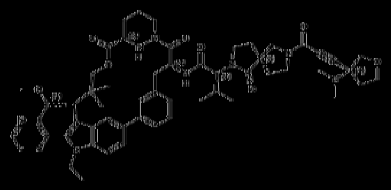
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 1064 |  |
| EA 1065 | |
| EA 1066 |  |
| EA 1067 |  |
| EA 1068 |  |

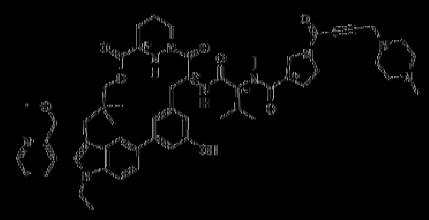
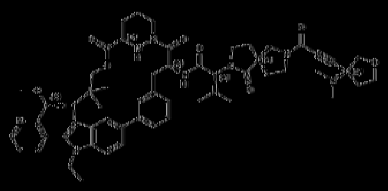
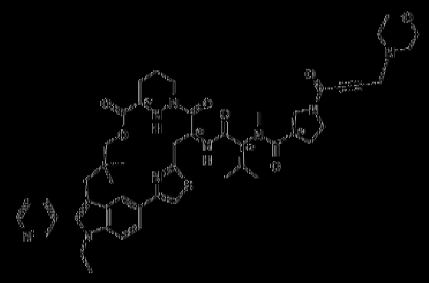
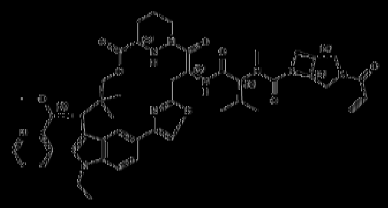
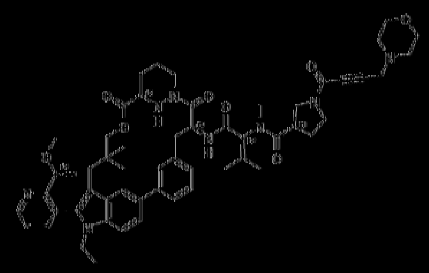
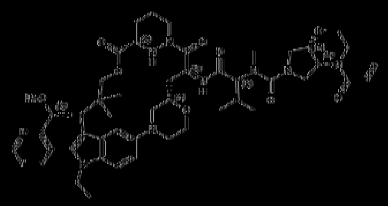
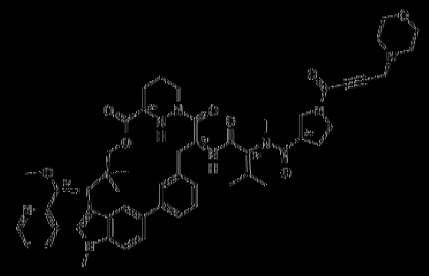
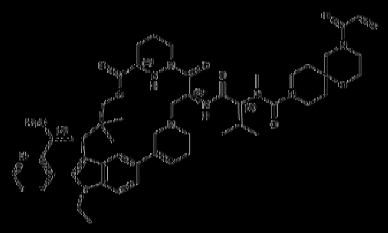
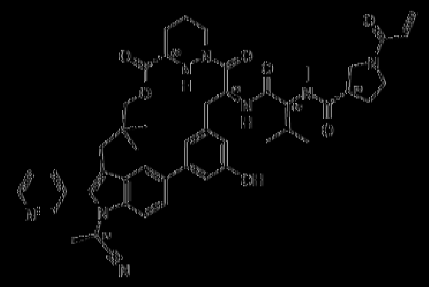
| 實例編號 | 結構 |
| --- | --- |
| EA 535 |  |
| EA 536 |  |
| EA 537 | |
| EA 538 |  |
| EA 539 |  |

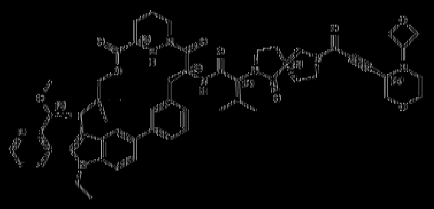
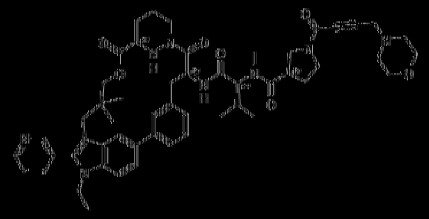
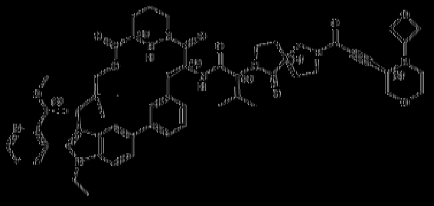
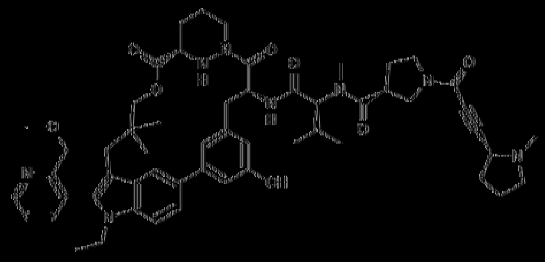
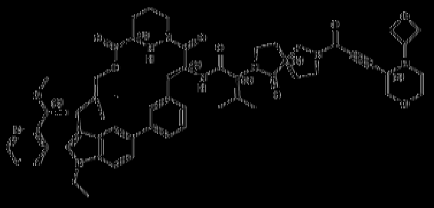
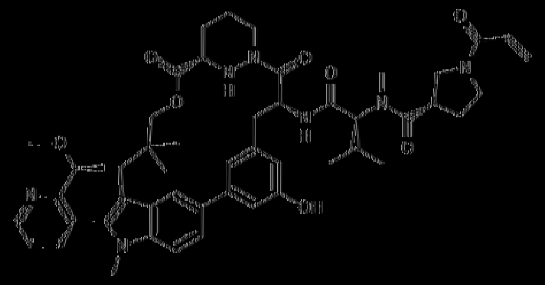
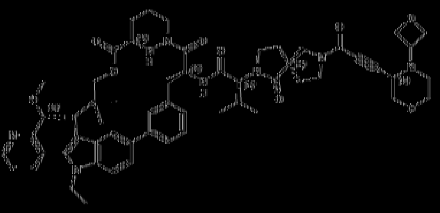
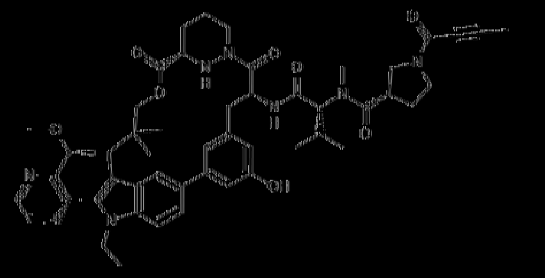
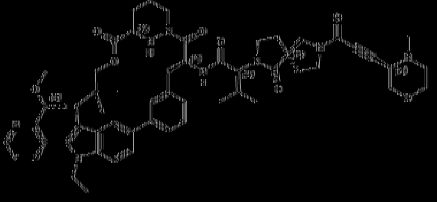
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA169 |  | BA540 |  |
| BA170 |  | BA541 |  |
| BA171 |  | BA542 |  |
| BA172 |  | BA543 |  |
| BA173 |  | BA544 |  |

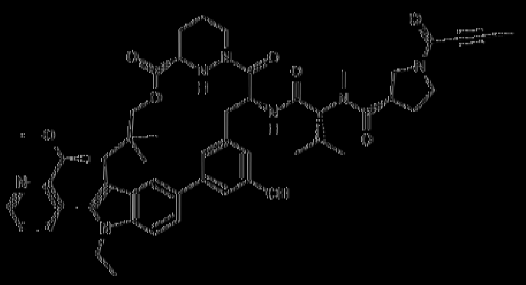
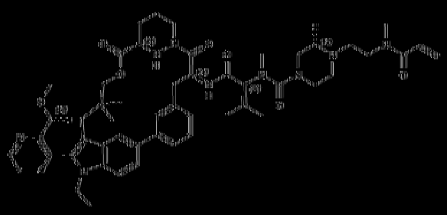
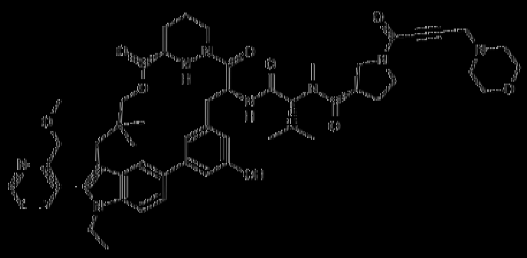
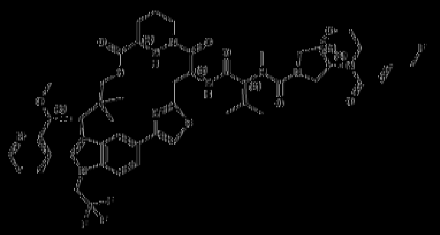
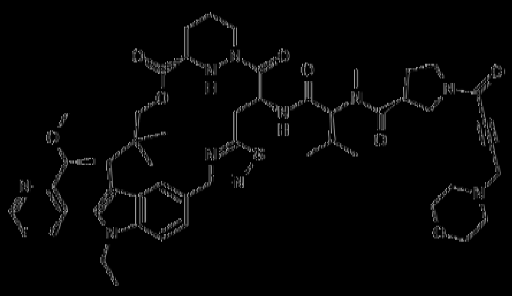
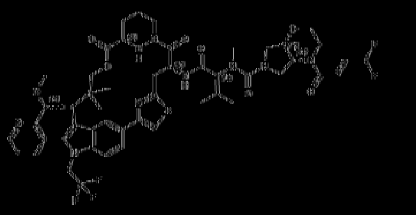
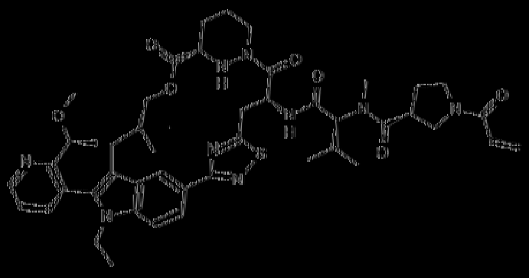
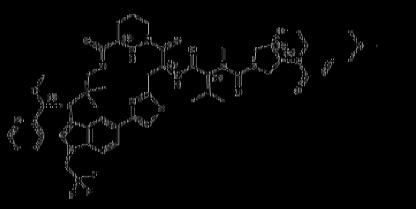
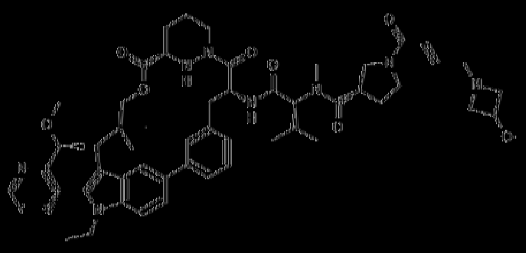
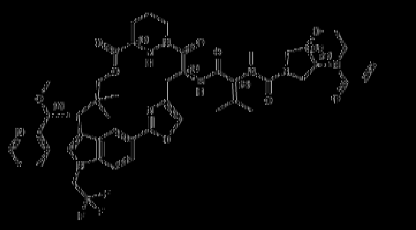
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA174 |  | BA545 |  |
| BA175 |  | BA546 |  |
| BA176 |  | BA547 |  |
| BA177 |  | BA548 |  |
| BA178 |  | BA549 |  |

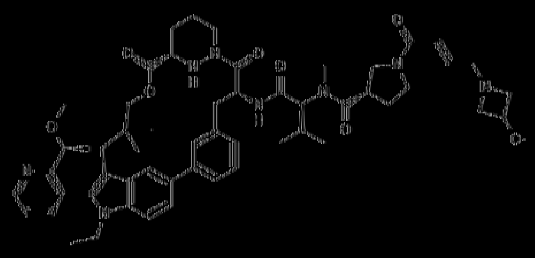
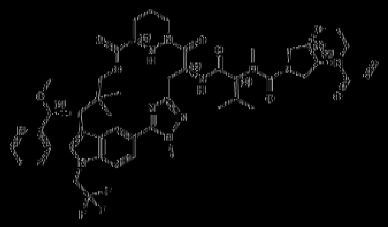
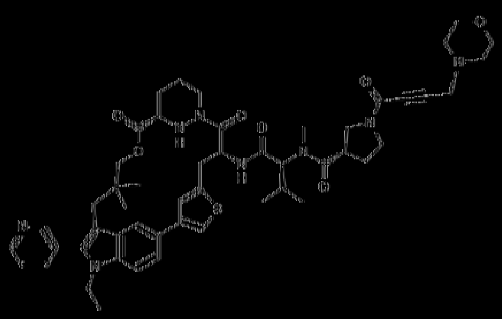
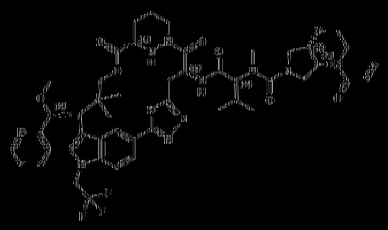
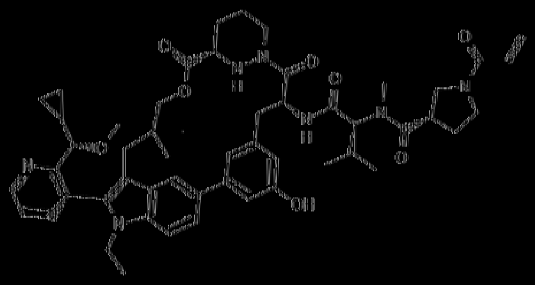
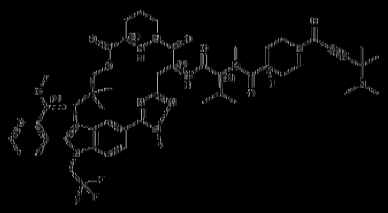
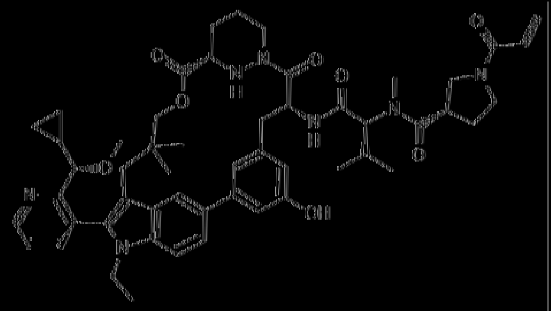
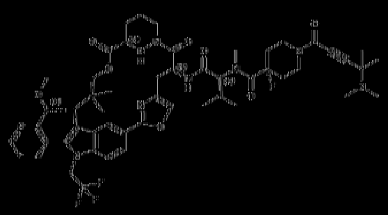
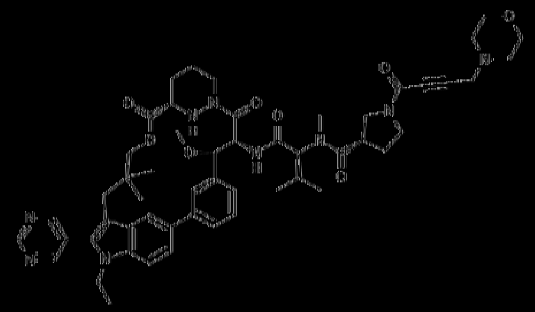
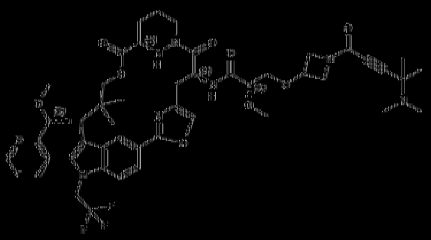
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA179 |  | BA550 |  |
| BA180 |  | BA551 |  |
| BA181 |  | BA552 |  |
| BA182 |  | BA553 |  |
| BA183 | | BA554 | |

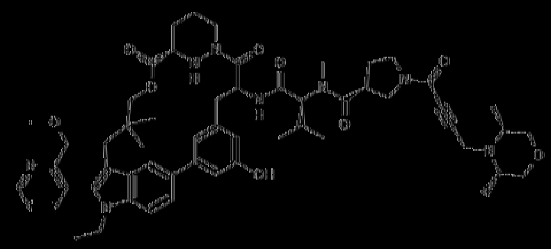
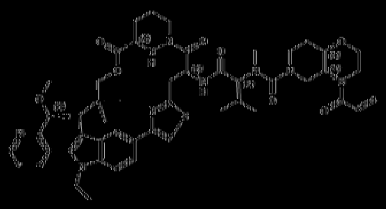
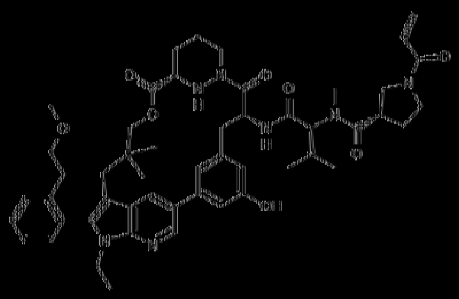
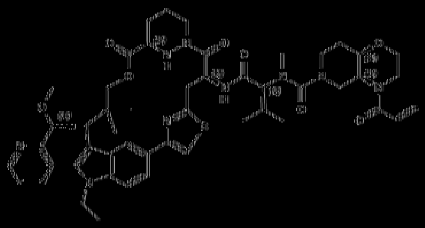
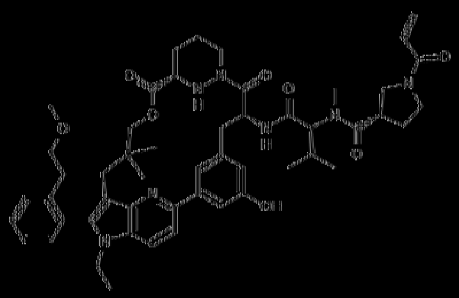
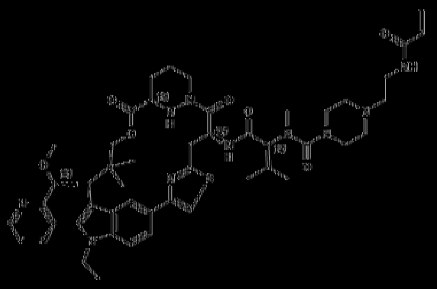
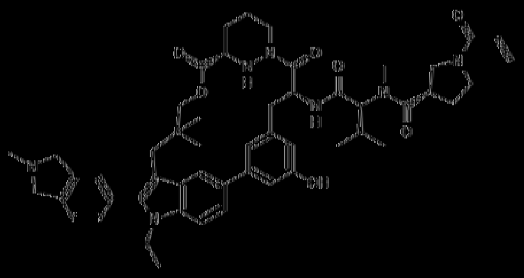
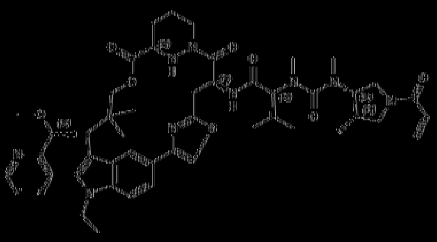
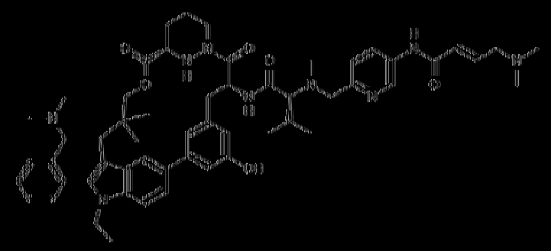
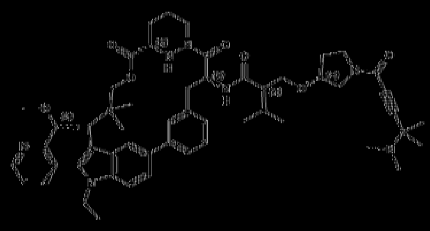
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-184 | | BA-555 |  |
| BA-185 |  | BA-556 |  |
| BA-186 |  | BA-557 |  |
| BA-187 |  | BA-558 |  |
| BA-188 | | BA-559 |  |

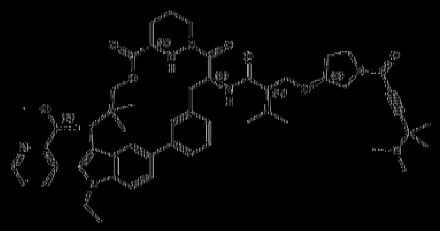
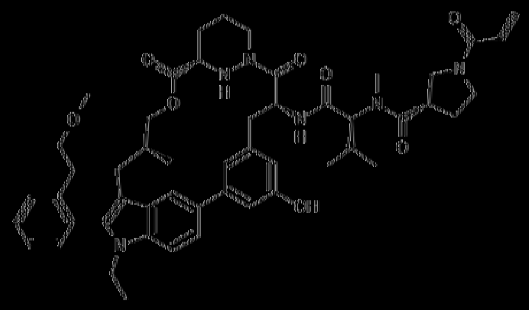
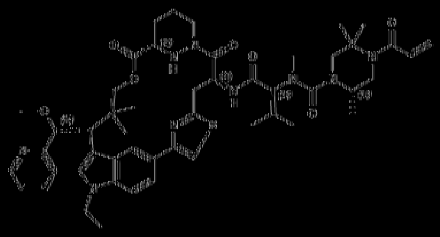
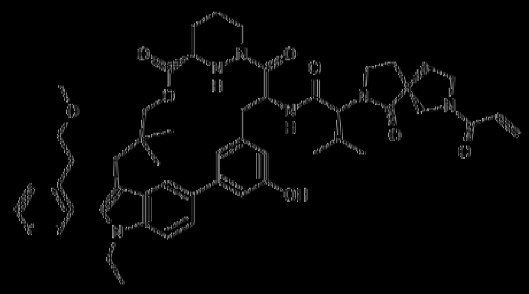
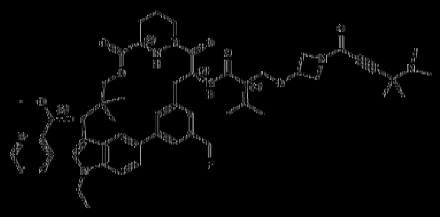
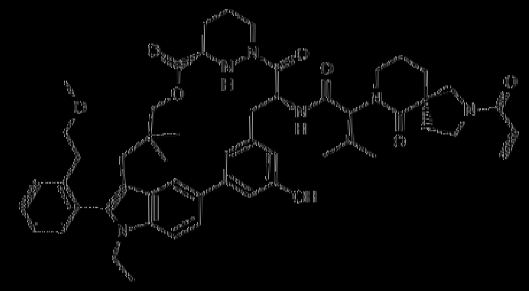
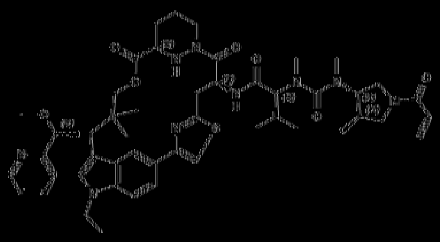
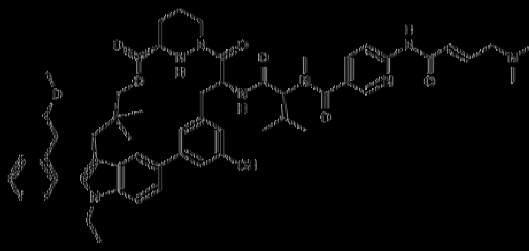
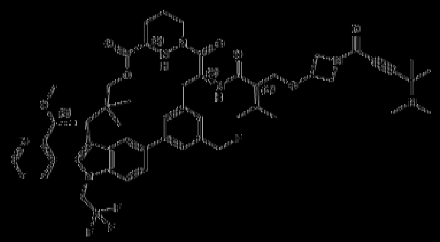
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA189 |  | BA560 |  |
| BA190 |  | BA561 |  |
| BA191 |  | BA562 |  |
| BA192 |  | BA563 |  |
| BA193 |  | BA564 | |

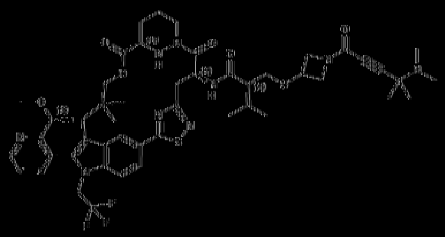
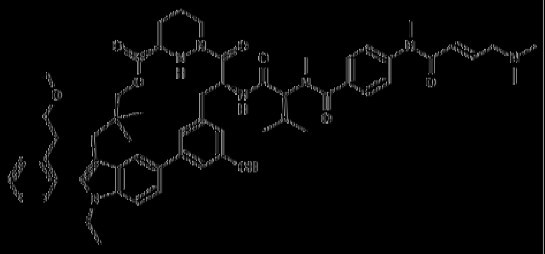
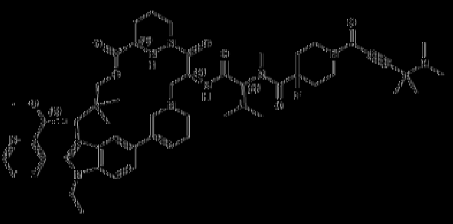
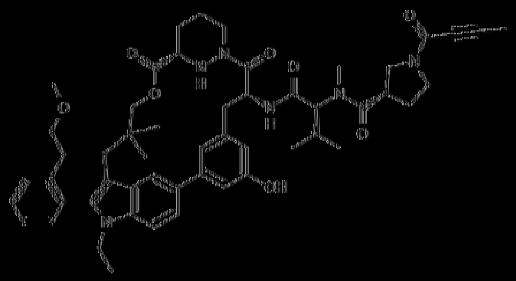
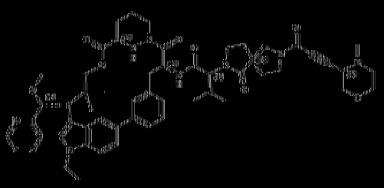
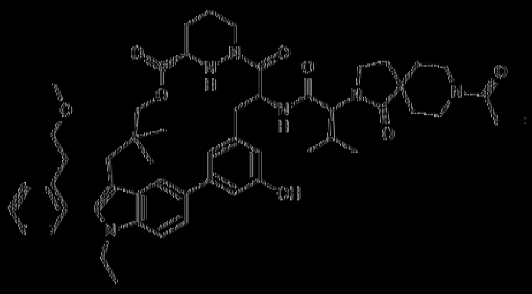
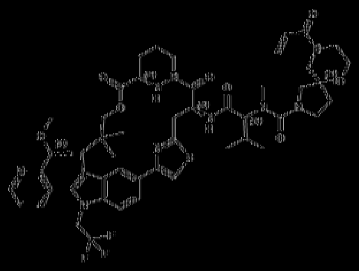
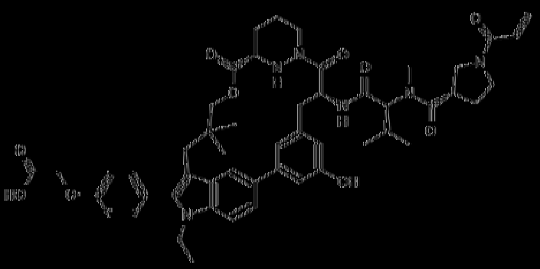
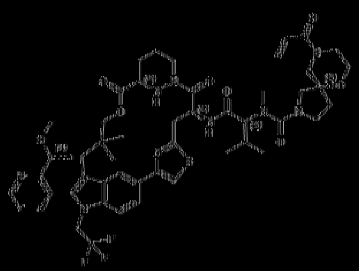
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-1094 | | BA-5065 |  |
| BA-1095 |  | BA-5066 |  |
| BA-1096 |  | BA-5067 |  |
| BA-1097 |  | BA-5068 |  |
| BA-1098 |  | BA-5069 |  |

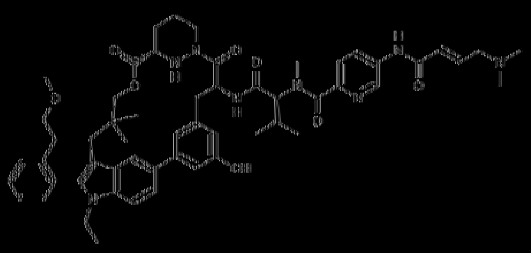
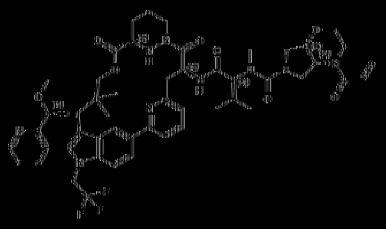
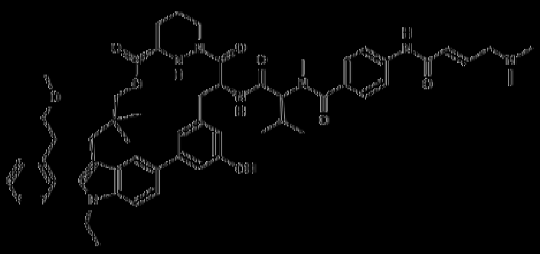
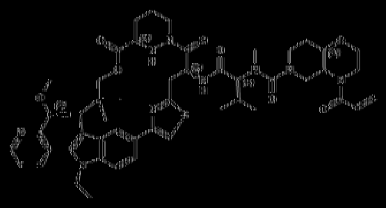
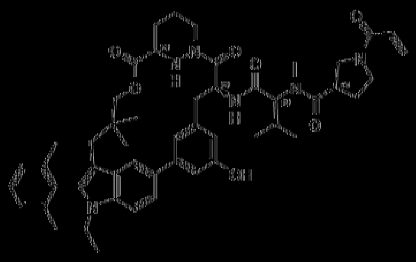
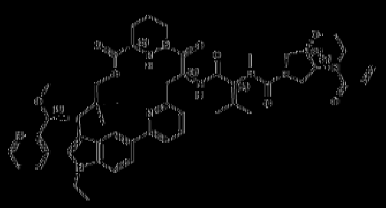
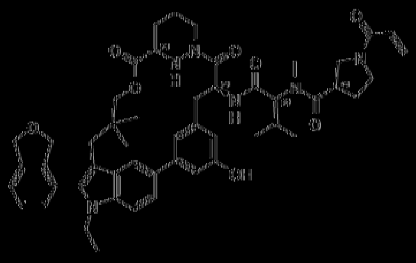
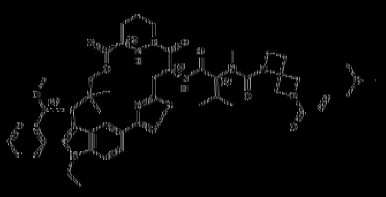
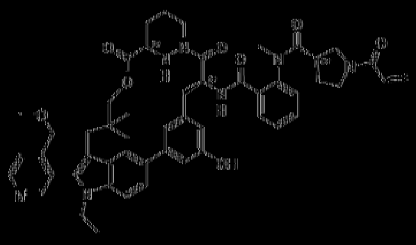
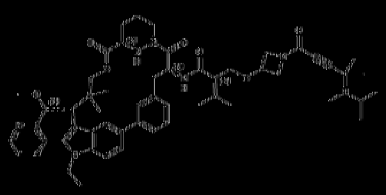
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA199 |  | BA570 |  |
| BA200 |  | BA571 |  |
| BA201 |  | BA572 |  |
| BA202 |  | BA573 |  |
| BA203 |  | BA574 |  |

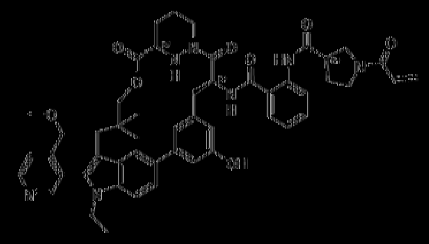
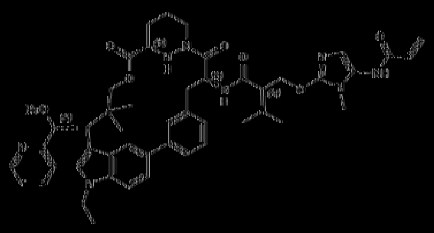
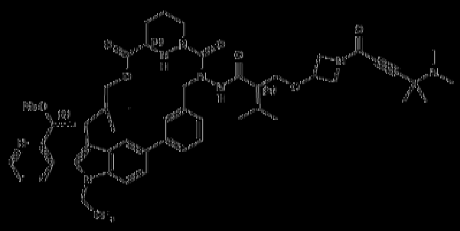
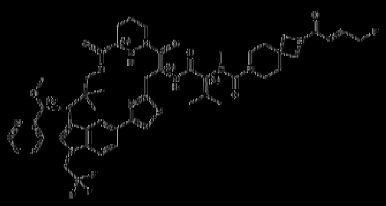
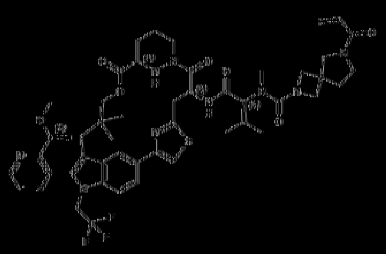
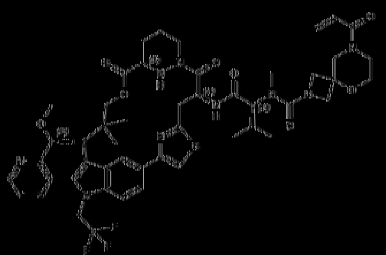
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 204 |  | EA 575 |  |
| EA 205 |  | EA 576 |  |
| EA 206 |  | EA 577 |  |
| EA 207 |  | EA 578 |  |
| EA 208 |  | EA 579 |  |

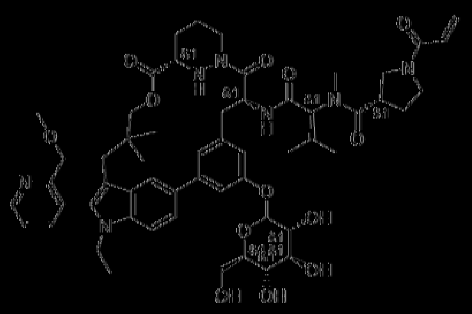
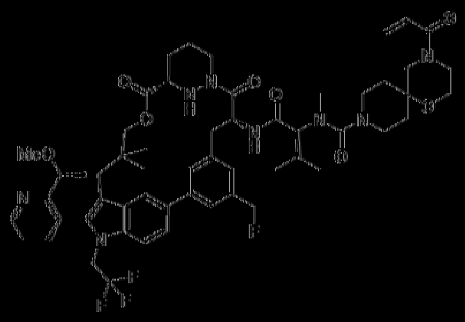
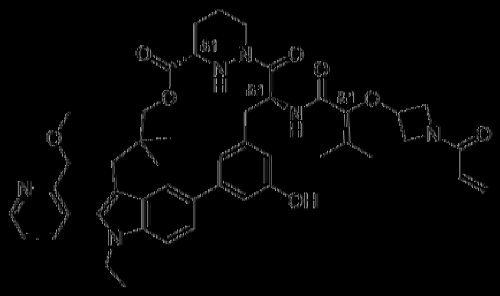
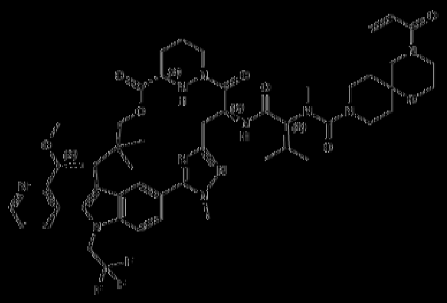
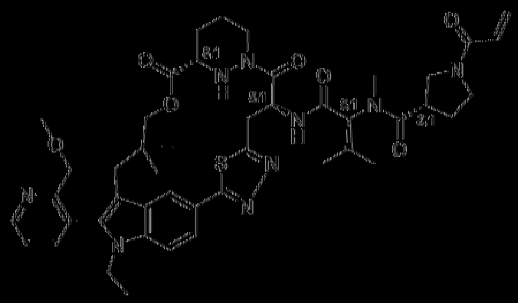
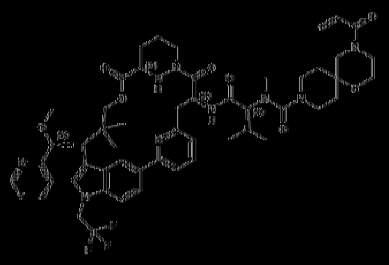
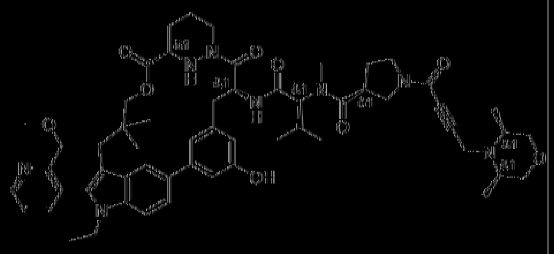
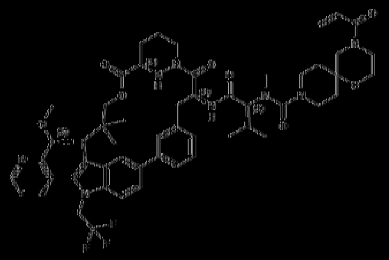
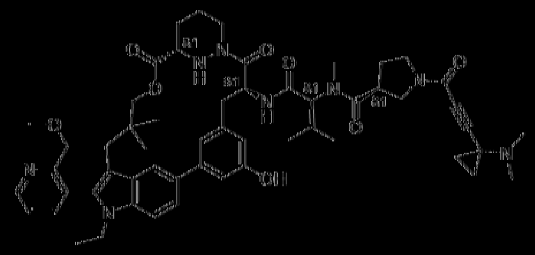
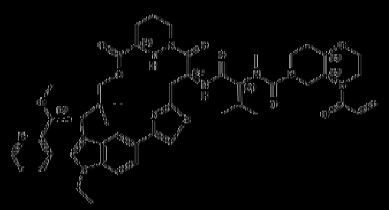
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA209 |  | EA360 |  |
| EA210 |  | EA361 |  |
| EA211 |  | EA362 |  |
| EA212 |  | EA363 |  |
| EA213 |  | EA364 |  |

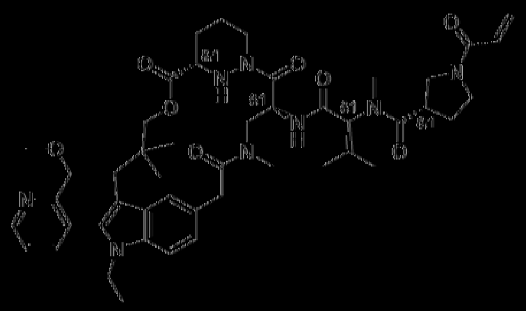
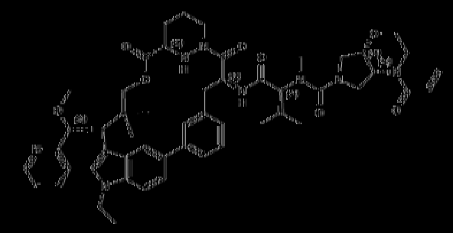
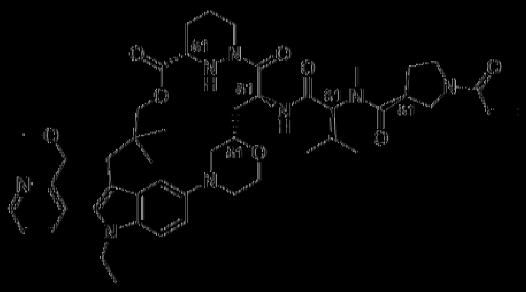
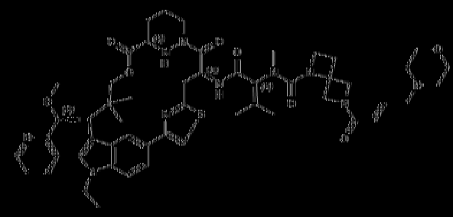
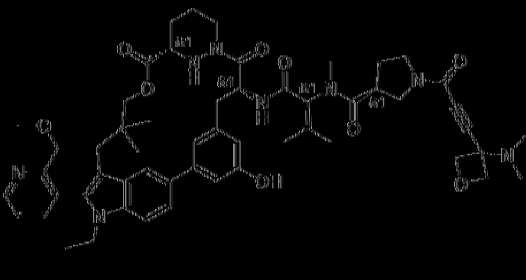
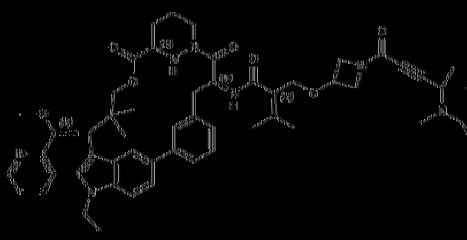
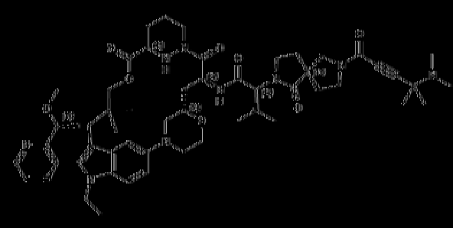
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA214 | | BA585 |  |
| BA215 |  | BA586 |  |
| BA216 |  | BA587 |  |
| BA217 |  | BA588 |  |
| BA218 |  | BA589 |  |

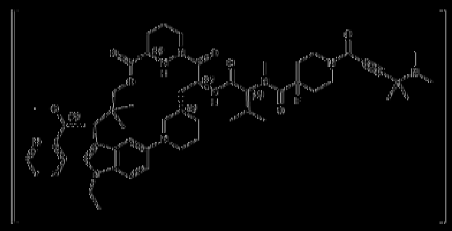
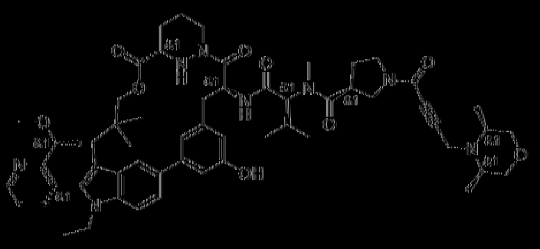
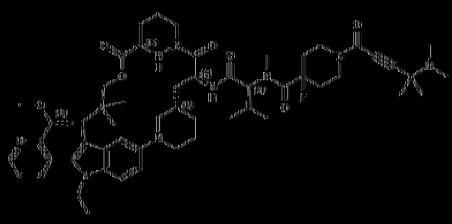
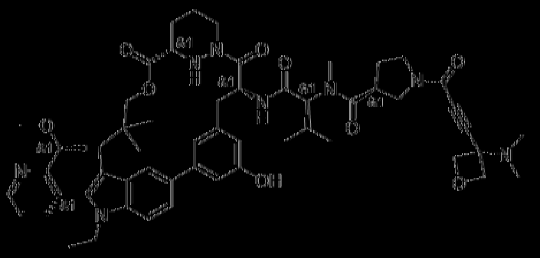
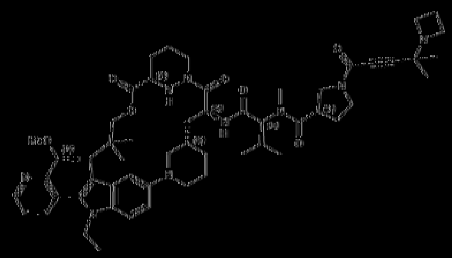
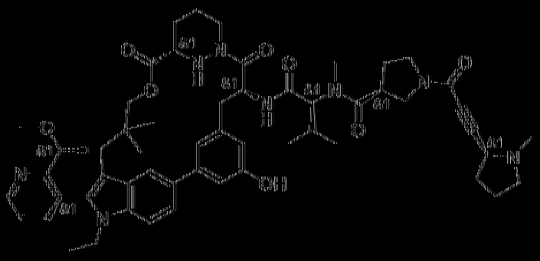
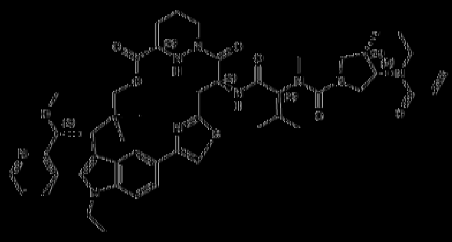
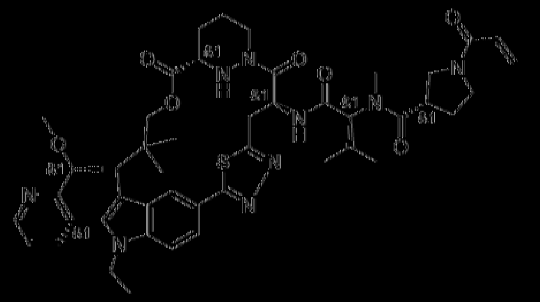
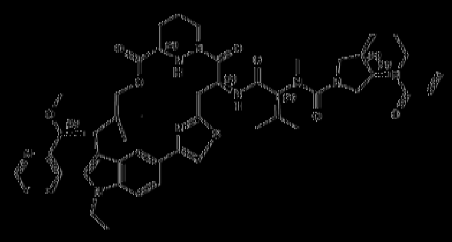
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA219 | | BA590 |  |
| BA220 |  | BA591 |  |
| BA221 |  | BA592 |  |
| BA222 |  | BA593 |  |
| BA223 |  | BA594 |  |

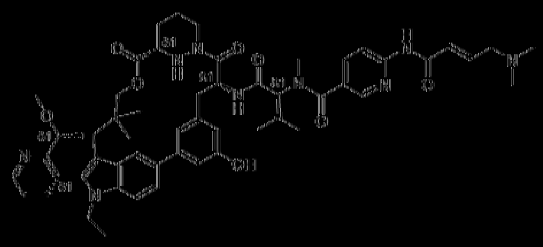
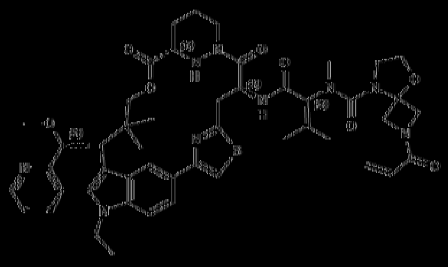
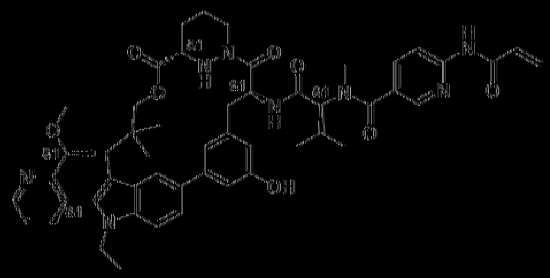
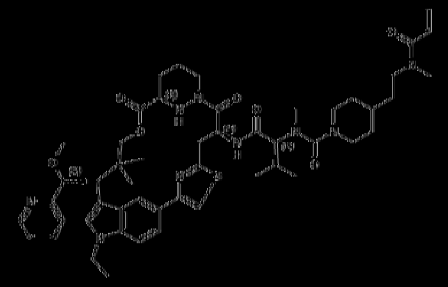
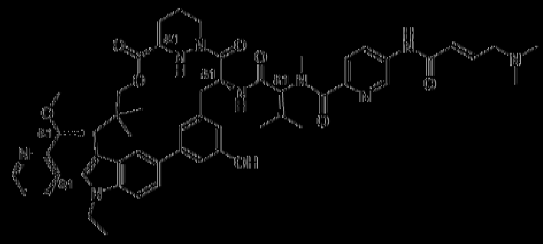
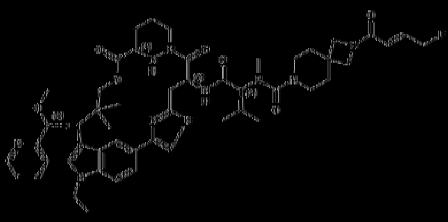
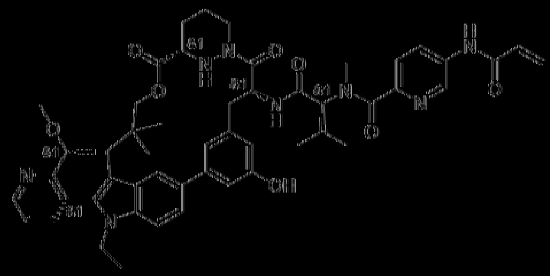
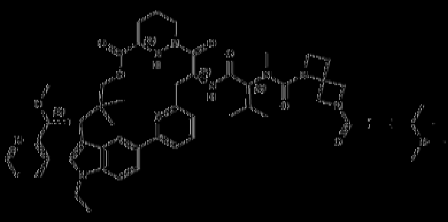
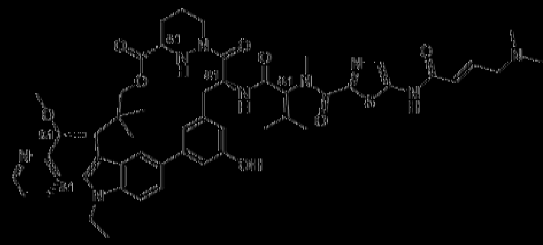
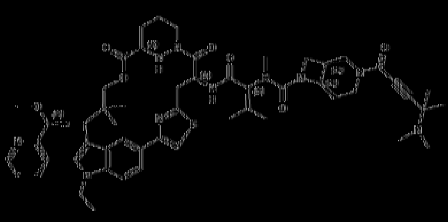
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-224 |  | BA-225 |  |
| BA-225 |  | BA-226 |  |
| BA-226 |  | BA-227 |  |
| BA-227 |  | BA-228 |  |
| BA-228 |  | BA-229 |  |

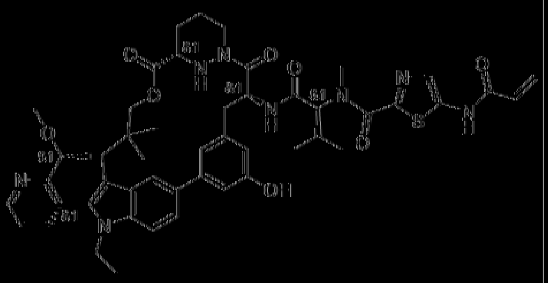
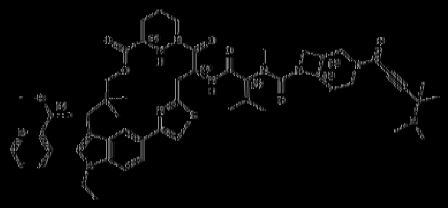
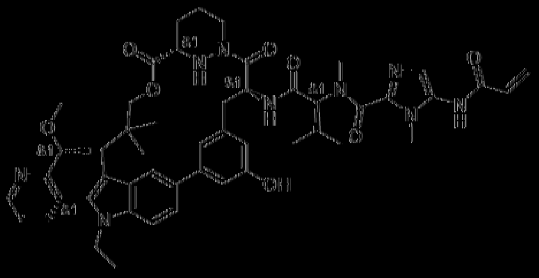
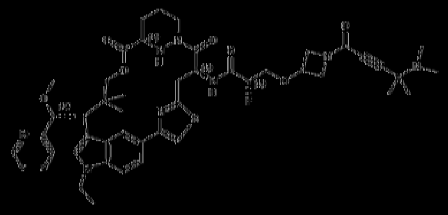
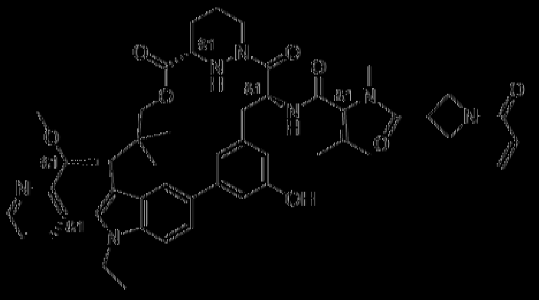
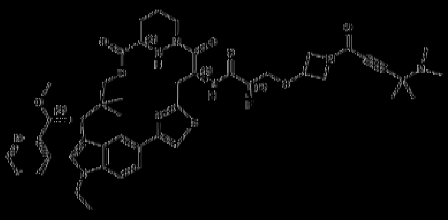
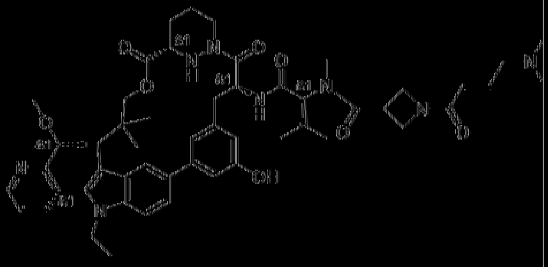
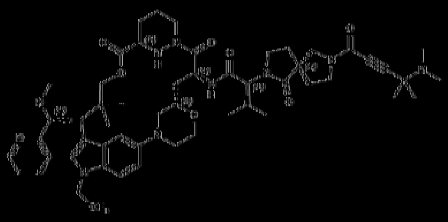
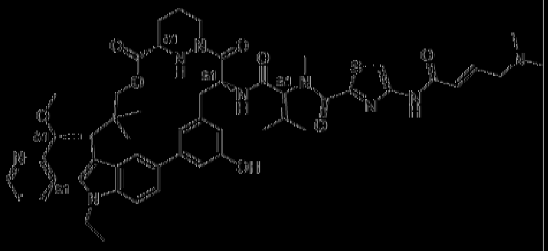
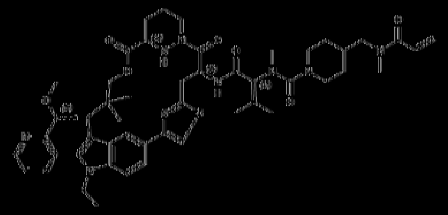
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA229 |  | BA600 |  |
| BA230 | | BA601 |  |
| BA231 | | BA602 |  |
| BA232 | | BA603 |  |
| BA233 | | BA604 |  |

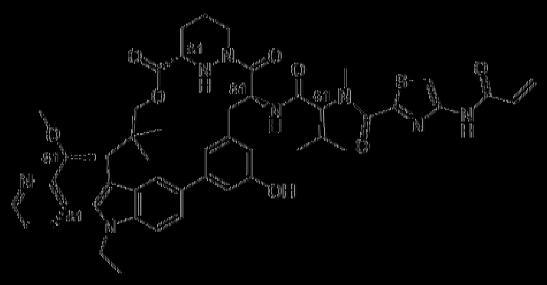
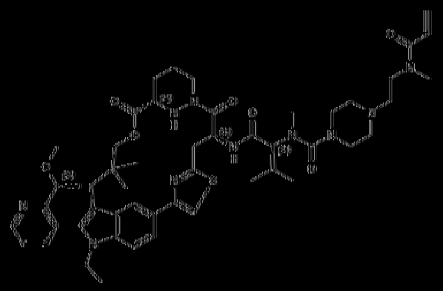
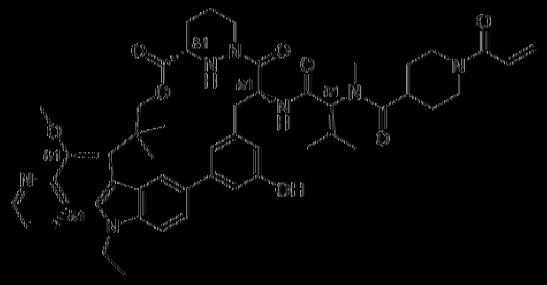
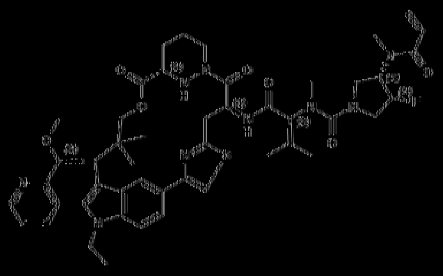
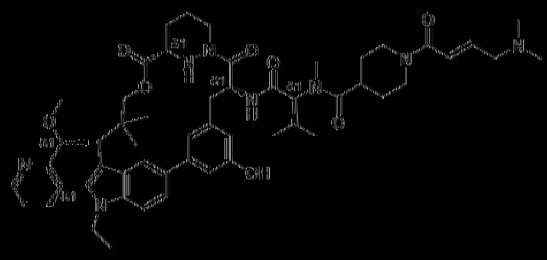
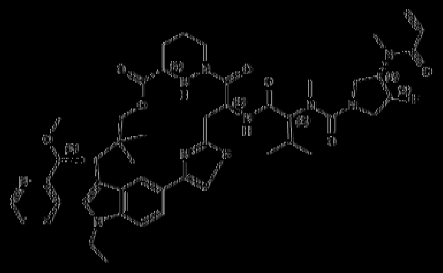
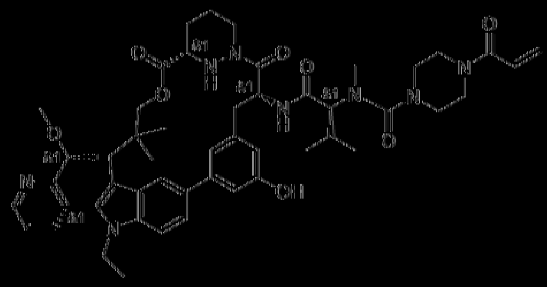
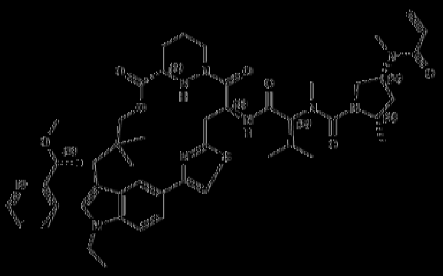
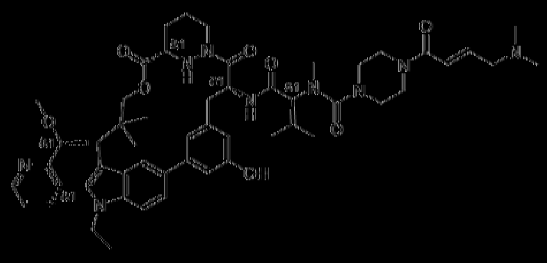
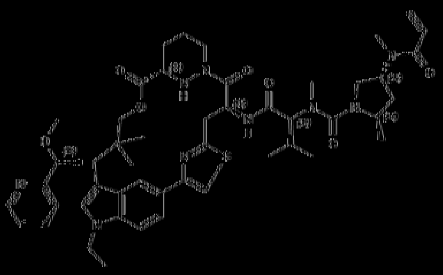
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA234 |  | BA605 |  |
| BA235 |  | BA606 |  |
| BA236 |  | BA607 |  |
| BA237 |  | BA608 |  |
| BA238 |  | BA609 |  |

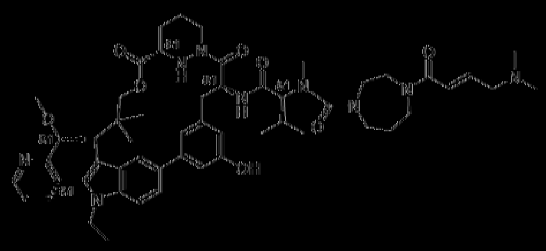
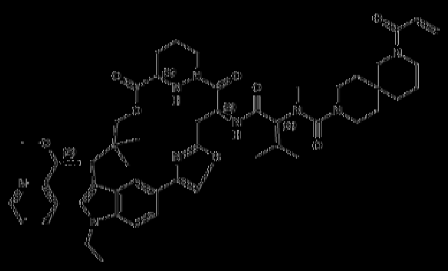
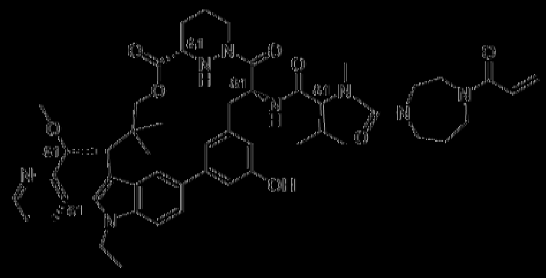
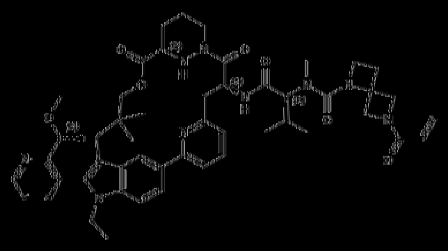
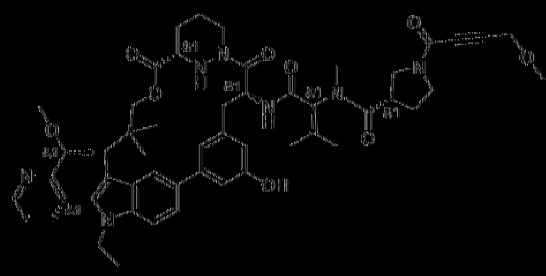
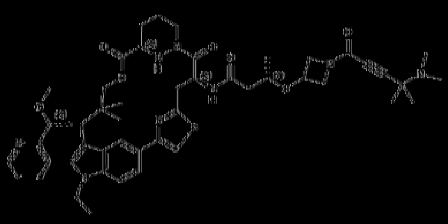
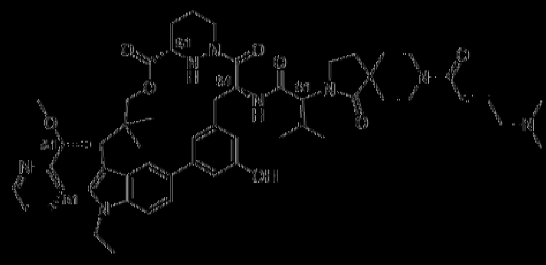
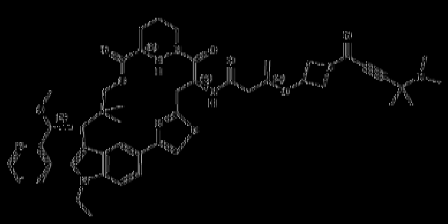
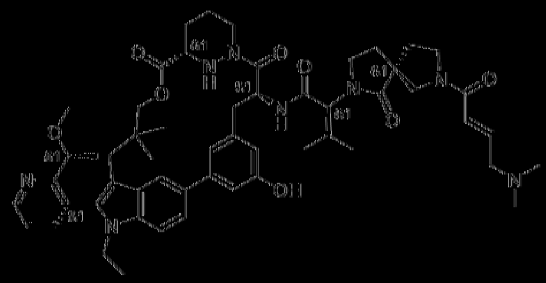
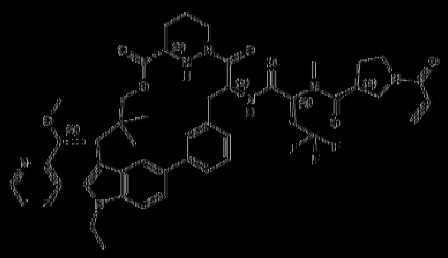
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 239 |  | EA 610 |  |
| EA 240 |  | EA 611 |  |
| EA 241 |  | EA 612 | |
| EA 242 | | EA 613 |  |
| EA 243 | | EA 614 |  |

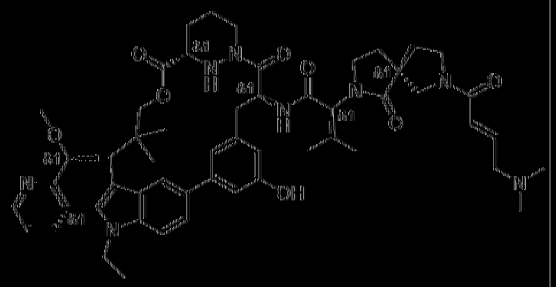
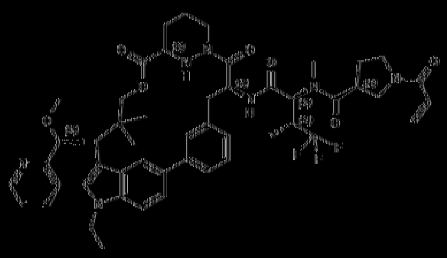
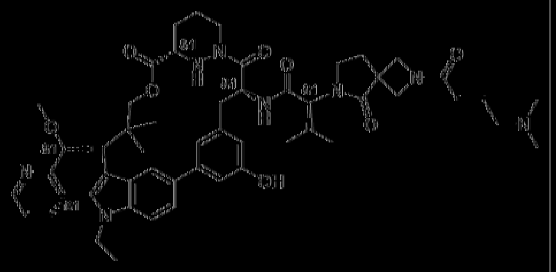
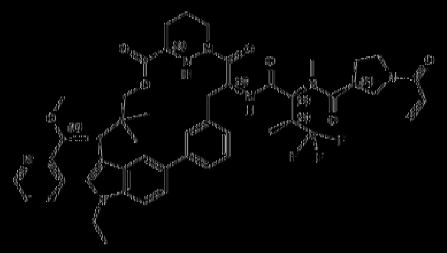
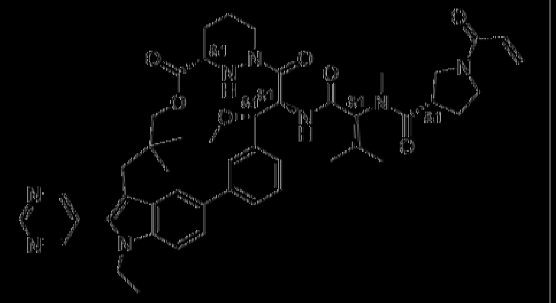
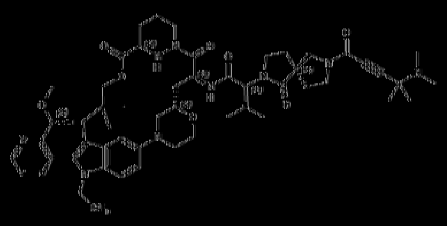
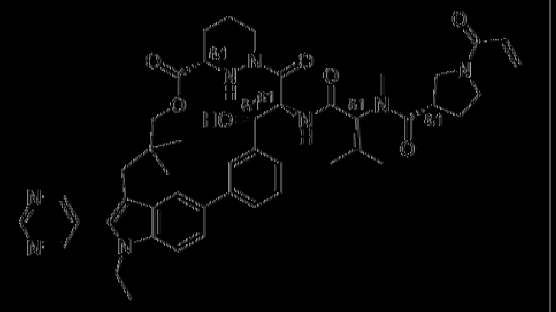
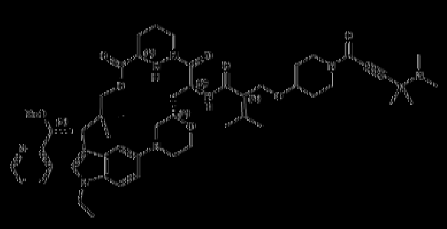
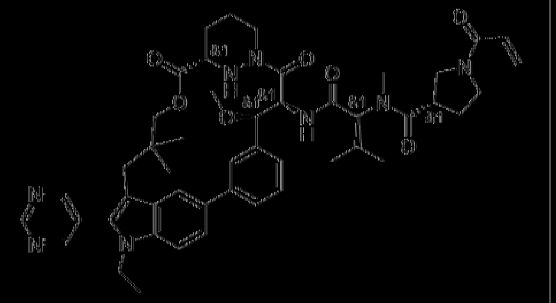
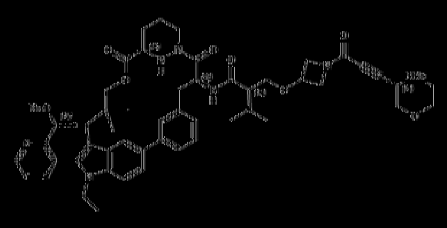
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-244 | | BA-615 |  |
| BA-245 |  | BA-616 |  |
| BA-246 |  | BA-617 |  |
| BA-247 |  | BA-618 |  |
| BA-248 |  | BA-619 |  |

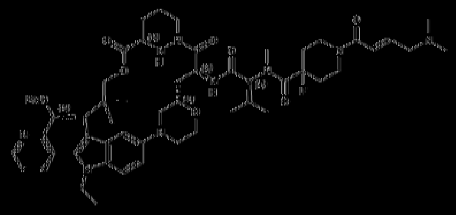
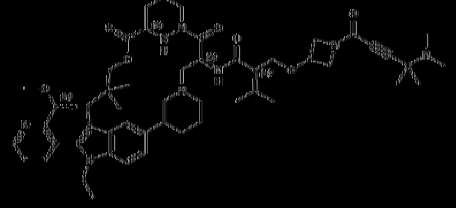
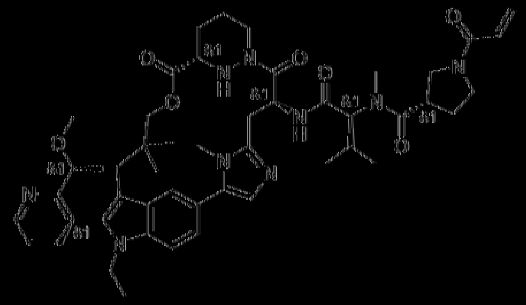
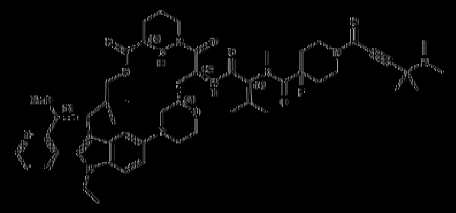
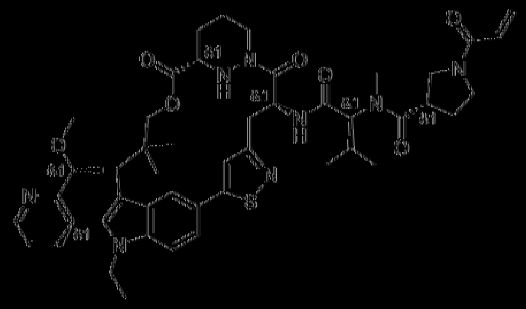
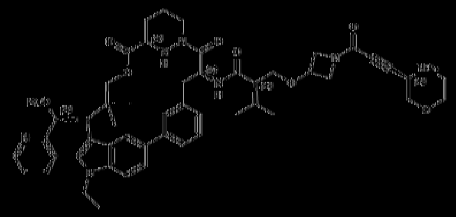
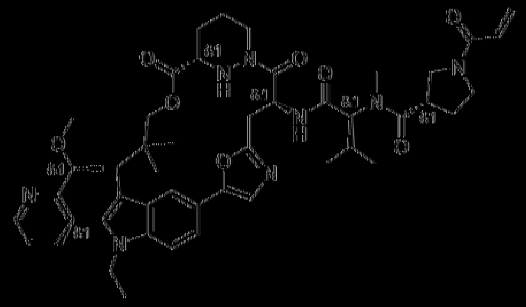
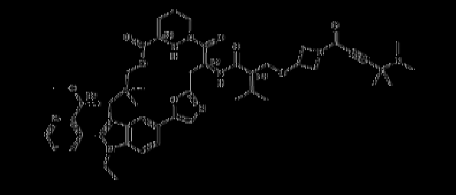
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA249 |  | BA620 |  |
| BA250 |  | BA621 |  |
| BA251 |  | BA622 |  |
| BA252 |  | BA623 |  |
| BA253 |  | BA624 |  |

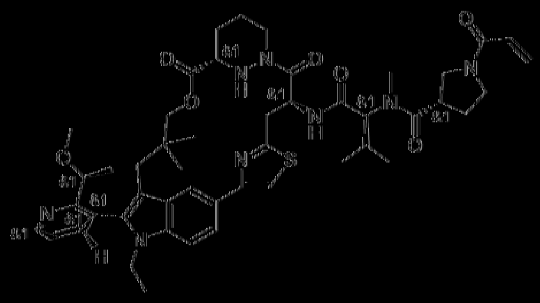
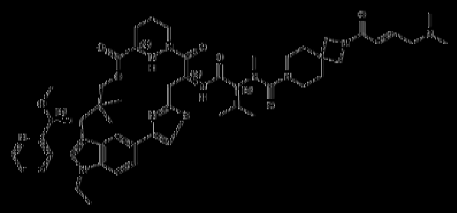
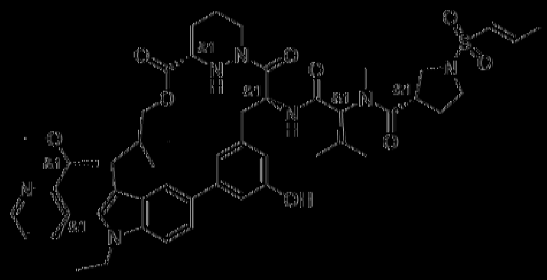
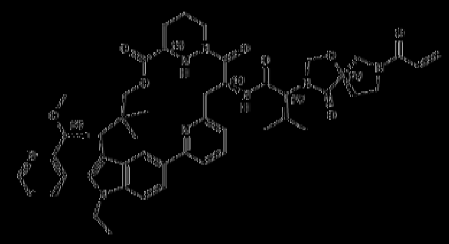
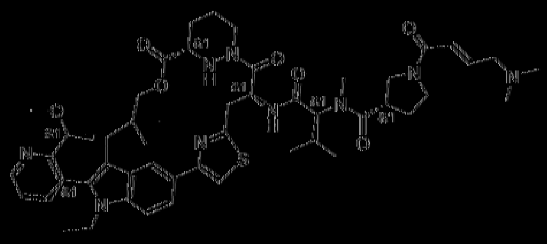
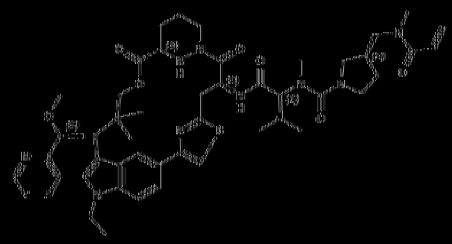
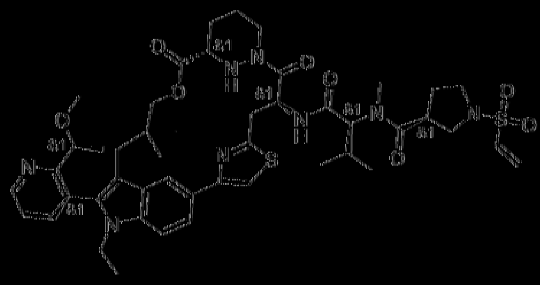
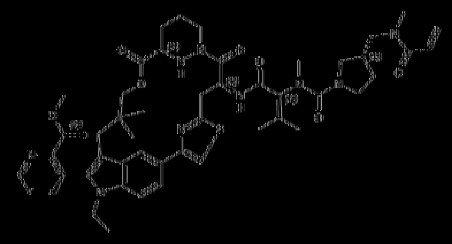
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-254 |  | BA-625 |  |
| BA-255 |  | BA-626 |  |
| BA-256 |  | BA-627 |  |
| BA-257 |  | BA-628 |  |
| BA-258 |  | BA-629 |  |

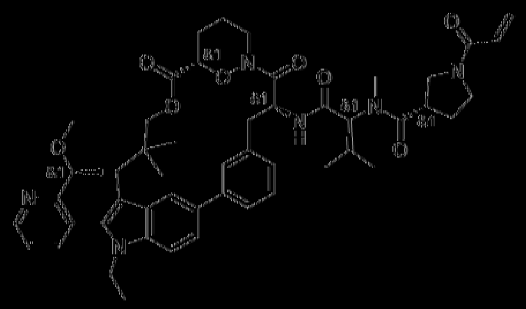
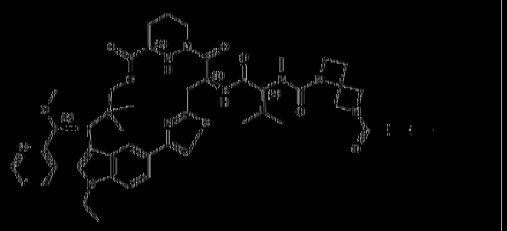
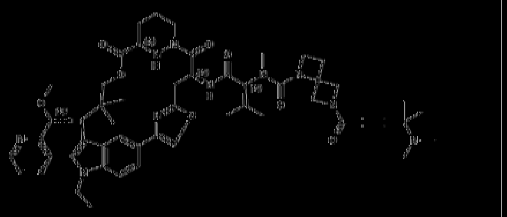
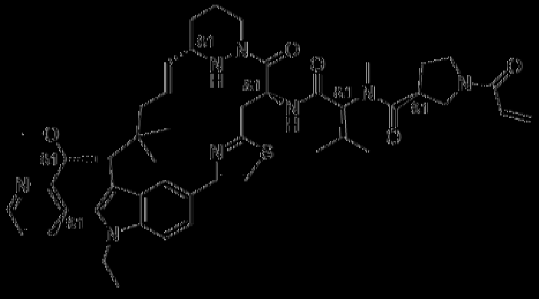
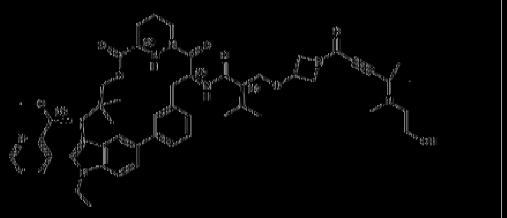
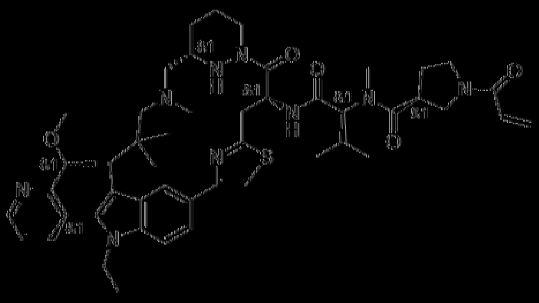
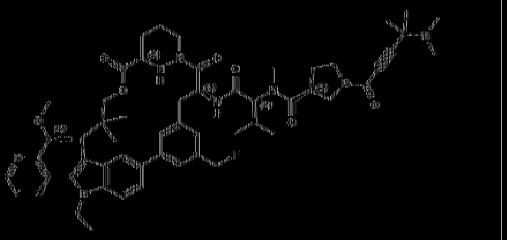
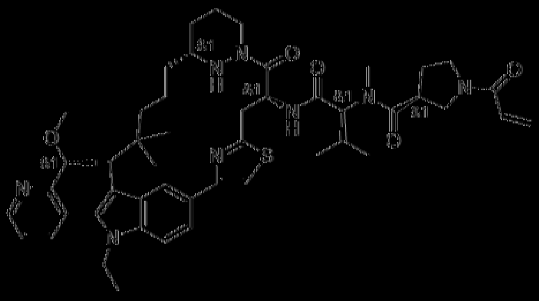
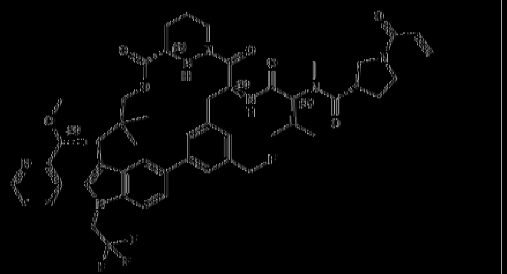
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA259 |  | EA630 |  |
| EA260 |  | EA631 |  |
| EA261 |  | EA632 |  |
| EA262 |  | EA633 |  |
| EA263 |  | EA634 |  |

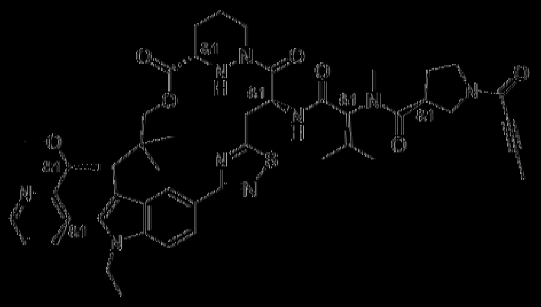
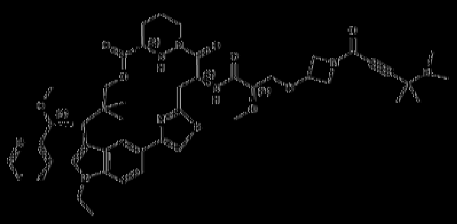
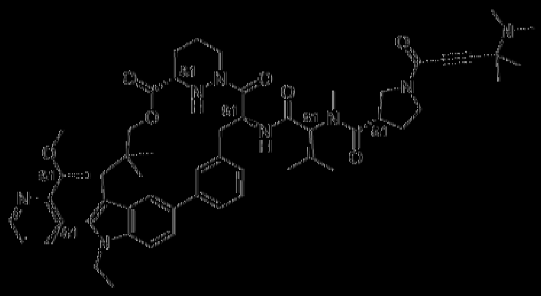
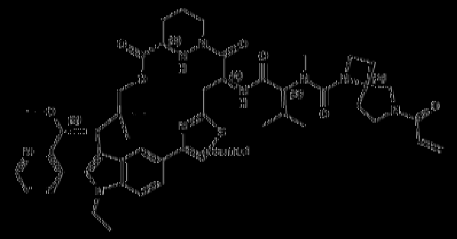
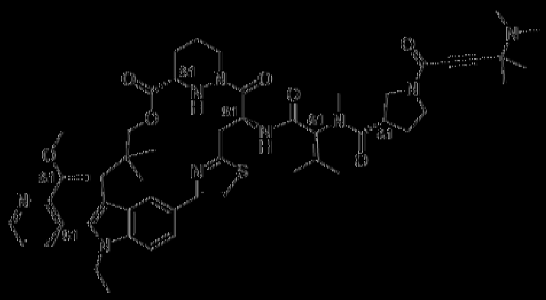
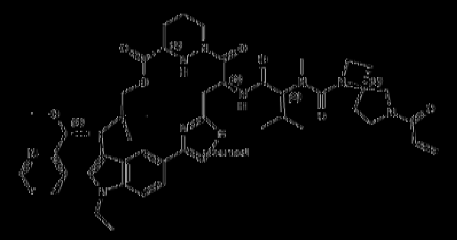
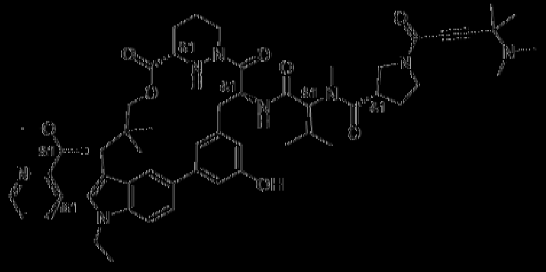
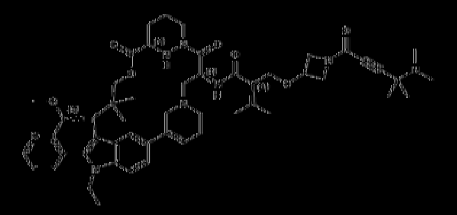
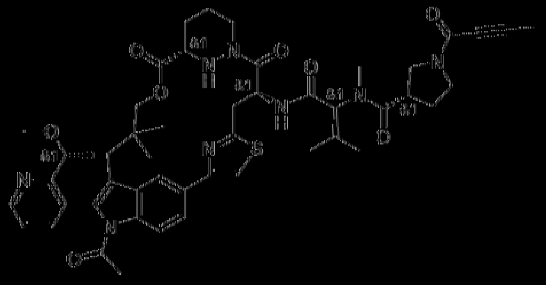
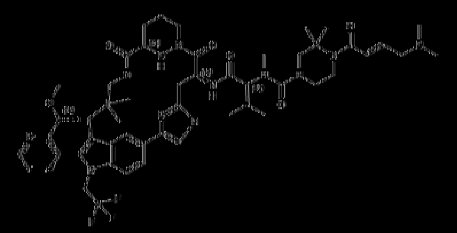
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-264 |  | BA-635 |  |
| BA-265 |  | BA-636 |  |
| BA-266 |  | BA-637 |  |
| BA-267 |  | BA-638 |  |
| BA-268 |  | BA-639 |  |

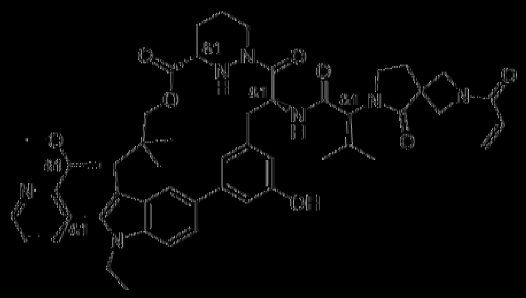
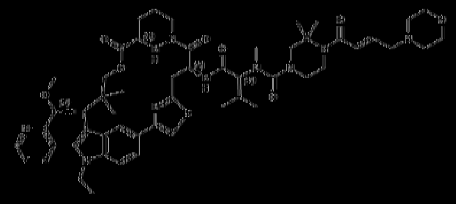
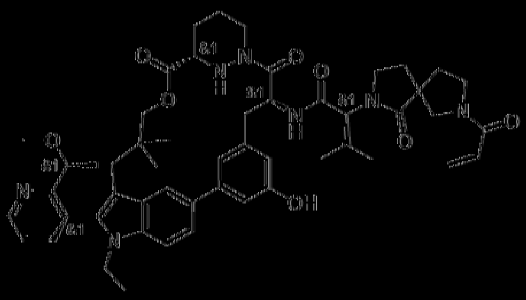
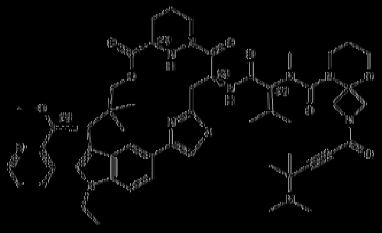
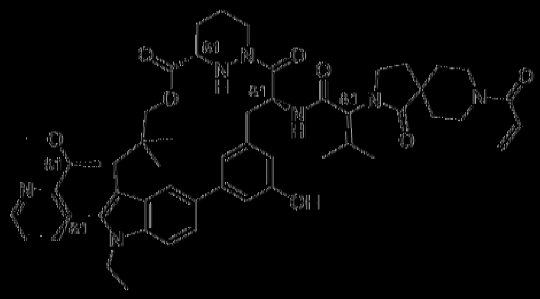
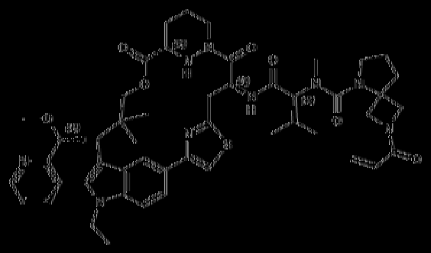
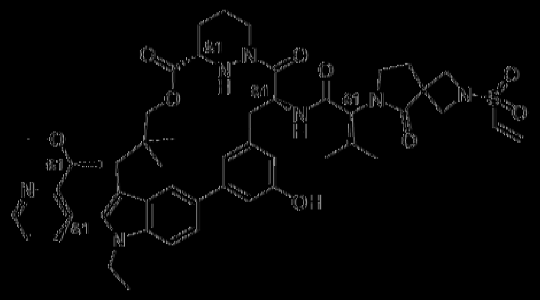
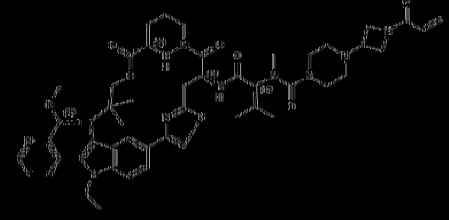
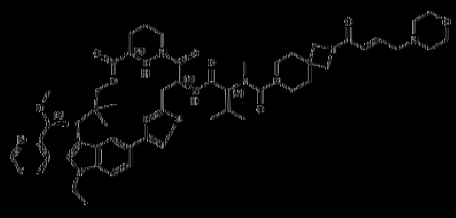
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 269 |  | EA 640 |  |
| EA 270 |  | EA 641 |  |
| EA 271 |  | EA 642 |  |
| EA 272 |  | EA 643 |  |
| EA 273 |  | EA 644 |  |

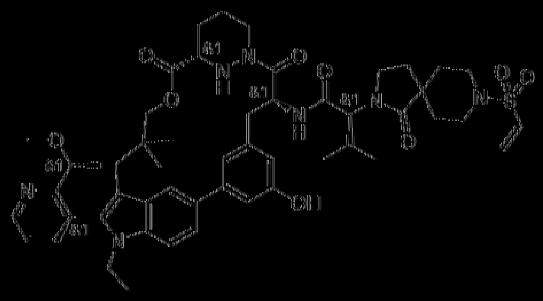
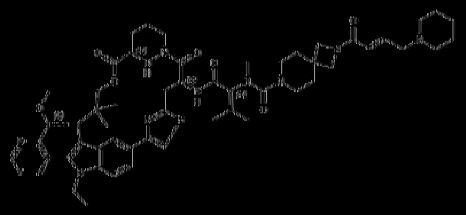
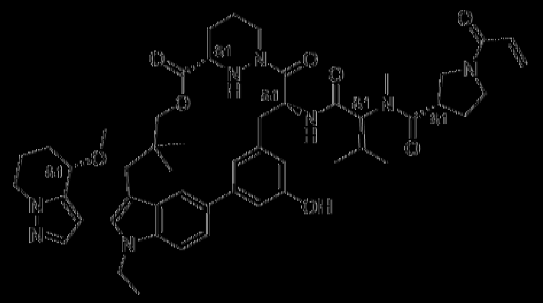
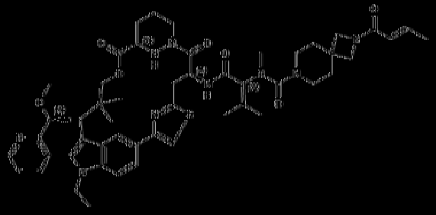
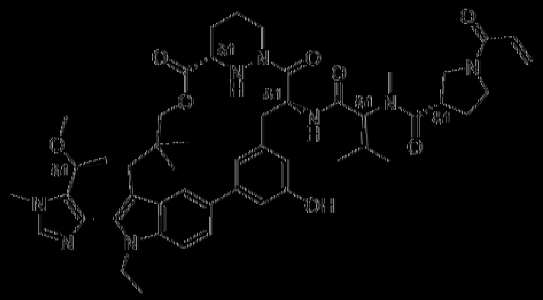
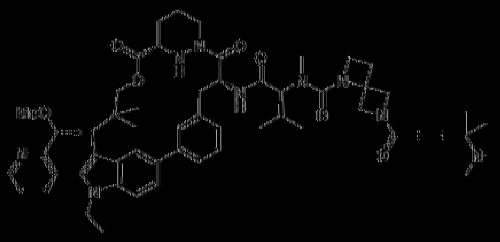
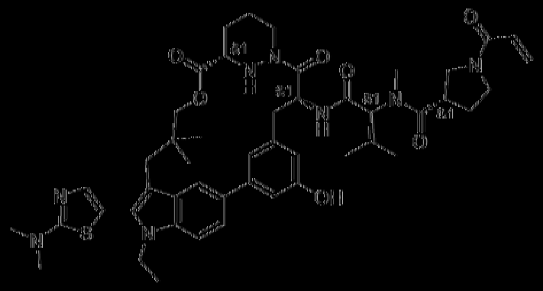
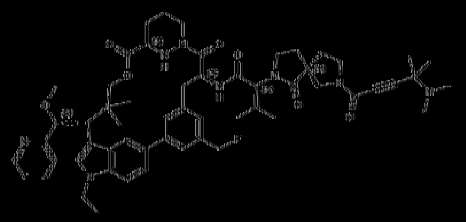
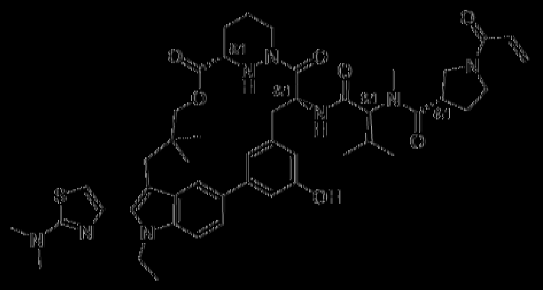
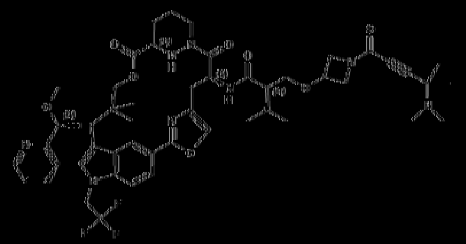
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-274 | | BA-645 |  |
| BA-275 | | BA-646 |  |
| BA-276 |  | BA-647 |  |
| BA-277 |  | BA-648 |  |
| BA-278 |  | BA-649 |  |

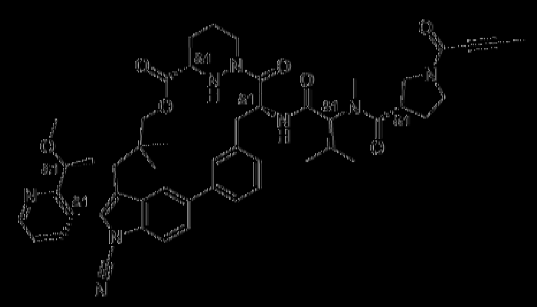
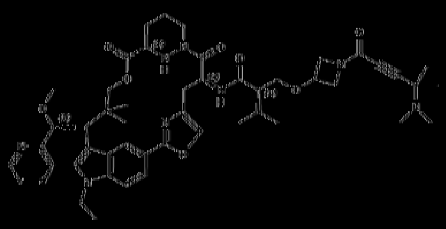
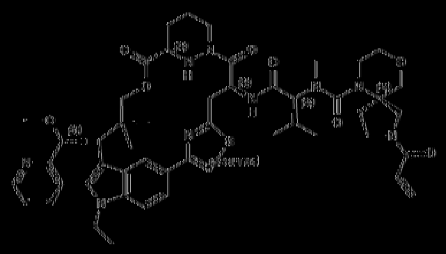
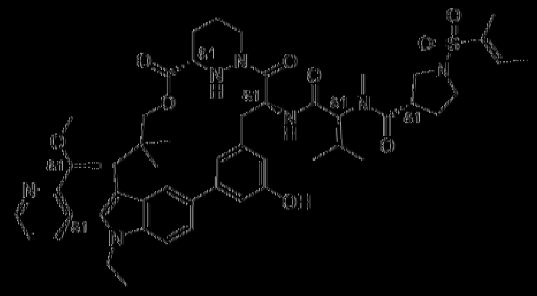
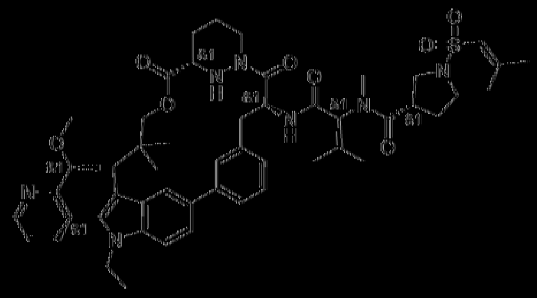
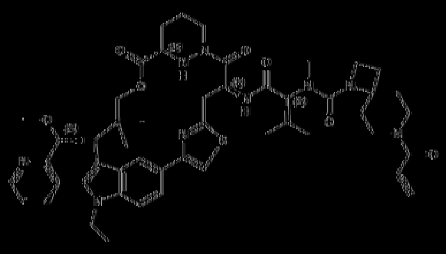
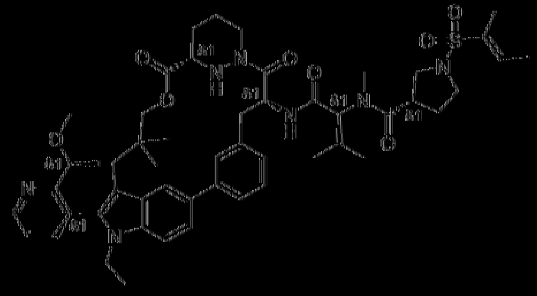
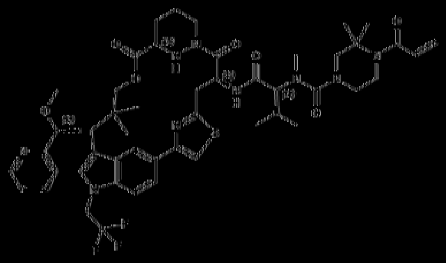
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA279 |  | BA650 |  |
| BA280 |  | BA651 | |
| BA281 | | BA652 |  |
| BA282 |  | BA653 |  |
| BA283 |  | BA654 |  |

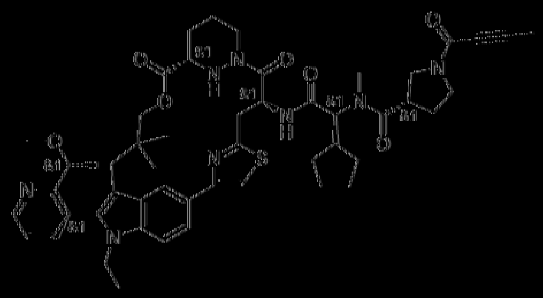
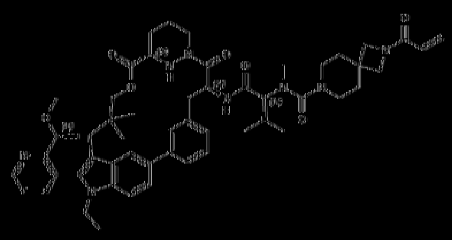
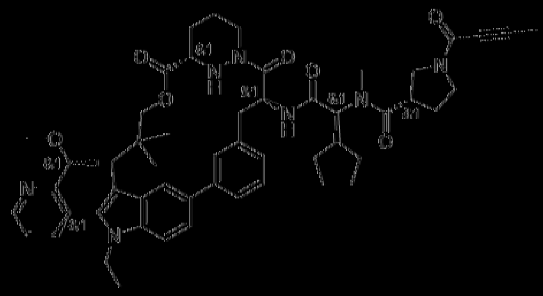
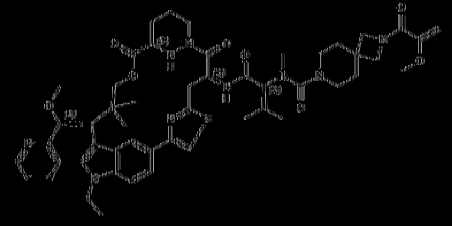
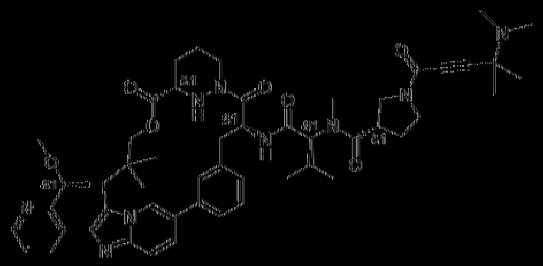
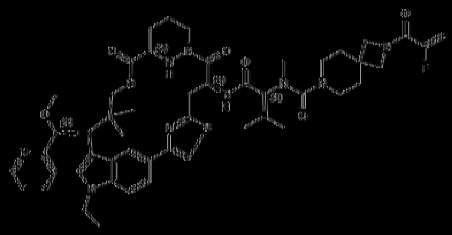
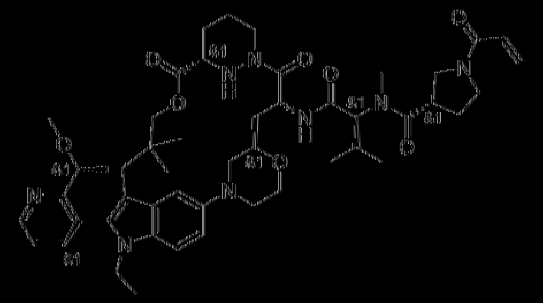
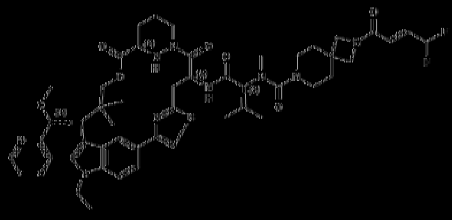
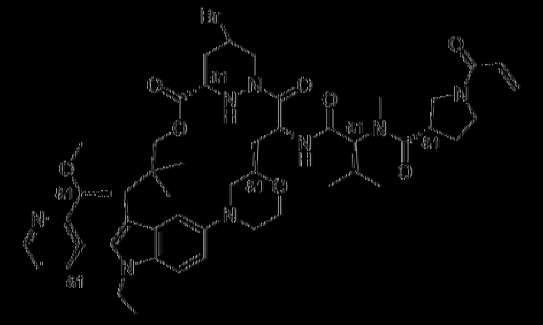
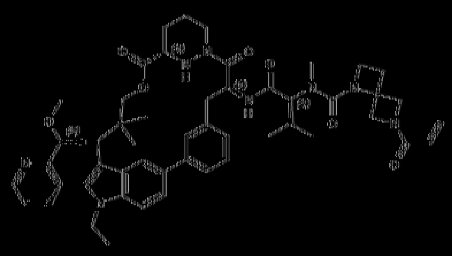
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA284 |  | BA655 |  |
| BA285 | | BA656 |  |
| BA286 |  | BA657 |  |
| BA287 |  | BA658 |  |
| BA288 |  | BA659 |  |

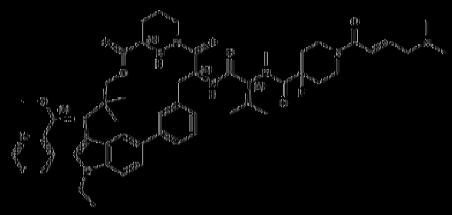
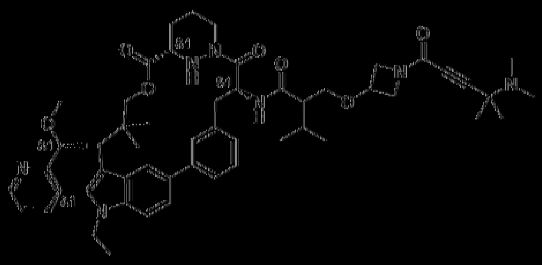
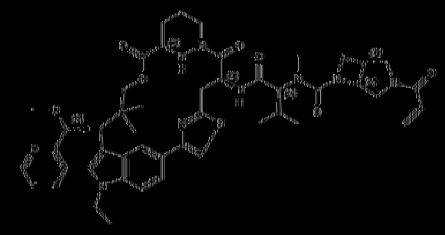
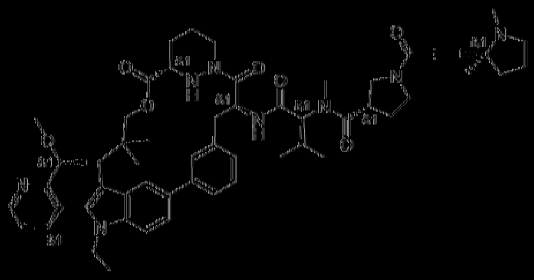
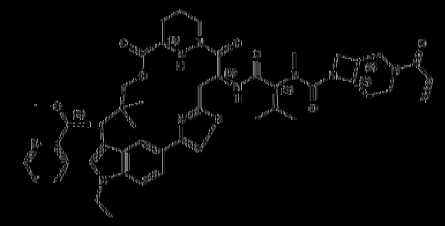
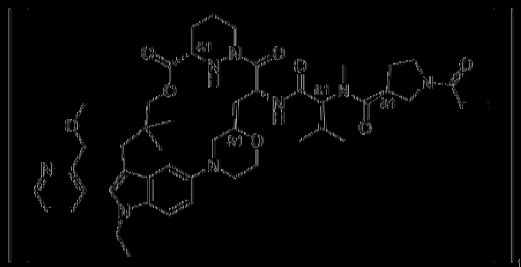
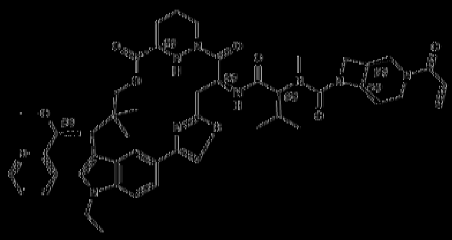
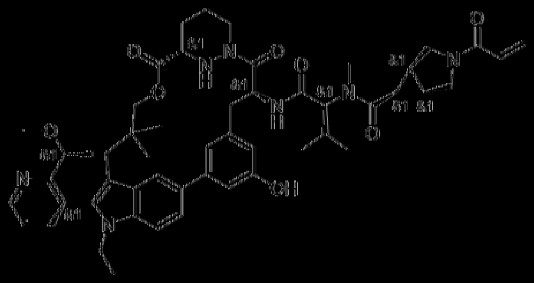
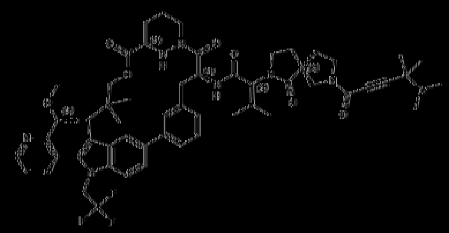
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA289 |  | BA560 |  |
| BA290 |  | BA561 |  |
| BA291 |  | BA562 |  |
| BA292 |  | BA563 |  |
| BA293 |  | BA564 |  |

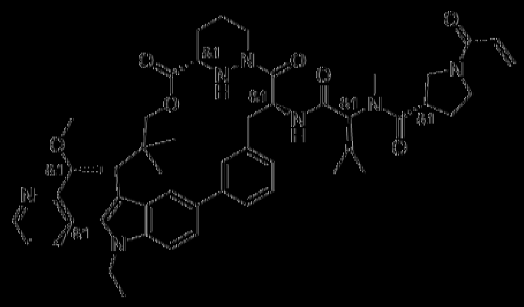
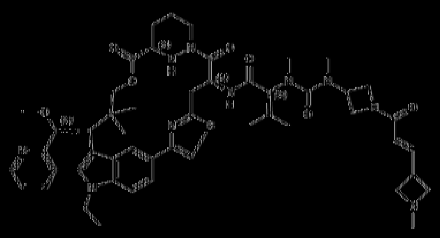
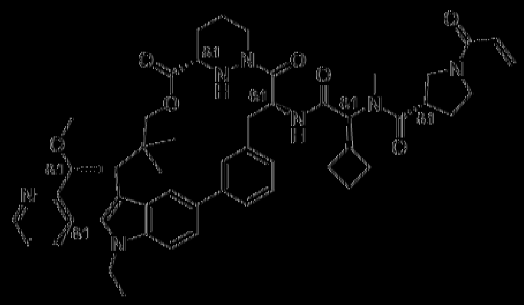
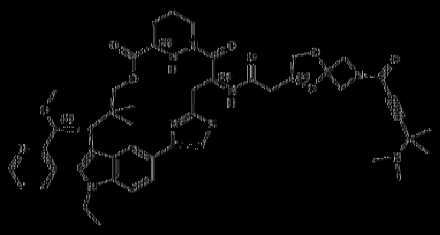
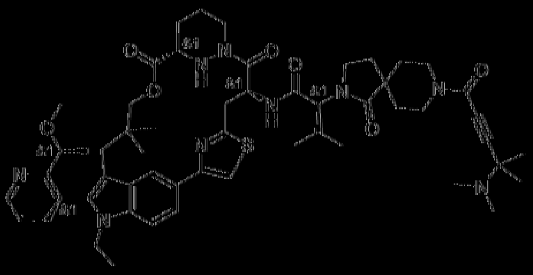
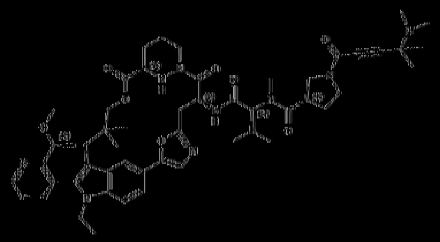
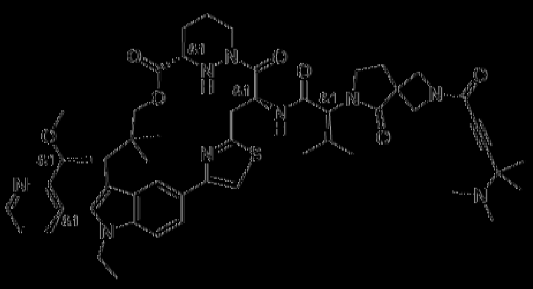
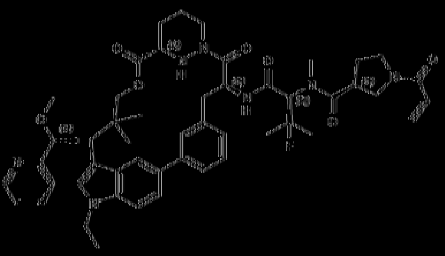
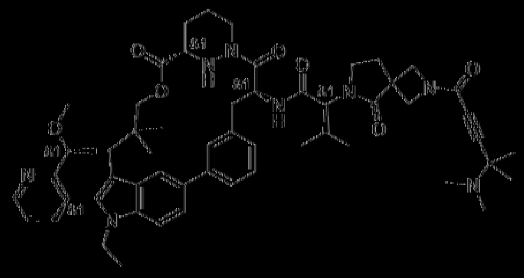
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA294 |  | BA665 |  |
| BA295 |  | BA666 |  |
| BA296 |  | BA667 |  |
| BA297 |  | BA668 |  |
| BA298 | | BA669 |  |

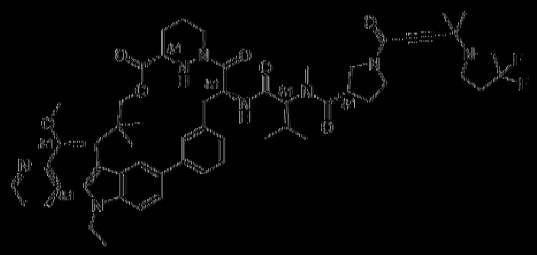
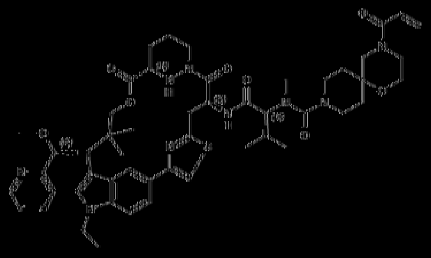
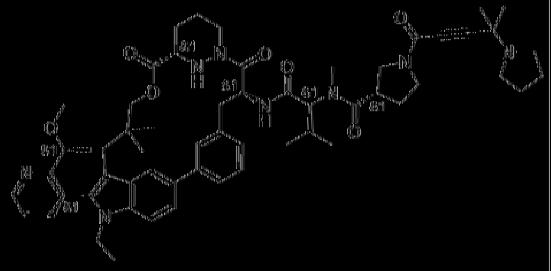
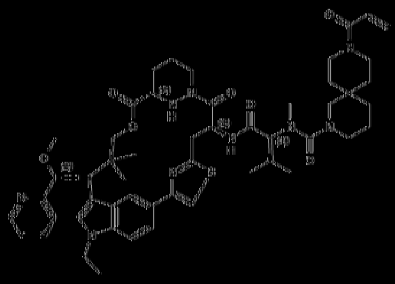
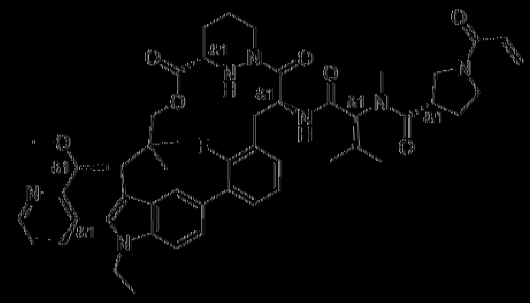
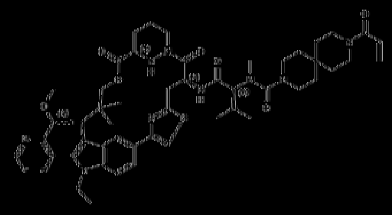
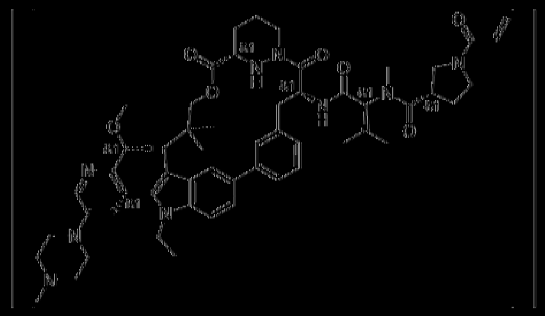
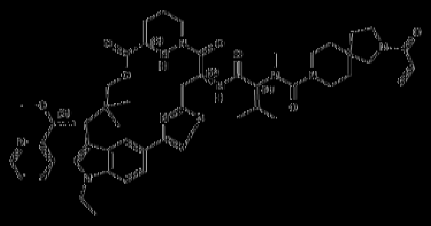
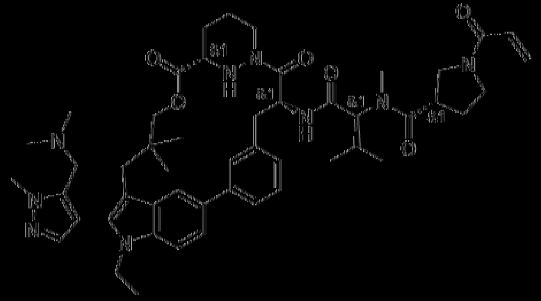
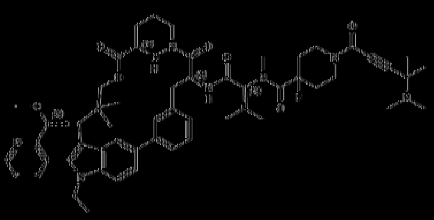
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA299 |  | BA670 |  |
| BA300 |  | BA671 |  |
| BA301 |  | BA672 |  |
| BA302 |  | BA673 |  |
| BA303 |  | BA674 |  |

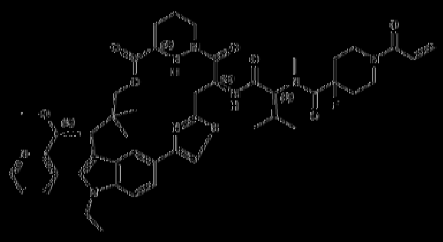
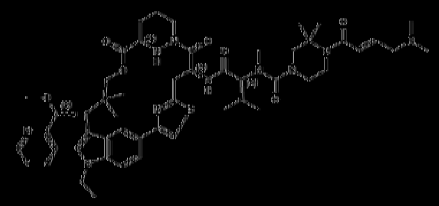
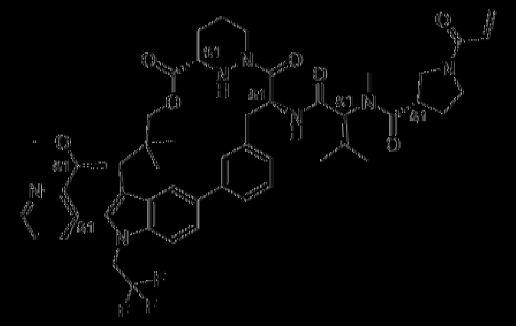
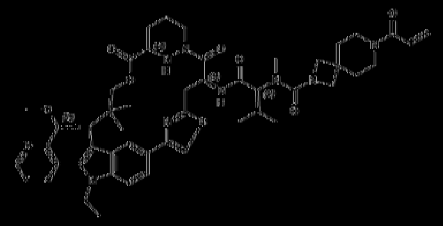
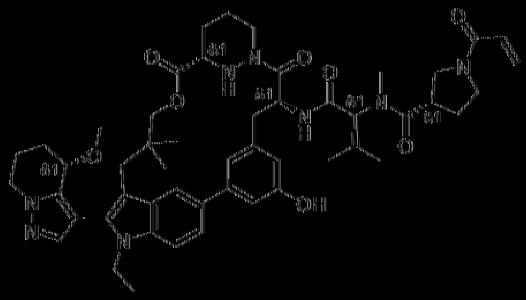
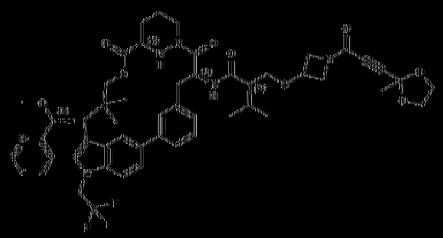
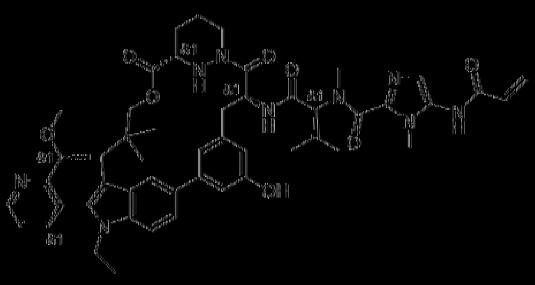
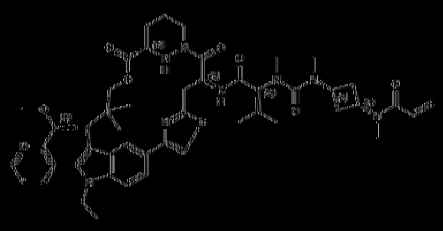
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA304 |  | BA675 |  |
| BA305 | | BA676 |  |
| BA306 |  | BA677 | |
| BA307 |  | BA678 |  |
| BA308 |  | BA679 |  |

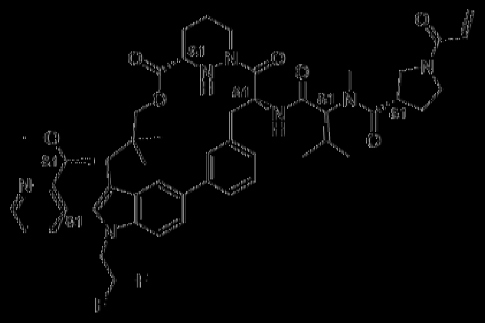
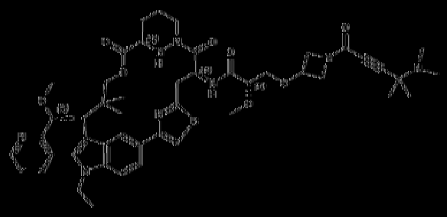
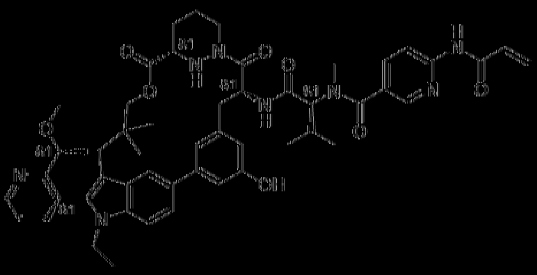
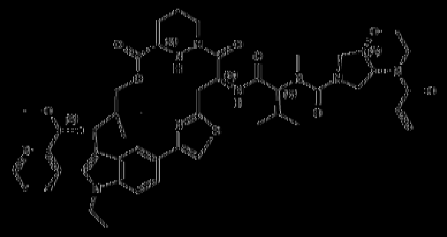
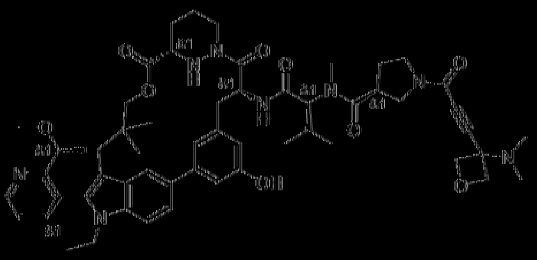
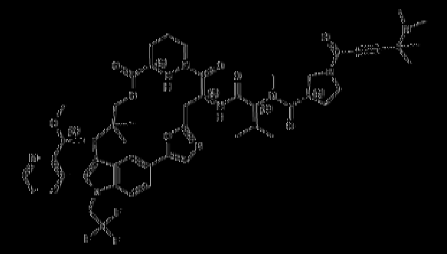
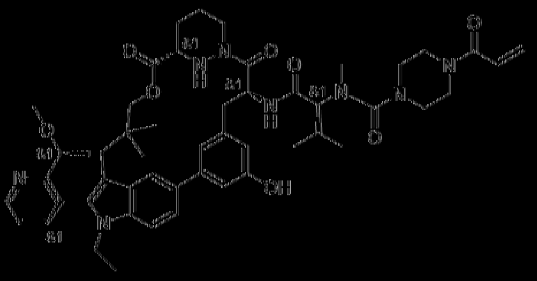
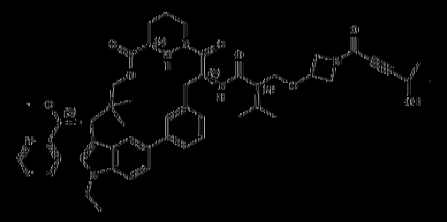
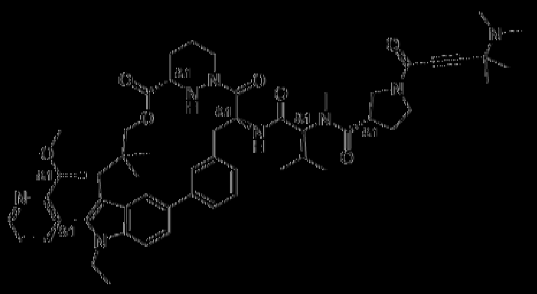
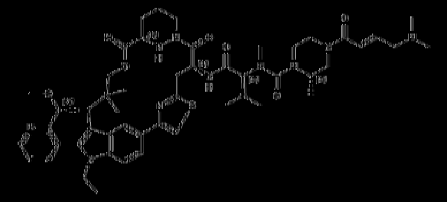
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA309 |  | EA660 |  |
| EA310 |  | EA661 |  |
| EA311 |  | EA662 |  |
| EA312 |  | EA663 |  |
| EA313 |  | EA664 |  |

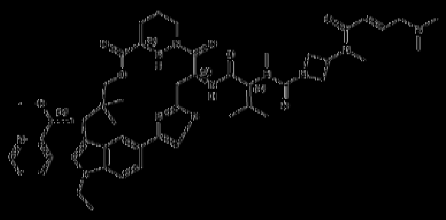
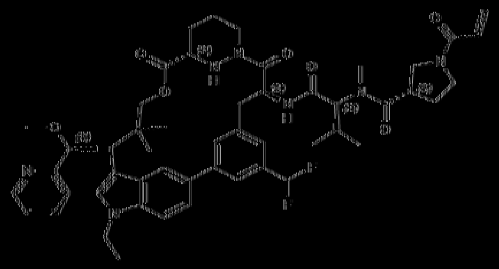
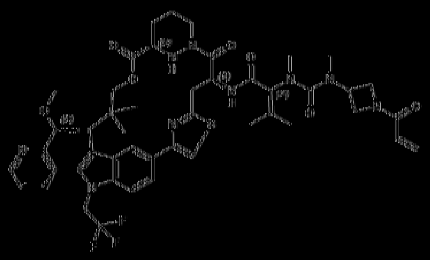
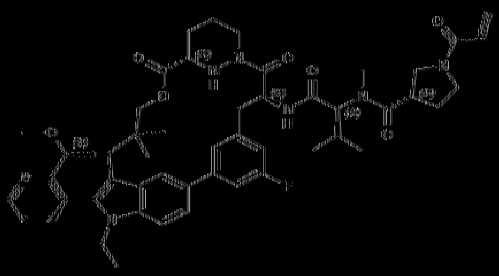
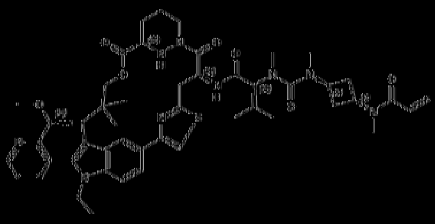
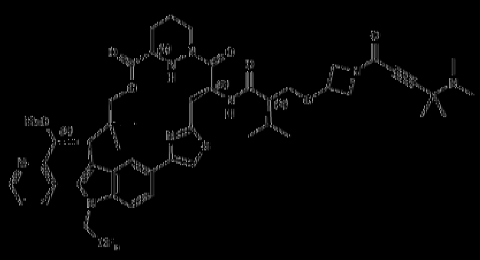
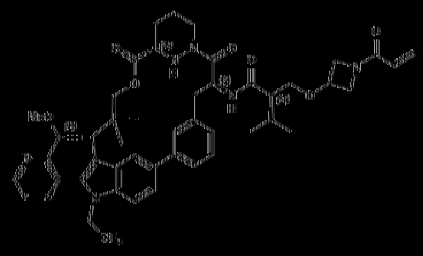
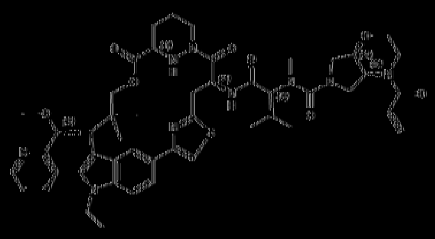
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 314 | | EA 665 |  |
| EA 316 |  | EA 666 |  |
| EA 317 |  | EA 667 |  |
| EA 318 |  | EA 668 |  |
| EA 319 |  | EA 669 |  |

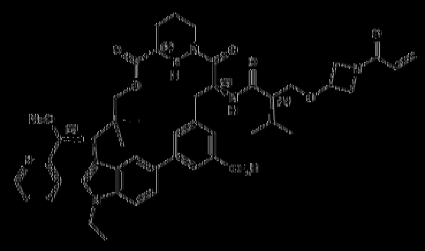
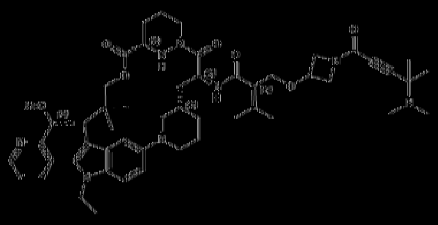
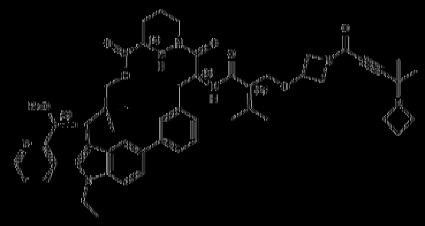
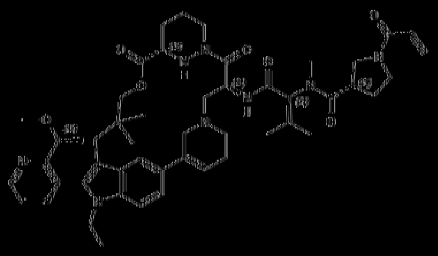
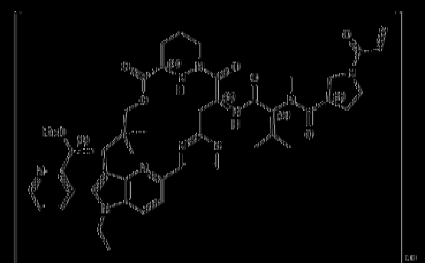
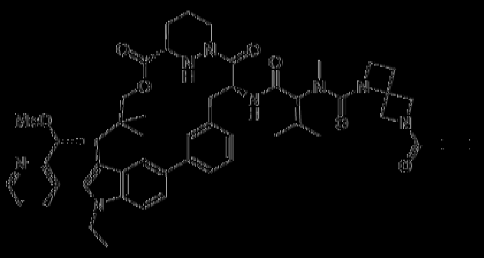
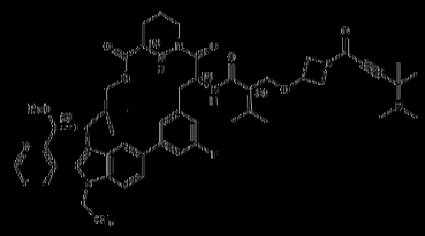
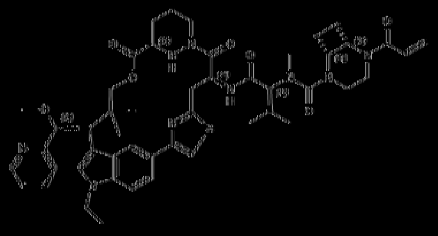
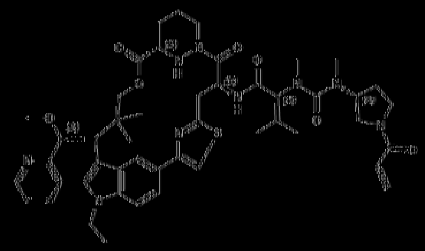
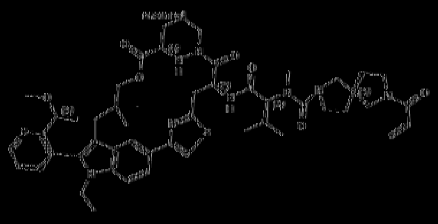
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA320 |  | BA690 |  |
| BA321 |  | BA691 |  |
| BA322 |  | BA692 |  |
| BA323 |  | BA693 |  |
| BA324 |  | BA694 | |

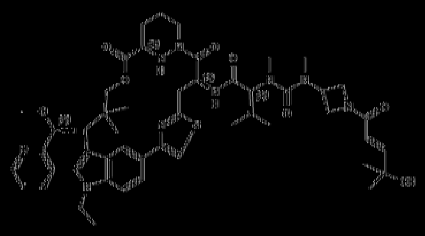
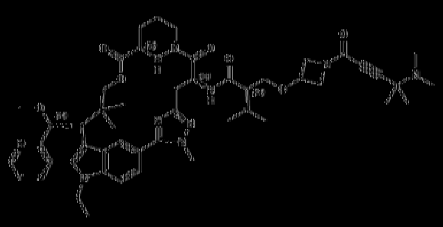
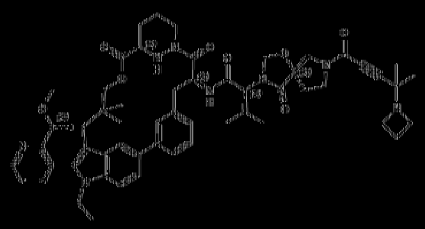
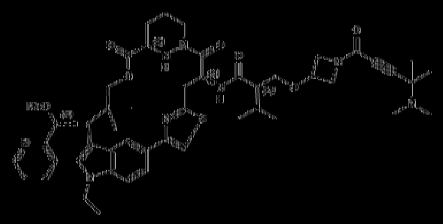
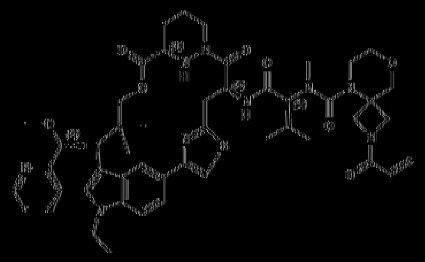
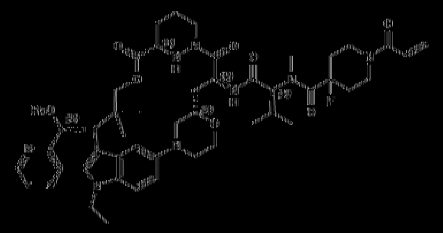
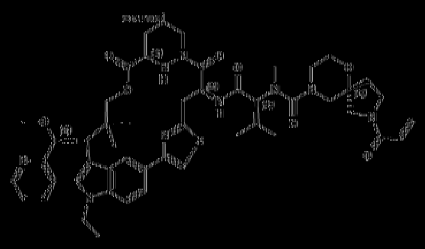
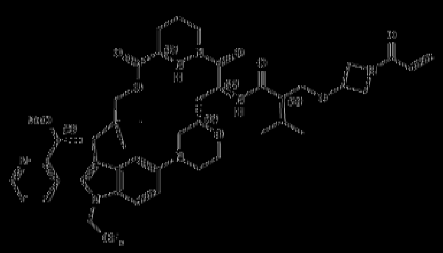
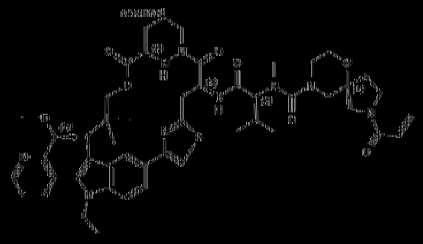
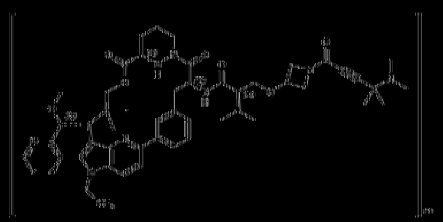
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA325 |  | BA605 |  |
| BA326 |  | BA606 |  |
| BA327 |  | BA607 |  |
| BA328 |  | BA608 |  |
| BA329 |  | BA609 |  |

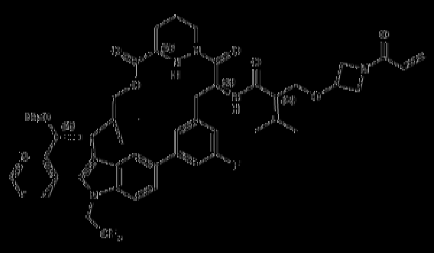
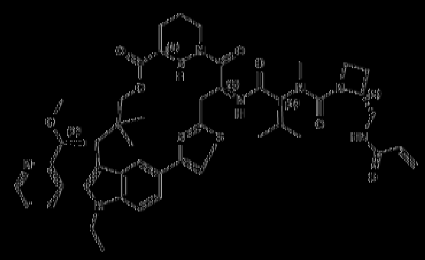
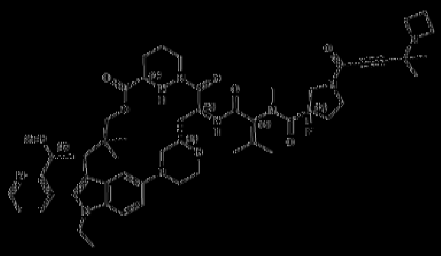
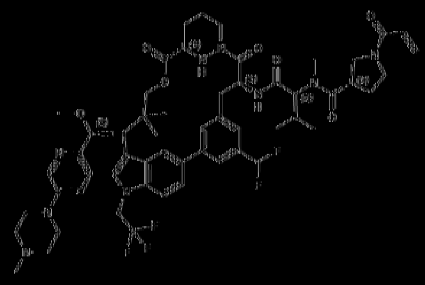
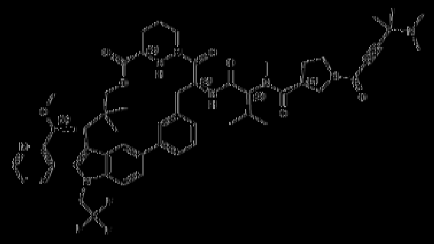
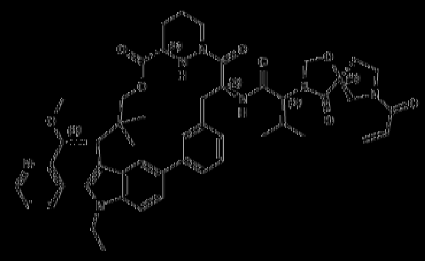
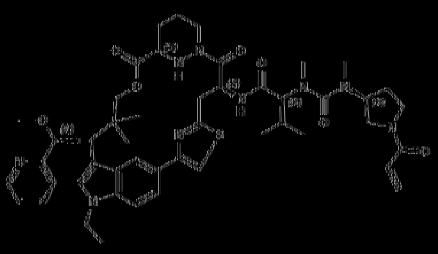
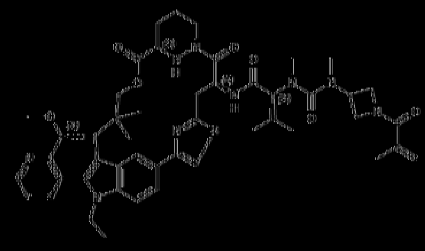
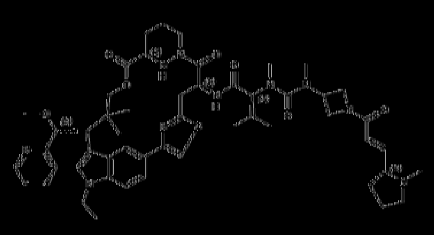
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA330 | | BA700 |  |
| BA331 | | BA701 |  |
| BA332 |  | BA702 |  |
| BA333 |  | BA703 |  |
| BA334 |  | BA704 |  |

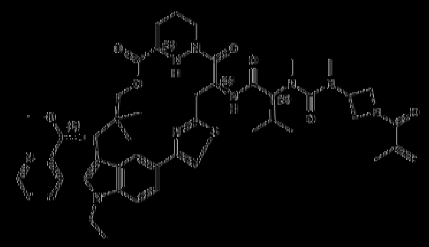
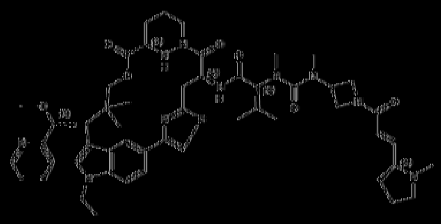
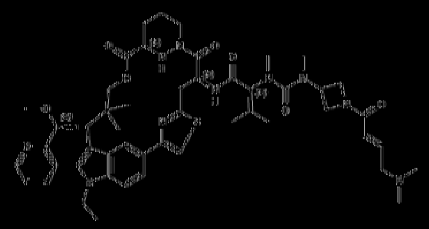
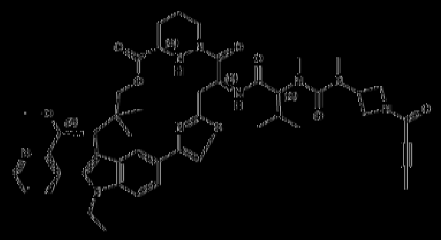
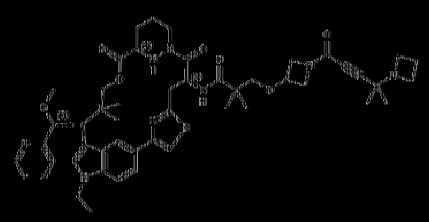
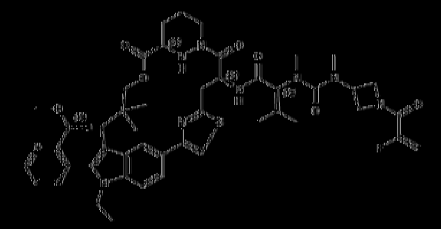
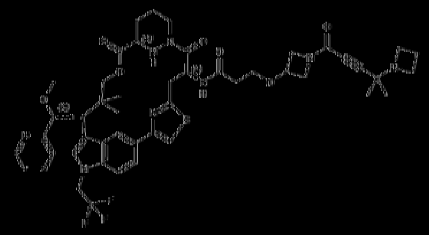
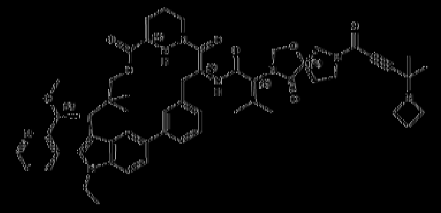
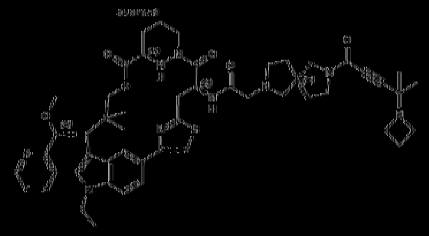
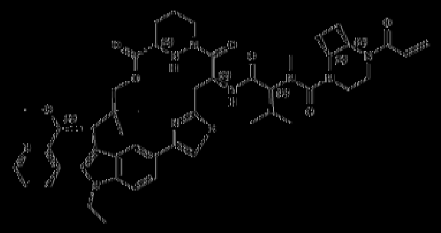
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA335 |  | BA705 |  |
| BA336 |  | BA706 |  |
| BA337 |  | BA707 |  |
| BA338 |  | BA708 |  |
| BA339 |  | BA709 |  |

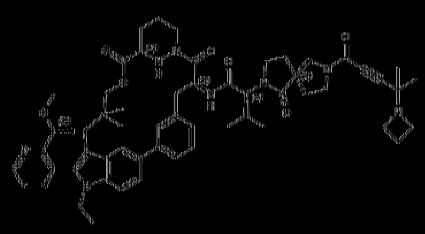
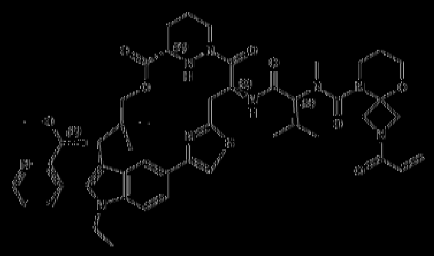
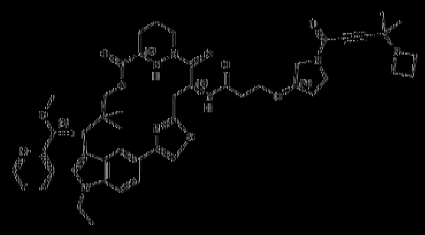
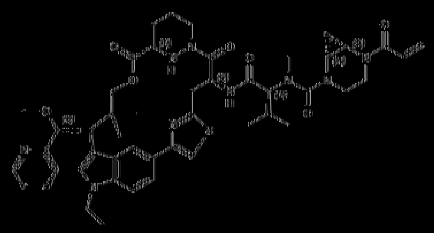
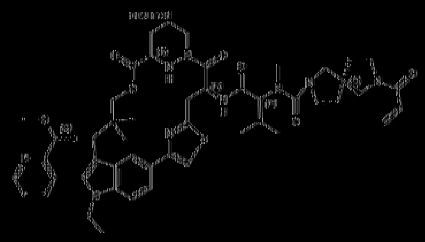
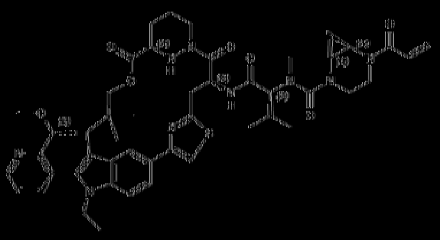
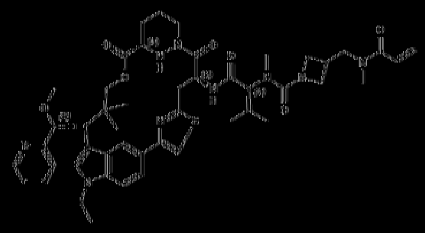
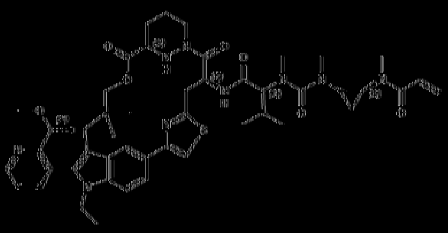
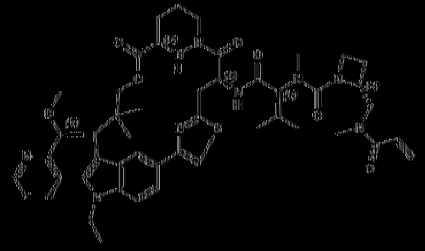
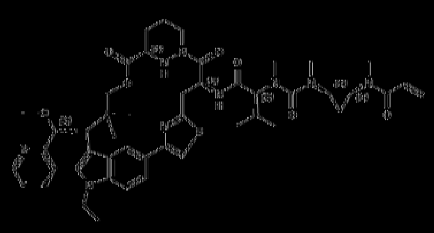
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA340 | | BA710 |  |
| BA341 |  | BA711 |  |
| BA342 |  | BA712 |  |
| BA343 |  | BA713 | |
| BA344 |  | BA714 |  |

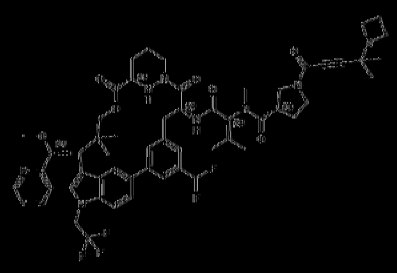
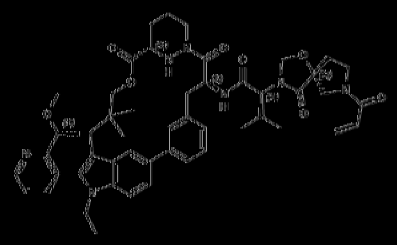
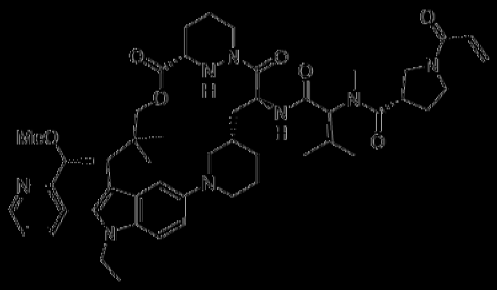
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA-345 |  | BA-715 |  |
| BA-346 |  | BA-716 |  |
| BA-347 |  | BA-717 |  |
| BA-348 |  | BA-718 |  |
| BA-349 |  | BA-719 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA350 |  | EA720 |  |
| EA351 |  | EA721 |  |
| EA352 |  | EA722 |  |
| EA353 |  | EA723 |  |
| EA354 |  | EA724 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA 355 | | EA 725 |  |
| EA 356 |  | EA 726 |  |
| EA 357 |  | EA 727 |  |
| EA 358 |  | EA 728 |  |
| EA 359 |  | EA 729 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA360 |  | EA730 |  |
| EA361 |  | EA731 |  |
| EA362 |  | EA732 |  |
| EA363 |  | EA733 |  |
| EA364 |  | EA734 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA3665 |  | BA7335 |  |
| BA3666 |  | BA7336 |  |
| BA3667 |  | BA7337 |  |
| BA3668 |  | BA7338 |  |
| BA3669 |  | BA7339 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BA370 |  | BA740 | |
| BA371 |  | BA741 |  |

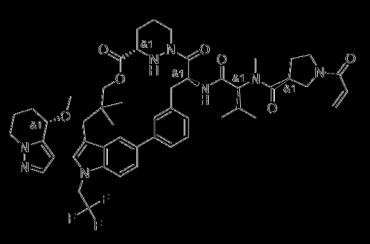
[0277] 應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。在一些情況下，單個實例編號對應於立體異構物之混合物。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

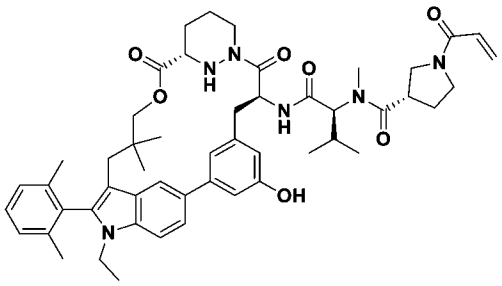
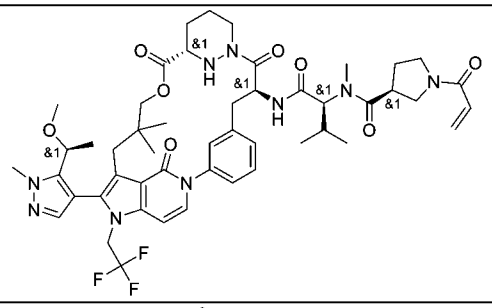
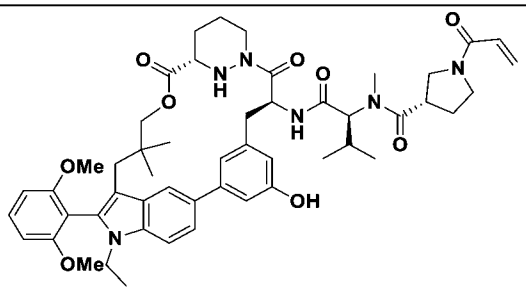
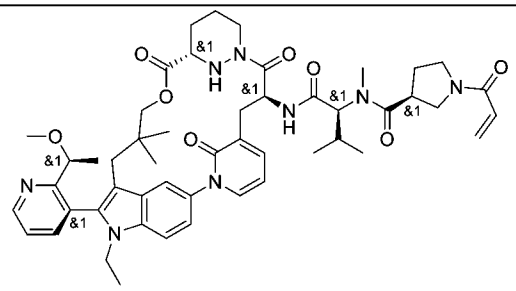
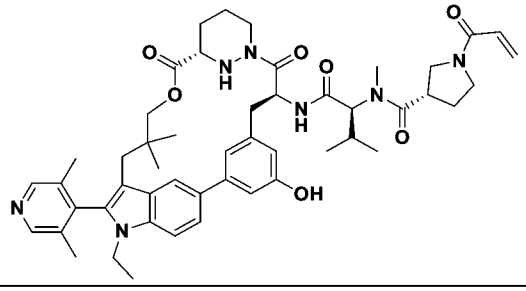
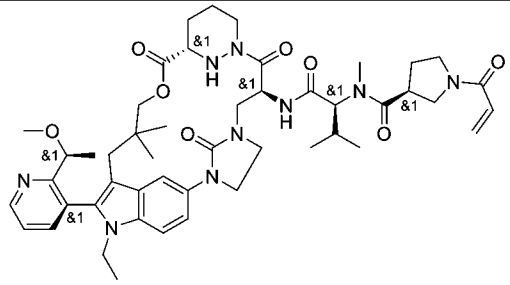
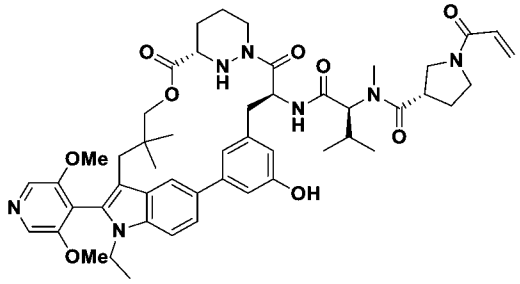
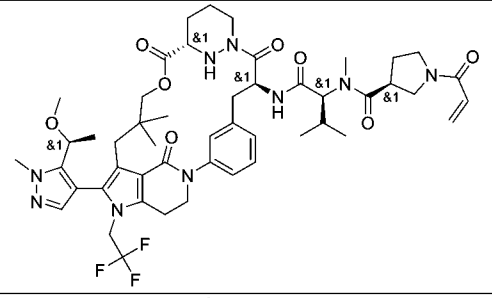
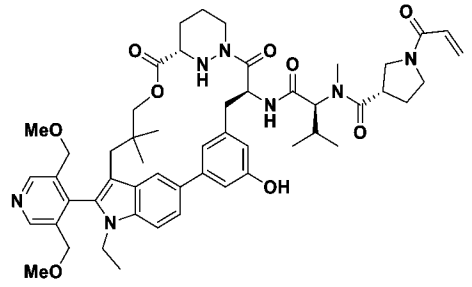
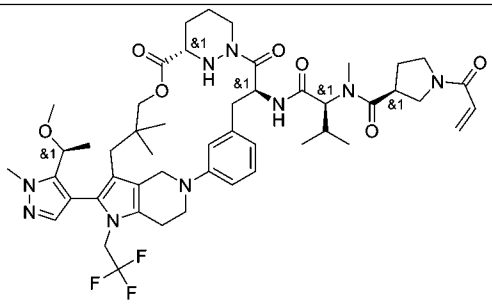
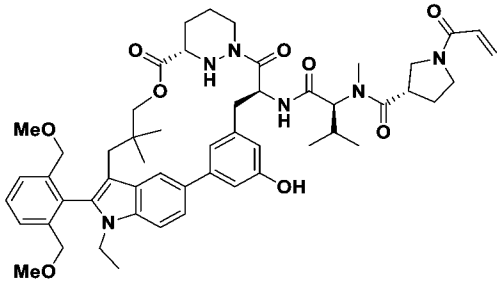
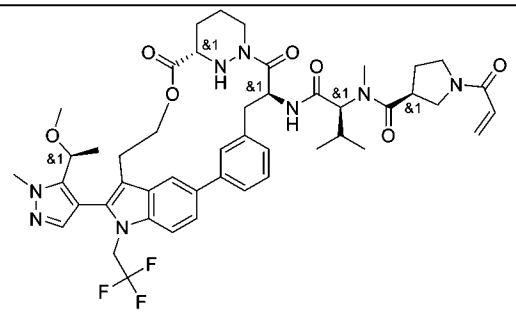
[0278] 括號將被忽略。

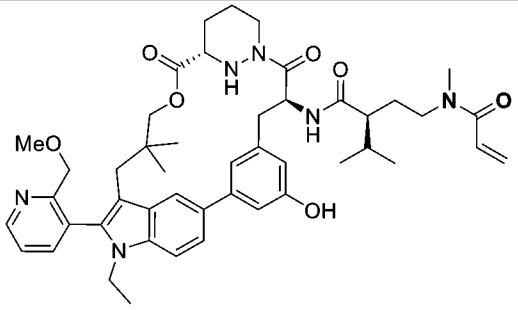
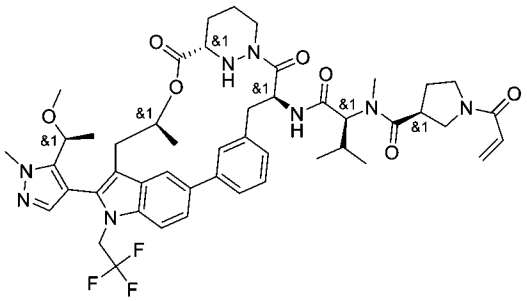
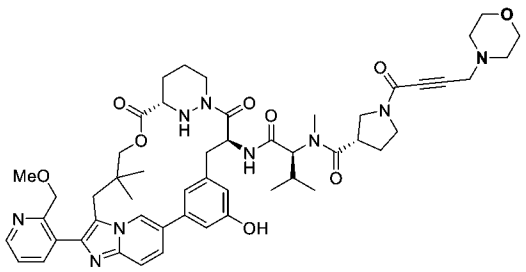
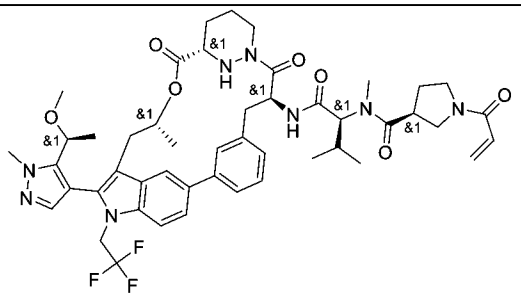
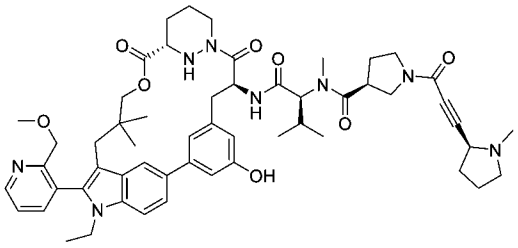
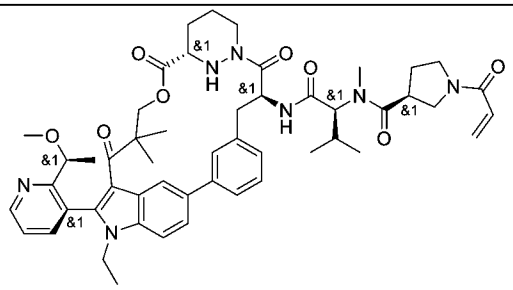
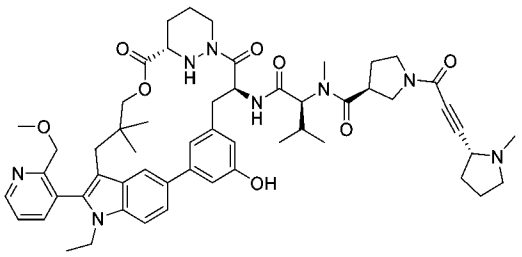
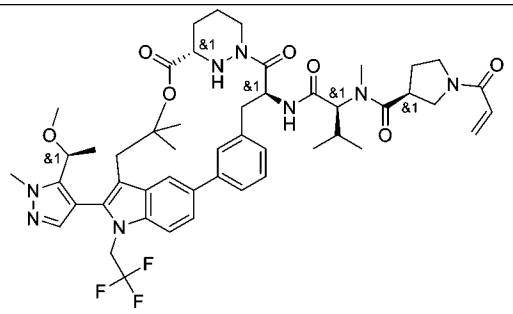
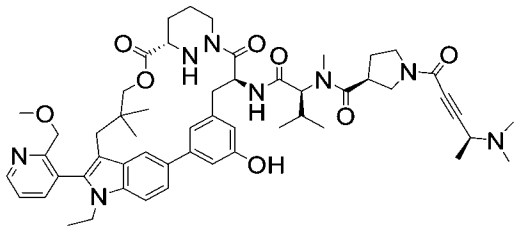
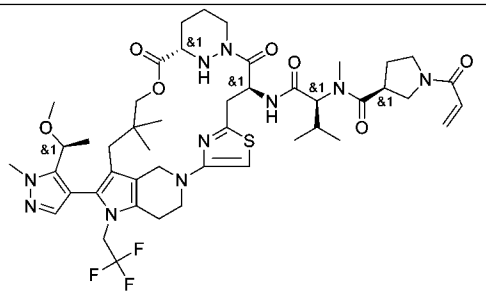
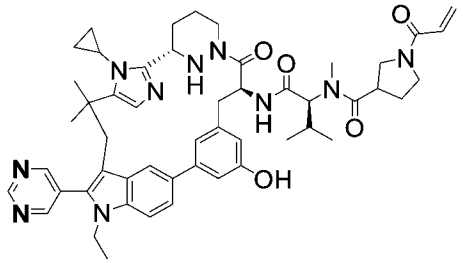
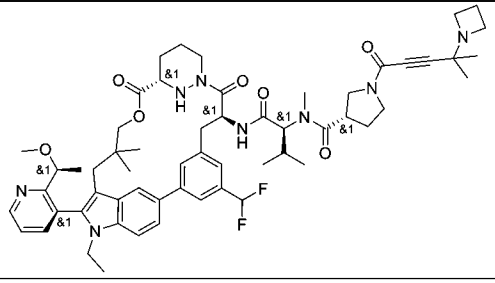
[0279] *實際上，此立體異構物之活性可歸因於在-NC(O)-CH(CH3)2-N(CH3)-位置處存在少量具有(S)構形之立體異構物。

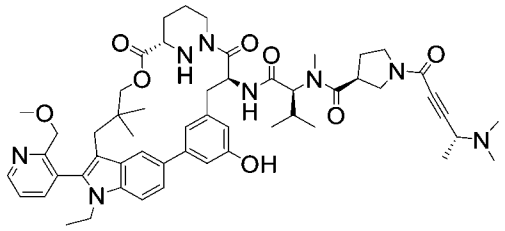
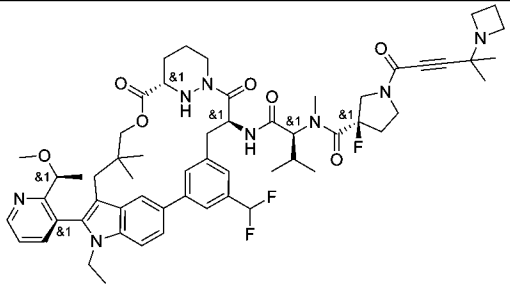
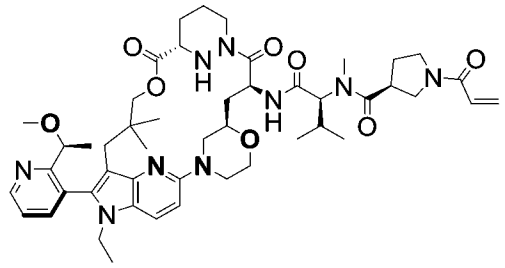
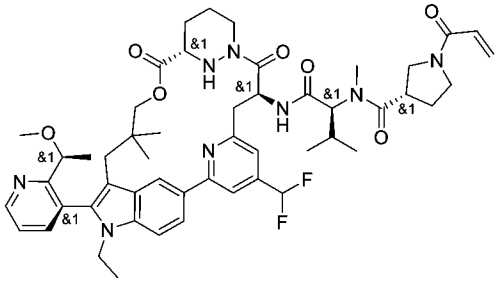
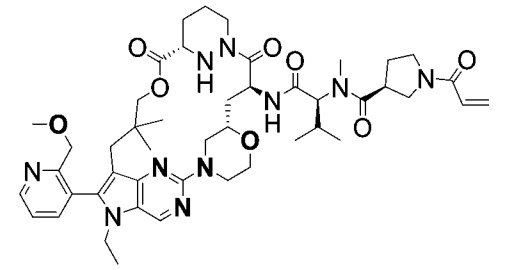
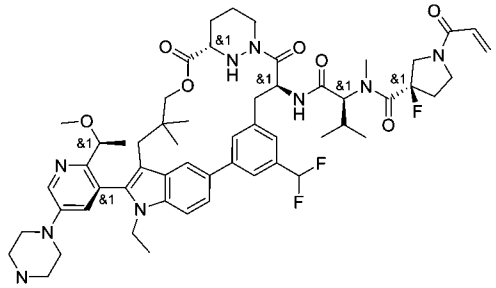
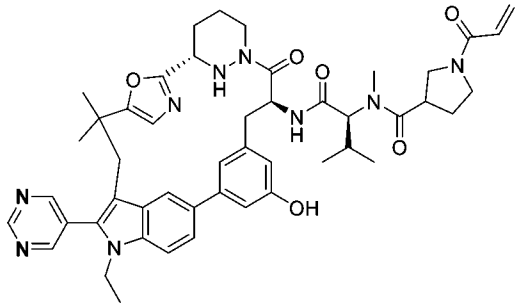
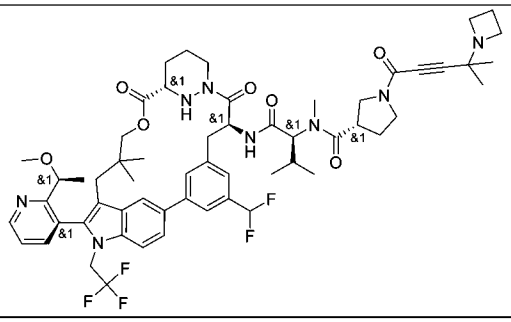
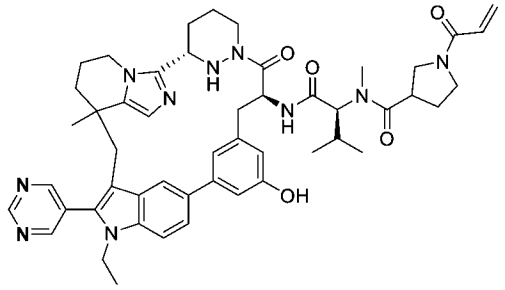
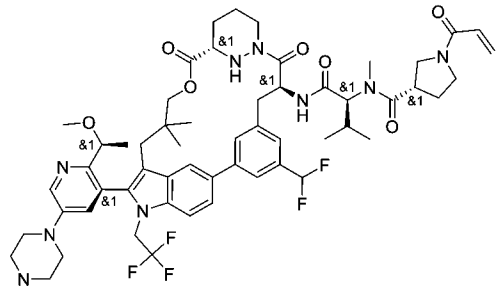
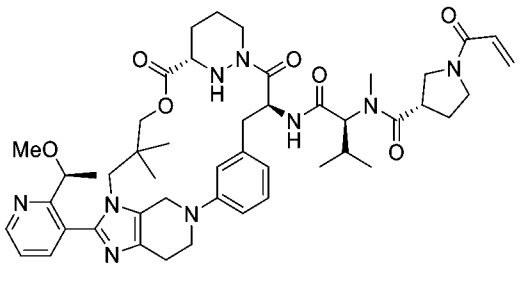
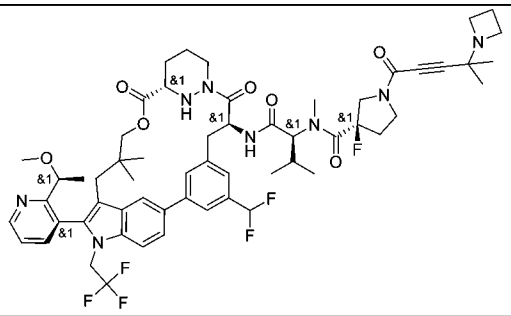
[0280] 在一些實施例中，提供表B2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表B2，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

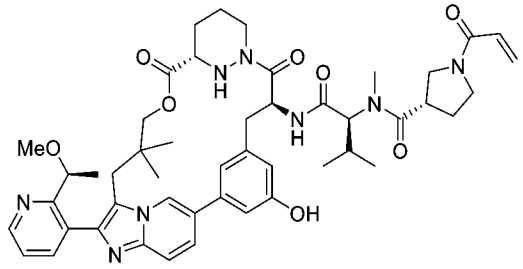
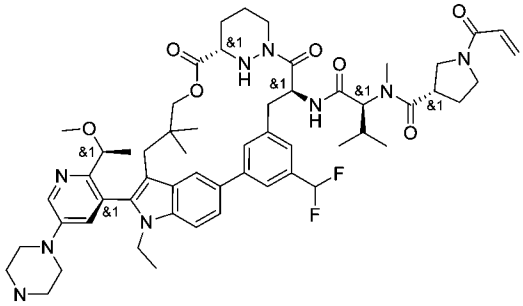
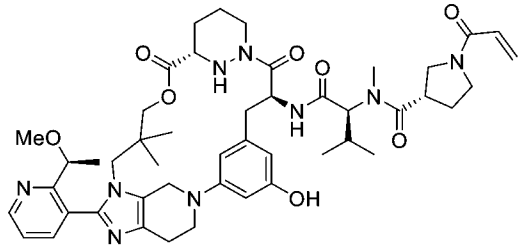
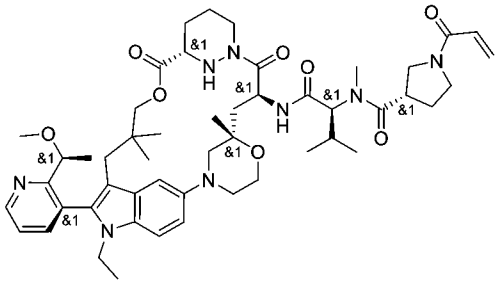
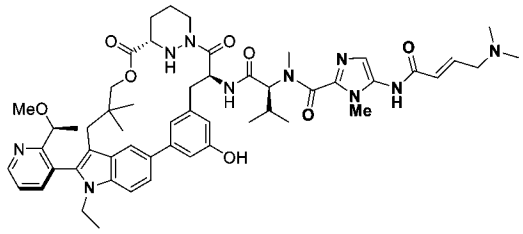
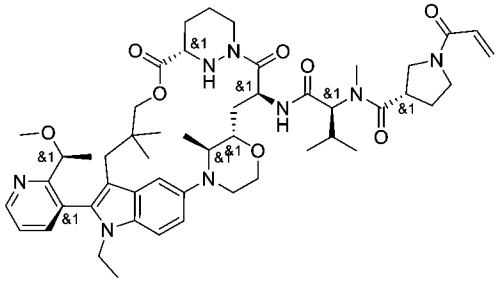
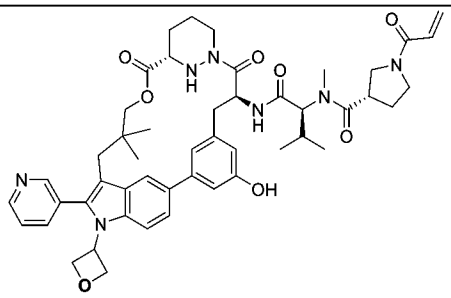
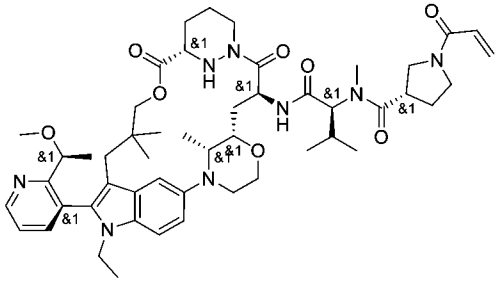
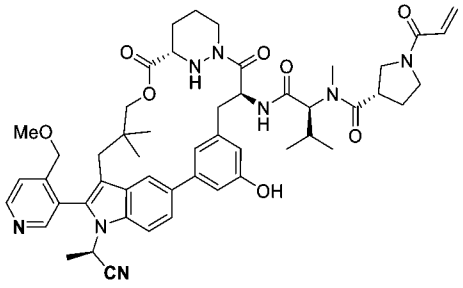
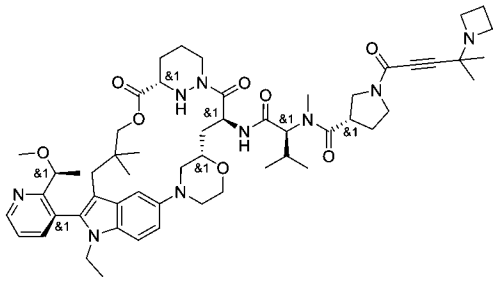
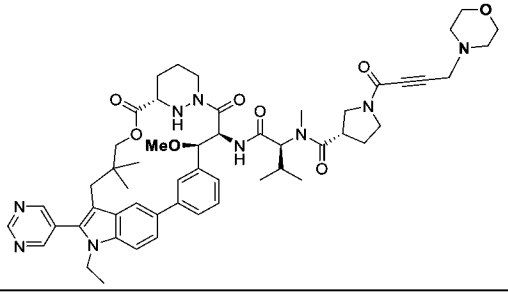
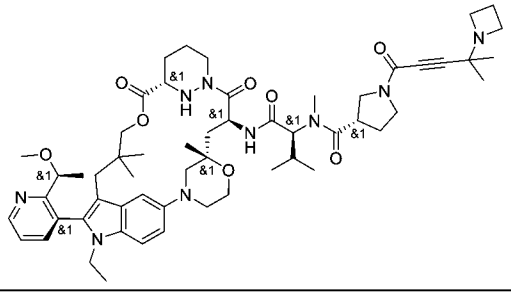
表B2：本發明之某些化合物

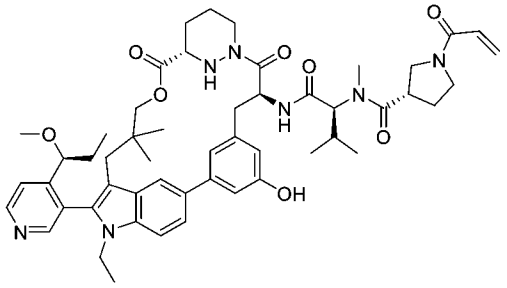
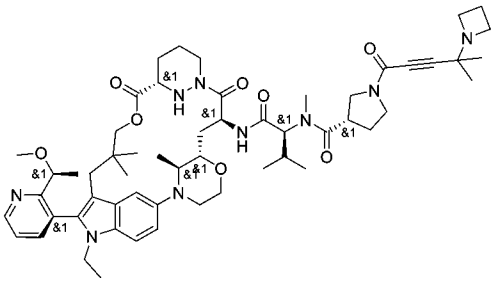
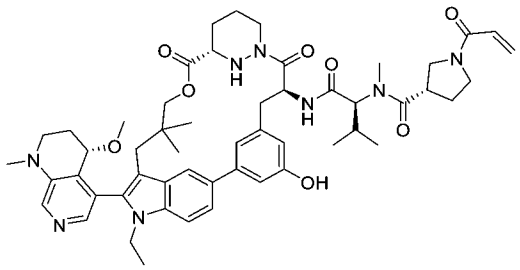
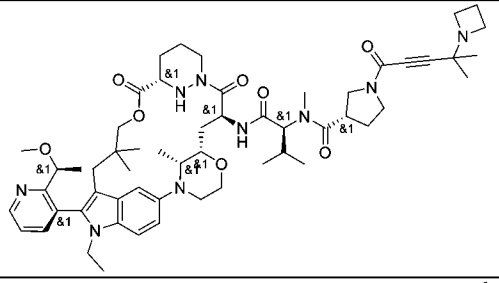
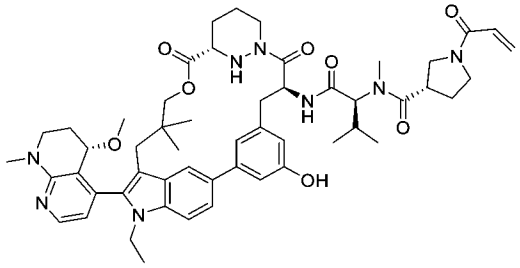
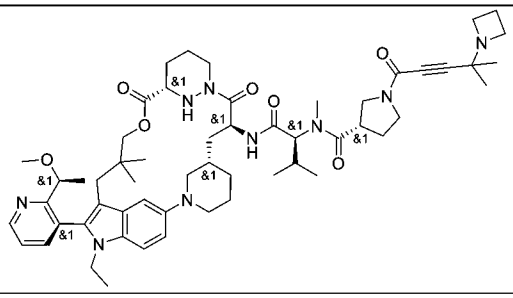
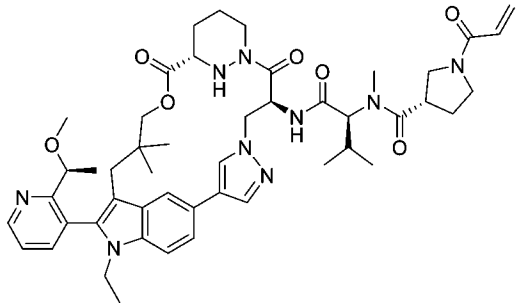
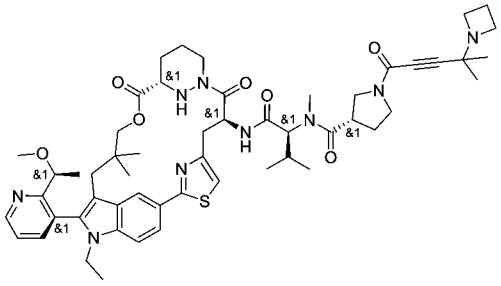
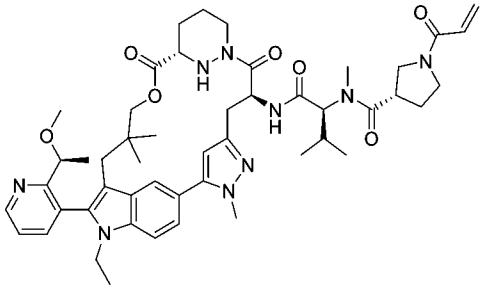
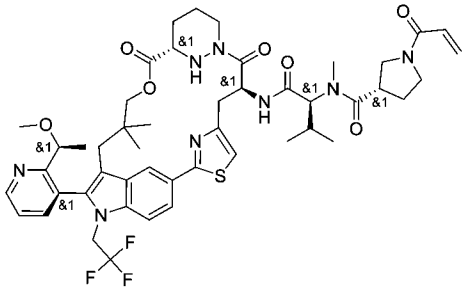
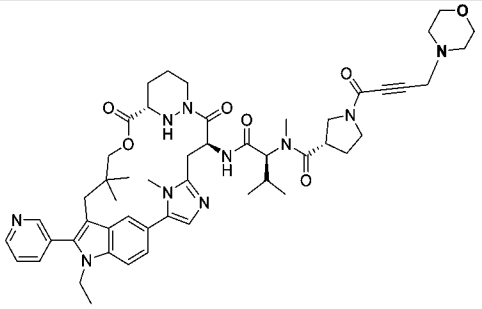
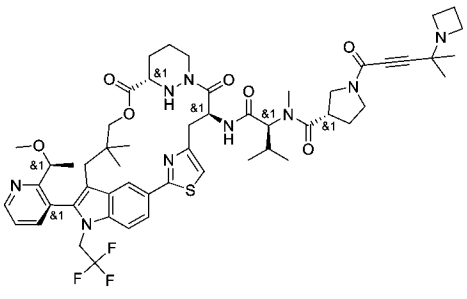
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB1 | | BB254 |  |

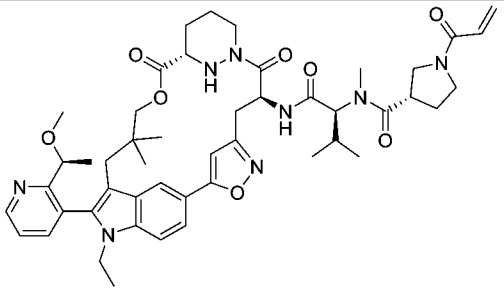
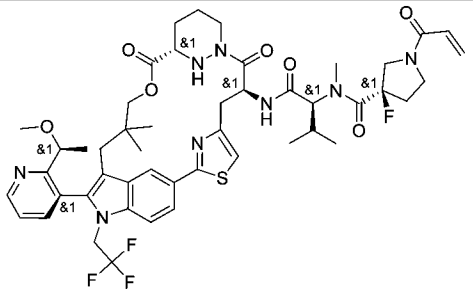
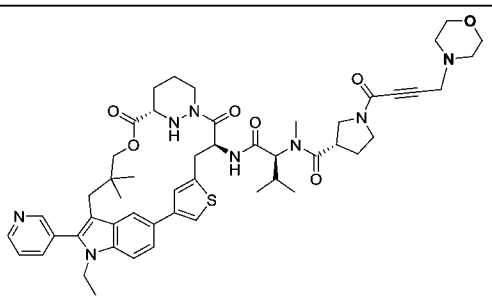
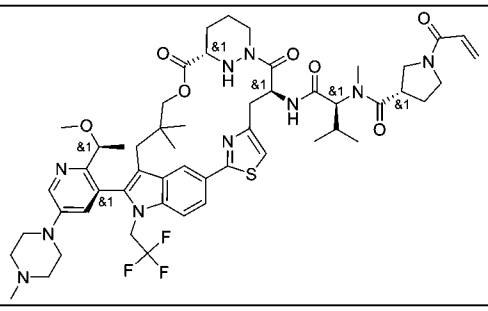
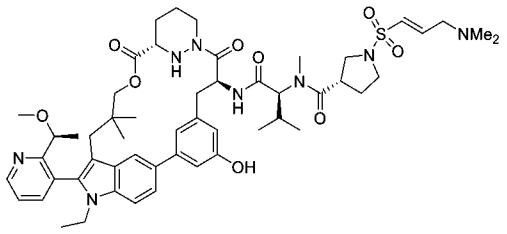
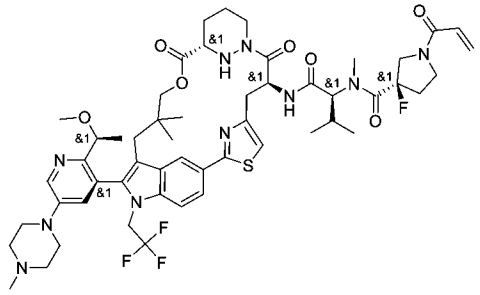
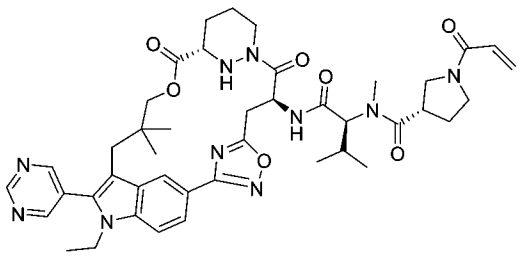
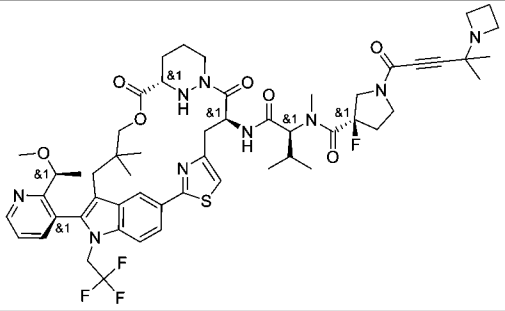
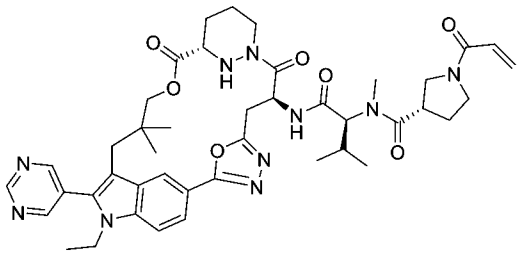
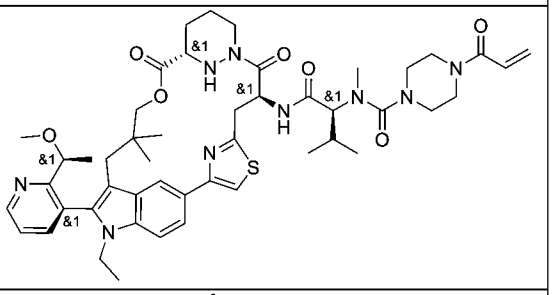
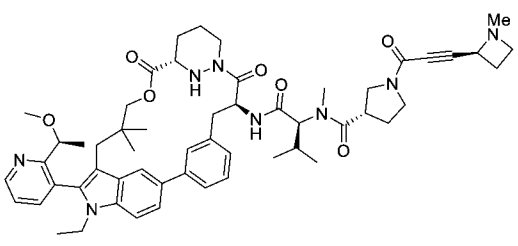
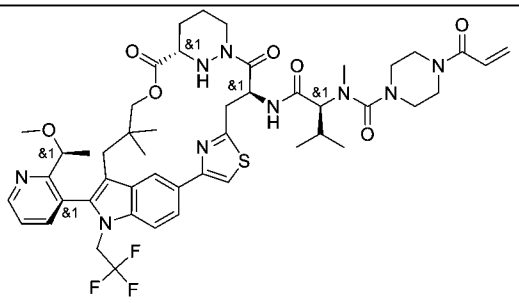
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 2 |  | BB 255 |  |
| BB 3 |  | BB 256 |  |
| BB 4 |  | BB 257 |  |
| BB 5 |  | BB 258 |  |
| BB 6 |  | BB 259 |  |
| BB 7 |  | BB 260 |  |

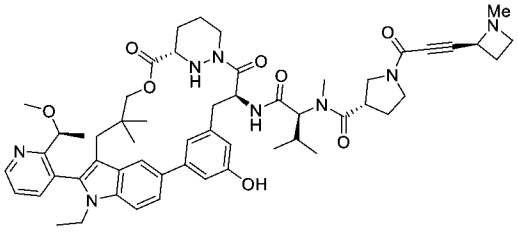
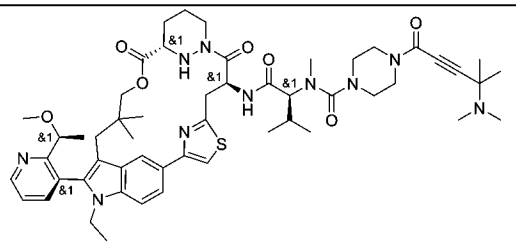
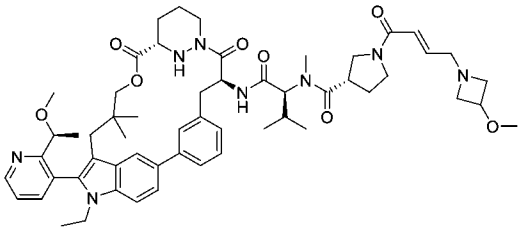
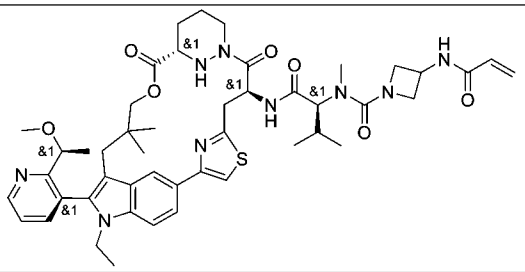
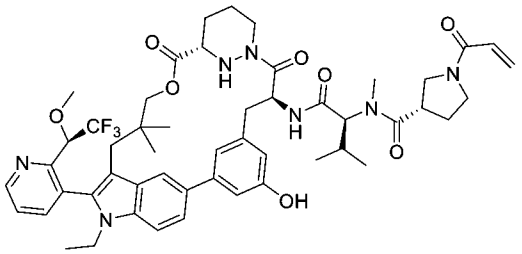
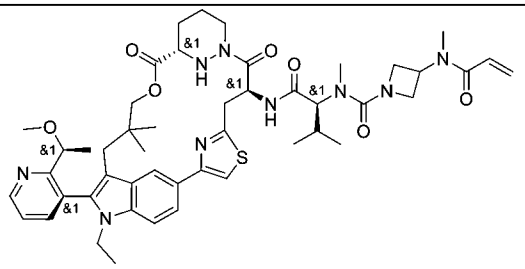
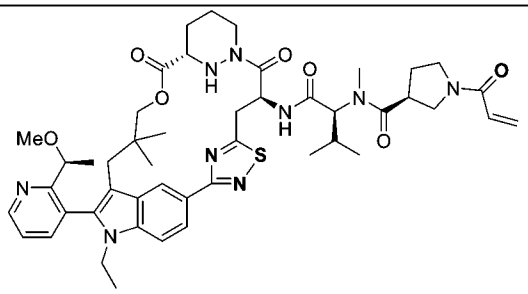
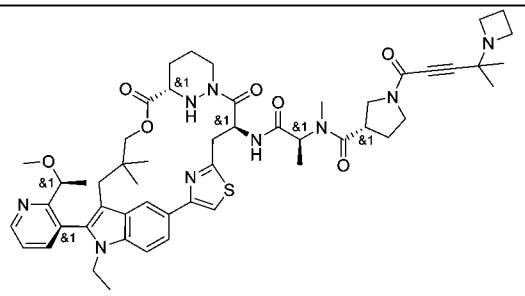
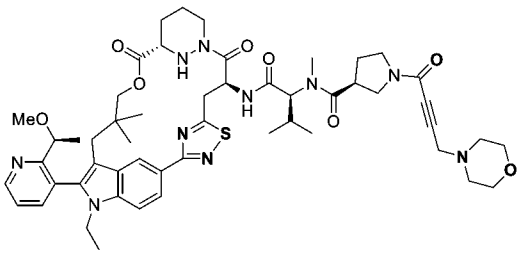
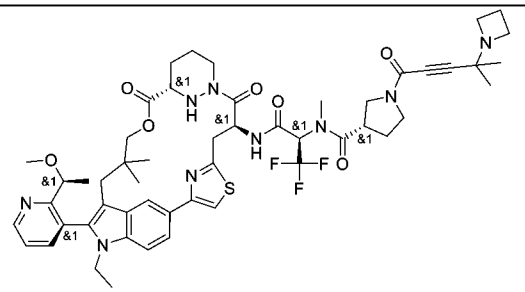
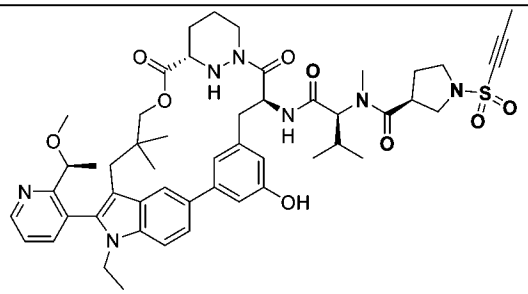
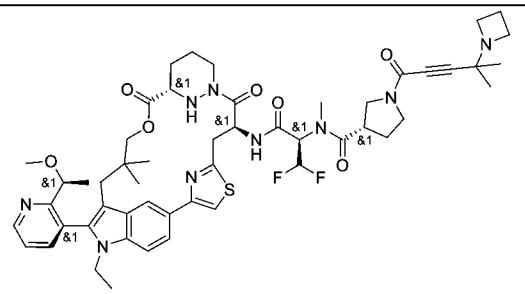
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 11 |  | BB 261 |  |
| BB 12 |  | BB 262 |  |
| BB 13 |  | BB 263 |  |
| BB 18 |  | BB 264 |  |
| BB 21 |  | BB 265 |  |
| BB 22 |  | BB 266 |  |

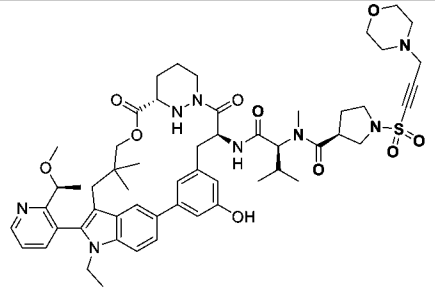
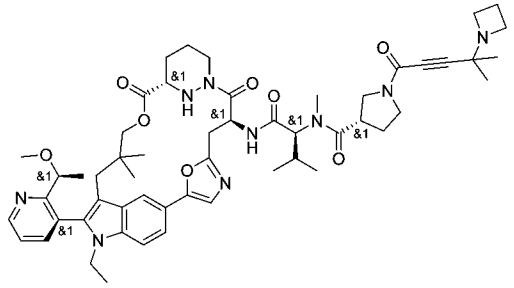
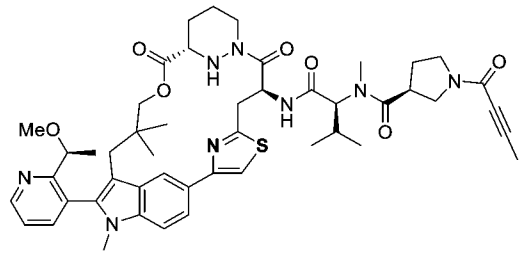
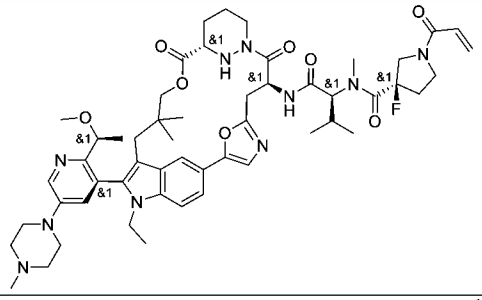
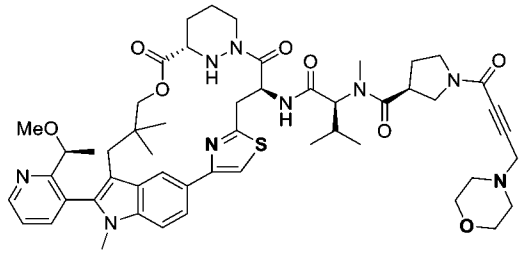
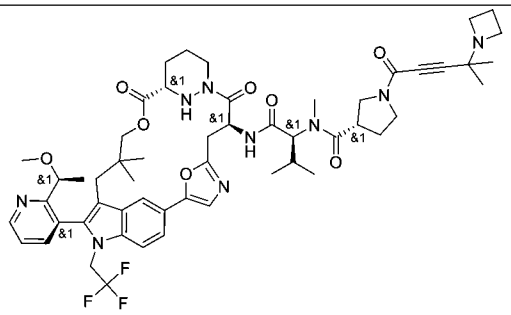
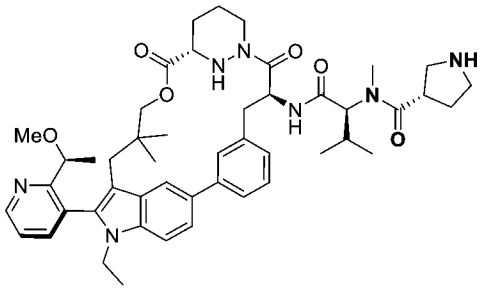
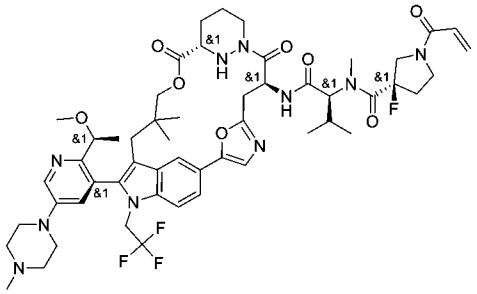
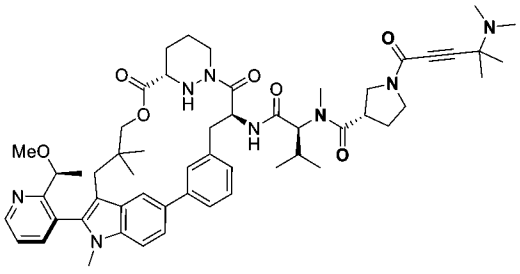
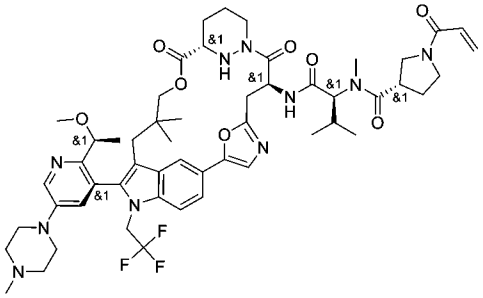
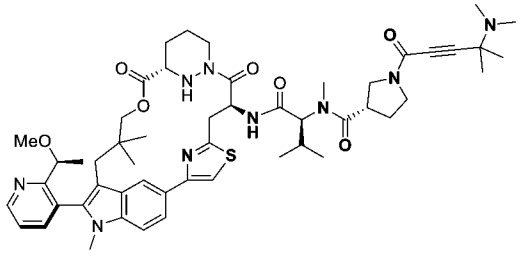
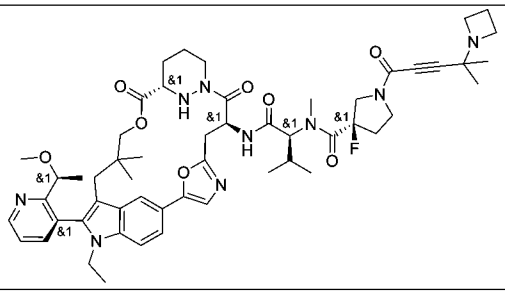
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 25 |  | BB 267 |  |
| BB 27 |  | BB 268 |  |
| BB 28 |  | BB 269 |  |
| BB 29 |  | BB 270 |  |
| BB 30 |  | BB 271 |  |
| BB 32 |  | BB 272 |  |

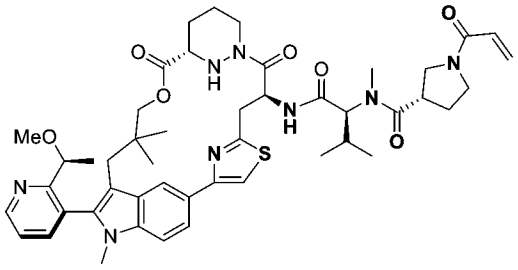
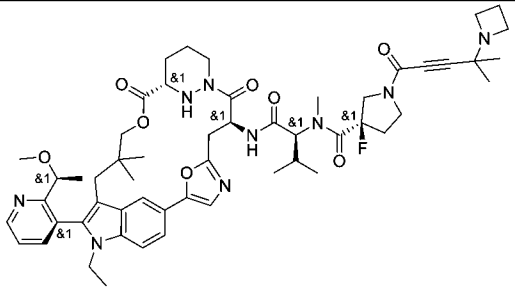
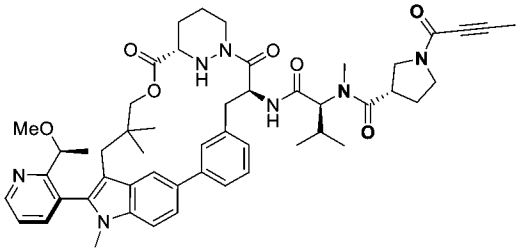
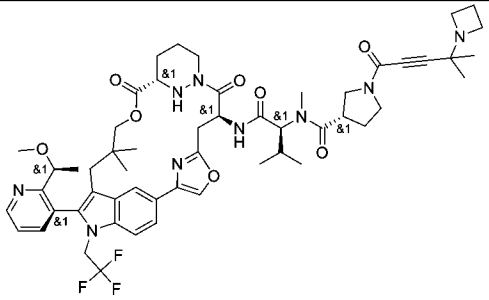
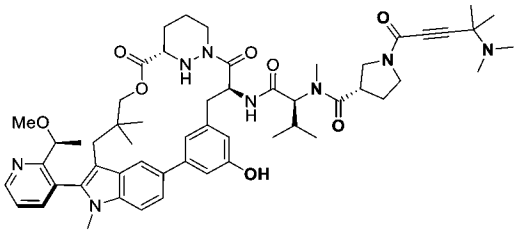
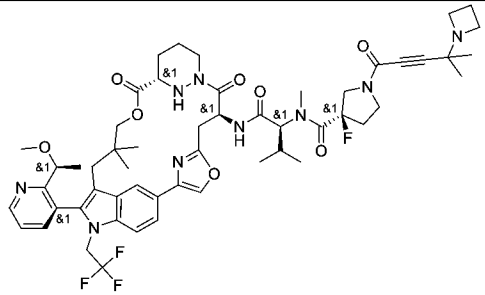
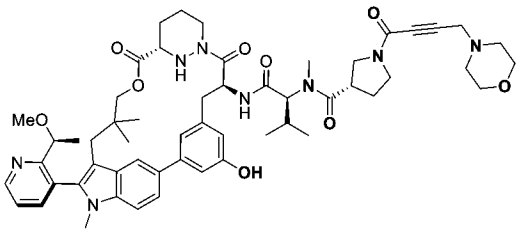
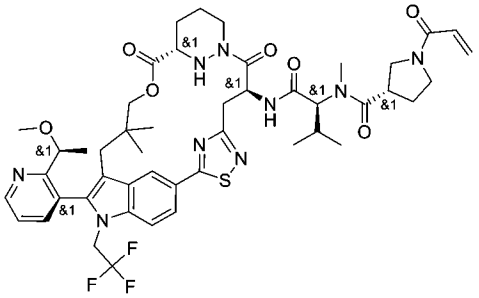
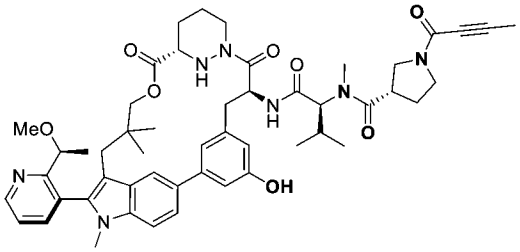
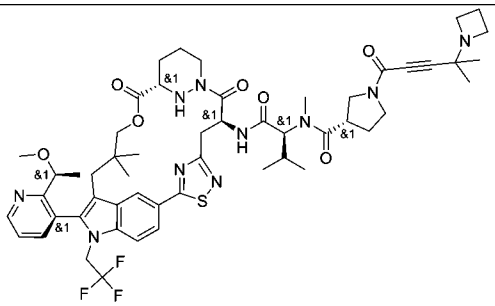
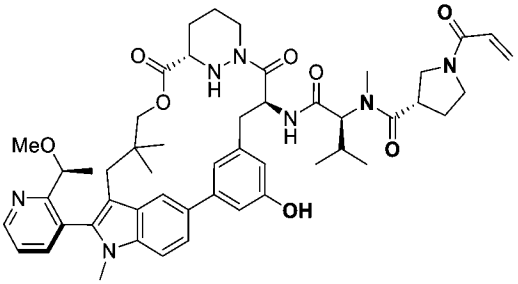
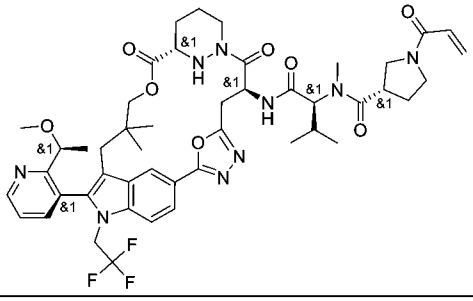
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 34 |  | BB 273 |  |
| BB 38 |  | BB 274 |  |
| BB 47 |  | BB 275 |  |
| BB 64 |  | BB 276 |  |
| BB 65 |  | BB 277 |  |
| BB 66 |  | BB 278 |  |

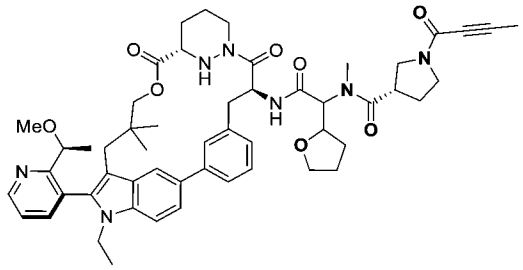
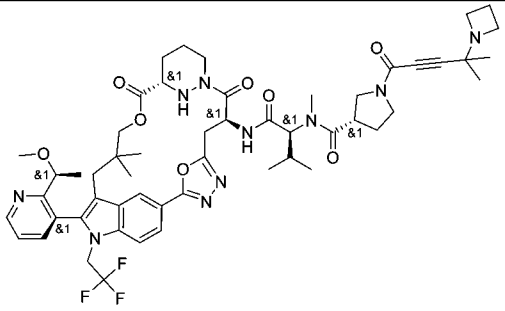
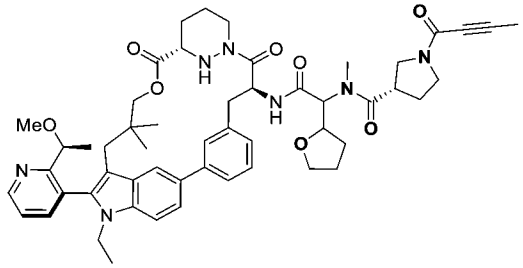
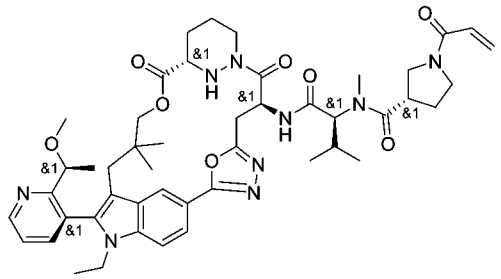
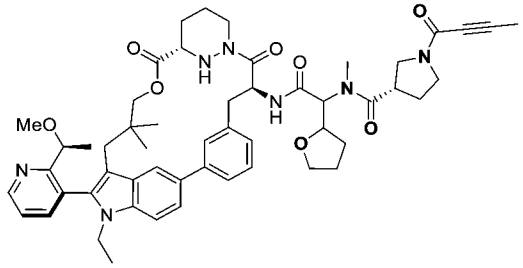
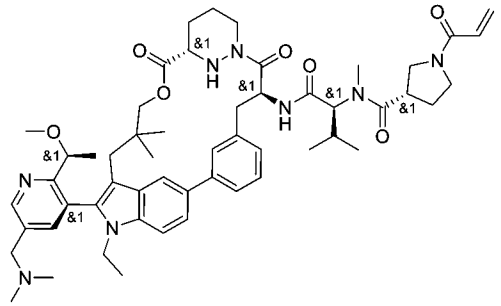
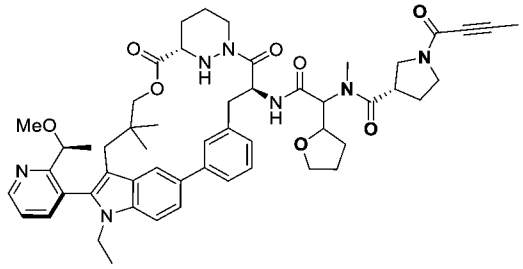
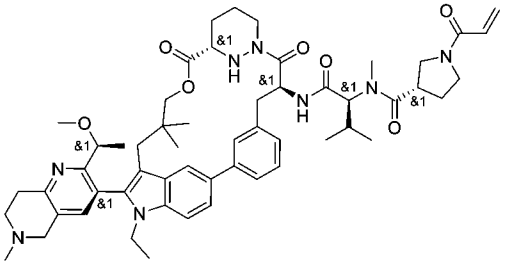
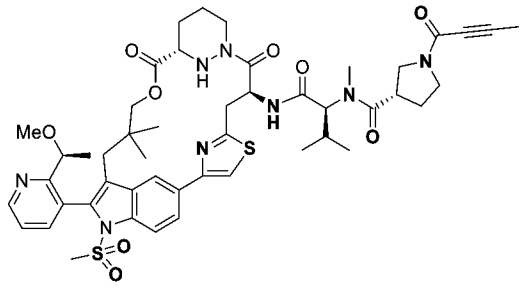
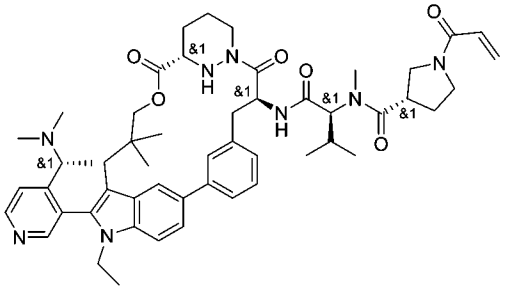
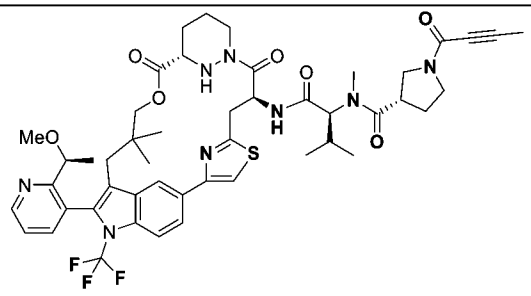
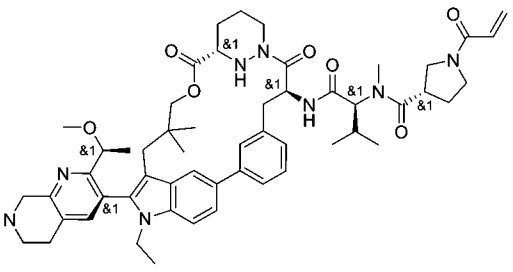
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 70 |  | BB 279 |  |
| BB 73 |  | BB 280 |  |
| BB 74 |  | BB 282 |  |
| BB 75 |  | BB 283 |  |
| BB 76 |  | BB 284 |  |
| BB 77 |  | BB 285 |  |

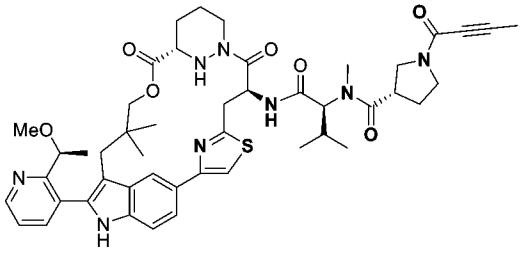
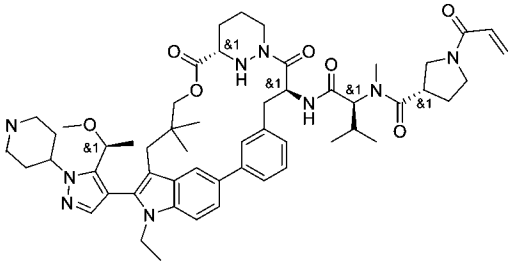
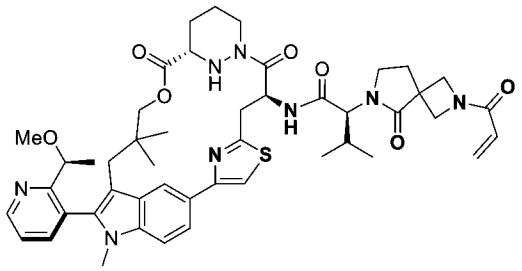
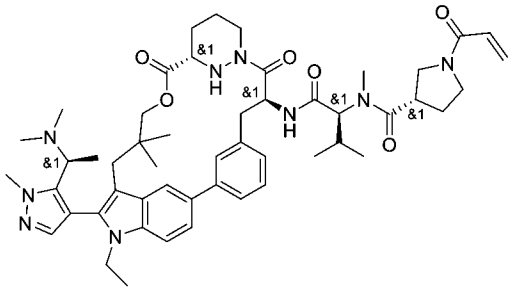
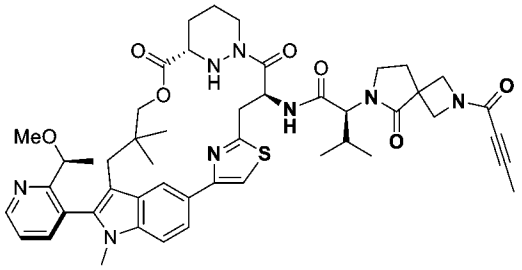
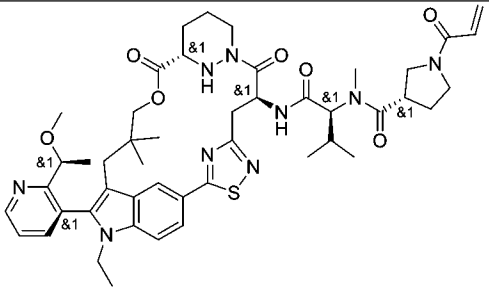
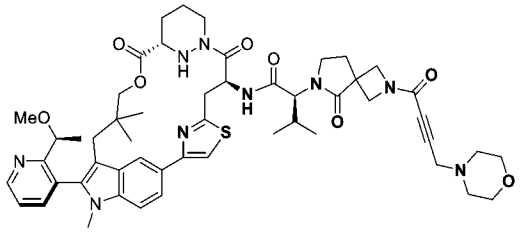
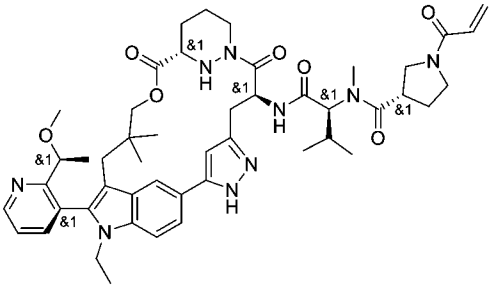
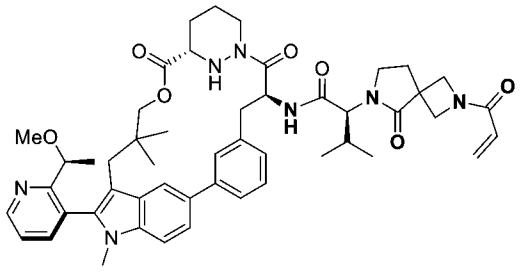
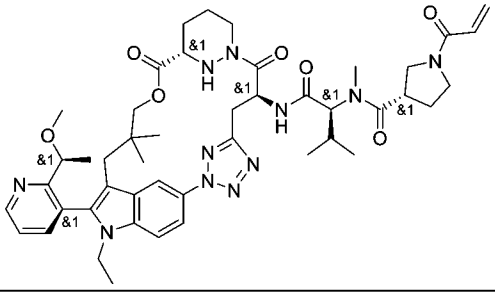
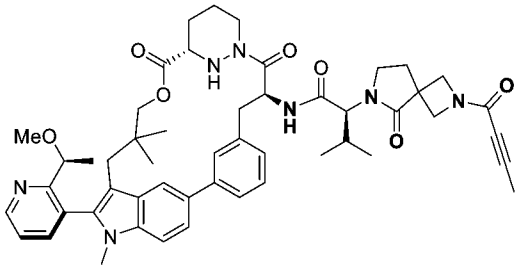
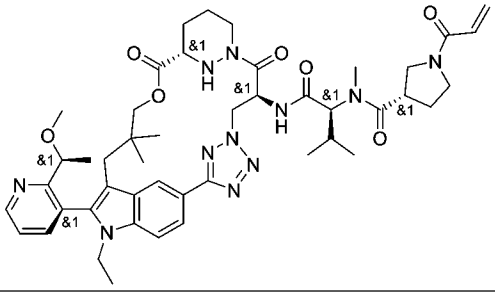
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 81 |  | BB 286 |  |
| BB 83 |  | BB 287 |  |
| BB 85 |  | BB 288 |  |
| BB 86 |  | BB 289 |  |
| BB 87 |  | BB 290 |  |
| BB 88 |  | BB 291 |  |

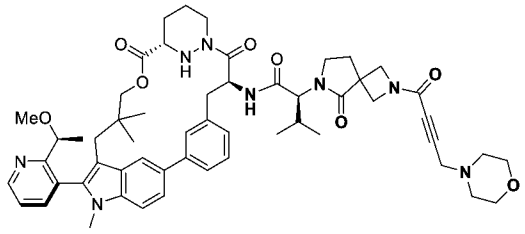
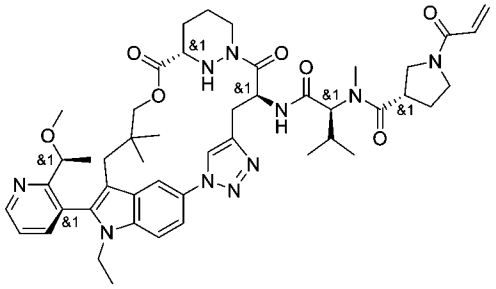
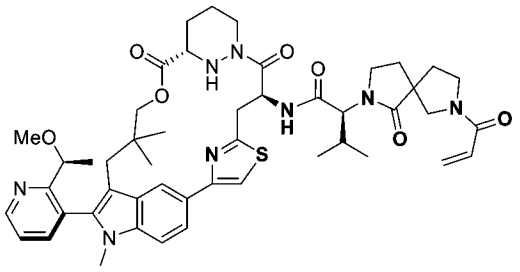
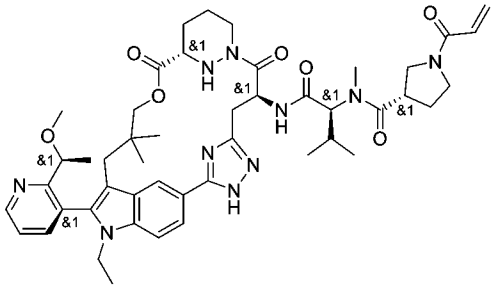
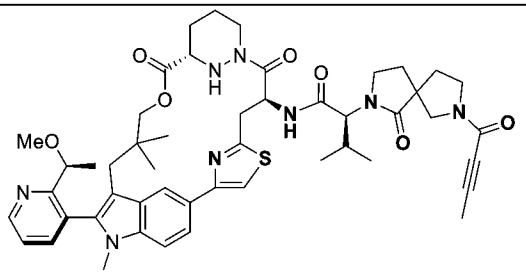
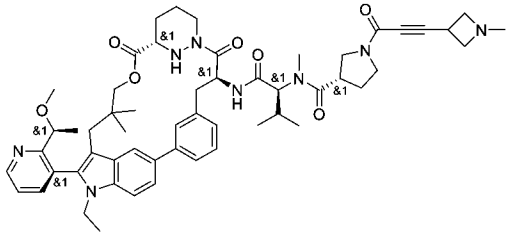
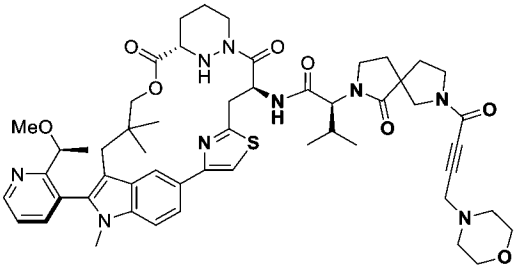
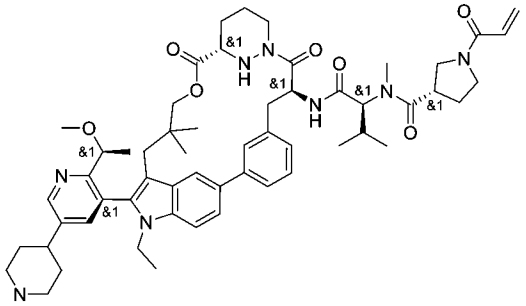
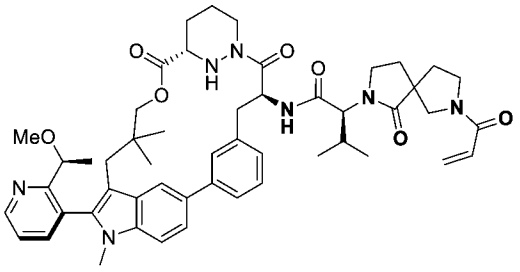
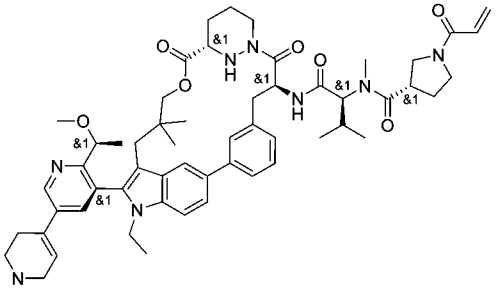
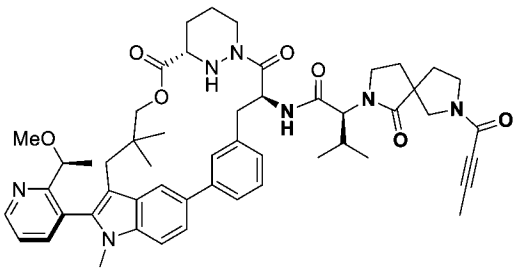
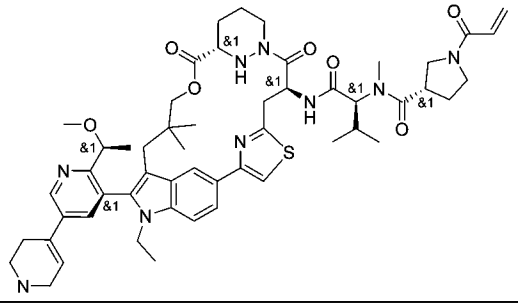
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 89 |  | BB 292 |  |
| BB 90 |  | BB 293 |  |
| BB 91 |  | BB 294 |  |
| BB 96 |  | BB 295 |  |
| BB 97 |  | BB 296 |  |
| BB 102 |  | BB 297 |  |

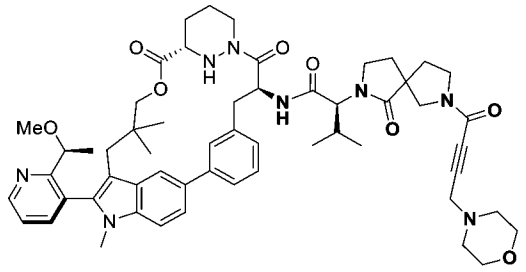
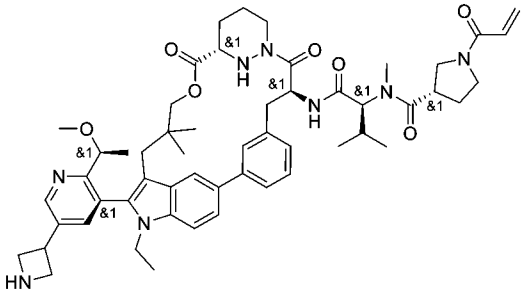
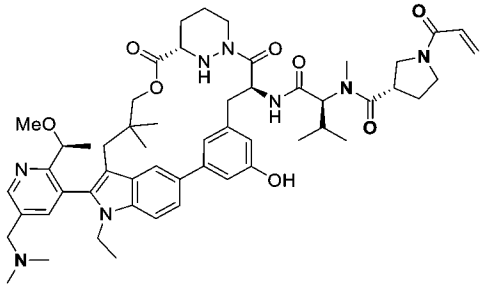
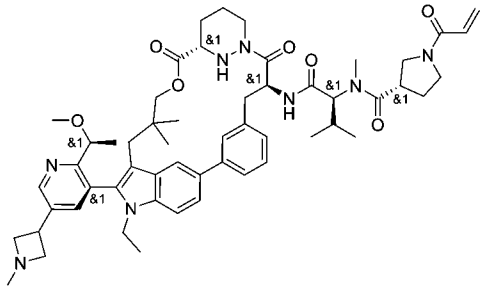
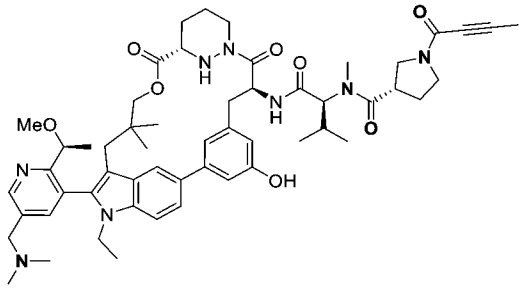
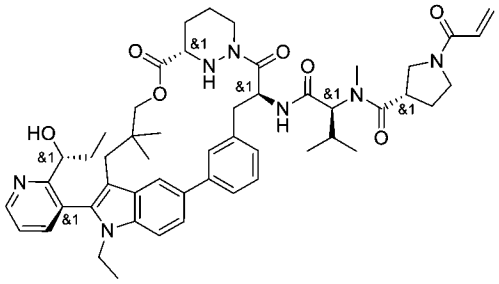
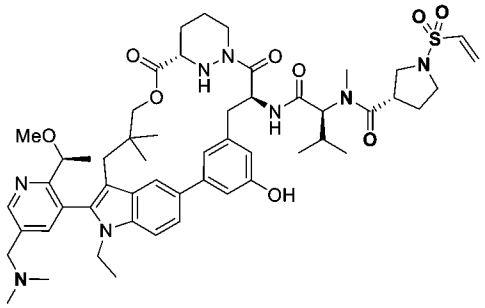
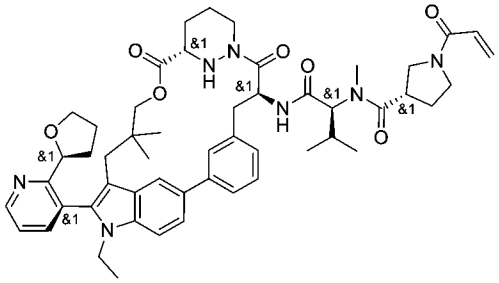
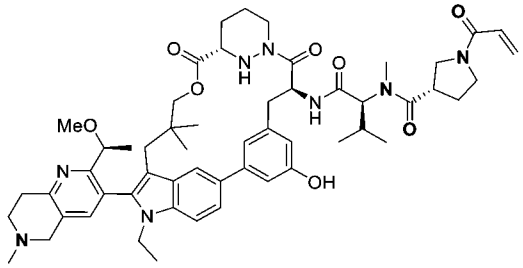
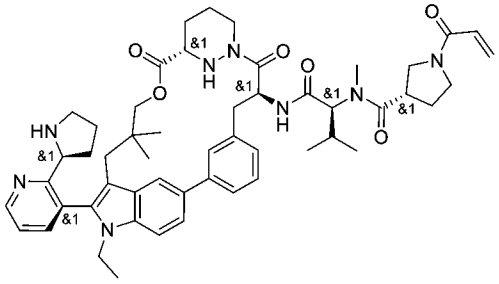
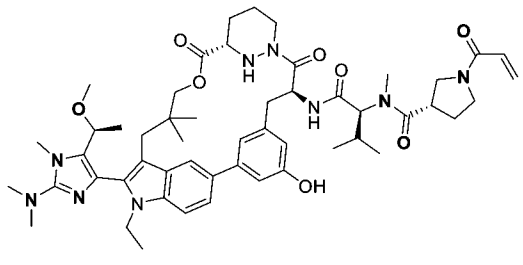
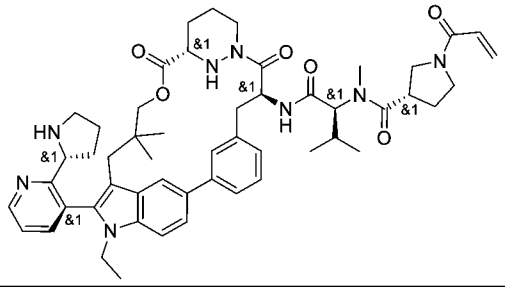
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 103 |  | BB 298 |  |
| BB 104 |  | BB 299 |  |
| BB 106 |  | BB 300 |  |
| BB 107 |  | BB 301 |  |
| BB 109 |  | BB 302 |  |
| BB 111 |  | BB 303 |  |

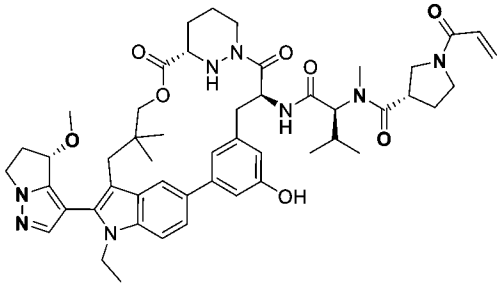
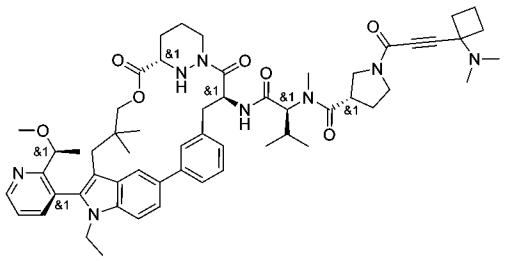
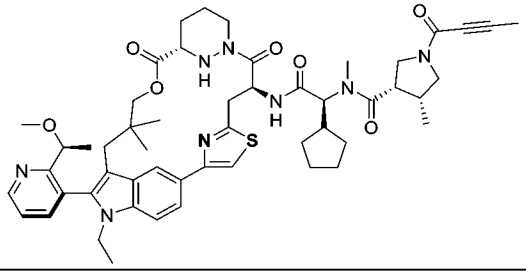
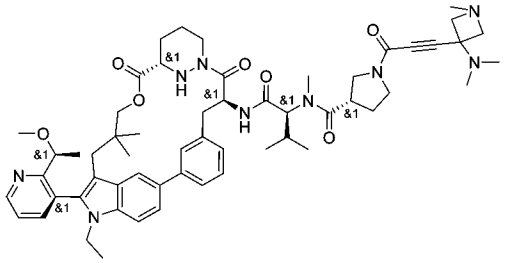
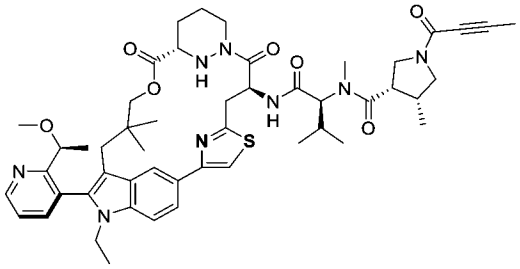
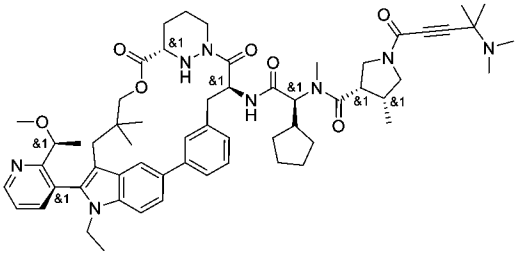
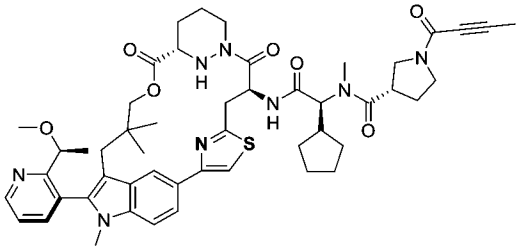
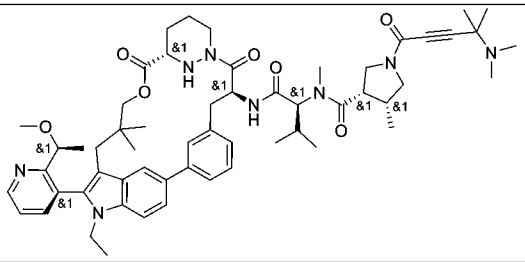
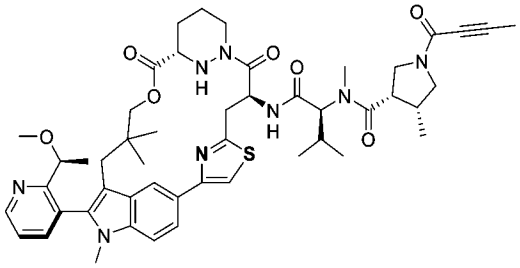
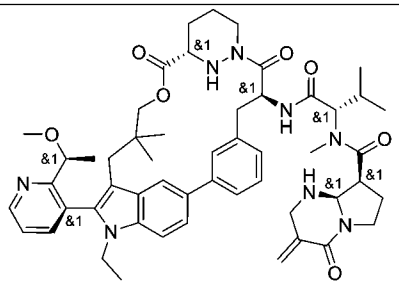
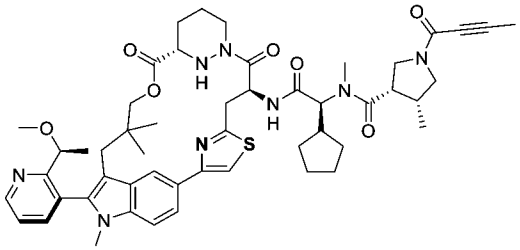
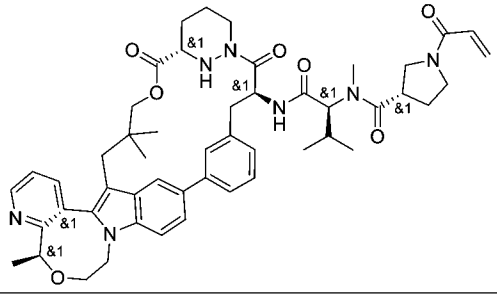
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 112 |  | BB 304 |  |
| BB 113 |  | BB 305 |  |
| BB 115 |  | BB 306 |  |
| BB 116 |  | BB 307 |  |
| BB 117 |  | BB 308 |  |
| BB 118 |  | BB 309 |  |

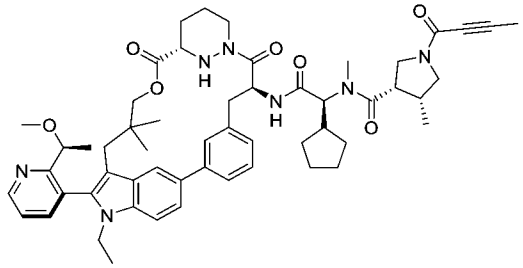
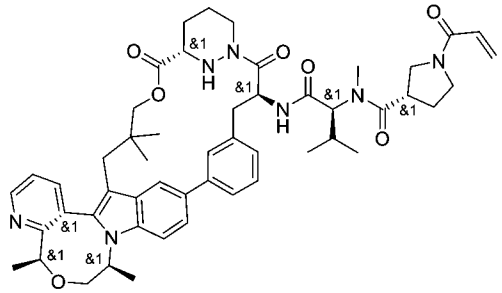
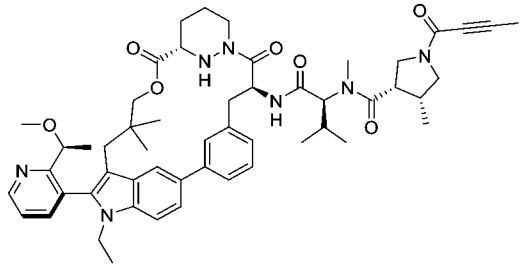
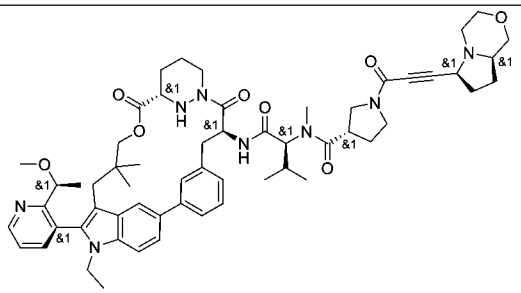
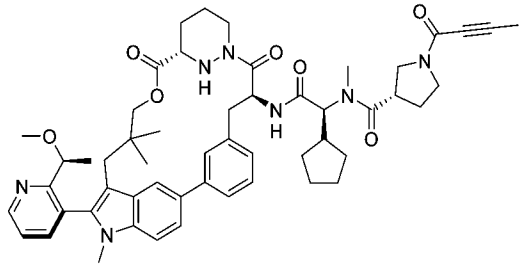
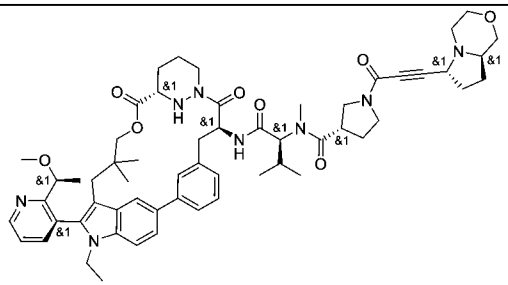
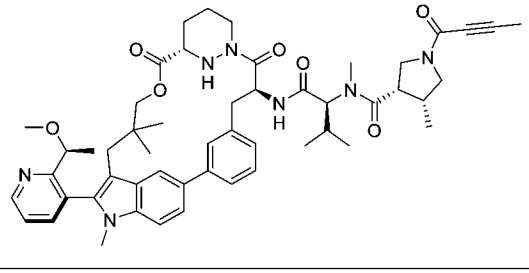
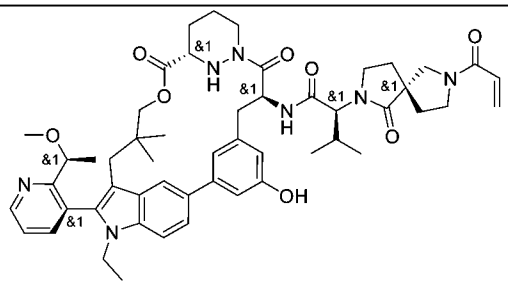
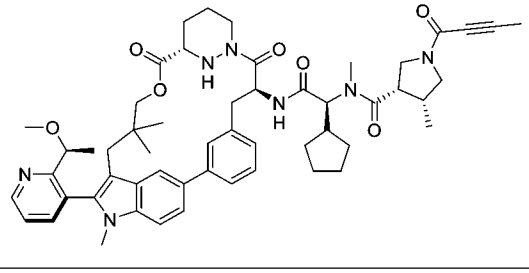
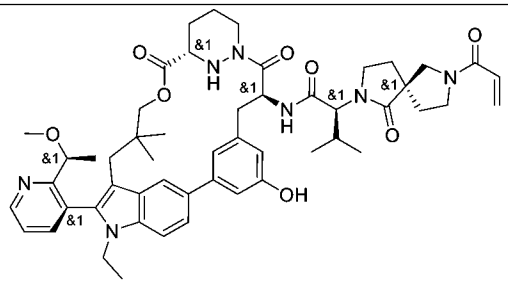
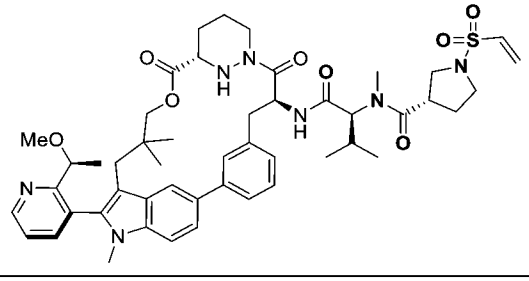
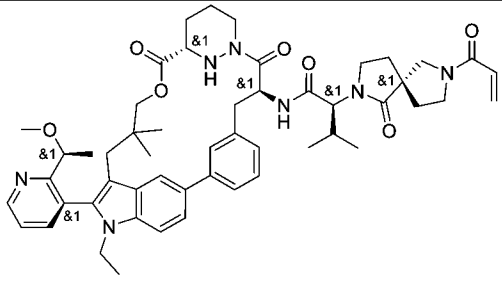
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 119 |  | BB 310 |  |
| BB 120 |  | BB 311 |  |
| BB 121 |  | BB 312 |  |
| BB 122 |  | BB 313 |  |
| BB 123 |  | BB 314 |  |
| BB 124 |  | BB 315 |  |

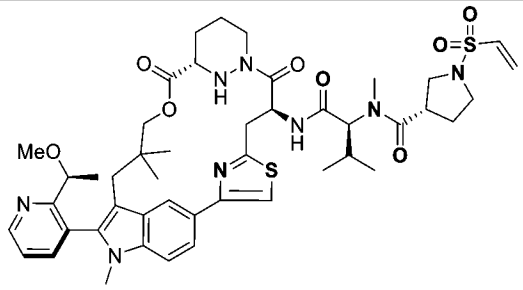
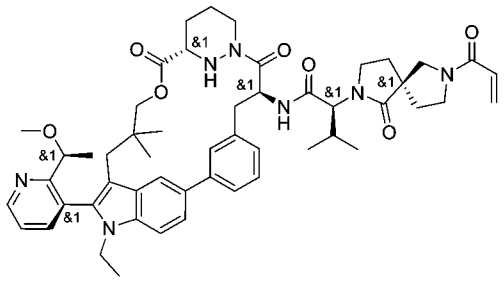
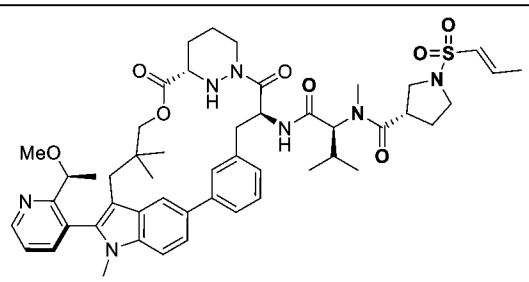
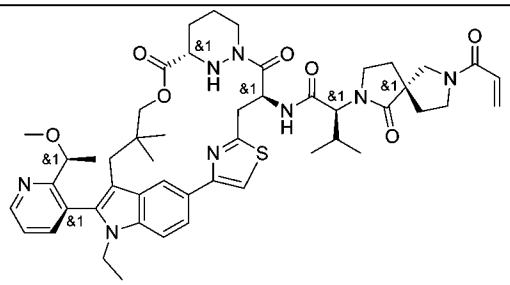
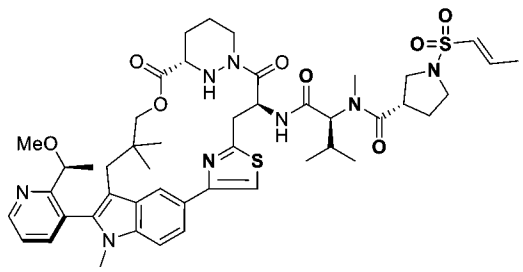
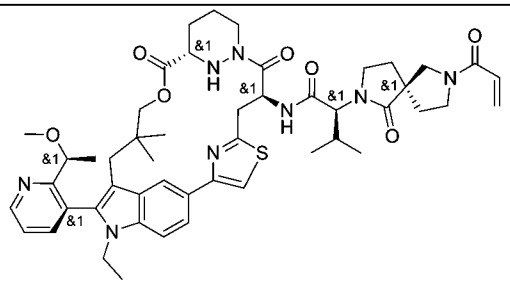
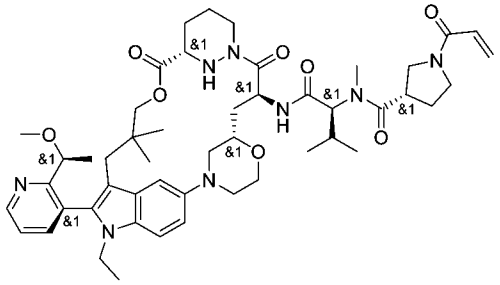
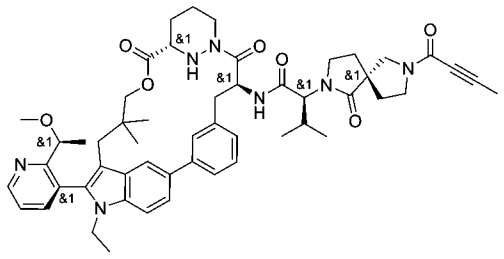
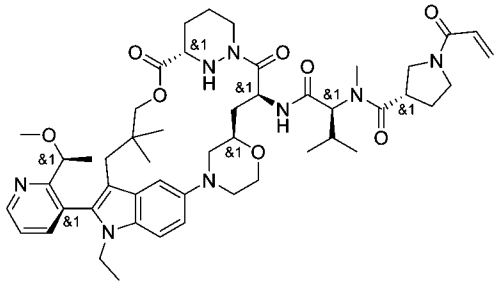
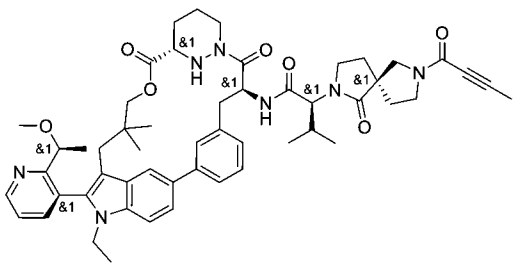
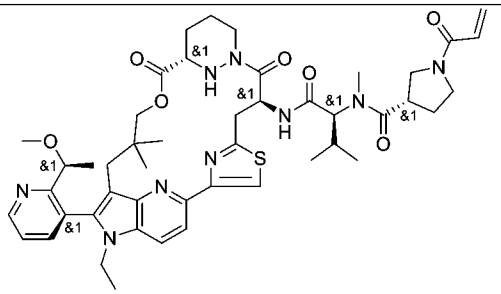
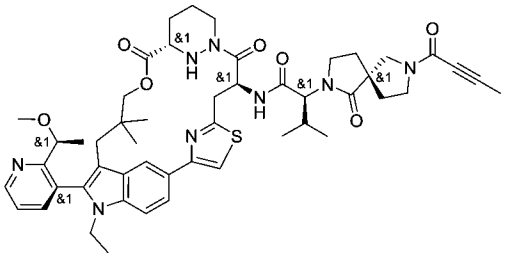
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 126 |  | BB 316 |  |
| BB 127 |  | BB 317 |  |
| BB 128 |  | BB 318 |  |
| BB 129 |  | BB 319 |  |
| BB 130 |  | BB 320 |  |
| BB 131 |  | BB 321 |  |

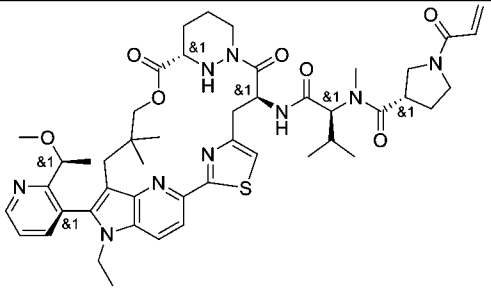
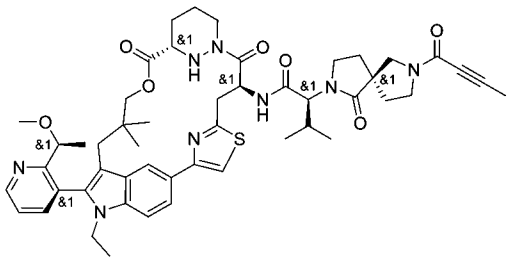
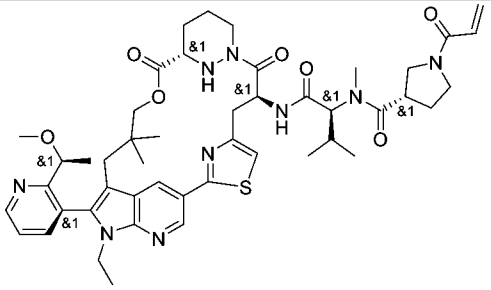
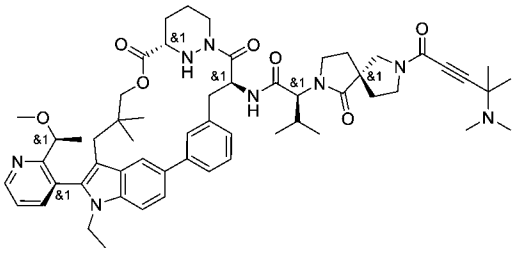
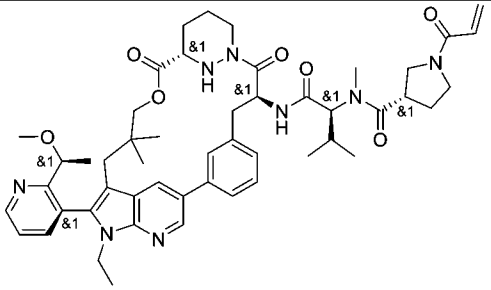
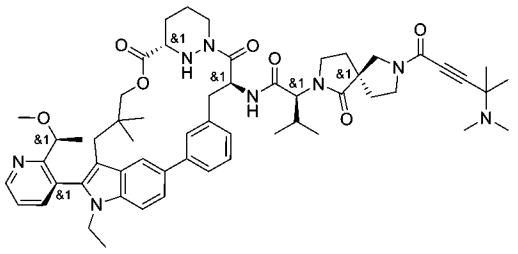
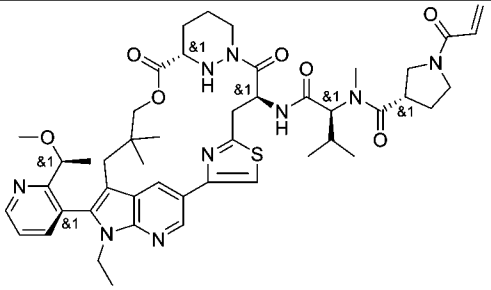
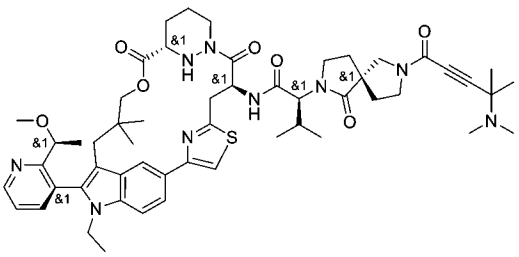
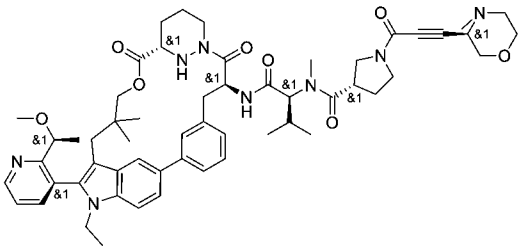
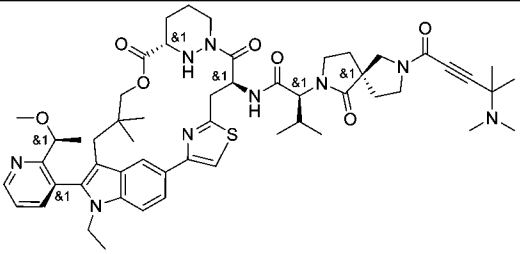
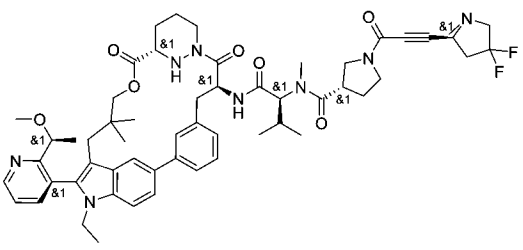
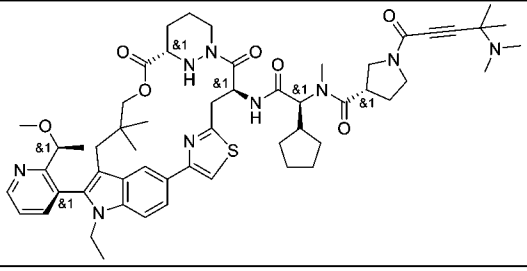
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 132 |  | BB 322 |  |
| BB 139 |  | BB 323 |  |
| BB 140 |  | BB 324 |  |
| BB 141 |  | BB 325 |  |
| BB 142 |  | BB 326 |  |
| BB 143 |  | BB 327 |  |

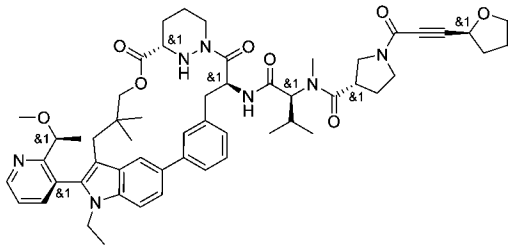
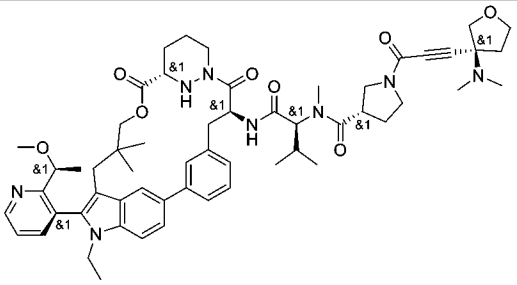
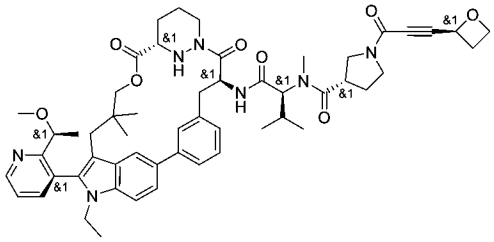
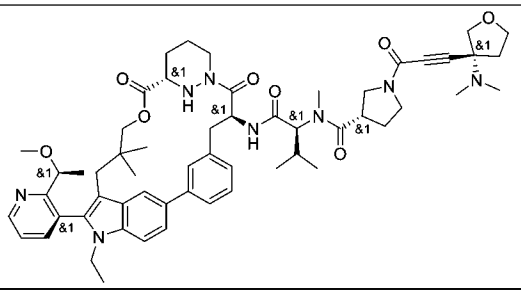
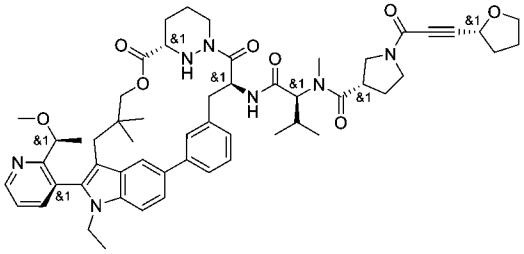
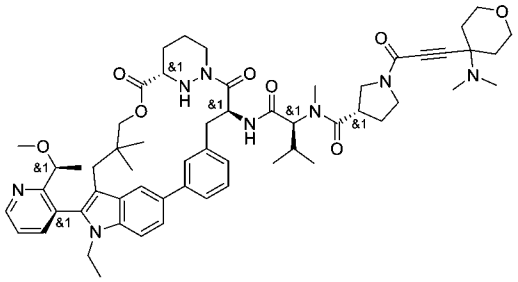
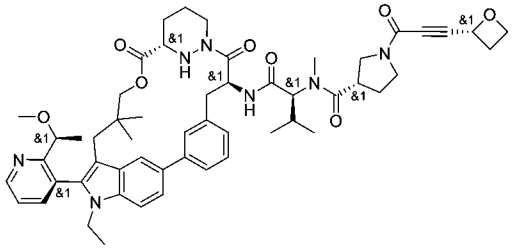
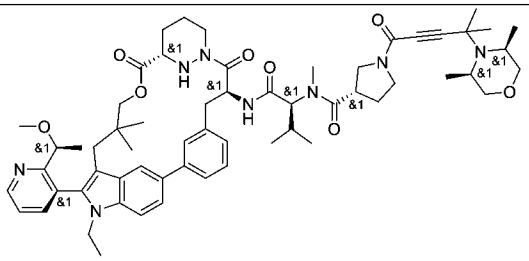
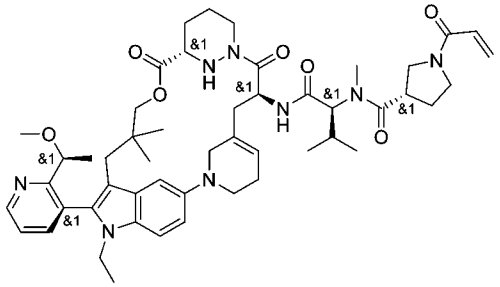
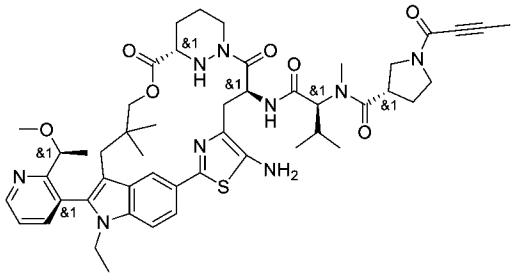
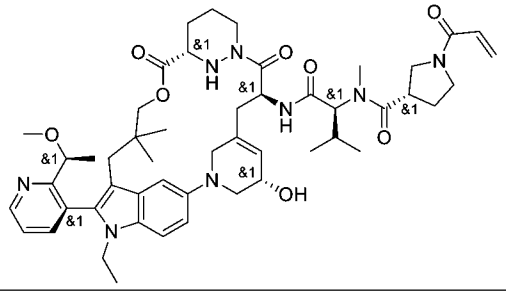
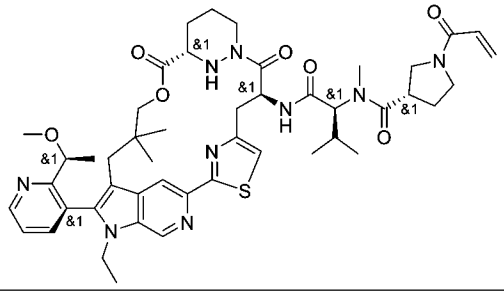
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 144 |  | BB 328 |  |
| BB 145 |  | BB 329 |  |
| BB 146 |  | BB 330 |  |
| BB 147 |  | BB 331 |  |
| BB 148 |  | BB 332 |  |
| BB 149 |  | BB 333 |  |

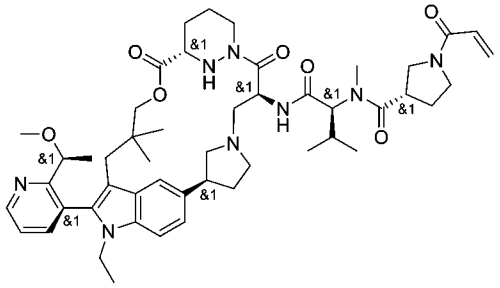
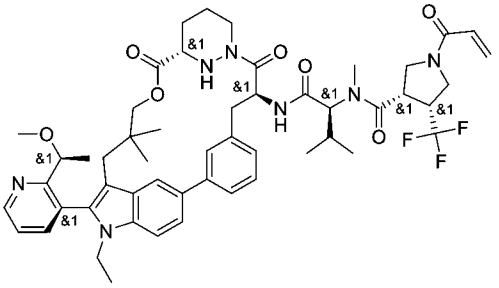
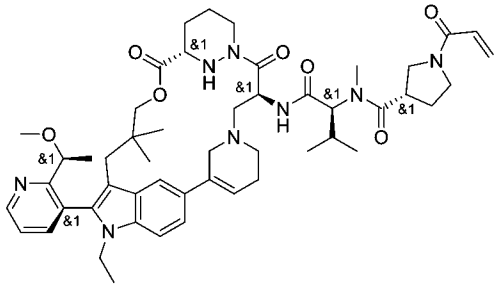
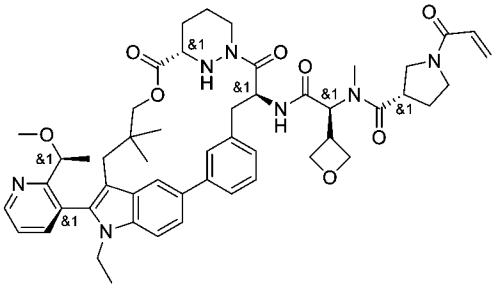
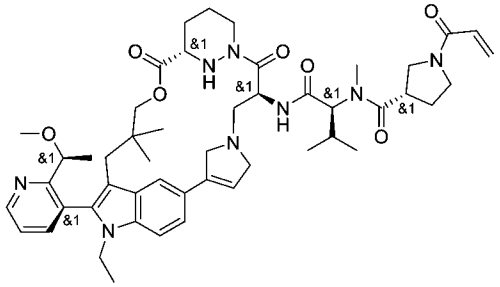
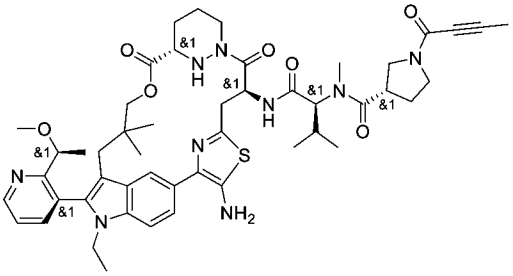
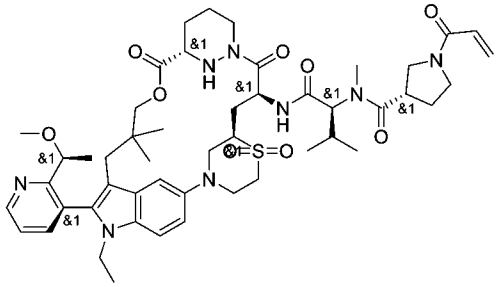
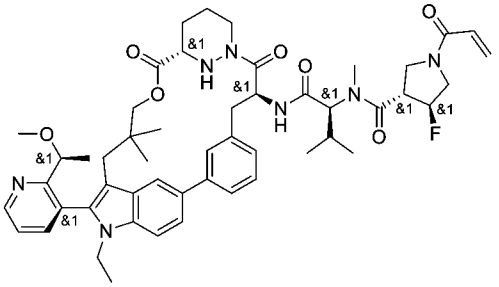
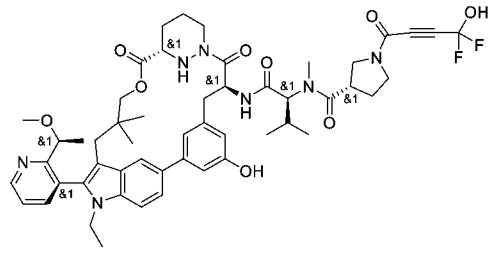
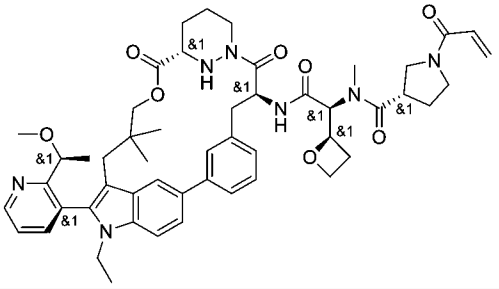
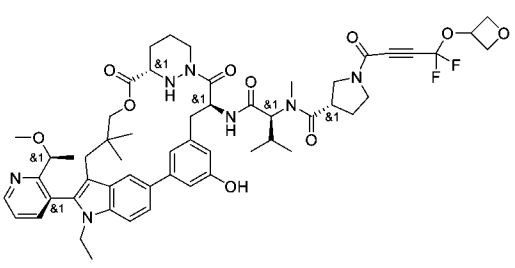
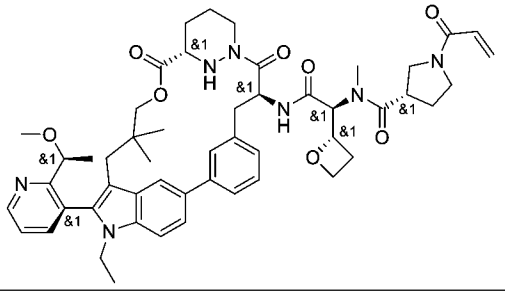
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 150 |  | BB 334 |  |
| BB 161 |  | BB 335 |  |
| BB 162 |  | BB 336 |  |
| BB 163 |  | BB 337 |  |
| BB 164 |  | BB 338 |  |
| BB 165 |  | BB 339 |  |

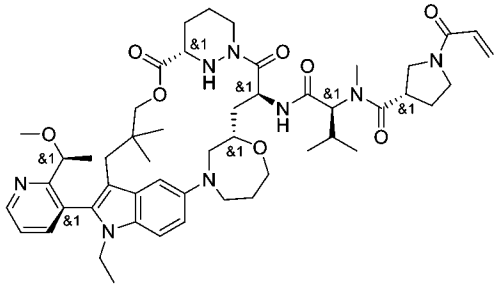
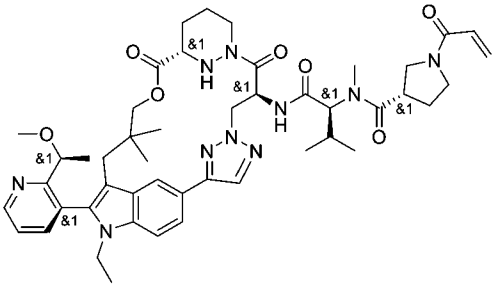
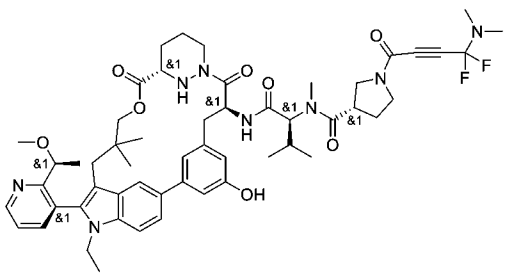
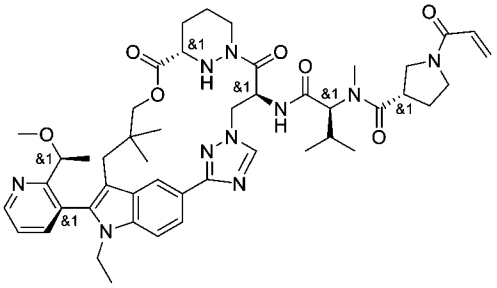
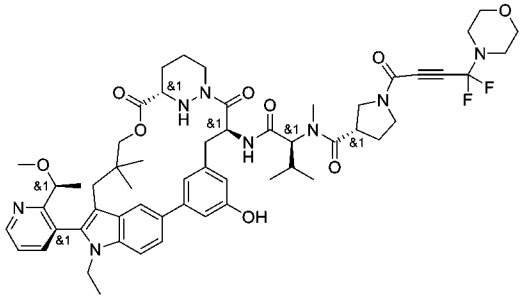
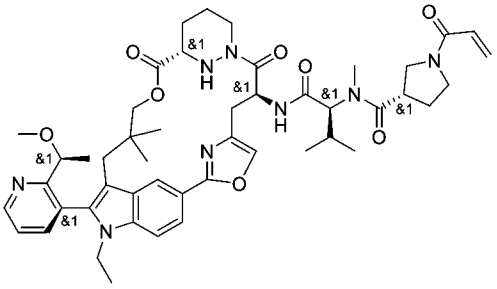
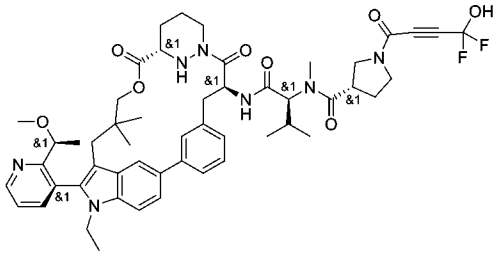
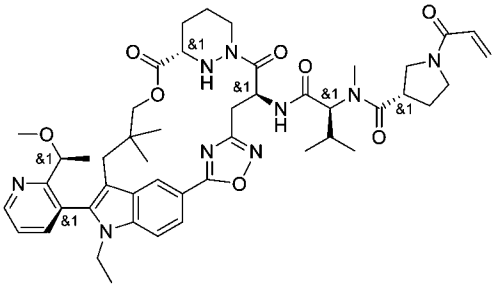
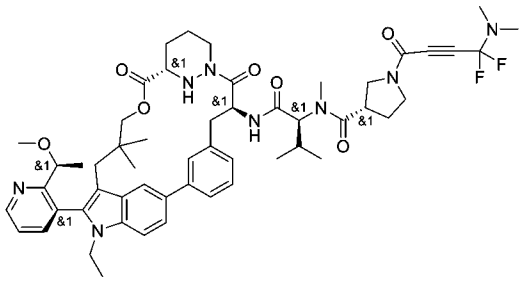
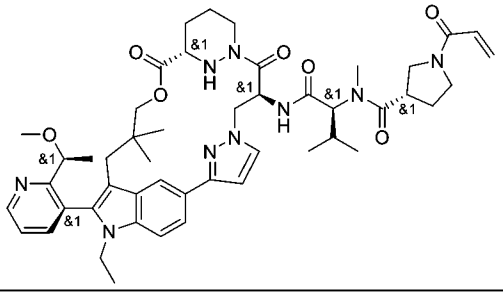
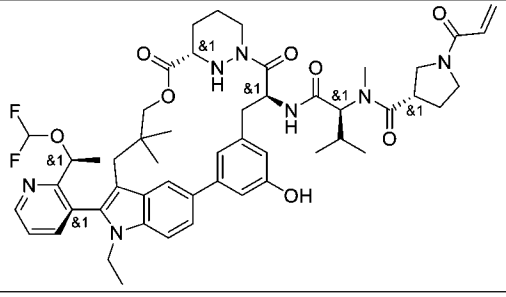
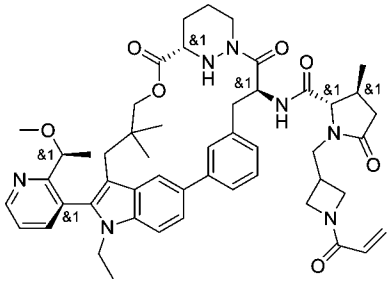
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 167 |  | BB 340 |  |
| BB 168 |  | BB 341 |  |
| BB 169 |  | BB 342 |  |
| BB 170 |  | BB 343 |  |
| BB 171 |  | BB 344 |  |
| BB 172 |  | BB 345 |  |

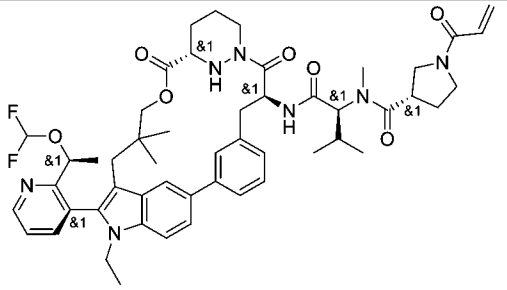
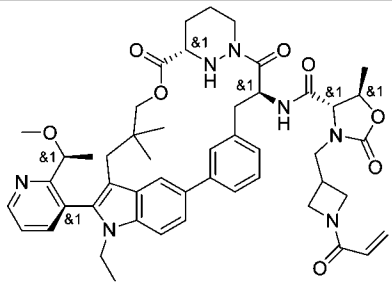
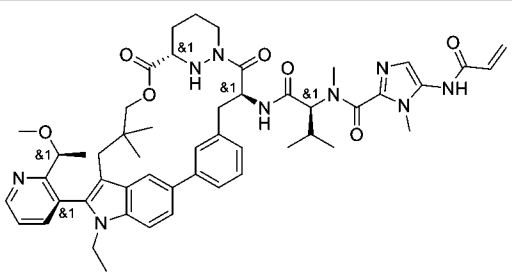
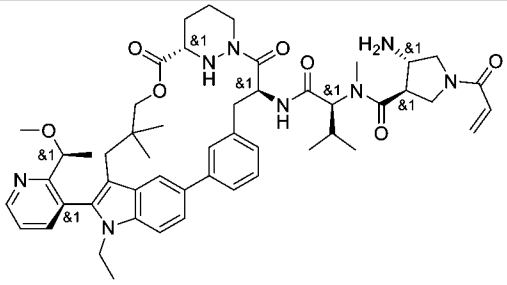
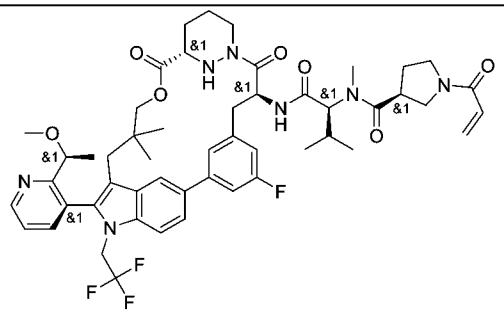
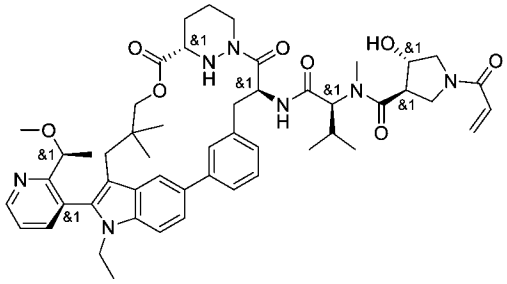
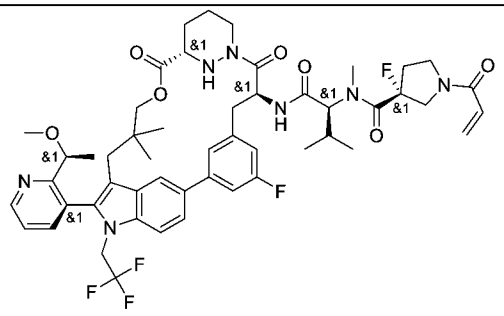
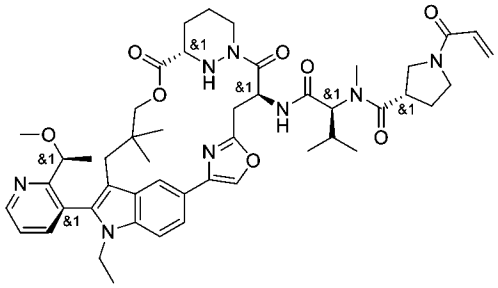
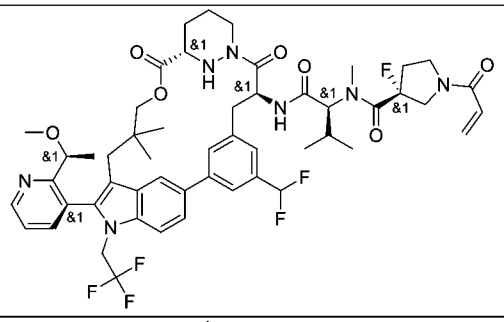
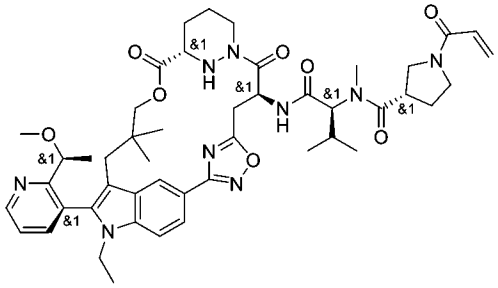
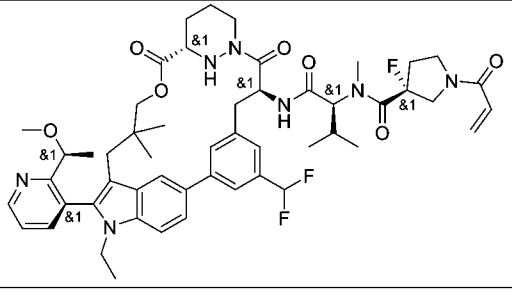
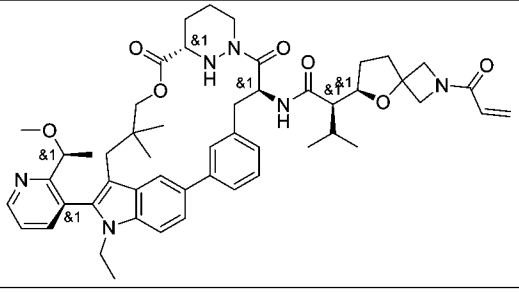
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 173 |  | BB 346 |  |
| BB 174 |  | BB 347 |  |
| BB 175 |  | BB 348 |  |
| BB 176 |  | BB 349 |  |
| BB 177 |  | BB 350 |  |
| BB 178 |  | BB 351 |  |

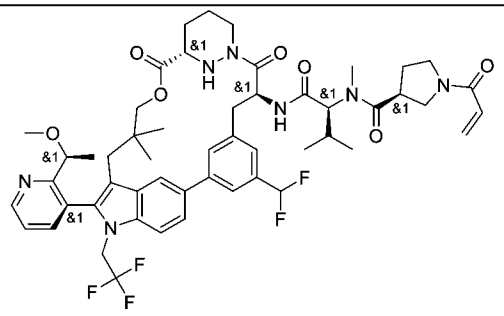
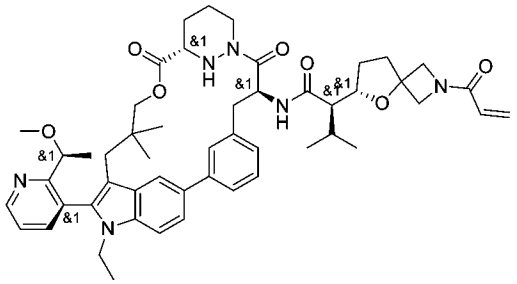
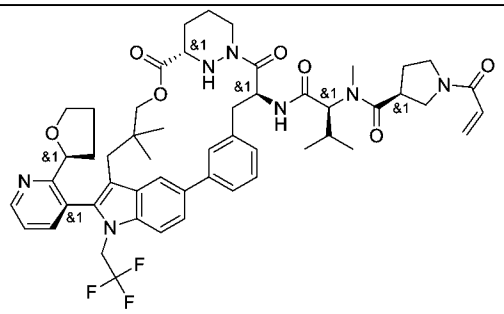
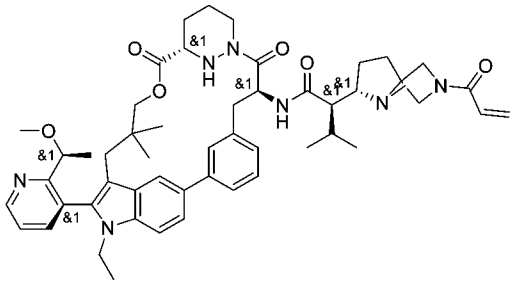
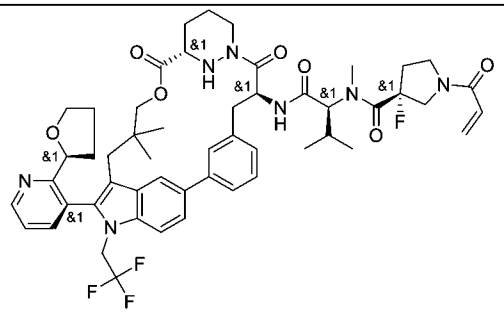
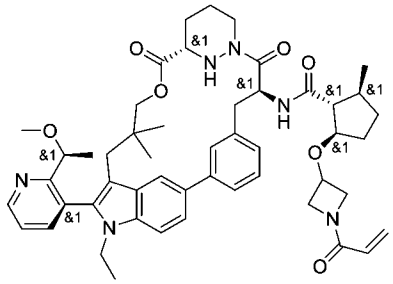
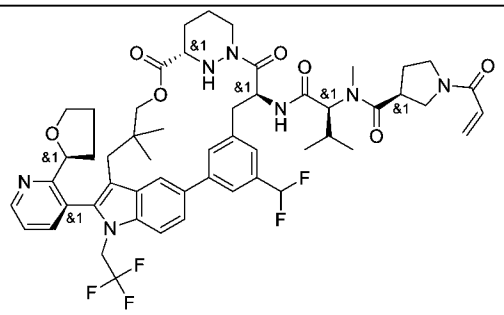
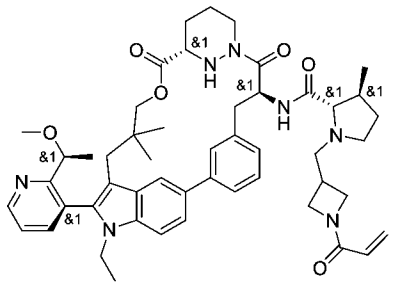
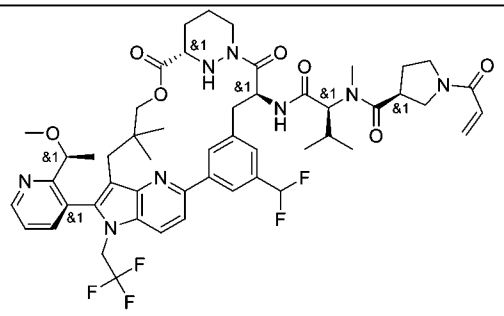
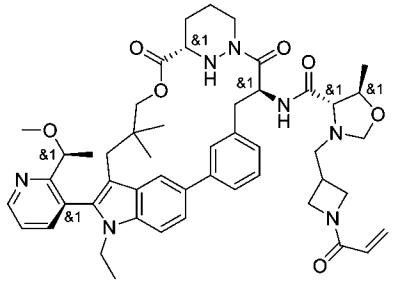
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 179 |  | BB 352 |  |
| BB 180 |  | BB 353 |  |
| BB 181 |  | BB 354 |  |
| BB 182 |  | BB 355 |  |
| BB 183 |  | BB 356 |  |
| BB 184 |  | BB 357 |  |

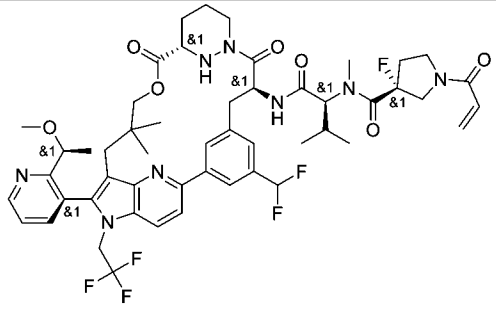
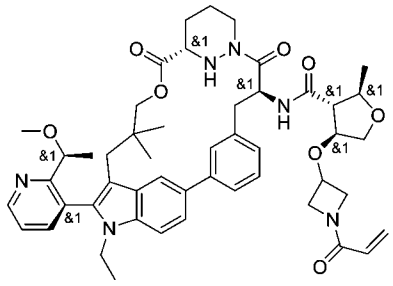
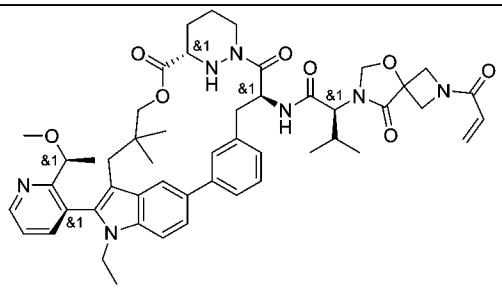
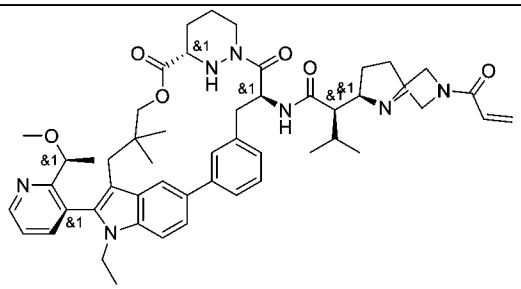
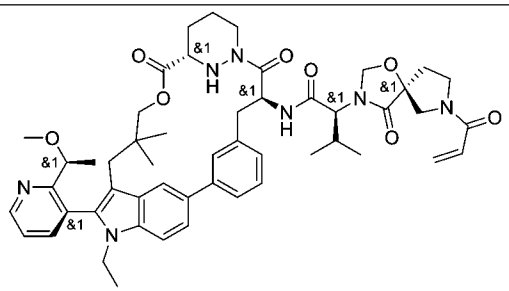
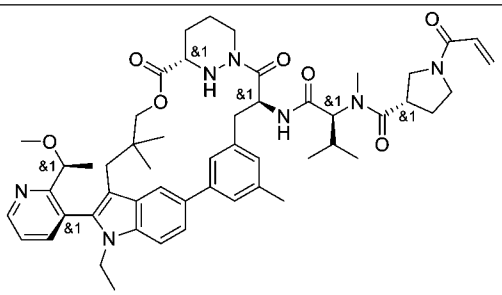
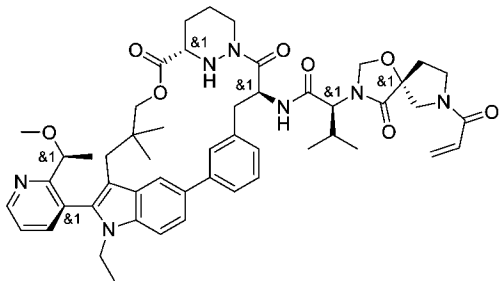
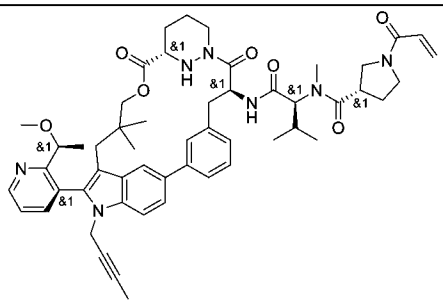
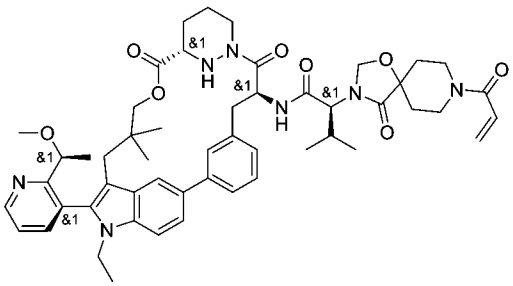
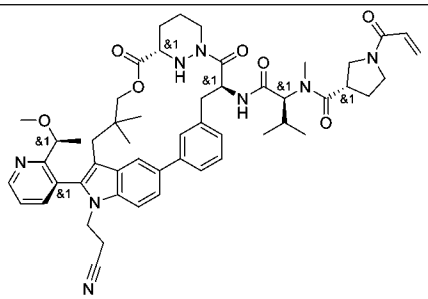
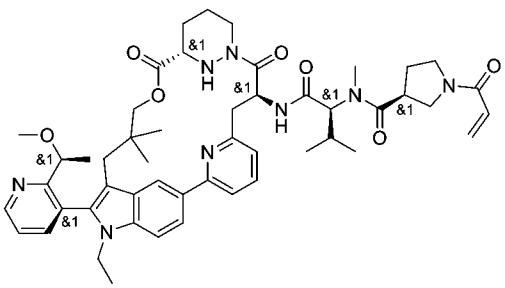
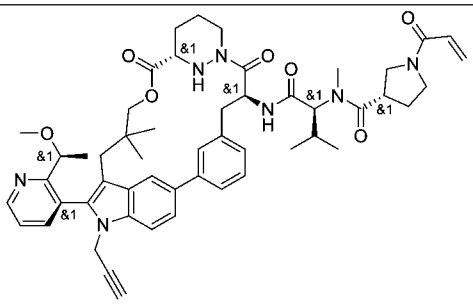
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 185 |  | BB 358 |  |
| BB 186 |  | BB 359 |  |
| BB 187 |  | BB 360 |  |
| BB 188 |  | BB 361 |  |
| BB 189 |  | BB 362 |  |
| BB 190 |  | BB 363 |  |

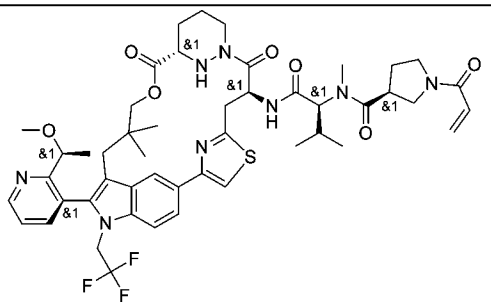
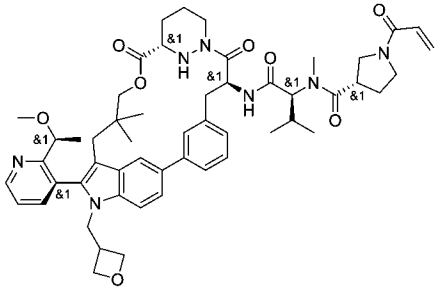
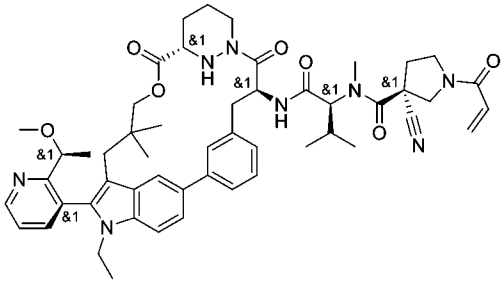
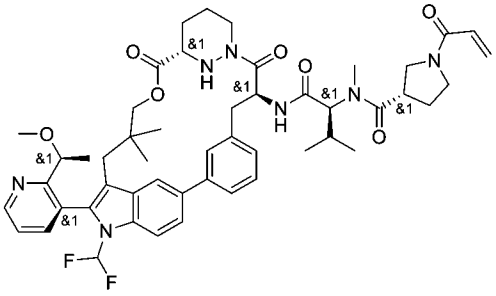
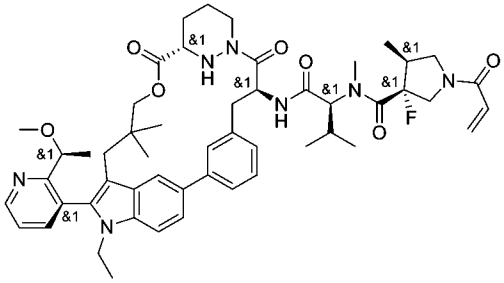
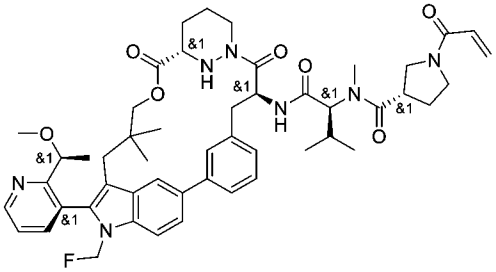
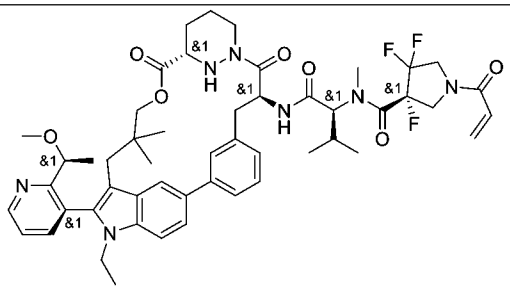
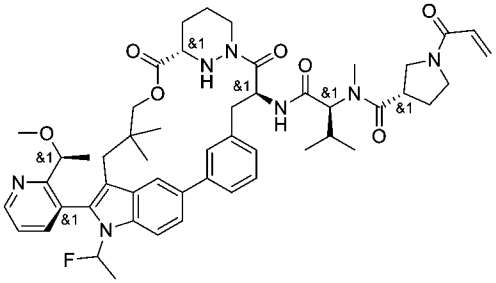
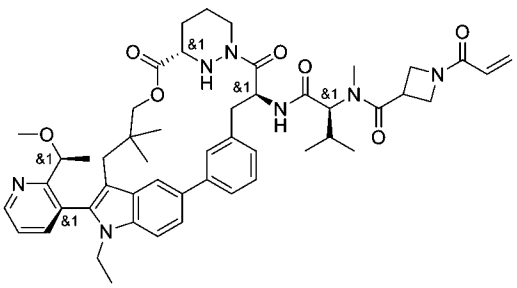
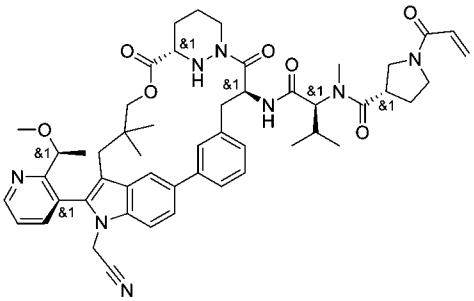
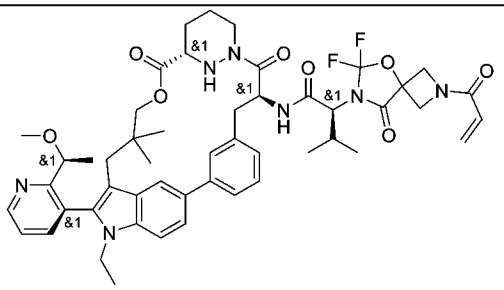
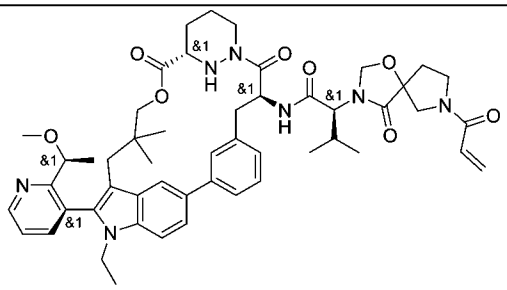
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 191 |  | BB 364 |  |
| BB 192 |  | BB 365 |  |
| BB 194 |  | BB 366 |  |
| BB 195 |  | BB 367 |  |
| BB 196 |  | BB 368 |  |
| BB 197 |  | BB 369 |  |

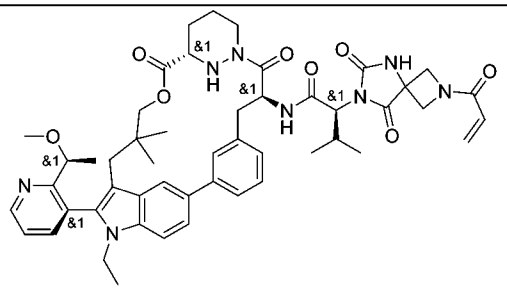
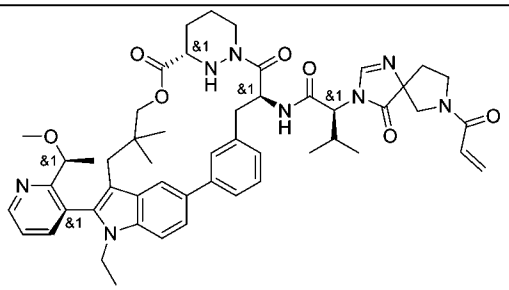
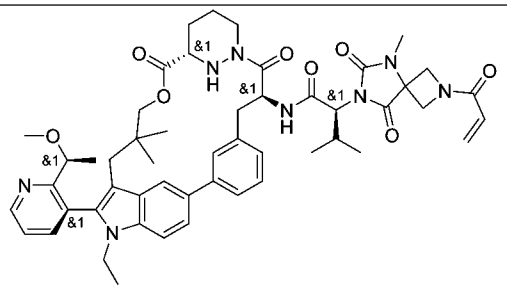
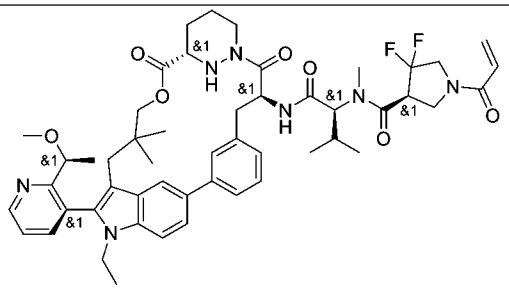
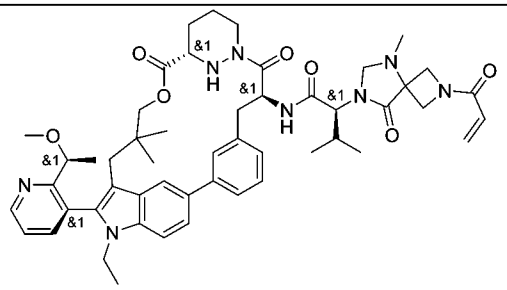
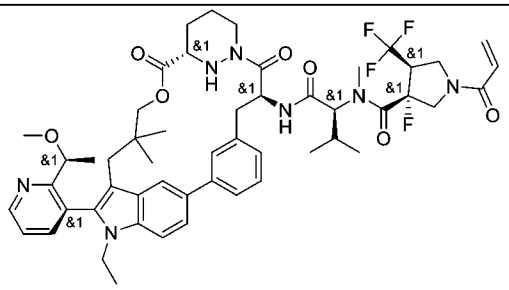
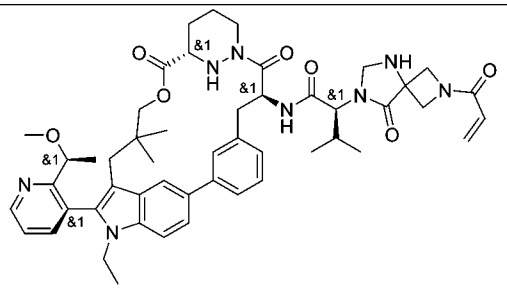
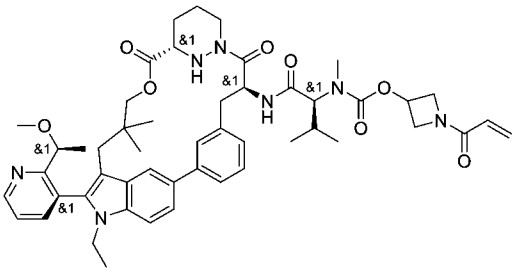
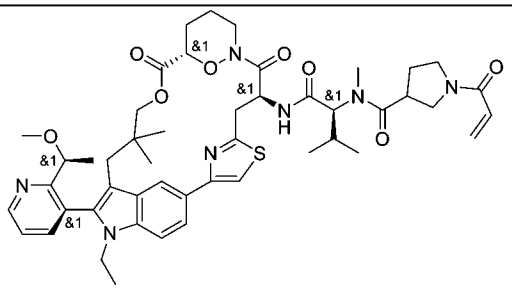
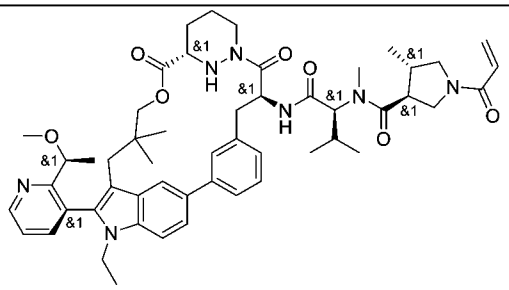
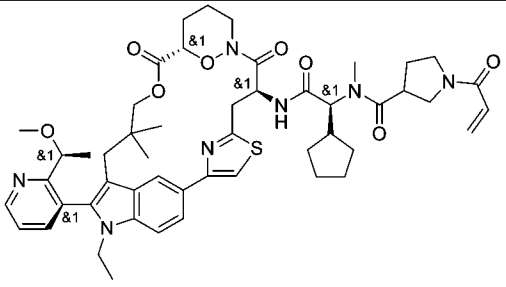
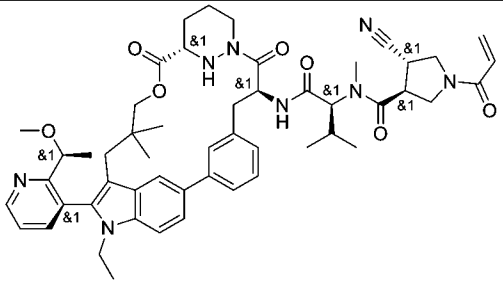
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 198 |  | BB 370 |  |
| BB 199 |  | BB 371 |  |
| BB 200 |  | BB 372 |  |
| BB 201 |  | BB 373 |  |
| BB 202 |  | BB 374 |  |
| BB 203 |  | BB 375 |  |

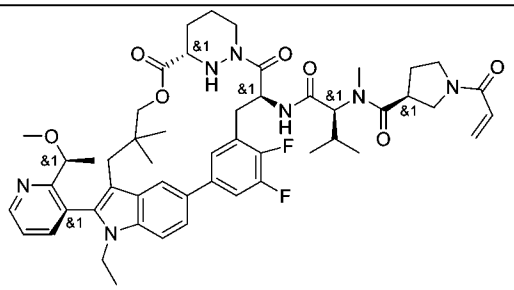
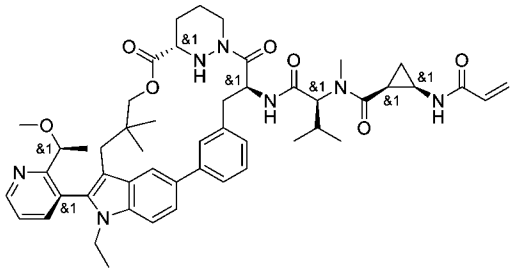
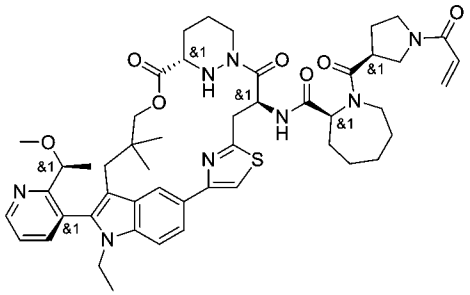
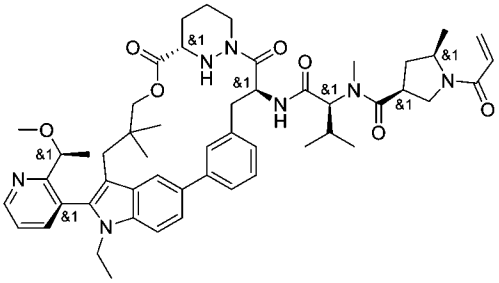
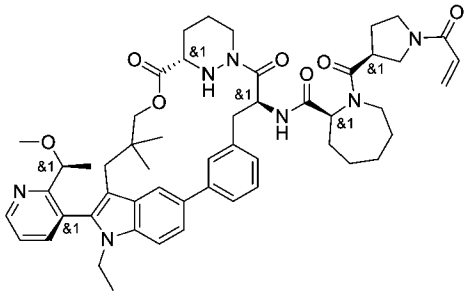
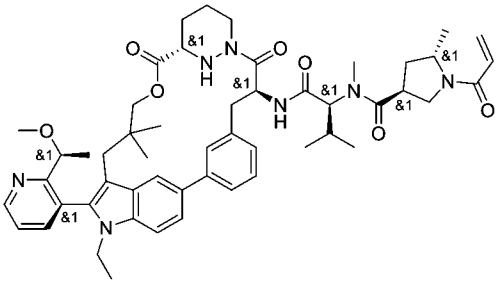
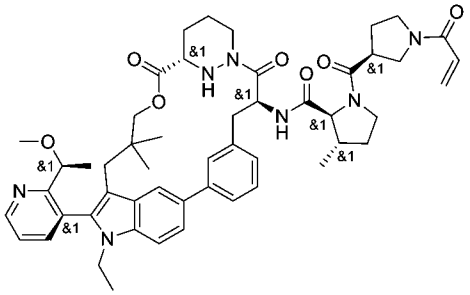
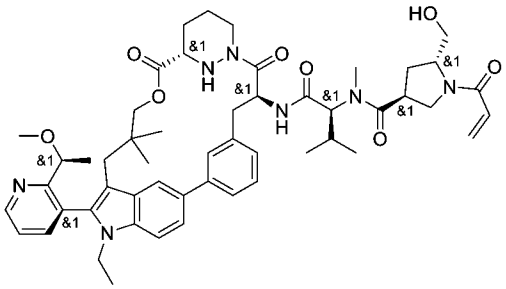
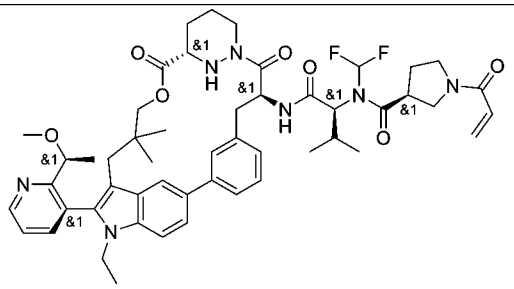
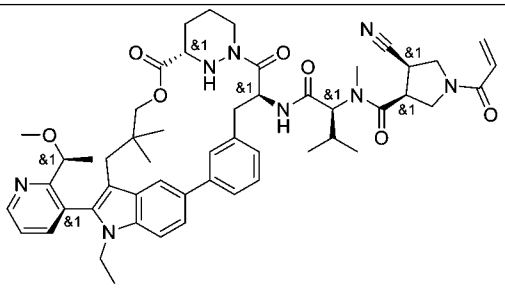
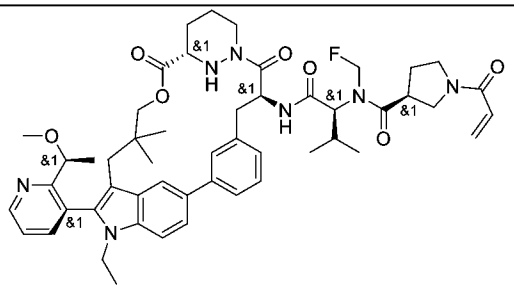
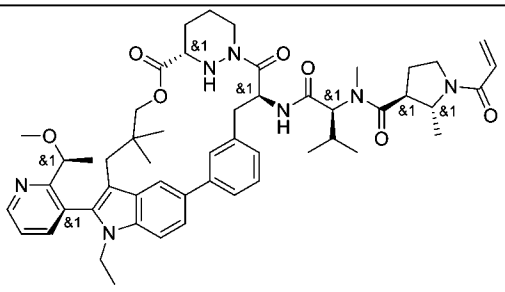
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 204 |  | BB 376 |  |
| BB 205 |  | BB 377 |  |
| BB 206 |  | BB 378 |  |
| BB 207 |  | BB 379 |  |
| BB 208 |  | BB 380 |  |
| BB 209 |  | BB 381 |  |

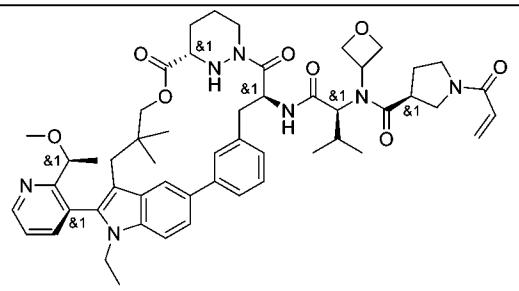
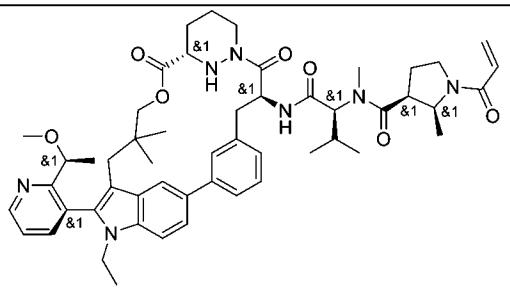
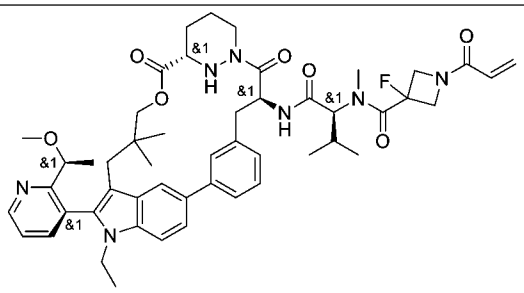
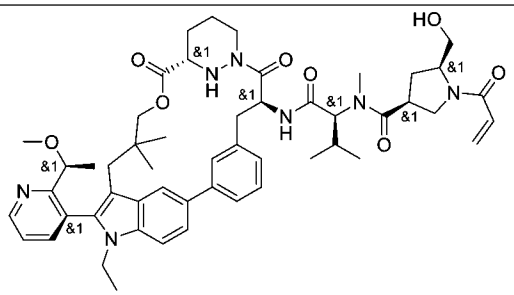
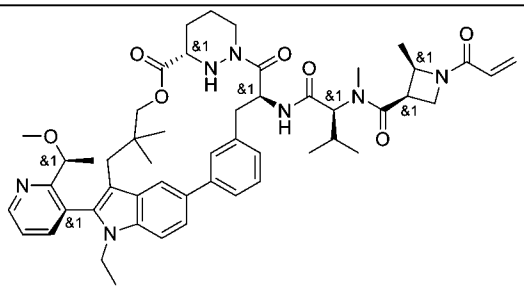
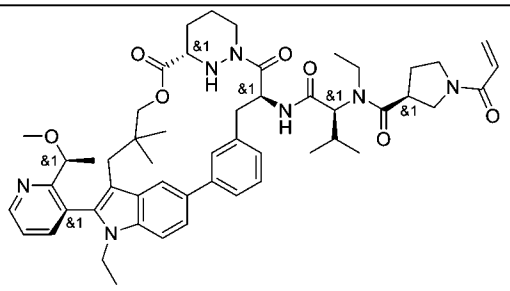
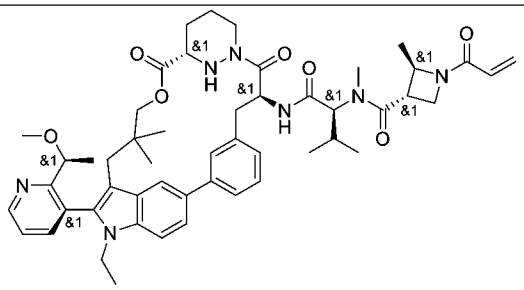
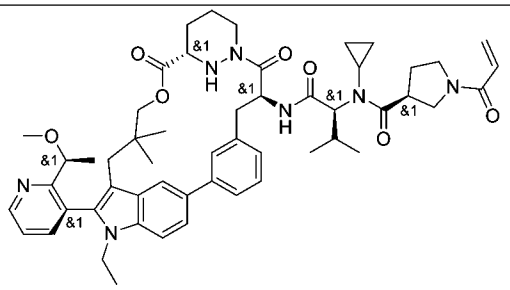
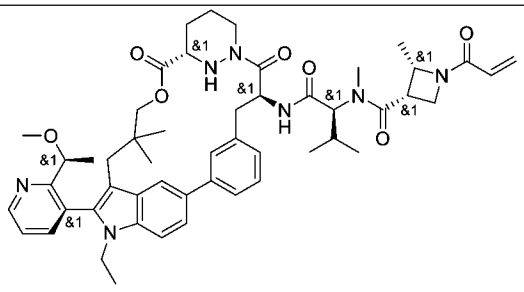
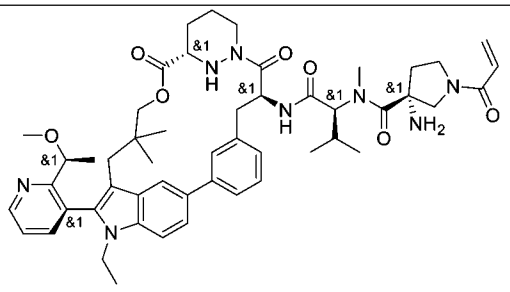
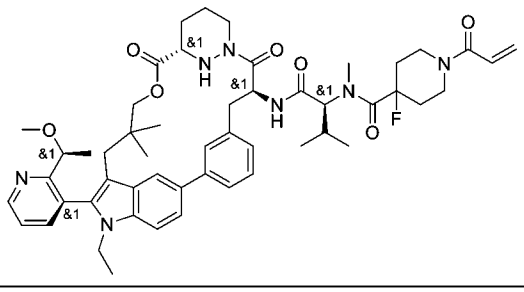
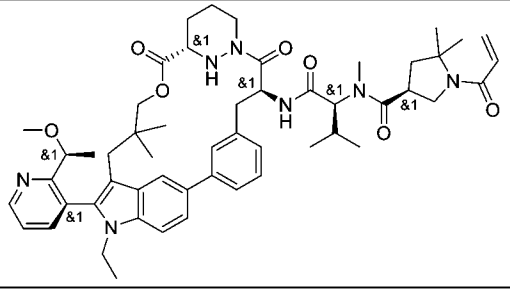
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 210 |  | BB 382 |  |
| BB 211 |  | BB 383 |  |
| BB 212 |  | BB 384 |  |
| BB 213 |  | BB 385 |  |
| BB 214 |  | BB 386 |  |

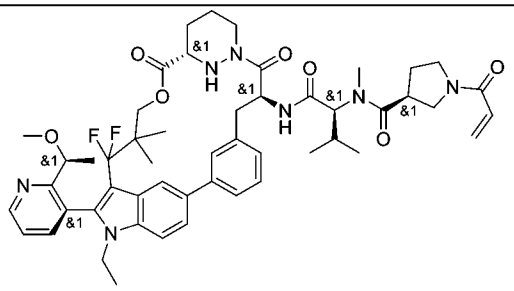
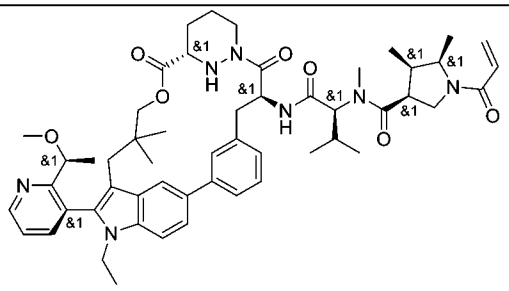
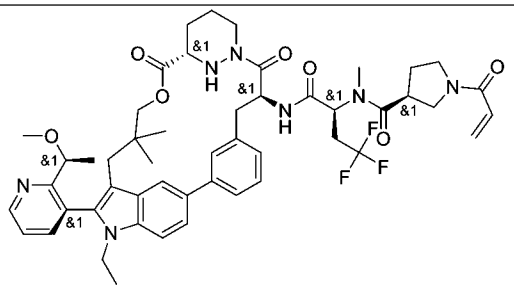
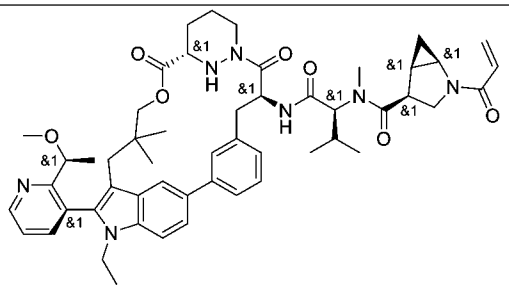
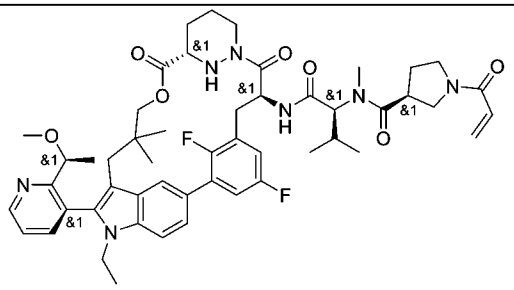
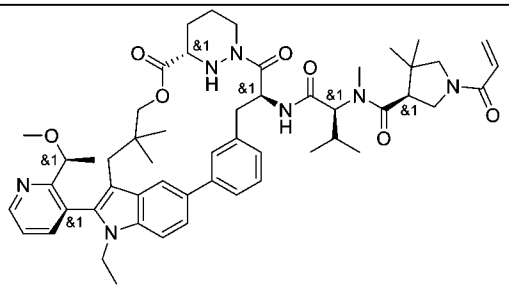
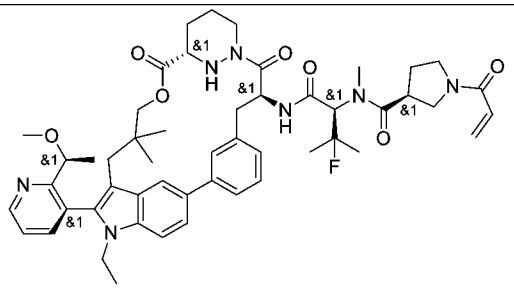
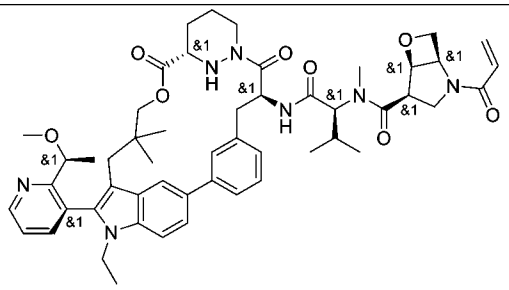
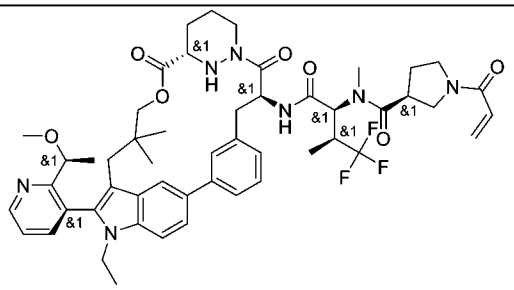
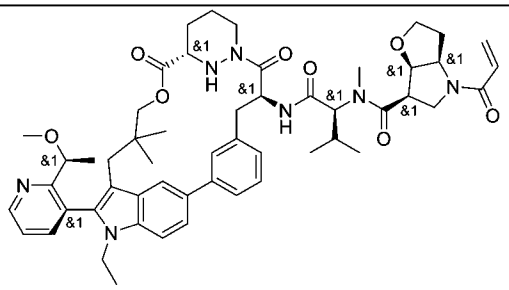
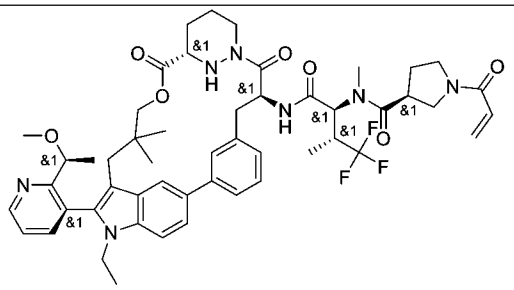
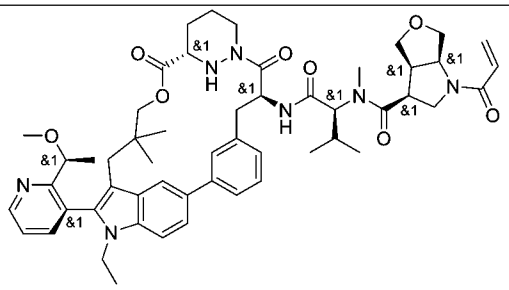
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 215 |  | BB 387 |  |
| BB 216 |  | BB 388 |  |
| BB 217 |  | BB 389 |  |
| BB 218 |  | BB 390 |  |
| BB 219 |  | BB 391 |  |
| BB 220 |  | BB 392 |  |

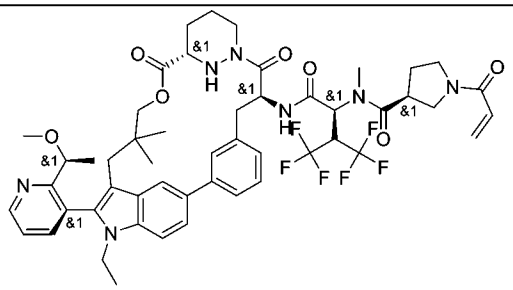
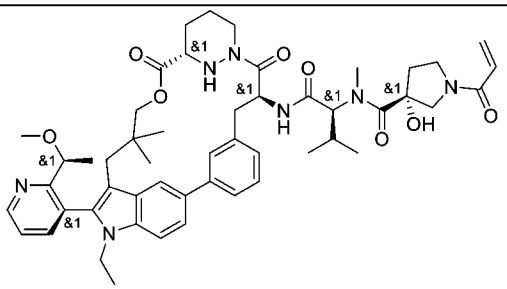
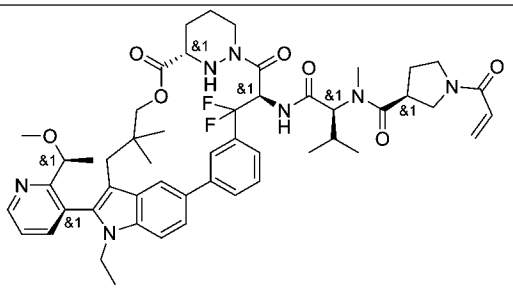
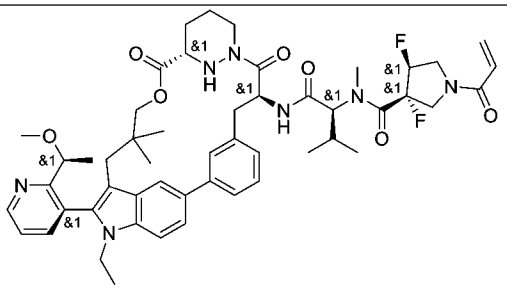
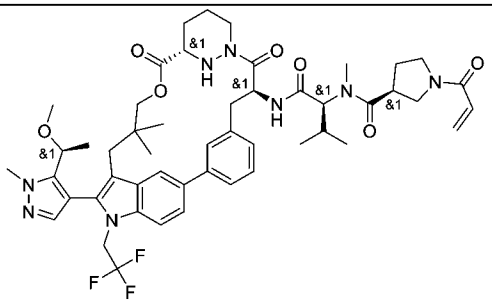
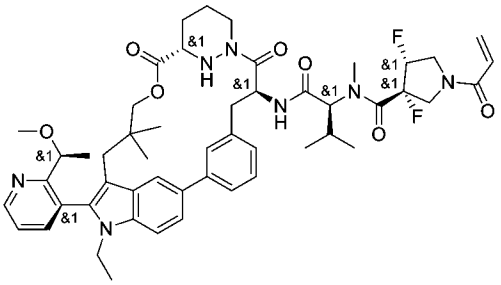
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 221 |  | BB 393 |  |
| BB 222 |  | BB 394 |  |
| BB 223 |  | BB 395 |  |
| BB 224 |  | BB 396 |  |
| BB 225 |  | BB 397 |  |
| BB 226 |  | BB 398 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 227 |  | BB 399 |  |
| BB 228 |  | BB 400 |  |
| BB 229 |  | BB 401 |  |
| BB 230 |  | BB 402 |  |
| BB 231 |  | BB 403 |  |
| BB 232 |  | BB 404 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 233 |  | BB 405 |  |
| BB 234 |  | BB 406 |  |
| BB 235 |  | BB 407 |  |
| BB 236 |  | BB 408 |  |
| BB 237 |  | BB 409 |  |
| BB 238 |  | BB 410 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 239 |  | BB 411 |  |
| BB 240 |  | BB 412 |  |
| BB 241 |  | BB 413 |  |
| BB 242 |  | BB 414 |  |
| BB 243 |  | BB 415 |  |
| BB 244 |  | BB 416 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 245 |  | BB 417 |  |
| BB 246 |  | BB 418 |  |
| BB 247 |  | BB 419 |  |
| BB 248 |  | BB 420 |  |
| BB 249 |  | BB 421 |  |
| BB 250 |  | BB 422 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BB 251 |  | BB 423 |  |
| BB 252 |  | BB 424 |  |
| BB 253 |  | BB 425 |  |

【0281】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

【0282】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為前藥或用作前藥，諸如就向細胞或向有需要之個體投與而言。

【0283】　亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0284】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式 BIV 之結構：

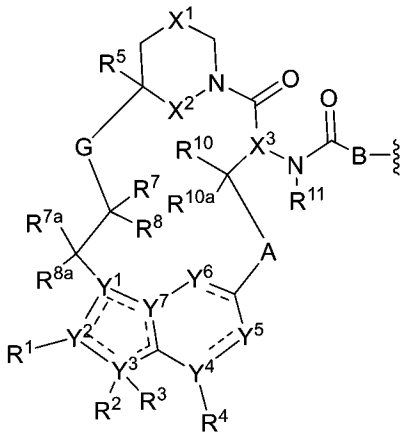
M-L-P

式 BIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 BVa 之結構：



式 BVa

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 不存在；為-CH($R^9$)-；>C=C$R^9R^{9'}$；或>C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$及$R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^7$及$R^8$與其所連接之碳原子組合形成C=C$R^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^{7a}$及$R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至8員環烷基、視情況經取代之3員至14員雜環烷基、視情況經取代之5員至10員雜芳基或視情況經取代之6員至10員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基；

$R^9$為H、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基或視情況經取代之3員至7員雜環烷基，或

$R^9$及L與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至14員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基；或

$R^9$及$R^{9'}$與其所連接之原子組合形成3員至6員環烷基或3員至6員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$ 為氫或鹵基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0285】 在一些實施例中，結合物或其鹽包含式 BIV 之結構：

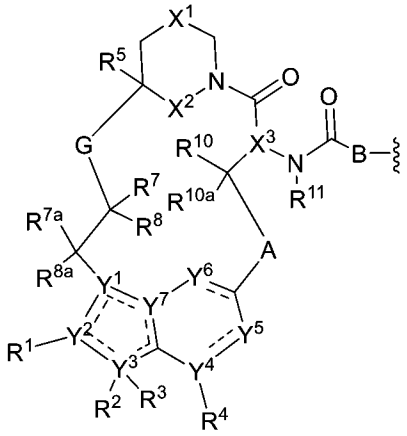
M-L-P

式 BIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 BVb 之結構：



式 BVb

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-

**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況

經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代

之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{10a}$ 為氫或鹵基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0286】 在一些實施例中，結合物具有式 BIV 之結構：

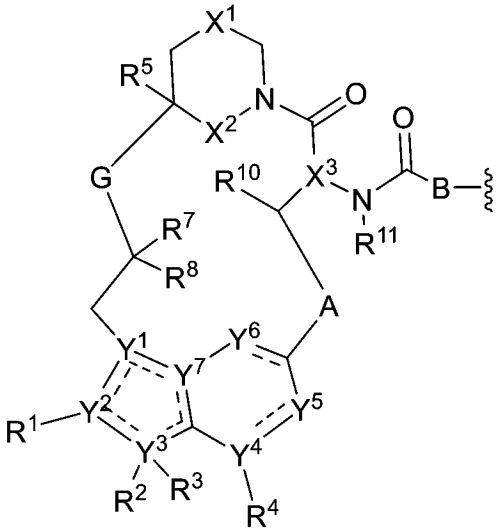
M-L-P

式 BIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 BVc 之結構：



式 BVc

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之

6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代

之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{10}$ 為氫、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0287】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BIV 之結構：

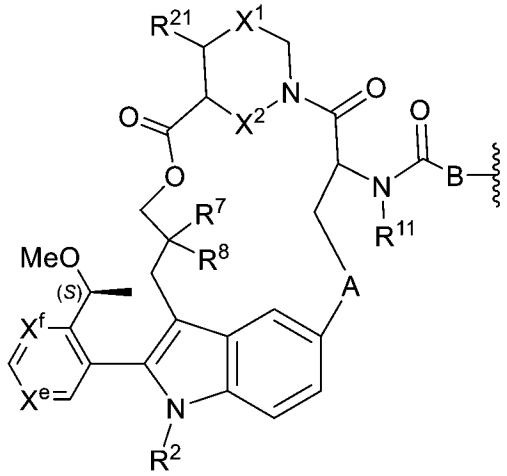
M-L-P

式 BIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 BVd 之結構：



式 BVd

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 氟烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{21}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式 BI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0288】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 BIV 之結構：

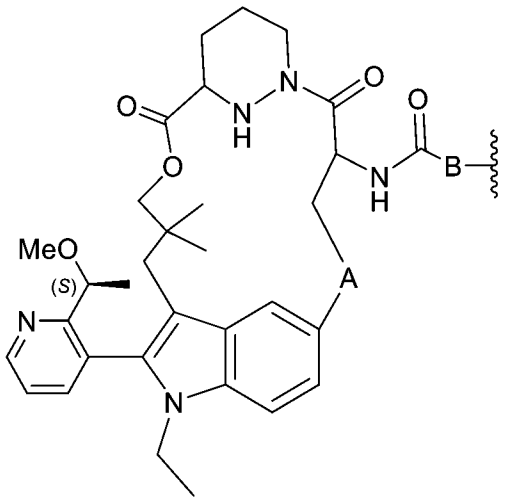
M-L-P

式 BIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 BVe 之結構：



式 BVe

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0289】　在式 BIV 結合物之一些實施例中，連接體具有式 BII 之結構：

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 BII

其中 $A^1$ 為連接體與 B 之間的鍵；$A^2$ 為 P 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；$R^N$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或

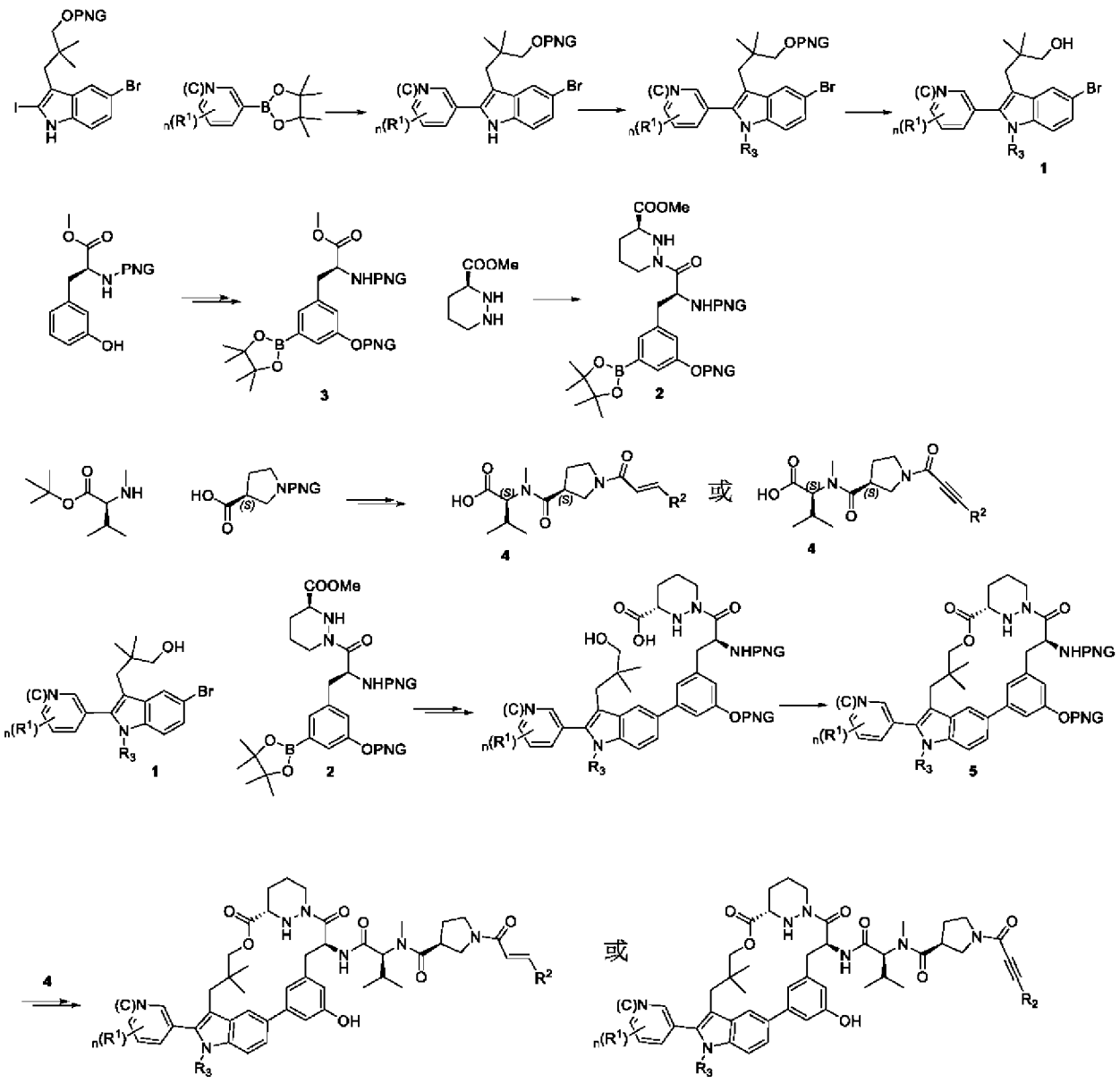
1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-連接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。

【0290】　在式 BIV 結合物之一些實施例中，單價有機部分為蛋白質，諸如 Ras 蛋白。在一些實施例中，Ras 蛋白為 K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C 或 N-Ras G13C。本文闡述其他 Ras 蛋白。在一些實施例中，連接體經由與單價有機部分之胺基酸殘基的硫氫基之鍵而結合至單價有機部分。在一些實施例中，連接體經由與單價有機部分之胺基酸殘基的羧基之鍵而結合至單價有機部分。

【0291】　表 B1 及表 B2 中所闡述之化合物可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0292】　本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)以下方案中所闡述或如 WO 2021/091982 中所闡述之彼等方法。

**方案 B1.** 大環酯之一般合成



【0293】　方案 B1 中概述大環酯之一般合成。經適當取代之芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以三步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化及去保護反應。

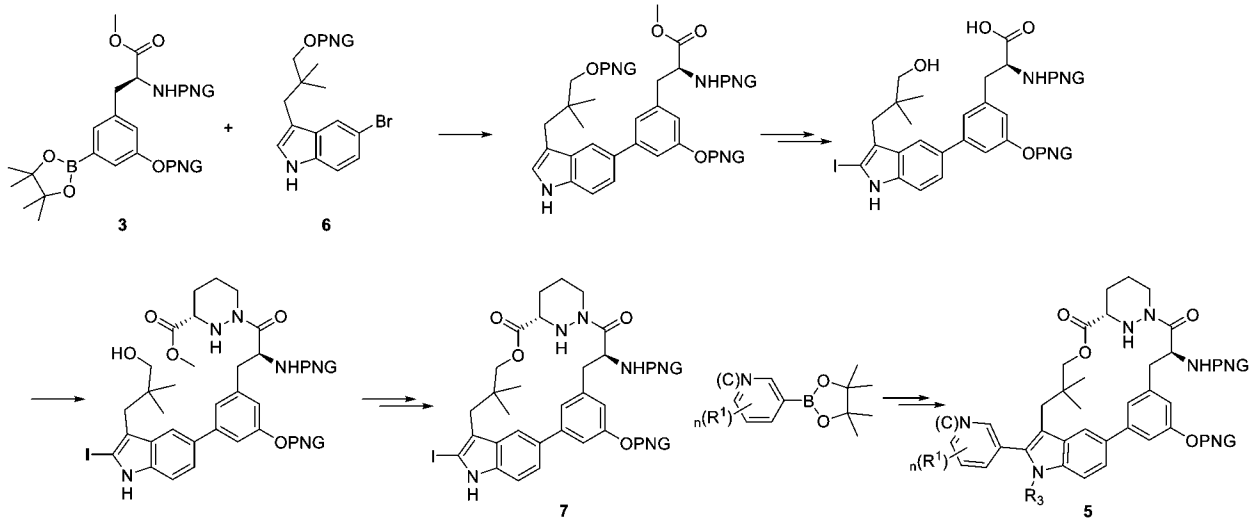
【0294】　胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)可以三步製備，包括保護、銥觸媒介導之硼基化及與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合。

【0295】　經適當取代之乙醯基吡咯啶-3-羰基-N-甲基-L-纈胺酸(或替代性胺基酸衍生物(**4**))可藉由使 L-纈胺酸甲基酯與經保護之(*S*)-吡咯啶-3-甲酸偶合、之後

去保護、與含有經適當取代之麥克受體(Michael acceptor)之羧酸偶合及水解步驟來製得。

【0296】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)與芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**5**)。去保護且與經適當取代之中間體 **4** 偶合產生大環產物。可需要額外去保護及/或官能化步驟以產生最終化合物。

**方案 B2.** 大環酯之替代性一般合成



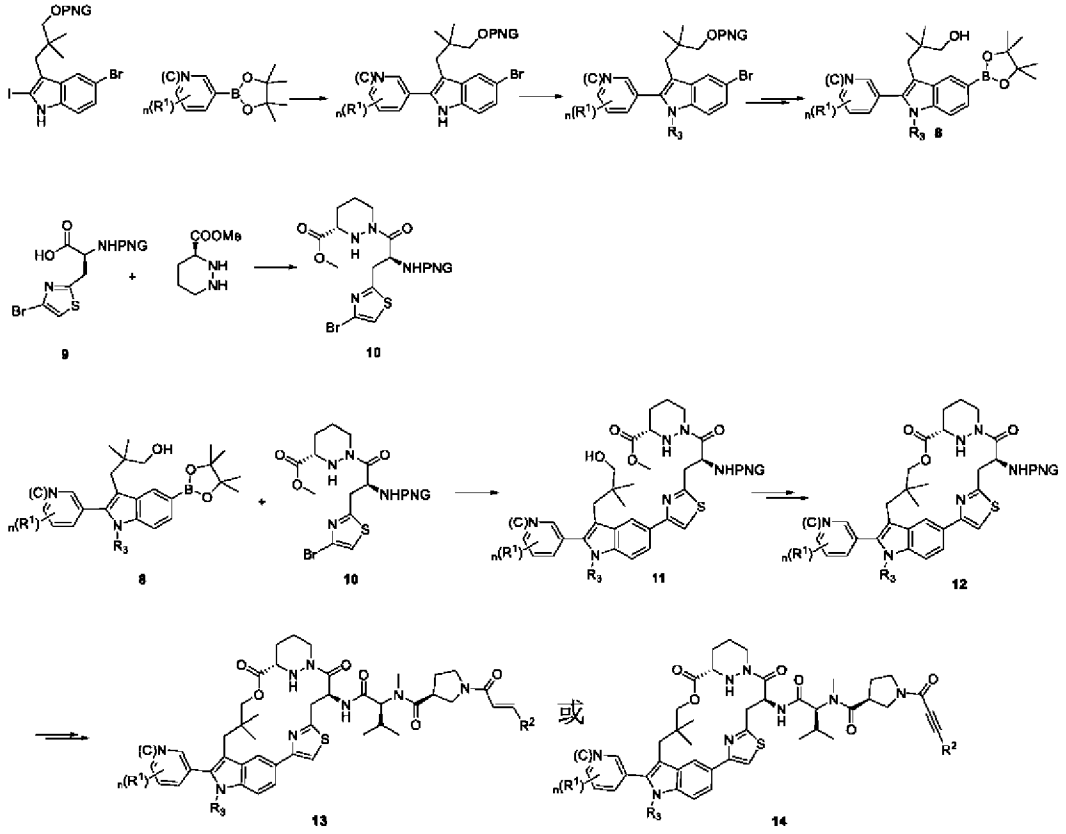

【0297】　或者，大環酯可如方案 B2 中所闡述來製備。經適當保護之溴-吲哚基(**6**)在 Pd 觸媒存在下與硼酸酯(**3**)偶合，之後進行碘化、去保護及酯水解。隨後與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合，之後進行水解及大環內酯化可產生碘中間體(**7**)。在 Pd 觸媒存在下與經適當取代之硼酸酯偶合且進行烷基化可產生完全保護之大環(**5**)。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。

【0298】　另外，本揭示案之化合物可使用下文實例中所闡述或如 WO 2021/091982 中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文實例中所闡述之彼等方法。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(BI)化合

物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用本文實例部分中及 WO 2021/091982 中所例示之方法。

【0299】　本文中表 B1 之化合物係使用本文所揭示之方法製備，或使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。表 B2 之化合物可使用本文所揭示之方法製備，或可使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

**方案 B3.** 大環酯之一般合成



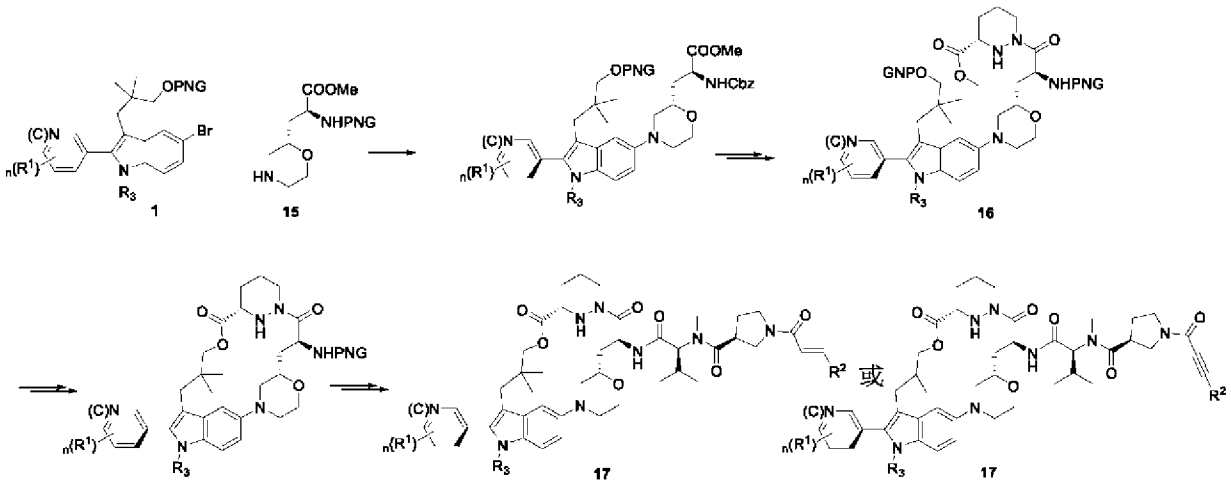

【0300】　方案 B3 中概述大環酯之替代性一般合成。經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以四步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化、去保護及鈀介導之硼基化反應。

【0301】　胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)可經由使(S)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(**9**)與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合來製備。

【0302】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六

氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)與經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**11**)。去保護且與經適當取代之中間體 **4** 偶合可產生大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **13** 或 **14**。

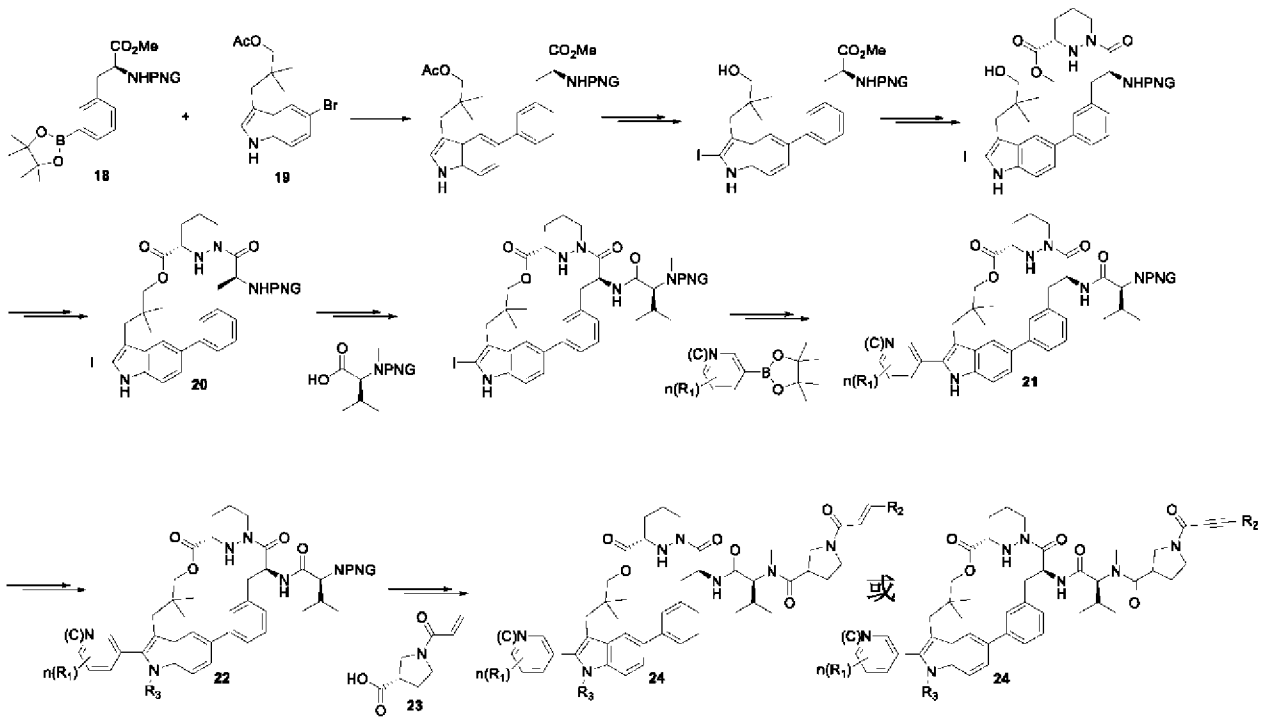
**方案 B4.** 大環酯之一般合成




【0303】 方案 B4 中概述大環酯之替代性一般合成。可經由鈀介導之偶合使經適當取代之嗎啉或替代性雜環中間體(**15**)與經適當保護之中間體 **1** 偶合。隨後進行酯水解，且與六氫吡嗪酸酯偶合產生中間體 **16**。

【0304】 大環酯可藉由水解、去保護及大環化序列製得。隨後進行去保護且與中間體 **4** (或類似物)偶合產生經適當取代之最終大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **17**。

**方案 B5.** 大環酯之一般合成

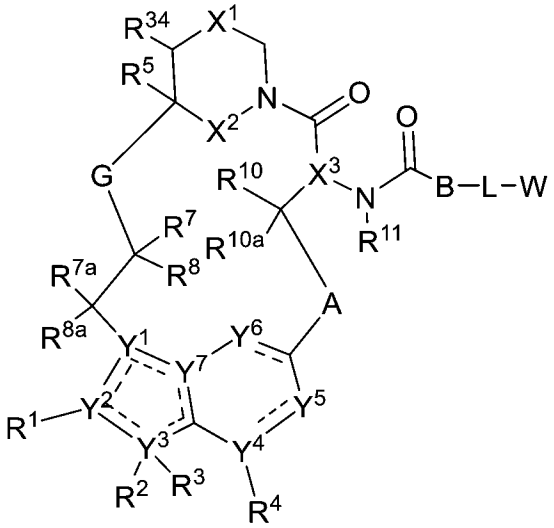



【0305】　方案 B5 中概述大環酯之替代性一般合成。可自經適當保護之硼酸酯 **18** 及溴吲哚基中間體(**19**)開始製備經適當取代之大環(**20**)，包括鈀介導之偶合、水解、與六氫吡嗪酸酯偶合、水解、去保護及大環化步驟。隨後與經適當取代之經保護胺基酸進行偶合、之後進行鈀介導之偶合，產生中間體 **21**。此時可能需要額外去保護及衍生化步驟，包括烷基化。

【0306】　最終之大環酯可藉由使中間體(**22**)與經適當取代之羧酸中間體(**23**)偶合來製得。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物(**24**)。

【0307】　另外，本揭示案之化合物可使用下文實例中及 WO 2021/091982 中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文實例中所闡述之彼等方法。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(BI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用 WO 2021/091982 中所例示之方法。

【0308】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 CI 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 CI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及 $R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$及 $R^8$與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$及 $R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；且

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基；且

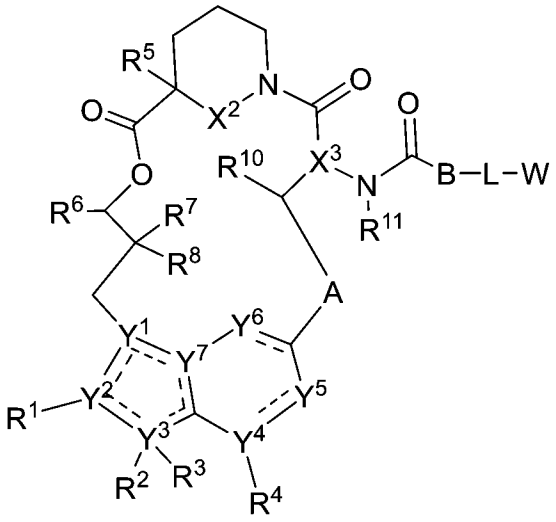
$R^{34}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。

【0309】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0310】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^{34}$為氫。

【0311】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸雜烷基。

【0312】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CIa 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CIa

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經

取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、S(O)$_2$R’或 S(O)$_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取

代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

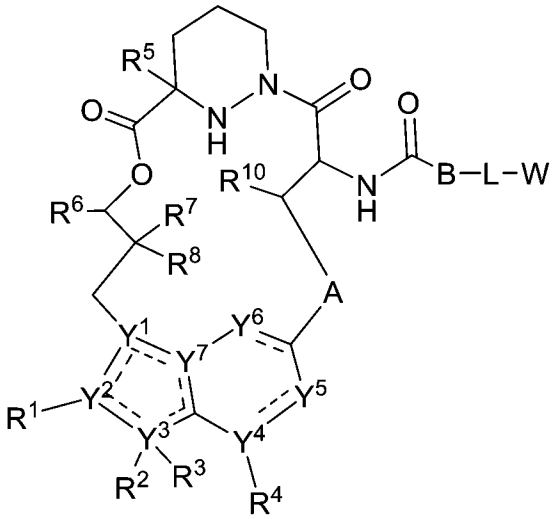
$R^{10}$ 為氫、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0313】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 NH。在一些實施例中，$X^3$ 為 CH。

【0314】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$R^{11}$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基，諸如甲基。

【0315】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CIb 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CIb

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；

或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$為氫或甲基；$R^7$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或

$R^6$及 $R^7$與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$及 $R^8$與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基。

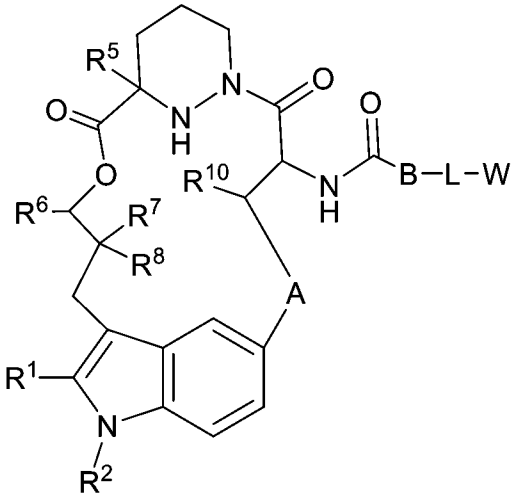
【0316】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^1$為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$伸烷基。在一些實施例中，$X^1$為亞甲基。

【0317】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^4$ 為氫。

【0318】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^5$ 為氫。在一些實施例中，$R^5$ 為視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基。在一些實施例中，$R^5$ 為甲基。

【0319】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^4$ 為 C。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^4$ 為氫。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^5$ 為 CH。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^6$ 為 CH。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^1$ 為 C。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^2$ 為 C。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^3$ 為 N。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 不存在。在式 CI 及其子式之一些實施例中，$Y^7$ 為 C。

【0320】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CIc 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CIc

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷

基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基。

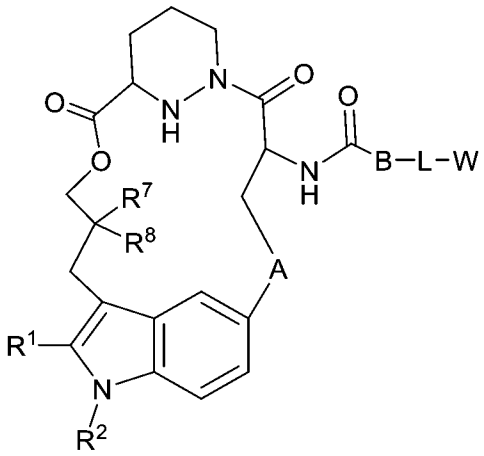
【0321】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^6$為氫。

【0322】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^2$為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基。在一些實施例中，$R^2$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基，諸如乙基。

【0323】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^7$為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，$R^7$為 $C_1$-$C_3$烷基。

【0324】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^8$為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，$R^8$為 $C_1$-$C_3$烷基。

【0325】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CId 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 CId

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

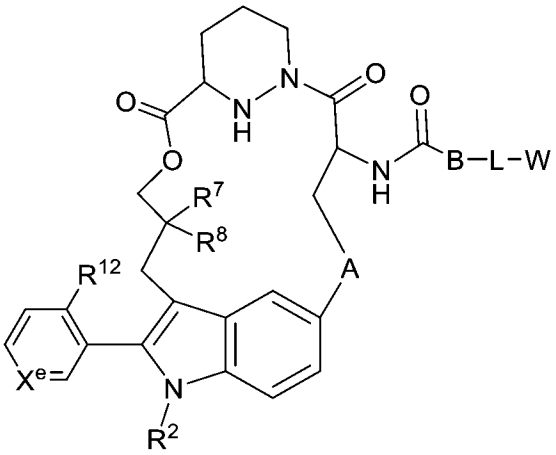
$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0326】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^1$ 為 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 6 員雜芳基。

【0327】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CIe 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 CIe

其中 A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生

物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

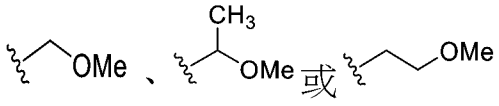
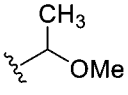
$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

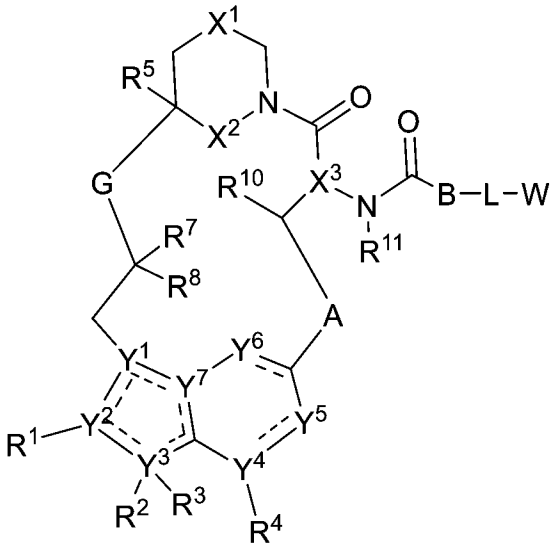
$X^e$ 為 N 或 CH；且

$R^{12}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。

【0328】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH。

【0329】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^{12}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。在一些實施例中，$R^{12}$ 為  。在一些實施例中，$R^{12}$ 為  。

【0330】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CIf 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 CIf

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之

3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

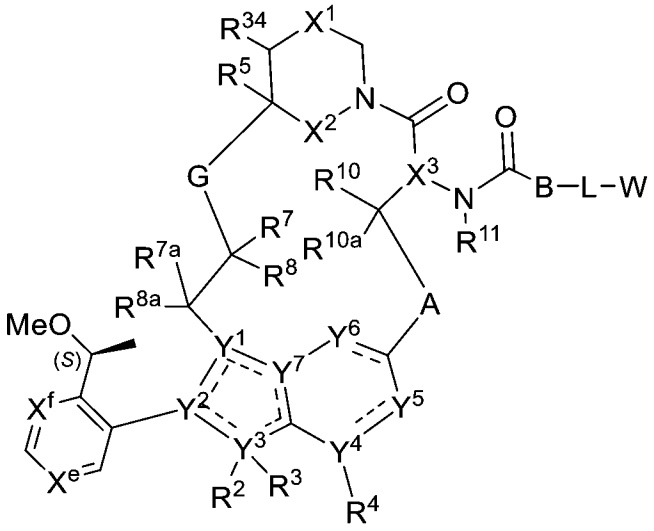
$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{10}$為氫、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基。

【0331】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CVI 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CVI

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經

取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或 $S(O)_2$N(R’)$_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情

況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$ 及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{10}$ 為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

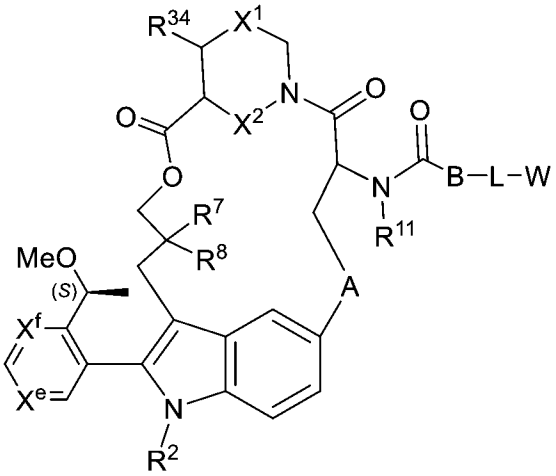
$R^{10a}$ 為氫或鹵基；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^{34}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH。

【0332】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CVIa 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CVIa

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

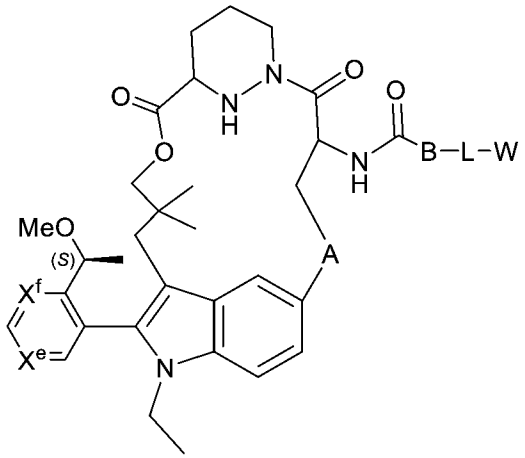
$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{21}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0333】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CVIb 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：




式 CVIb

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

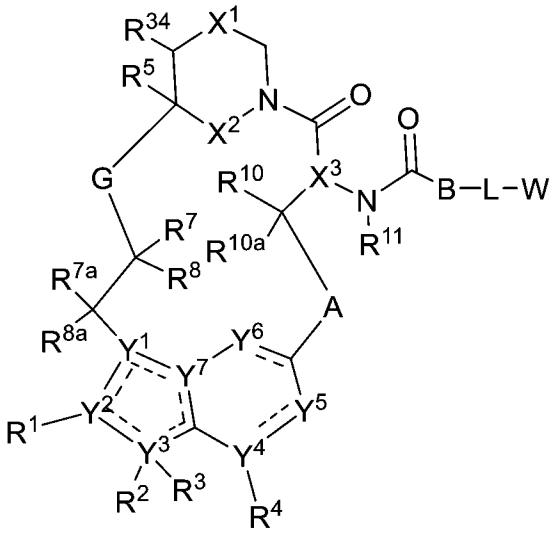
W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH。

【0334】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0335】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 CVII 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 CVII

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-

**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

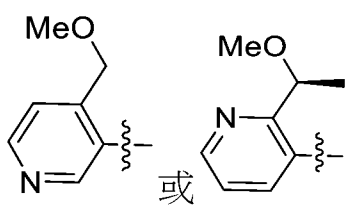
$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為



；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視

情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$ 及 $R^{8a}$ 獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經

取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及$R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為氫、F、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

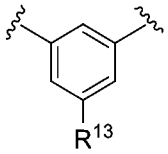
$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；

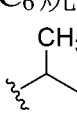
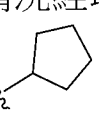
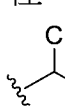
$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基；且

$R^{34}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基(例如甲基)。

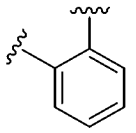
【0336】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 6 員伸芳基。在一些實施例中，A 具有如下結構：



其中 $R^{13}$為氫、羥基、胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基。在一些實施例中，$R^{13}$為氫。在一些實施例中，$R^{13}$為羥基。

【0337】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，B 為-$CHR^9$-。在一些實施例中，$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。在一些實施例中，$R^9$為： 、  或  。在一些實施例中，$R^9$為：  。在一些實施例中，$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基。

【0338】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，B 為視情況經取代之 6 員伸芳基。

在一些實施例中，B 為 6 員伸芳基。在一些實施例中，B 為：  。

【0339】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^7$ 為甲基。

【0340】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^8$ 為甲基。

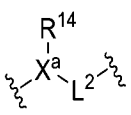
【0341】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，$R^{34}$ 為氫。

【0342】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，連接體為式 CII 之結構：

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 CII

其中 $A^1$ 為連接體與 B 之間的鍵；$A^2$ 為 W 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；$R^N$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或 1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- 連接至 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。在式 CI 及其子式之一些實施例中，連接體係非環狀連接體。在式 CI 及其子式之一些實施例中，連接體具有式 CIIa 之結構：

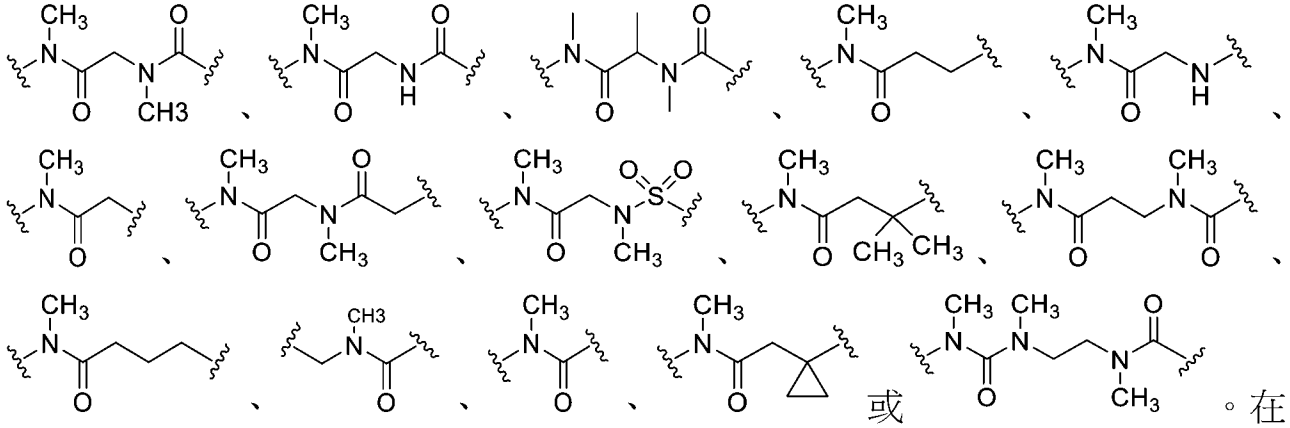


式 CIIa

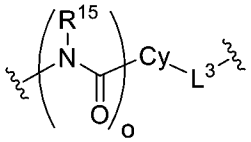
其中 $X^a$ 不存在或為 N；

$R^{14}$不存在，為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；且

$L^2$不存在，為-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸雜烷基，其中存在 $X^a$、$R^{14}$或 $L^2$中之至少一者。在一些實施例中，連接體具有以下結構：



或 。在式 CI 及其子式之一些實施例中，連接體係環狀基團或包含環狀基團。在一些實施例中，連接體具有式 CIIb 之結構：



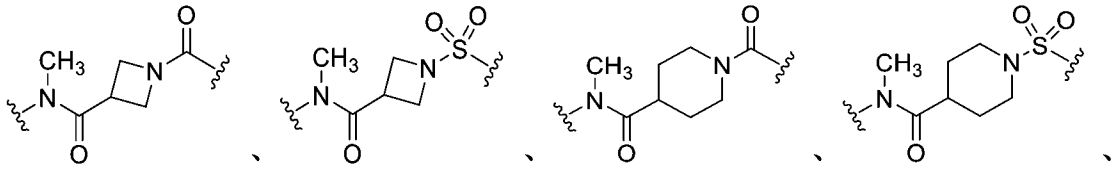
式 CIIb

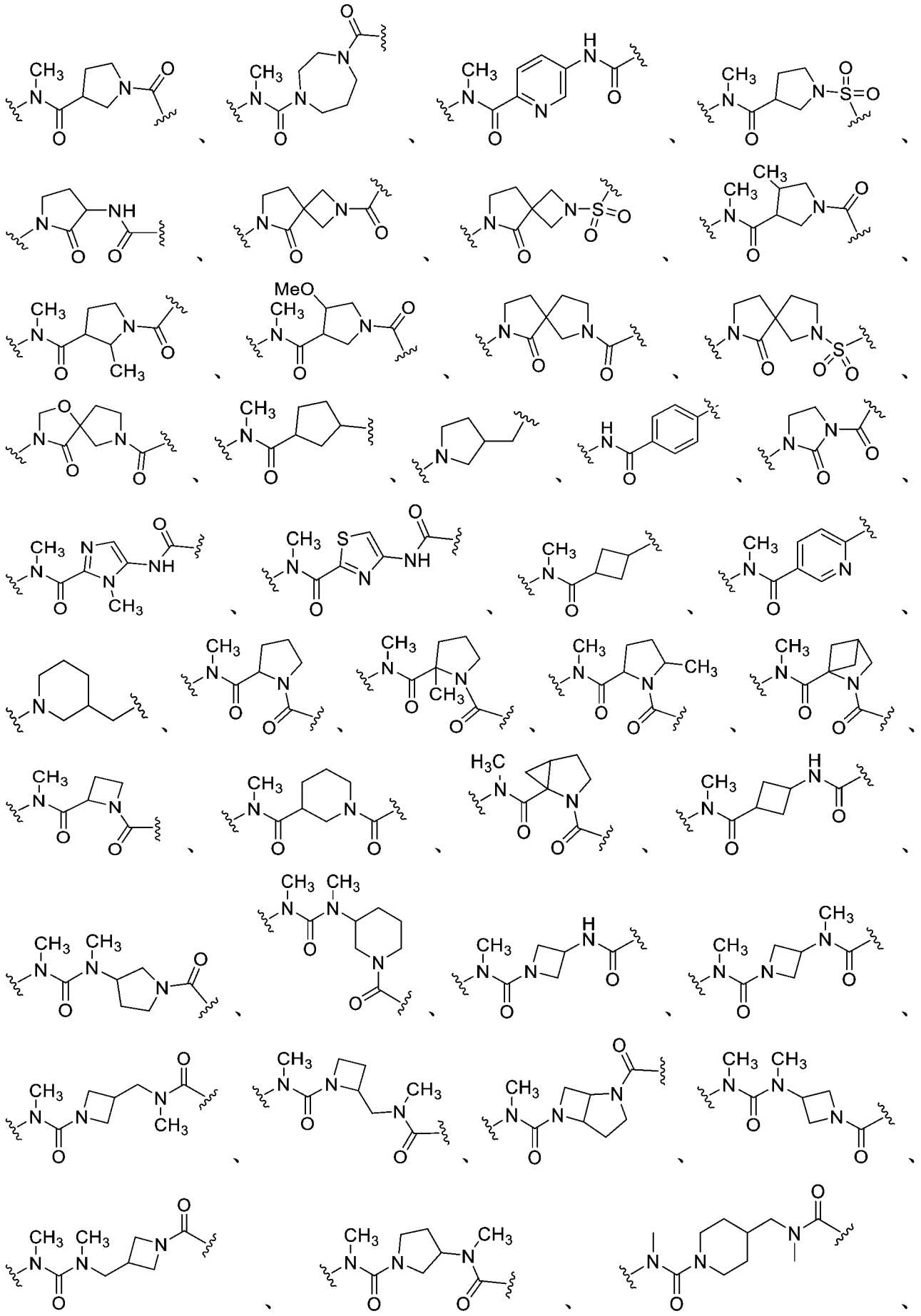
其中 o 為 0 或 1；

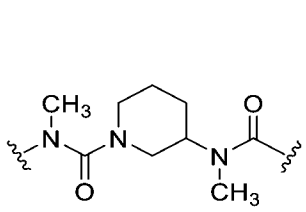
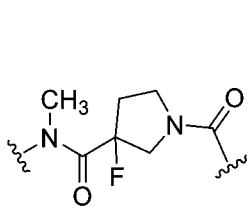
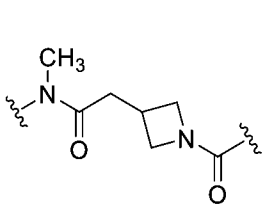
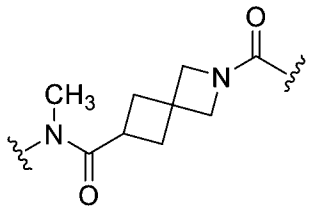
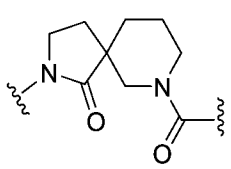
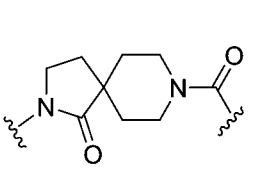
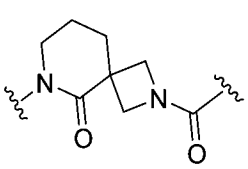
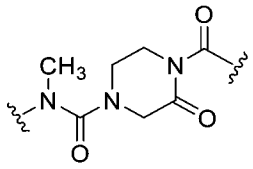
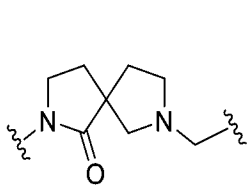
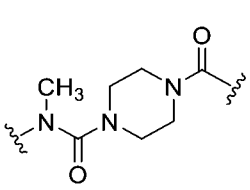
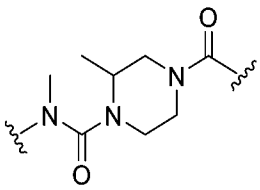
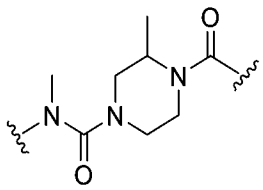
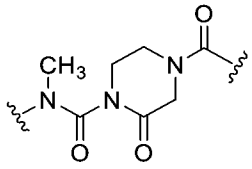
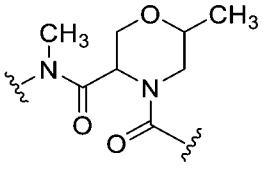
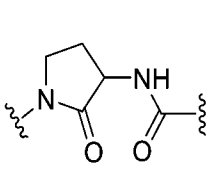
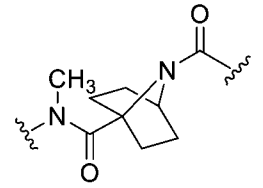
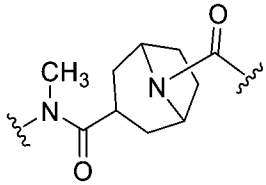
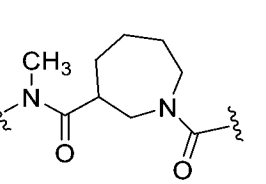
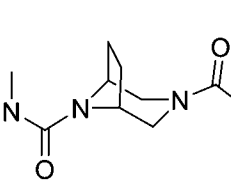
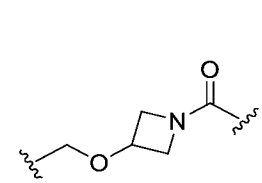
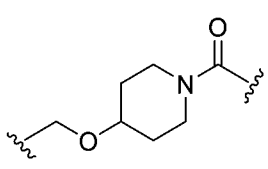
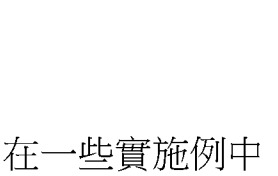
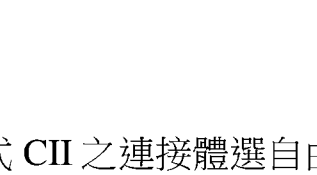
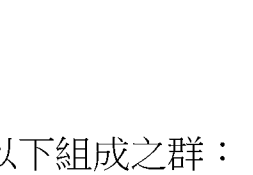
$R^{15}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

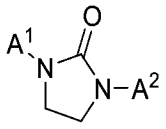
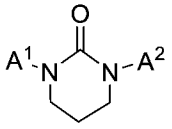
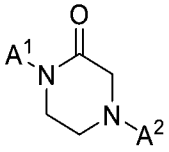
Cy 為視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；且

$L^3$不存在，為-$SO_2$-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$伸雜烷基。在一些實施例中，連接體具有以下結構：

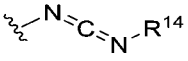




 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。在一些實施例中，式 CII 之連接體選自由以下組成之群：

 、  及  。

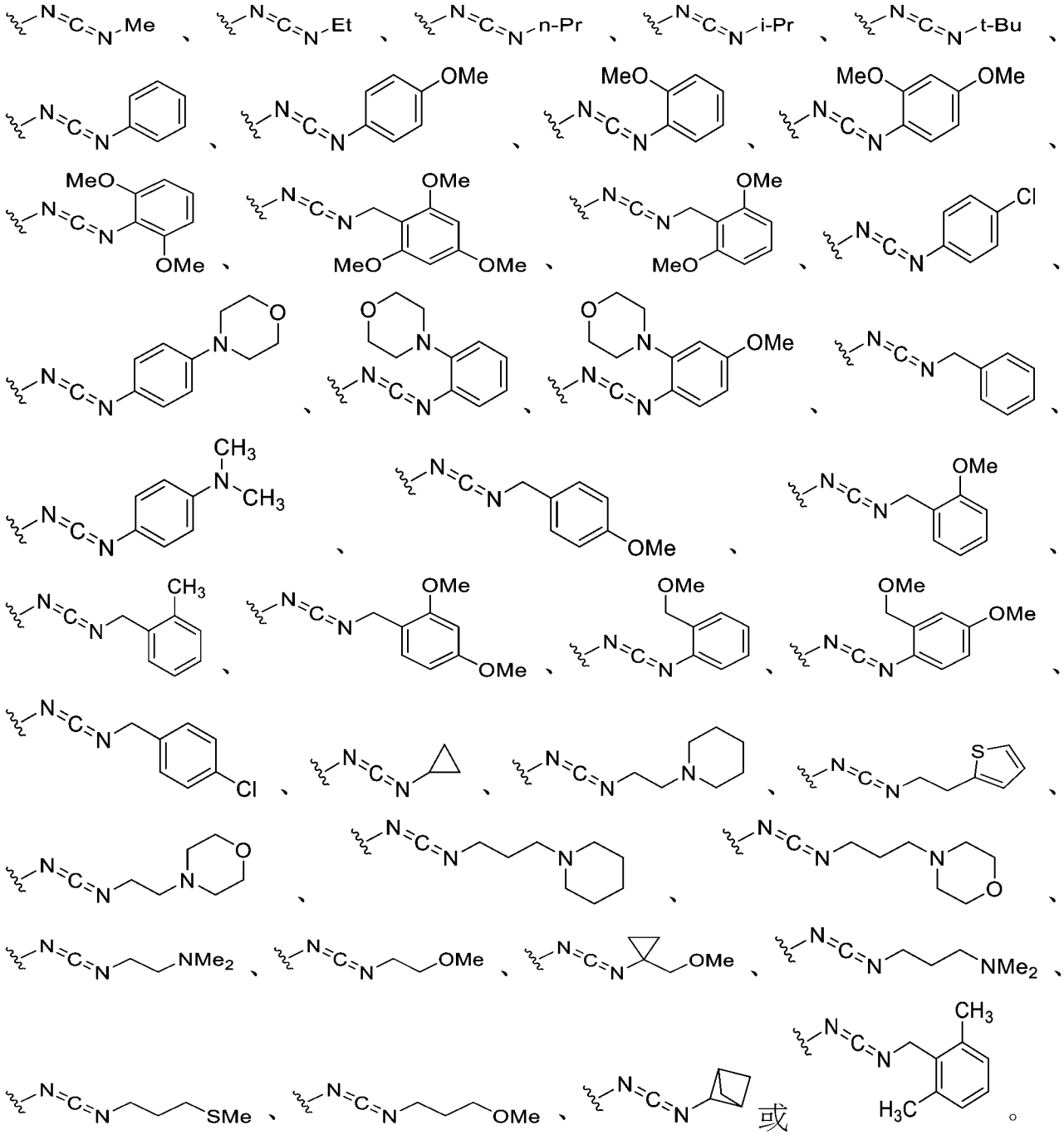
【0343】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 包含碳化二亞胺。在一些實施例中，W 具有式 CIIIa 之結構：



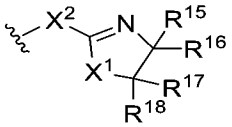
式 CIIIa

其中 $R^{14}$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例

中，W 具有以下結構：



【0344】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 包含噁唑啉或噻唑啉。在一些實施例中，W 具有式 CIIIb 之結構：

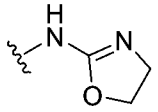


式 CIIIb

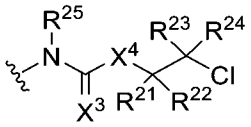
其中 $X^1$ 為 O 或 S；

$X^2$ 不存在或為 $NR^{19}$；

$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$ 及 $R^{18}$ 獨立地為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^{19}$ 為氫、C(O)(視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基)、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，W 為  。

【0345】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 包含氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯或硫代胺基甲酸氯乙酯。在一些實施例中，W 具有式 CIIIc 之結構：

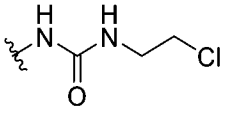


式 CIIIc

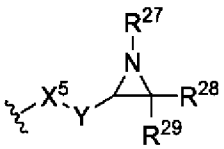
其中 $X^3$ 為 O 或 S；

$X^4$ 為 O、S、$NR^{26}$；

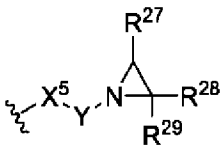
$R^{21}$、$R^{22}$、$R^{23}$、$R^{24}$ 及 $R^{26}$ 獨立地為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^{25}$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，W 為  。

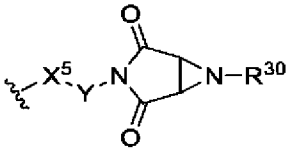
【0346】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 包含氮雜環丙烷。在一些實施例中，W 具有式 CIIId1、式 CIIId2、式 CIIId3 或式 CIIId4 之結構：



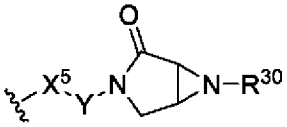
式CIIId1



式CIIId2



式CIIId3



式CIIId4

其中 $X^5$ 不存在或為 $NR^{30}$；

Y 不存在或為 C(O)、C(S)、S(O)、$SO_2$ 或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸烷基；

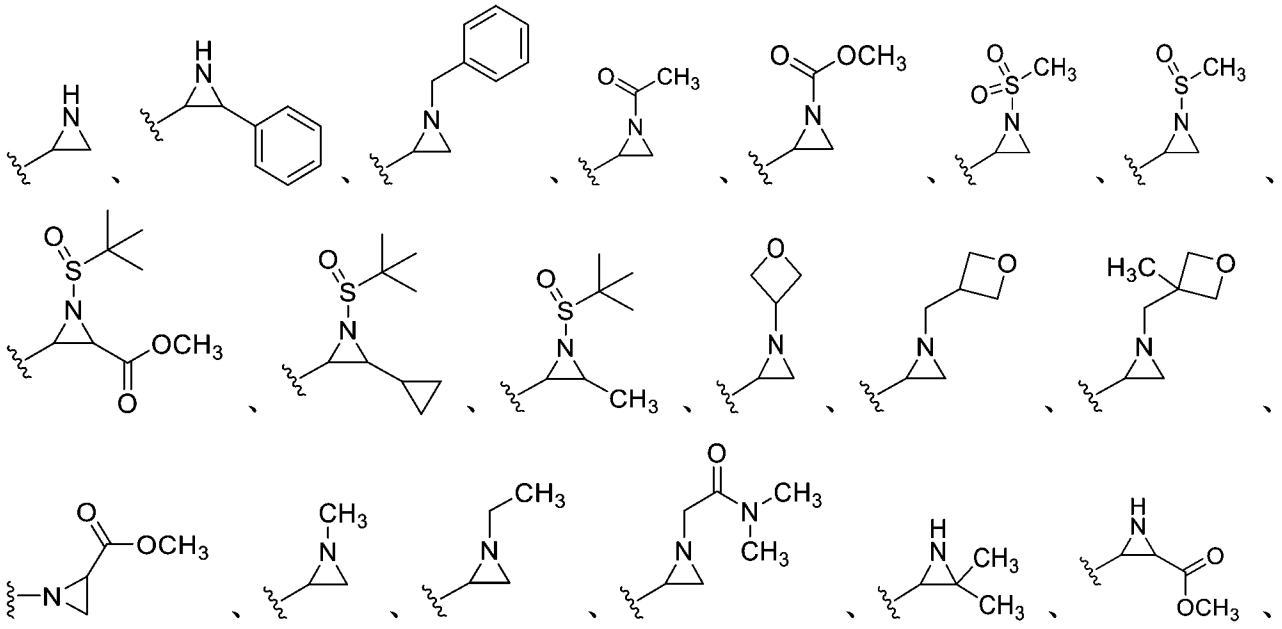
$R^{27}$ 為氫、-C(O)$R^{32}$、-C(O)O$R^{32}$、-SO$R^{33}$、-$SO_2R^{33}$、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

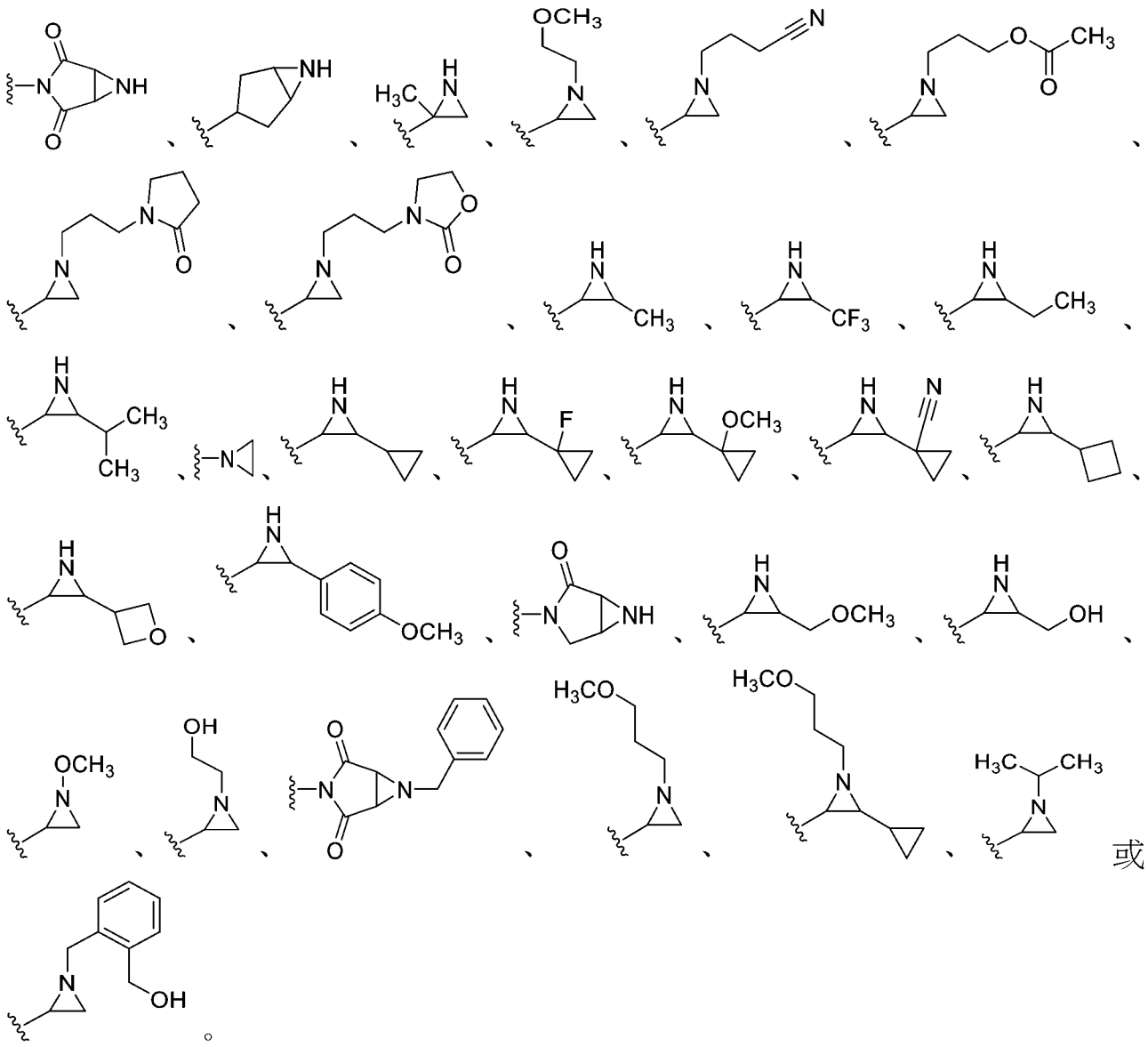
$R^{28}$ 及 $R^{29}$ 獨立地為氫、CN、C(O)$R^{31}$、$CO_2R^{31}$、C(O)$R^{31}R^{31}$、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

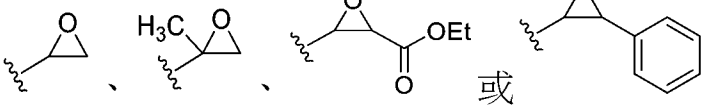
每一 $R^{31}$ 獨立地為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^{30}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^{32}$ 及 $R^{33}$ 獨立地為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，W 為：





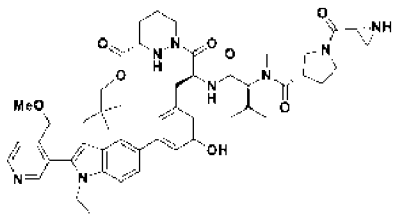
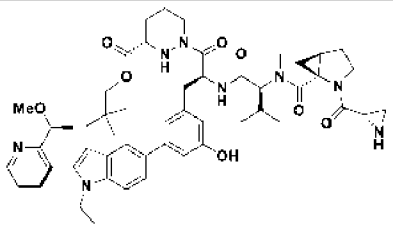
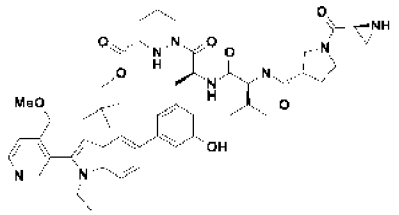
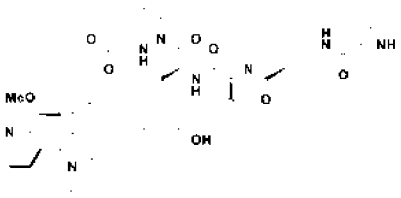
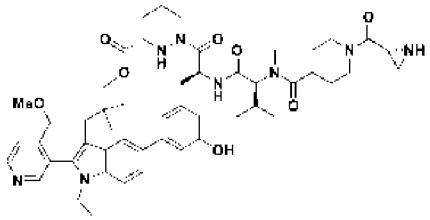
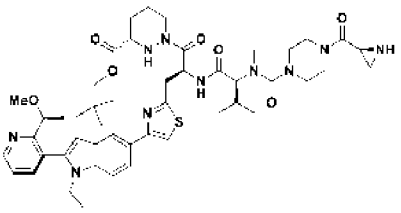
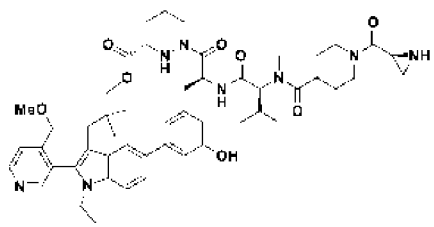
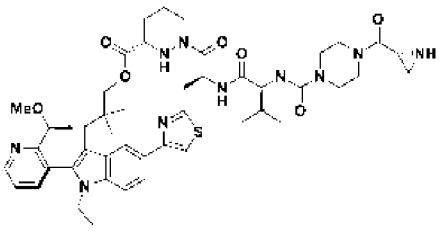
【0347】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 包含環氧基。在一些實施例中，W 為  。

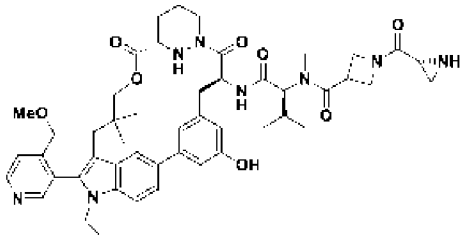
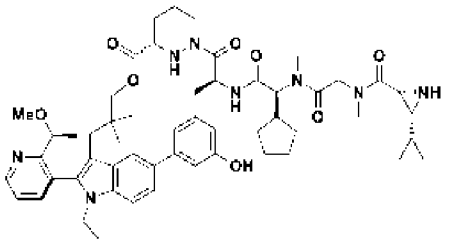
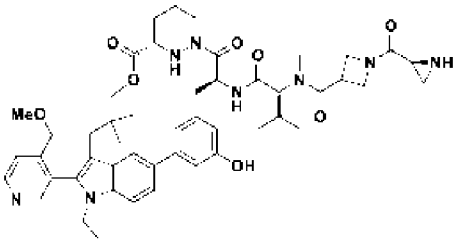
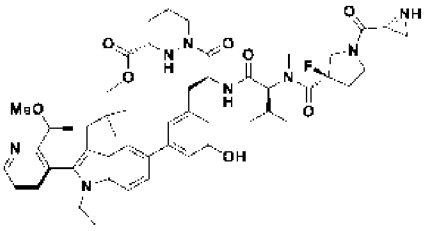
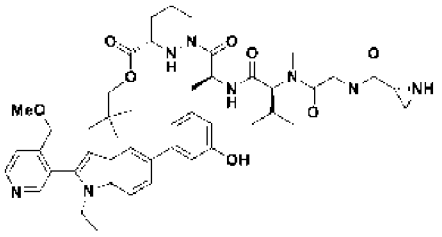
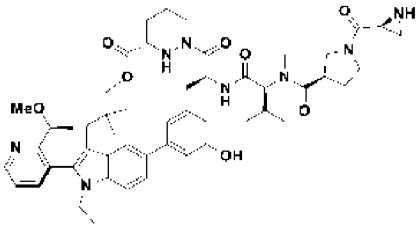
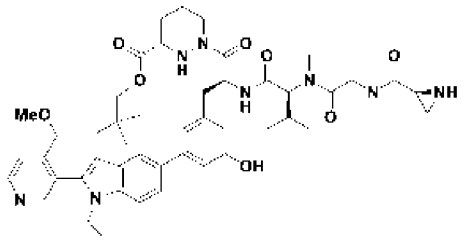
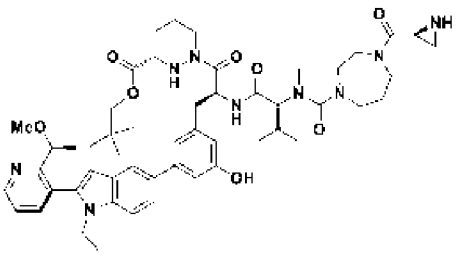
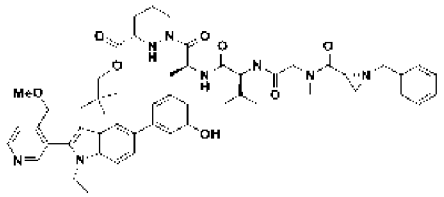
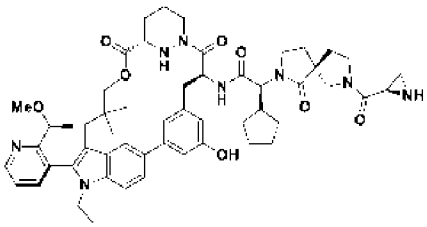
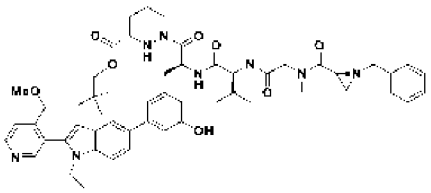
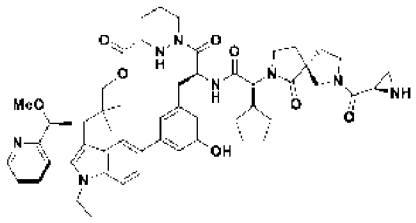
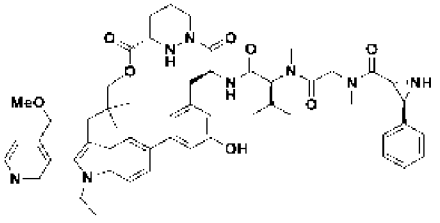
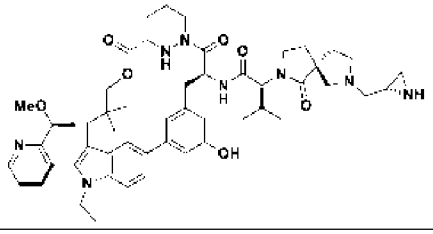
【0348】 在式 CI 及其子式之一些實施例中，W 為結合至有機部分之交聯基團，該有機部分為 Ras 結合部分，亦即 RBM-W，其中在 RBM-W 化合物與 Ras 蛋白接觸後，該 RBM-W 結合至該 Ras 蛋白以形成結合物。舉例而言，RBM-W 化合物之 W 部分可與 Ras 蛋白之胺基酸結合(例如交聯)，以形成結合物。在一些實施例中，Ras 結合部分為 K-Ras 結合部分。在一些實施例中，K-Ras 結合部分結合至 K-Ras 蛋白之 K-Ras Switch-II 結合口袋之殘基。在一些實施例中，Ras

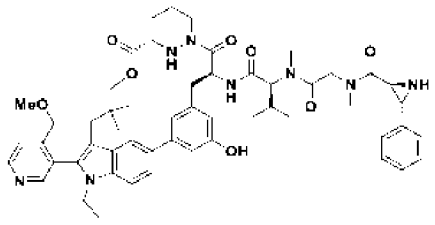
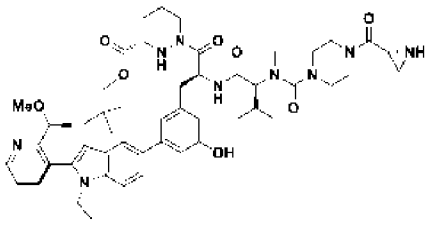
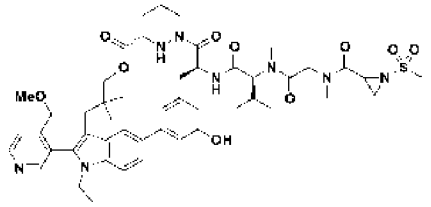
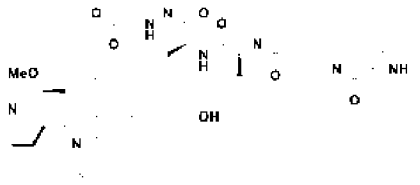
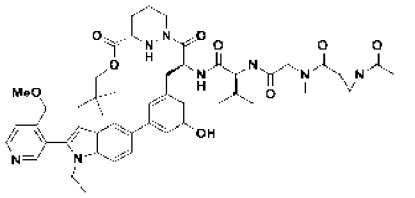
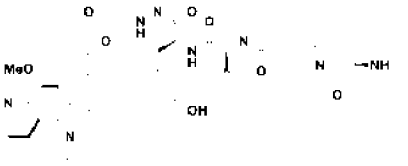
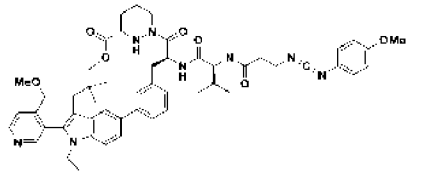
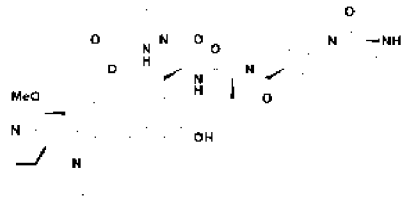
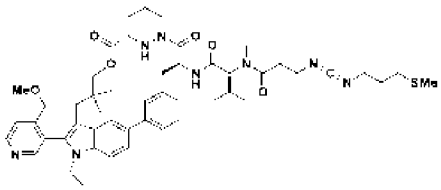
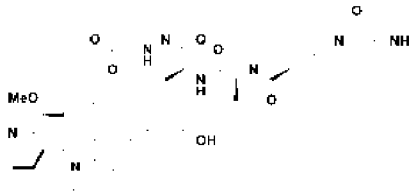
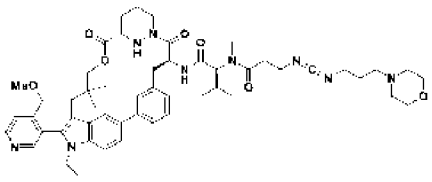
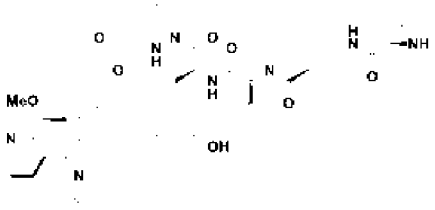
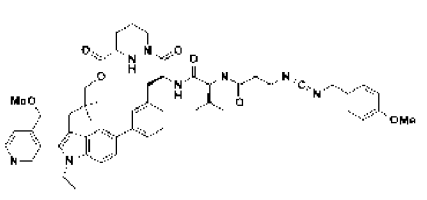
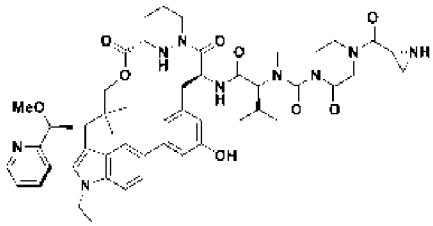
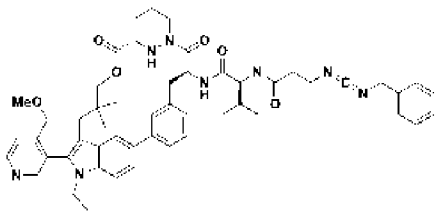
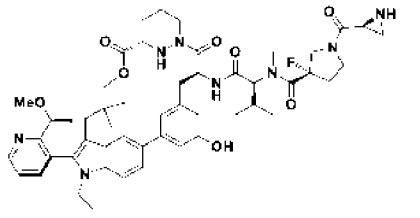
結合部分為 H-Ras 結合部分，其結合至 H-Ras 蛋白之 H-Ras Switch-II 結合口袋之殘基。在一些實施例中，Ras 結合部分為 N-Ras 結合部分，其結合至 N-Ras 蛋白之 N-Ras Switch-II 結合口袋之殘基。RBM-W 化合物之 W 可包含本文所闡述之任何 W。Ras 結合部分之分子量通常低於 1200 Da。關於 Ras 蛋白結構域之闡述，參見(例如) Johnson 等人，292:12981-12993 (2017)，其係以引用的方式併入本文中。

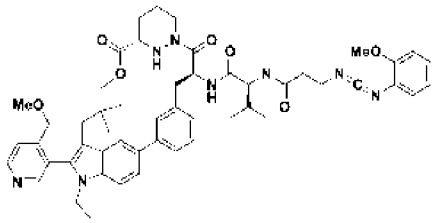
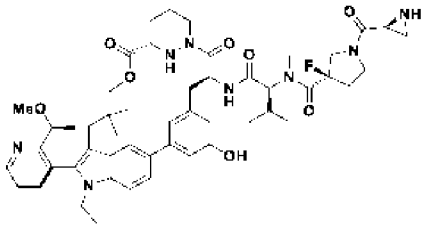
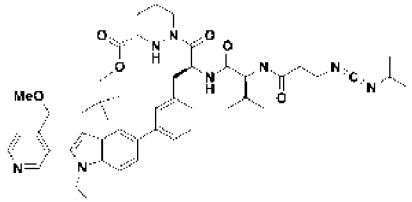
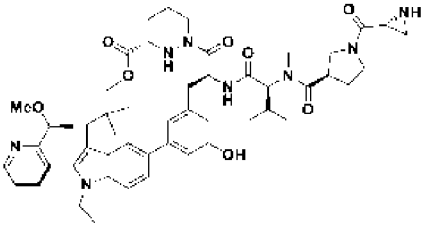
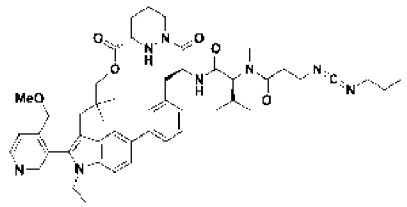
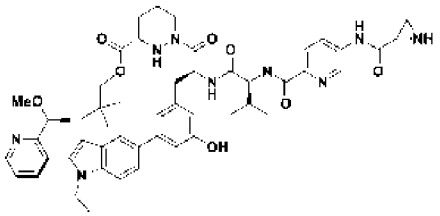
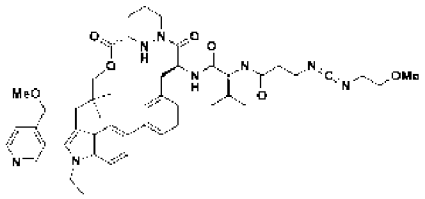
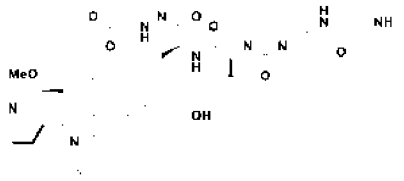
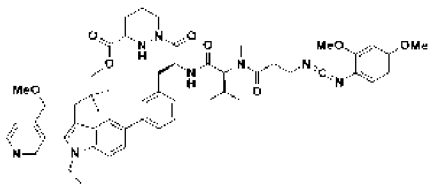
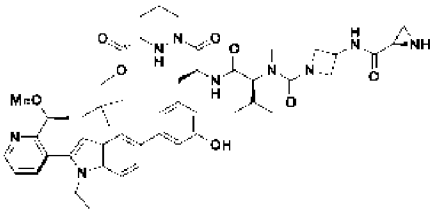
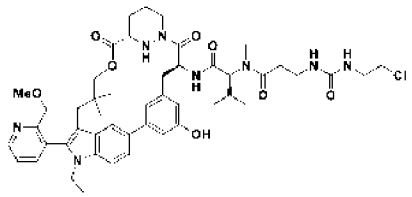
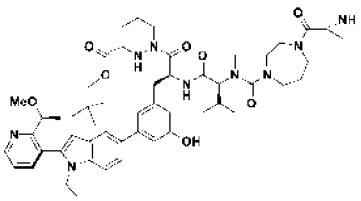
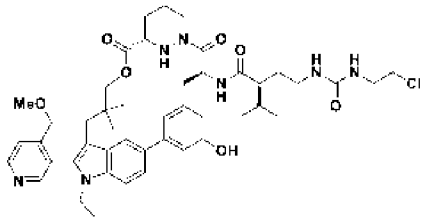
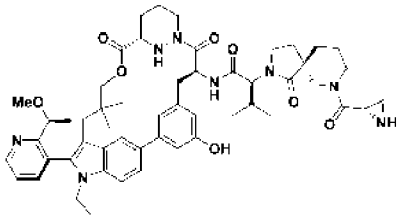
【0349】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 C1，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 C1，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

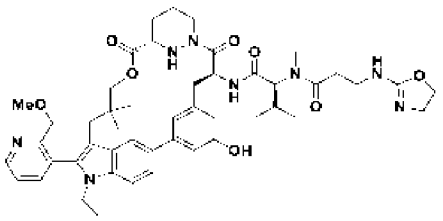
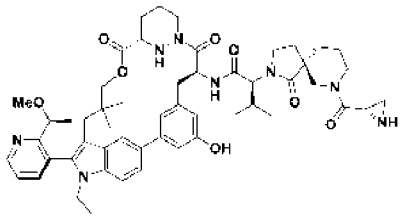
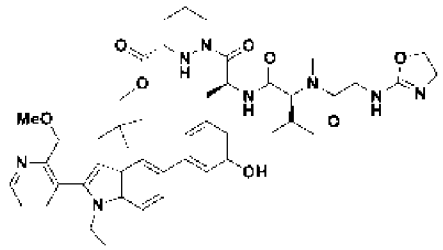
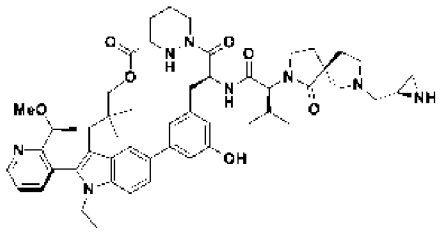
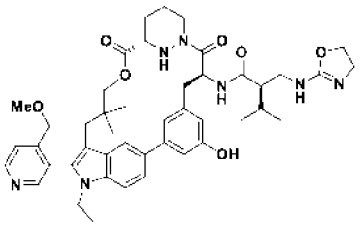
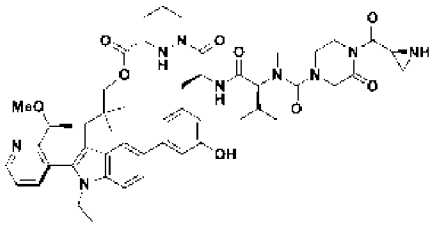
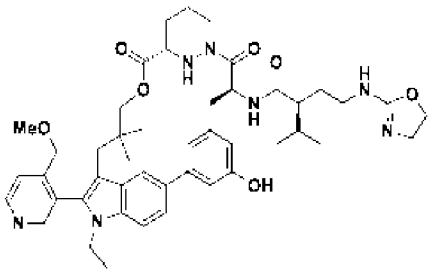
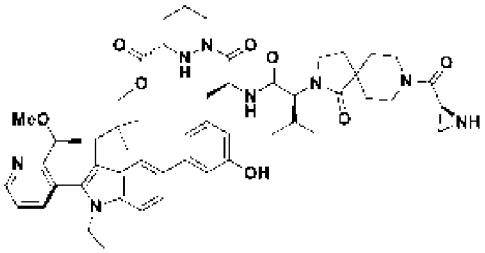
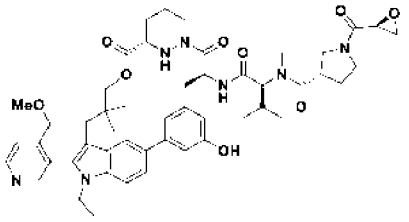
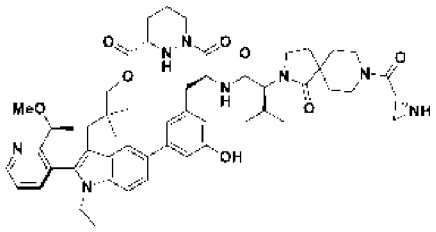
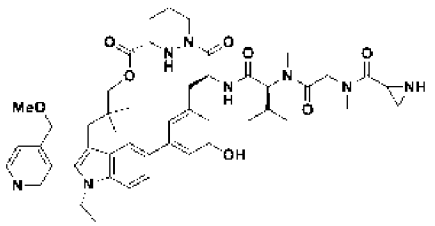
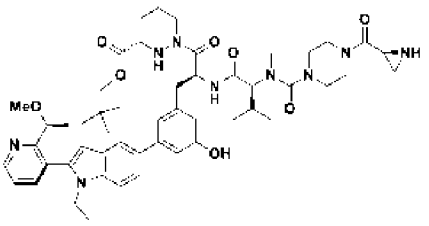
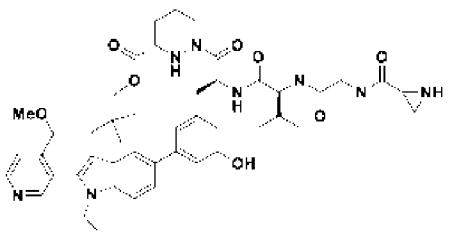
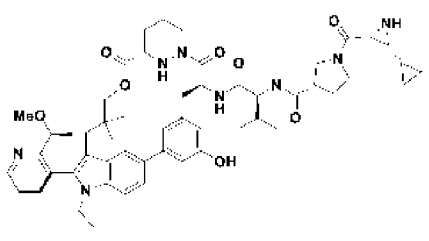
**表 C1：本發明之某些化合物**

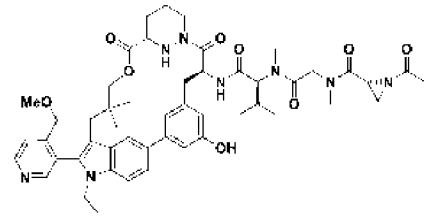
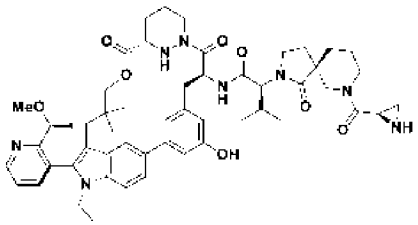
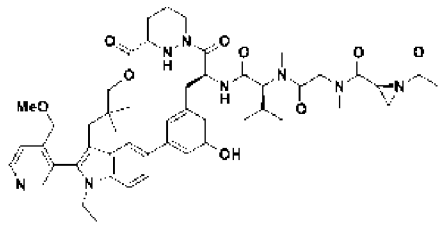
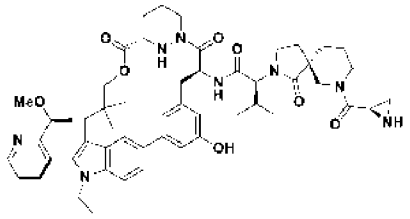
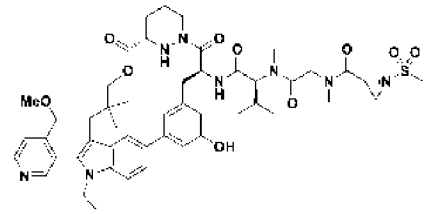
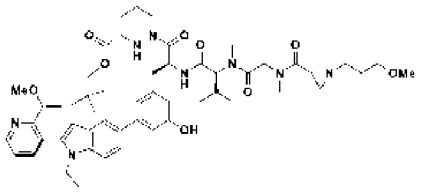
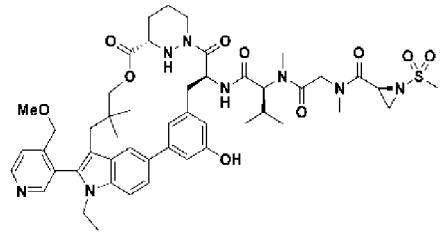
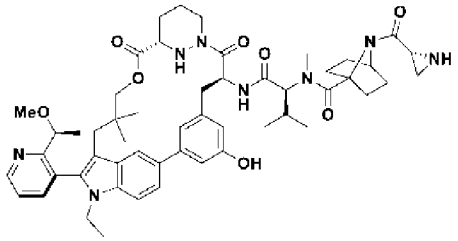
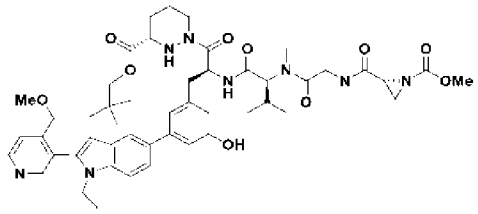
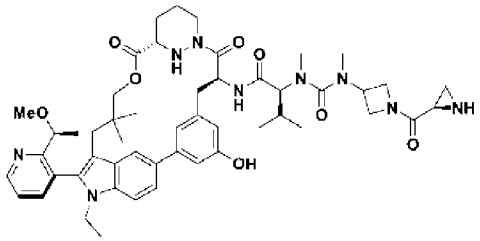
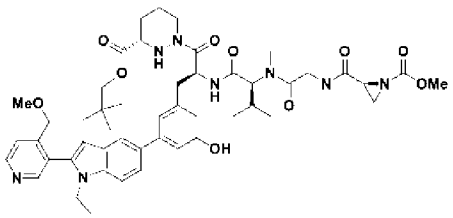
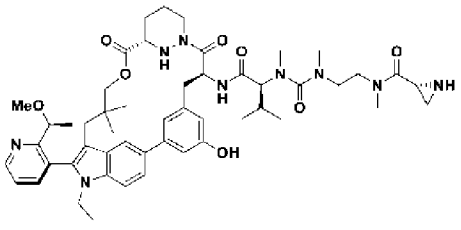
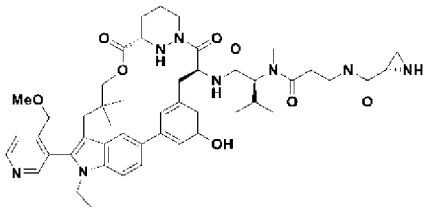
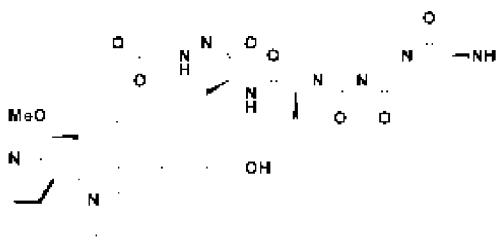
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C1 |  | C166 |  |
| C2 |  | C167 |  |
| C3 |  | C168 |  |
| C4 |  | C169 |  |

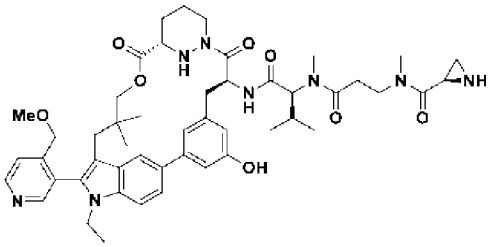
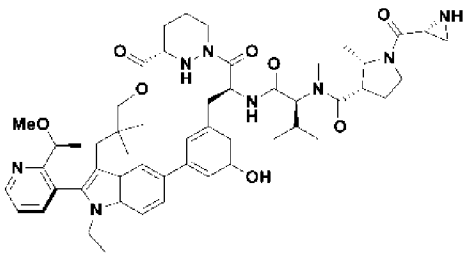
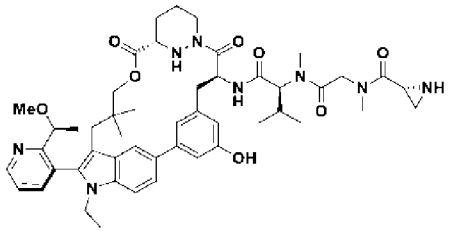
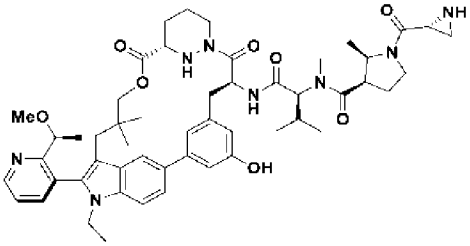
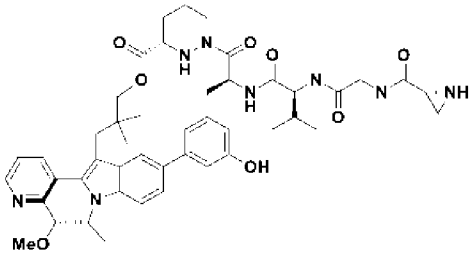
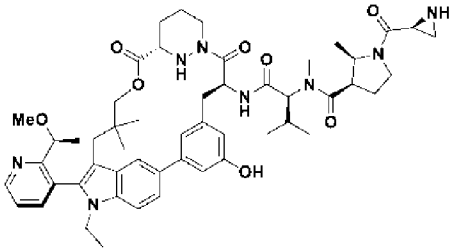
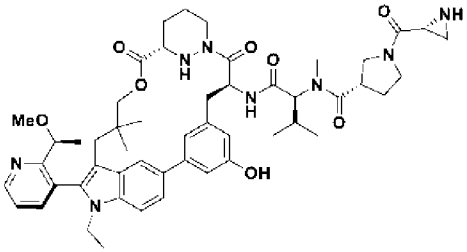
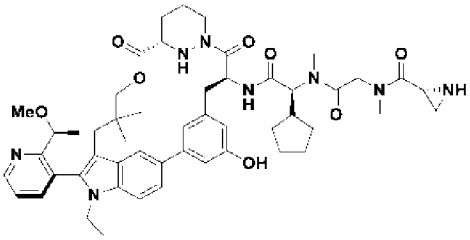
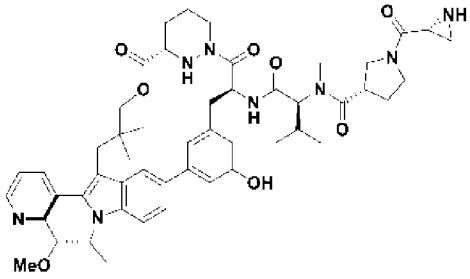
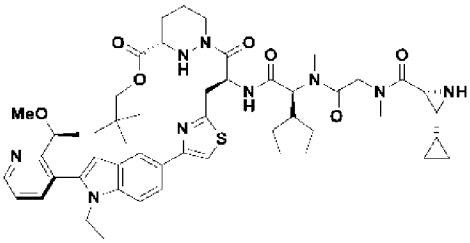
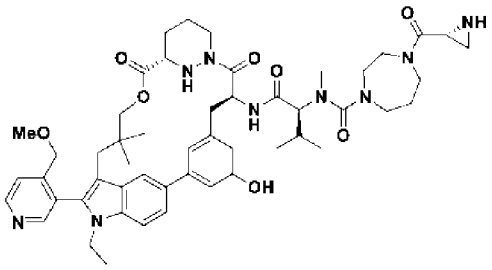
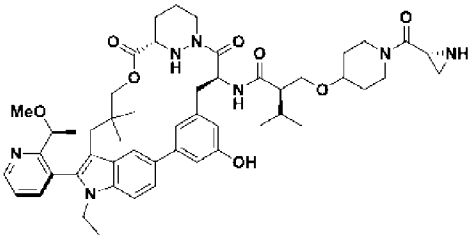
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C5 |  | C170 |  |
| C6 |  | C171 |  |
| C7 |  | C172 |  |
| C8 |  | C173 |  |
| C9 |  | C174 |  |
| C10 |  | C175 |  |
| C11 |  | C176 |  |

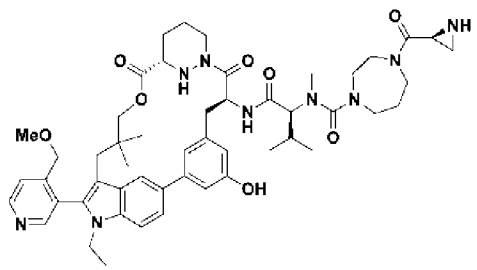
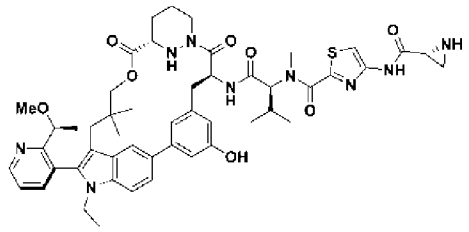
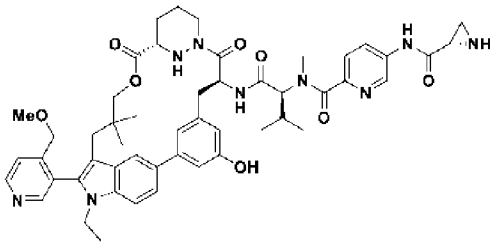
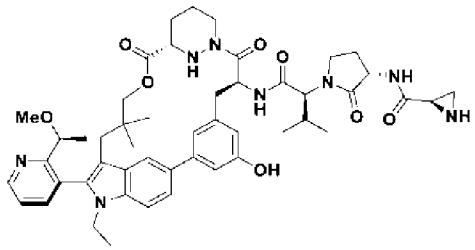
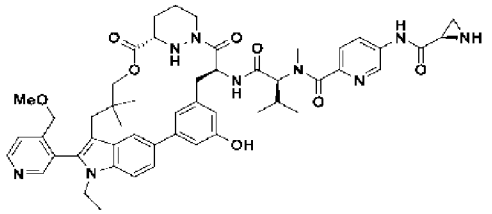
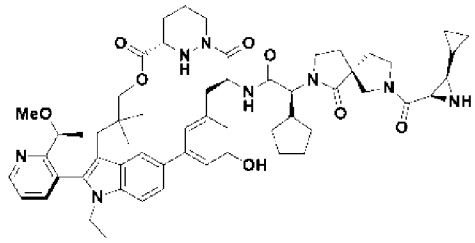
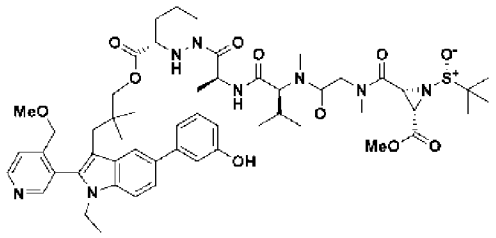
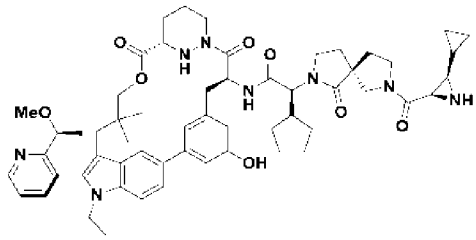
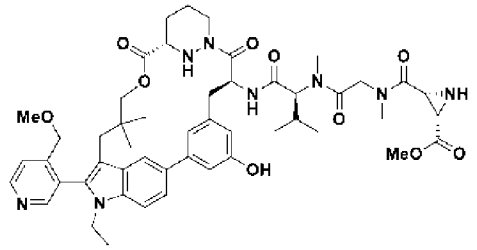
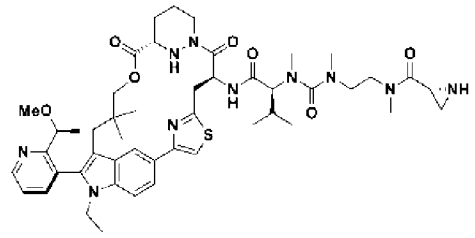
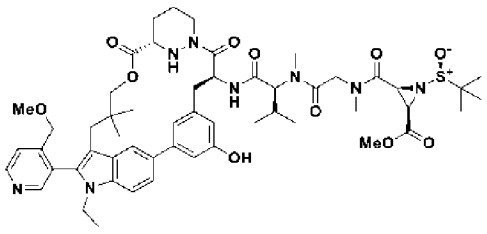
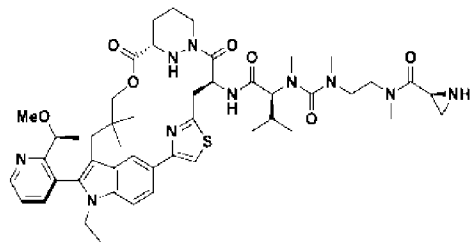
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C12 |  | C177 |  |
| C13 |  | C178 |  |
| C14 |  | C179 |  |
| C15 A 及 B |  | C180 |  |
| C16 A 及 B |  | C181 |  |
| C17 A 及 B |  | C182 |  |
| C18 A 及 B |  | C183 |  |
| C19 A 及 B |  | C184 |  |

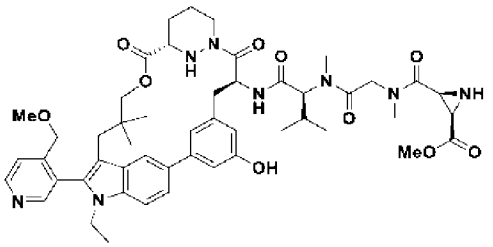
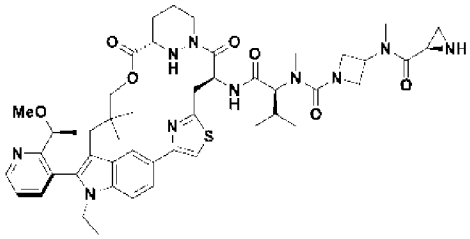
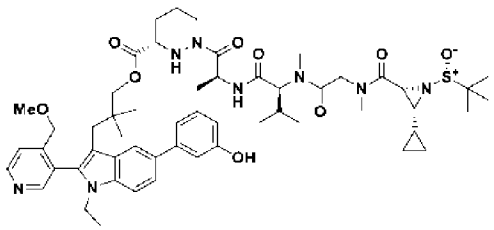
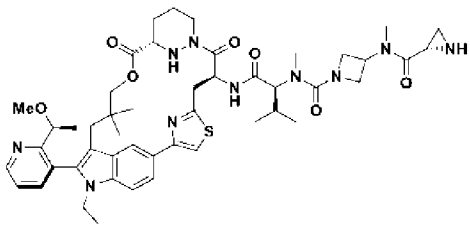
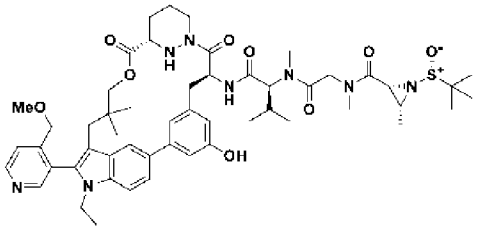
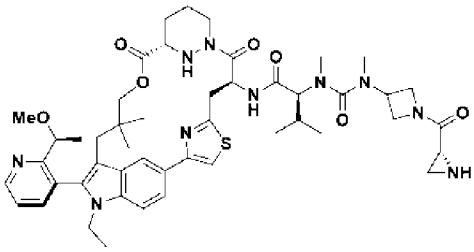
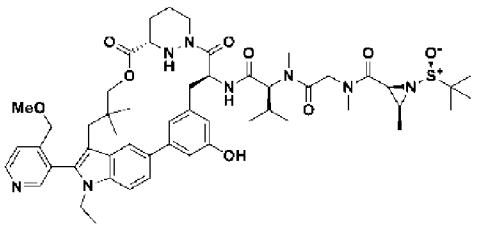
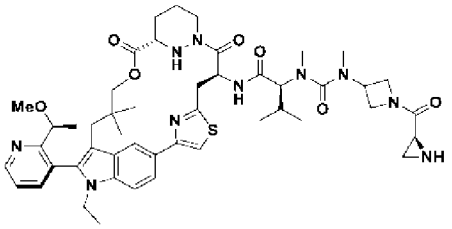
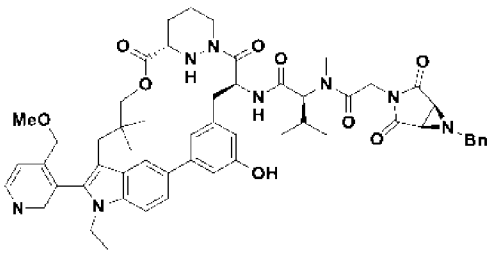
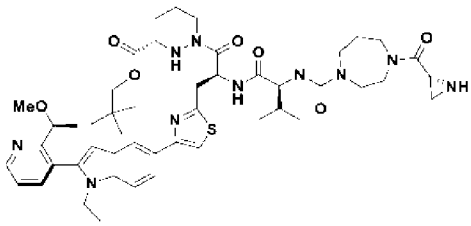
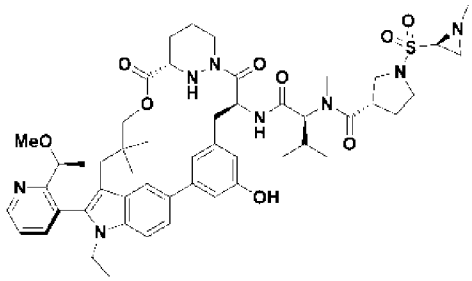
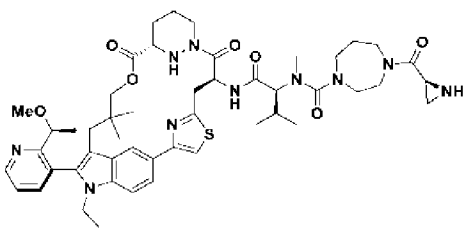
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C20 A 及 B |  | C185 |  |
| C21 A 及 B |  | C186 |  |
| C22 A 及 B |  | C187 |  |
| C23 A 及 B |  | C188 |  |
| C24 A 及 B |  | C189 |  |
| C25 |  | C190 |  |
| C26 |  | C191 |  |

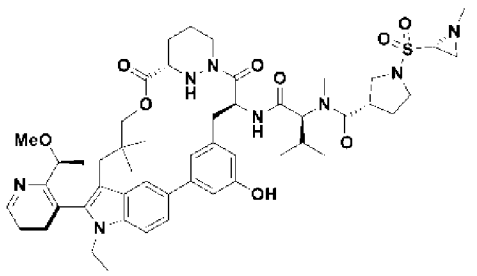
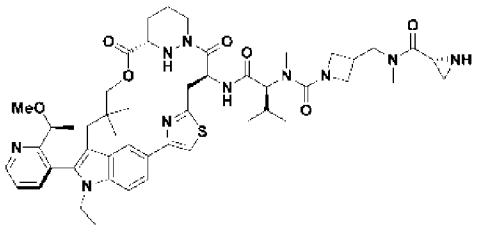
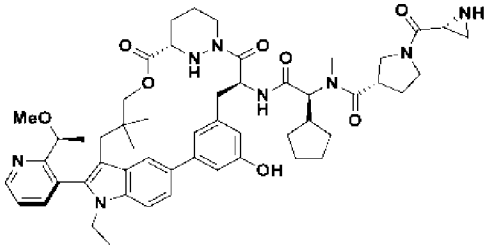
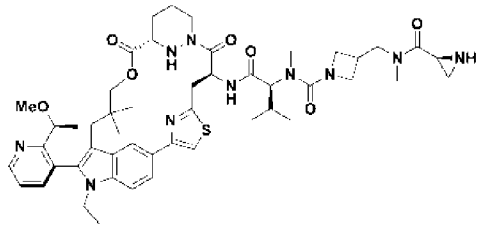
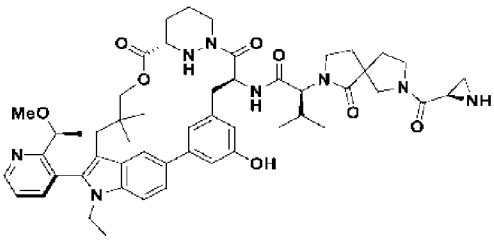
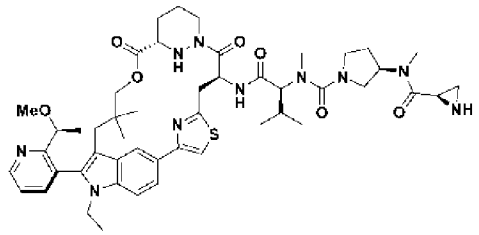
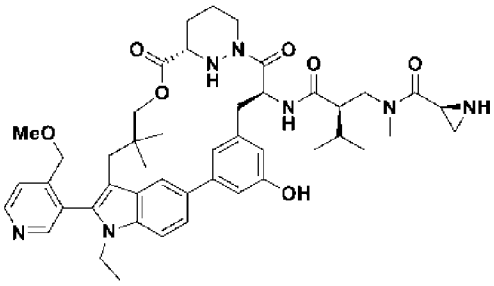
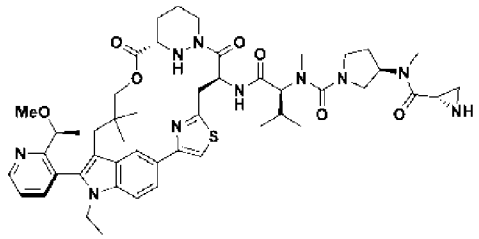
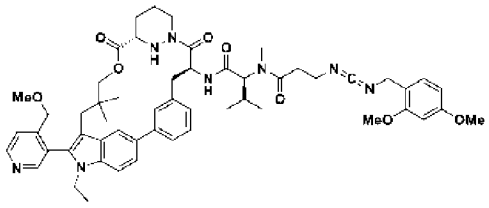
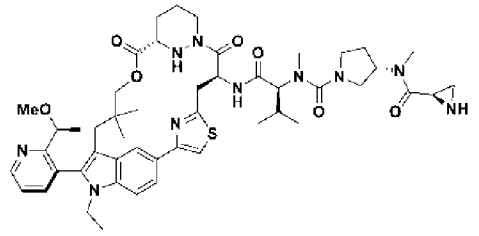
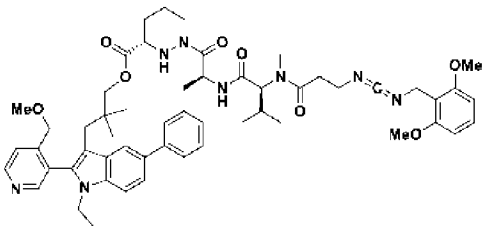
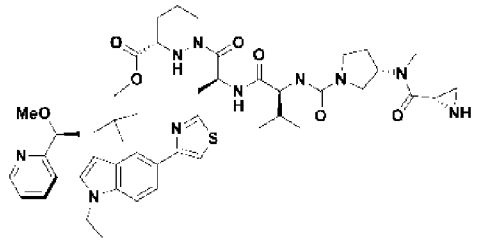
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C27 |  | C192 |  |
| C28 |  | C193 |  |
| C29 |  | C194 |  |
| C30 |  | C195 |  |
| C31 |  | C196 |  |
| C32 A 及 B |  | C197 |  |
| C33 |  | C198 |  |

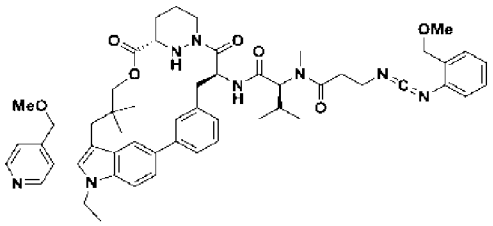
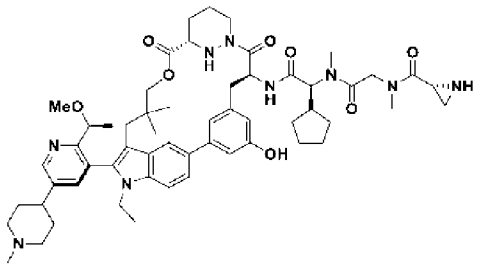
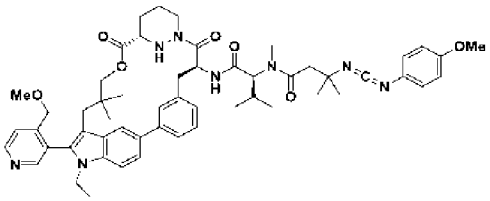
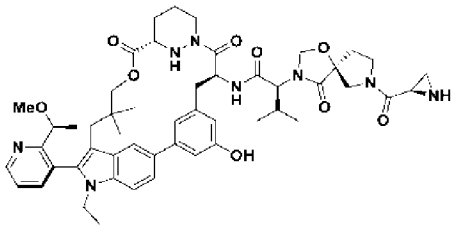
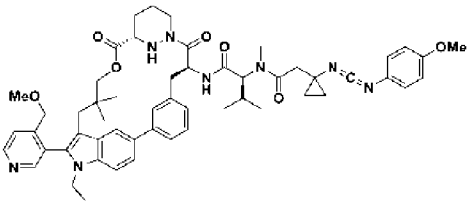
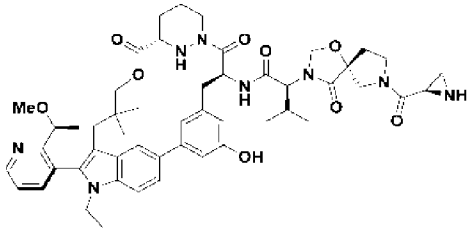
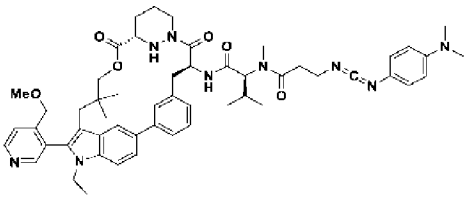
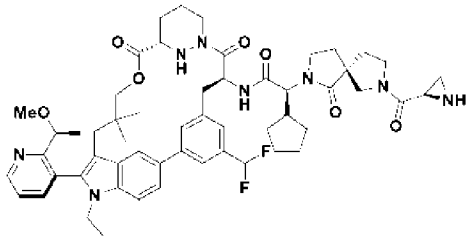
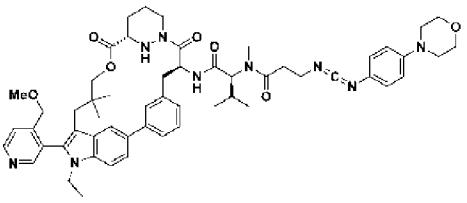
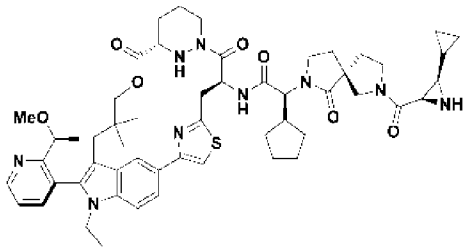
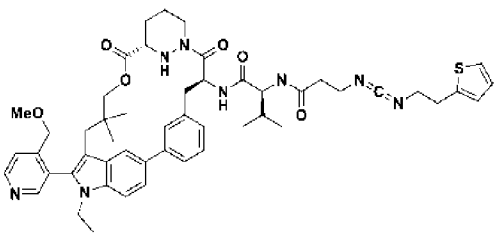
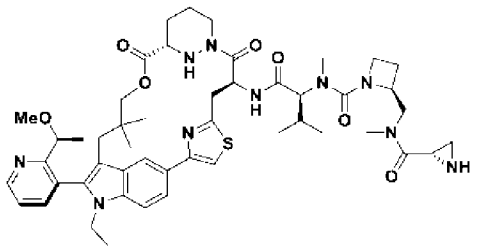
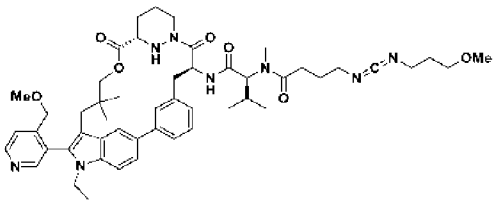
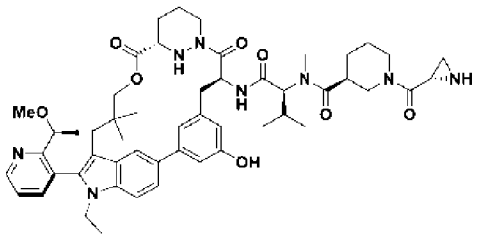
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C34 |  | C199 |  |
| C35 |  | C200 |  |
| C36 |  | C201 |  |
| C37 |  | C202 |  |
| C38 |  | C203 |  |
| C39 |  | C204 |  |
| C40 |  | C205 |  |

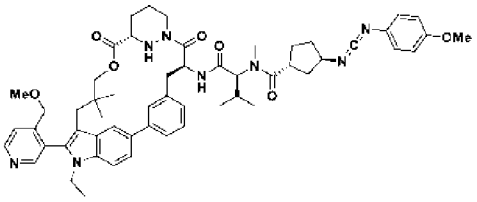
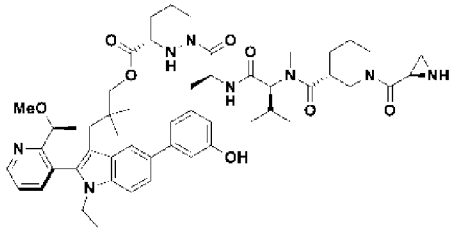
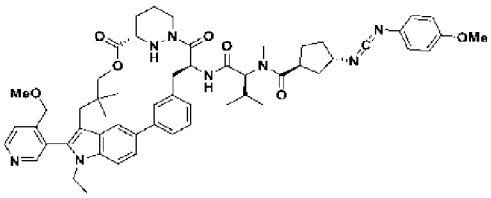
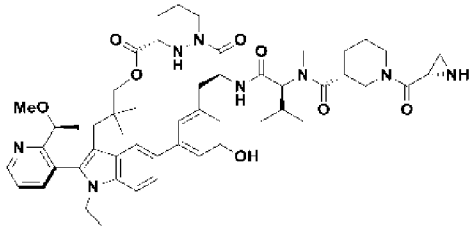
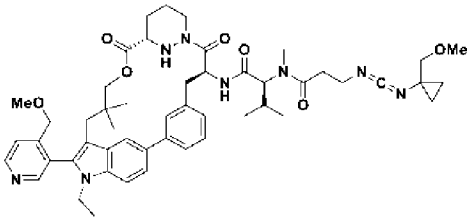
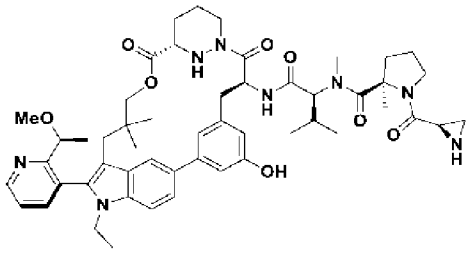
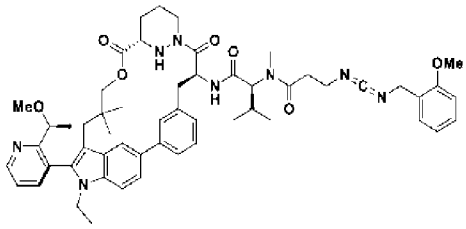
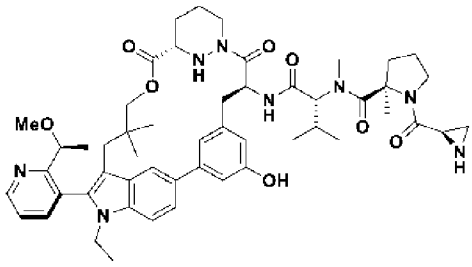
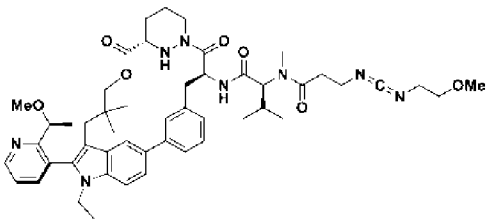
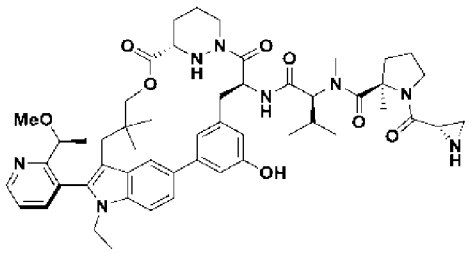
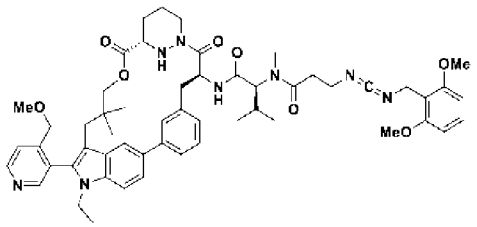
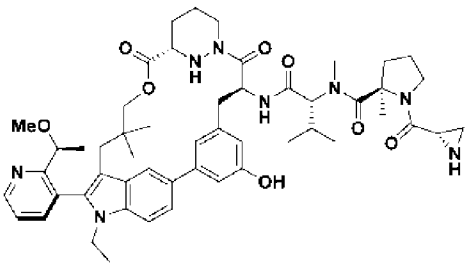
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C41 |  | C206 |  |
| C42A |  | C207 |  |
| C42B |  | C208 |  |
| C43A |  | C209 |  |
| C43B |  | C210 |  |
| C44 |  | C211 |  |

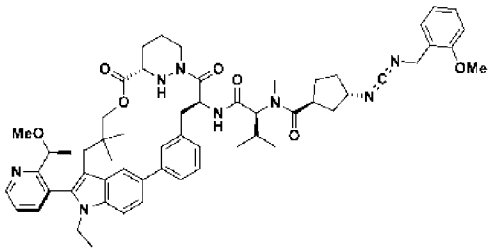
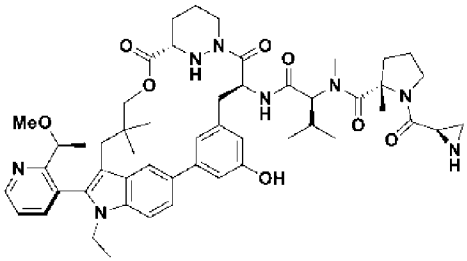
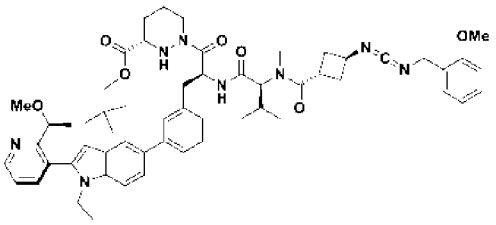
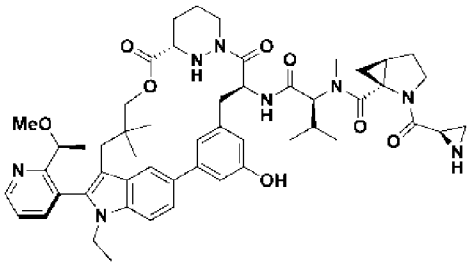
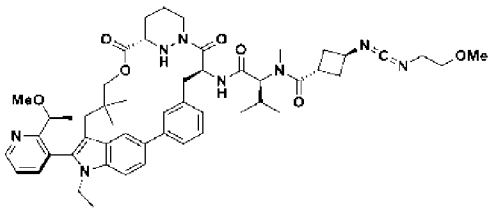
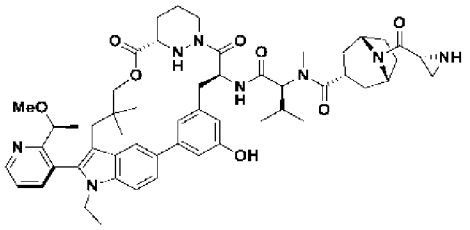
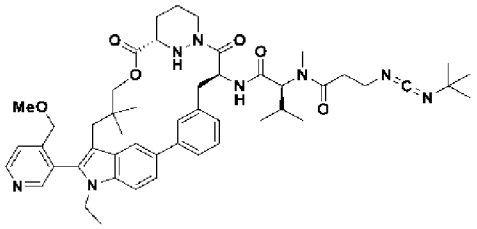
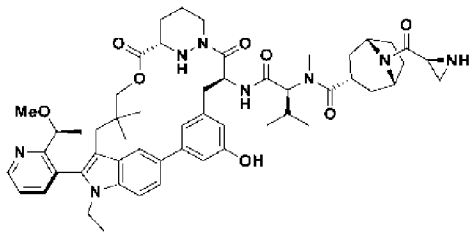
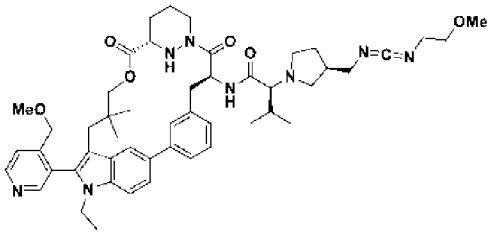
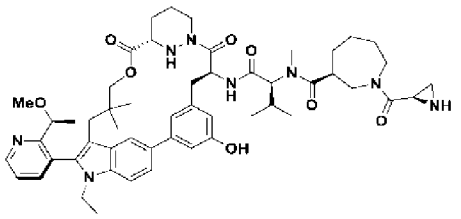
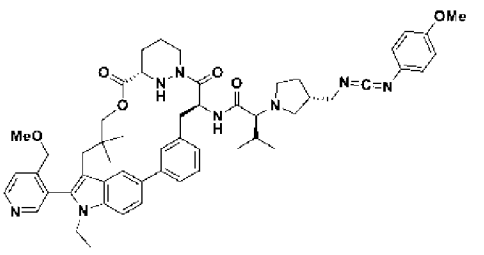
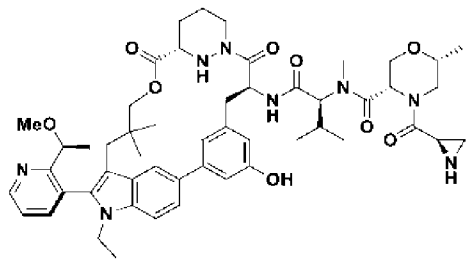
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C45 |  | C212 |  |
| C46 |  | C213 |  |
| C47 A 及 B |  | C214 |  |
| C48 |  | C215 |  |
| C49 |  | C216 |  |
| C50 |  | C217 |  |

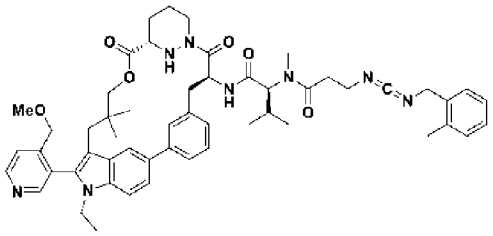
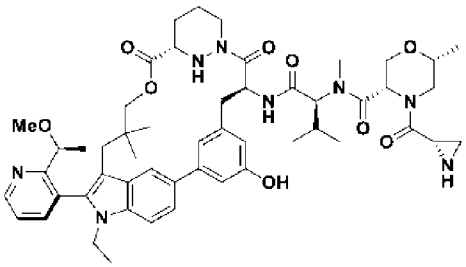
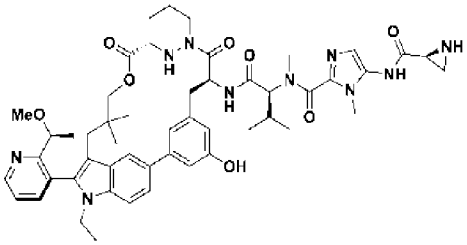
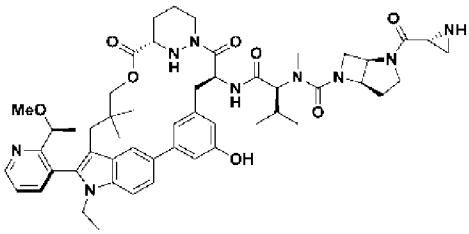
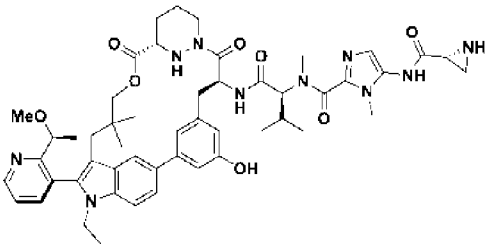
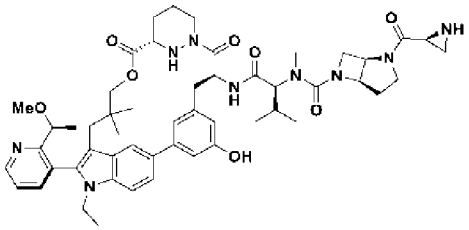
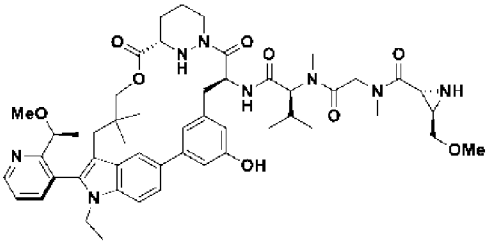
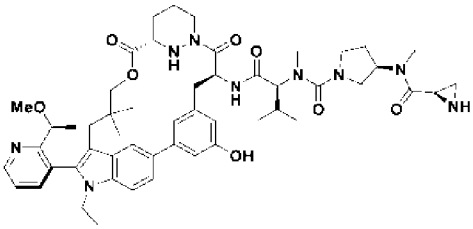
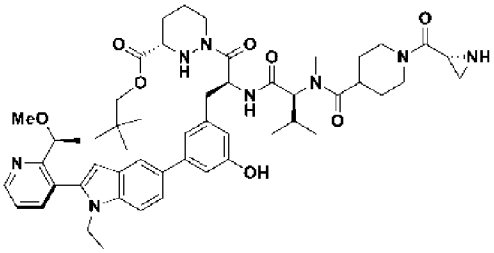
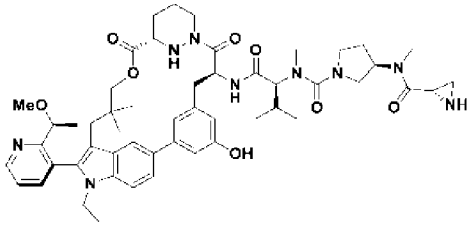
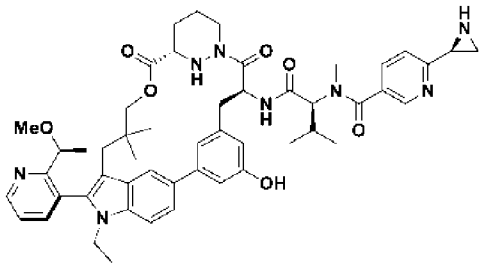
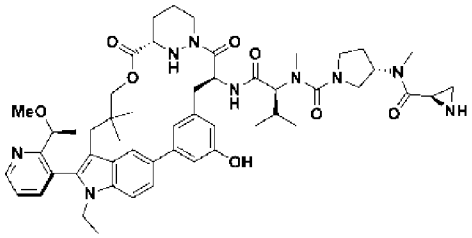
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C51 |  | C218 |  |
| C52 |  | C219 |  |
| C53 |  | C220 |  |
| C54 |  | C221 |  |
| C55 |  | C222 |  |
| C56* |  | C223 |  |

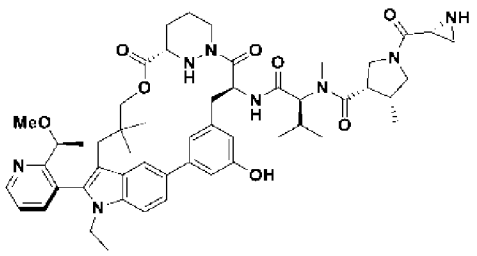
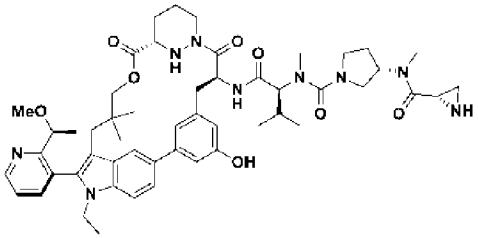
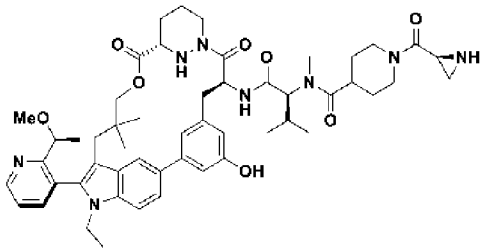
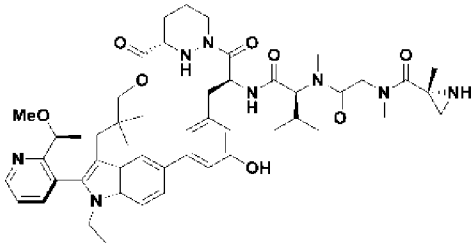
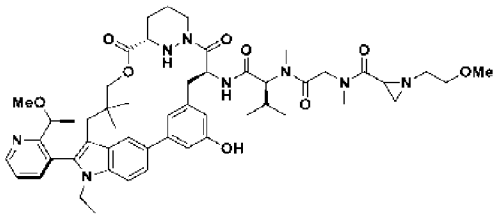
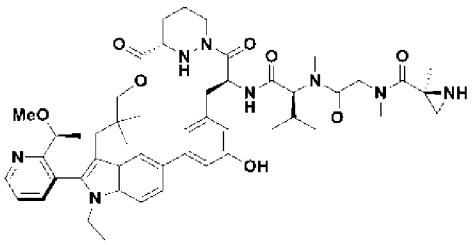
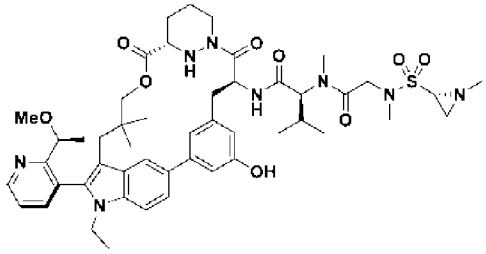
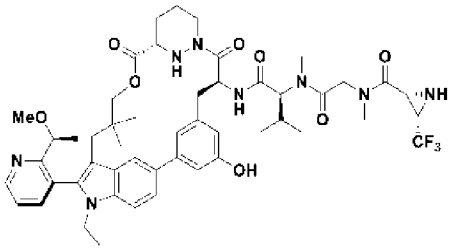
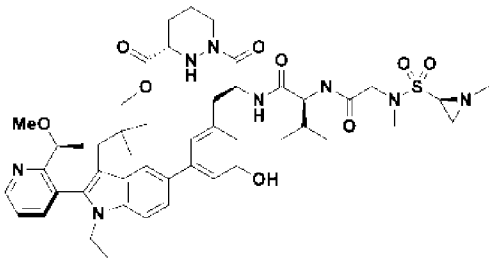
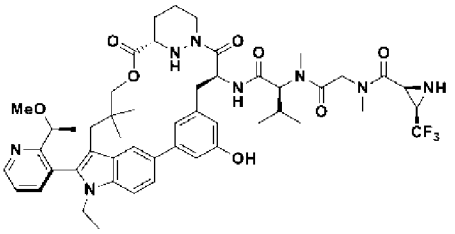
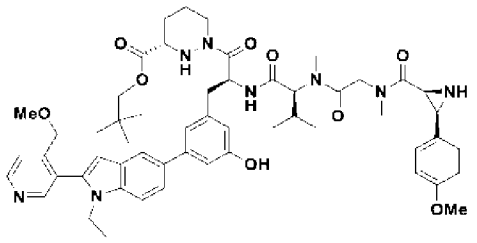
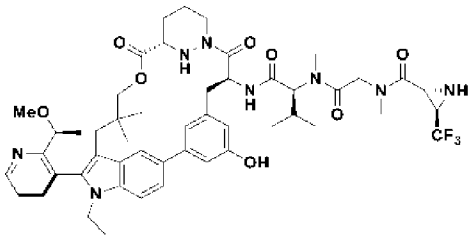
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C57* |  | C224 |  |
| C58 |  | C225 |  |
| C59 |  | C226 |  |
| C60 |  | C227 |  |
| C61 A 及 B |  | C228 |  |
| C62 A 及 B |  | C229 |  |

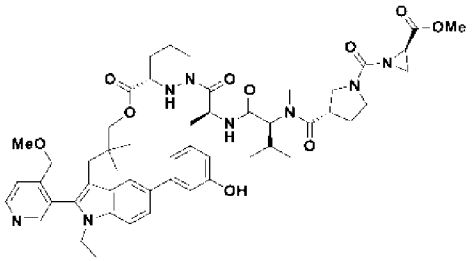
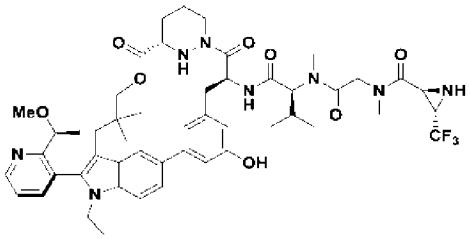
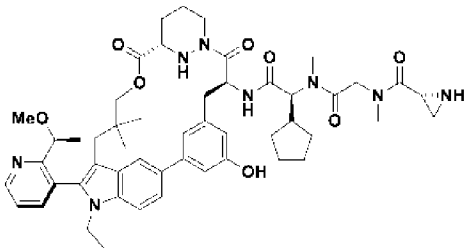
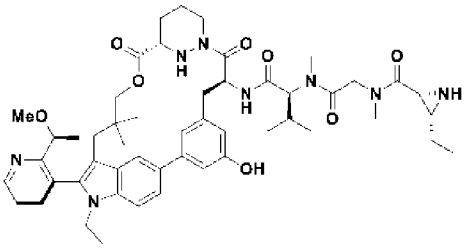
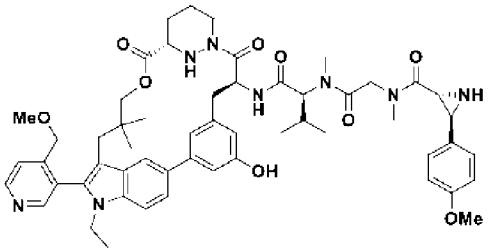
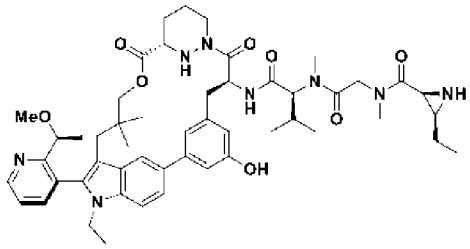
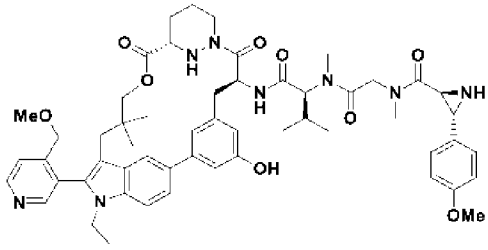
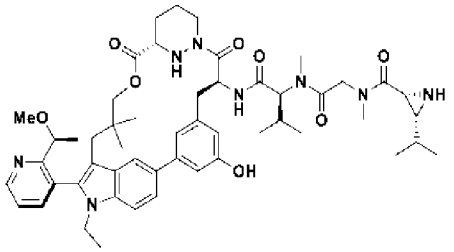
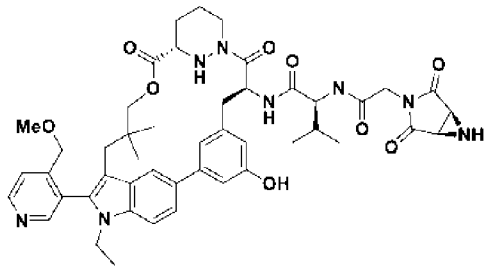
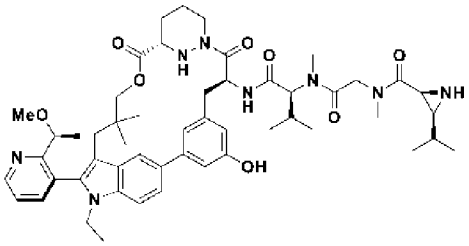
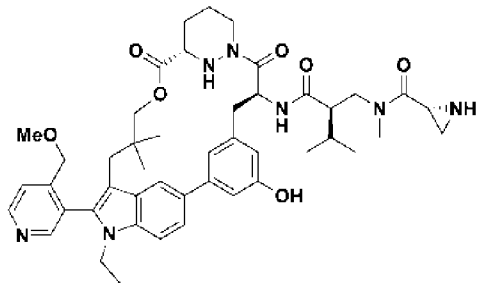
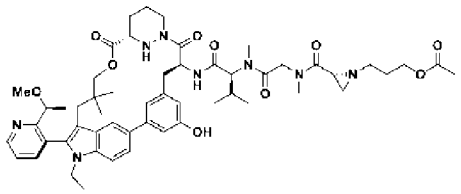
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C63 |  | C230 |  |
| C64 A 及 B |  | C231 |  |
| C65 A 及 B |  | C232 |  |
| C66 |  | C233 |  |
| C67 |  | C234 |  |
| C68 A 及 B |  | C235 |  |
| C69 A 及 B |  | C236 |  |

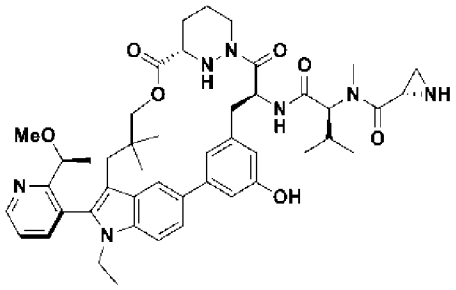
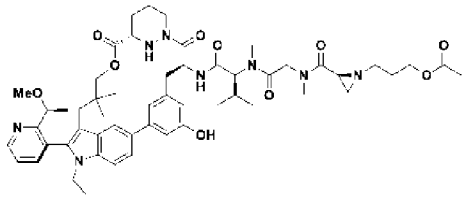
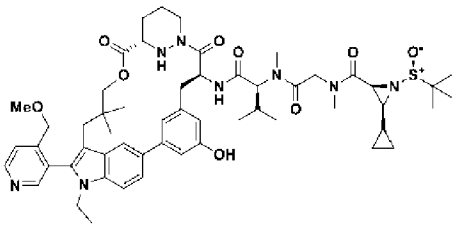
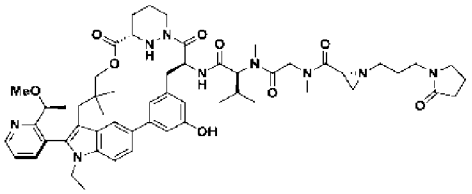
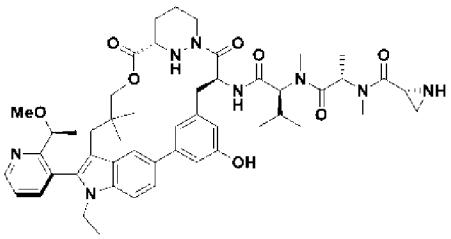
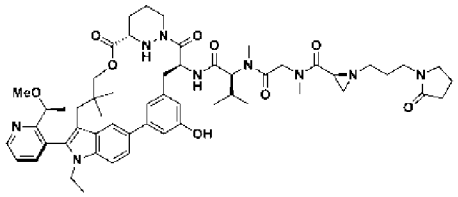
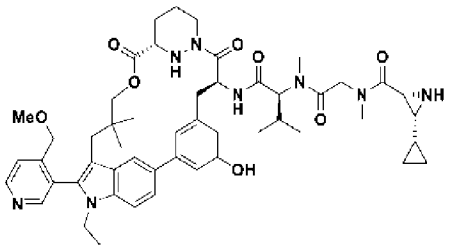
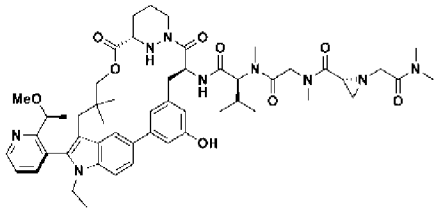
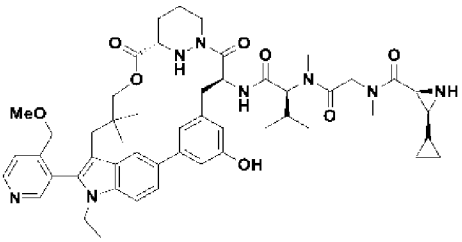
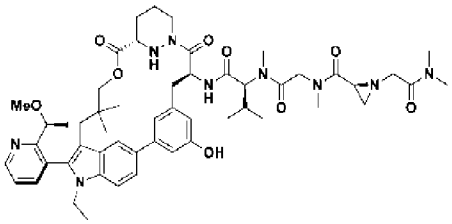
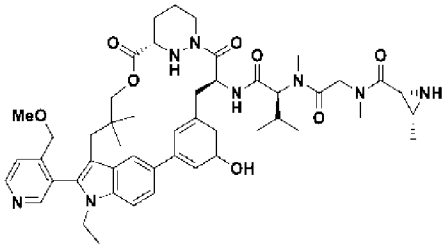
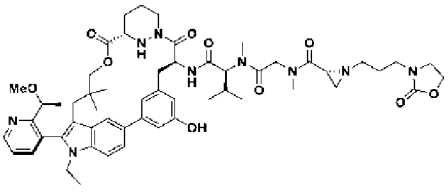
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C70 A 及 B |  | C237 |  |
| C71 A 及 B |  | C238 |  |
| C72 A 及 B |  | C239 |  |
| C73 |  | C240 |  |
| C74 |  | C241 |  |
| C75 |  | C242 |  |

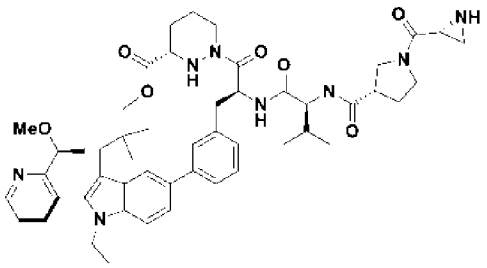
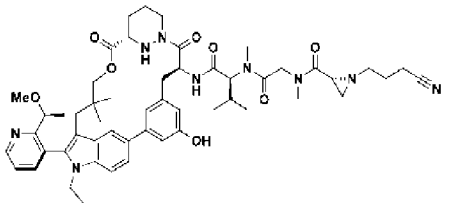
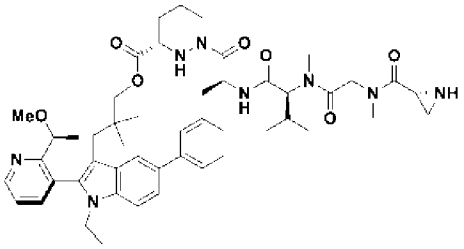
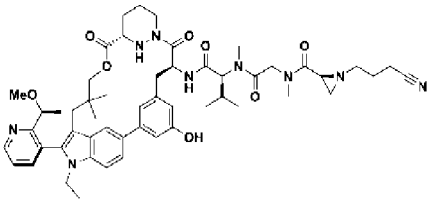
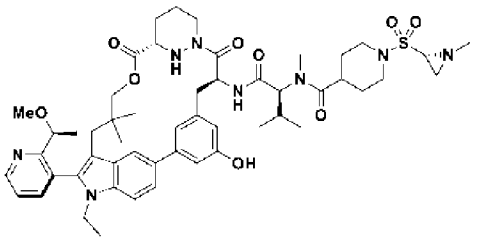
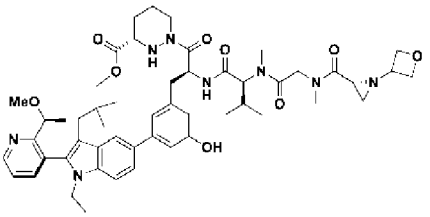
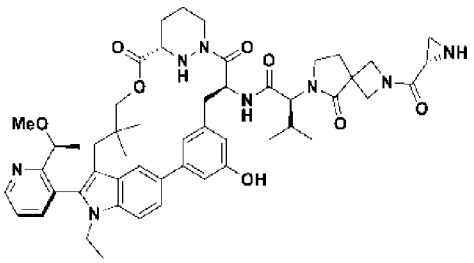
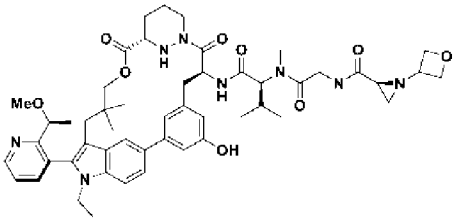
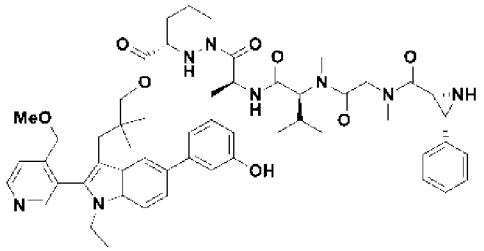
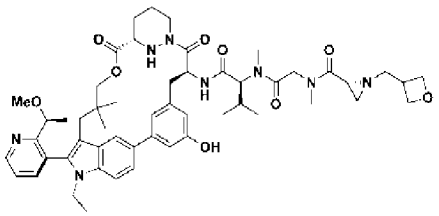
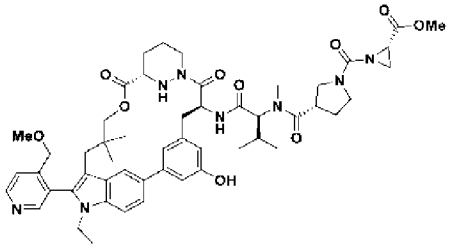
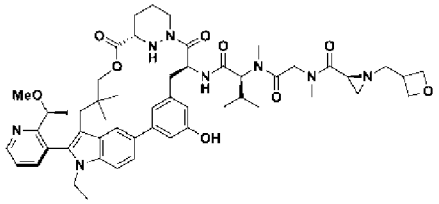
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C76 |  | C243 |  |
| C77 |  | C244 |  |
| C78 |  | C245 |  |
| C79 A 及 B |  | C246 |  |
| C80 |  | C247 |  |
| C81 |  | C248 |  |

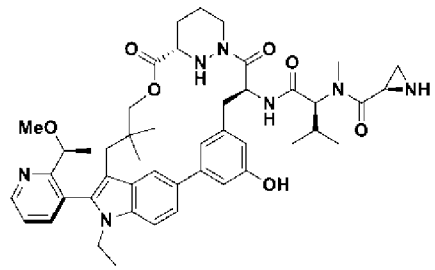
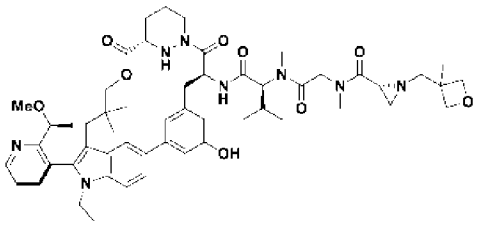
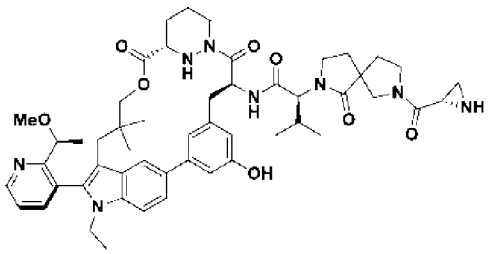
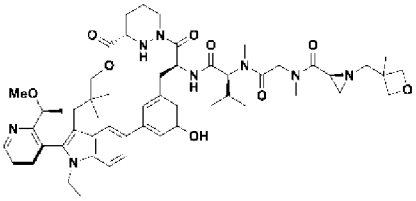
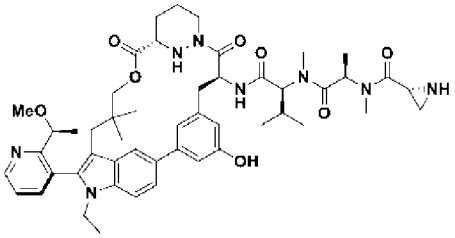
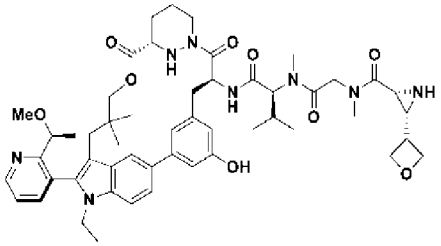
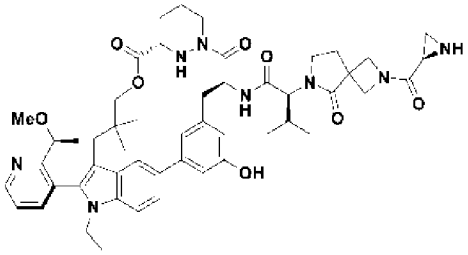
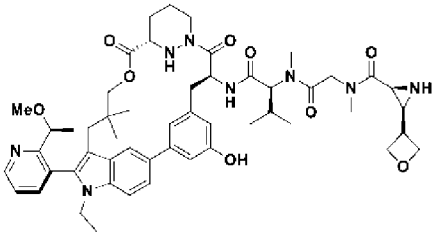
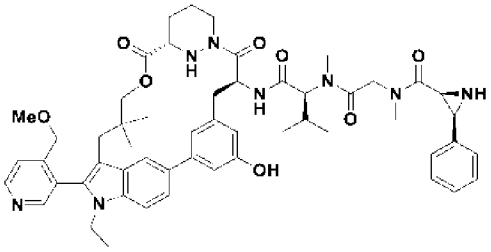
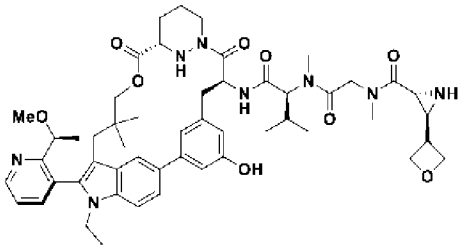
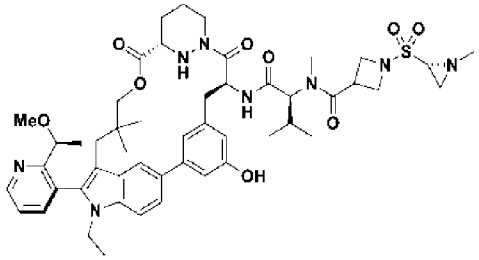
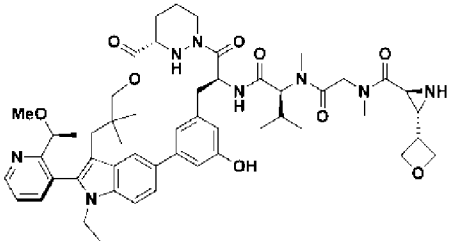
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C82A及B |  | C249 |  |
| C83 |  | C250 |  |
| C84 |  | C251 |  |
| C85 |  | C252 |  |
| C86 |  | C253 |  |
| C87 |  | C254 |  |

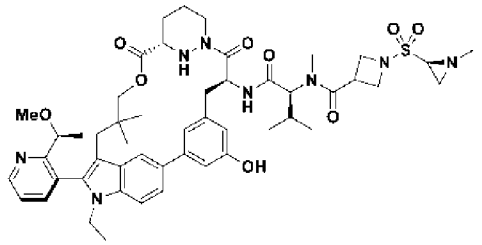
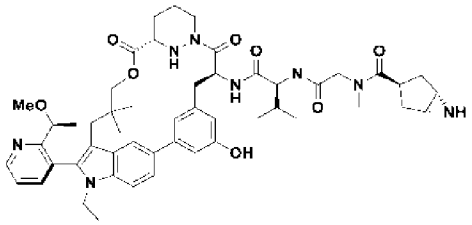
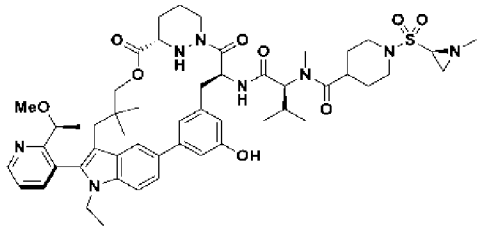
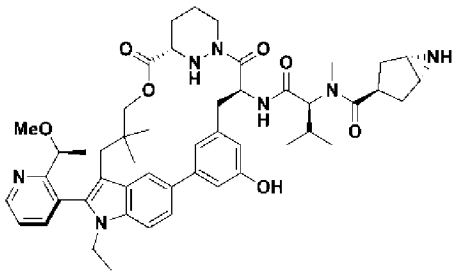
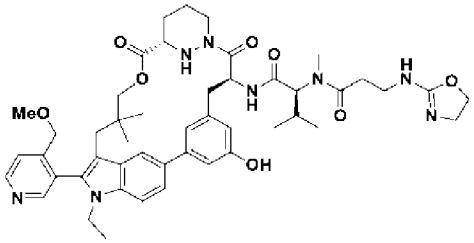
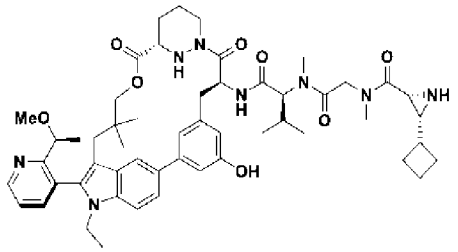
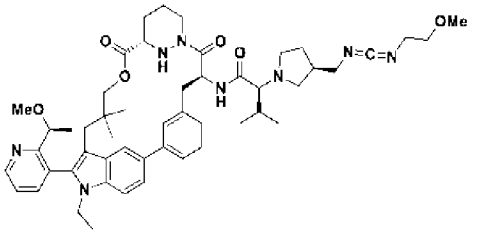
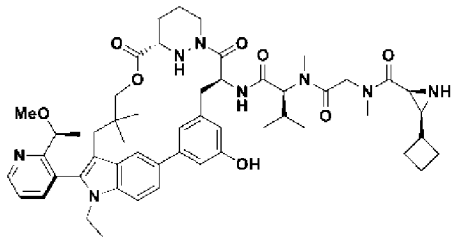
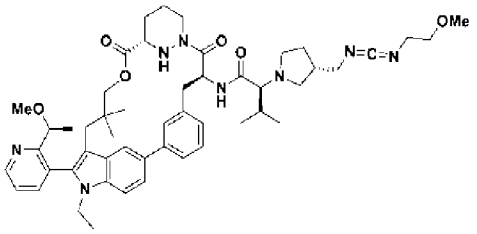
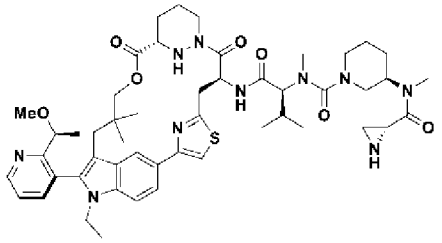
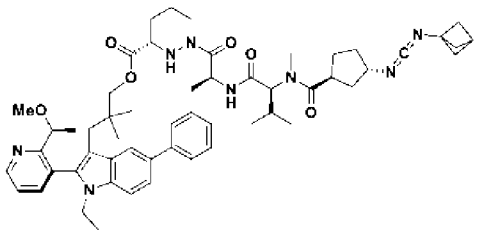
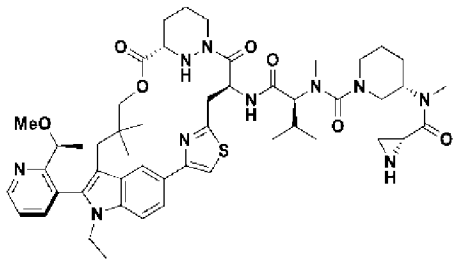
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C88 |  | C255 |  |
| C89 |  | C256 |  |
| C90 |  | C257 |  |
| C91* |  | C258* |  |
| C92* |  | C259* |  |
| C93 |  | C260* |  |

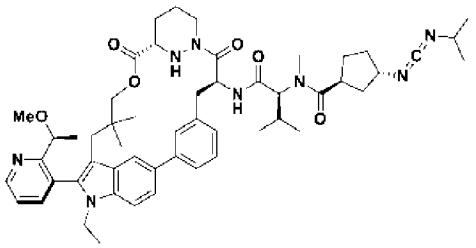
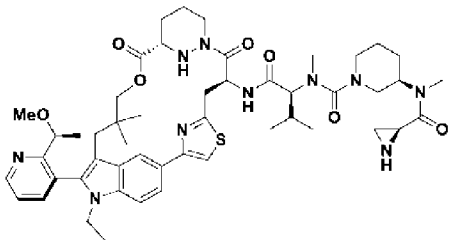
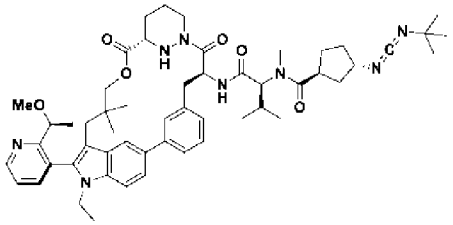
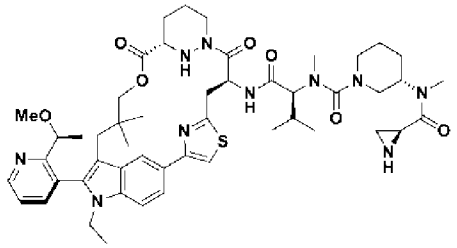
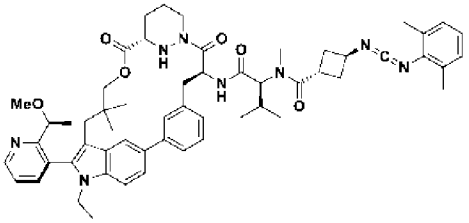
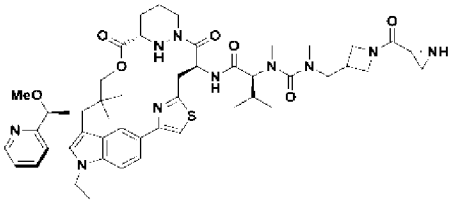
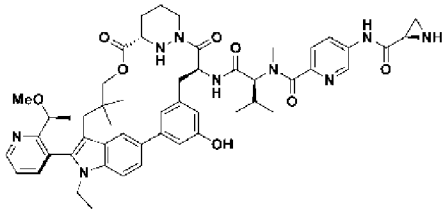
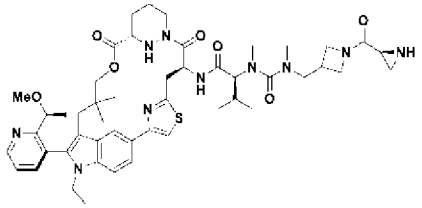
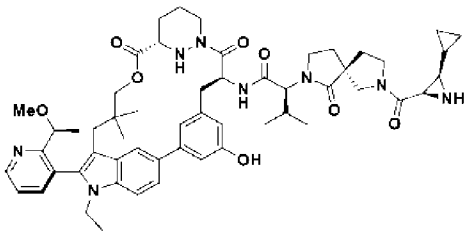
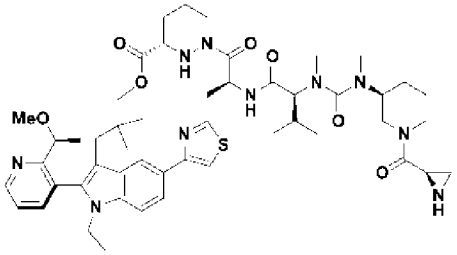
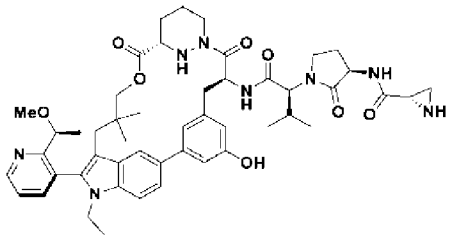
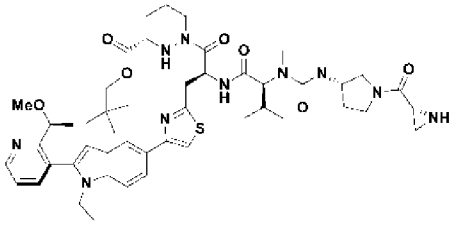
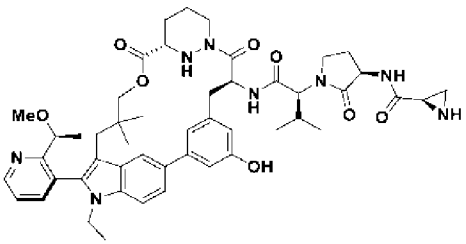
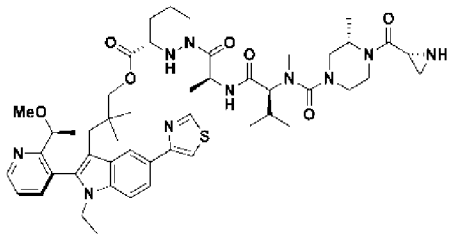
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C94 |  | C261 * |  |
| C95 |  | C262 |  |
| C96 |  | C263 |  |
| C97 |  | C264 |  |
| C98 |  | C265 |  |
| C99 |  | C266 |  |

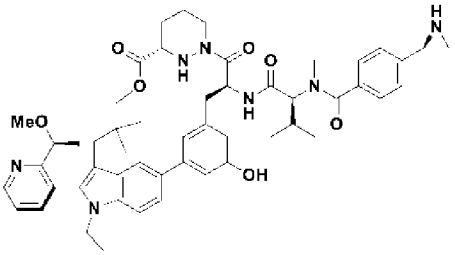
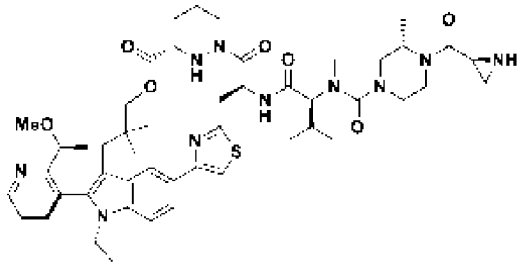
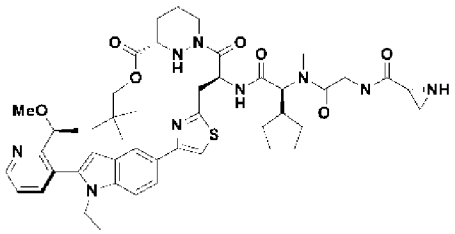
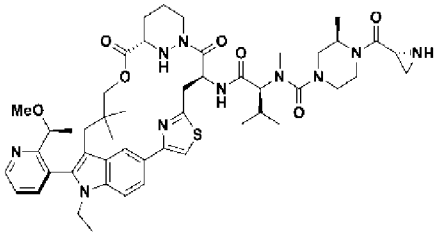
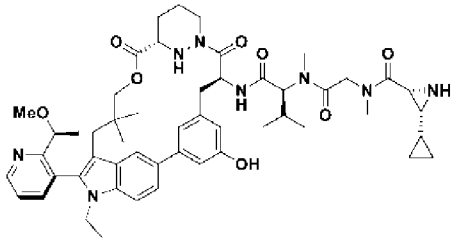
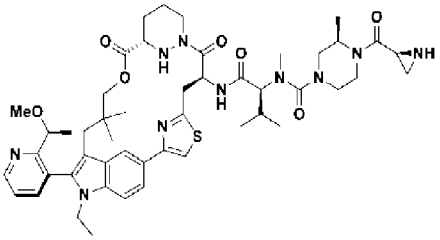
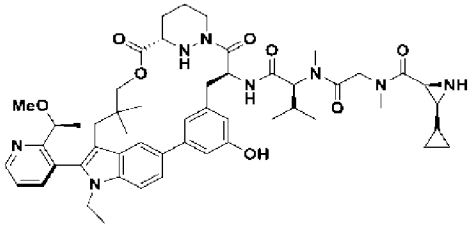
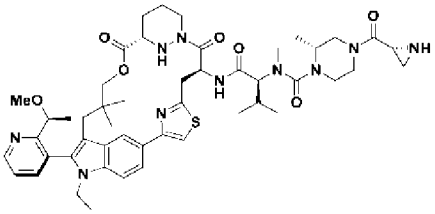
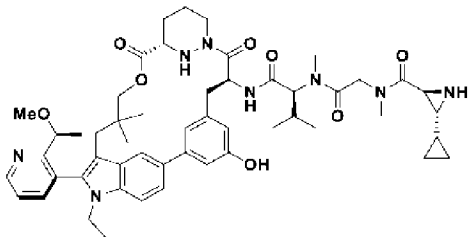
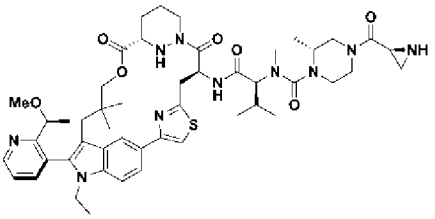
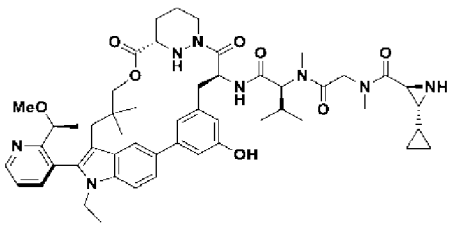
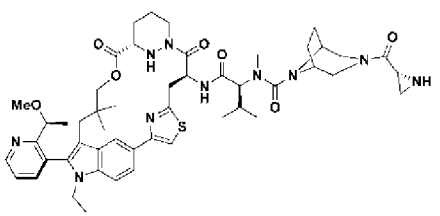
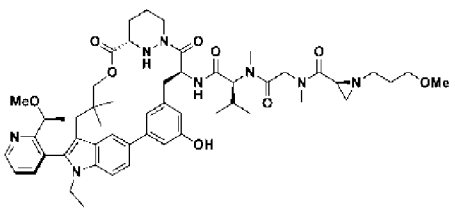
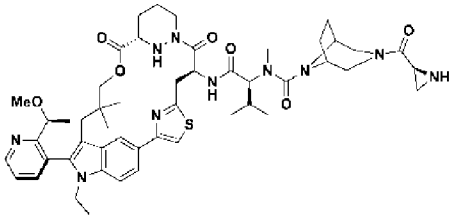
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C100 |  | C267 |  |
| C101 |  | C268 |  |
| C102 |  | C269 |  |
| C103 |  | C270 |  |
| C104 |  | C271 |  |
| C105 |  | C272 |  |

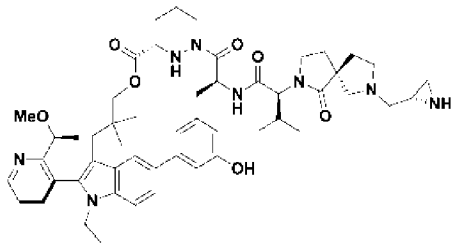
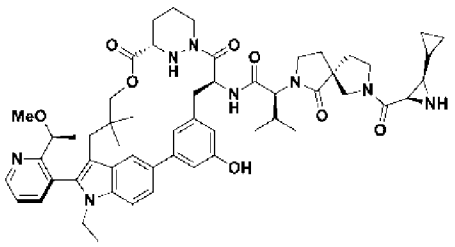
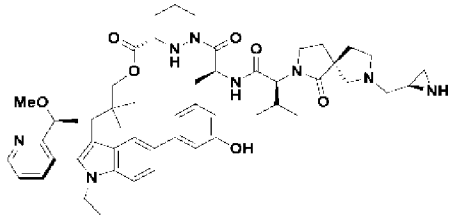
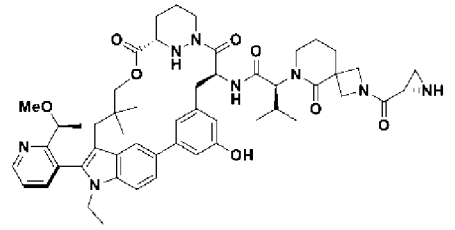
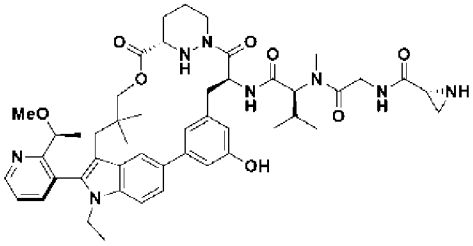
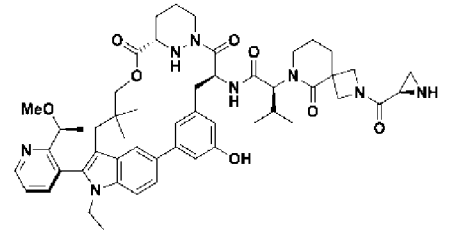
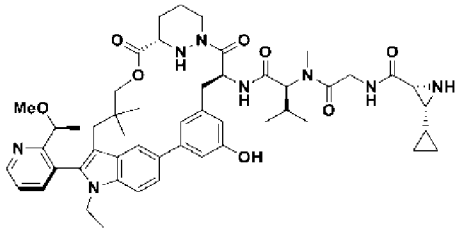
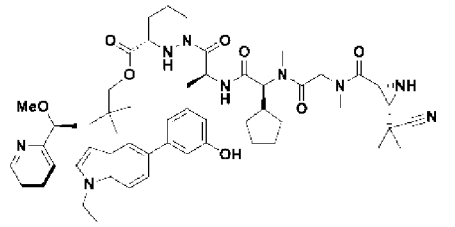
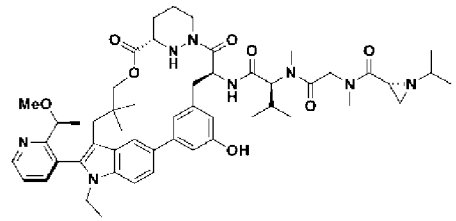
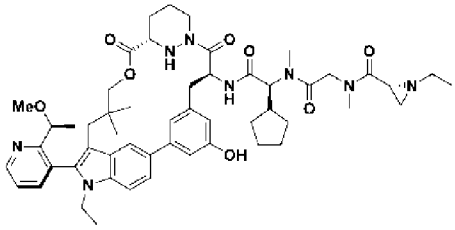
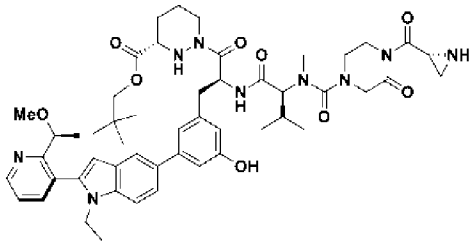
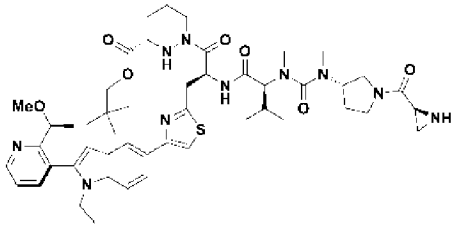
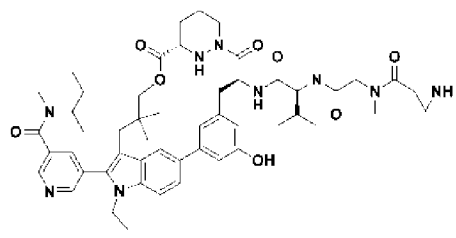
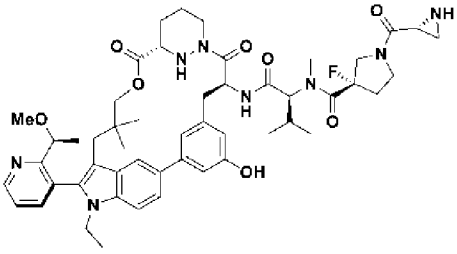
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C106 |  | C273 |  |
| C107 |  | C274 |  |
| C108 * |  | C275 |  |
| C109 |  | C276 |  |
| C110 |  | C277 |  |
| C111 |  | C278 |  |

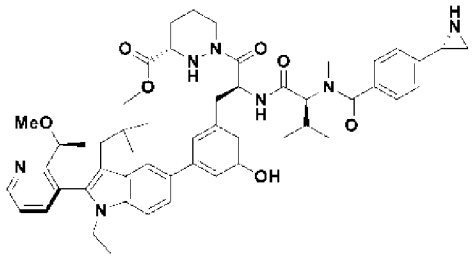
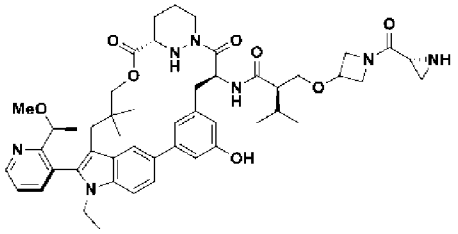
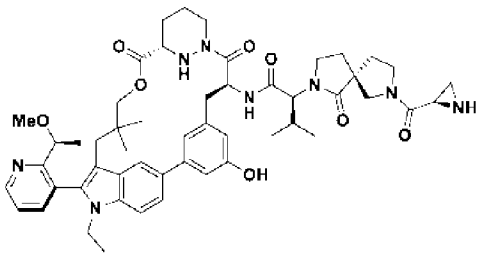
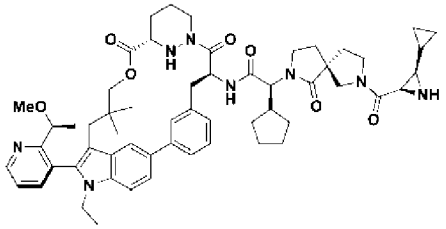
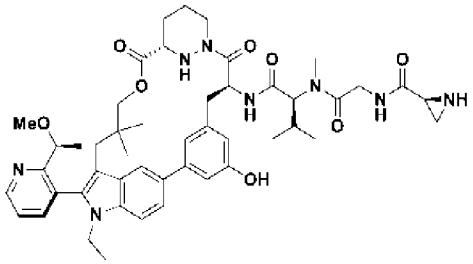
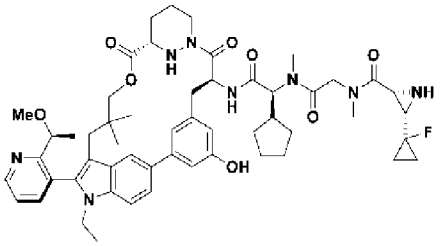
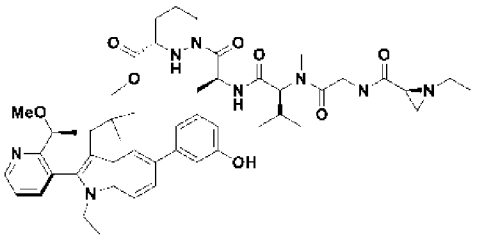
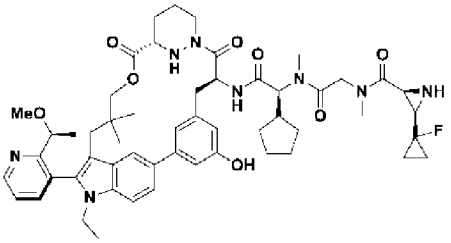
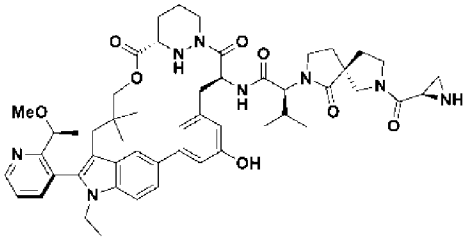
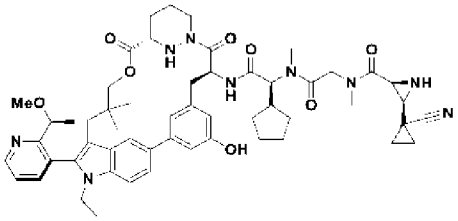
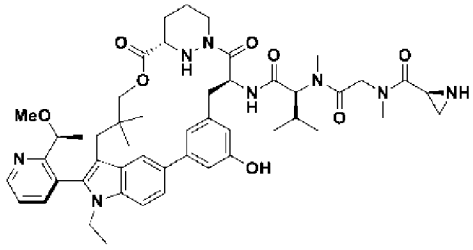
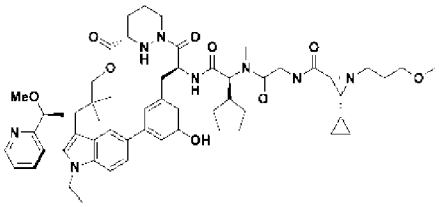
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C112 |  | C279 |  |
| C113 |  | C280 |  |
| C114 |  | C281 * |  |
| C115 |  | C282 * |  |
| C116 |  | C283 * |  |
| C117 * |  | C284 * |  |

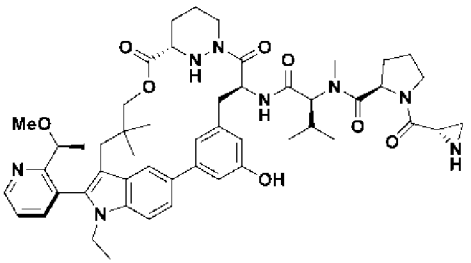
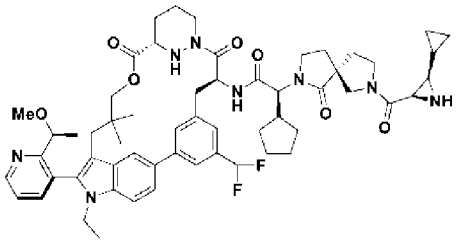
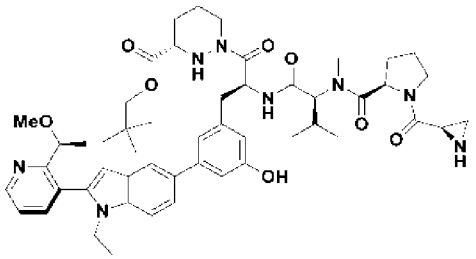
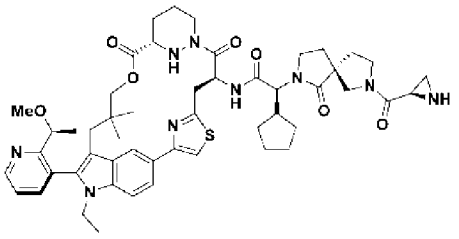
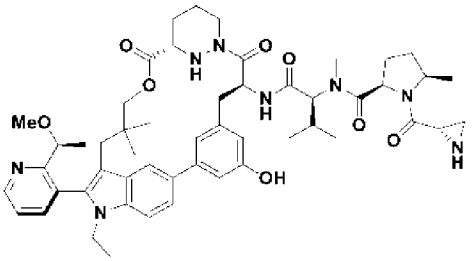
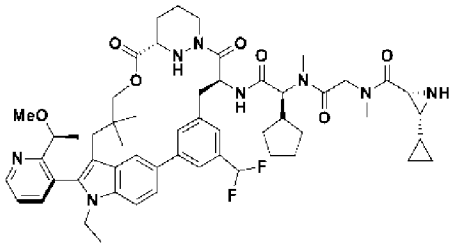
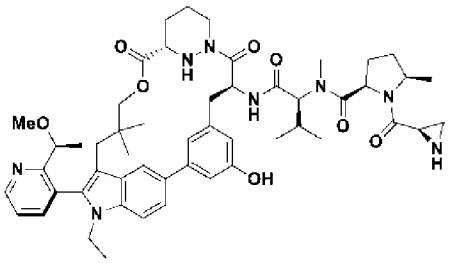
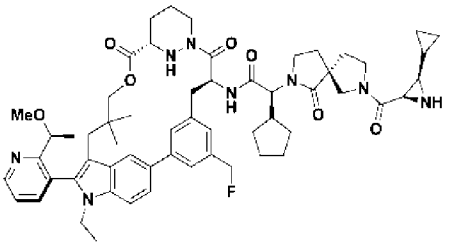
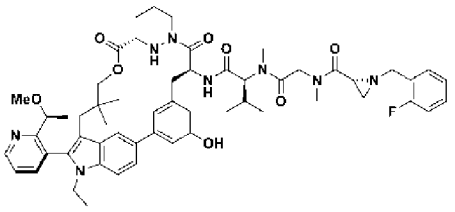
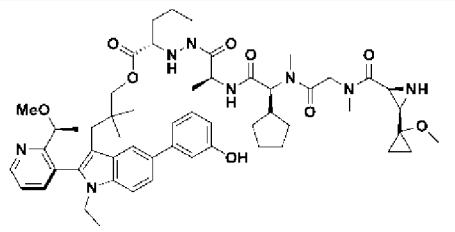
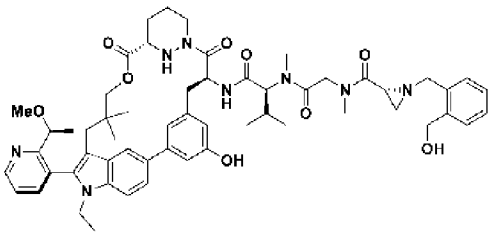
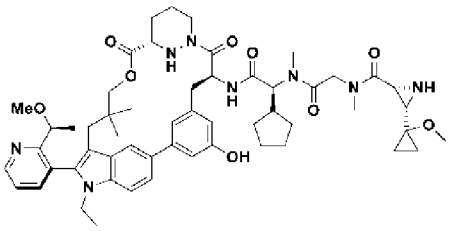
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C118 * |  | C285 |  |
| C119 * |  | C286 |  |
| C120 |  | C287 |  |
| C121 |  | C288 |  |
| C122 |  | C289 |  |
| C123 |  | C290 |  |

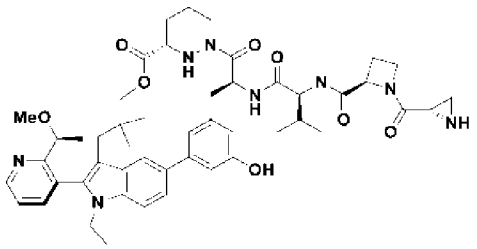
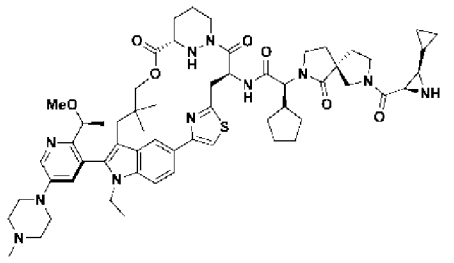
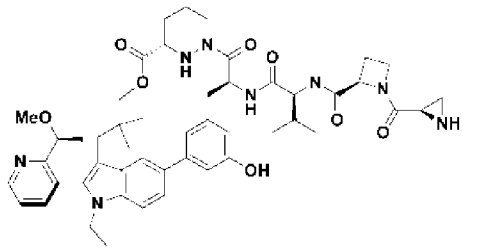
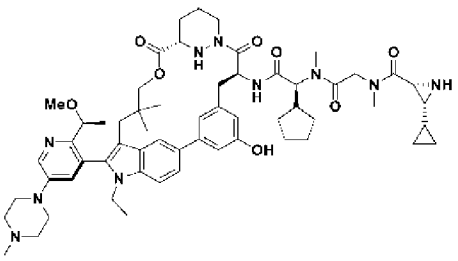
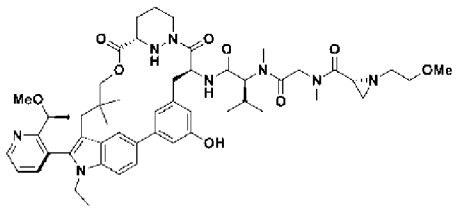
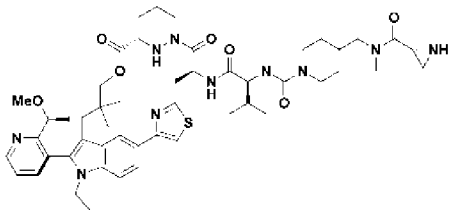
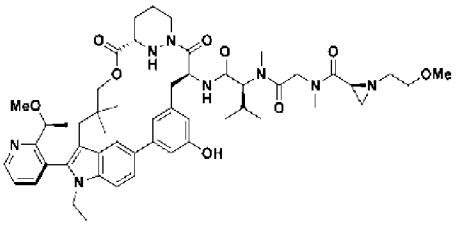
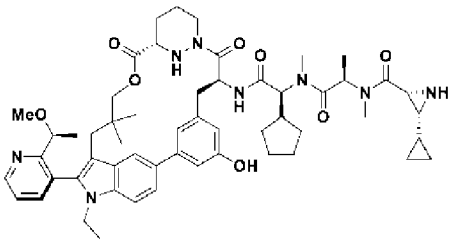
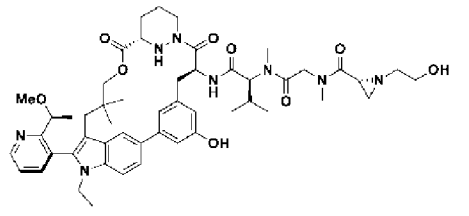
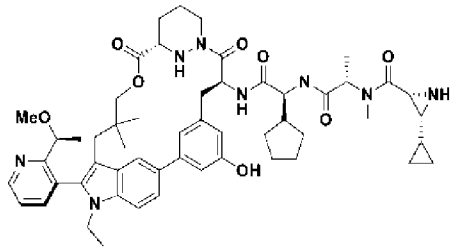
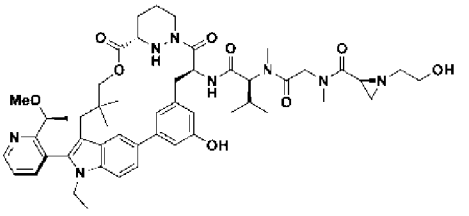
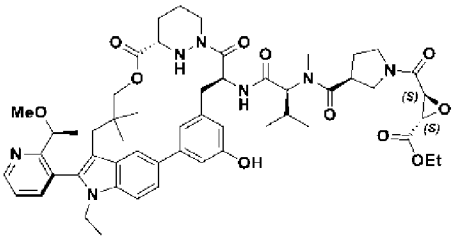
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C124 |  | C291 |  |
| C125 |  | C292 |  |
| C126 |  | C293 |  |
| C127 |  | C294 |  |
| C128 |  | C295 |  |
| C129 |  | C296 |  |
| C130 |  | C297 |  |

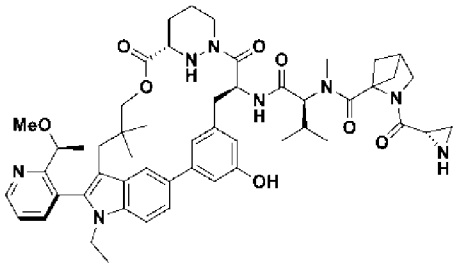
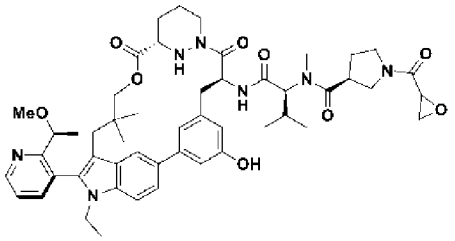
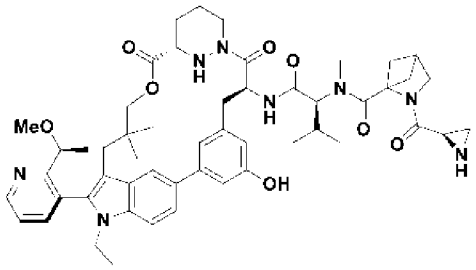
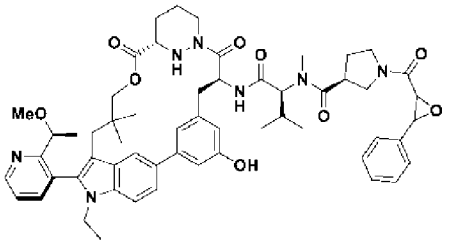
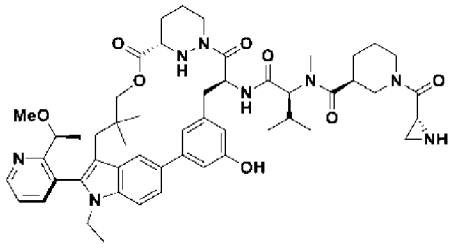
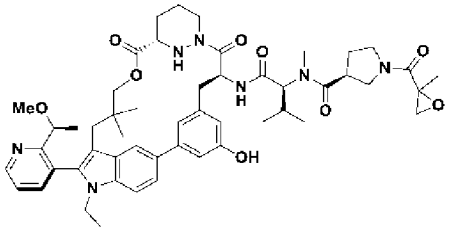
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C131 |  | C298 |  |
| C132 |  | C299 |  |
| C133 |  | C300 |  |
| C134 |  | C301 |  |
| C135 |  | C302 |  |
| C136 |  | C303 |  |
| C137 |  | C304 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C138 |  | C305 |  |
| C139 |  | C306 |  |
| C140 |  | C307 |  |
| C141 |  | C308 * |  |
| C142 |  | C309 |  |
| C143 |  | C310 |  |
| C144 |  | C311 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C145 |  | C312 |  |
| C146 |  | C313 |  |
| C147 |  | C314 * |  |
| C148 |  | C315 * |  |
| C149 |  | C316 * |  |
| C150 |  | C317 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C151 |  | C318 |  |
| C152 |  | C319 |  |
| C153 |  | C320 |  |
| C154 |  | C321 |  |
| C155 |  | C322 * |  |
| C156 |  | C323 * |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C157 |  | C324 |  |
| C158 |  | C325 |  |
| C159 |  | C326 |  |
| C160 |  | C327 |  |
| C161 |  | C328 |  |
| C162 |  | C329 |  |

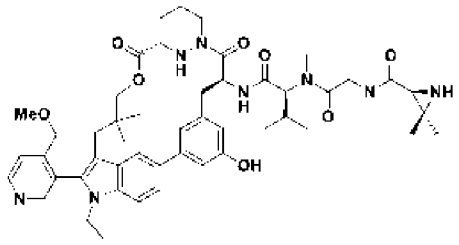
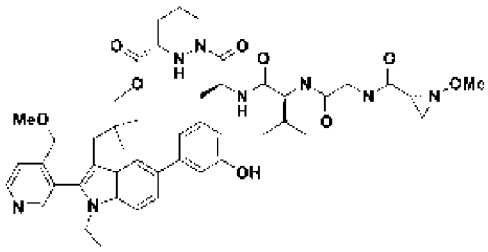
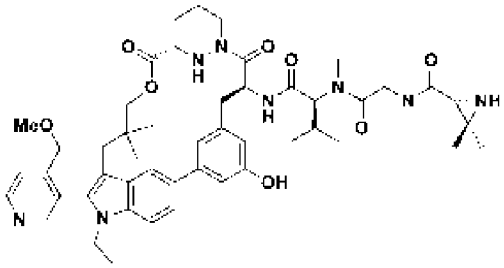
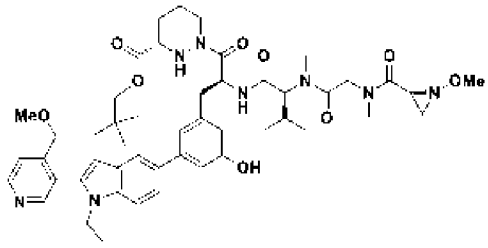
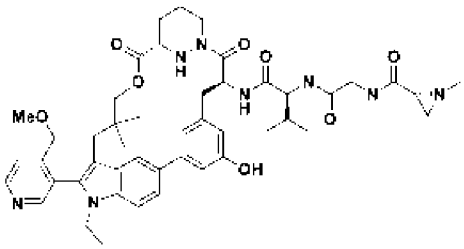
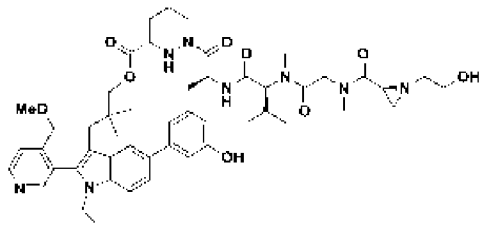
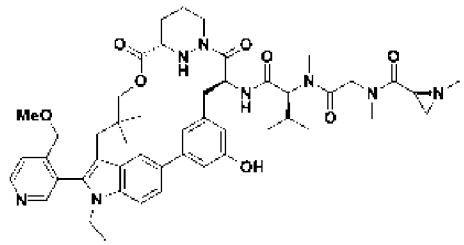
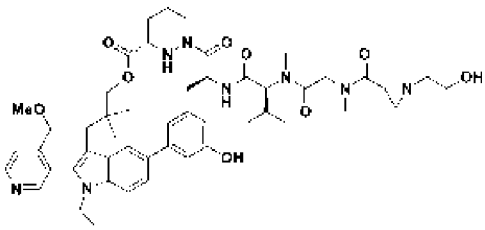
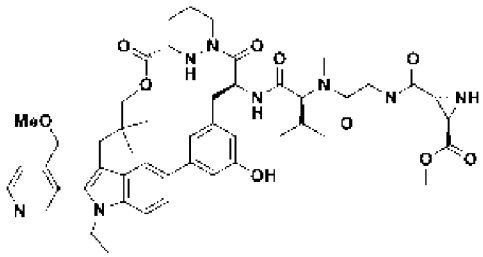
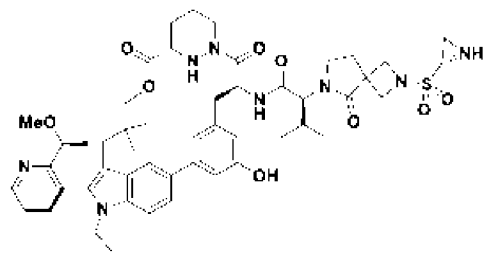
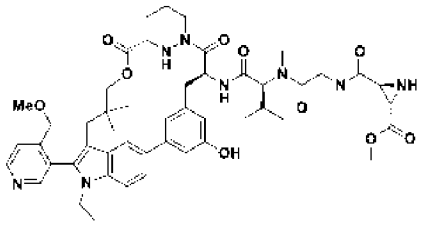
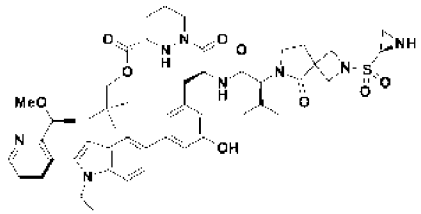
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| C163 |  | C330 |  |
| C164 |  | C331 |  |
| C165 |  | C332 |  |

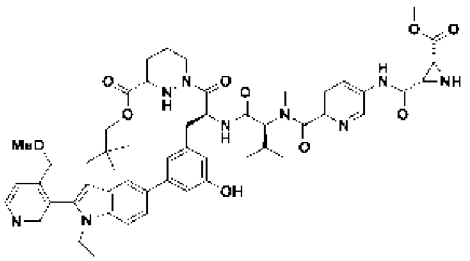
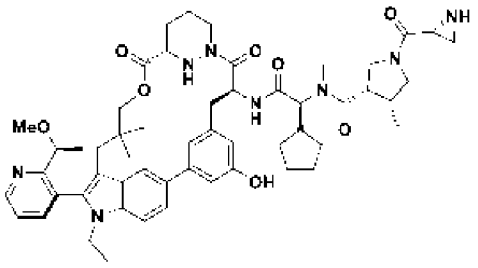
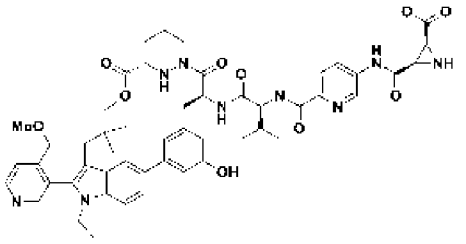
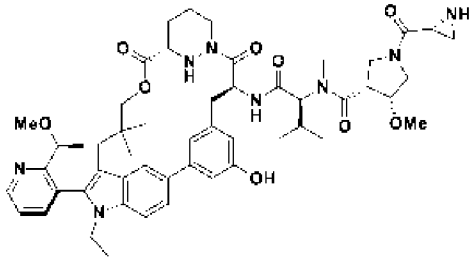
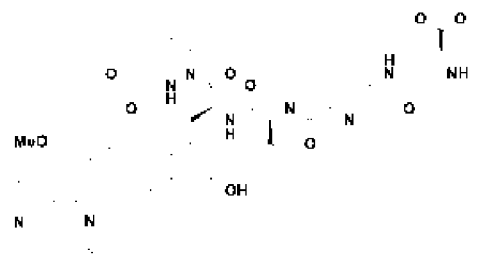
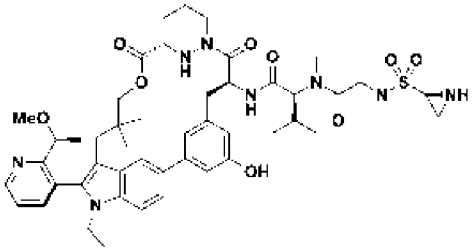
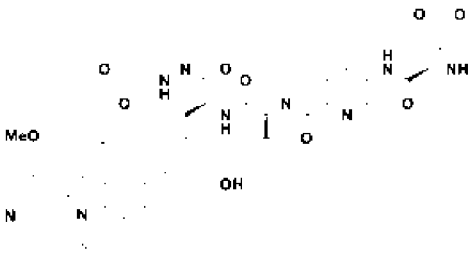
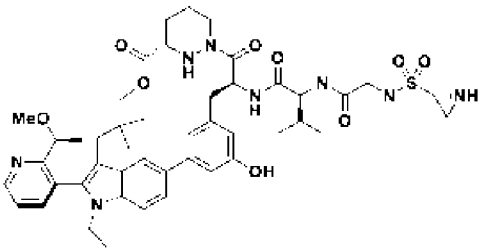
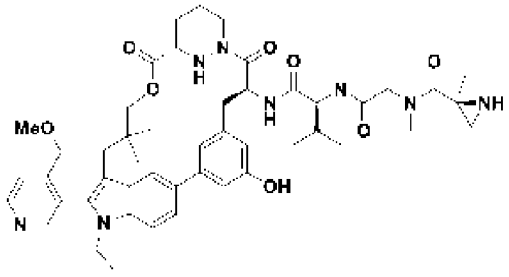
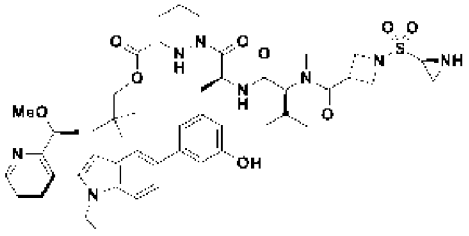
*假定氮雜環丙烷碳之立體化學。

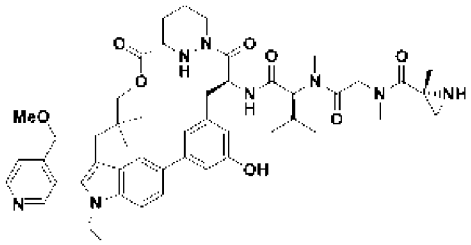
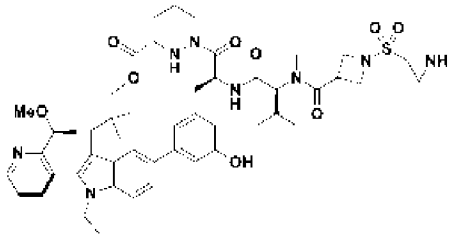
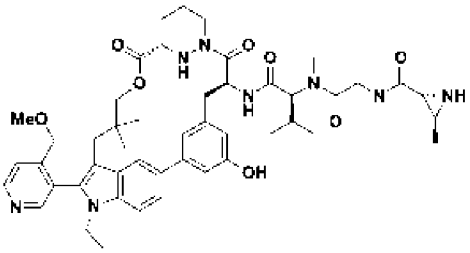
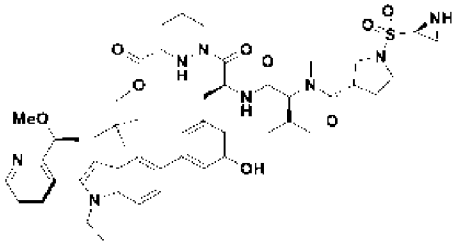
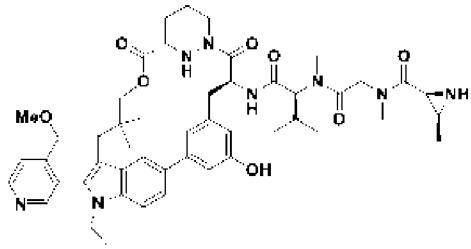
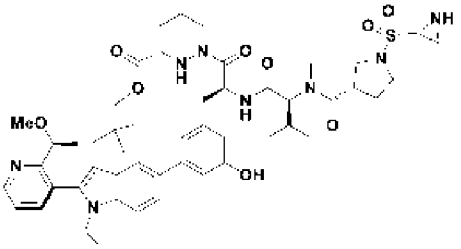
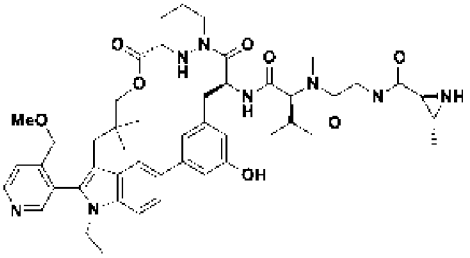
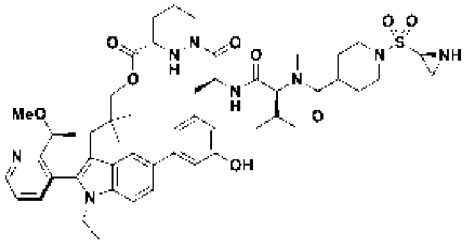
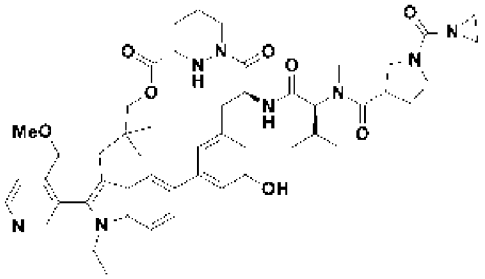
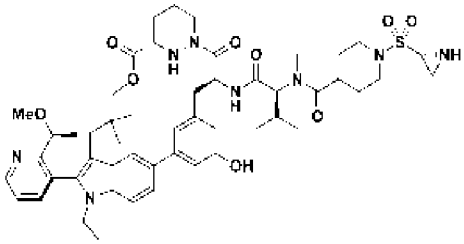
【0350】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。在一些情況下，單個實例編號對應於立體異構物之混合物。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

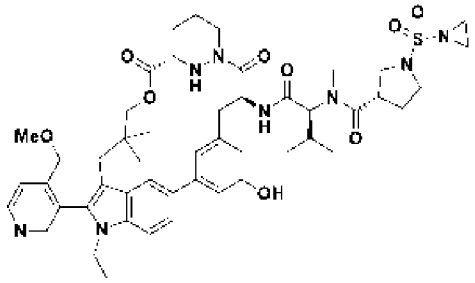
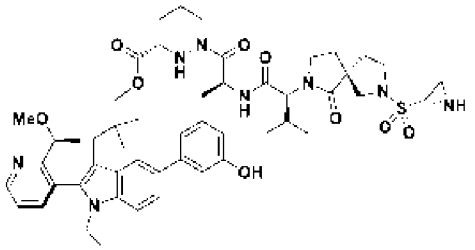
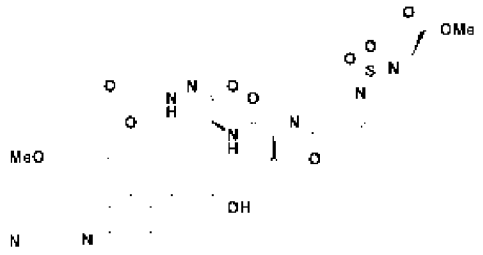
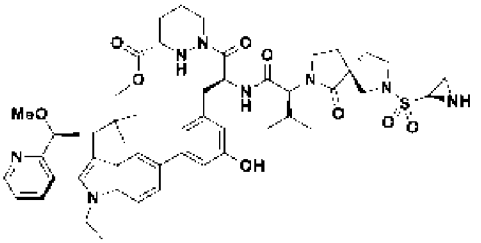
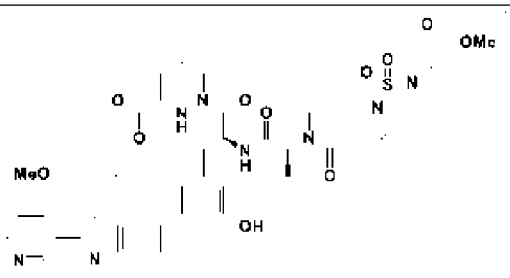
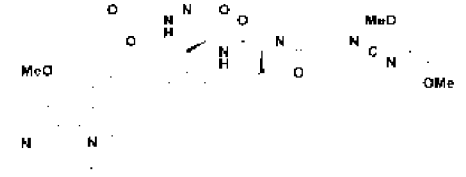
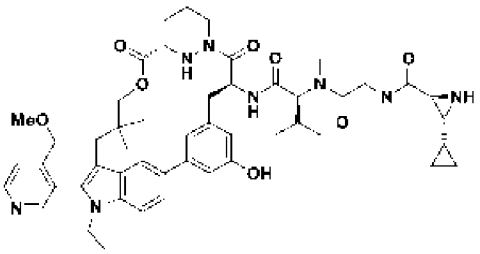
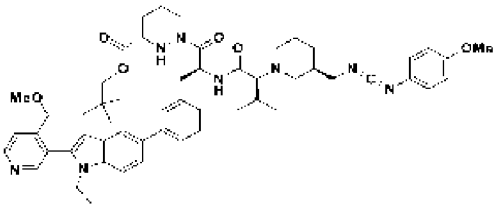
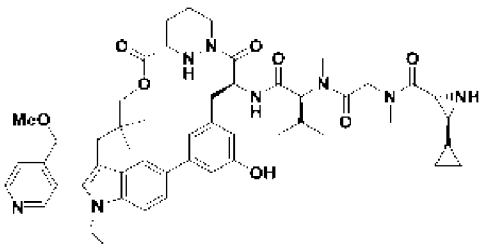
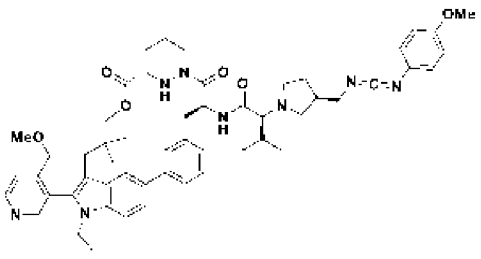
【0351】　在一些實施例中，提供表 C2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 C2，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

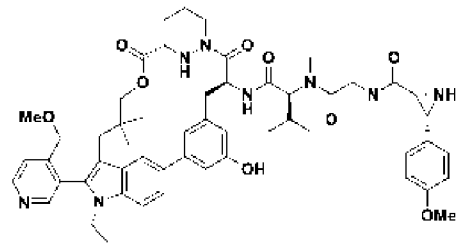
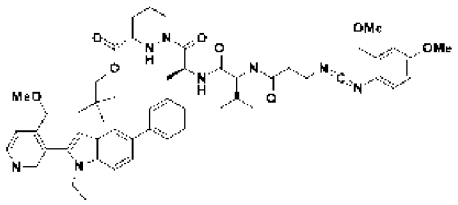
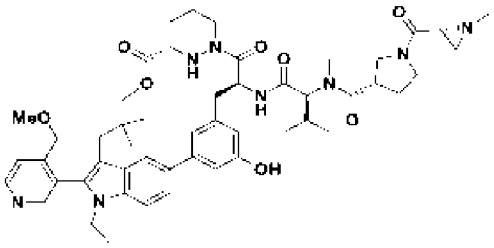
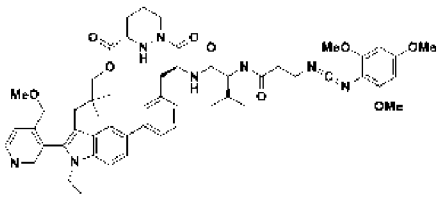
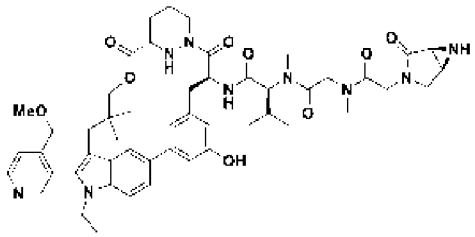
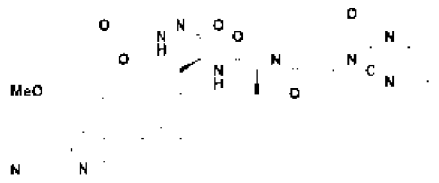
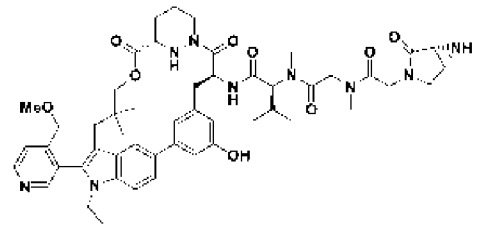
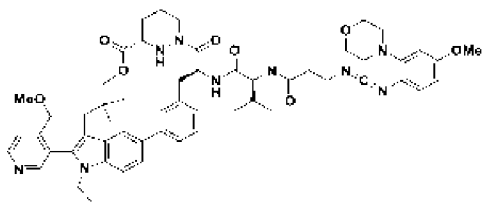
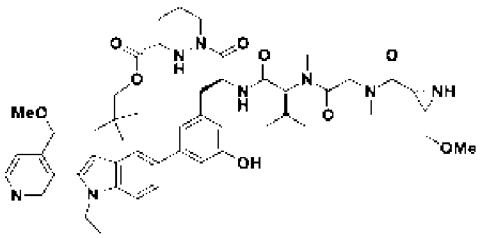
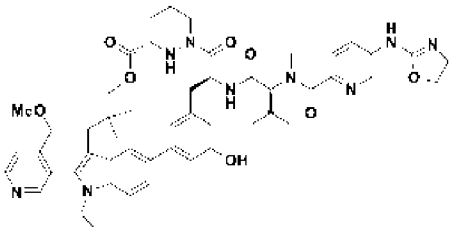
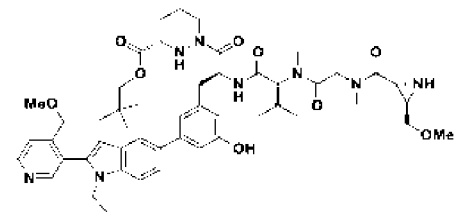
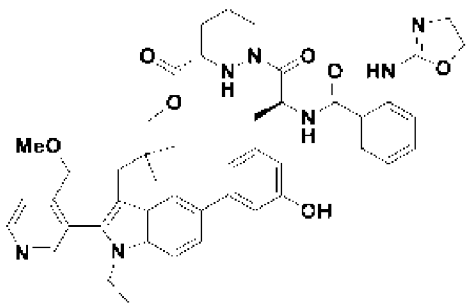
**表 C2：本發明之某些化合物**

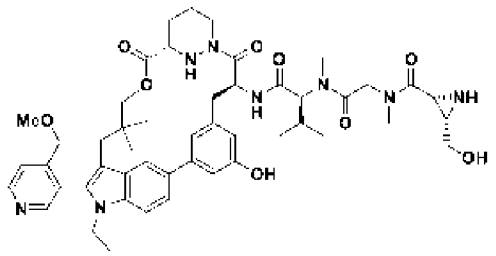
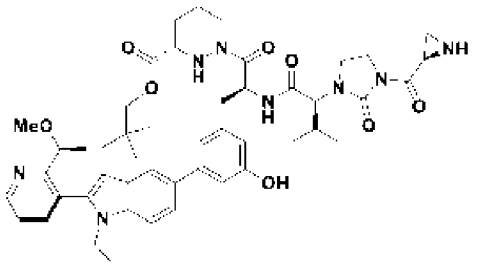
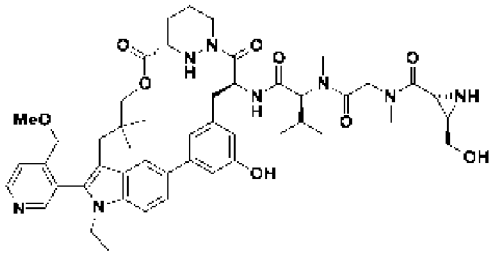
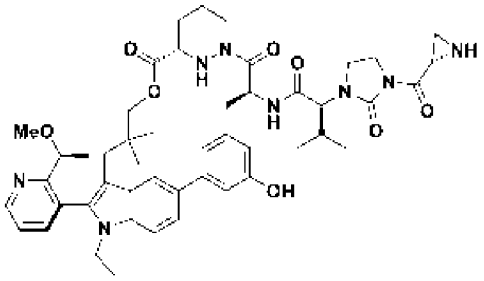
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB5 |  | CB60 |  |
| CB6 |  | CB61 |  |
| CB8 |  | CB62 |  |
| CB9 |  | CB63 |  |
| CB16 |  | CB73 |  |
| CB19 |  | CB74 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB29 |  | CB76 |  |
| CB30 |  | CB78 |  |
| CB31 |  | CB79 |  |
| CB32 |  | CB80 |  |
| CB35 |  | CB83 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB36 |  | CB84 |  |
| CB37 |  | CB87 |  |
| CB38 |  | CB88 |  |
| CB40 |  | CB91 |  |
| CB41 |  | CB92 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB42 |  | CB97 |  |
| CB43 |  | CB98 |  |
| CB44 |  | CB101 |  |
| CB46 |  | CB108 |  |
| CB48 |  | CB109 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB51 |  | CB113 |  |
| CB53 |  | CB116 |  |
| CB54 |  | CB117 |  |
| CB55 |  | CB118 |  |
| CB56 |  | CB119 |  |
| CB57 |  | CB120 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| CB58 |  | CB122 |  |
| CB59 |  | CB123 |  |

【0352】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

【0353】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為前藥或用作前藥，諸如就向細胞或向有需要之個體投與而言。

【0354】　亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0355】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式 CIV 之結構：

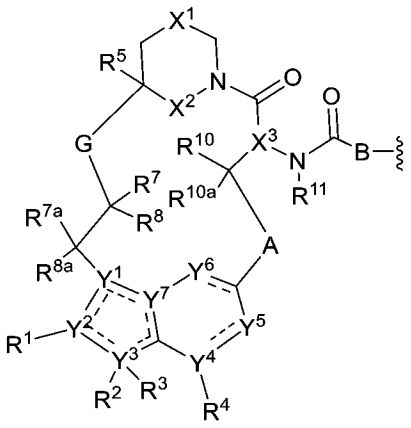
M-L-P

式 CIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 CVa 之結構：



式 CVa

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-或>C=C$R^9R^{9'}$，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、C(O)N(R’)$_2$、S(O)R’、$S(O)_2$R’或

$S(O)_2N(R')_2$；

每一 $R'$ 獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 為 CH、$CH_2$ 或 N；

$Y^6$ 為 C(O)、CH、$CH_2$ 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^2$ 不存在，為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-

$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7a}$及 $R^{8a}$獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基，或與其所連接之碳組合形成羰基；

$R^{7'}$為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基；$R^{8'}$為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$及 $R^{8'}$與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基，或

$R^9$及 L 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^{9'}$為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

$R^{10}$為氫、鹵基、羥基、$C_1$-$C_3$烷氧基或 $C_1$-$C_3$烷基；

$R^{10a}$為氫或鹵基；且

$R^{11}$為氫或 $C_1$-$C_3$烷基。

【0356】　在一些實施例中，結合物具有式 CIV 之結構：

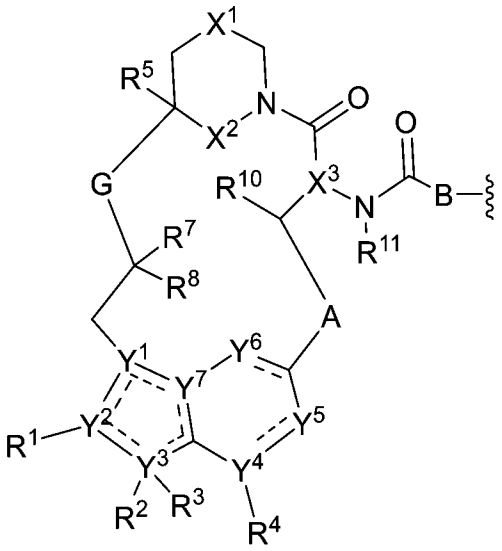
M-L-P

式 CIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 CVb 之結構：



式 CVb

其中虛線表示零個、一個、兩個、三個或四個非毗鄰雙鍵；

A 為-N(H 或 $CH_3$)C(O)-($CH_2$)-，其中胺基氮結合至-CH($R^{10}$)-之碳原子；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-N($R^{11}$)C(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

G 為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烯基；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；-C(O)O-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；-C(O)NH-**C**H($R^6$)-，其中 **C** 結合至-C($R^7R^8$)-；視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；或 3 員至 8 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

$X^3$ 為 N 或 CH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$Y^1$ 為 C、CH 或 N；

$Y^2$、$Y^3$、$Y^4$ 及 $Y^7$ 獨立地為 C 或 N；

$Y^5$ 及 $Y^6$ 獨立地為 CH 或 N；

$R^1$ 為氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^3$ 不存在，或

$R^2$ 及 $R^3$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基；

$R^4$ 不存在，為氫、鹵素、氰基或視情況經 1 至 3 個鹵素取代之甲基；

$R^5$ 為氫、視情況經鹵素取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、氰基、羥基或 $C_1$-$C_4$ 烷氧基、環丙基或環丁基；

$R^6$ 為氫或甲基；$R^7$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基，或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之碳原子組成形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情

況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^8$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之碳原子組合形成 $C=CR^{7'}R^{8'}$；C=N(OH)、C=N(O-$C_1$-$C_3$ 烷基)、C=O、C=S、C=NH、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{7'}$ 為氫、鹵素或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基；$R^{8'}$ 為氫、鹵素、羥基、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基或視情況經取代之 6 員至 10 員芳基，或

$R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 與其所連接之碳原子組合形成視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{10}$ 為氫、羥基、$C_1$-$C_3$ 烷氧基或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

【0357】　在一些實施例中，結合物具有式 CIV 之結構：

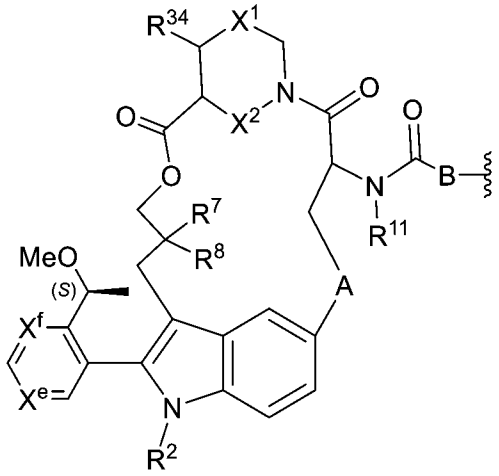
M-L-P

式 CIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 CVc 之結構：



式 CVc

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

$X^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、NR、O 或 $S(O)_n$；

$X^2$ 為 O 或 NH；

n 為 0、1 或 2；

R 為氫、氰基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、C(O)R’、C(O)OR’、$C(O)N(R')_2$、S(O)R’、$S(O)_2R'$或 $S(O)_2N(R')_2$；

每一 R’獨立地為 H 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基；

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH；

$R^2$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基或 3 員至 6 員環烷基；

$R^7$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；

$R^8$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；

$R^{11}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

$R^{34}$ 為氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0358】　在一些實施例中，結合物具有式 CIV 之結構：

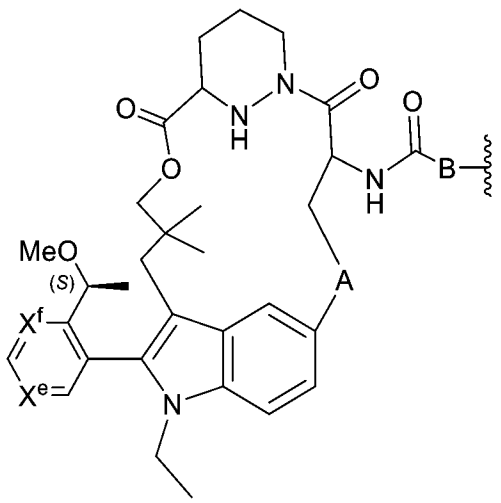
M-L-P

式 CIV

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 CVd 之結構：




式 CVd

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基或苯酚)或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；

B 為-CH($R^9$)-，其中碳結合至-NHC(O)-之羰基碳；視情況經取代之 3 員至 6 員伸

環烷基；視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基；視情況經取代之 6 員伸芳基；或 5 員至 6 員伸雜芳基；

L 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、氮雜環丙烷、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、環氧基、噁唑鎓或烯糖；

$R^9$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

$X^e$ 及 $X^f$ 獨立地為 N 或 CH。

【0359】　在式 CI 及其子式之一些實施例中，$X^e$ 為 N 且 $X^f$ 為 CH。在一些實施例中，$X^e$ 為 CH 且 $X^f$ 為 N。

【0360】　在式 CIV 結合物之一些實施例中，連接體具有式 CII 之結構：

$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 CII

其中 $A^1$ 為連接體與 B 之間的鍵；$A^2$ 為 P 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；$R^N$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或 1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經

取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-連接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。在本發明之結合物之一些實施例中，連接體經由與單價有機部分之胺基酸殘基的羧基之鍵而結合至單價有機部分。

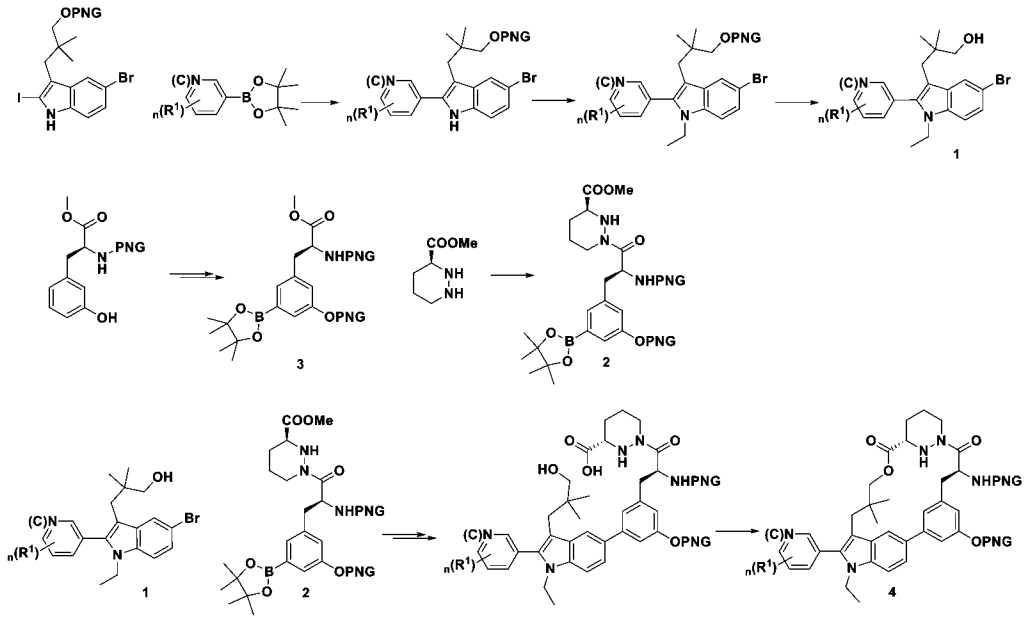
【0361】 在式 CIV 結合物之一些實施例中，單價有機部分為蛋白質。在一些實施例中，蛋白質為 Ras 蛋白。在一些實施例中，Ras 蛋白為 K-Ras G12D 或 K-Ras G13D。

【0362】 本文所闡述之化合物可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0363】 本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)以下方案及 WO 2021/091967 中所闡述之彼等方法。

【0364】 本文中表 C1 之化合物係使用本文所揭示之方法製備，或使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。表 C2 之化合物可使用本文所揭示之方法製備，或可使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

**方案 C1.** 大環酯之一般合成

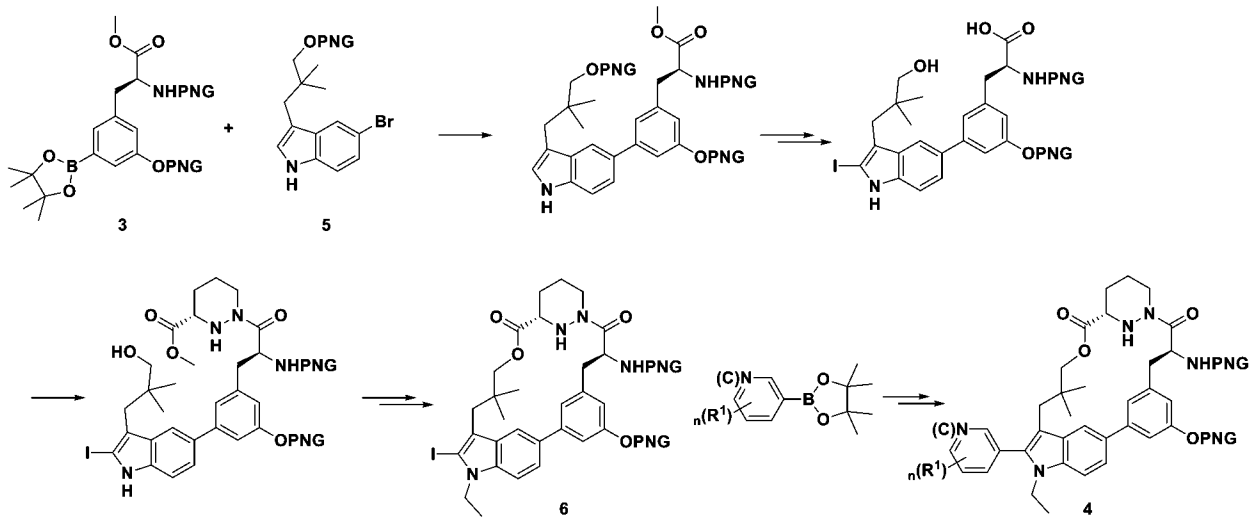


【0365】　方案 C1 中概述大環酯之一般合成。經適當取代之芳基-3-(5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以三步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化及去保護反應。

【0366】　胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)可以三步製備，包括保護、銥觸媒介導之硼基化及與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合。

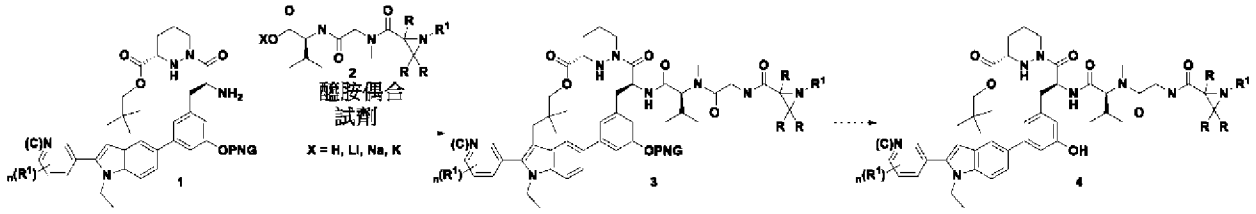
【0367】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)與芳基-3-(5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**4**)。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(CI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用下文某些方案中及本文實例部分中所例示之方法。

**方案 C2.** 大環酯之替代性一般合成



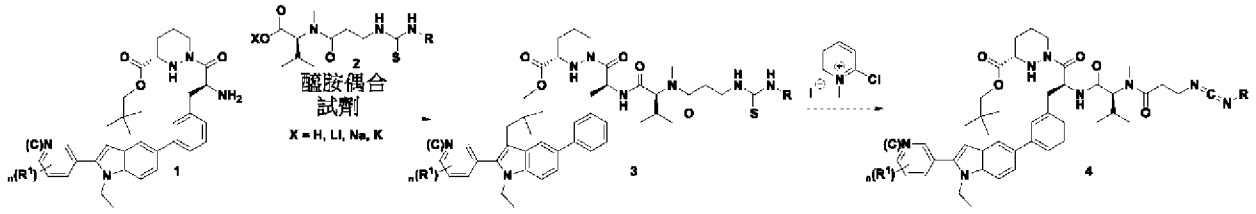
【0368】　或者，大環酯可如方案 C2 中所闡述來製備。經適當保護之溴-吲哚基(**5**)可在 Pd 觸媒存在下與硼酸酯(**3**)偶合，之後進行碘化、去保護及酯水解。隨後與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合，之後進行水解及大環內酯化可產生碘中間體(**6**)。在 Pd 觸媒存在下與經適當取代之硼酸酯偶合可產生完全保護之大環(**4**)。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(CI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用下文某些方案中及本文實例部分中所例示之方法。

**方案 C3.** 含氮雜環丙烷大環之一般合成



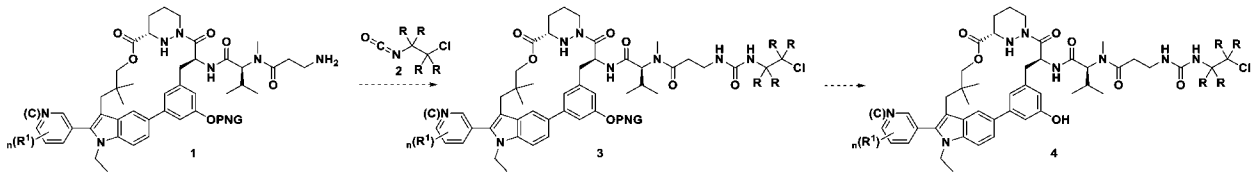
【0369】　如方案 C3 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當胺(**1**)與含氮雜環丙烷之羧酸(**2**)在標準醯胺偶合試劑存在下反應，若 $R^1$ 為保護基團，則之後使氮雜環丙烷去保護，且必要時使酚去保護，以產生最終化合物(**4**)。

**方案 C4.** 含碳化二亞胺大環之一般合成



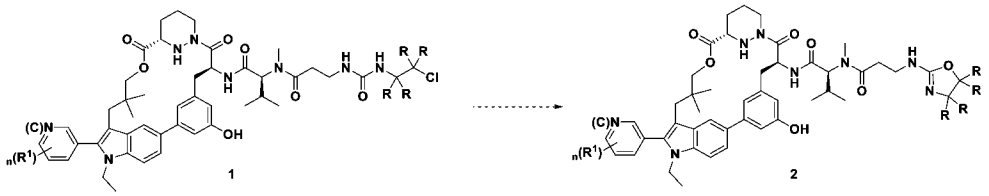
【0370】　如方案 C4 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當胺(**1**)與含硫脲之羧酸(**2**)在標準醯胺偶合試劑存在下反應，之後在碘化 2-氯-1-甲基吡啶-1-鎓存在下將硫脲(**3**)轉化成碳化二亞胺(**4**)。

**方案 C5.** 含氯乙基脲大環之一般合成



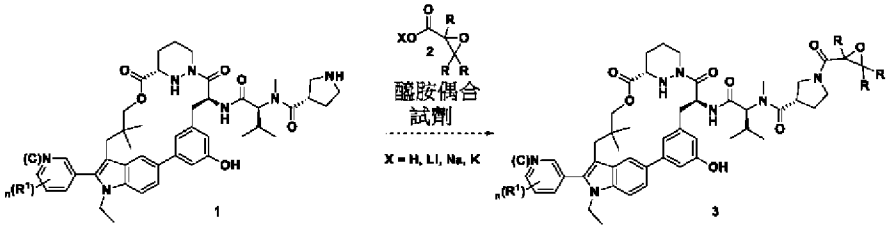
【0371】　如方案 C5 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當胺(**1**)與異氰酸酯(**2**)在鹼性條件下反應，必要時之後使酚去保護，以產生最終化合物(**4**)。

**方案 C6.** 含胺基噁唑啉大環之一般合成



【0372】　如方案 C6 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當氯乙基脲(**1**)在升高溫度下環化，以產生最終化合物(**2**)。

**方案 C7.** 含環氧基大環之一般合成

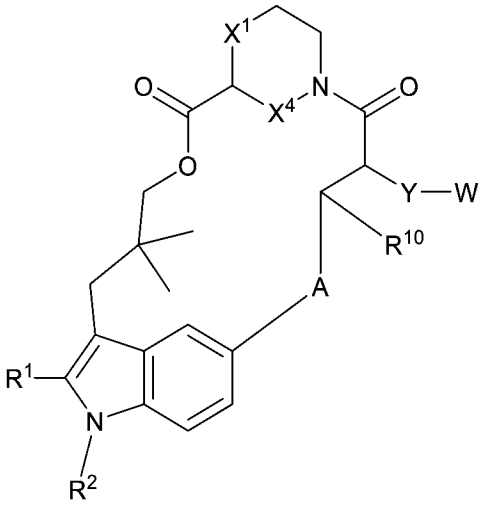



【0373】　如方案 C7 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當胺(**1**)與含環氧基之羧酸(**2**)在標準醯胺偶合試劑存在下反應，以產生最終化合物(**3**)。

【0374】　另外，本揭示案之化合物可使用 WO 2021/091967 中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於) WO 2021/091967 中所闡述之

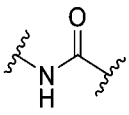
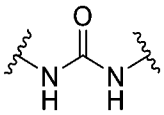
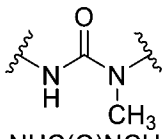
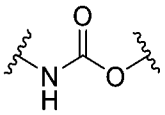
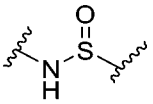
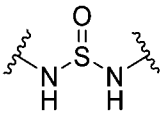
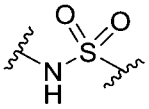
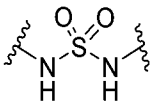
彼等方法。舉例而言，熟習此項技術者將能夠將式(CI)化合物之期望-B-L-W 基團(其中 B、L 及 W 定義於本文中)裝載至大環酯中，包括藉由使用上文某些方案中及本文實例部分中所例示之方法。

【0375】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 DIa 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 DIa

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基、視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烯基；

Y 為  -NHC(O)- 、  -NHC(O)NH- 、  -NHC(O)NCH$_3$- 、  -NHC(O)O- 、  -NHC(S)- 、  -NHC(S)NH- 、   -NHS(O)$_2$- 或 -NHS(O)$_2$NH- ；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

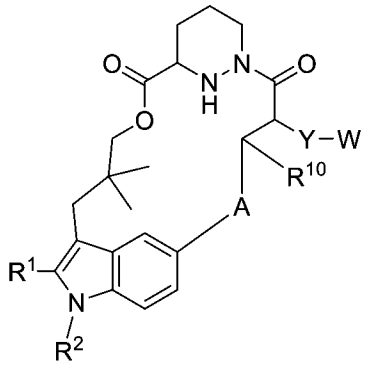
$X^1$ 及 $X^4$ 各自獨立地為 $CH_2$ 或 NH；

$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 15 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

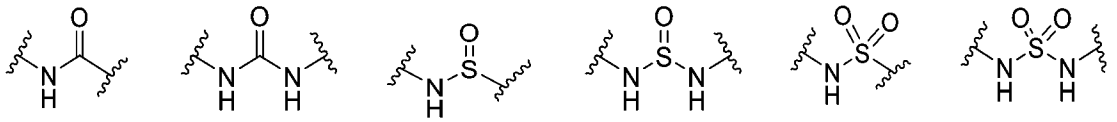
$R^{10}$ 為氫、羥基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。

【0376】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIa-2 之結構：



式 DIa-2

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基；



Y 為 -NHC(O)- 、-NHC(O)NH- 、 -NHC(S)- 、-NHC(S)NH- 、 $-NHS(O)_2-$ 或 $-NHS(O)_2NH-$ ；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代

之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

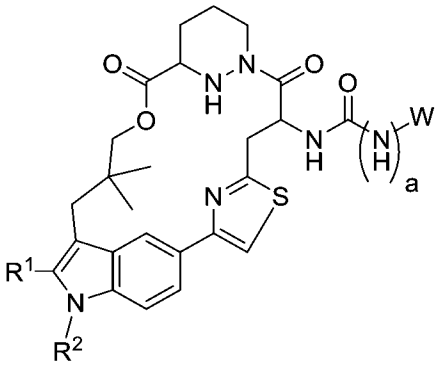
$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且 $R^{10}$ 為氫或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基。在一些實施例中，$R^{10}$ 為氫。

【0377】 在式 DIa 及其子式之一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$ 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶。

【0378】 在式 DIa 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之噻唑、視情況經取代之三唑、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之吡啶或視情況經取代之苯基。在一些實施例中，A 為視情況經取代之噻唑、視情況經取代之三唑、視情況經取代之嗎啉基或苯基。在一些實施例中，A 不為視情況經取代之苯基或苯并咪唑。在一些實施例中，A 不為羥基苯基。

【0379】 在式 DIa 及其子式之一些實施例中，Y 為-NHC(O)-或-NHC(O)NH-。

【0380】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa 之結構：



式 DIIa，

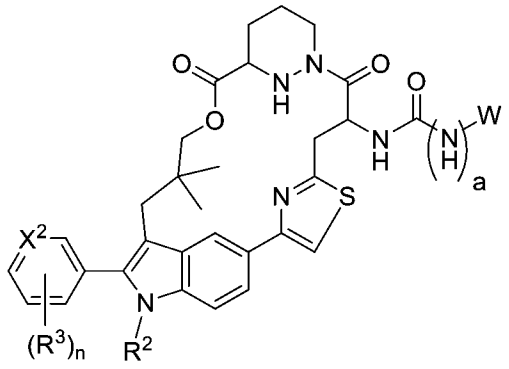
其中 W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 15 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

a 為 0 或 1。

【0381】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-1 之結構：



式 DIIa-1，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

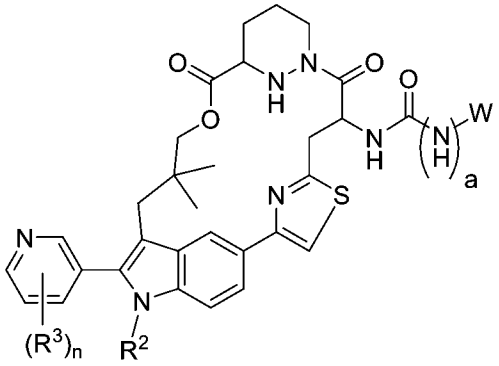
$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0382】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-2 之結構：



式 DIIa-2，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

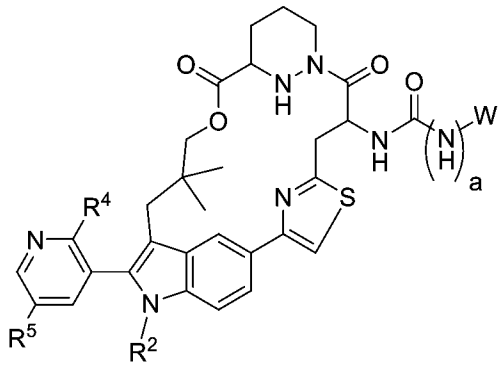
$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7

員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0383】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-3 之結構：



式 DIIa-3，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

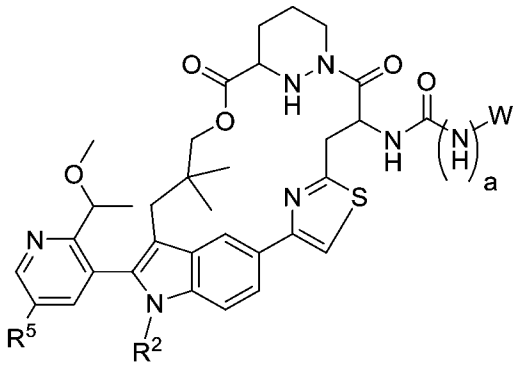
$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

$R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代

之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0384】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-4 之結構：



式 DIIa-4，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

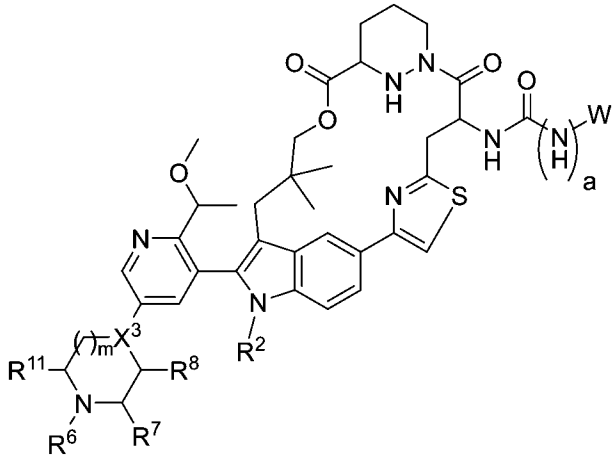
$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

$R^5$ 為鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員

芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0385】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-5 之結構：



式 DIIa-5，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

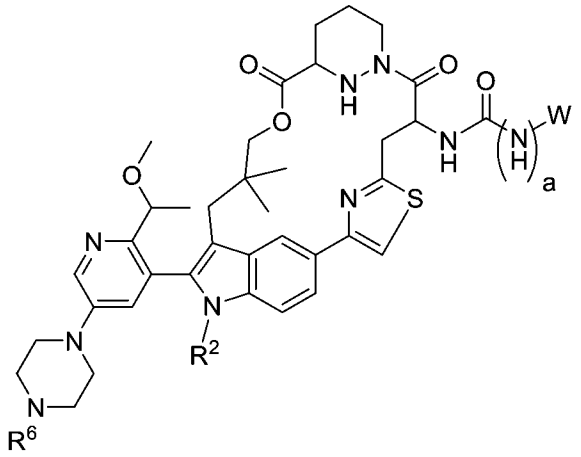
$R^6$、$R^7$、$R^8$及 $R^{11}$各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$及$R^7$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員環烷基或視情況經取代之3員至8員雜環烷基；或

$R^7$及$R^8$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員雜環烷基；或

$R^7$及$R^{11}$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之4員至8員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$為N。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，$R^{11}$為H。在一些實施例中，$X^3$為N，m為1，且$R^{11}$為H。

【0386】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式DIIa-6之結構：



式DIIa-6，

其中a為0或1；

W為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之3員至10員雜環烷基、視情況經取代之3員至10員環烷基、視情況經取代之6員至10員芳基或視情況經取代之5員至10員雜芳基；

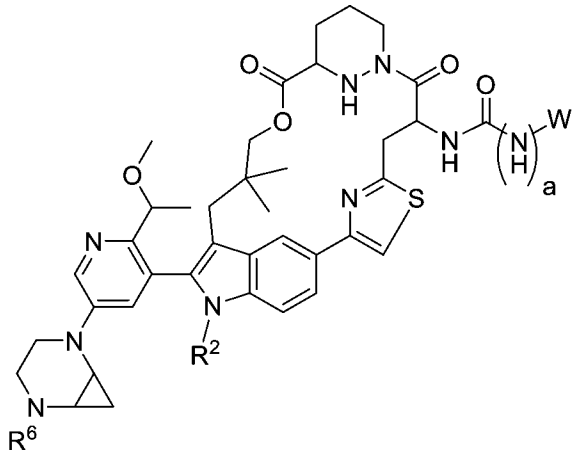
$X^2$為N或CH；

$R^2$為氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之$C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之3員至6員環烷基、視情況經取代之3員至7員雜環烷基、視情況經取代之6員芳基、視情況經取代之5員或6員雜芳基；且

$R^6$為氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經

取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0387】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-7 之結構：



式 DIIa-7，

其中 a 為 0 或 1；

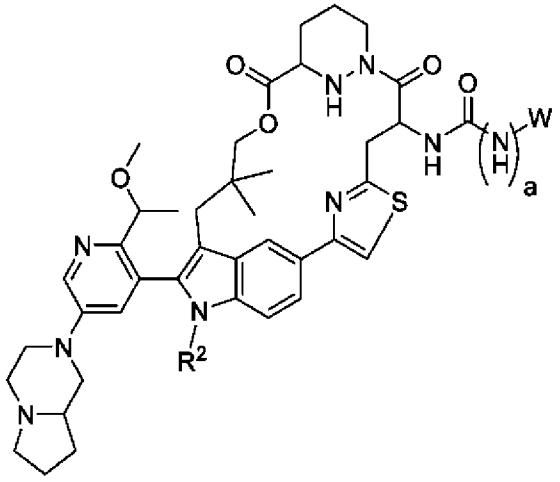
W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^2$ 為 N 或 CH；

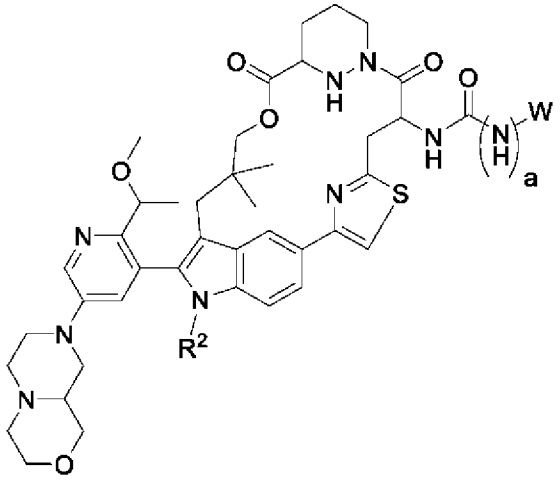
$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且 $R^6$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0388】　在一些實施例(例如式 DIIa-6 或 DIIa-7 中之任一者之一些實施例)中，$R^6$ 為甲基。

【0389】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIa-8 或式 DIIa-9 之結構：



式DIIa-8，



式DIIa-9，

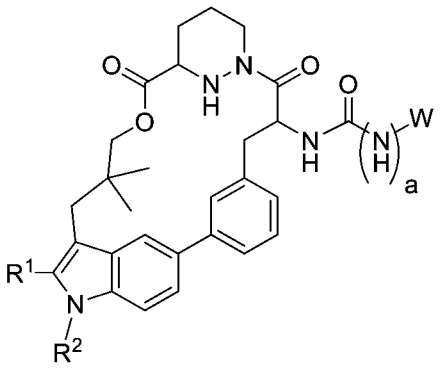
其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^2$ 為 N 或 CH；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基。

【0390】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa 之結構：



式 DIIIa，

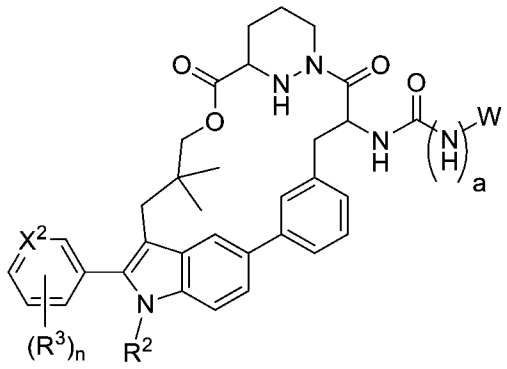
其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 15 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基。

【0391】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-1 之結構：



式 DIIIa-1，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

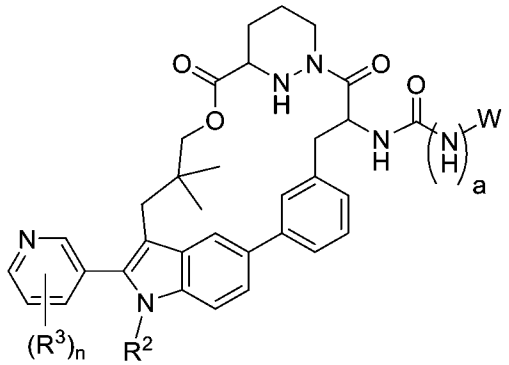
$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0392】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-2 之結構：



式 DIIIa-2，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10

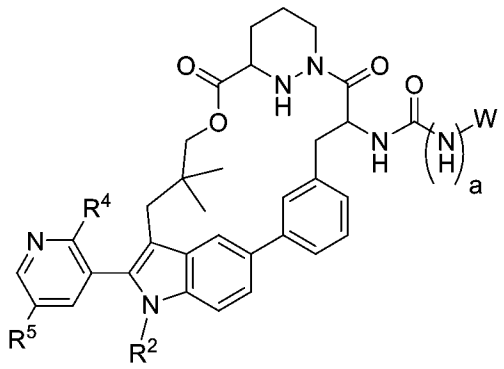
員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0393】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-3 之結構：



式 DIIIa-3，

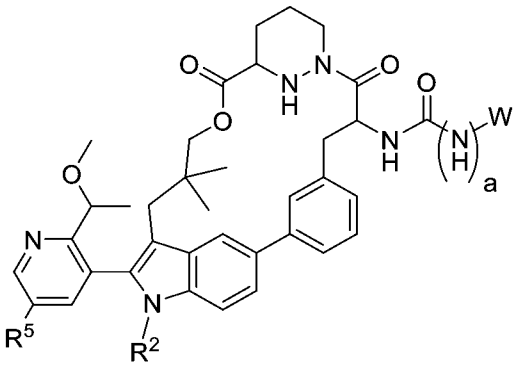
其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取

代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；$R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0394】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-4 之結構：



式 DIIIa-4，

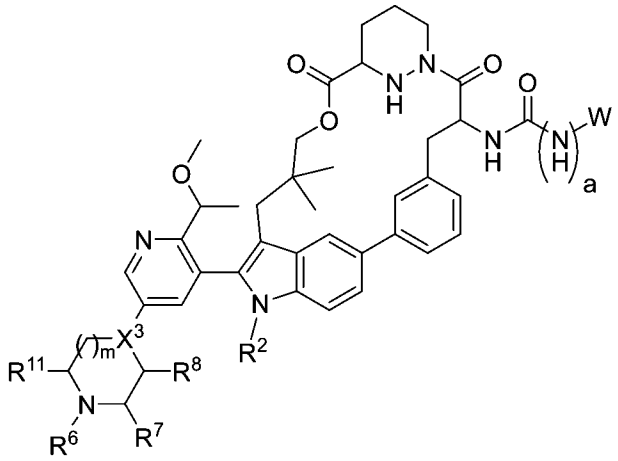
其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且 $R^5$ 為鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員

環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0395】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-5 之結構：



式 DIIIa-5，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10

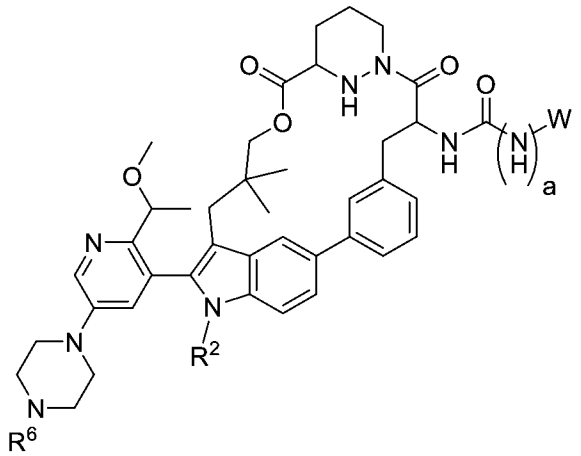
員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0396】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-6 之結構：



式 DIIIa-6，

其中 a 為 0 或 1；

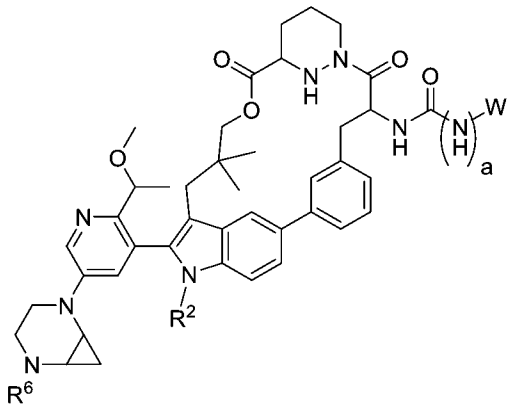
W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

$R^6$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經

取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0397】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-7 之結構：



式 DIIIa-7，

其中 a 為 0 或 1；

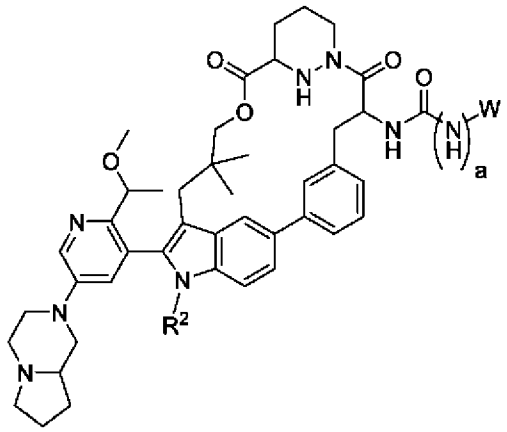
W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

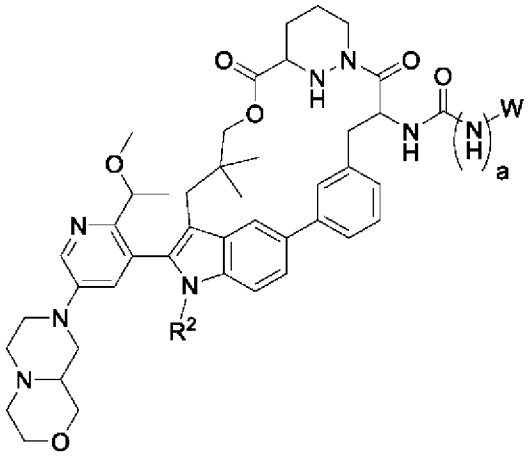
$R^6$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0398】 在一些實施例(例如式 DIIIa-6 或 DIIIa-7 中之任一者之一些實施例)中，$R^6$ 為甲基。

【0399】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIIIa-8 或式 DIIIa-9 之結構：



式 DIIIa-8，



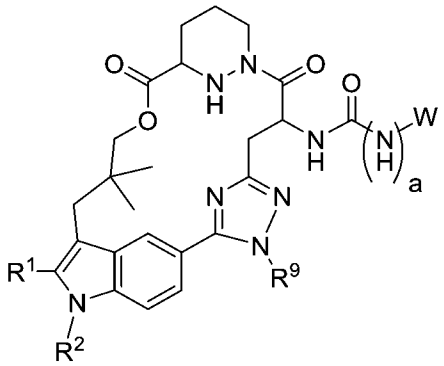
式 DIIIa-9，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基。

【0400】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa 之結構：



式 DIVa，

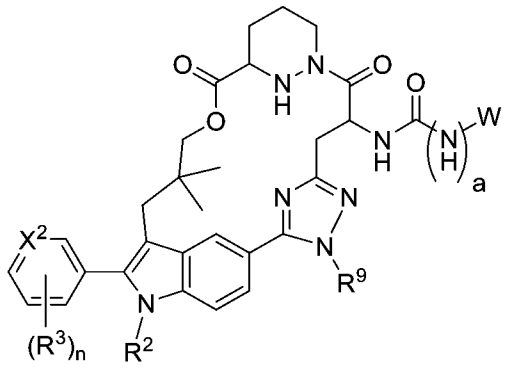
其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基或視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；且

a 為 0 或 1。

【0401】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-1 之結構：



式 DIVa-1，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^2$ 為 N 或 CH；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

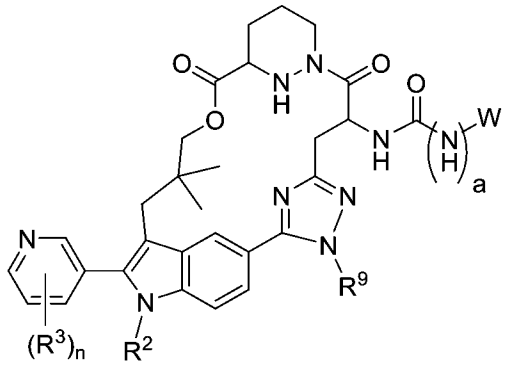
每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯

胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0402】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-2 之結構：



式 DIVa-2，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

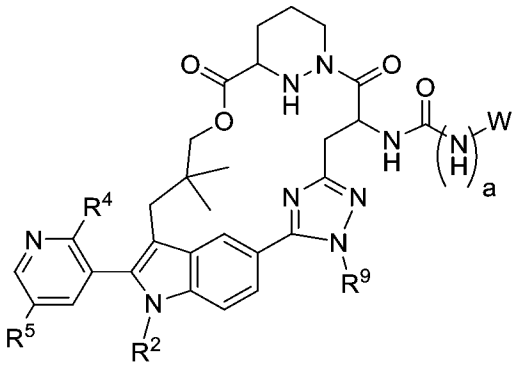
每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3

員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

n 為 1 至 4 之整數。

【0403】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-3 之結構：



式 DIVa-3，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

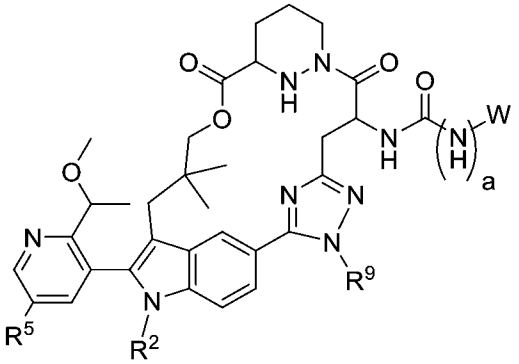
$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經

取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0404】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-4 之結構：



式 DIVa-4，

其中 a 為 0 或 1；

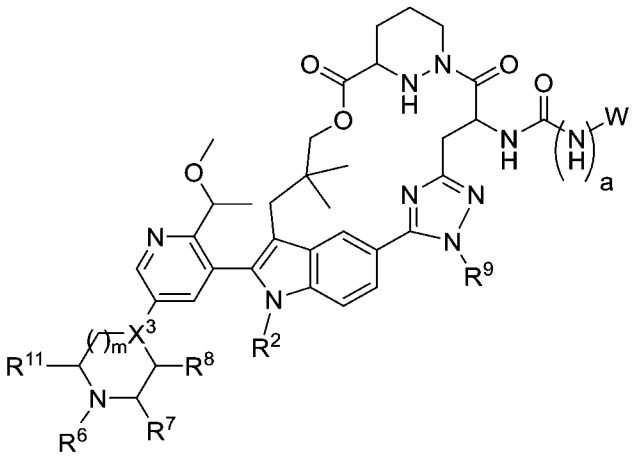
W 為氫、$C_1$-$C_4$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$烷基；且

$R^5$ 為鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0405】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-5 之結構：



式 DIVa-5，

其中 a 為 0 或 1；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

$R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；

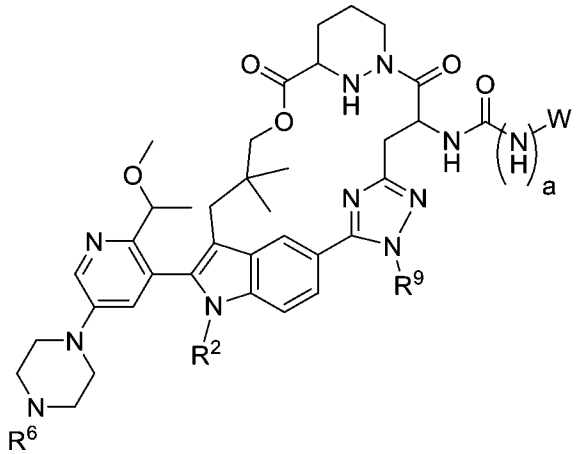
$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

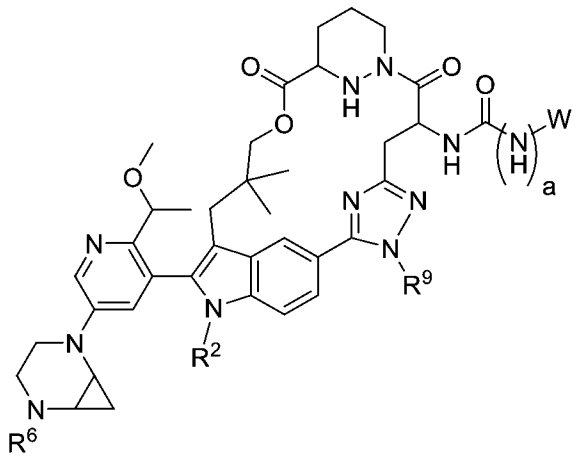
$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0406】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-6 之結構：



式 DIVa-6，

【0407】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIVa-7 之結構：

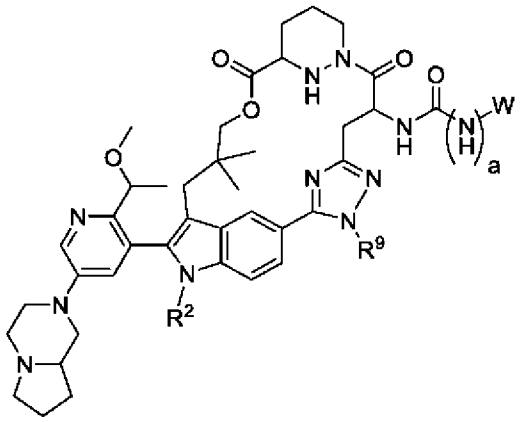


式 DIVa-7。

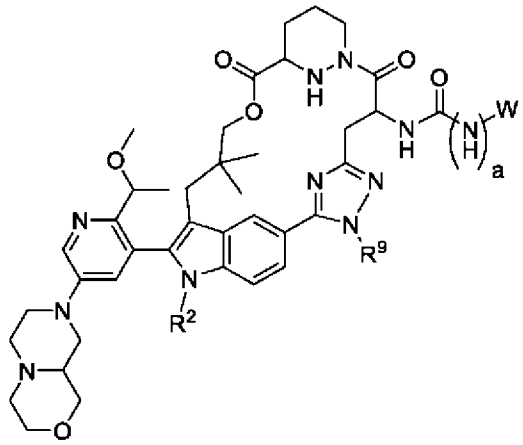
【0408】 在一些實施例(例如式 DIVa-6 或 DIVa-7 中之任一者之一些實施例)中，$R^6$ 為甲基。

【0409】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式

DIVa-8 或式 DIVa-9 之結構：



式DIVa-8，

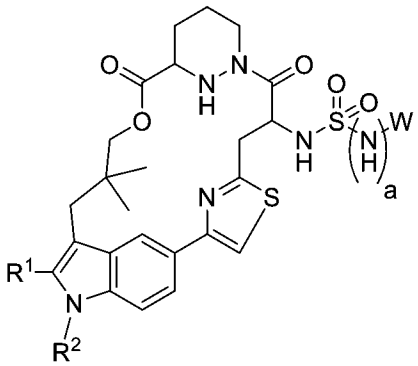


式DIVa-9。

【0410】　在一些實施例(例如式 DIVa、DIVa-1、DIVa-2、DIVa-3、DIVa-4、DIVa-5、DIVa-6、DIVa-7、DIVa-8 或 DIVa-9 中之任一者之一些實施例)中，$R^9$為甲基。

【0411】　在一些實施例中，Y 為-NHS(O)$_2$-或-NHS(O)$_2$NH-。

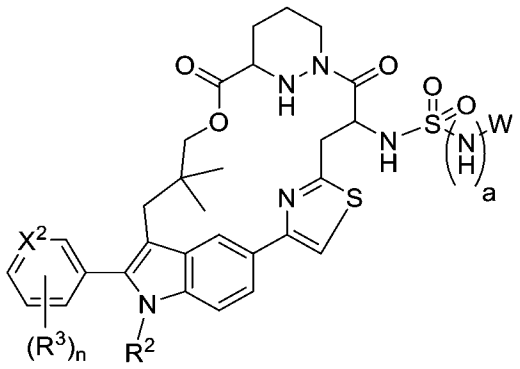
【0412】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa 之結構：



式 DVa，

其中 a 為 0 或 1。

【0413】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa-1 之結構：



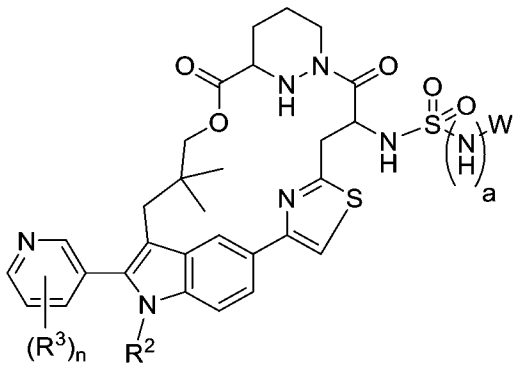
式 DVa-1，

其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

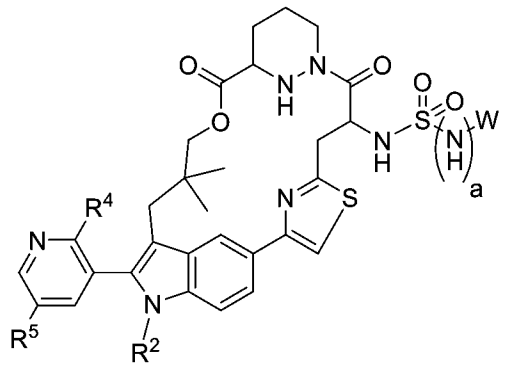
n 為 1 至 4 之整數。

【0414】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa-2 之結構：



式 DVa-2。

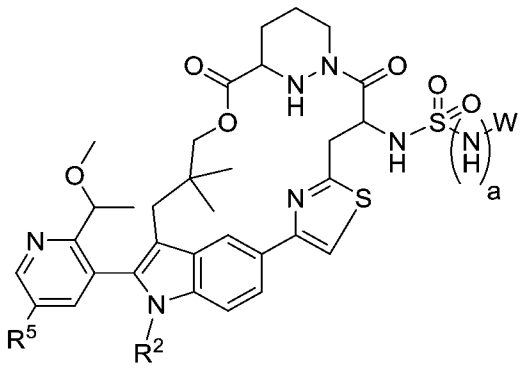
【0415】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa-3 之結構：



式 DVa-3，

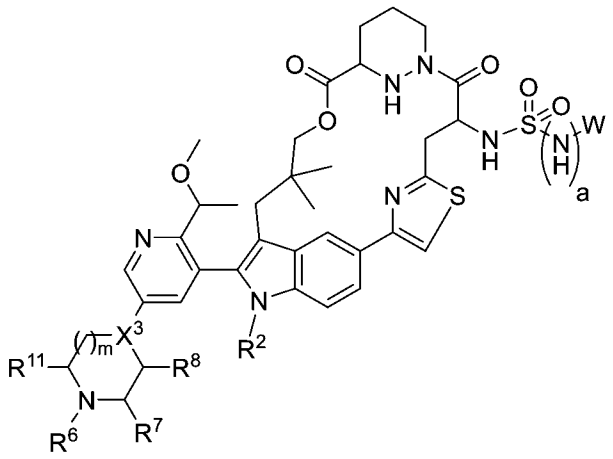
其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0416】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa-4 之結構：



式 DVa-4。

【0417】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVa-5 之結構：



式 DVa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

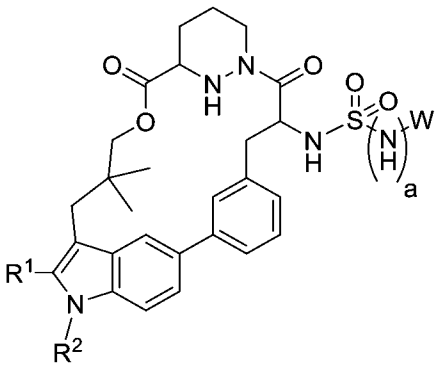
$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

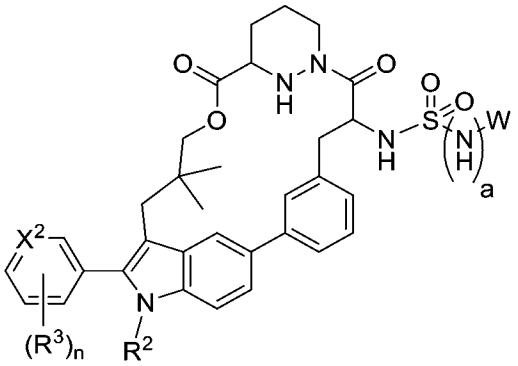
【0418】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa 之結構：



式 DVIa，

其中 a 為 0 或 1。

【0419】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa-1 之結構：



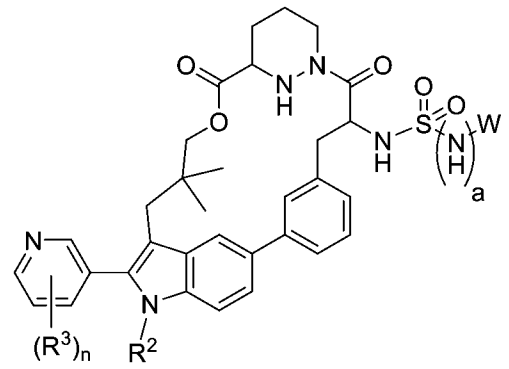
式 DVIa-1，

其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

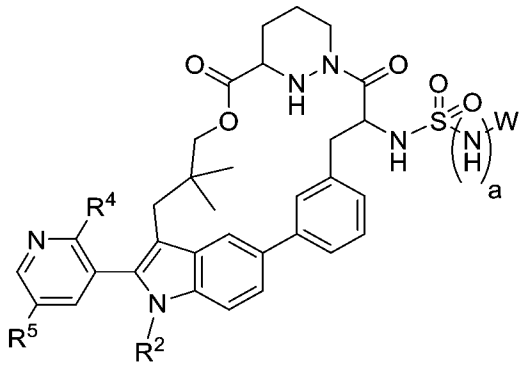
n 為 1 至 4 之整數。

【0420】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa-2 之結構：



式 DVIa-2。

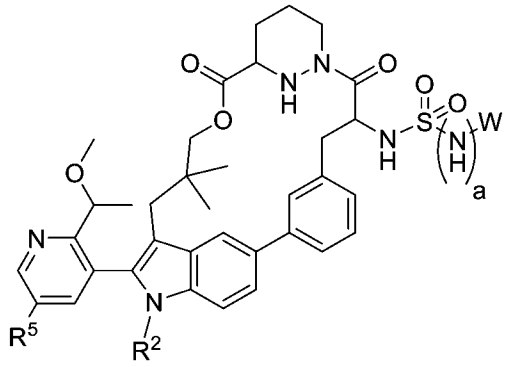
【0421】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa-3 之結構：



式 DVIa-3，

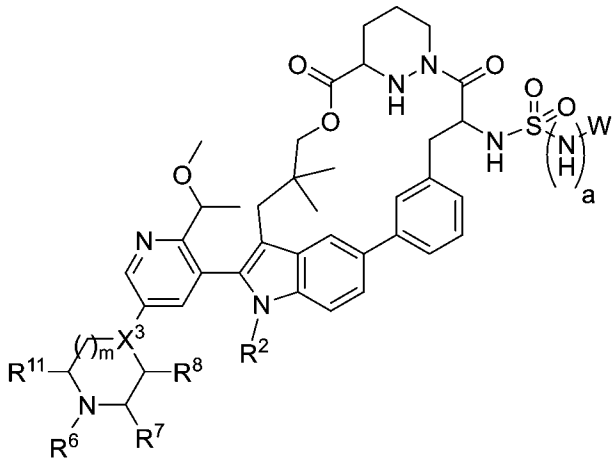
其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0422】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa-4 之結構：



式 DVIa-4。

【0423】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIa-5 之結構：



式 DVIa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

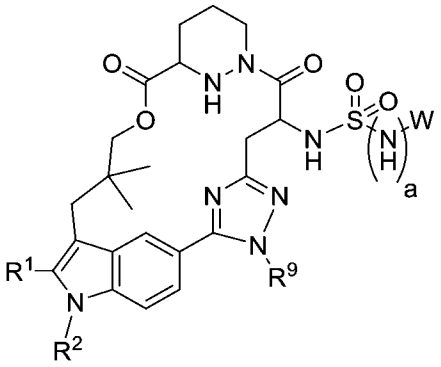
$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0424】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIa 之結構：

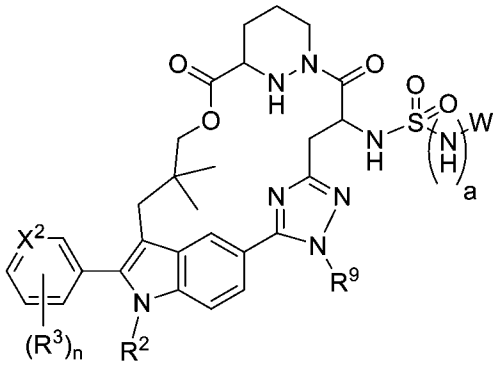


式 DVIIa，

其中 $R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

a 為 0 或 1。

【0425】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIa-1 之結構：



式 DVIIa-1，

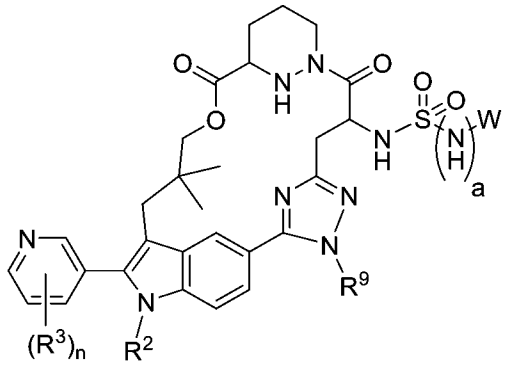
其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3

員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

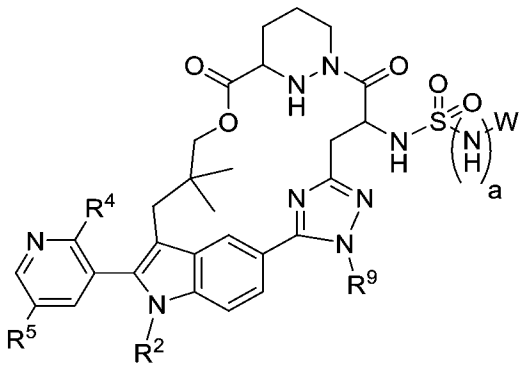
n 為 1 至 4 之整數。

【0426】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIa-2 之結構：



式 DVIIa-2。

【0427】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIa-3 之結構：

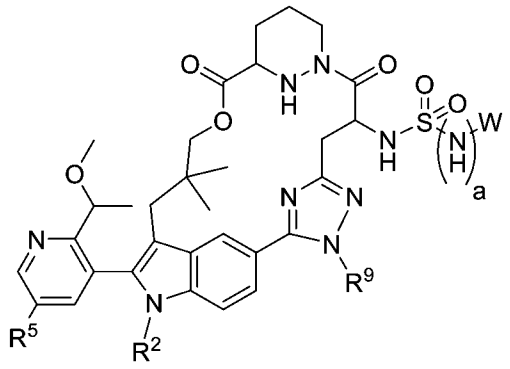


式 DVIIa-3，

其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

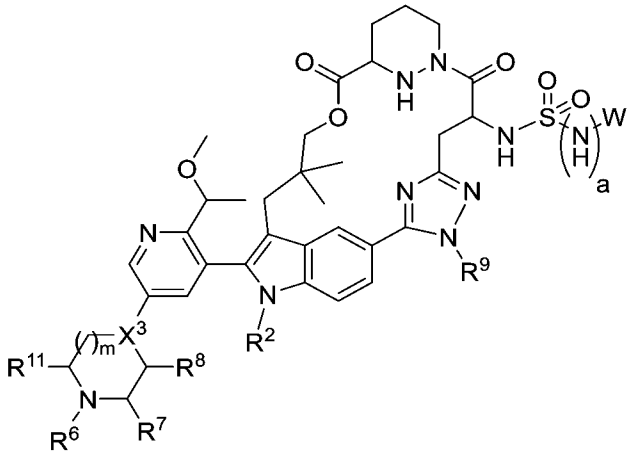
【0428】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式

DVIIa-4 之結構：



式 DVIIa-4。

【0429】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIa-5 之結構：



式 DVIIa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

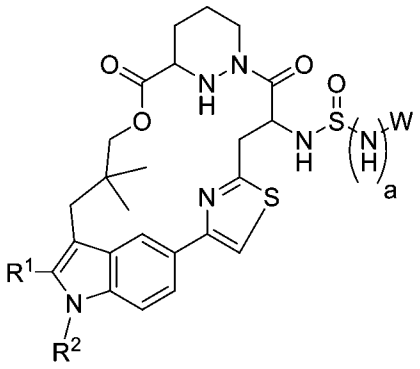
$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或 $R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0430】　在一些實施例(例如式 DVIIa、DVIIa-1、DVIIa-2、DVIIa-3、DVIIa-4 或 DVIIa-5 中之任一者之一些實施例)中，$R^9$ 為甲基。

【0431】　在一些實施例中，Y 為-NHS(O)-或-NHS(O)NH-。

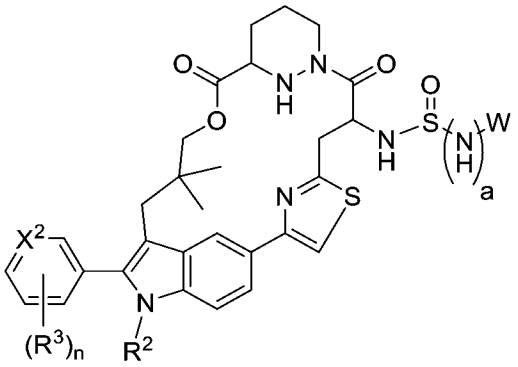
【0432】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIIa 之結構：



式 DVIIIa，

其中 a 為 0 或 1。

【0433】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 VIIIa-1 之結構：



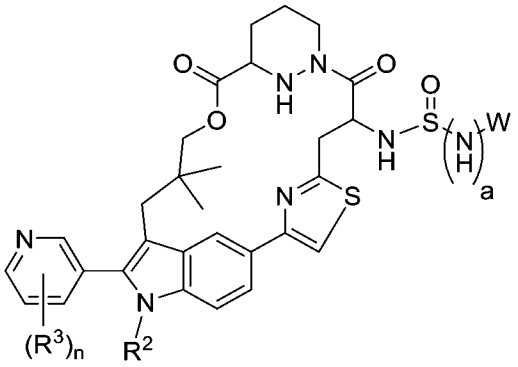
式 DVIIIa-1，

其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

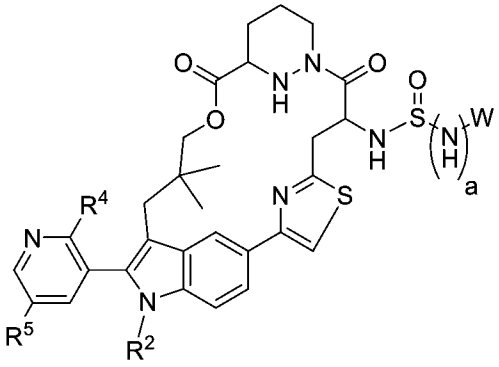
n 為 1 至 4 之整數。

【0434】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIIa-2 之結構：



式 DVIIIa-2。

【0435】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIIa-3 之結構：

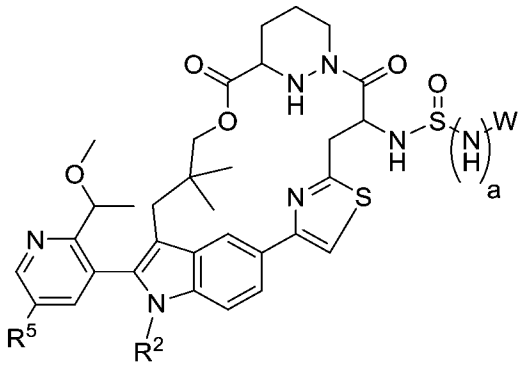


式 DVIIIa-3，

其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經

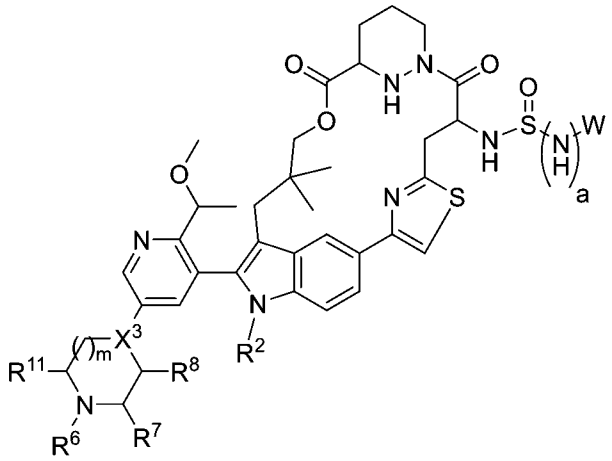
取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0436】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIIa-4 之結構：



式 DVIIIa-4。

【0437】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DVIIIa-5 之結構：



式 DVIIIa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10

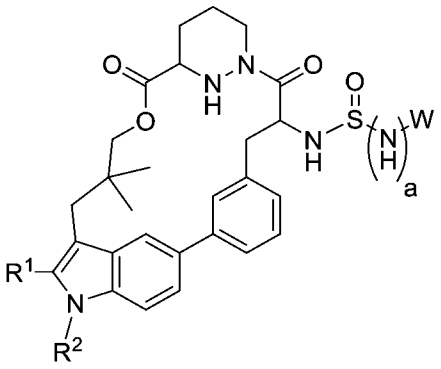
員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

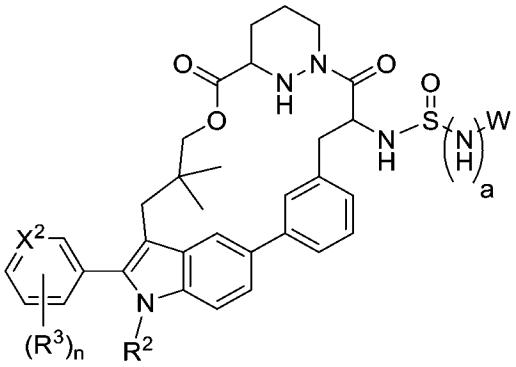
【0438】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa 之結構：



式 DIXa，

其中 a 為 0 或 1。

【0439】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa-1 之結構：



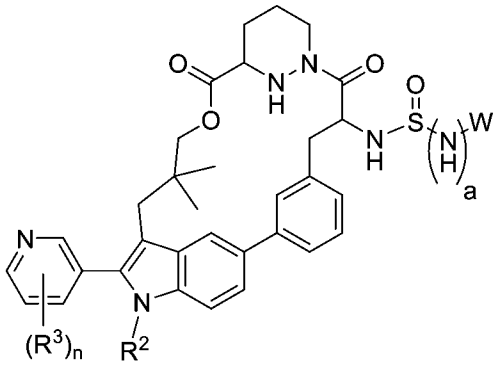
式 DIXa-1，

其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

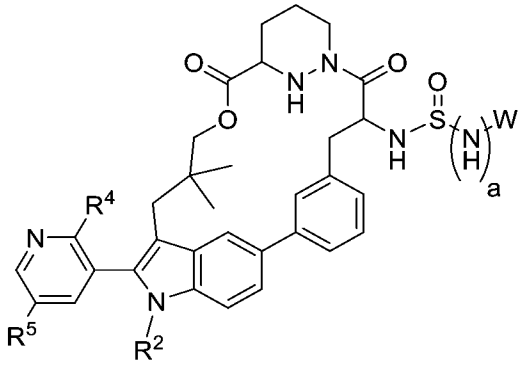
n 為 1 至 4 之整數。

【0440】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa-2 之結構：



式 DIXa-2。

【0441】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa-3 之結構：

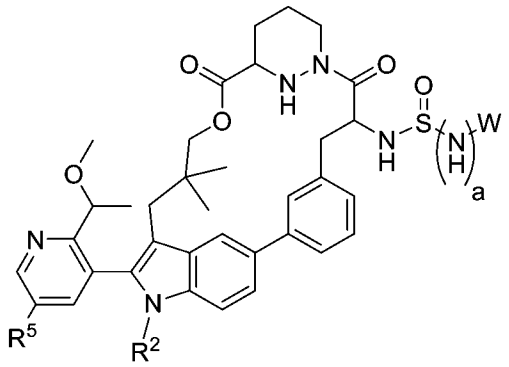


式 DIXa-3，

其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經

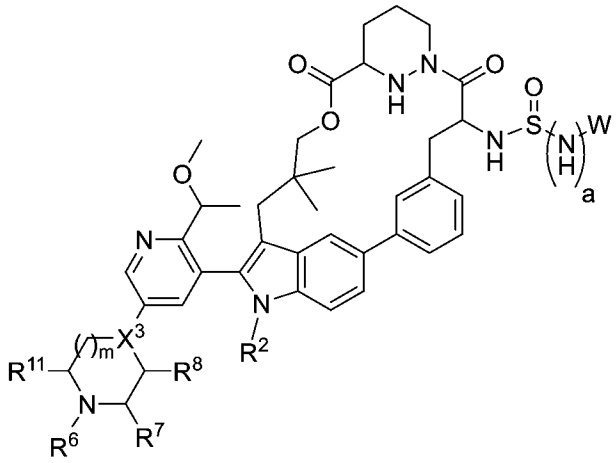
取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0442】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa-4 之結構：



式 DIXa-4。

【0443】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIXa-5 之結構：



式 DIXa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10

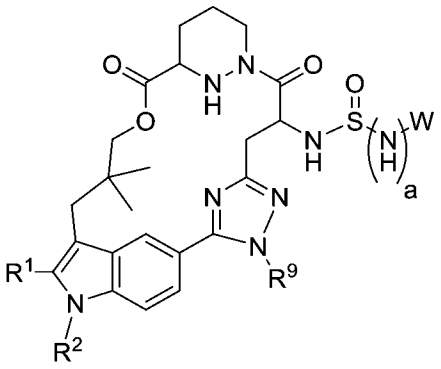
員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0444】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa 之結構：

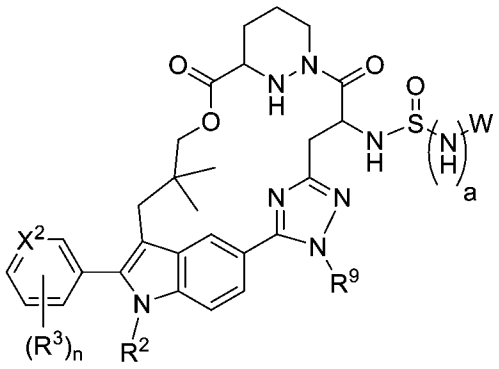


式 DXa，

其中 $R^9$ 為 H 或 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

a 為 0 或 1。

【0445】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa-1 之結構：



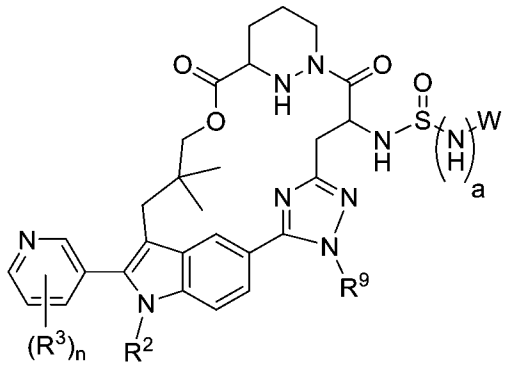
式 DXa-1，

其中 $X^2$ 為 N 或 CH；

每一 $R^3$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；且

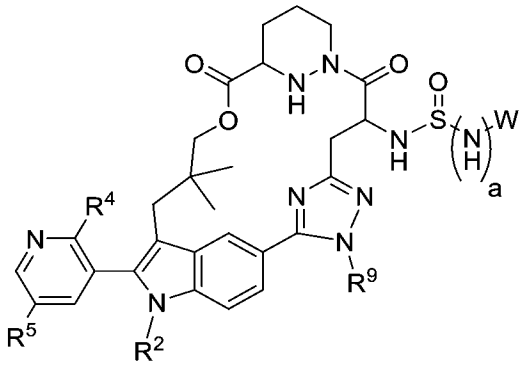
n 為 1 至 4 之整數。

【0446】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa-2 之結構：



式 DXa-2。

【0447】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa-3 之結構：

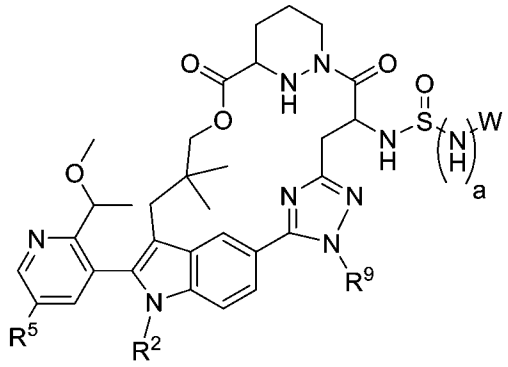


式 DXa-3，

其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、視情況經取代之胺、視情況經取代之醯胺基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視

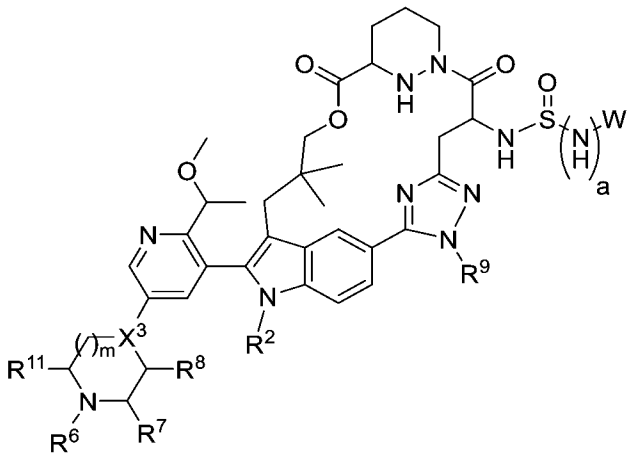
情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 11 員雜環烷基(例如視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基)、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

【0448】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa-4 之結構：



式 DXa-4。

【0449】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DXa-5 之結構：



式 DXa-5，

其中 $X^3$ 為 N 或 CH；

m 為 1 或 2；

$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至

6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^7$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

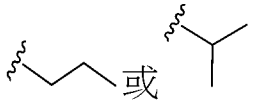
$R^7$ 及 $R^{11}$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 4 員至 8 員雜環烷基。在一些實施例中，$X^3$ 為 N。在一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，$R^{11}$ 為氫。在一些實施例中，$X^3$ 為 N，m 為 1，且 $R^{11}$ 為 H。

【0450】 在一些實施例(例如式 DXa、DXa-1、DXa-2、DXa-3、DXa-4 或 DXa-5 中之任一者之一些實施例)中，$R^9$ 為甲基。

【0451】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，a 為 0。在式 DIa 或其子式之一些實施例中，a 為 0。

【0452】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基。在一些實施例中，$R^2$ 選自-$CH_2CH_3$ 或-$CH_2CF_3$。

【0453】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為 $C_1$-$C_4$ 烷基。在一些實施例中，W 為：



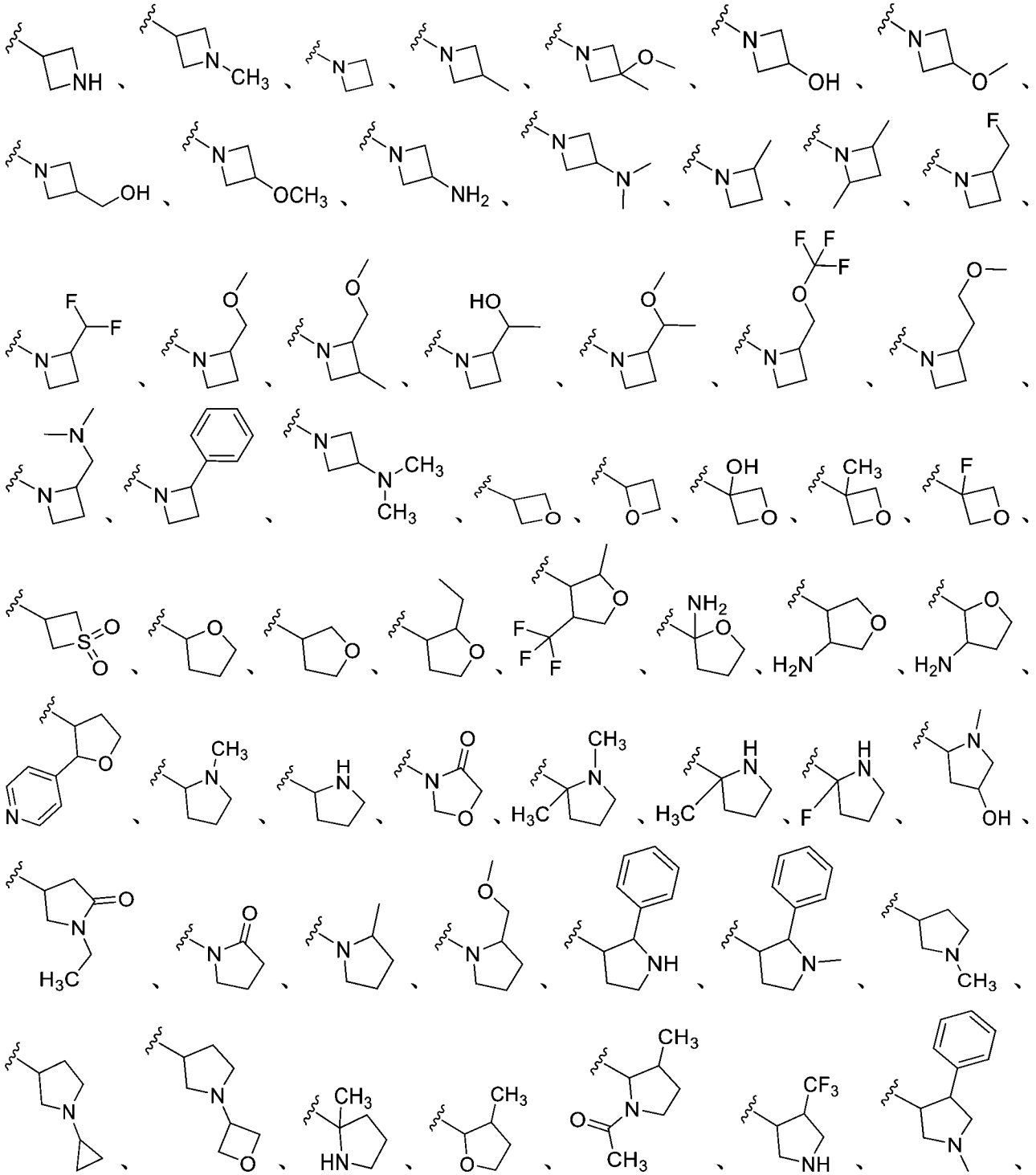

。

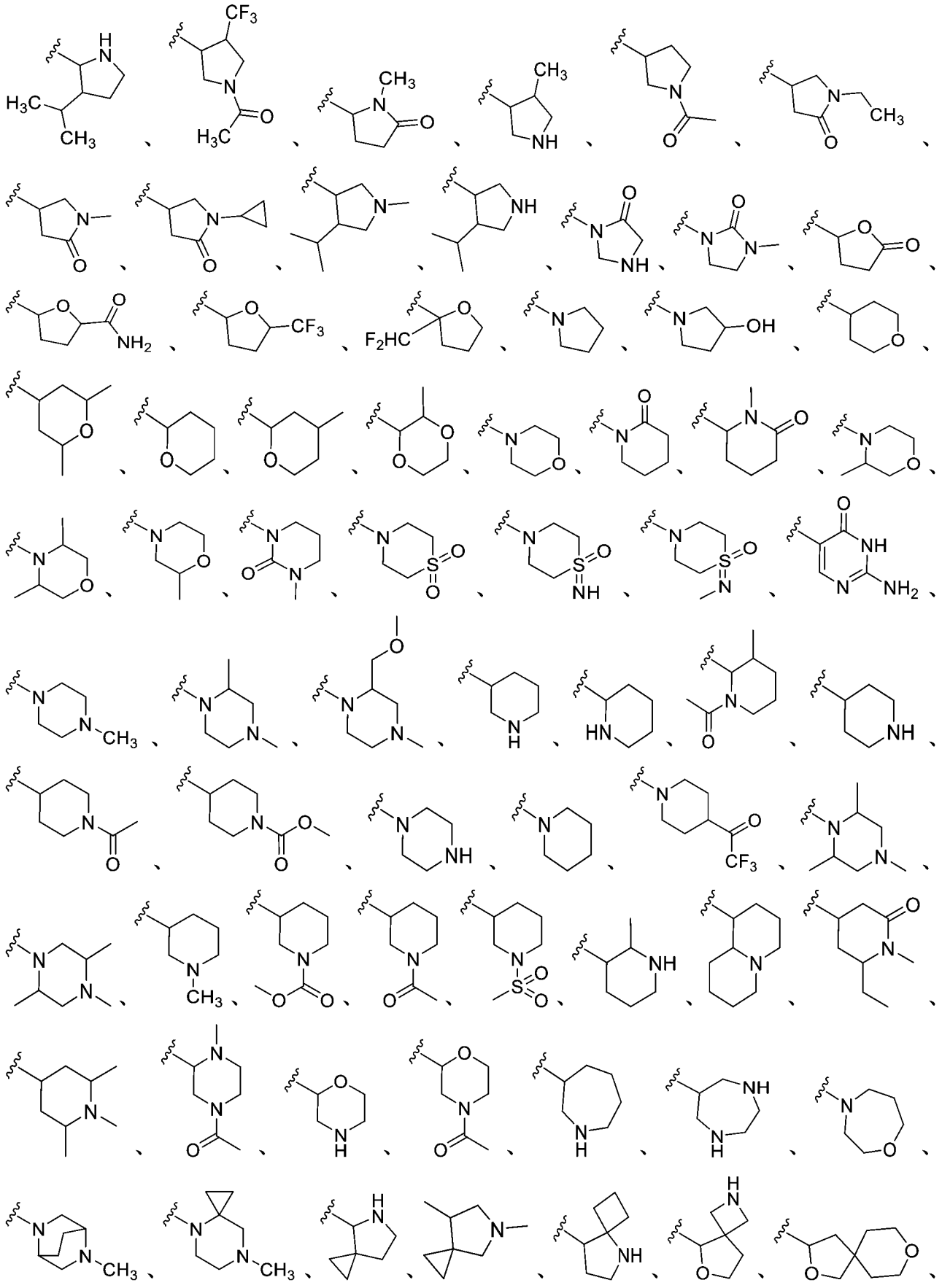
【0454】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基、視情況經取代之六氫吡啶、視情況經取代之六氫吡嗪、視情況經取代之吡啶或視情況經取代之苯基。

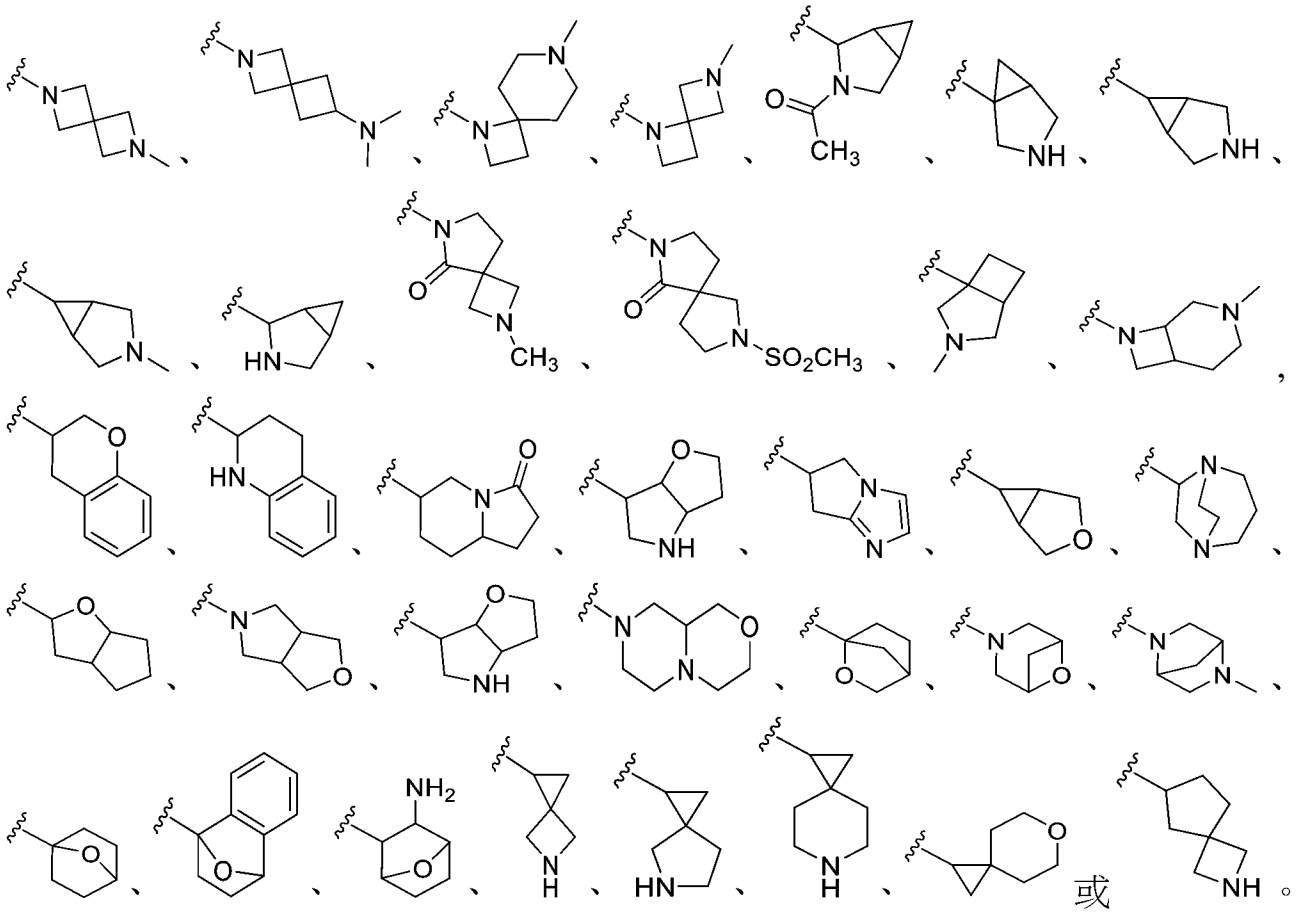
【0455】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員

芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。

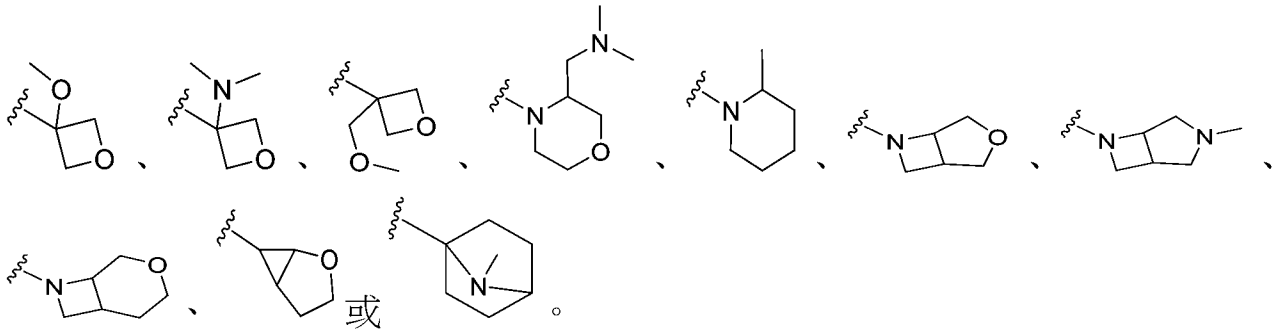
【0456】 在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：



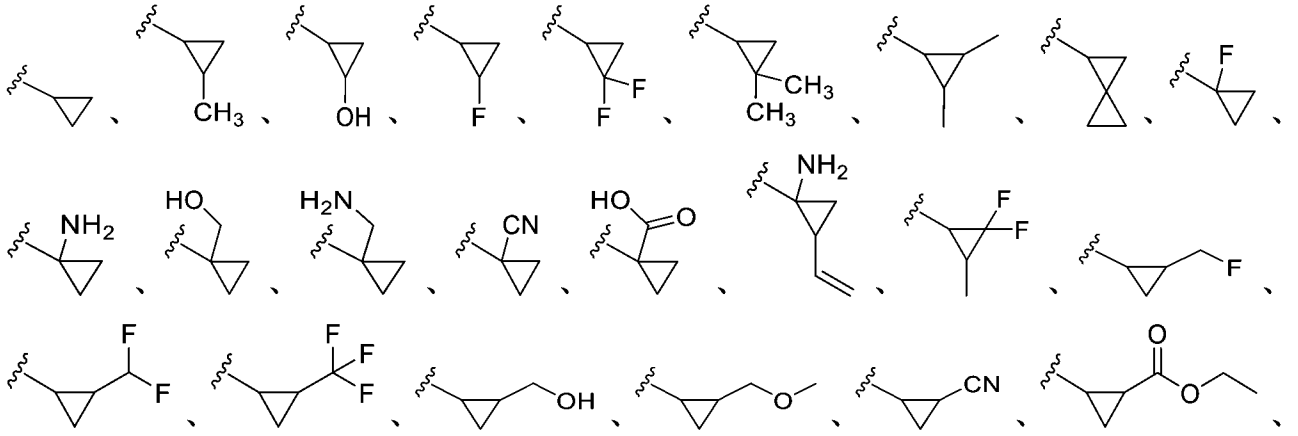


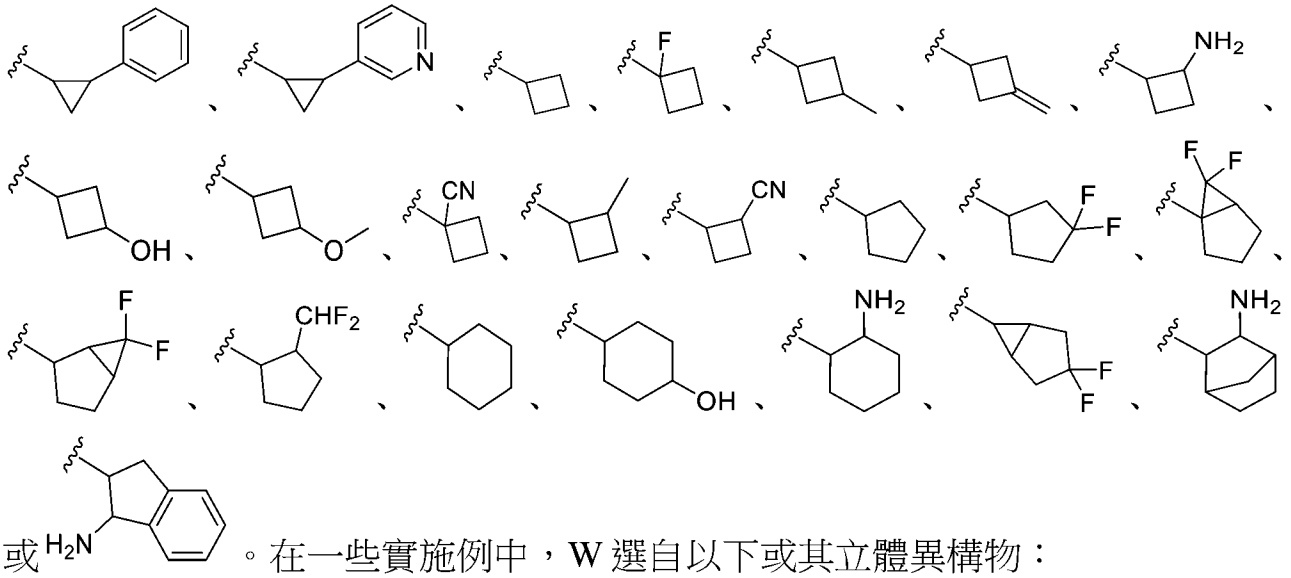


在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

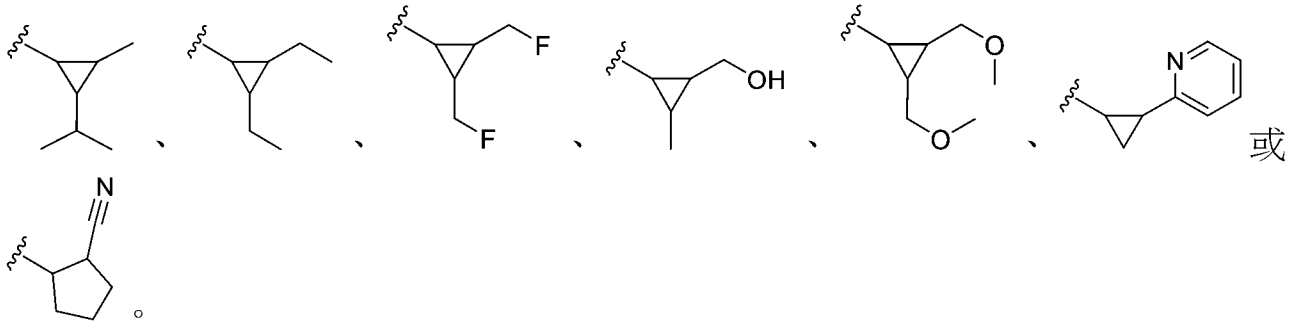


【0457】　在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

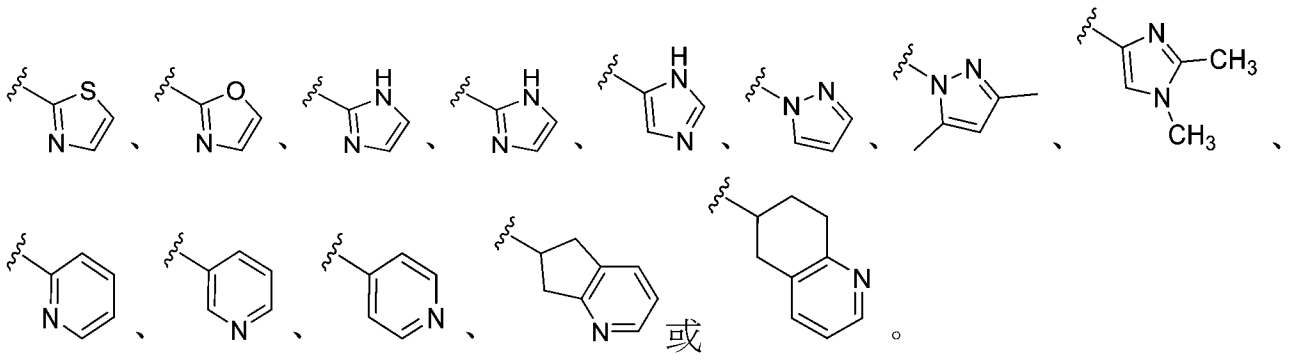




。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

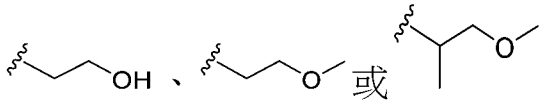


【0458】　在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

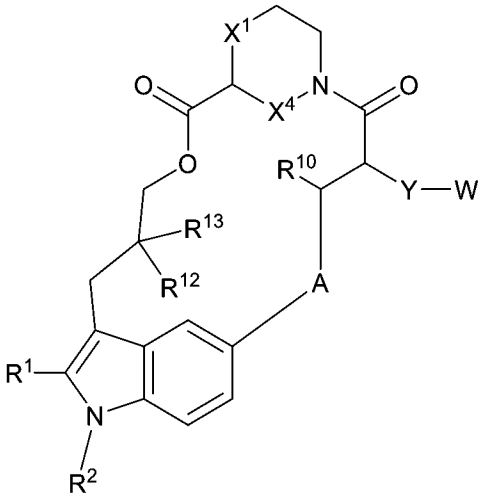


【0459】　在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 6 員至 10 員芳基。在一些實施例中，W 為視情況經取代之苯基。

【0460】　在式 DIa 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

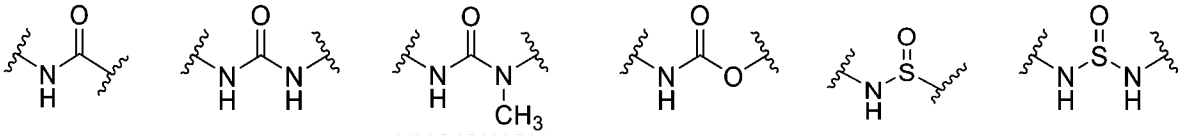
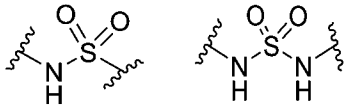


【0461】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽具有式 DIb 之結構：



式 DIb

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基、視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烷基或視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸烯基；

Y 為  -NHC(O)- 、-NHC(O)NH- 、-NHC(O)$NCH_3$- 、-NHC(O)O- 、 -NHC(S)- 、-NHC(S)NH- 、  -$NHS(O)_2$- 或 -$NHS(O)_2NH$- ；

W 為氫、$C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；或 W 為-$R^{14}C(=O)R^{15}$，其中 $R^{14}$ 為 3 員至 10 員伸環烷基且 $R^{15}$ 選自視情況經取代之 3 員至 10 員環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

$X^1$ 及 $X^4$ 各自獨立地為 $CH_2$、$CH(CH_3)$或 NH；

$R^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代

之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烯基、視情況經取代之 3 員至 15 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

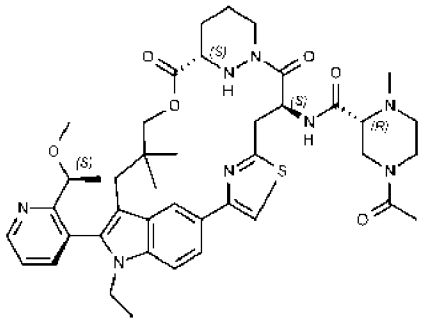
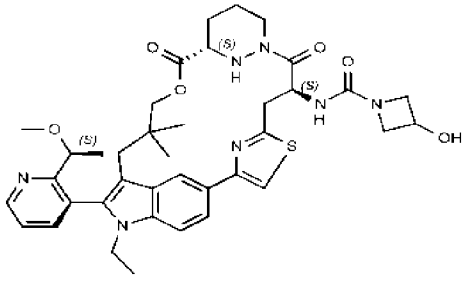
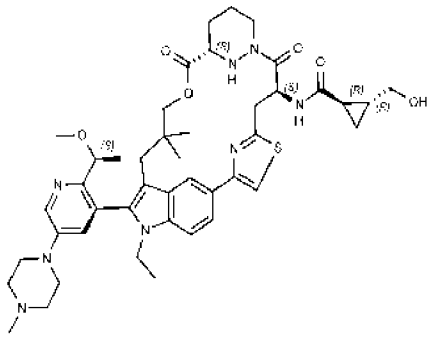
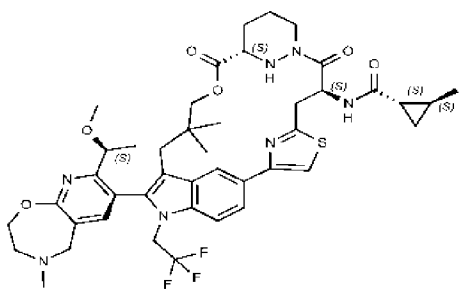
$R^2$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_6$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基、視情況經取代之 5 員或 6 員雜芳基；

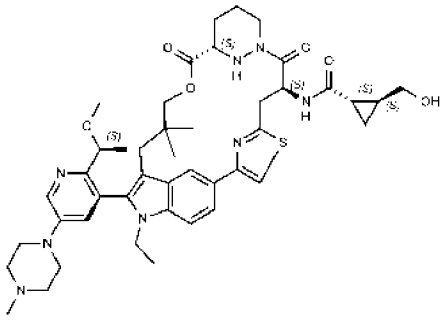
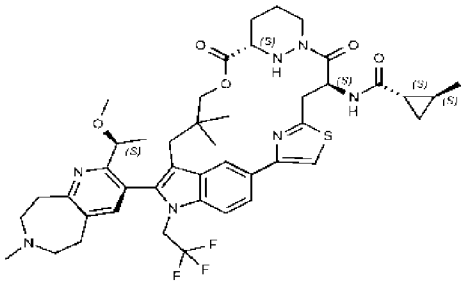
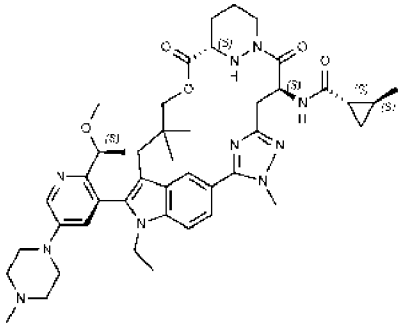
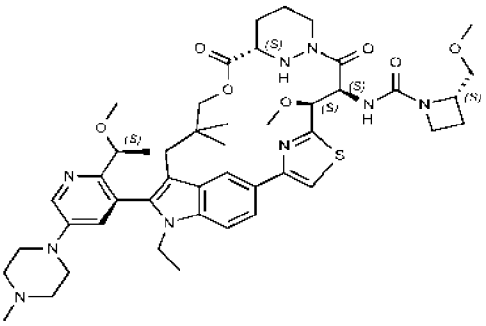
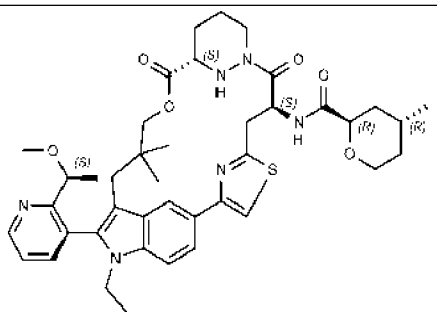
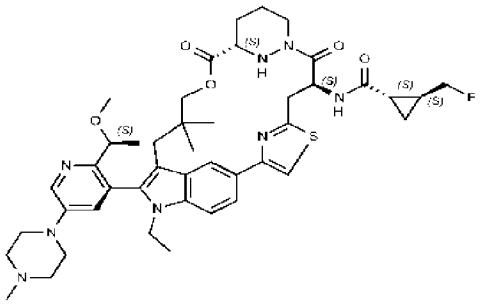
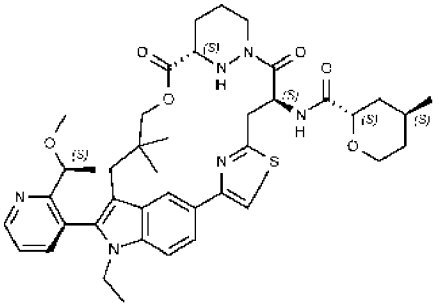
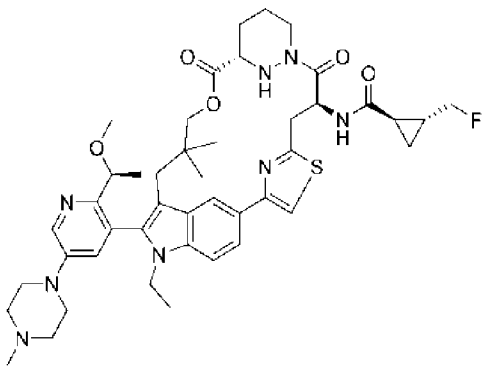
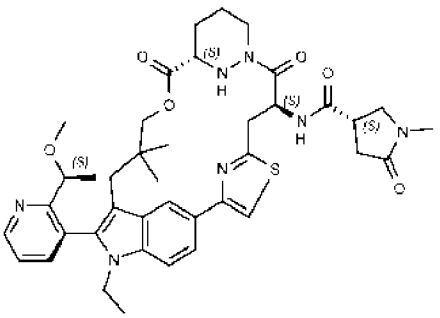
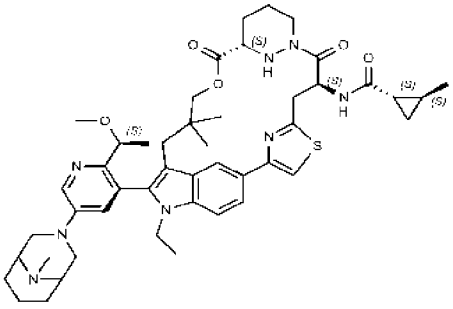
$R^{10}$ 為氫、羥基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基或視情況經取代之 3 員至 7 員雜環烷基；且

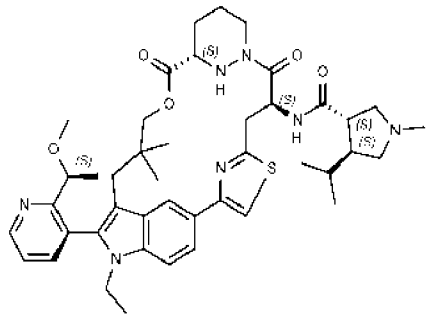
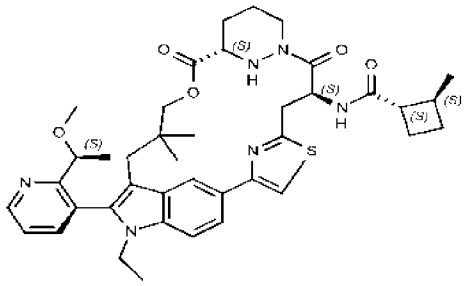
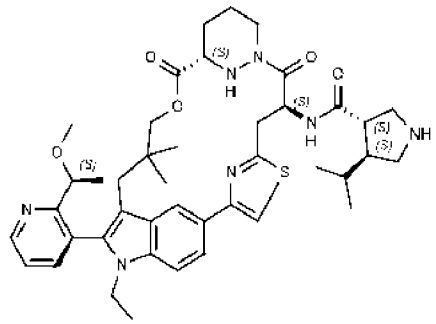
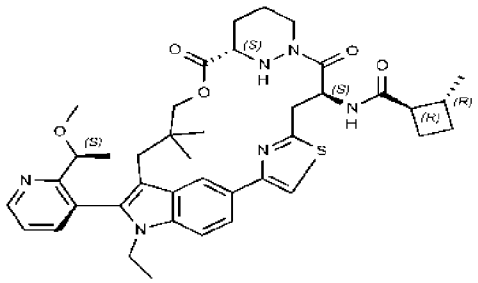
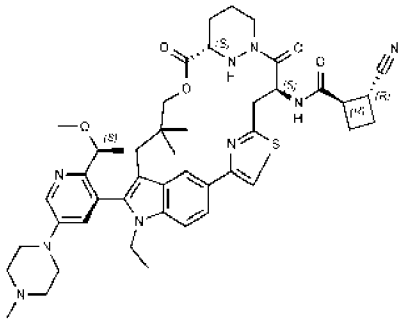
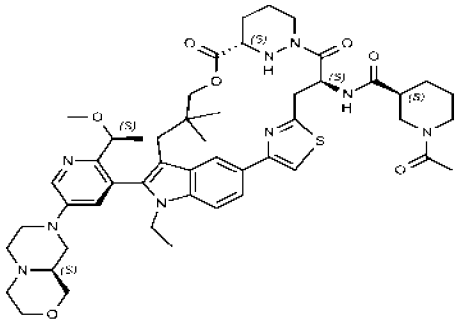
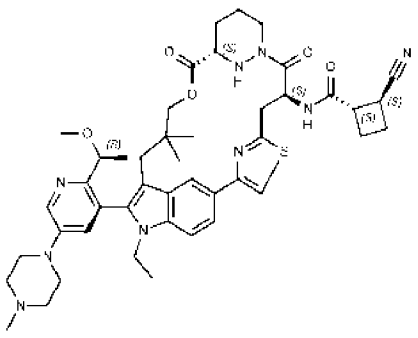
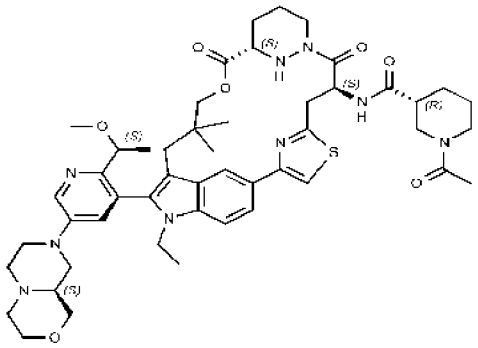
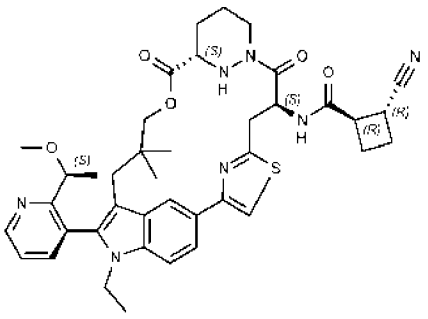
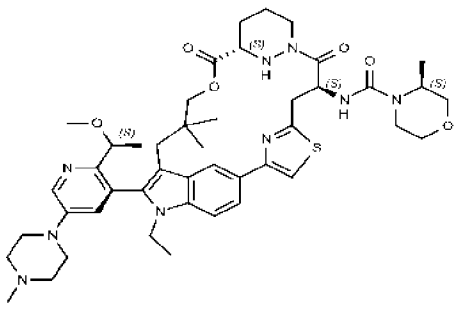
$R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各自獨立地選自 F 或 $CH_3$，或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 與其所連接之原子組合得到 3 員環烷基。

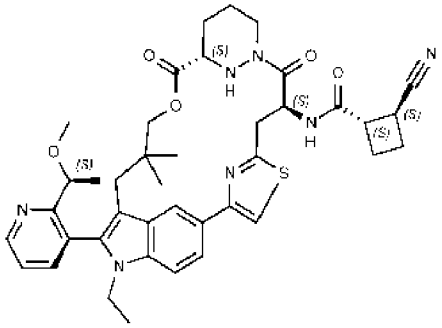
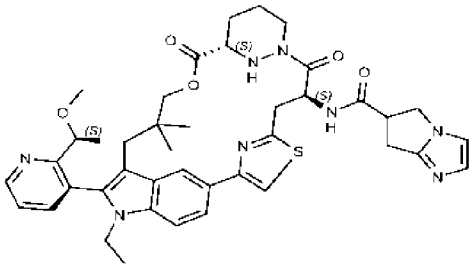
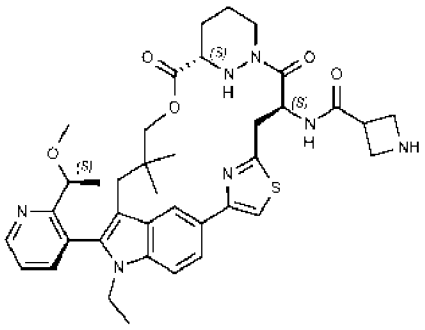
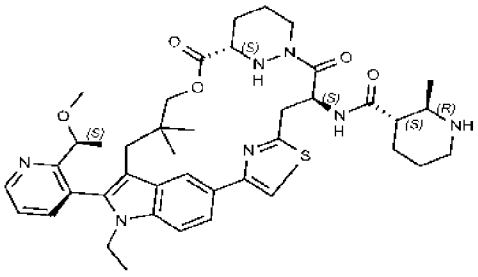
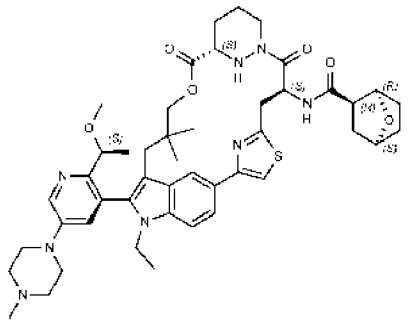
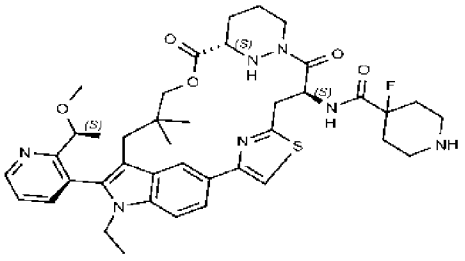
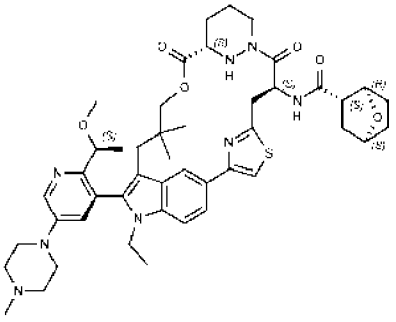
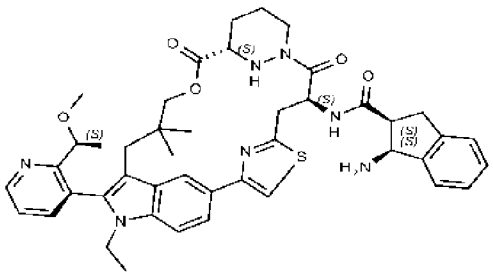
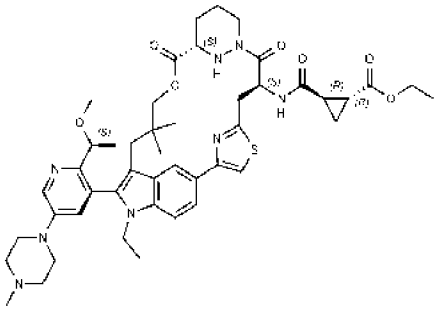
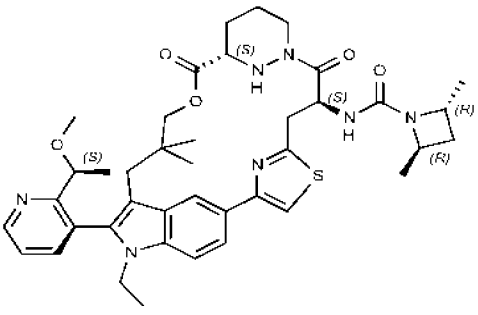
【0462】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 D1a，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 D1a，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

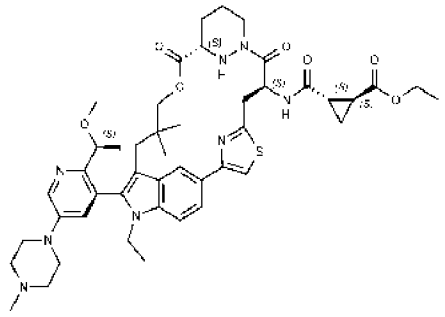
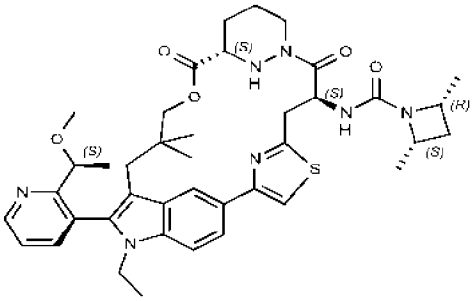
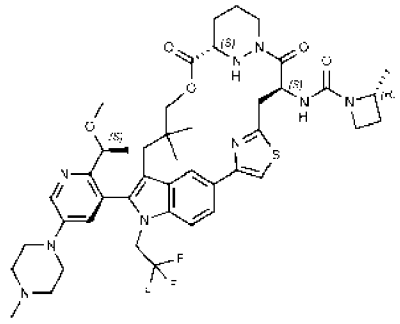
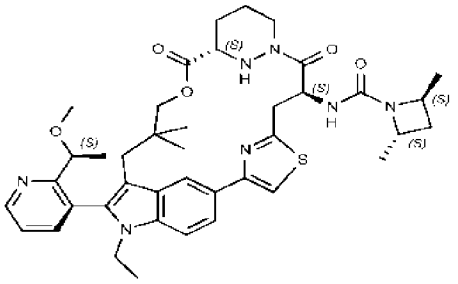
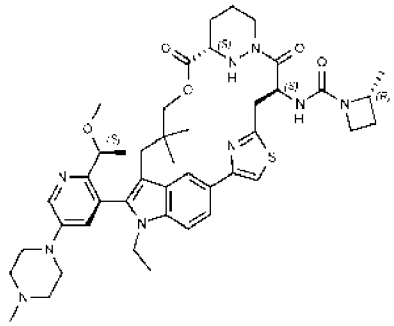
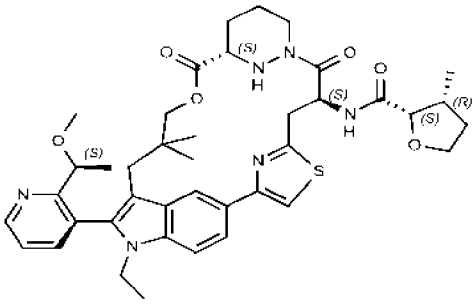
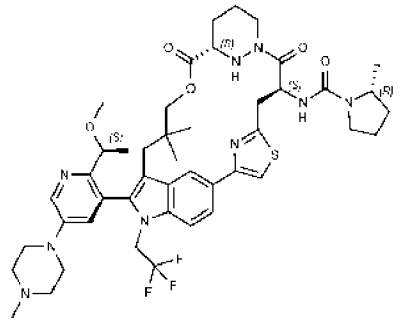
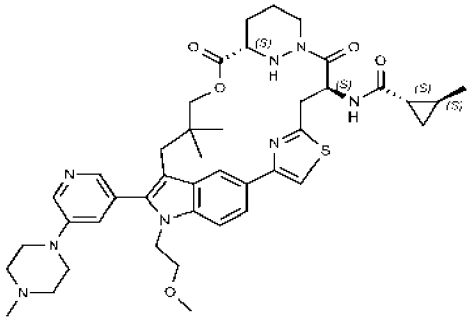
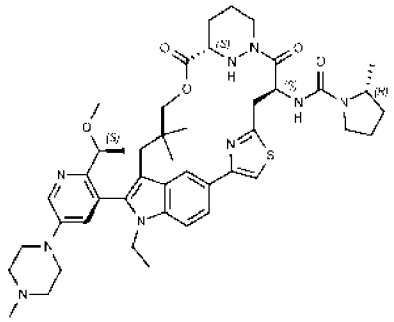
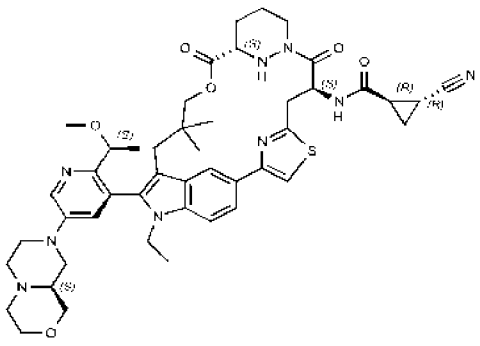
**表 D1a：本發明之某些化合物**

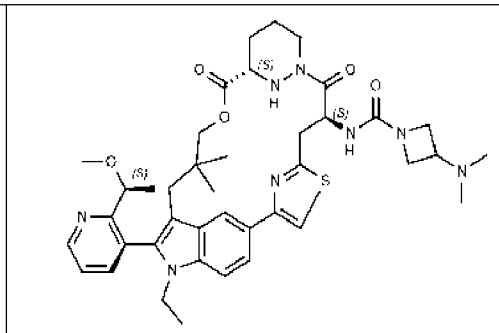
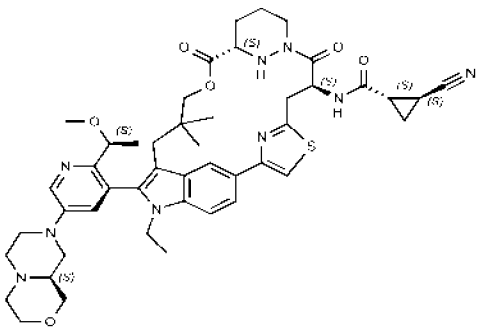
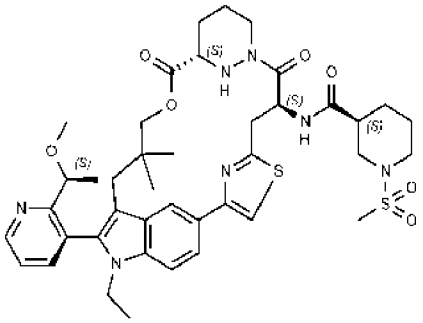
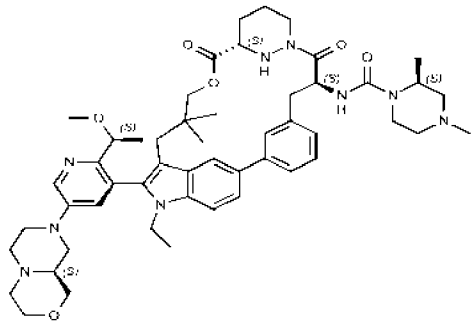
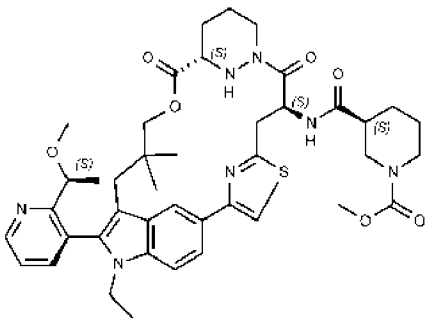
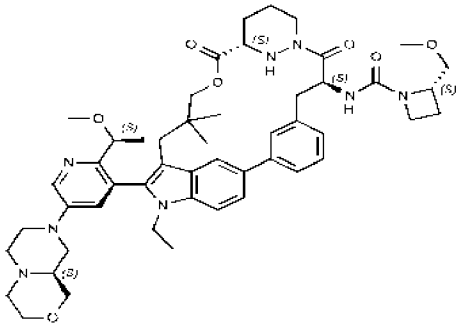
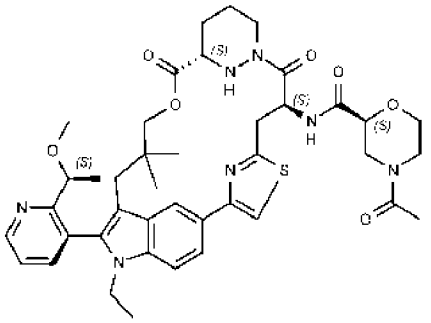
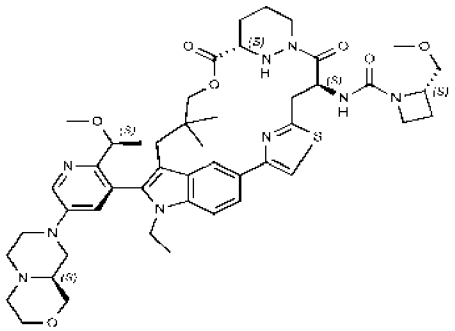
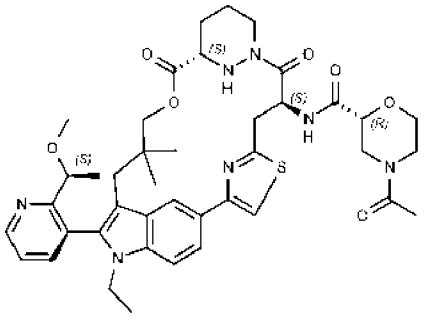
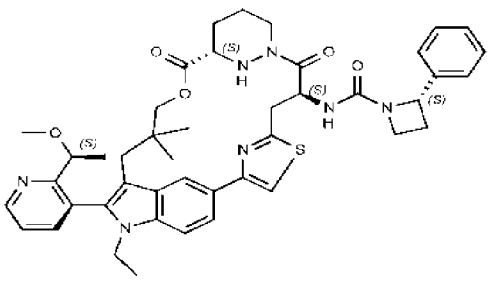
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| DA1 |  | DA177 |  |
| DA2 |  | DA178 |  |

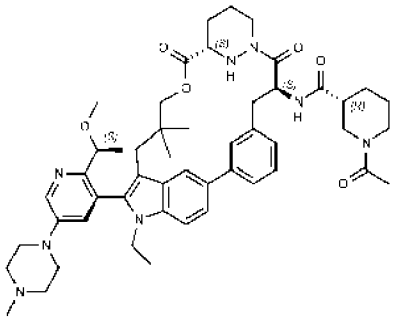
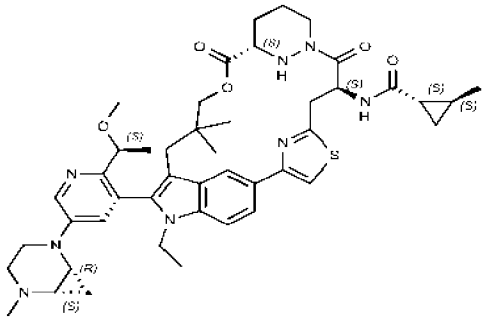
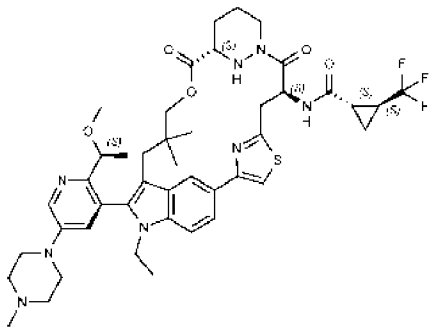
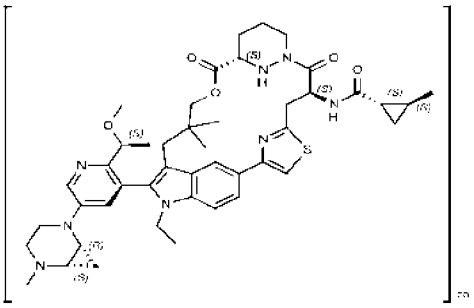
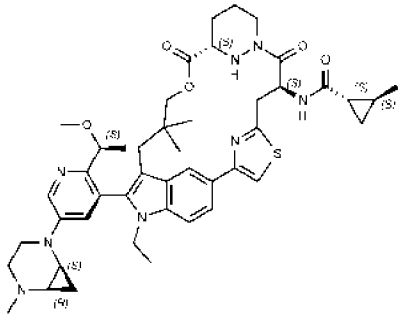
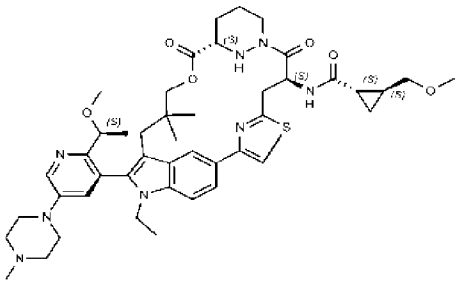
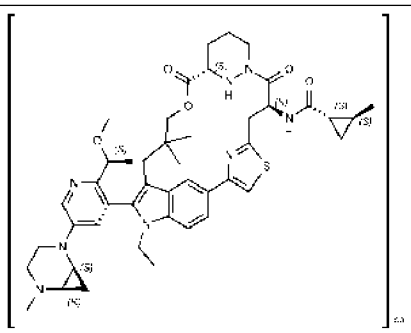
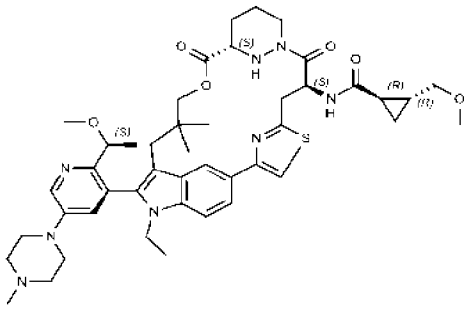
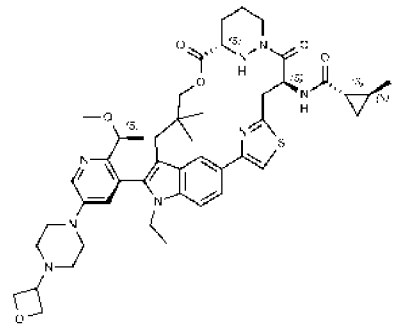
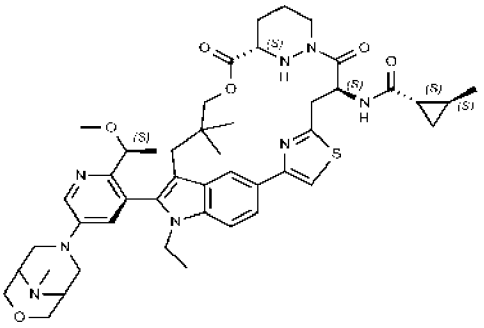
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA3** |  | **DA179** |  |
| **DA4** |  | **DA180** |  |
| **DA5** |  | **DA181** |  |
| **DA6** |  | **DA182** |  |
| **DA7** |  | **DA183** |  |

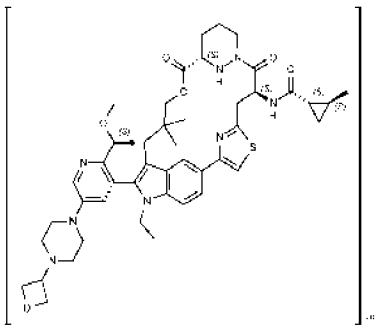
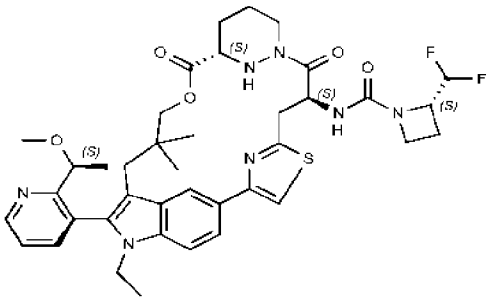
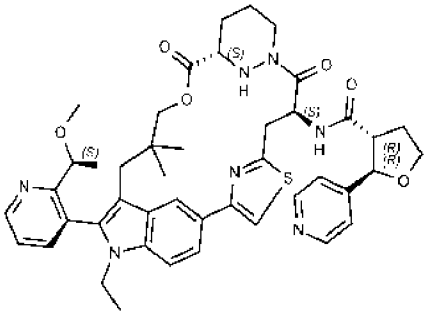
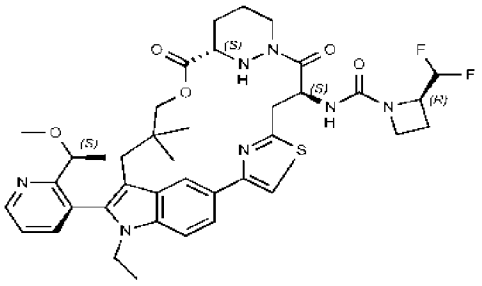
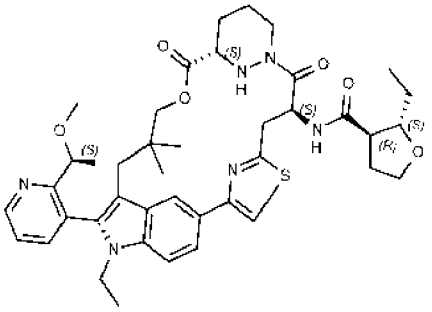
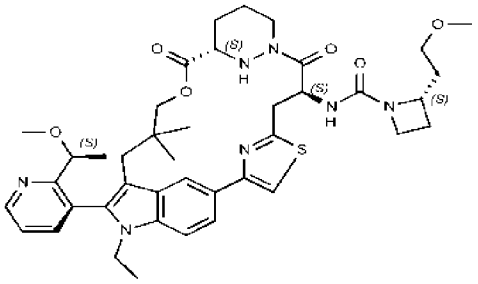
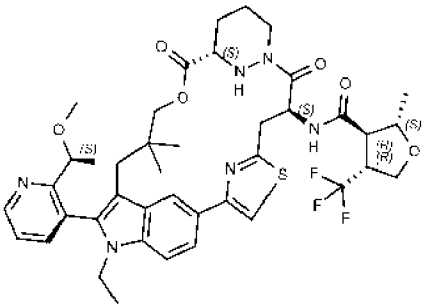
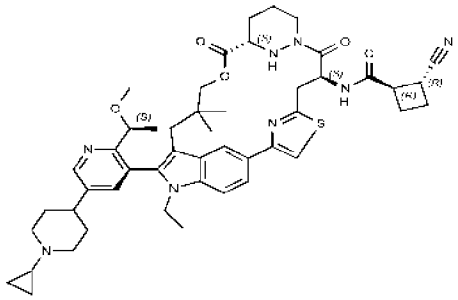
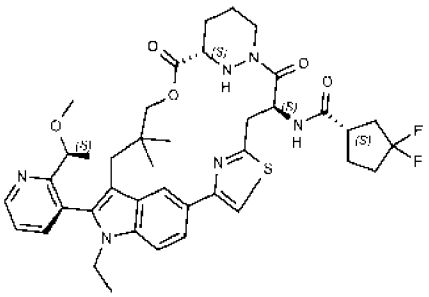
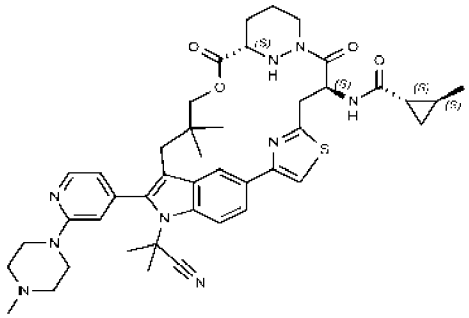
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA8** |  | **DA184** |  |
| **DA9** |  | **DA185** |  |
| **DA10** |  | **DA186** |  |
| **DA11** |  | **DA187** |  |
| **DA12** |  | **DA188** |  |

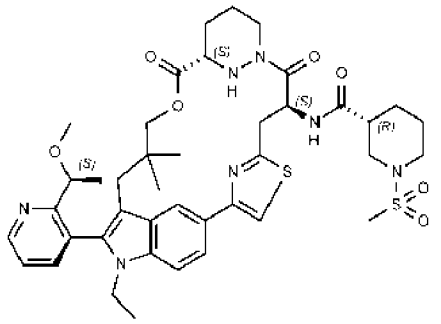
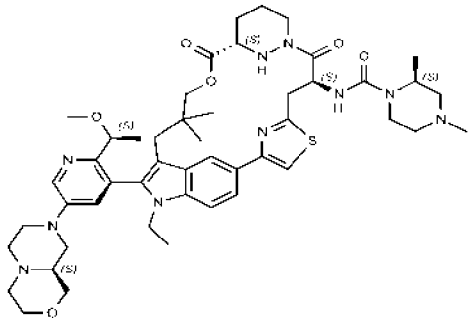
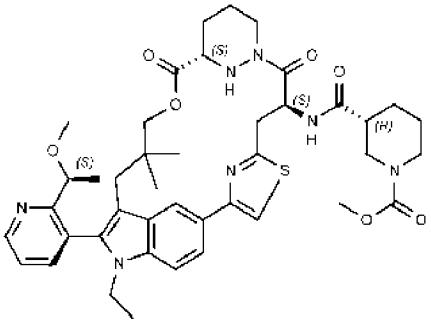
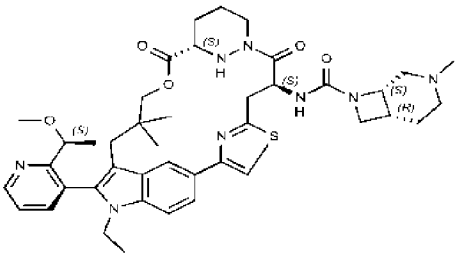
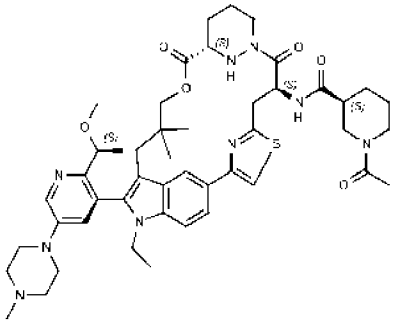
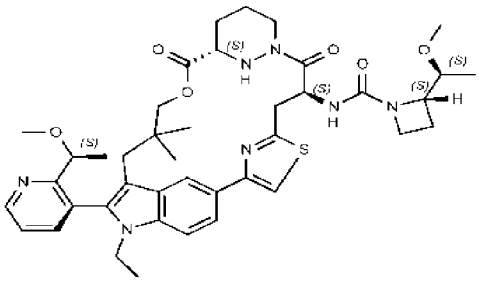
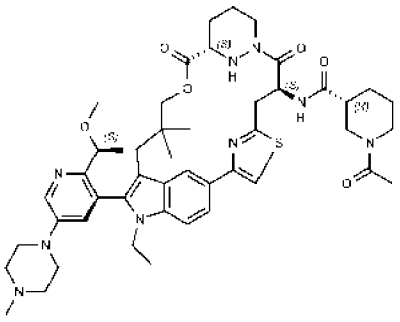
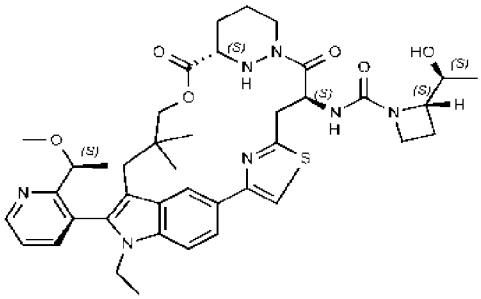
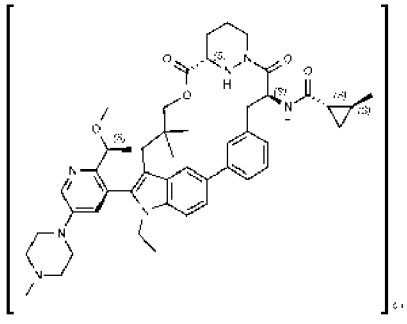
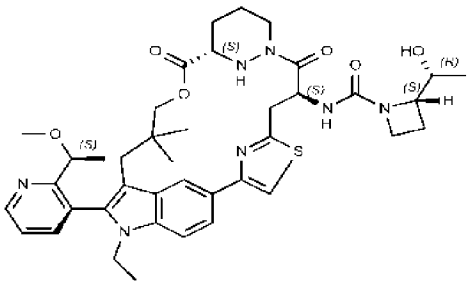
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA1 3 |  | DA1 89 |  |
| DA1 4 |  | DA1 90 |  |
| DA1 5 |  | DA1 91 |  |
| DA1 6 |  | DA1 92 |  |
| DA1 7 |  | DA1 93 |  |

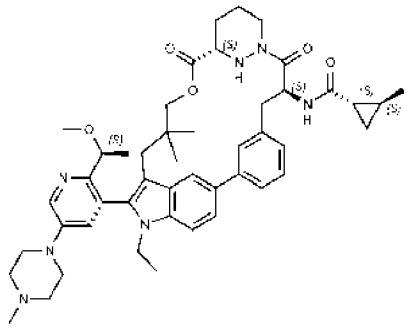
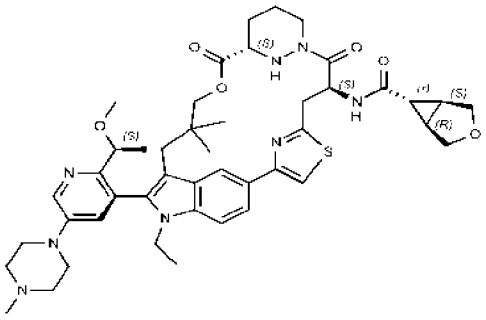
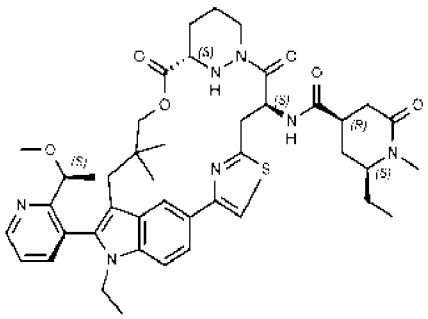
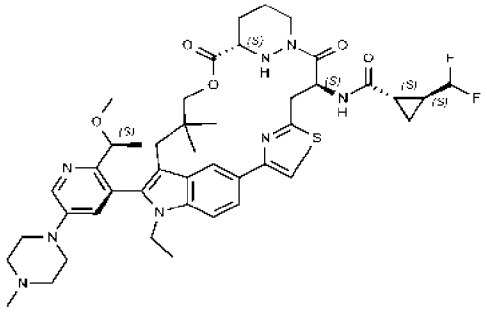
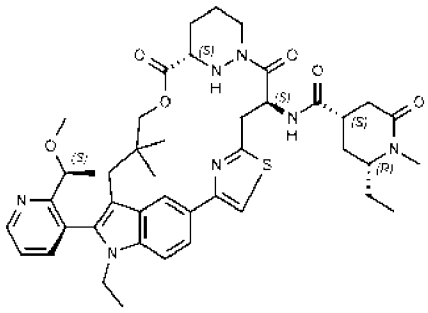
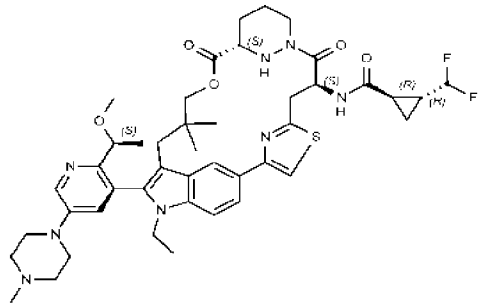
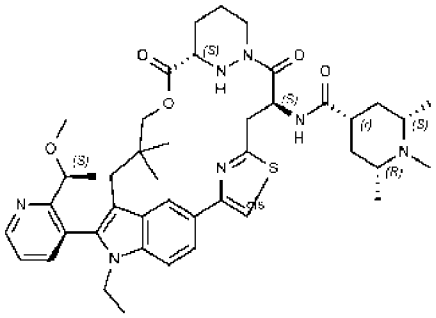
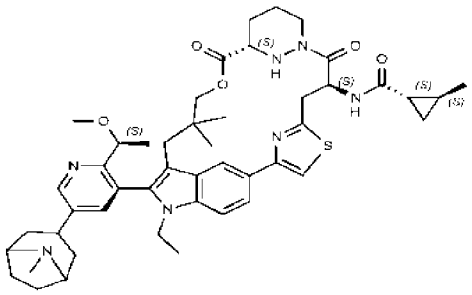
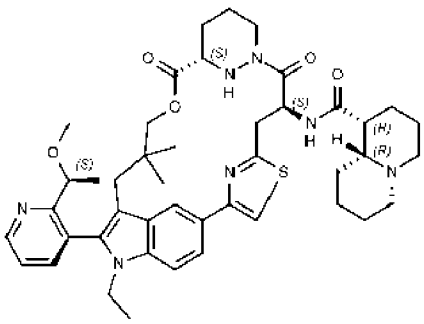
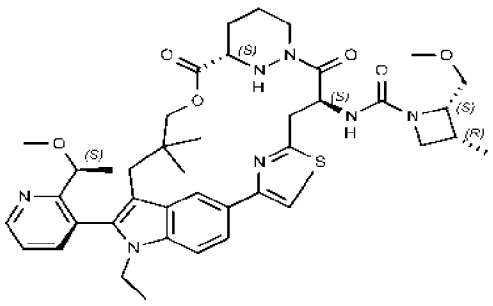
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA18 |  | DA194 |  |
| DA19 |  | DA195 |  |
| DA20 |  | DA196 |  |
| DA21 |  | DA197 |  |
| DA22 |  | DA198 |  |

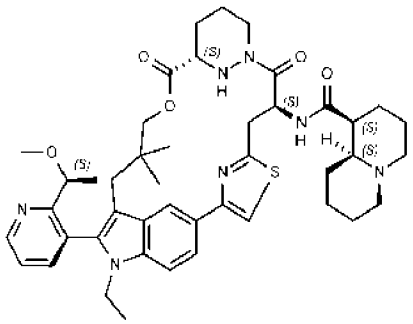
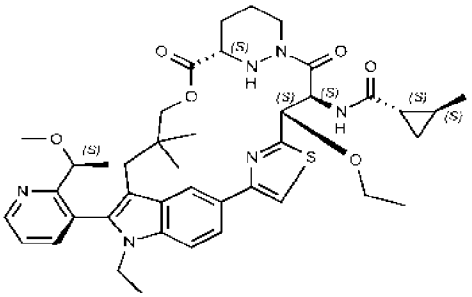
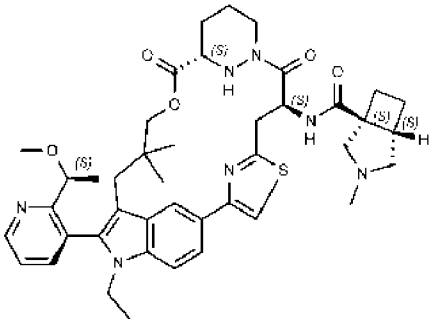
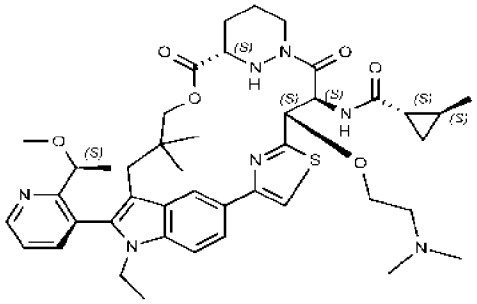
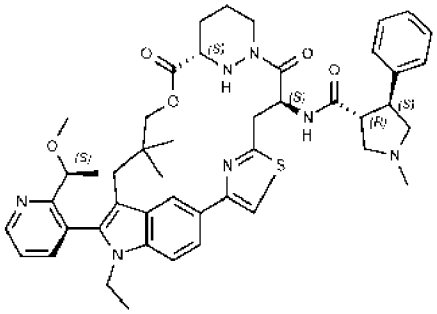
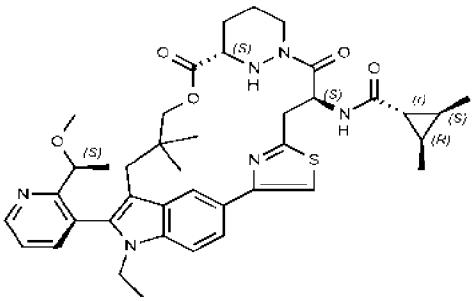
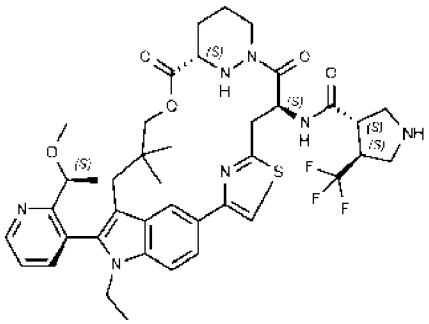
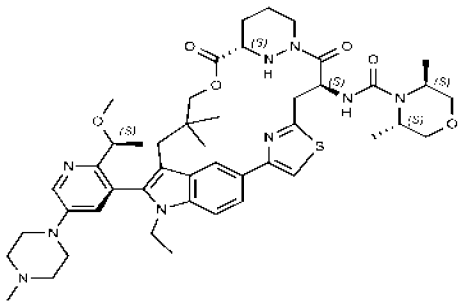
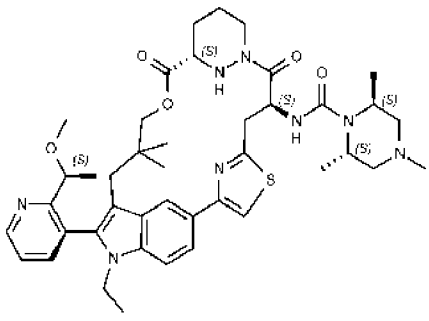
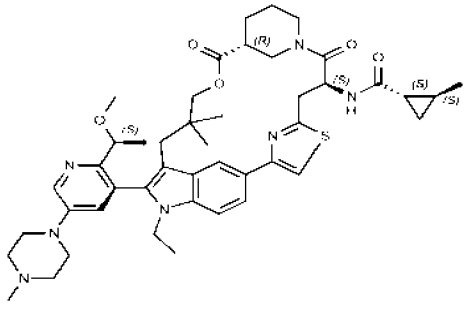
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA23 |  | DA199 |  |
| DA24 |  | DA200 |  |
| DA25 |  | DA201 |  |
| DA26 |  | DA202 |  |
| DA27 |  | DA203 |  |

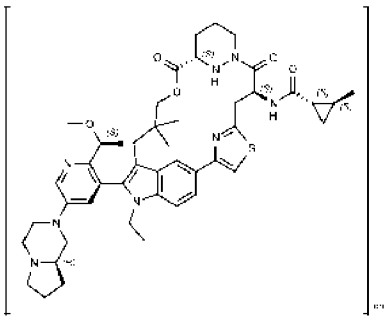
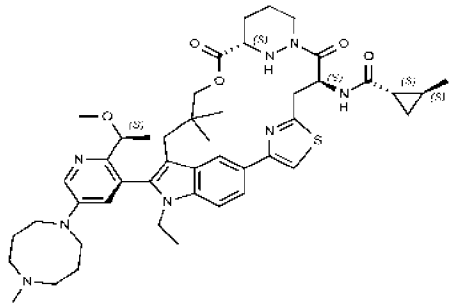
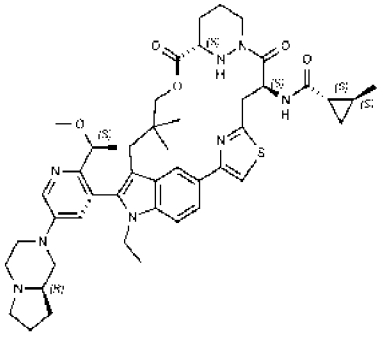
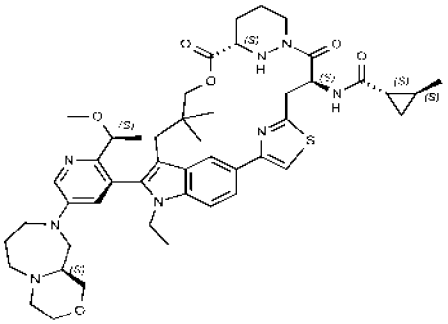
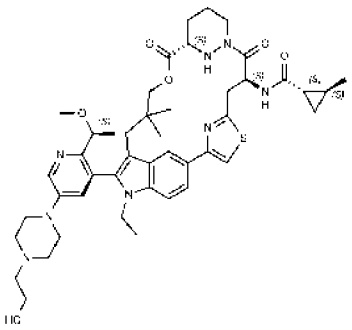
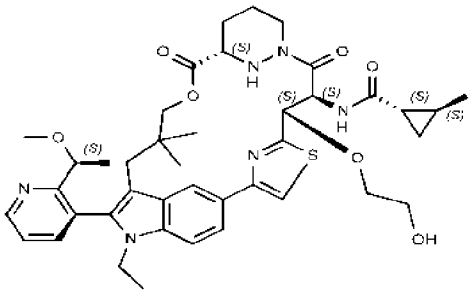
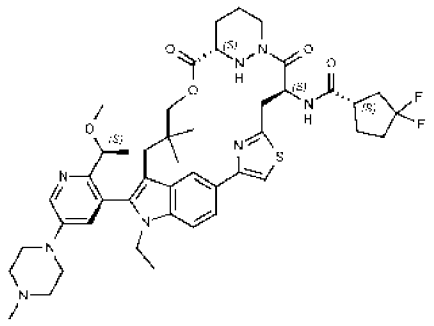
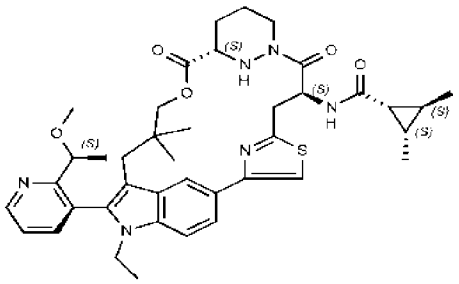
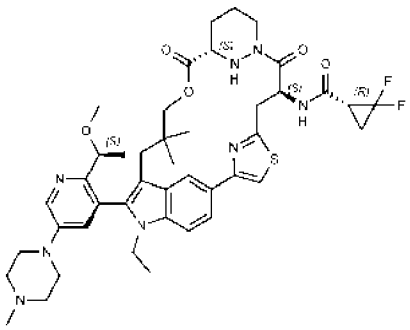
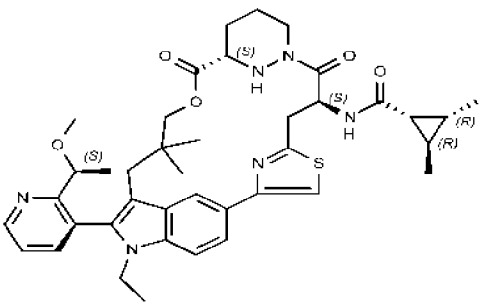
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA28 |  | DA204 |  |
| DA29 |  | DA205 |  |
| DA30 |  | DA206 |  |
| DA31 |  | DA207 |  |
| DA32 |  | DA208 |  |

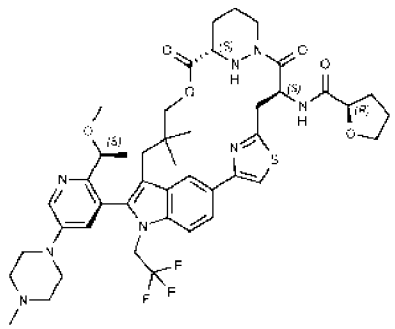
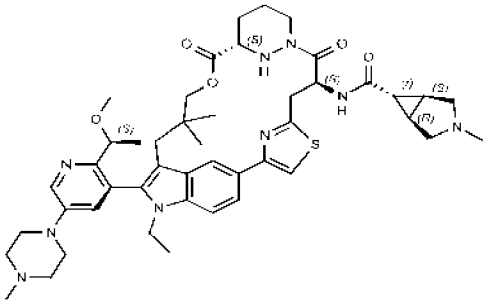
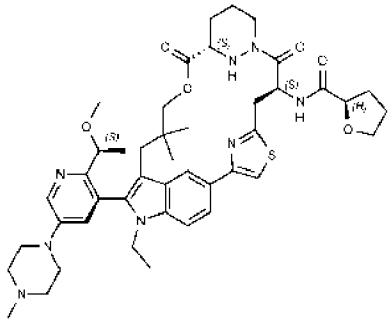
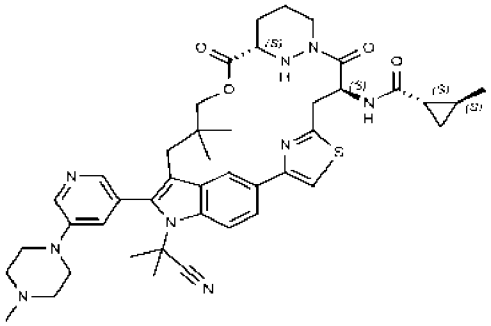
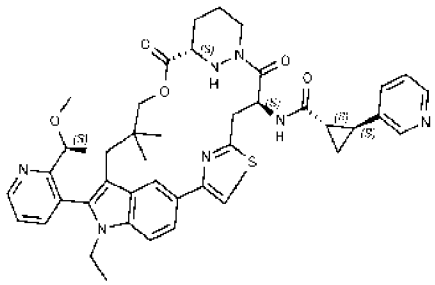
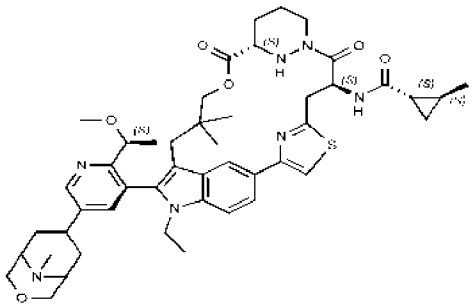
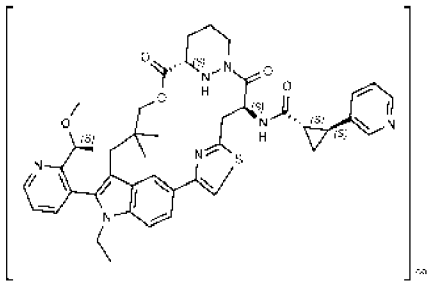
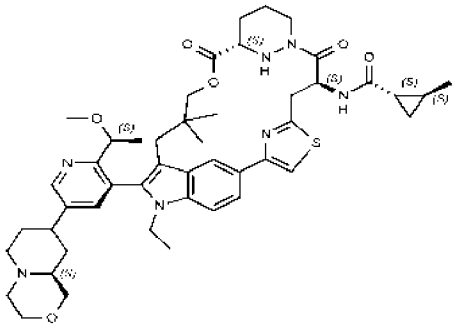
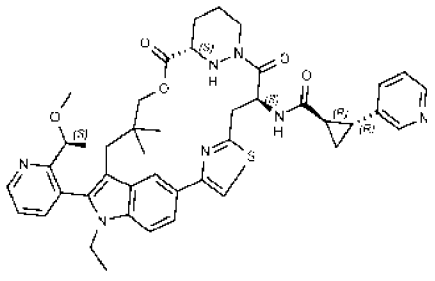
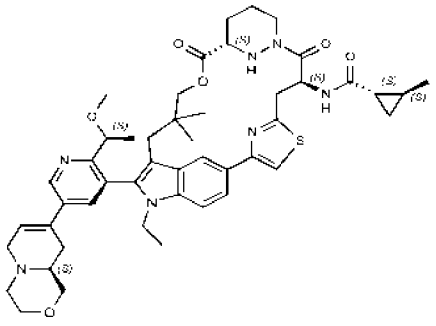
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA33 |  | DA209 |  |
| DA34 |  | DA210 |  |
| DA35 |  | DA211 |  |
| DA36 |  | DA212 |  |
| DA37 |  | DA213 |  |

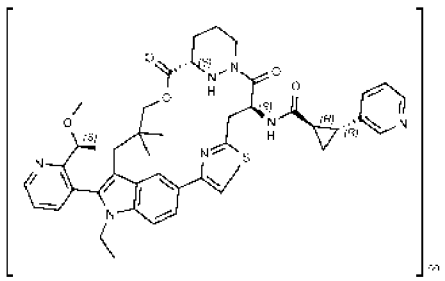
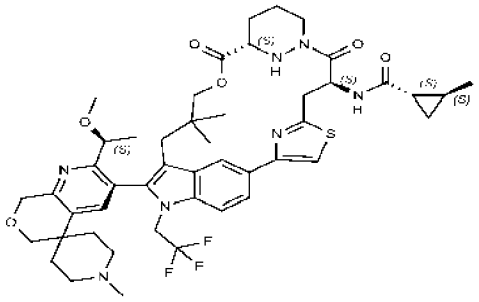
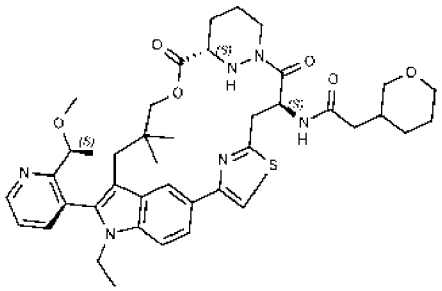
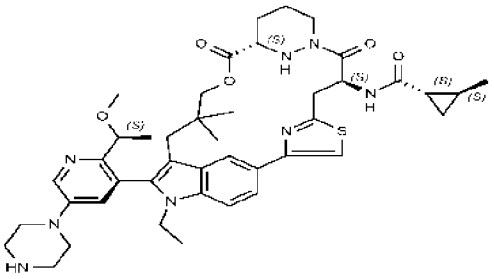
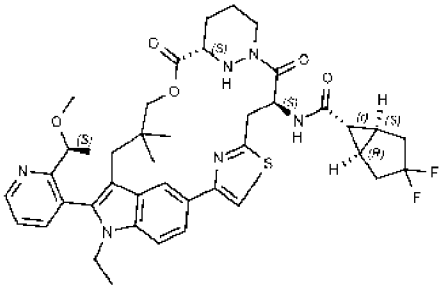
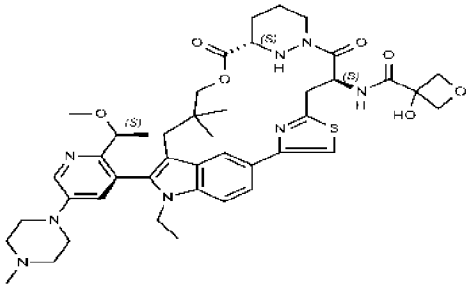
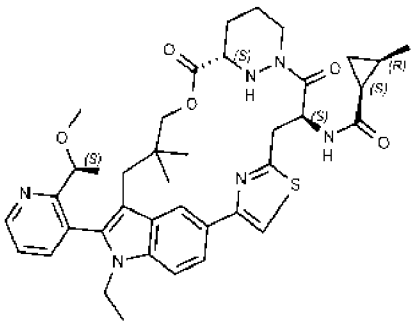
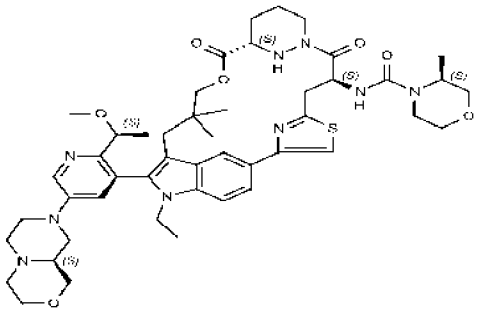
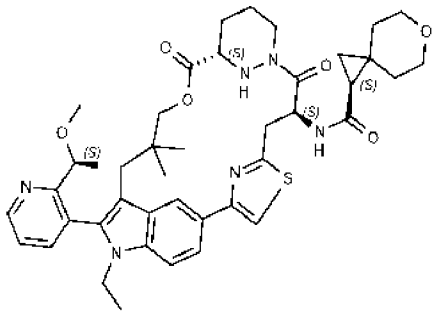
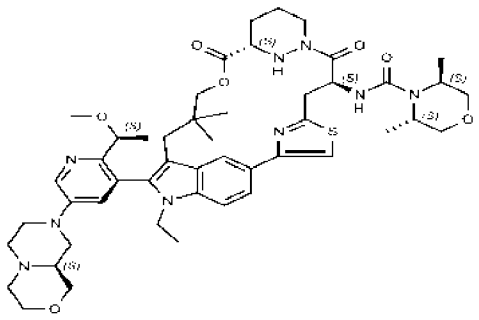
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA38 |  | DA214 |  |
| DA39 |  | DA215 |  |
| DA40 |  | DA216 |  |
| DA41 |  | DA217 |  |
| DA42 |  | DA218 |  |

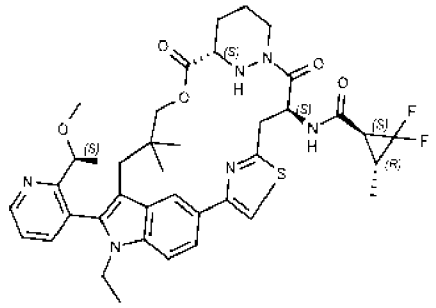
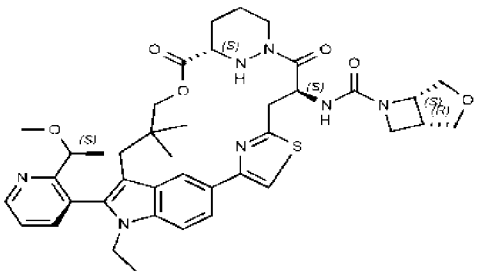
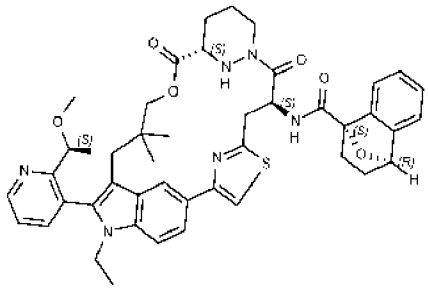
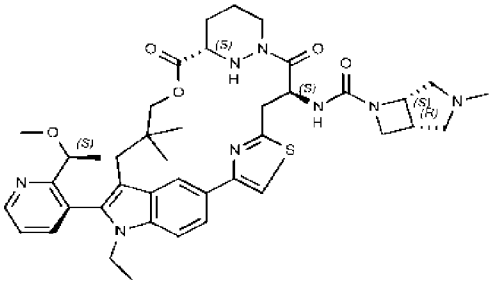
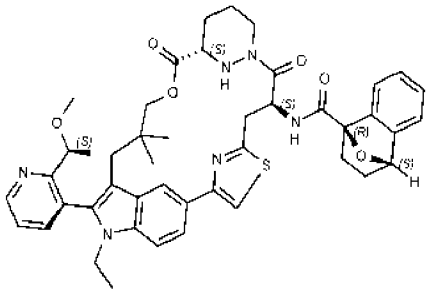
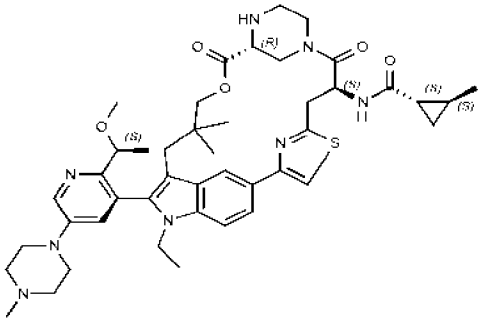
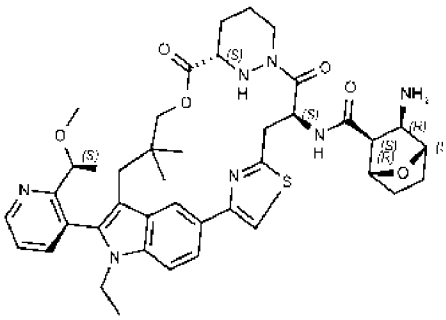
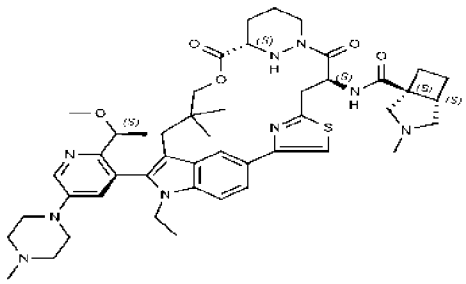
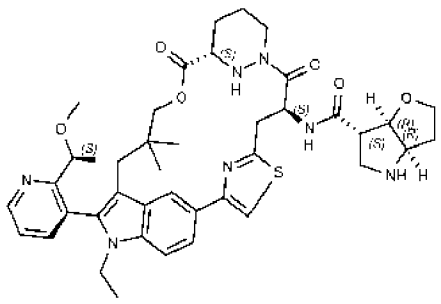
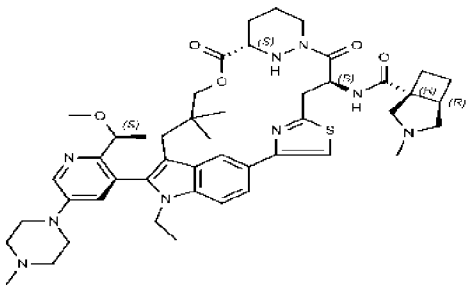
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA43 |  | DA219 |  |
| DA44 |  | DA220 |  |
| DA45 |  | DA221 |  |
| DA46 |  | DA222 |  |
| DA47 |  | DA223 |  |

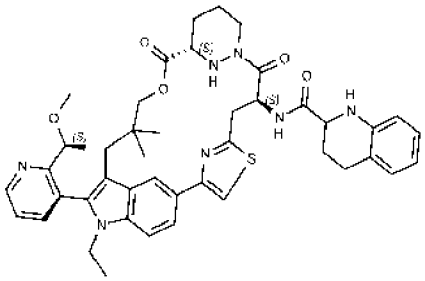
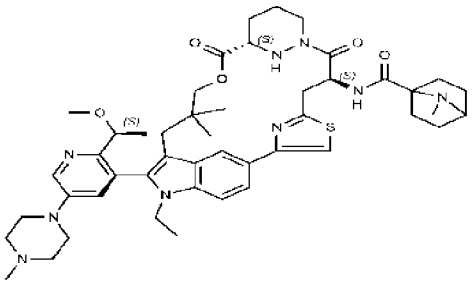
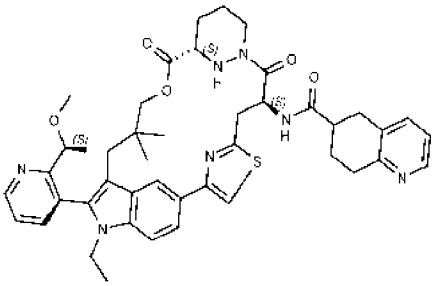
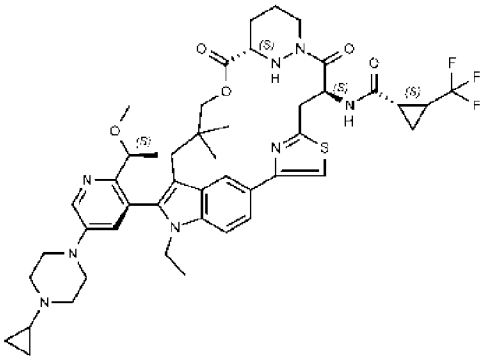
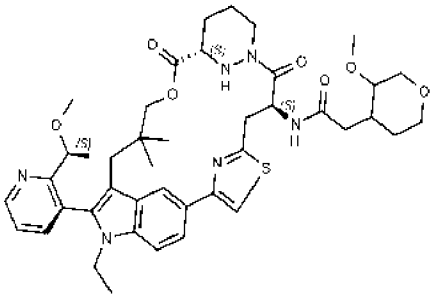
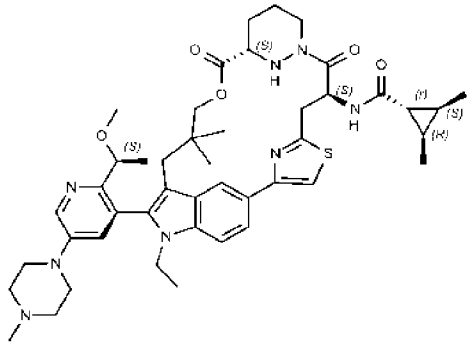
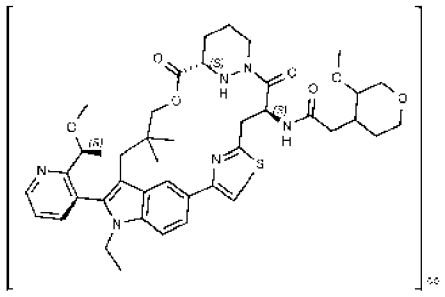
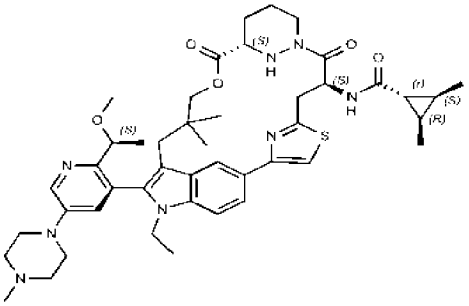
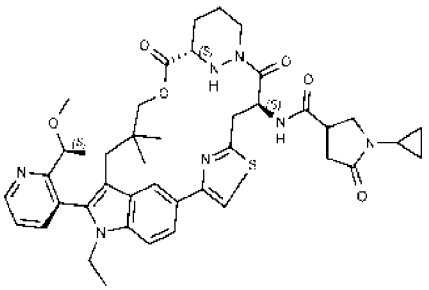
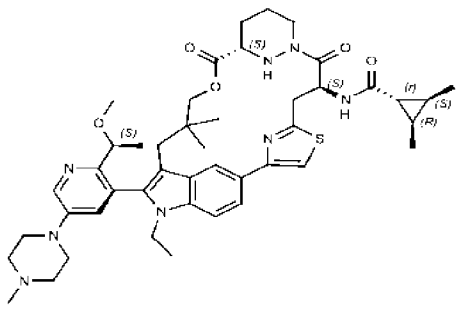
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA48 |  | DA224 |  |
| DA49 |  | DA225 |  |
| DA50 |  | DA226 |  |
| DA51 |  | DA227 |  |
| DA52 |  | DA228 |  |

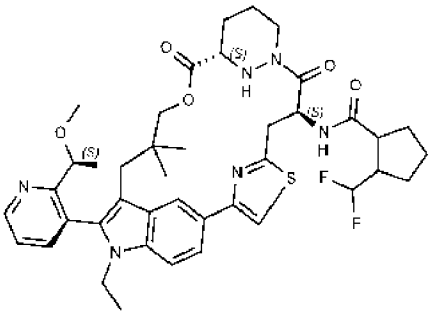
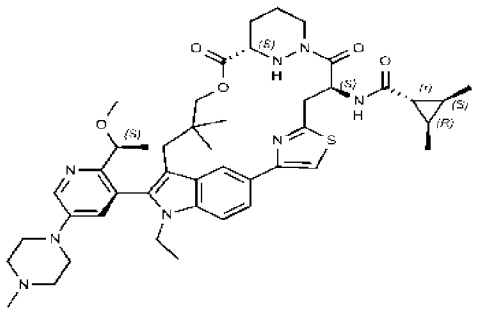
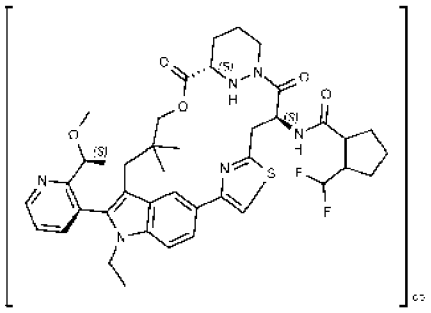
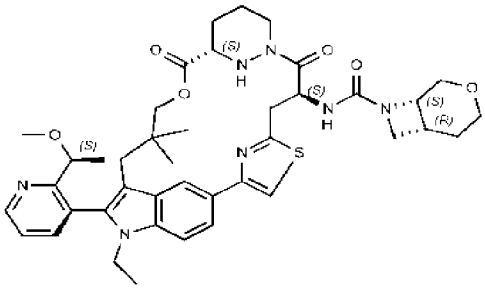
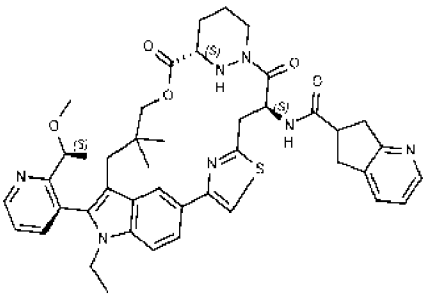
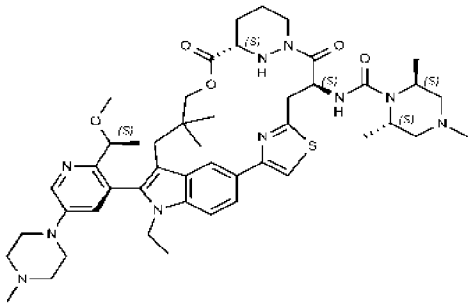
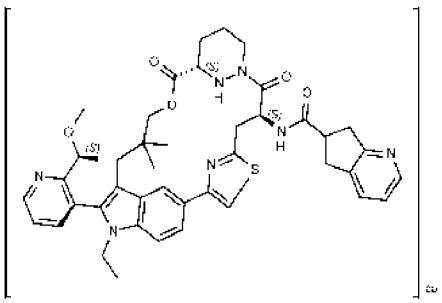
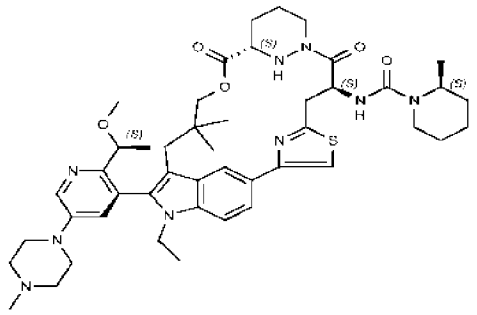
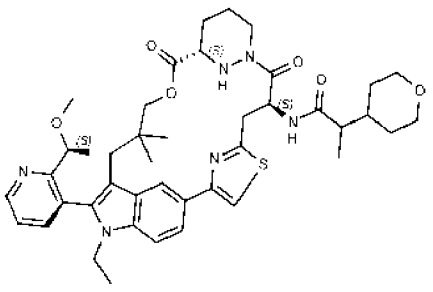
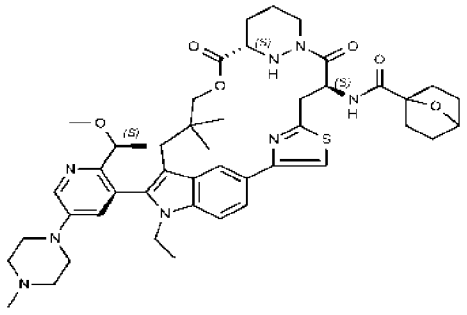
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA5 3 |  | DA2 29 |  |
| DA5 4 |  | DA2 30 |  |
| DA5 5 |  | DA2 31 |  |
| DA5 6 |  | DA2 32 |  |
| DA5 7 |  | DA2 33 |  |

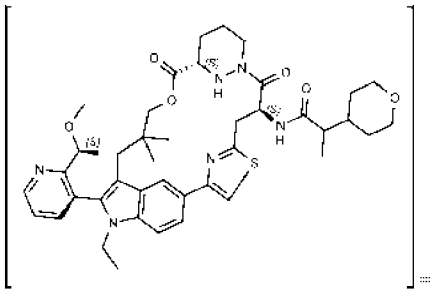
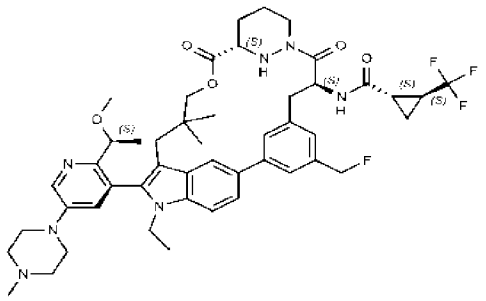
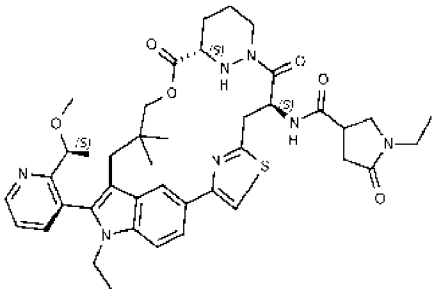
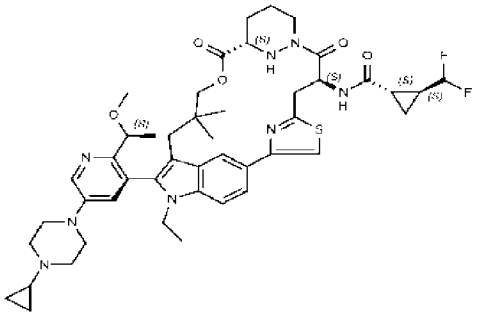
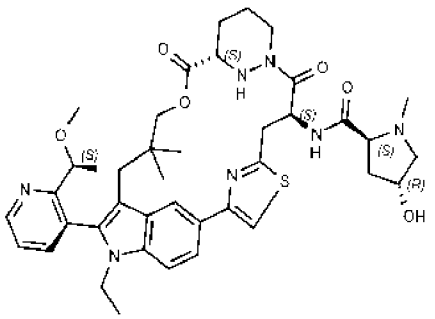
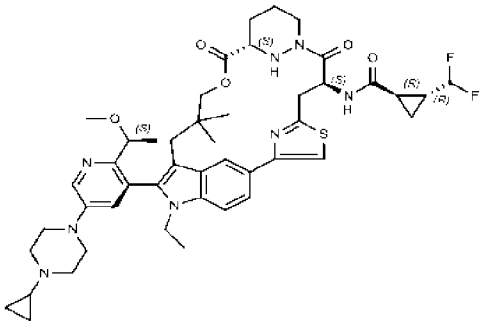
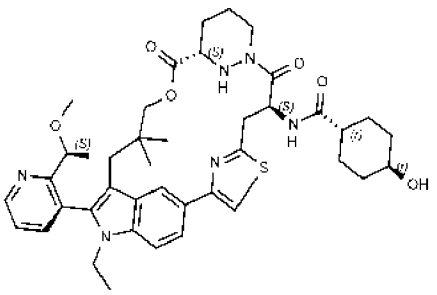
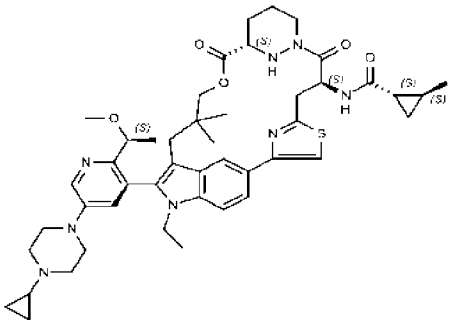
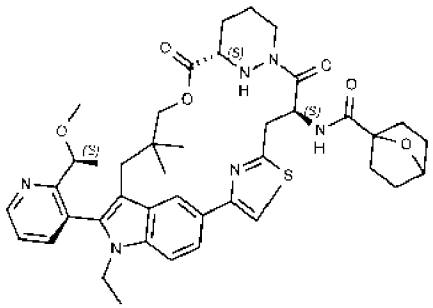
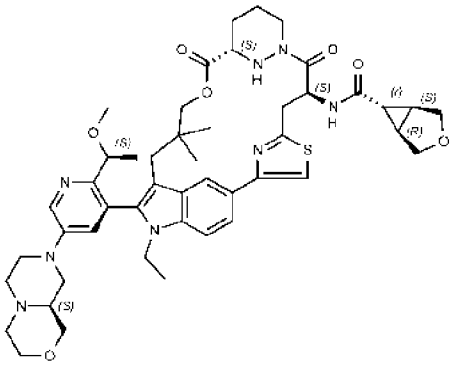
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA58 |  | DA234 |  |
| DA59 |  | DA235 |  |
| DA60 |  | DA236 |  |
| DA61 |  | DA237 |  |
| DA62 |  | DA238 |  |

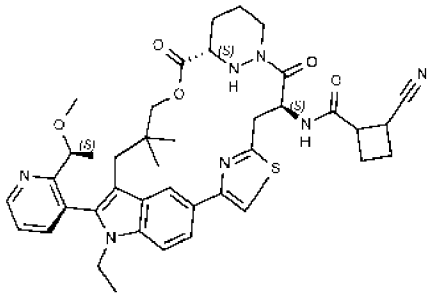
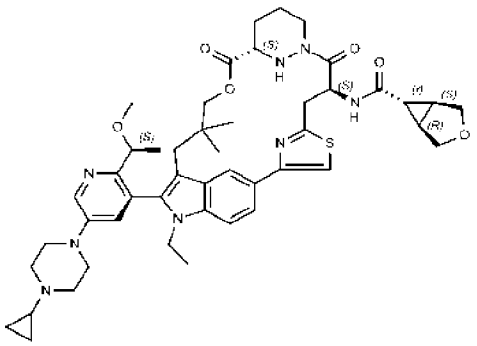
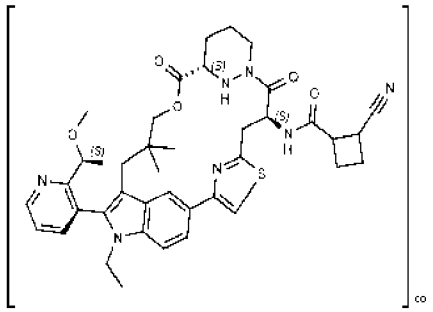
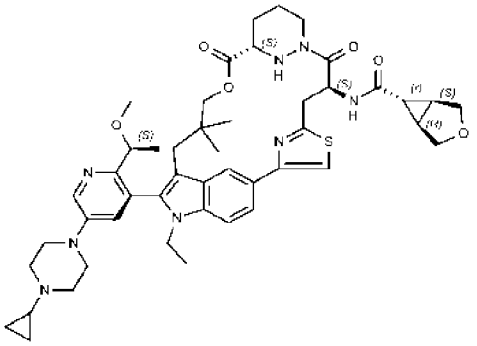
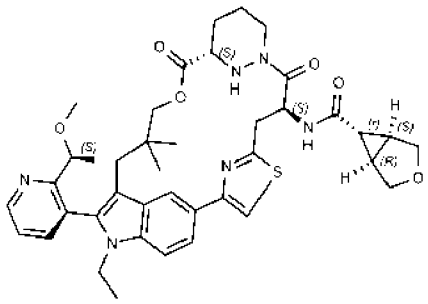
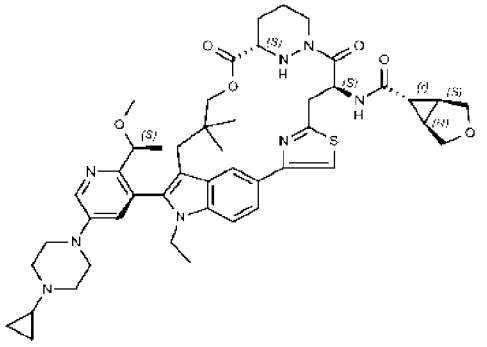
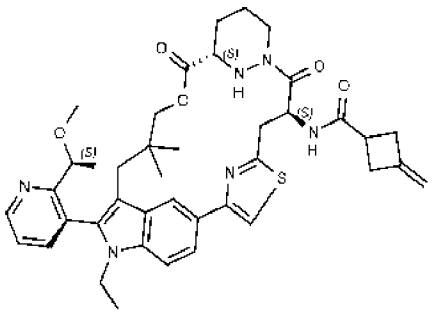
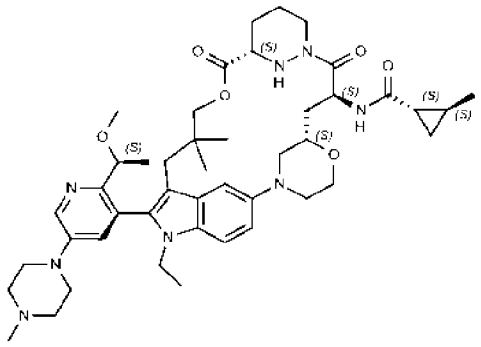
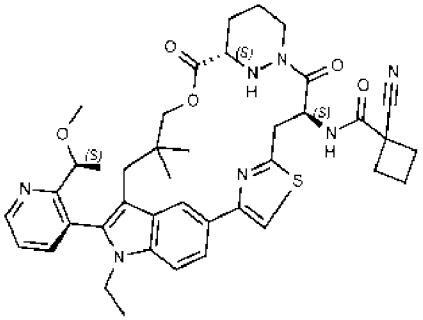
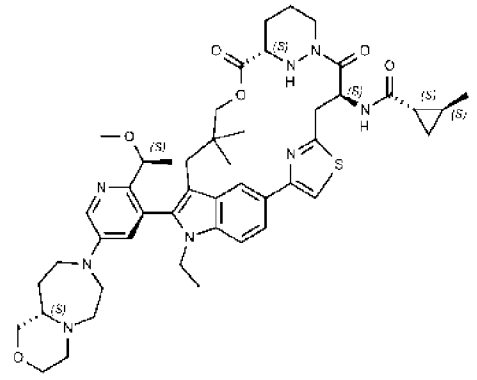
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA63 |  | DA239 |  |
| DA64 |  | DA240 |  |
| DA65 |  | DA241 |  |
| DA66 |  | DA242 |  |
| DA67 |  | DA243 |  |

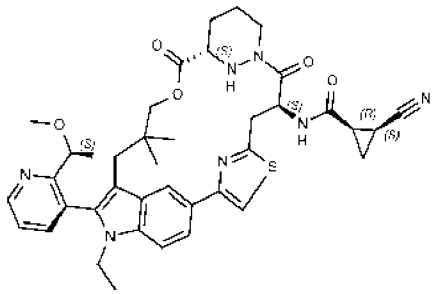
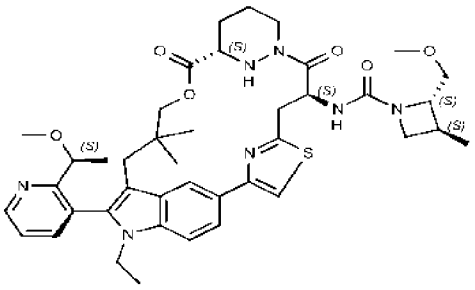
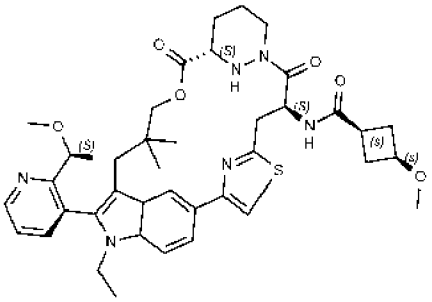
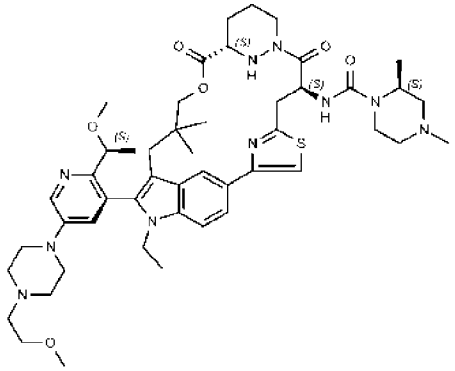
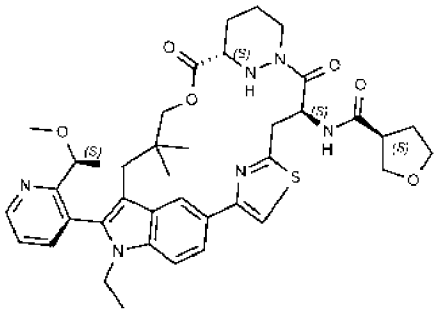
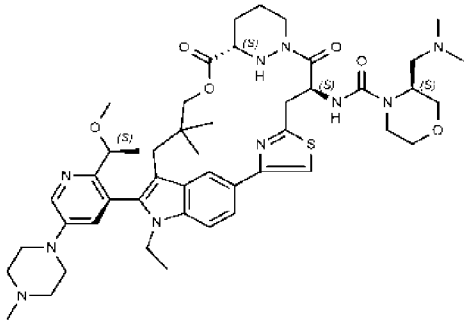
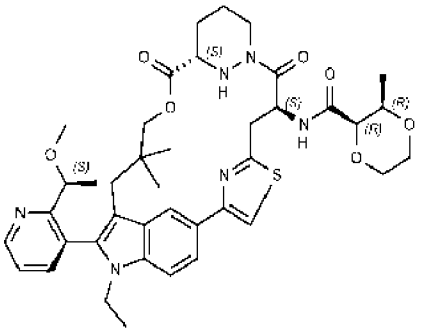
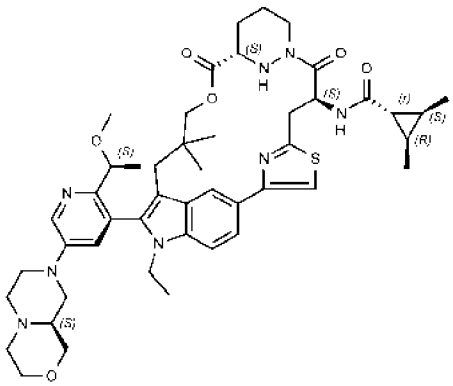
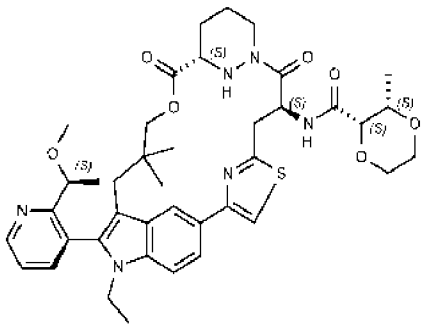
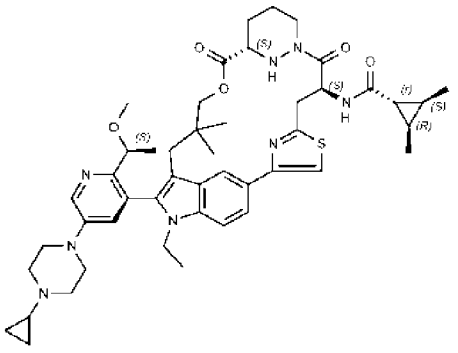
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA68 |  | DA244 |  |
| DA69 |  | DA245 |  |
| DA70 |  | DA246 |  |
| DA71 |  | DA247 |  |
| DA72 |  | DA248 |  |

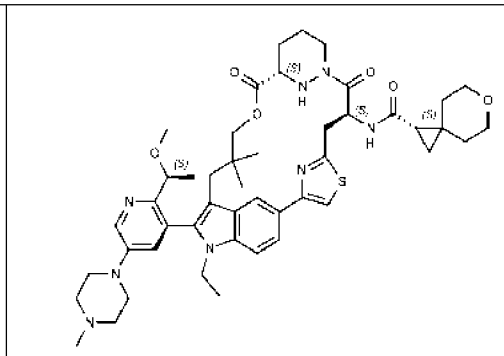
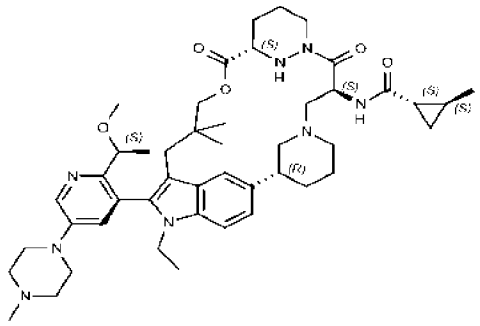
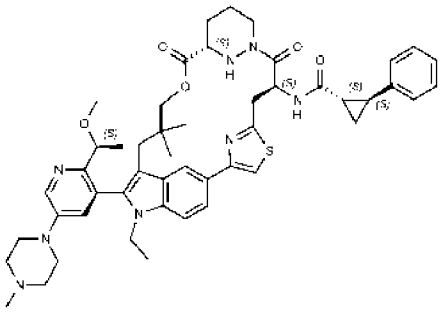
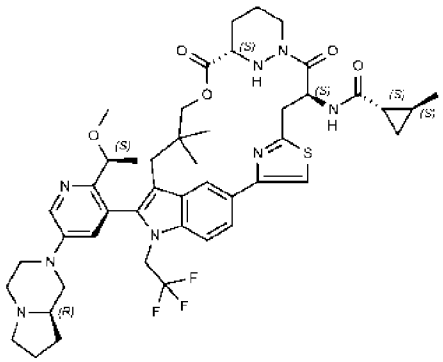
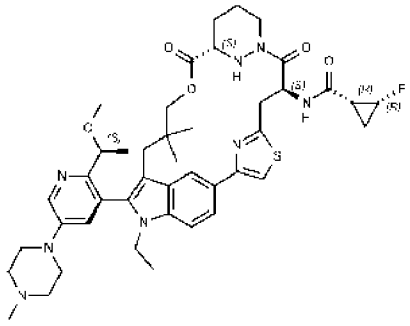
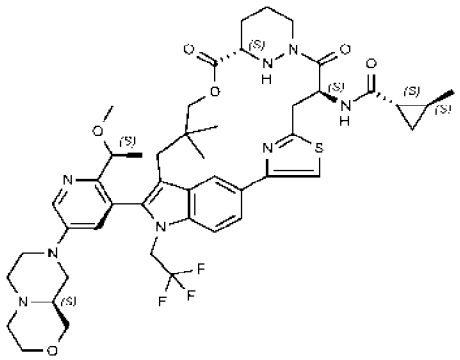
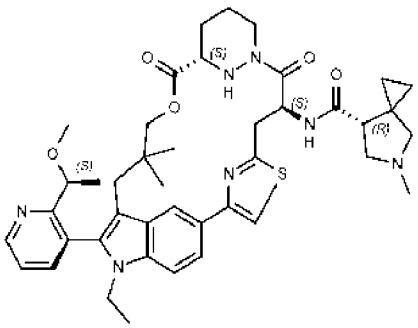
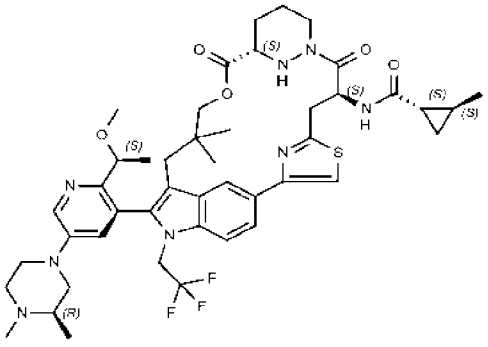
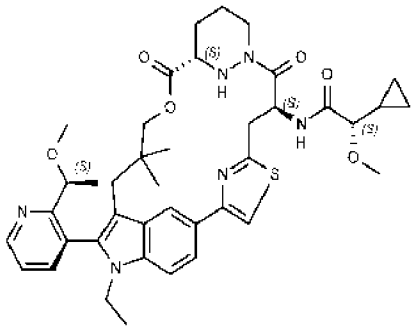
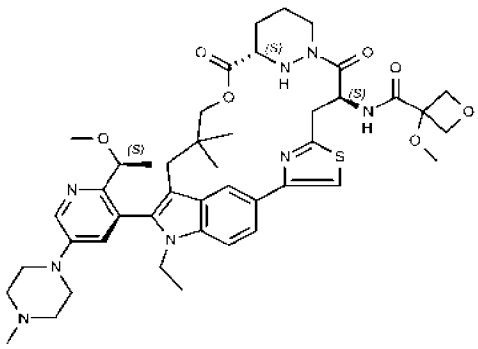
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA73 |  | DA249 |  |
| DA74 |  | DA250 |  |
| DA75 |  | DA251 |  |
| DA76 |  | DA252 |  |
| DA77 |  | DA253 |  |

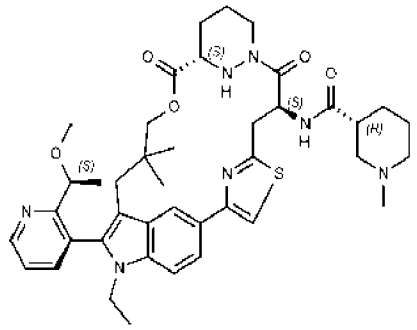
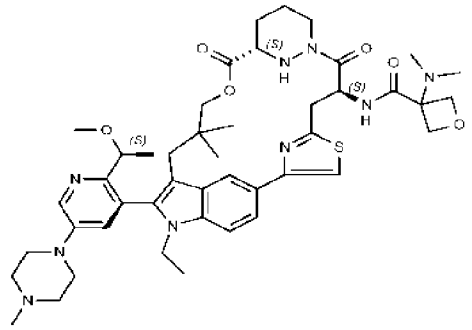
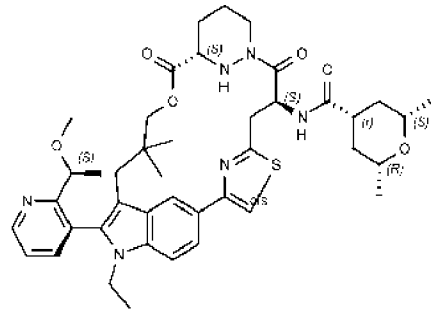
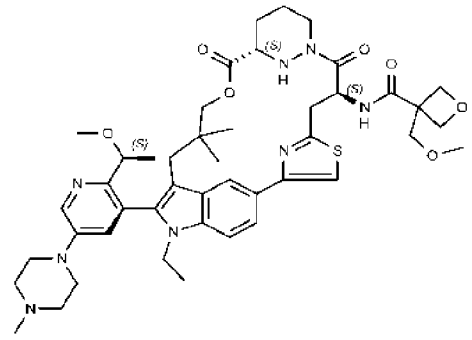
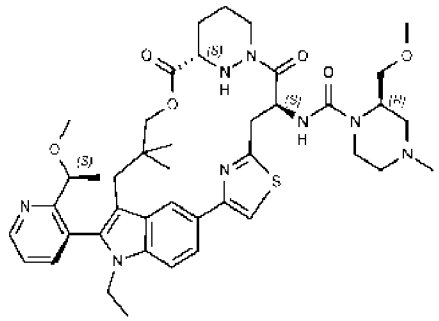
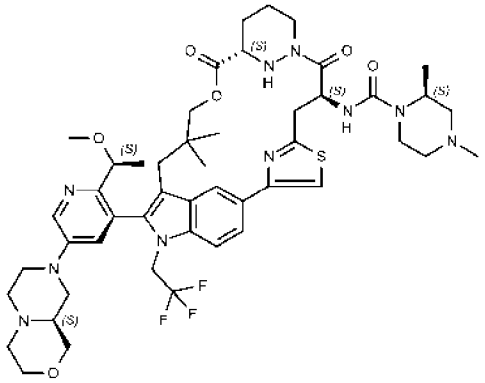
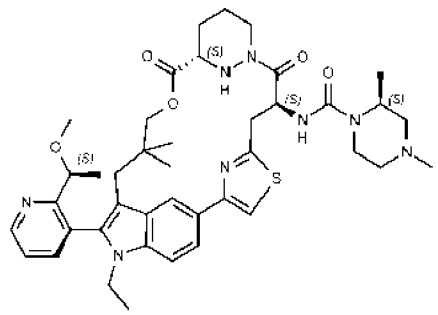
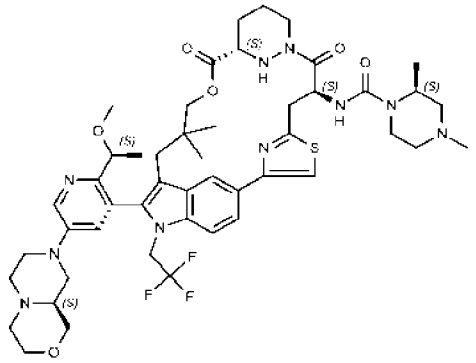
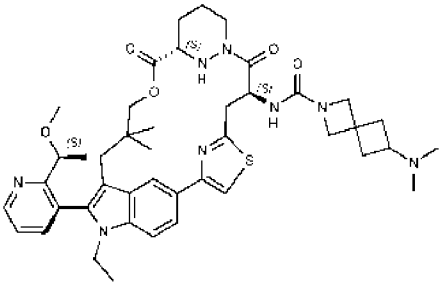
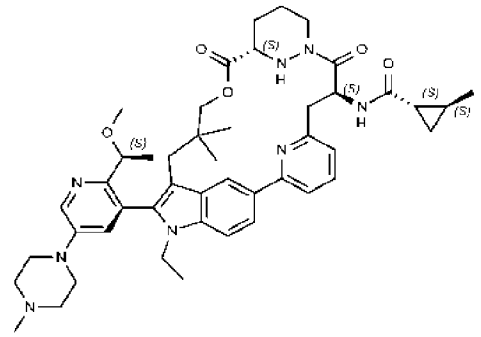
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA78 |  | DA254 |  |
| DA79 |  | DA255 |  |
| DA80 |  | DA256 |  |
| DA81 |  | DA257 |  |
| DA82 |  | DA258 |  |

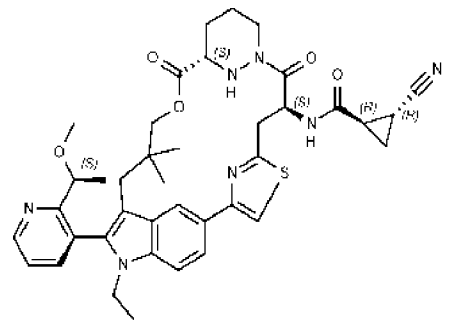
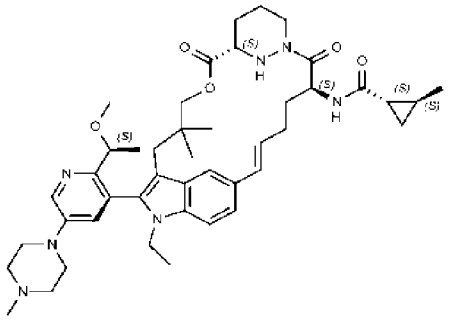
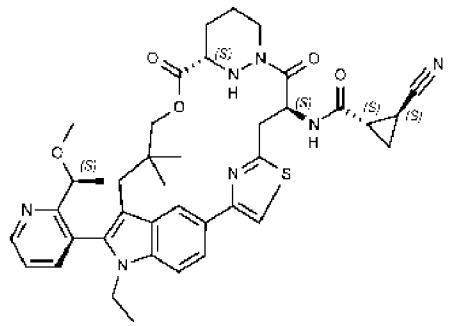
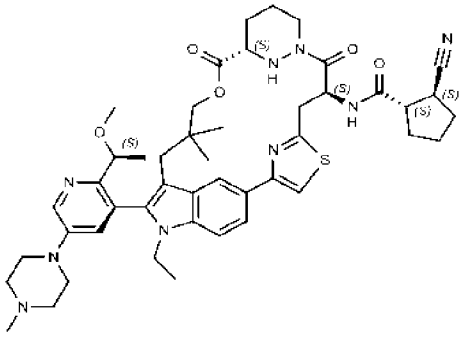
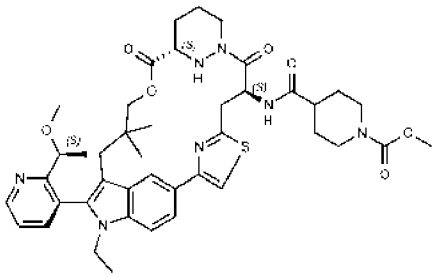
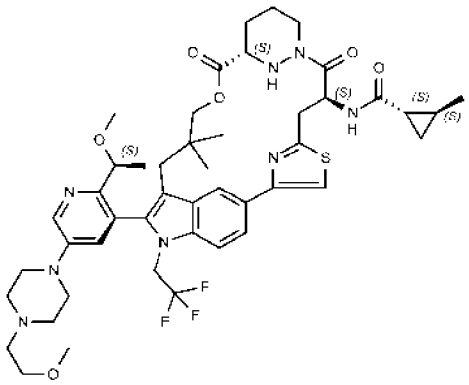
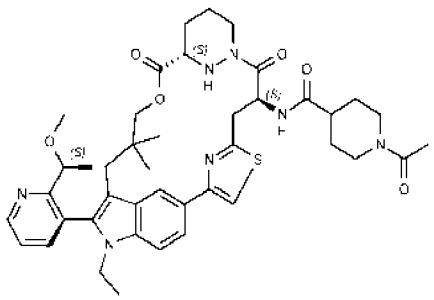
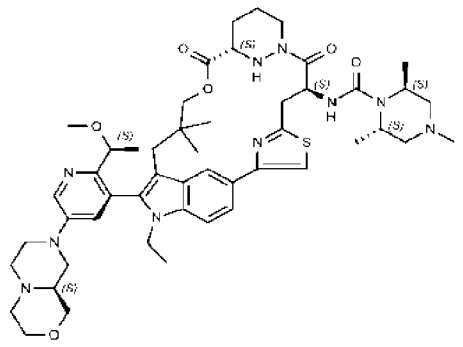
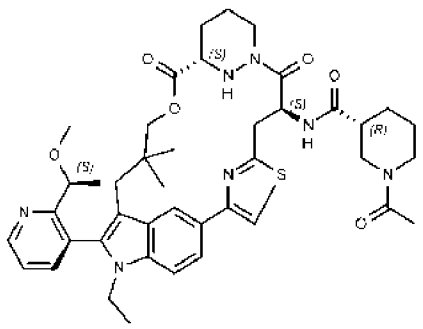
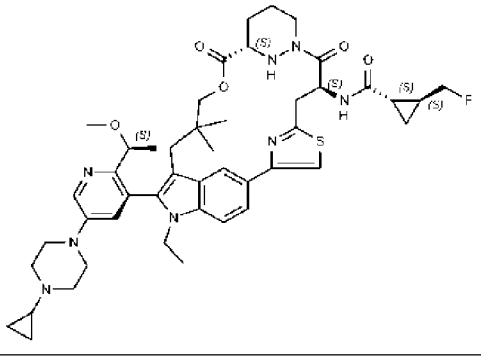
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA83 |  | DA259 |  |
| DA84 |  | DA260 |  |
| DA85 |  | DA261 |  |
| DA86 |  | DA262 |  |
| DA87 |  | DA263 |  |

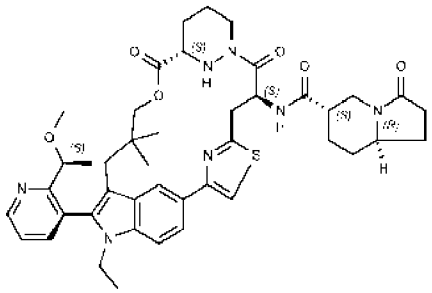
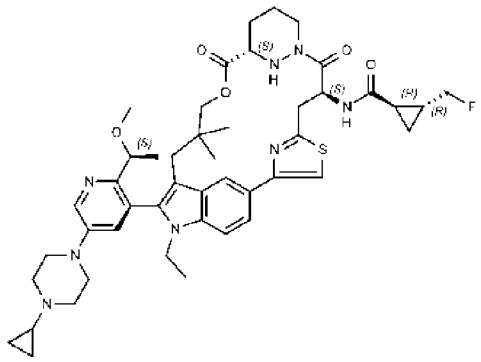
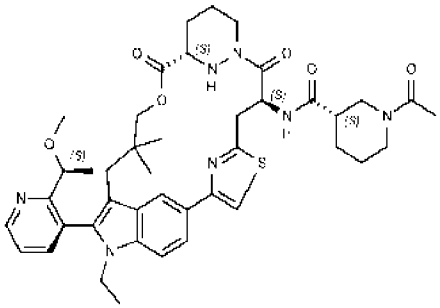
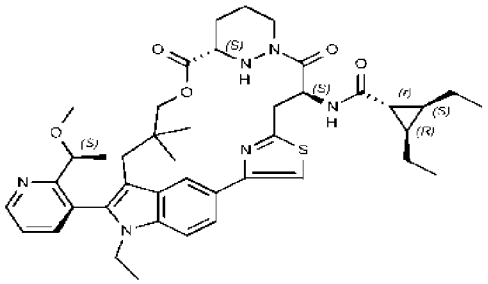
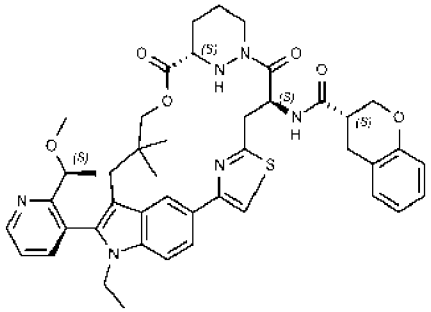
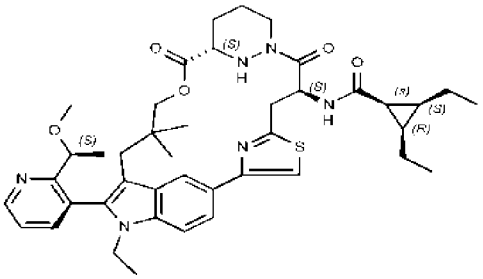
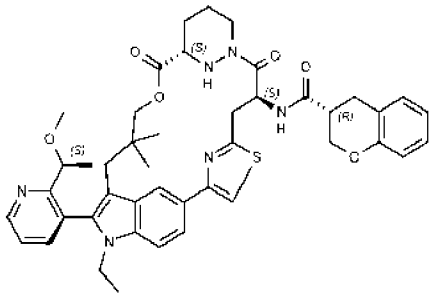
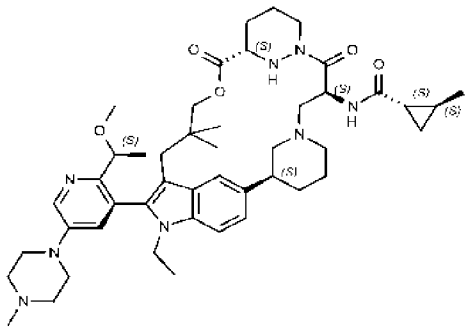
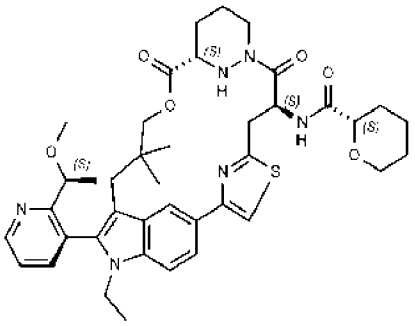
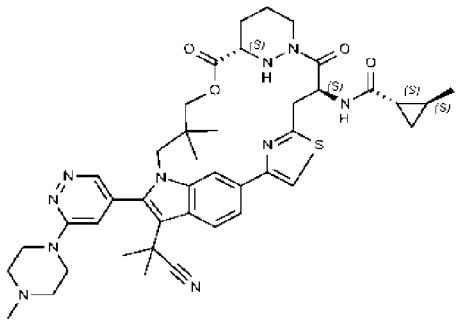
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA88 |  | DA264 |  |
| DA89 |  | DA265 |  |
| DA90 |  | DA266 |  |
| DA91 |  | DA267 |  |
| DA92 |  | DA268 |  |

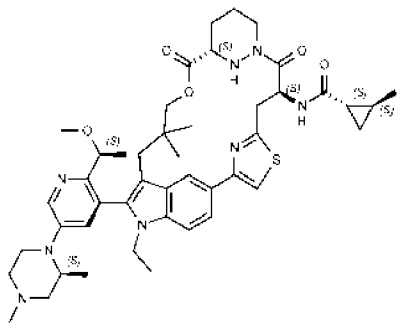
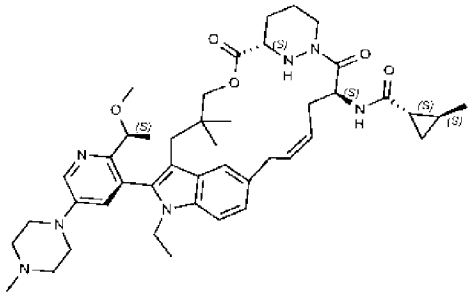
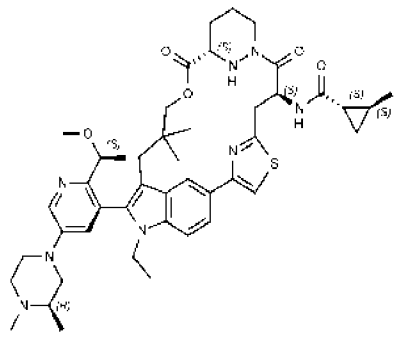
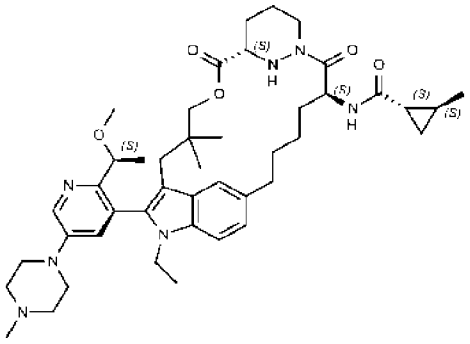
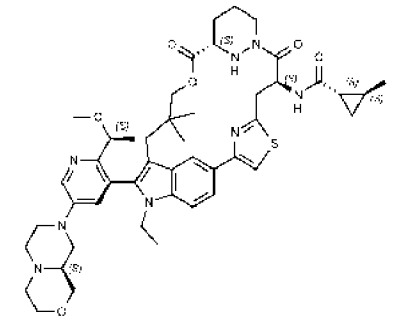
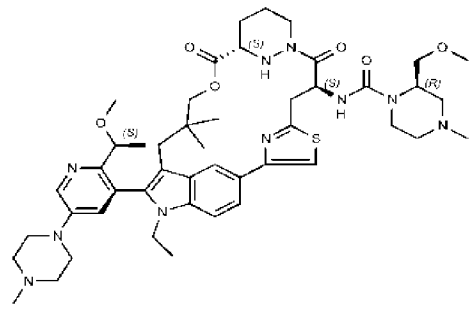
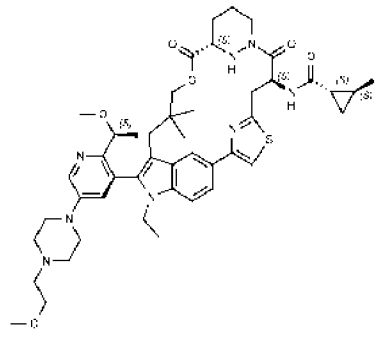
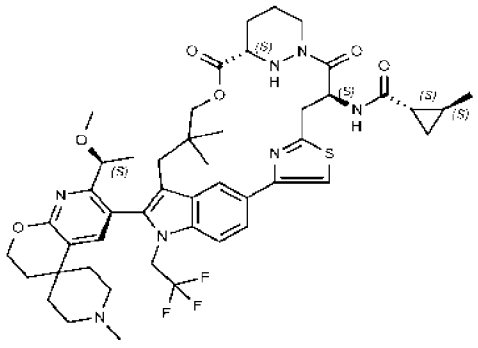
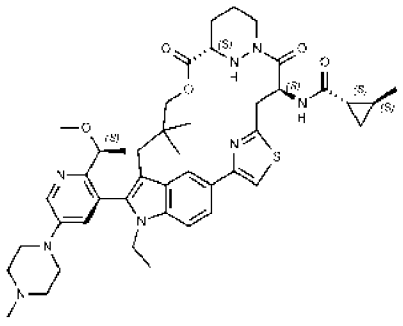
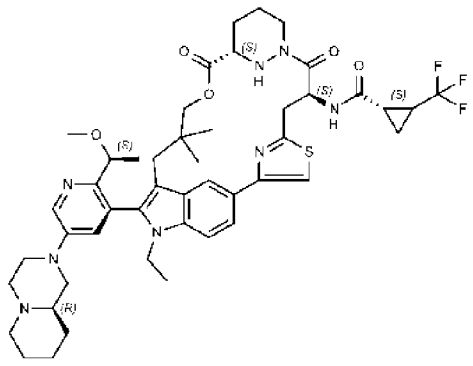
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA93 |  | DA269 |  |
| DA94 |  | DA270 |  |
| DA95 |  | DA271 |  |
| DA96 |  | DA272 |  |
| DA97 |  | DA273 |  |

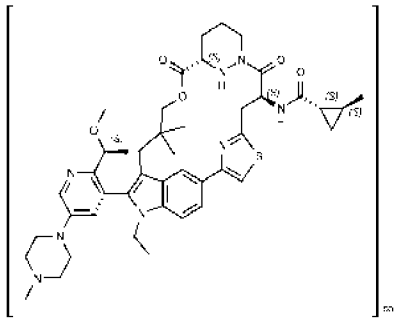
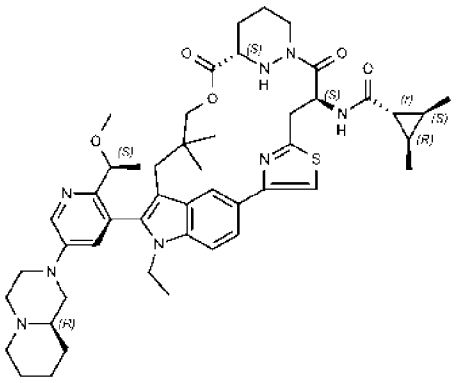
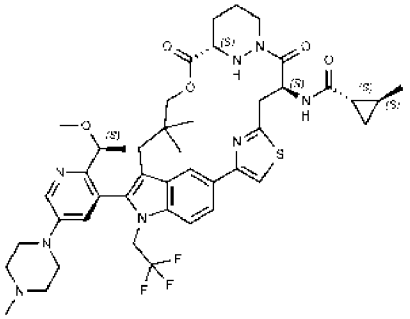
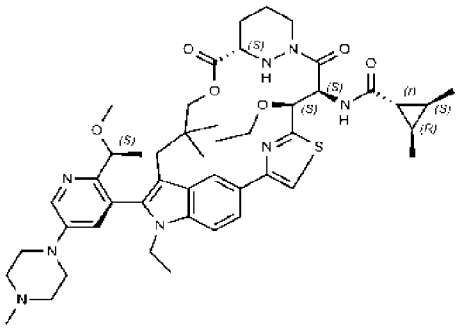
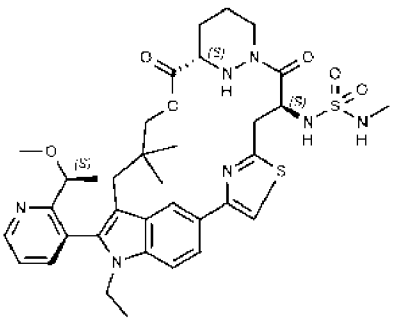
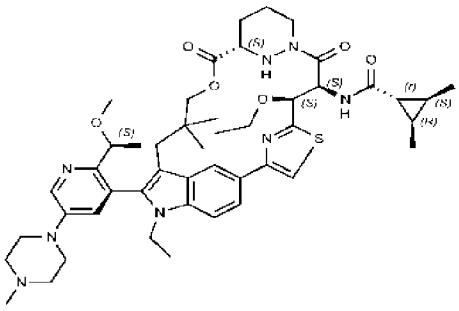
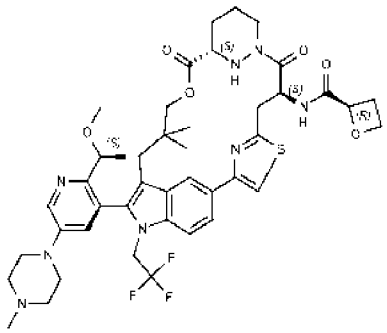
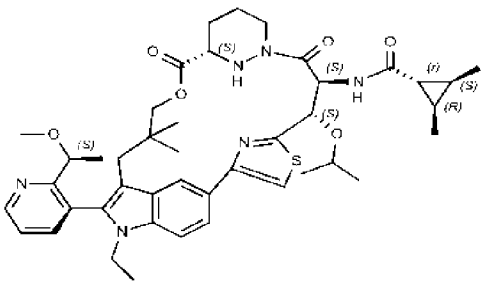
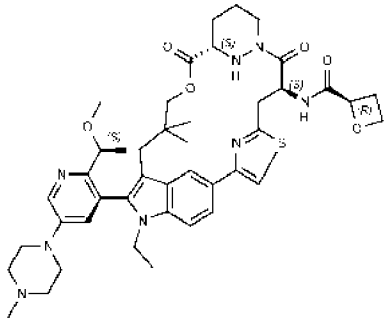
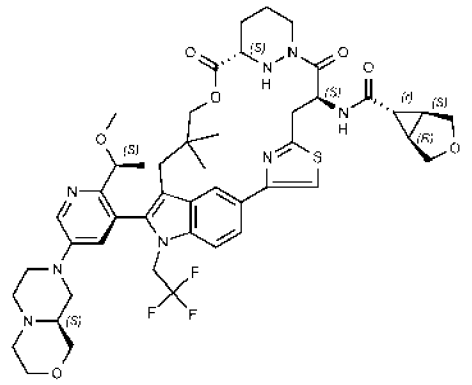
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA98 |  | DA274 |  |
| DA99 |  | DA275 |  |
| DA100 |  | DA276 |  |
| DA101 |  | DA277 |  |
| DA102 |  | DA278 |  |

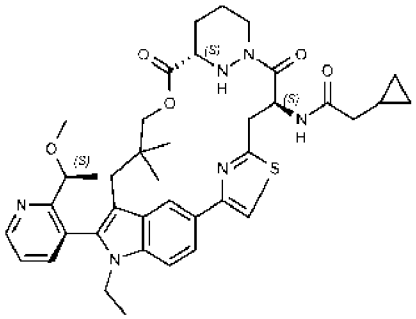
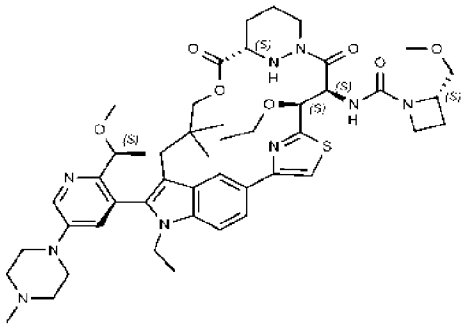
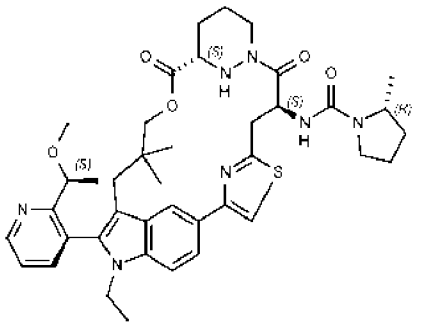
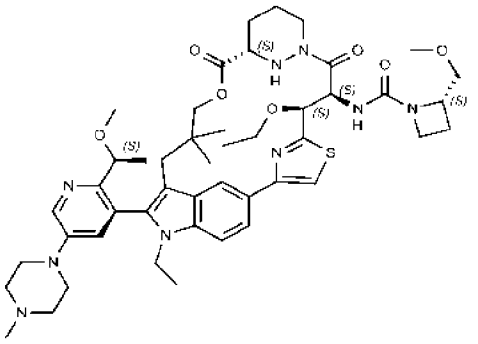
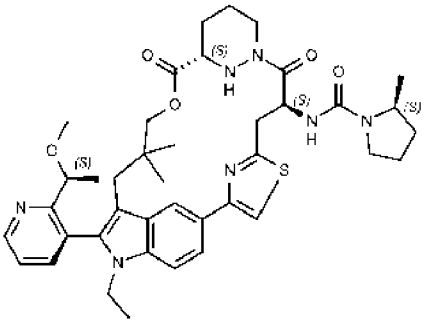
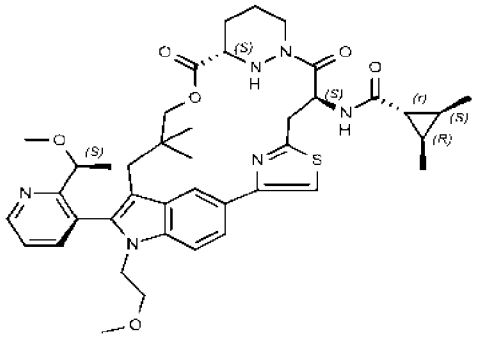
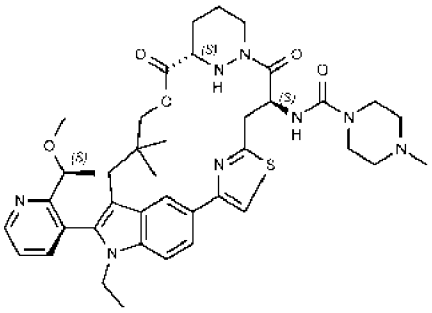
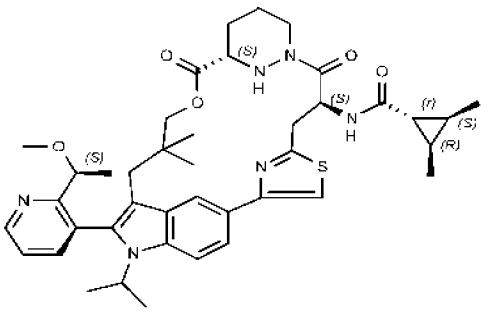
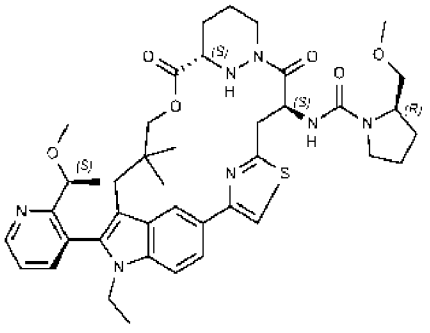
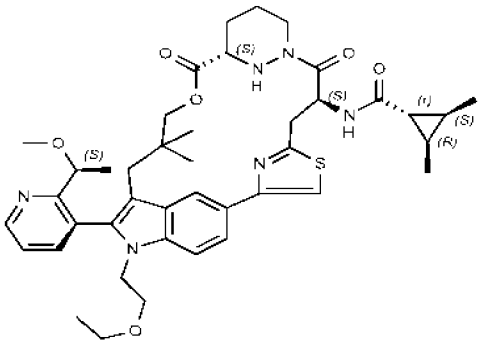
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 03** |  | **DA2 79** |  |
| **DA1 04** |  | **DA2 80** |  |
| **DA1 05** |  | **DA2 81** |  |
| **DA1 06** |  | **DA2 82** |  |
| **DA1 07** |  | **DA2 83** |  |

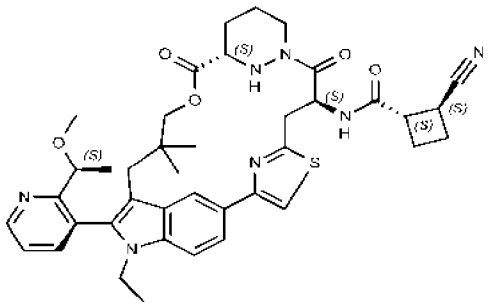
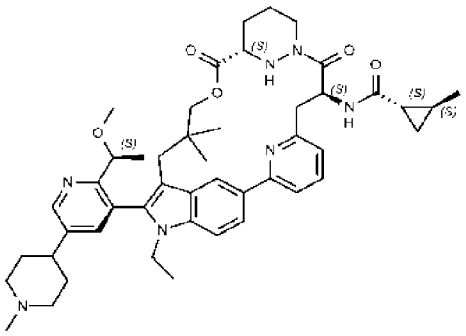
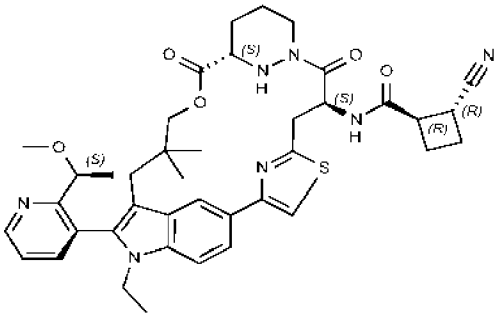
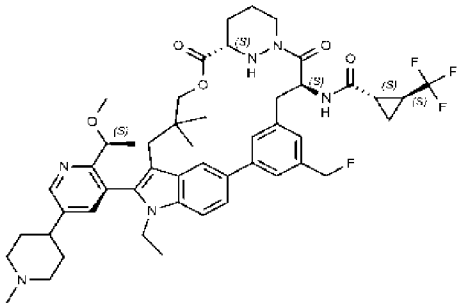
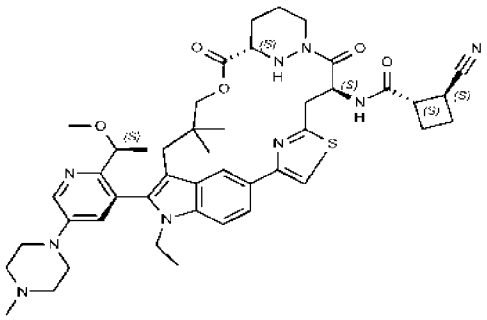
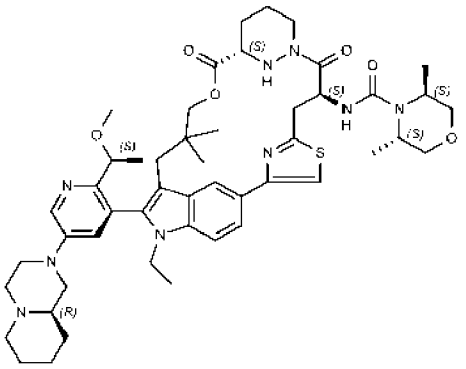
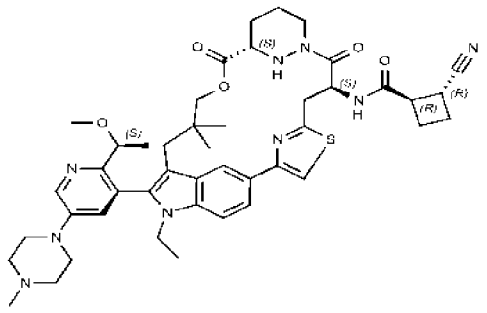
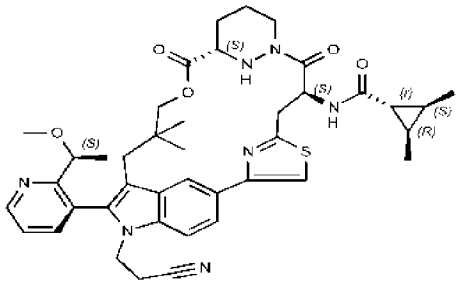
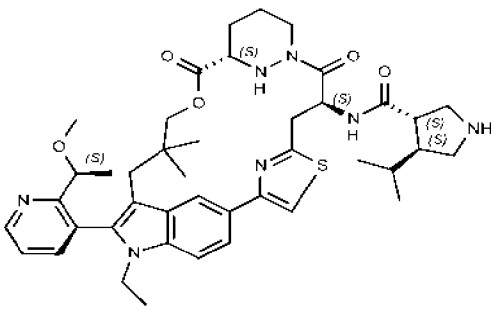
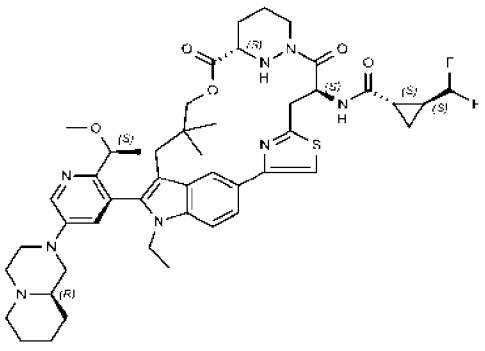
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA108** |  | **DA284** |  |
| **DA109** |  | **DA285** |  |
| **DA110** |  | **DA286** |  |
| **DA111** |  | **DA287** |  |
| **DA112** |  | **DA288** |  |

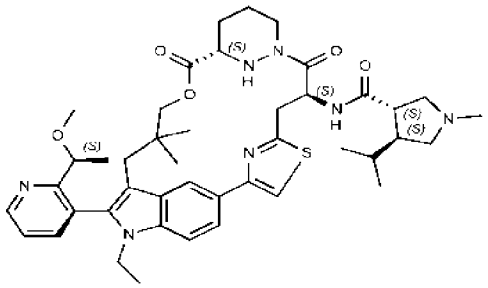
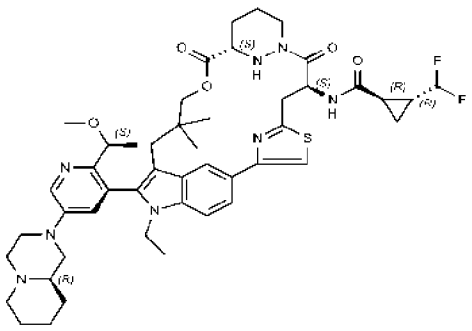
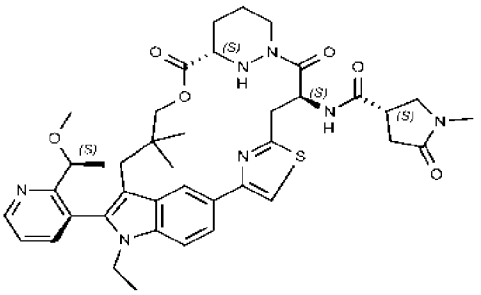
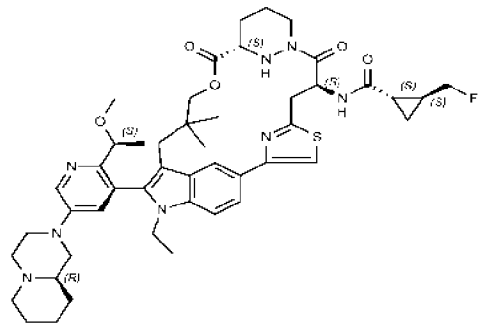
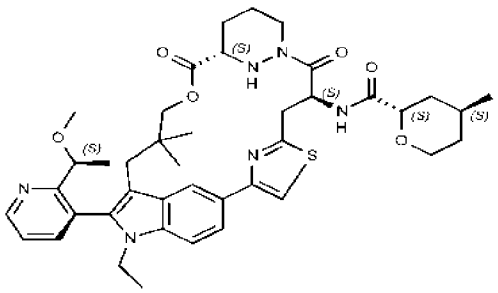
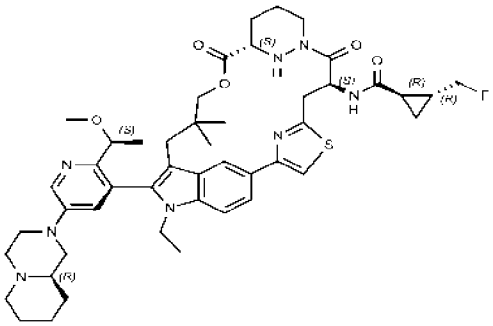
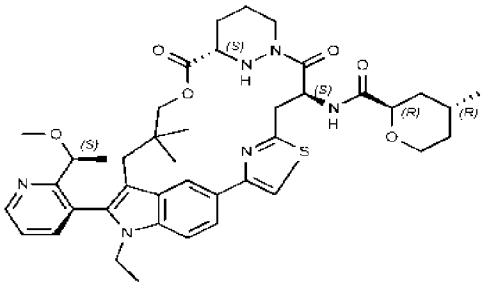
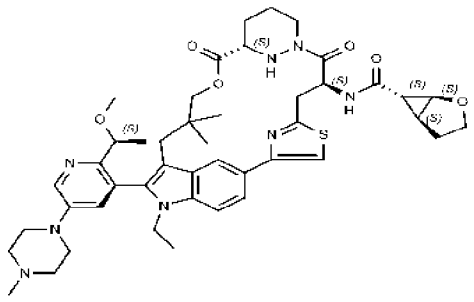
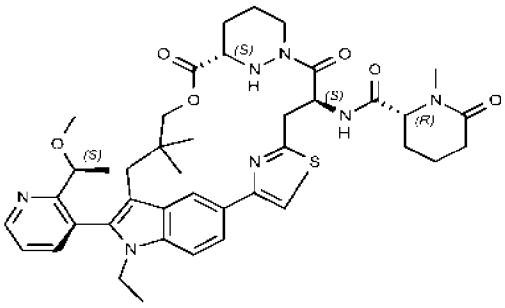
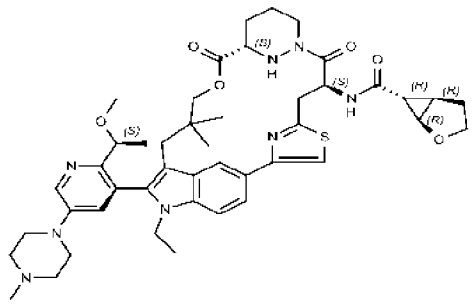
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 13** |  | **DA2 89** |  |
| **DA1 14** |  | **DA2 90** |  |
| **DA1 15** |  | **DA2 91** |  |
| **DA1 16** |  | **DA2 92** |  |
| **DA1 17** |  | **DA2 93** |  |

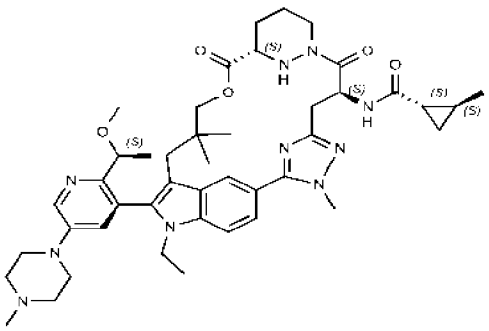
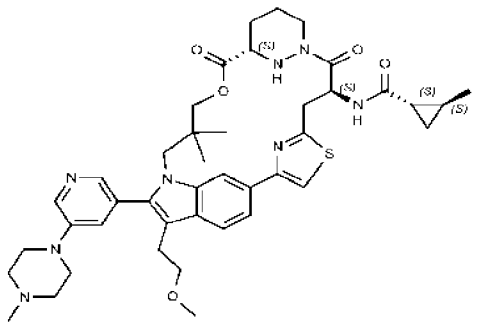
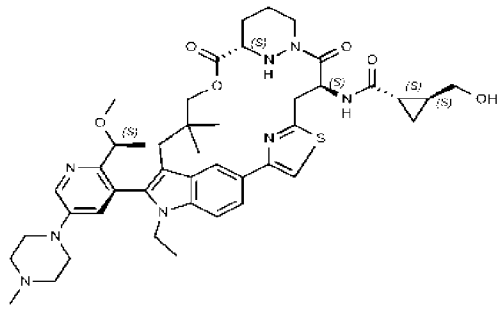
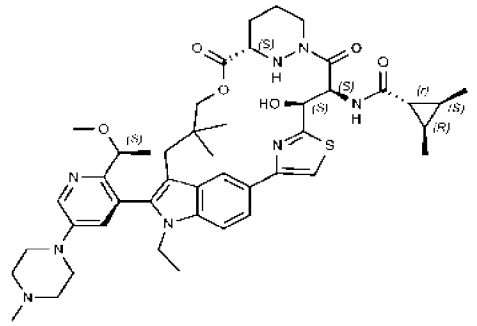
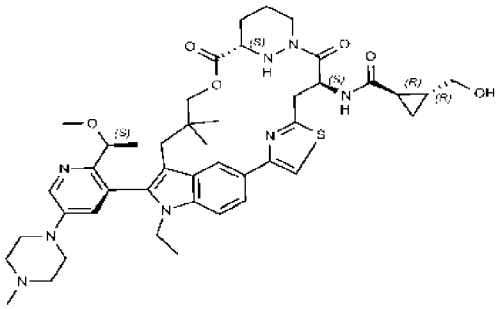
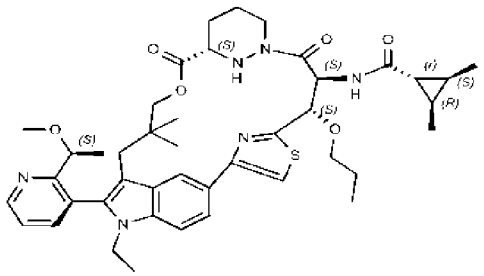
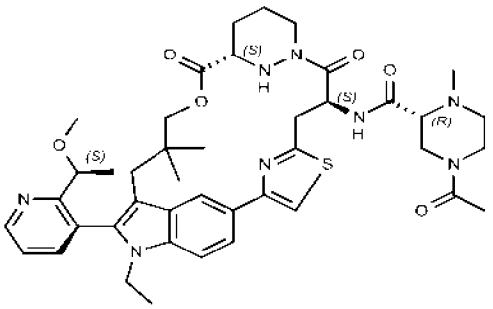
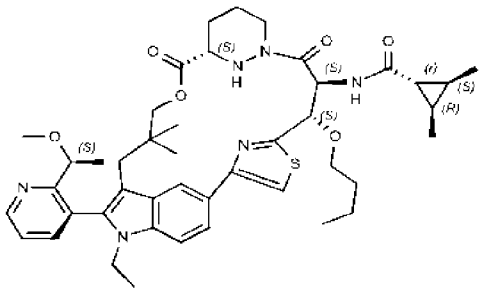
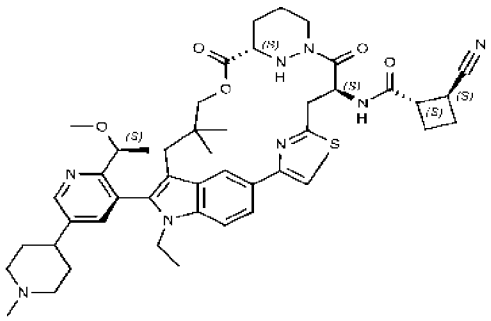
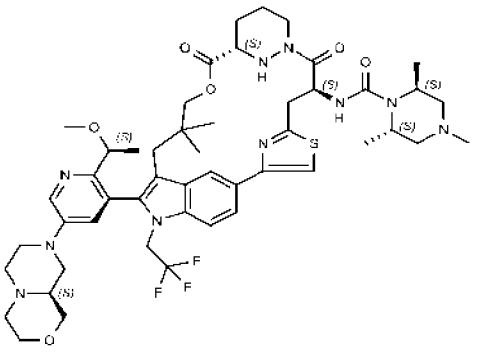
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA118** |  | **DA294** |  |
| **DA119** |  | **DA295** |  |
| **DA120** |  | **DA296** |  |
| **DA121** |  | **DA297** |  |
| **DA122** |  | **DA298** |  |

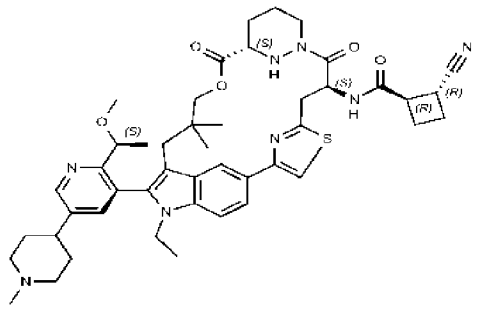
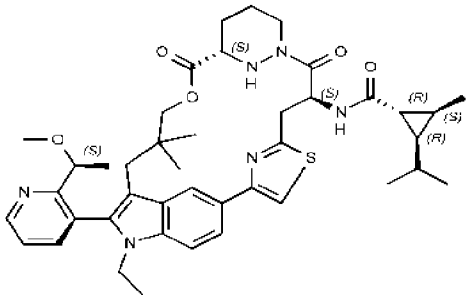
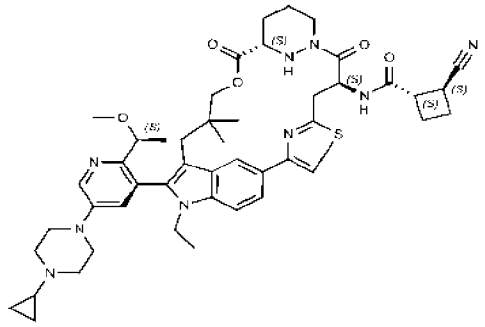
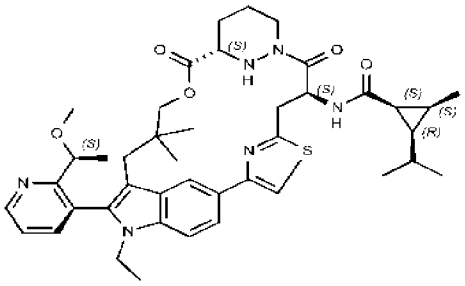
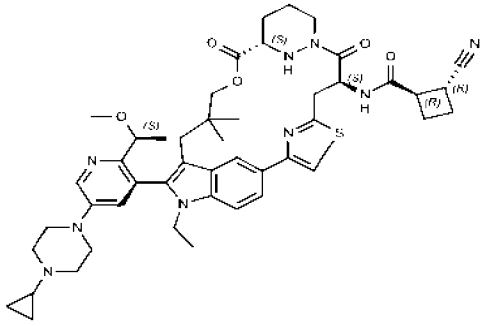
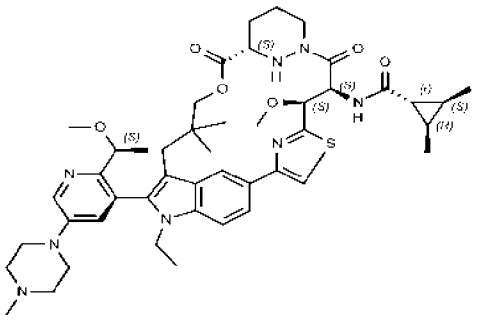
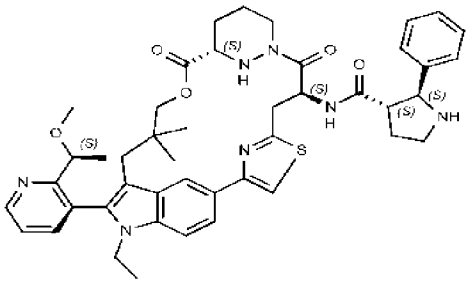
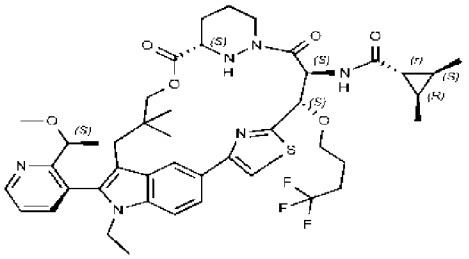
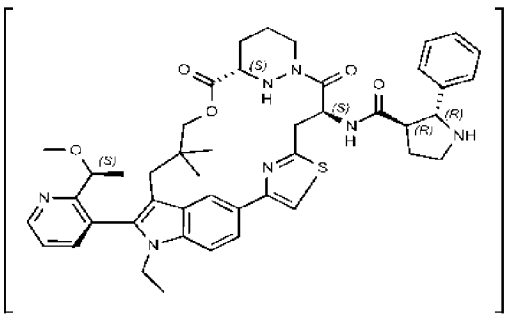
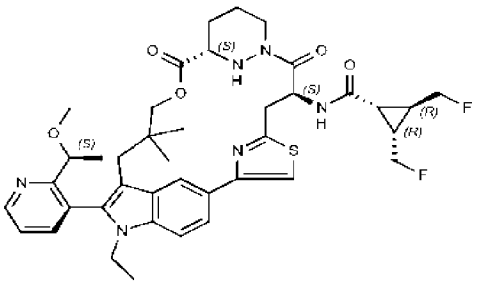
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA123** |  | **DA299** |  |
| **DA124** |  | **DA300** |  |
| **DA125** |  | **DA301** |  |
| **DA126** |  | **DA302** |  |
| **DA127** |  | **DA303** |  |

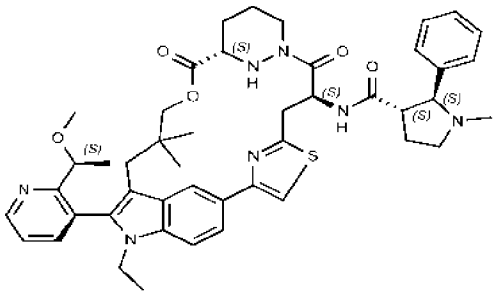
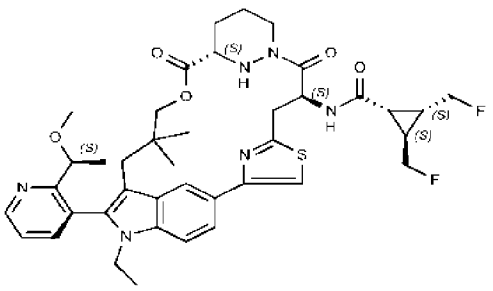
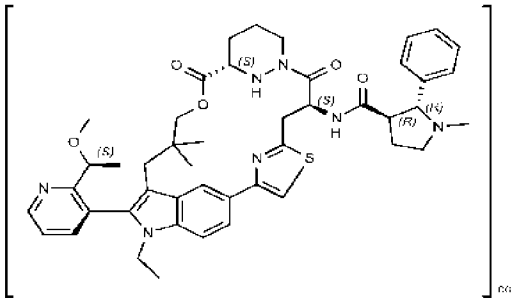
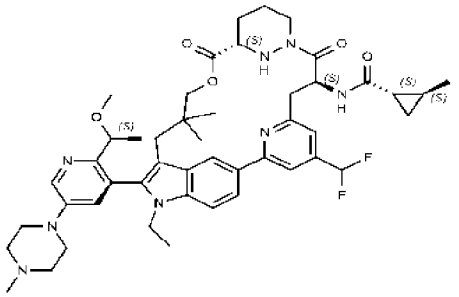
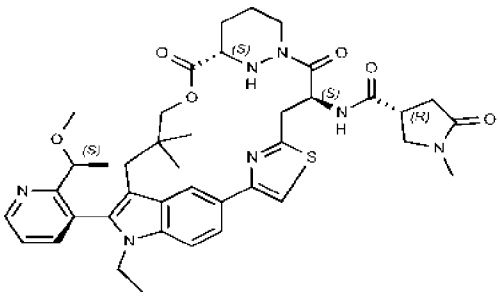
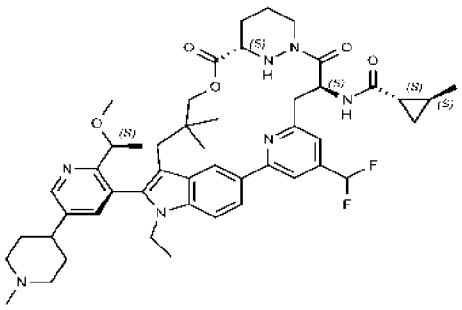
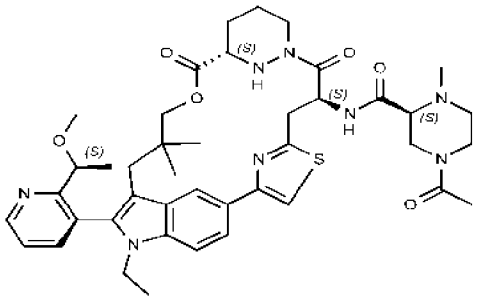
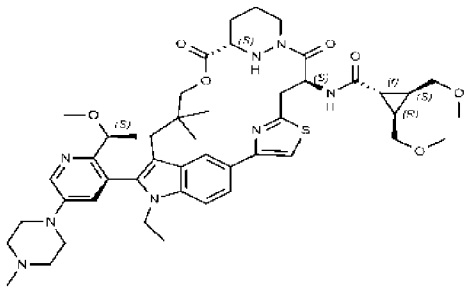
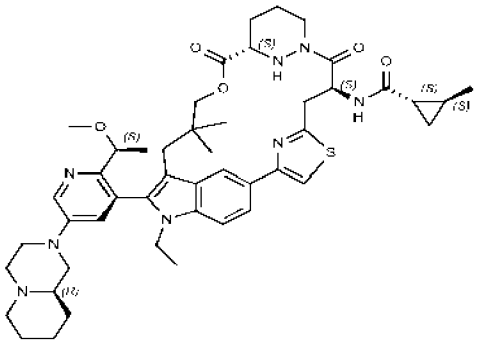
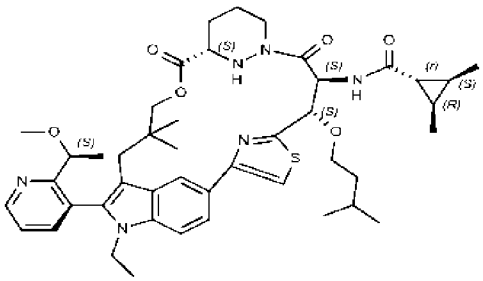
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA128** |  | **DA304** |  |
| **DA129** |  | **DA305** |  |
| **DA130** |  | **DA306** |  |
| **DA131** |  | **DA307** |  |
| **DA132** |  | **DA308** |  |

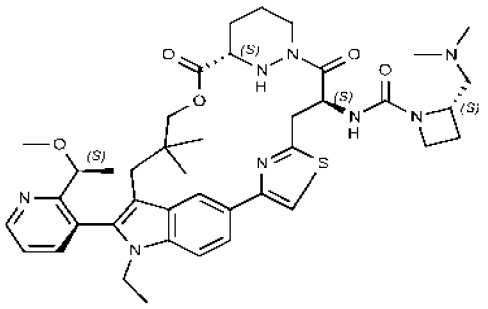
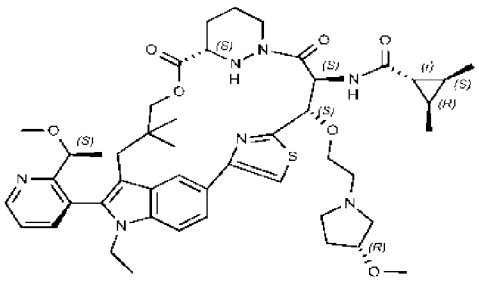
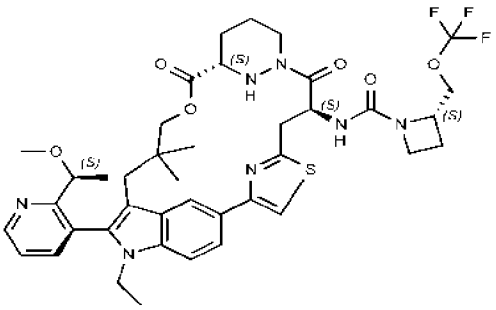
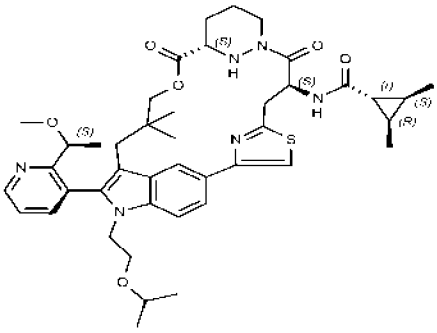
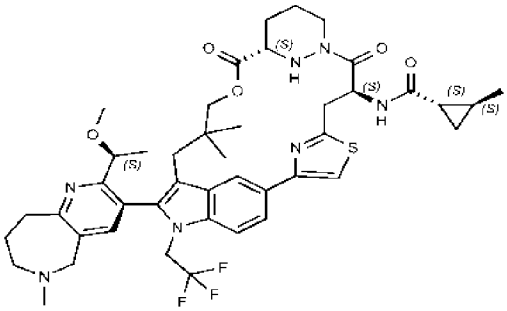
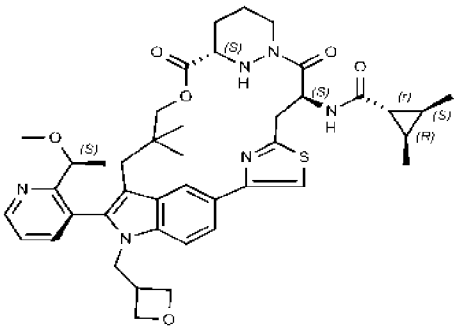
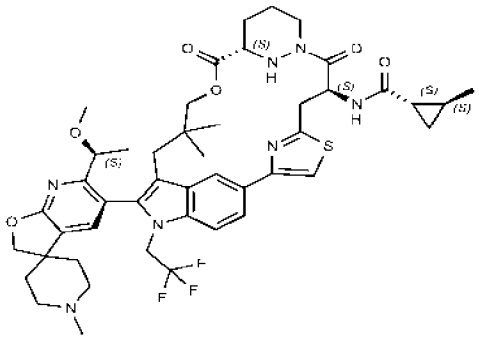
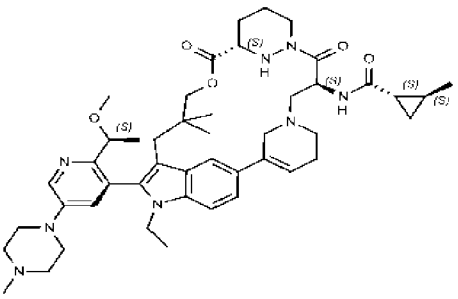
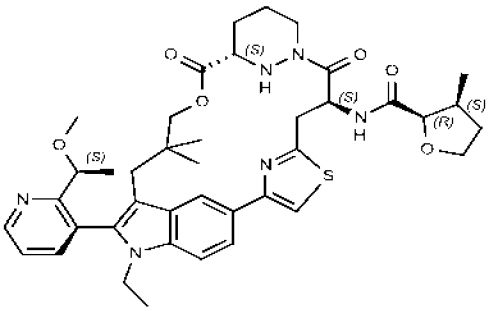
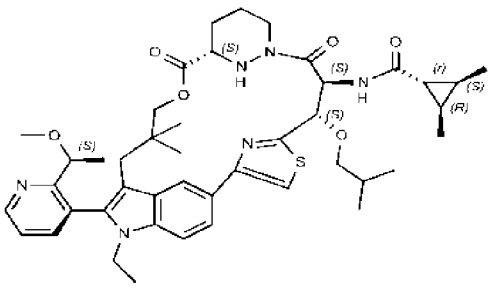
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA133** |  | **DA309** |  |
| **DA133** |  | **DA310** |  |
| **DA134** |  | **DA311** |  |
| **DA135** |  | **DA312** |  |
| **DA136** |  | **DA313** |  |

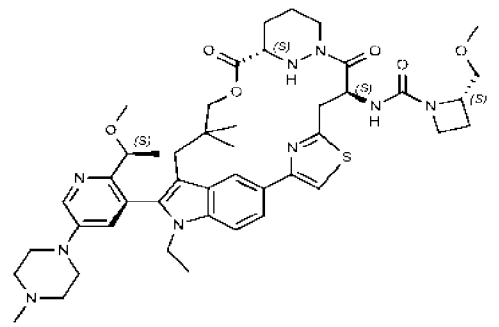
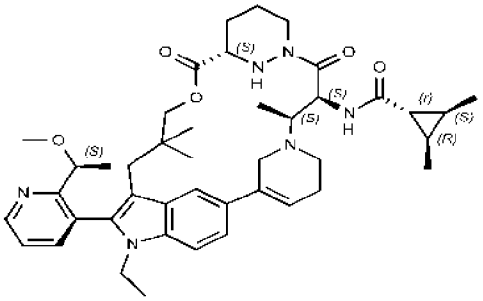
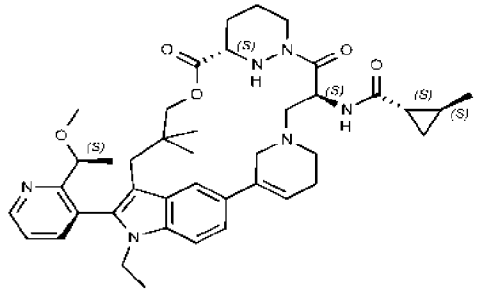
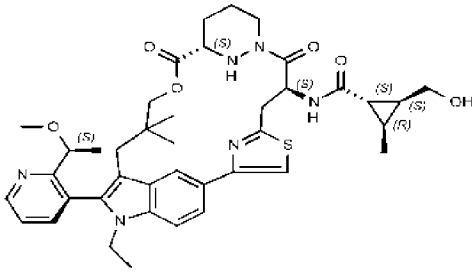
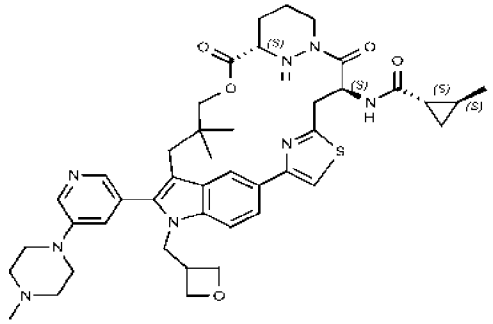
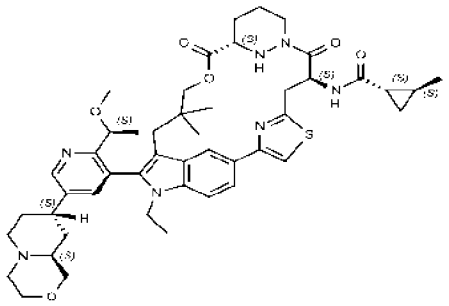
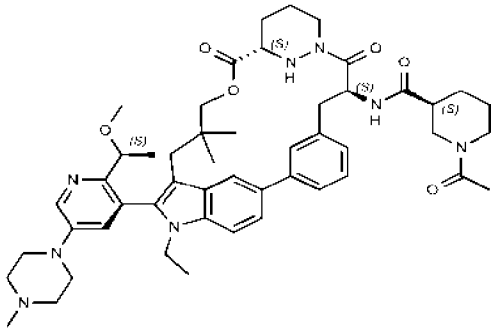
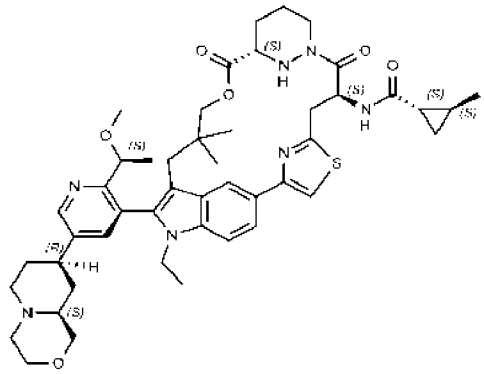
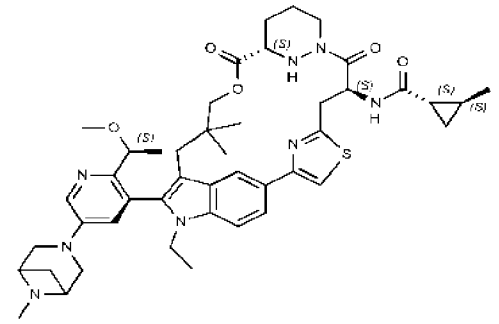
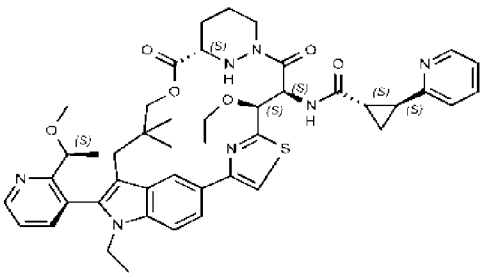
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 37** |  | **DA3 14** |  |
| **DA1 38** |  | **DA3 15** |  |
| **DA1 39** |  | **DA3 16** |  |
| **DA1 40** |  | **DA3 17** |  |
| **DA1 41** |  | **DA3 18** |  |

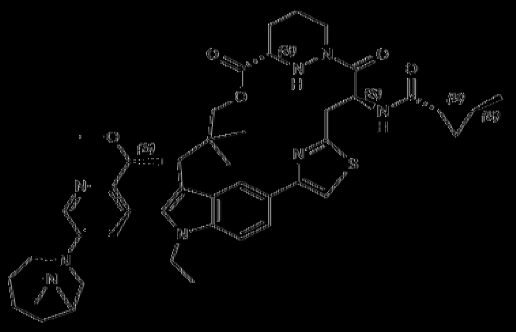
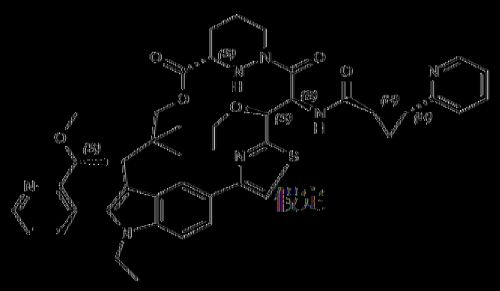
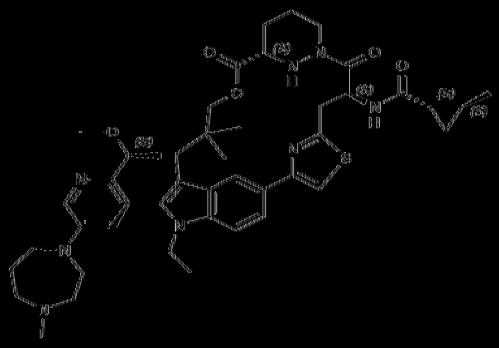
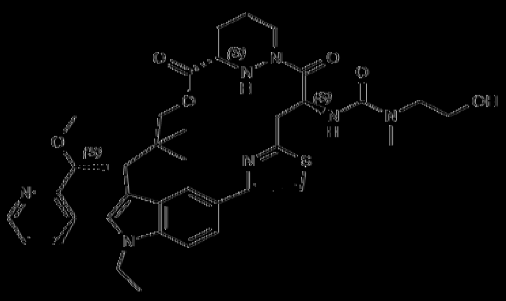
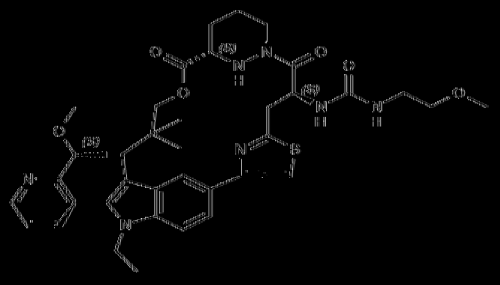
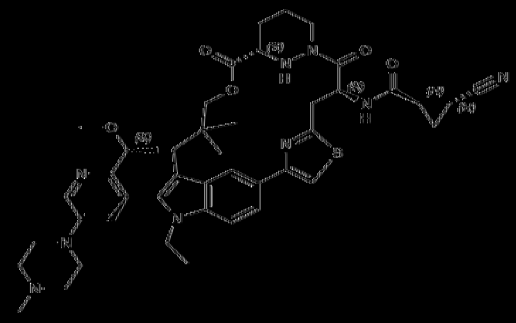
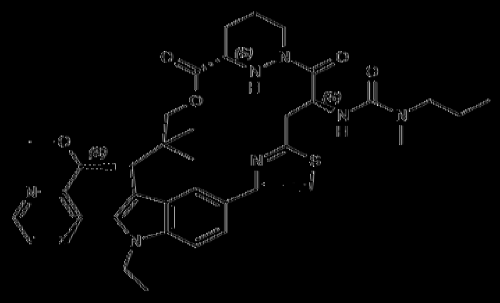
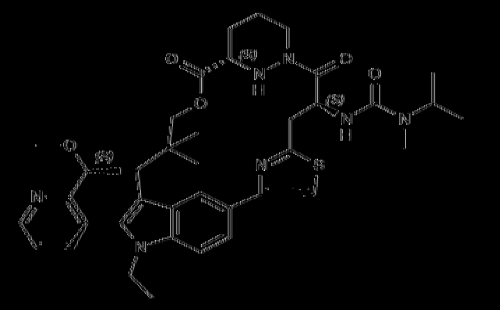
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 42** |  | **DA3 19** |  |
| **DA1 43** |  | **DA3 20** |  |
| **DA1 44** |  | **DA3 21** |  |
| **DA1 45** |  | **DA3 22** |  |
| **DA1 46** |  | **DA3 23** |  |

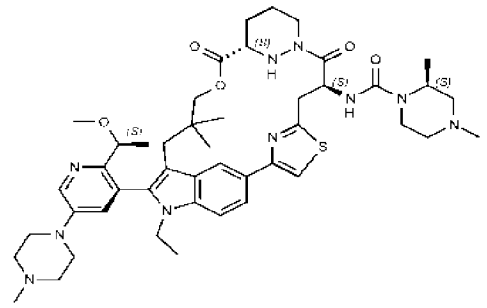
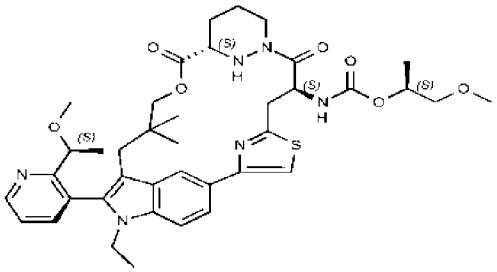
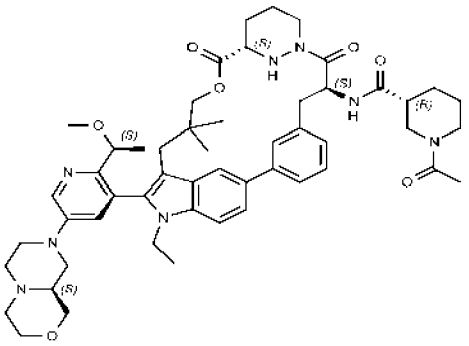
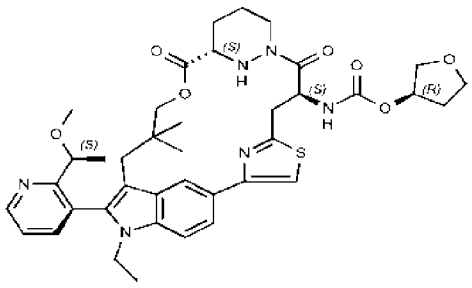
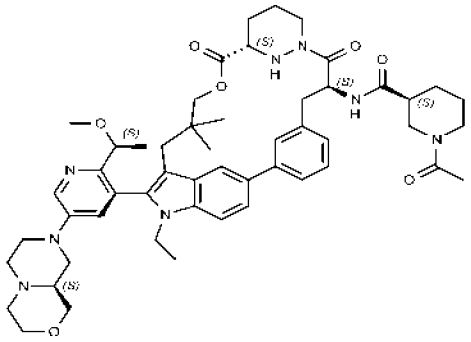
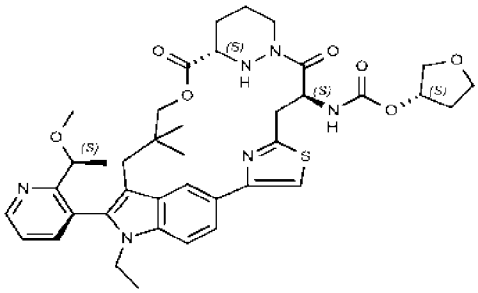
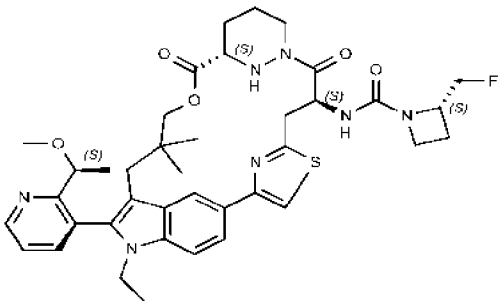
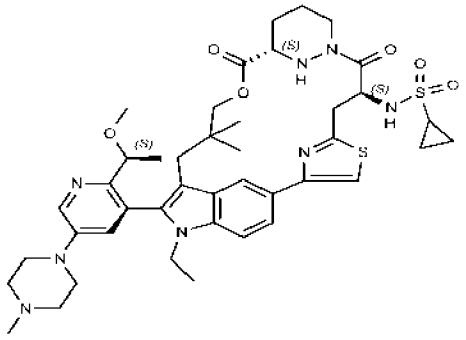
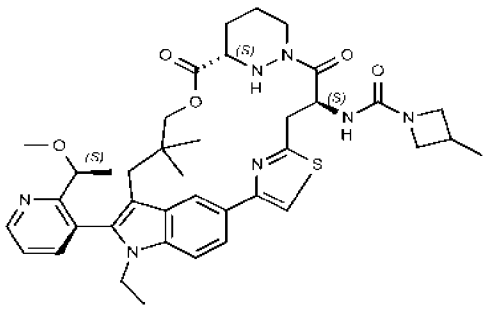
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 47** |  | **DA3 24** |  |
| **DA1 48** |  | **DA3 25** |  |
| **DA1 49** |  | **DA3 26** |  |
| **DA1 50** |  | **DA3 27** |  |
| **DA1 51** |  | **DA3 28** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 52** |  | **DA3 29** |  |
| **DA1 53** |  | **DA3 30** |  |
| **DA1 54** |  | **DA3 31** |  |
| **DA1 55** |  | **DA3 32** |  |
| **DA1 56** |  | **DA3 33** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 57** |  | **DA3 34** |  |
| **DA1 58** |  | **DA3 35** |  |
| **DA1 59** |  | **DA3 36** |  |
| **DA1 60** |  | **DA3 37** |  |
| **DA1 61** |  | **DA3 38** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 62** |  | **DA3 39** |  |
| **DA1 63** |  | **DA3 40** |  |
| **DA1 64** |  | **DA3 41** |  |
| **DA1 65** |  | **DA3 42** |  |
| **DA1 66** |  | **DA3 43** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DA167 |  | DA344 |  |
| DA168 |  | DA345 |  |
| DA169 | | DA346 |  |
| DA170 |  | DA347 |  |
| DA171 | | DA348 |  |

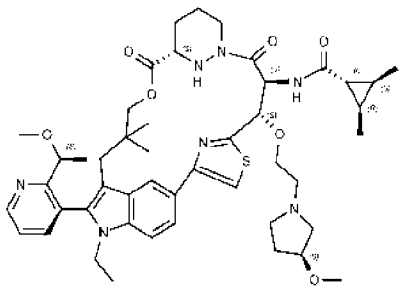
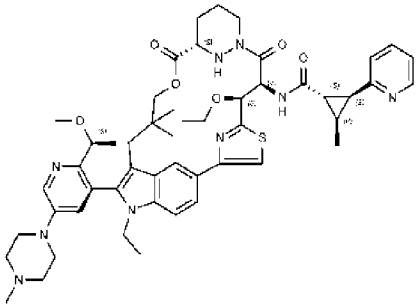
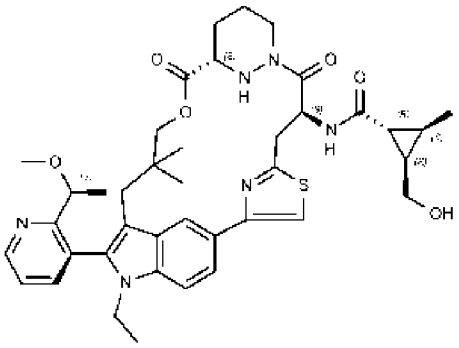
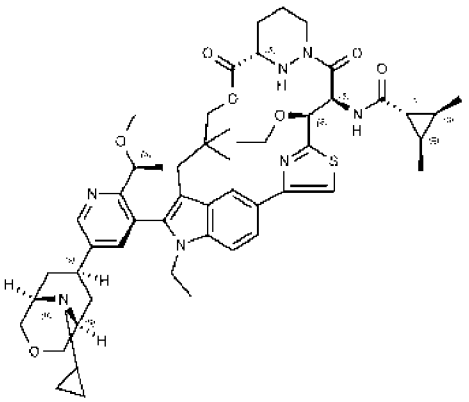
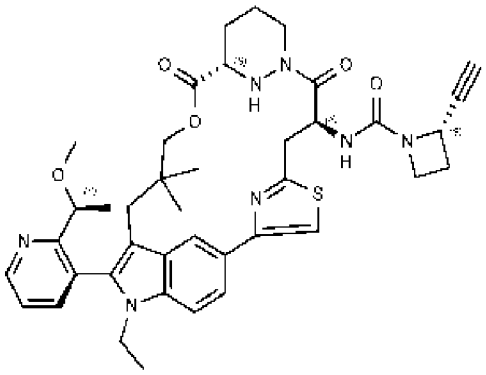
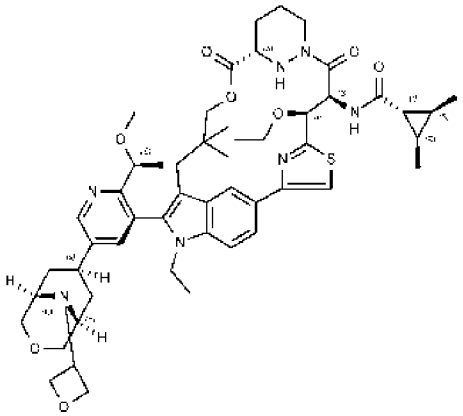
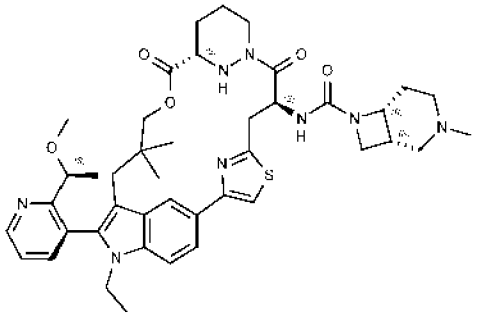
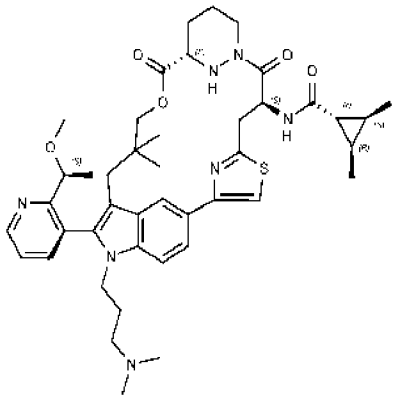
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA1 72** |  | **DA3 49** |  |
| **DA1 73** |  | **DA3 50** |  |
| **DA1 74** |  | **DA3 51** |  |
| **DA1 75** |  | **DA3 52** |  |
| **DA1 76** |  | | |

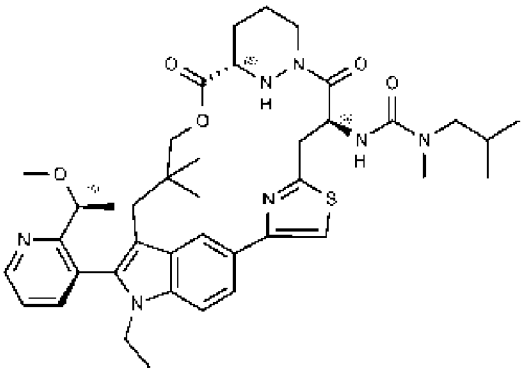
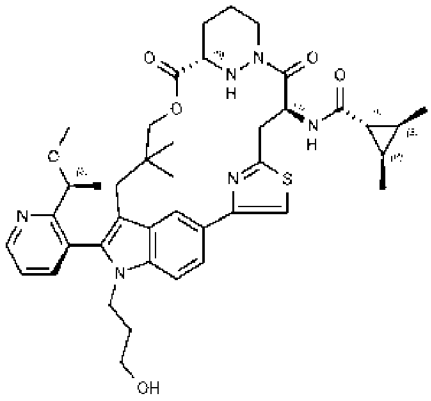
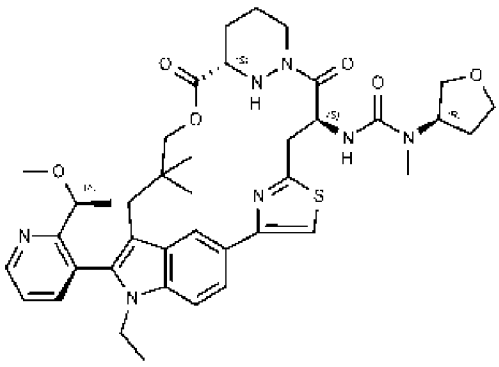
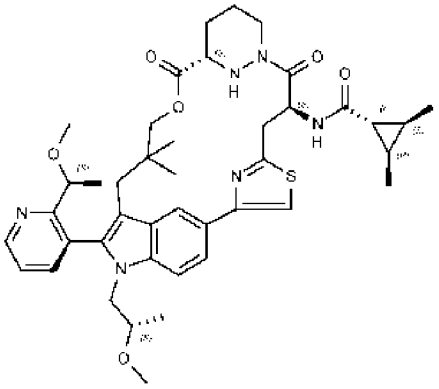
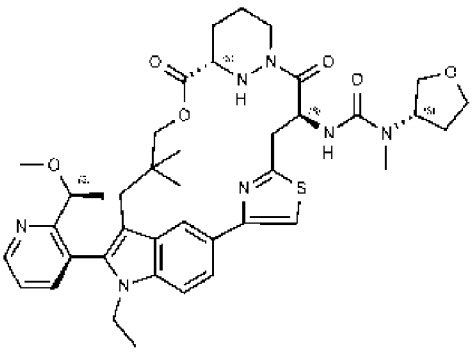
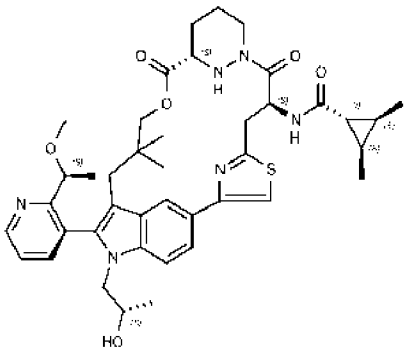
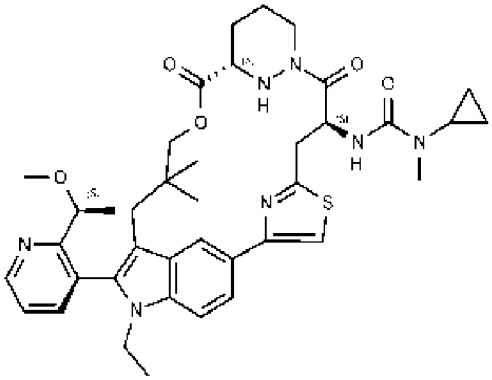
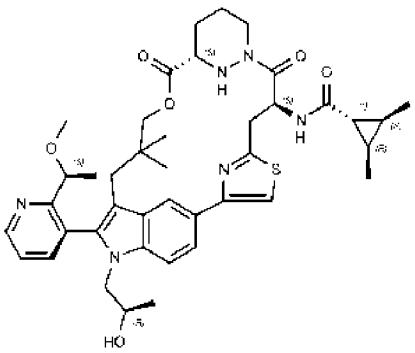
【0463】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發

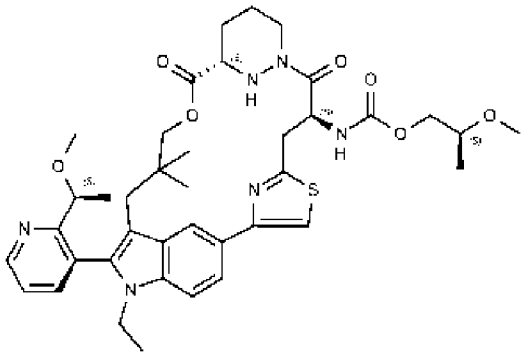
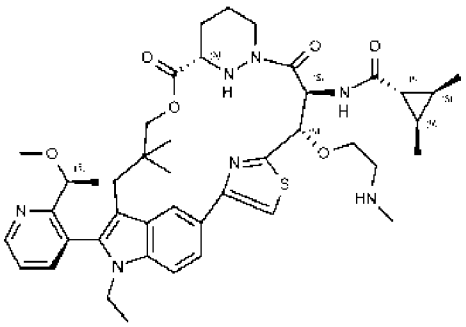
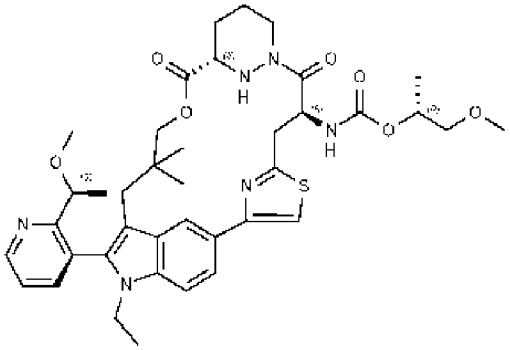
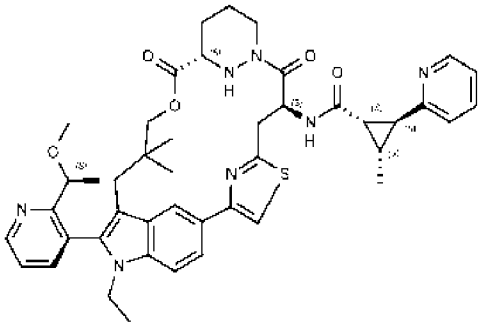
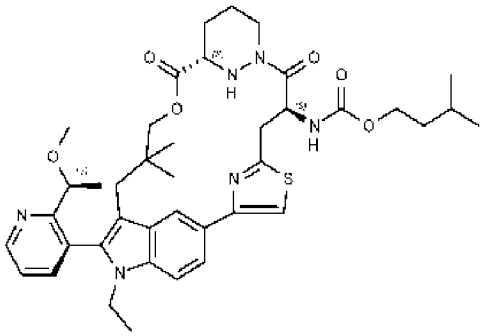
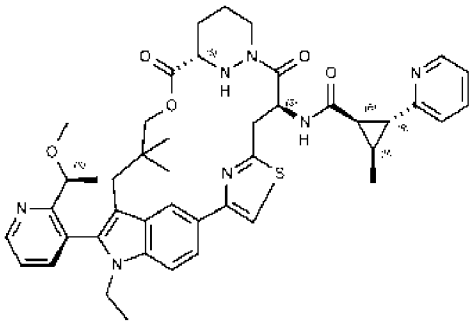
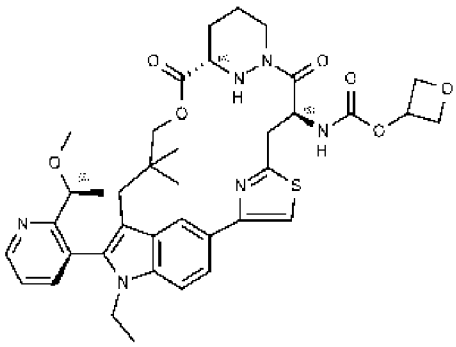
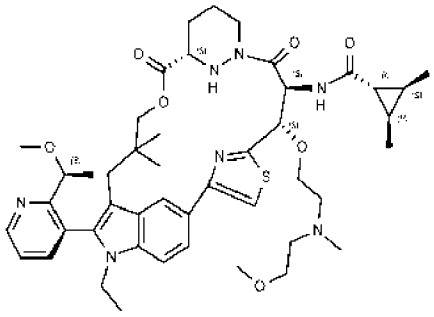
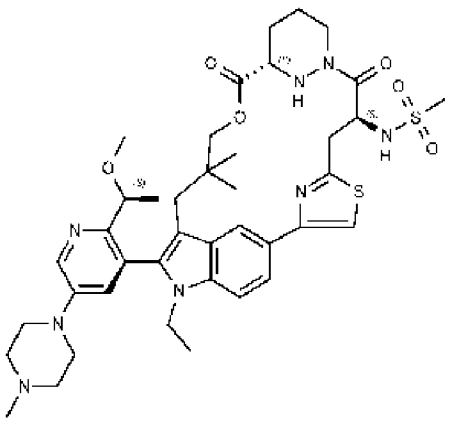
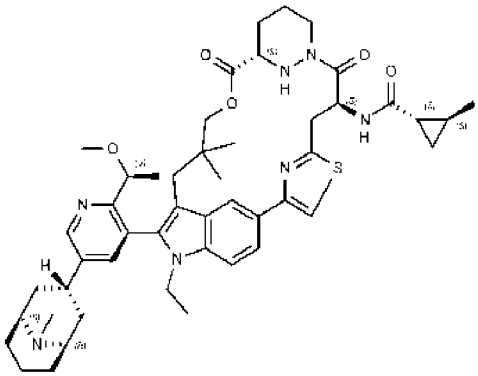
明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。括號中所示之任何化合物指示該化合物為非鏡像異構物，且此非鏡像異構物之絕對立體化學可能未知。

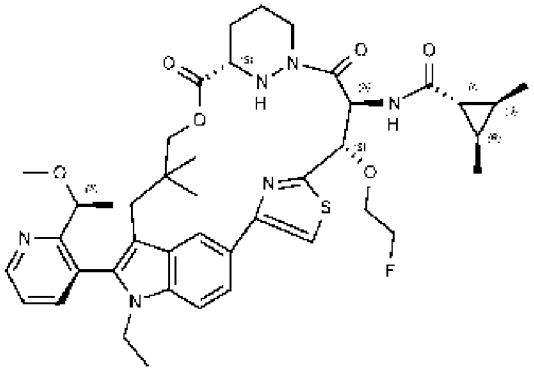
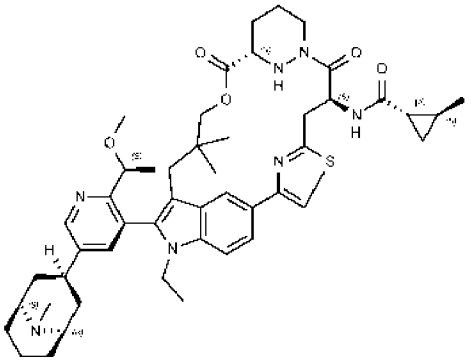
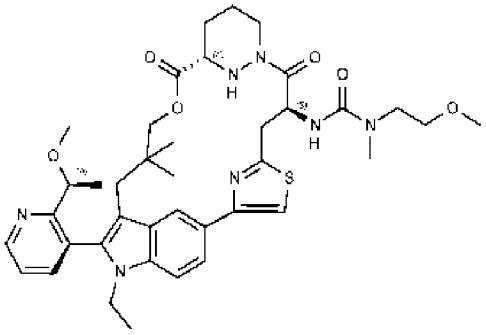
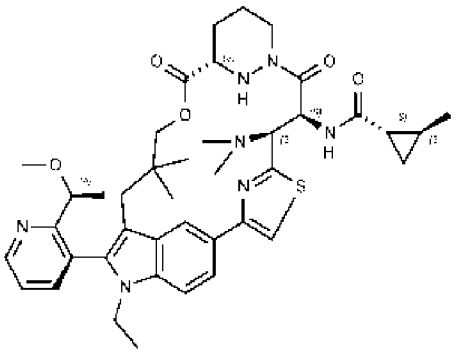
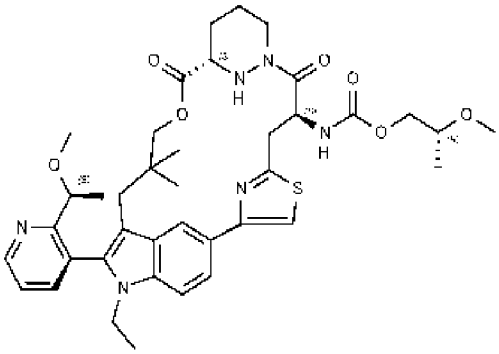
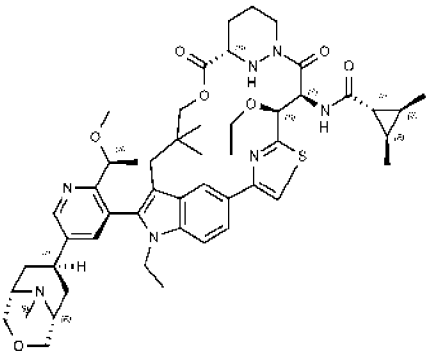
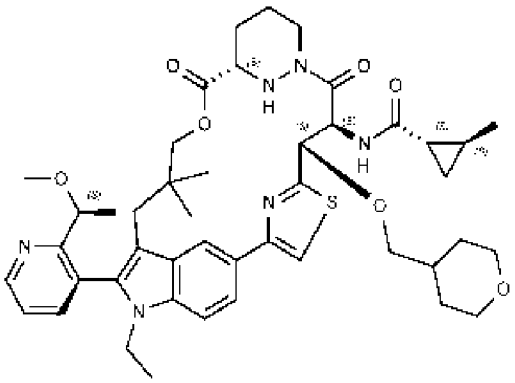
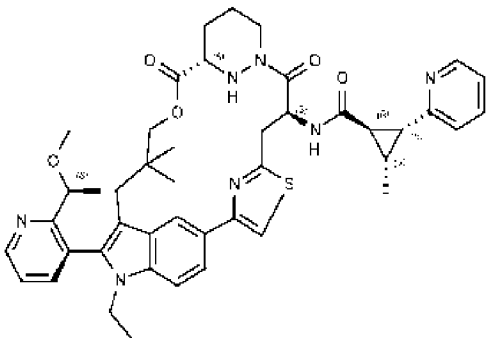
【0464】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 D1b，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 D1b，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

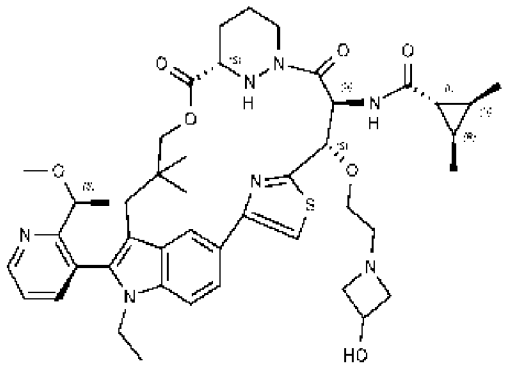
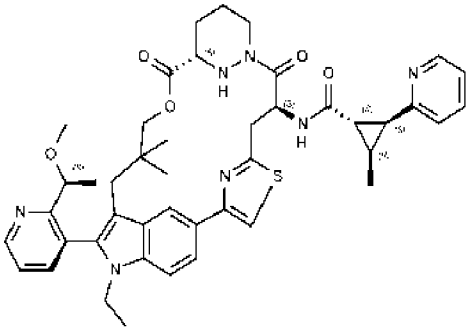
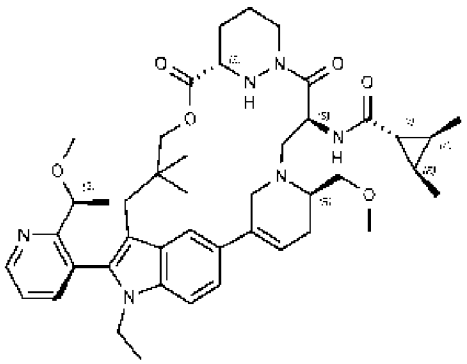
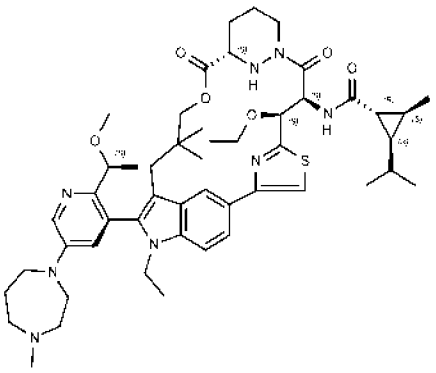
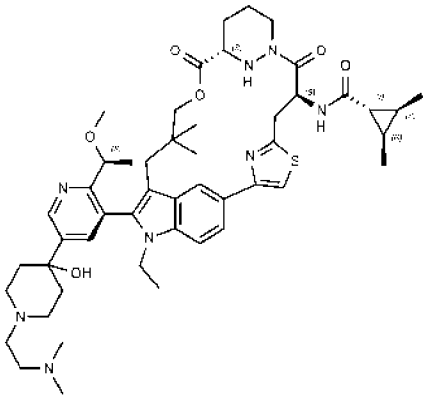
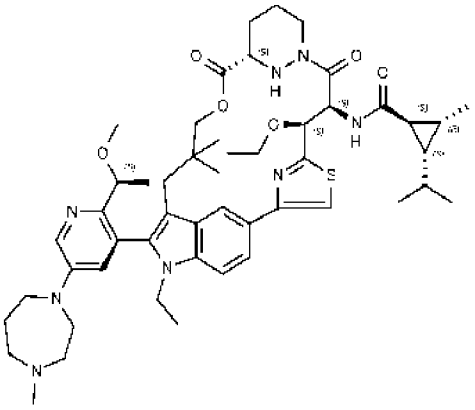
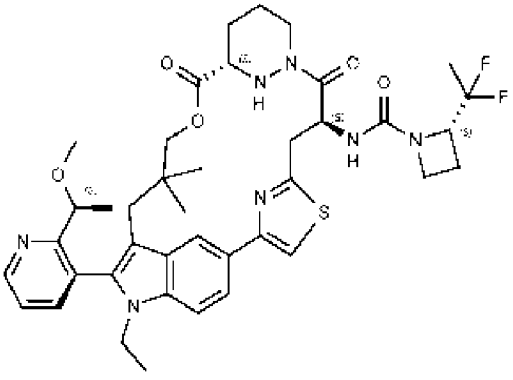
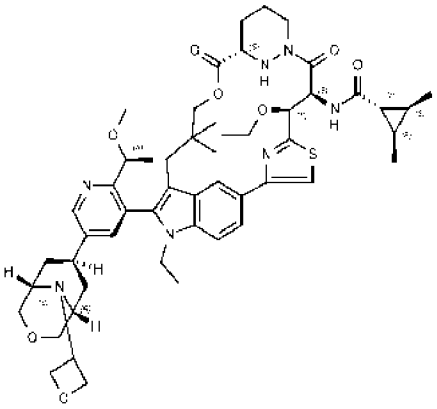
**表 D1b：本發明之某些化合物**

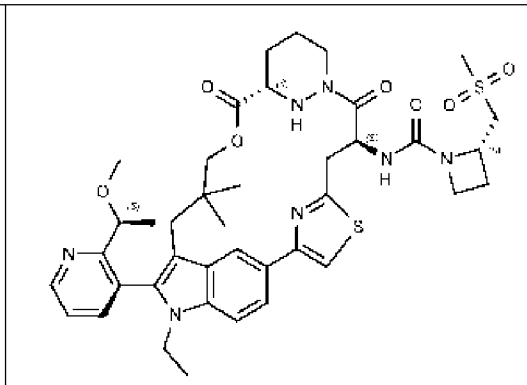
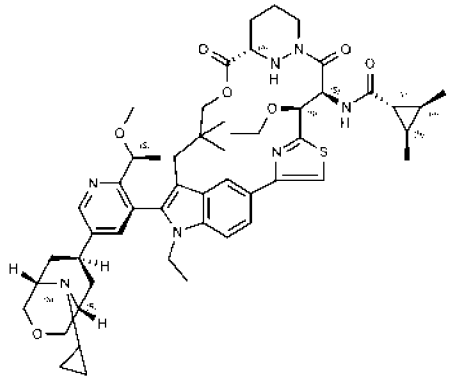
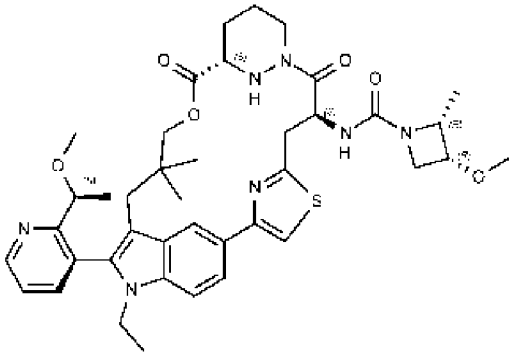
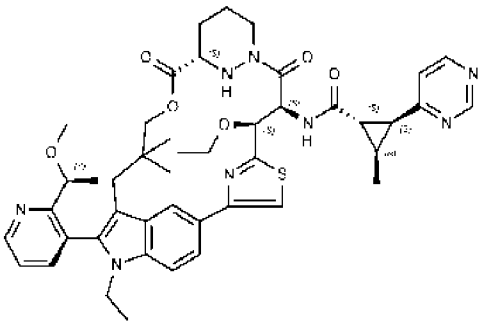
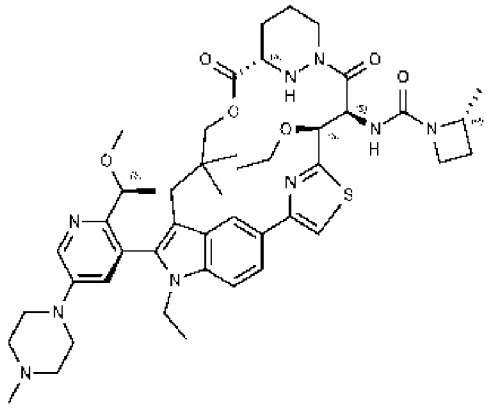
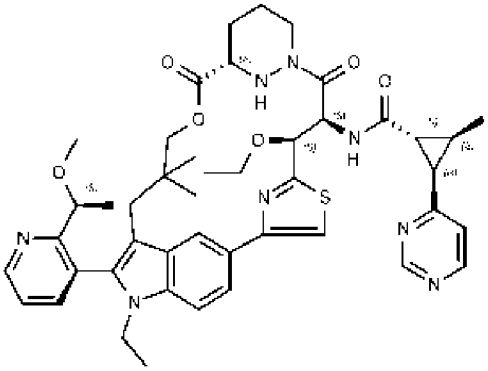
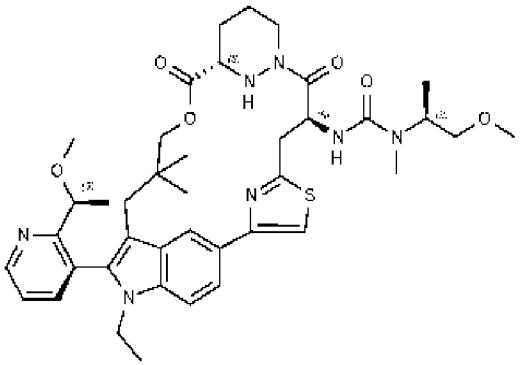
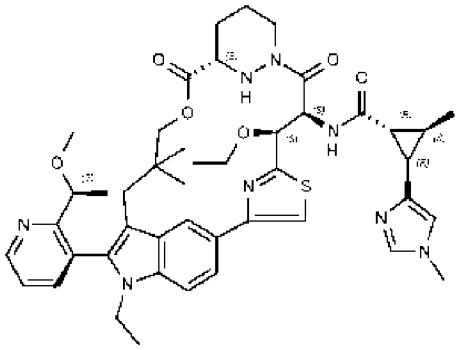
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| DA354 |  | DA482 |  |
| DA355 |  | DA483 |  |
| DA356 |  | DA484 |  |
| DA357 |  | DA485 |  |

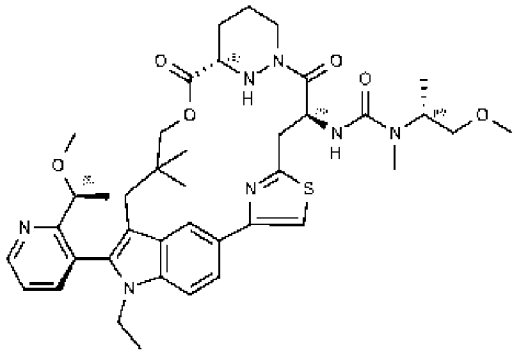
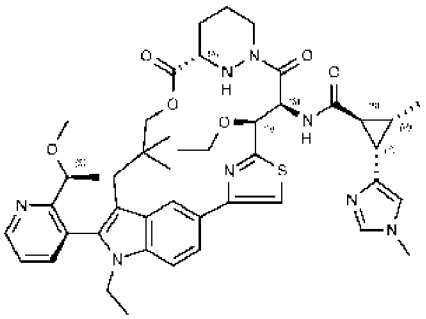
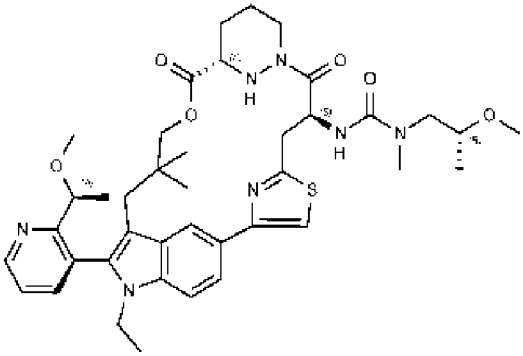
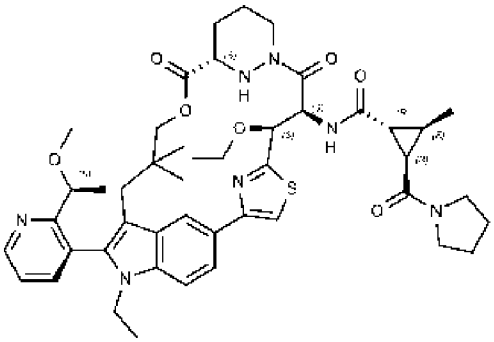
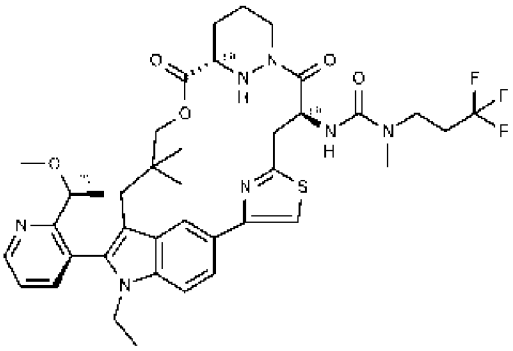
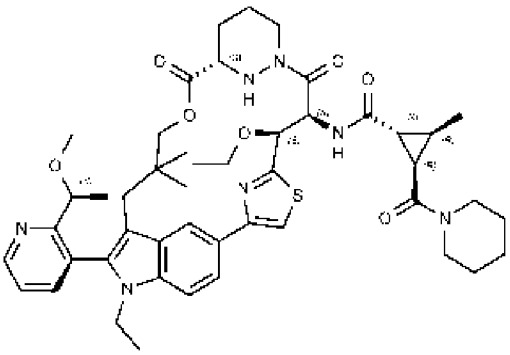
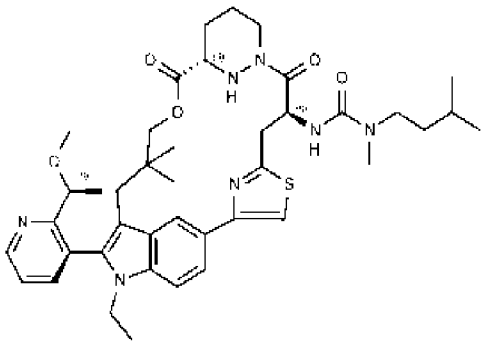
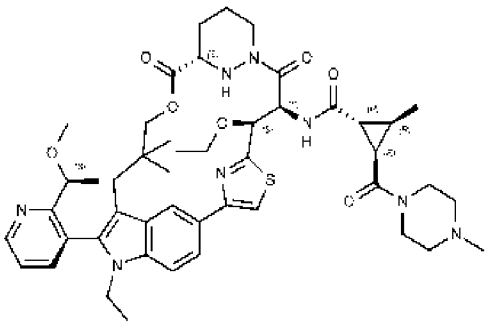
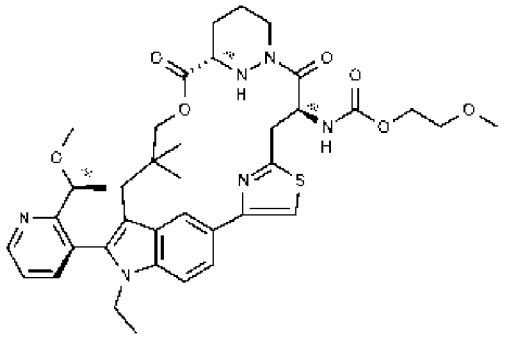
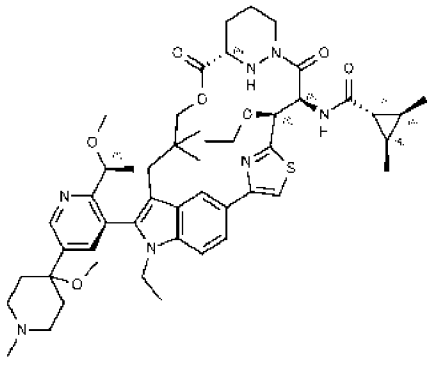
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA358** |  | **DA486** |  |
| **DA359** |  | **DA487** |  |
| **DA360** |  | **DA488** |  |
| **DA361** |  | **DA489** |  |

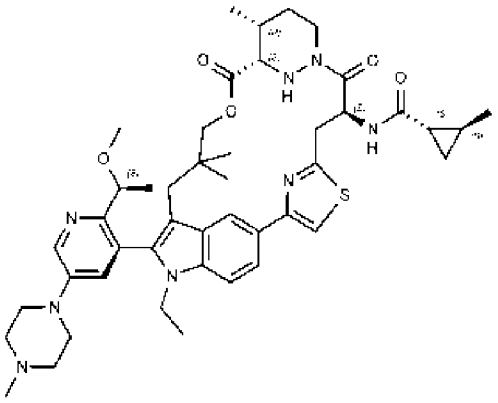
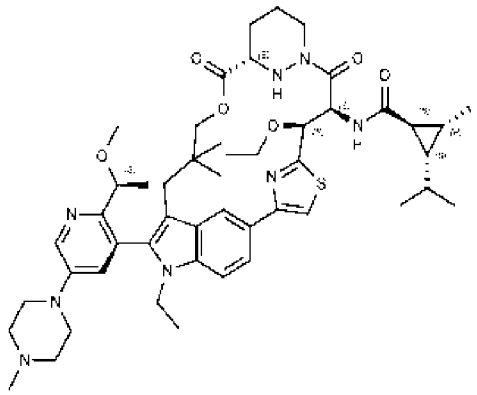
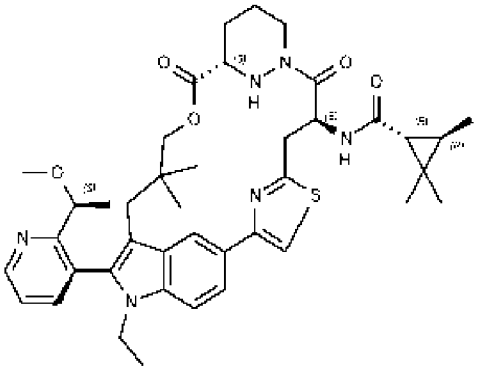
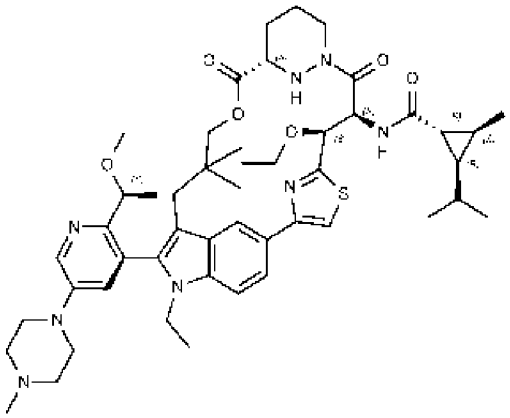
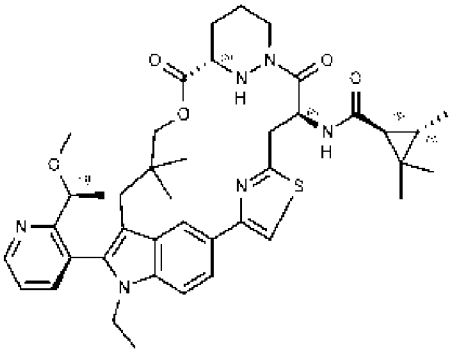
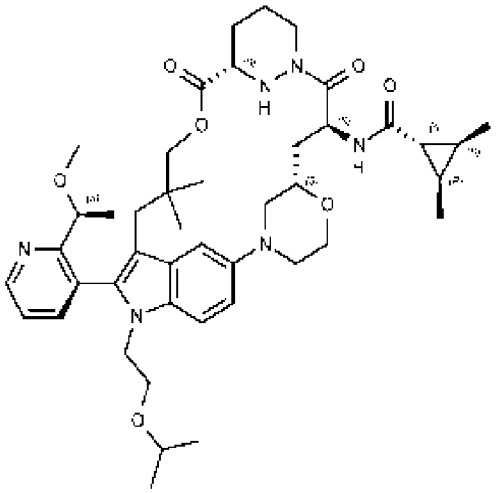
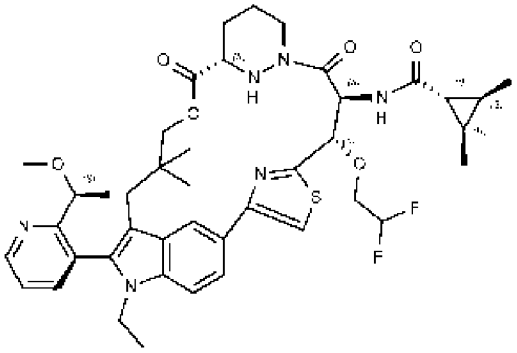
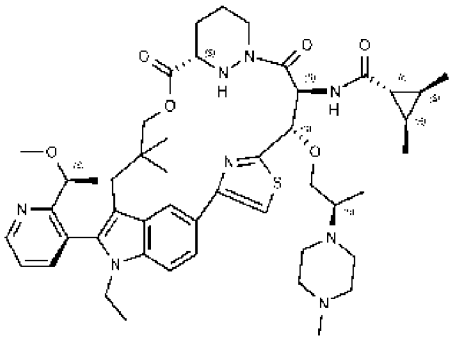
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA362 |  | DA490 |  |
| DA363 |  | DA491 |  |
| DA364 |  | DA492 |  |
| DA365 |  | DA493 |  |
| DA366 |  | DA494 |  |

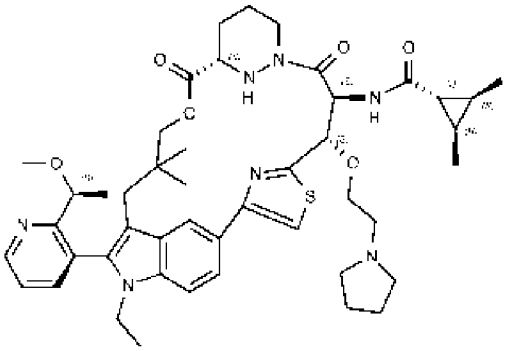
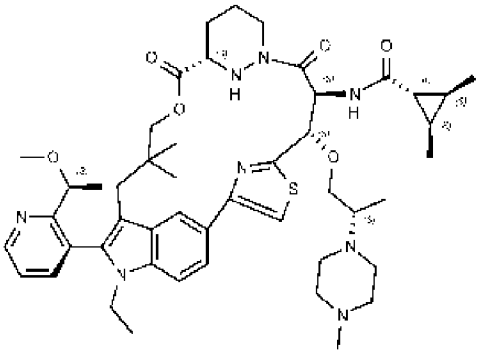
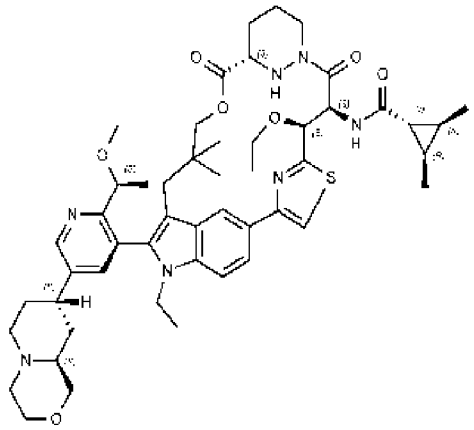
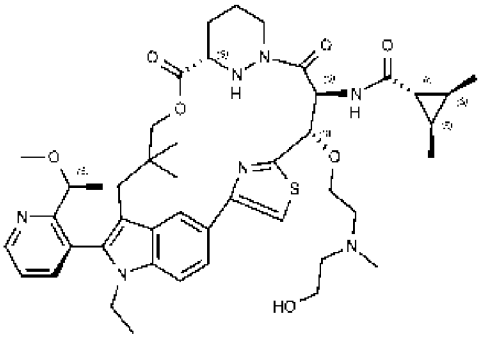
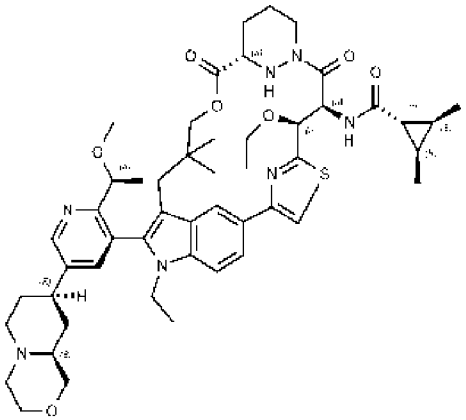
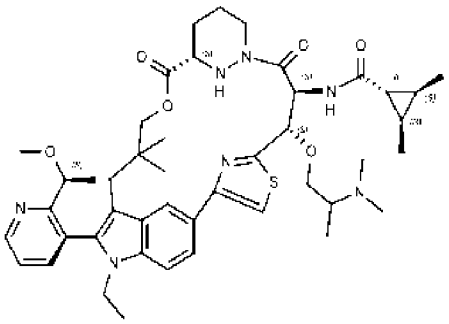
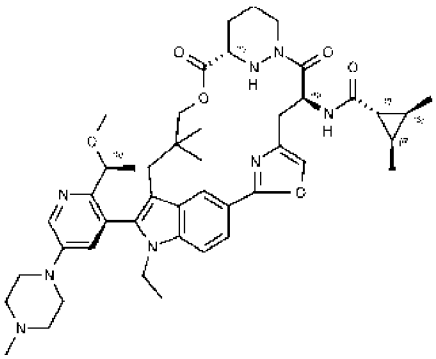
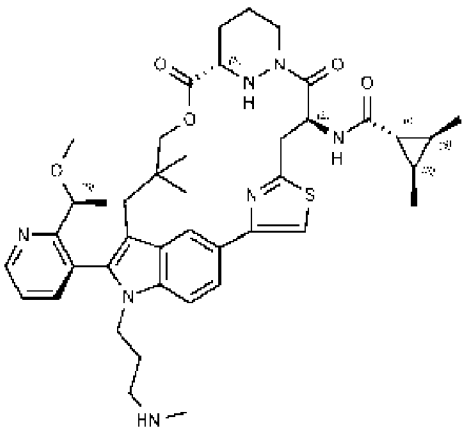
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA367** |  | **DA495** |  |
| **DA368** |  | **DA496** |  |
| **DA369** |  | **DA497** |  |
| **DA370** |  | **DA498** |  |

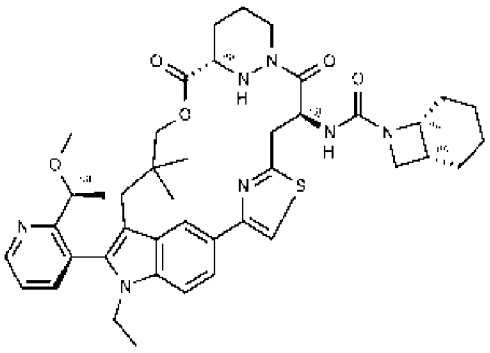
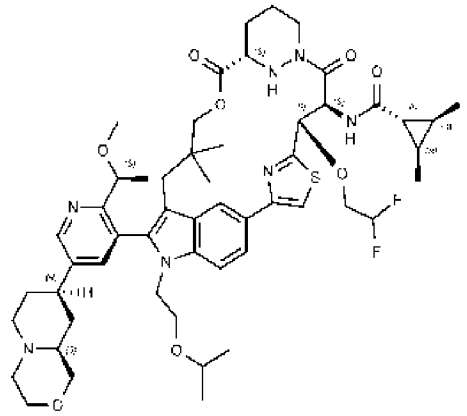
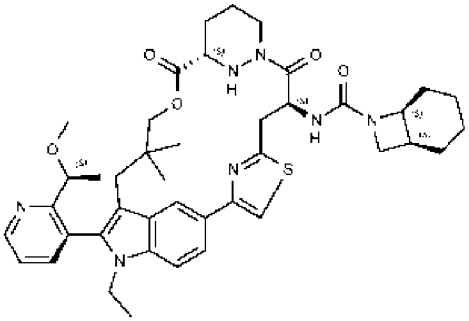
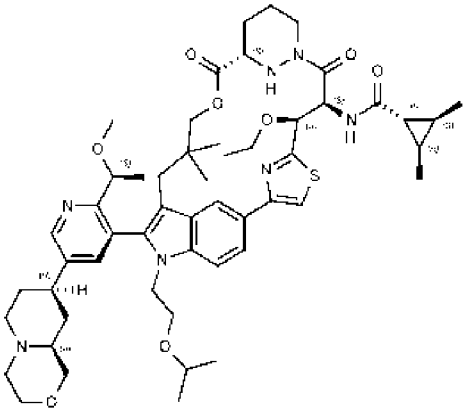
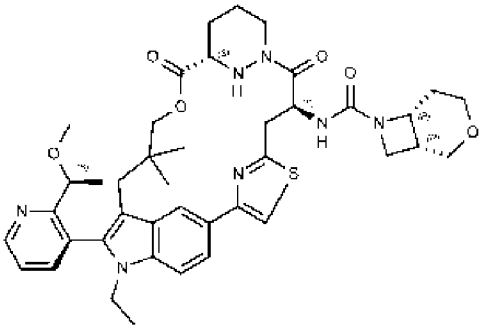
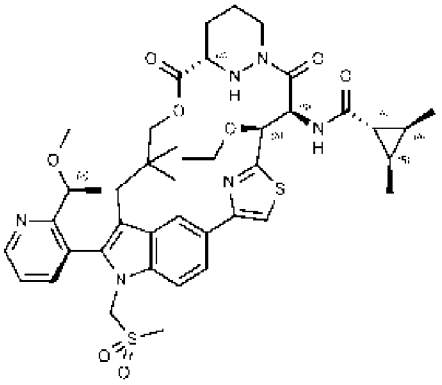
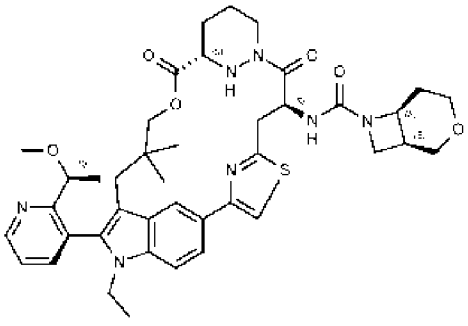
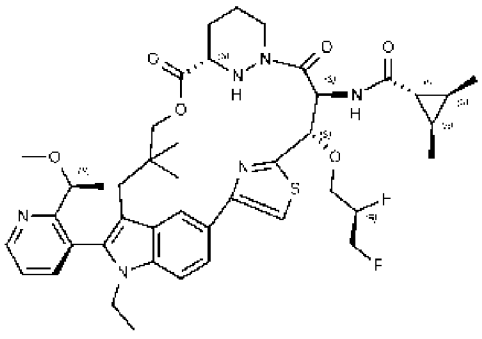
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA371** |  | **DA499** |  |
| **DA372** |  | **DA500** |  |
| **DA373** |  | **DA501** |  |
| **DA374** |  | **DA502** |  |

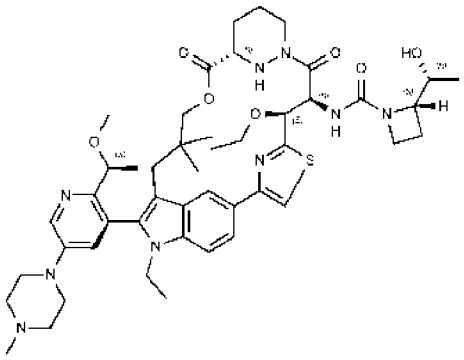
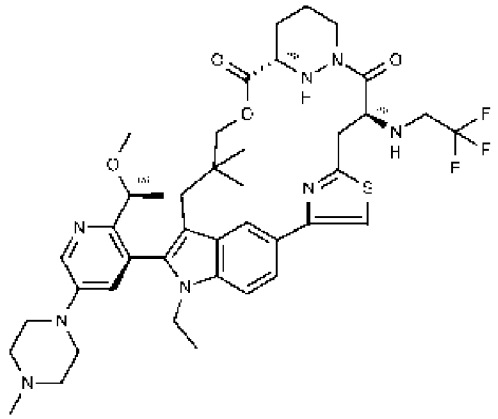
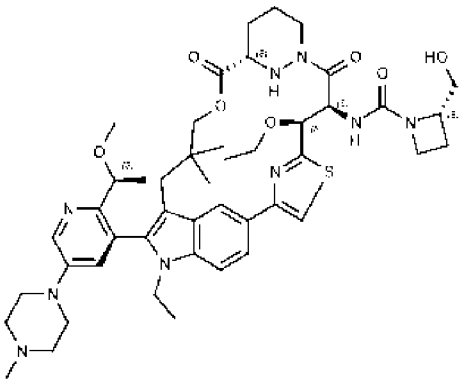
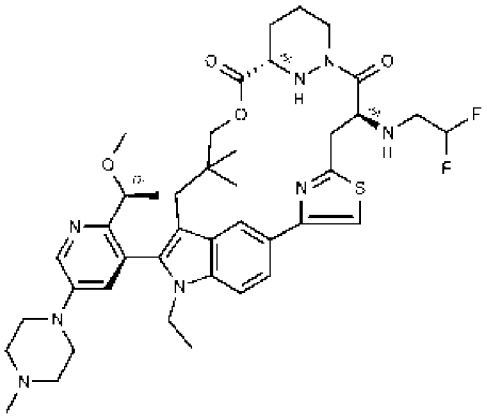
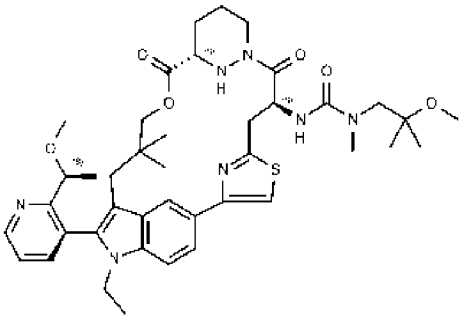
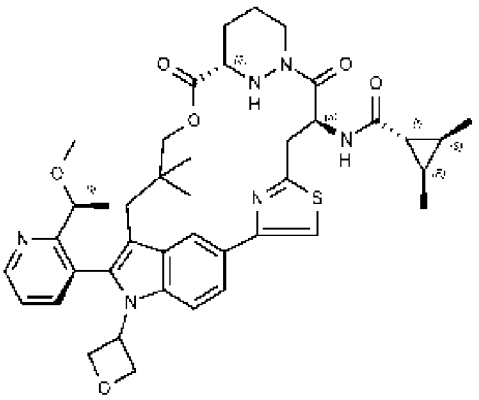
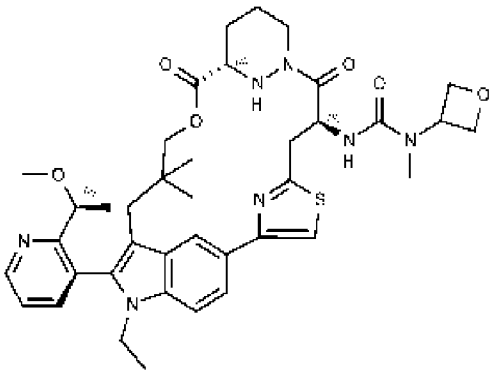
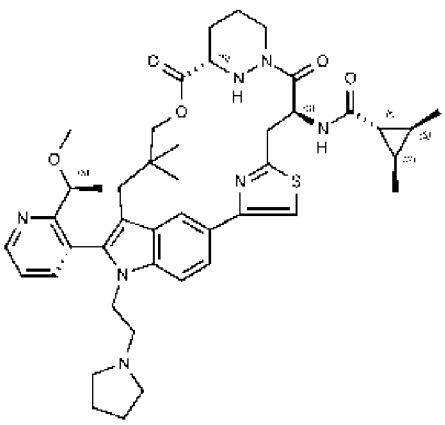
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA375 |  | DA503 |  |
| DA376 |  | DA504 |  |
| DA377 |  | DA505 |  |
| DA378 |  | DA506 |  |

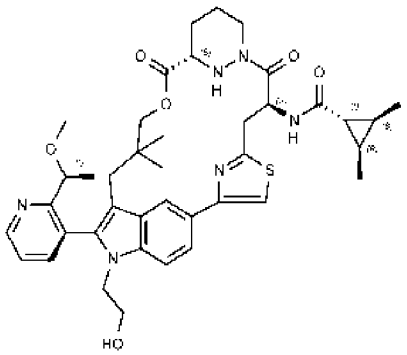
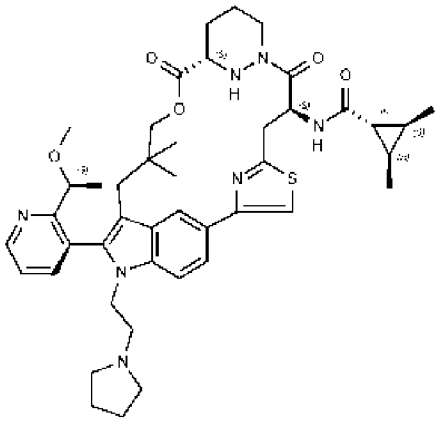
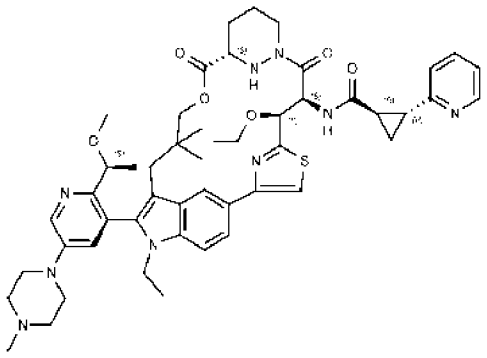
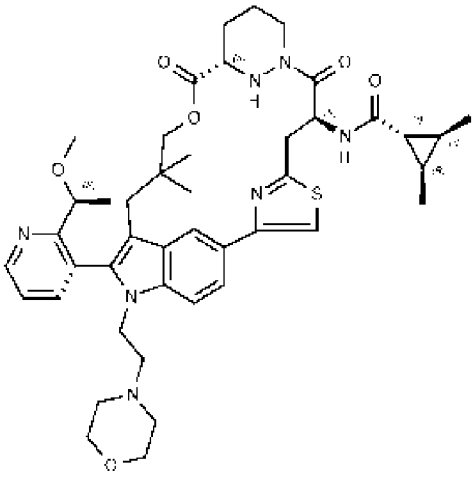
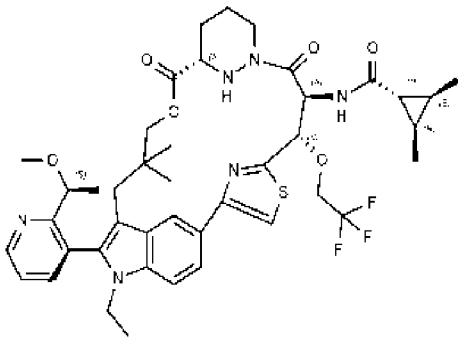
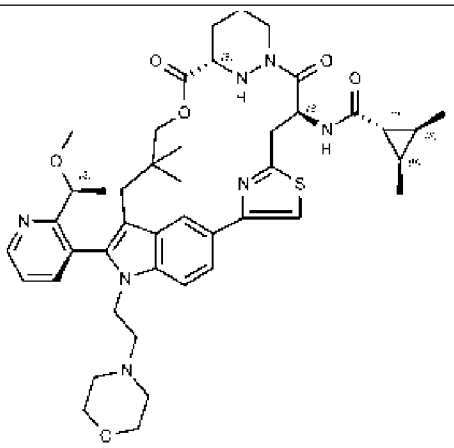
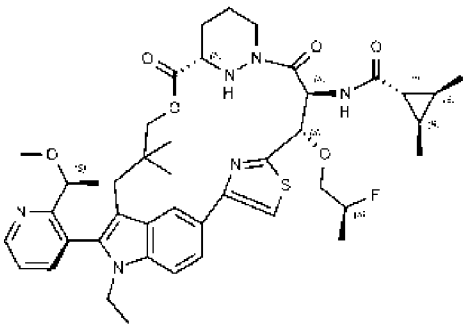
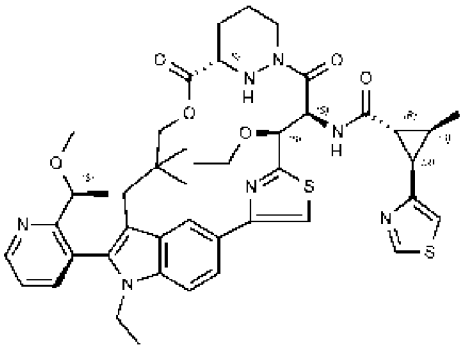
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA379 |  | DA507 |  |
| DA380 |  | DA508 |  |
| DA381 |  | DA509 |  |
| DA382 |  | DA510 |  |
| DA383 |  | DA511 |  |

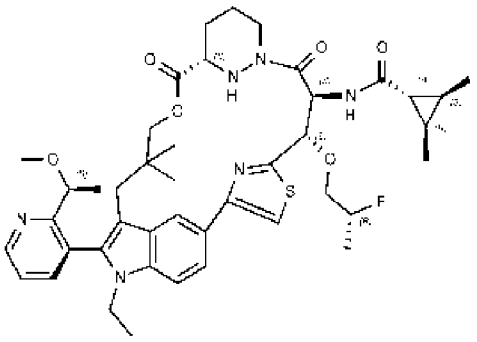
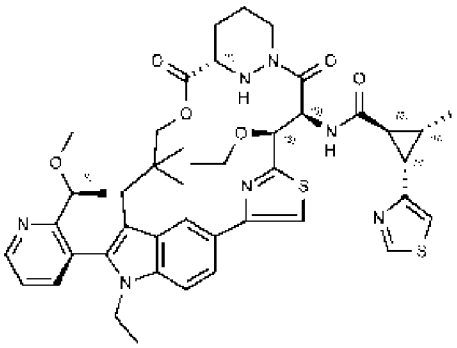
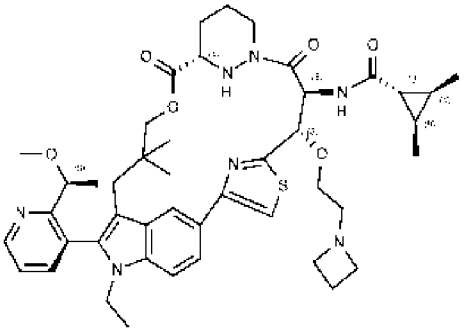
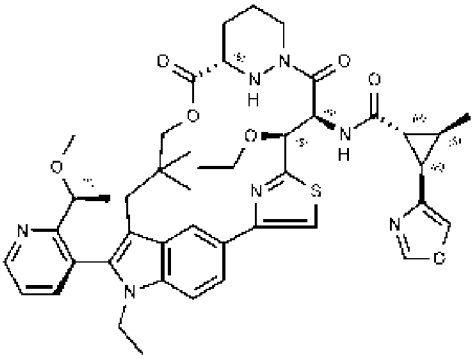
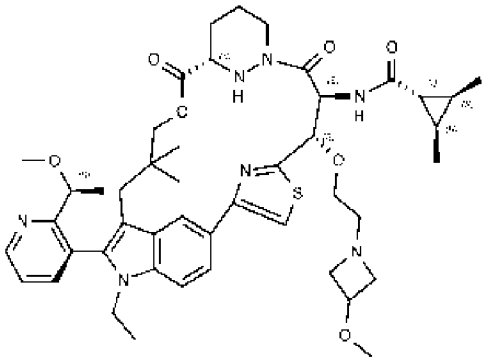
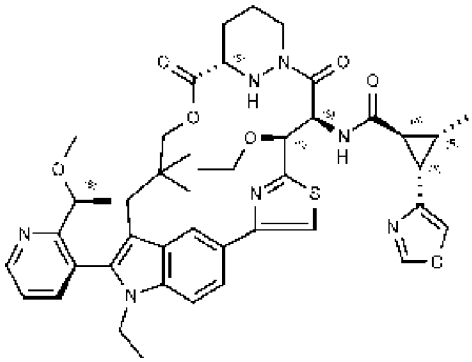
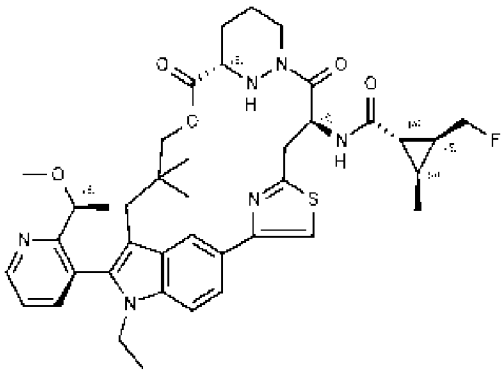
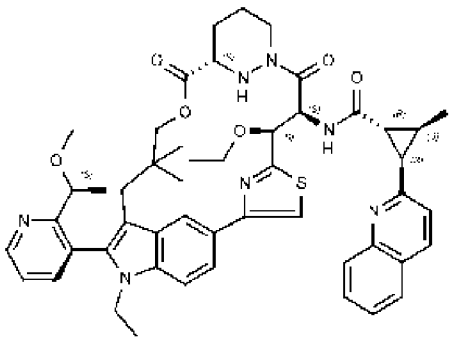
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA384** |  | **DA512** |  |
| **DA385** |  | **DA513** |  |
| **DA386** |  | **DA514** |  |
| **DA387** |  | **DA515** |  |

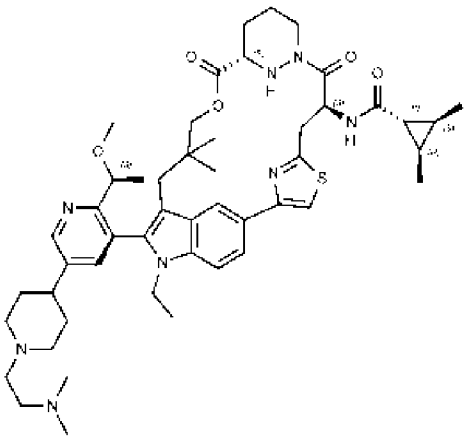
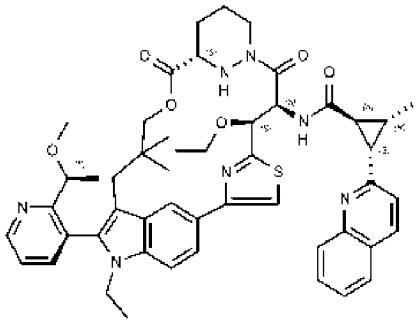
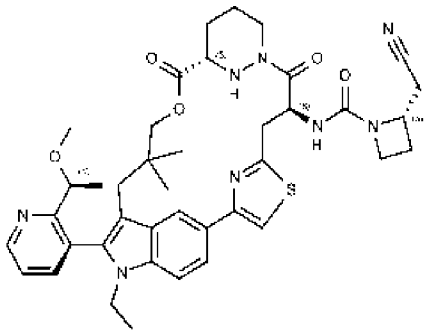
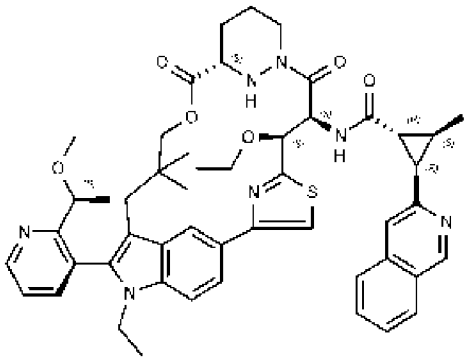
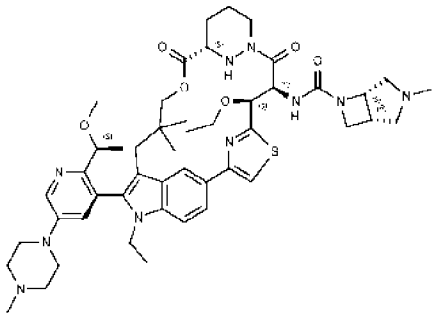
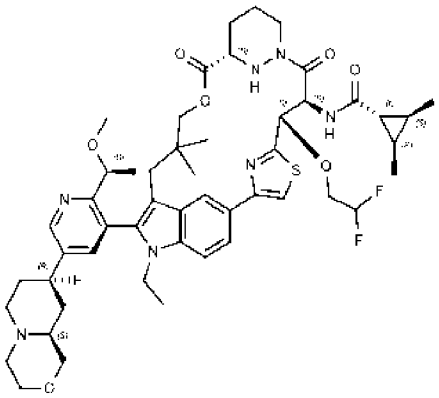
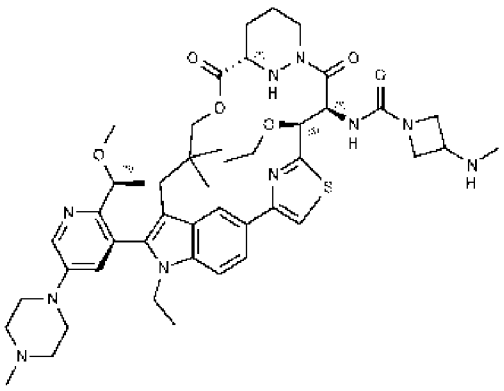
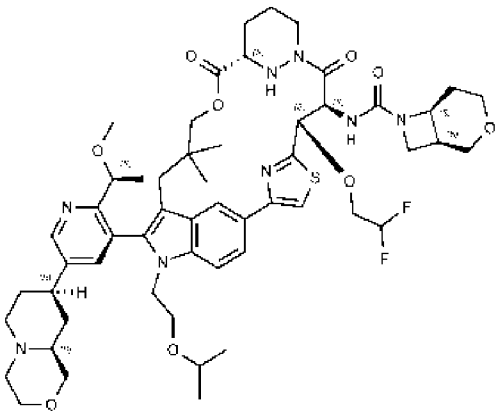
| | | | |
|---|---|---|---|
| DA388 |  | DA516 |  |
| DA389 |  | DA517 |  |
| DA390 |  | DA518 |  |
| DA391 |  | DA519 |  |

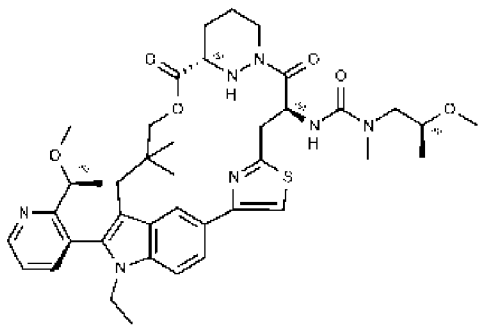
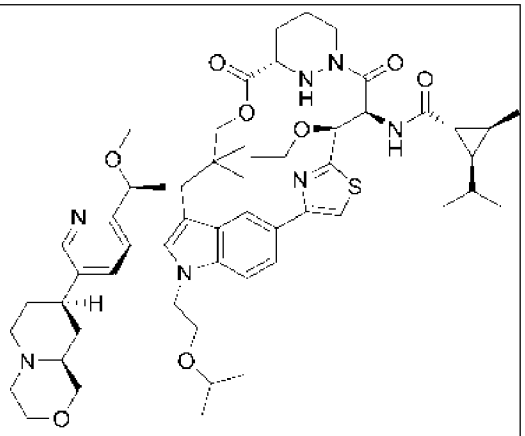
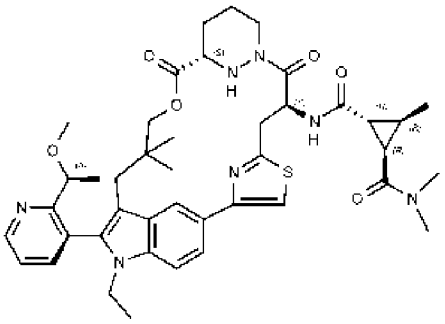
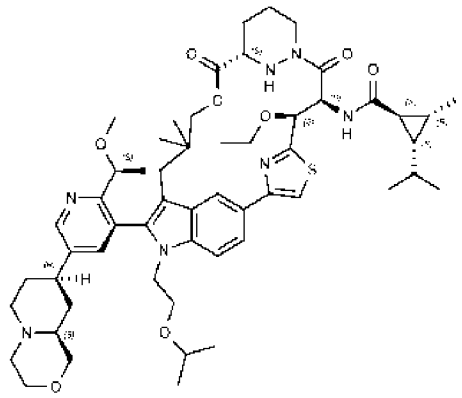
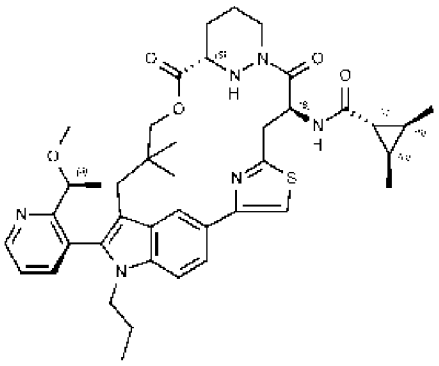
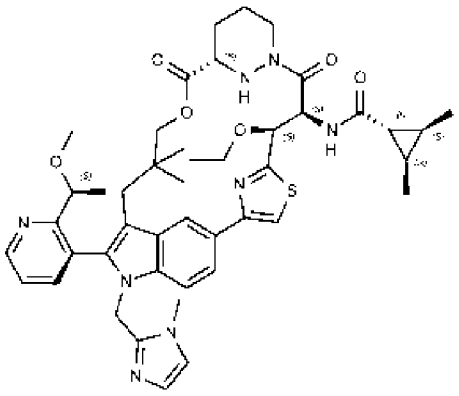
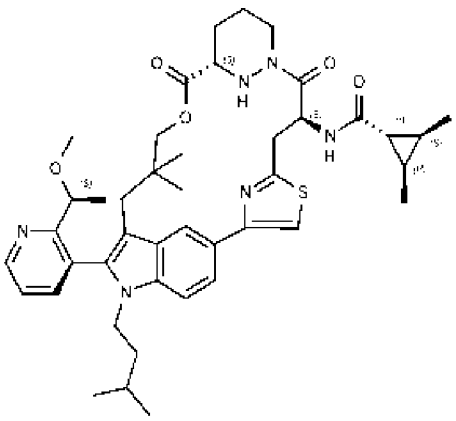
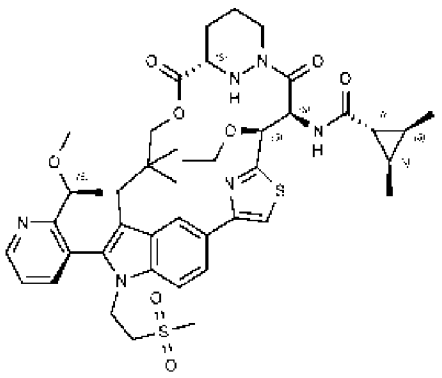
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 392** |  | **DA 520** |  |
| **DA 393** |  | **DA 521** |  |
| **DA 394** |  | **DA 522** |  |
| **DA 395** |  | **DA 523** |  |

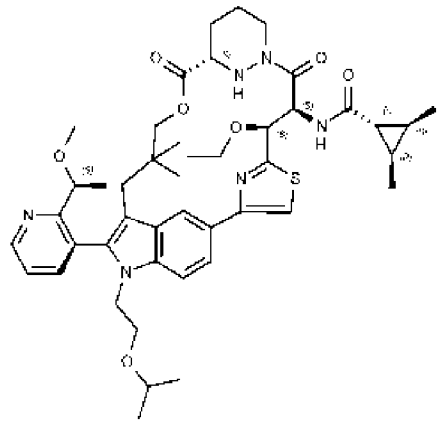
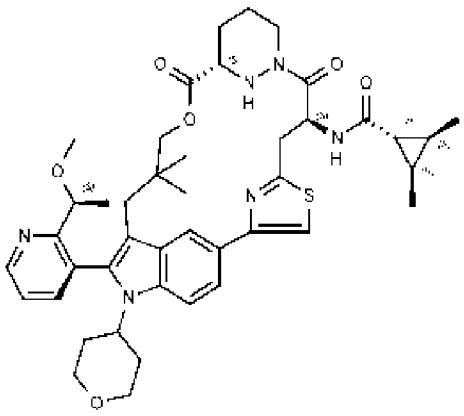
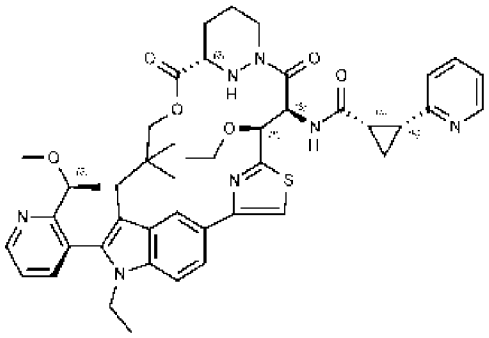
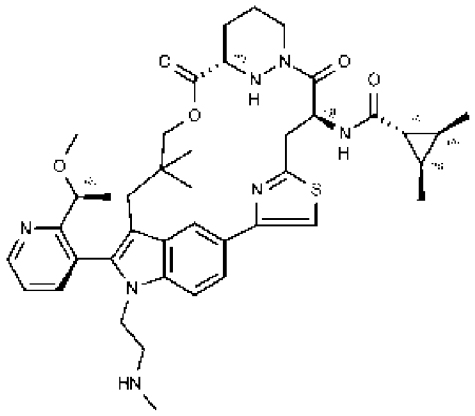
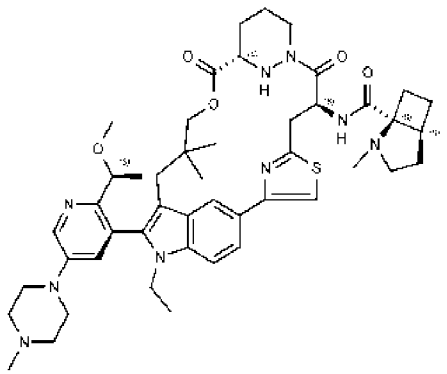
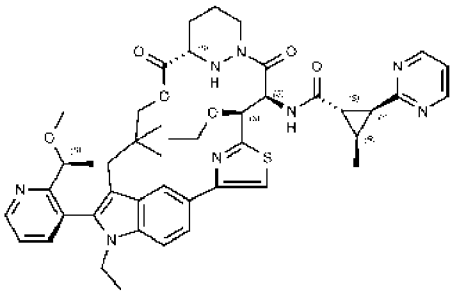
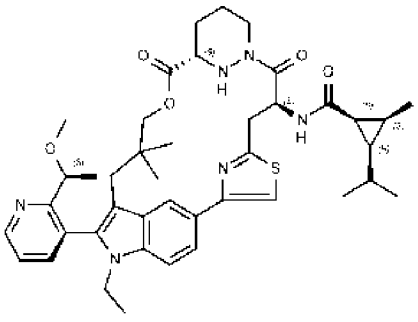
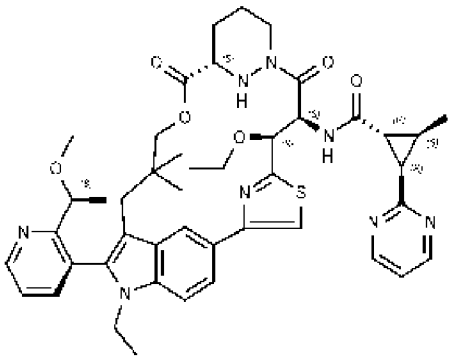
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 396** |  | **DA 524** |  |
| **DA 397** |  | **DA 525** |  |
| **DA 398** |  | **DA 526** |  |
| **DA 399** |  | **DA 527** |  |

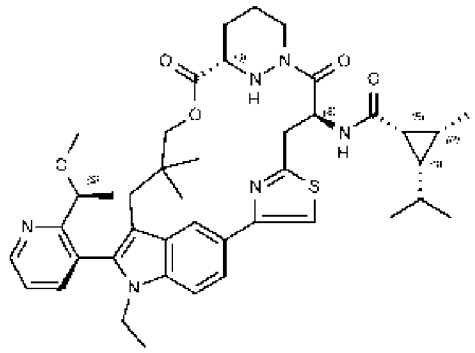
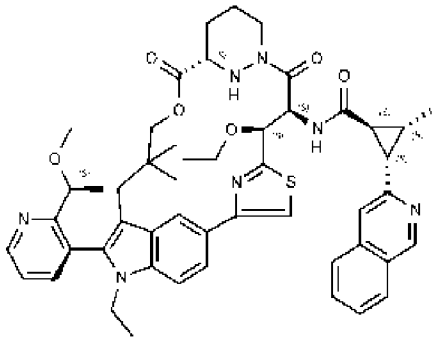
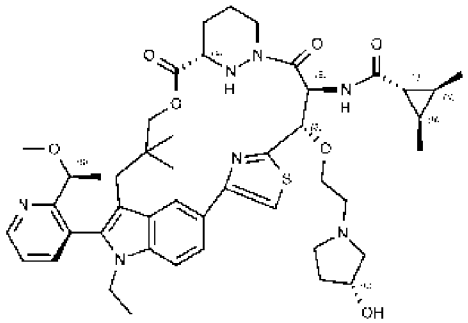
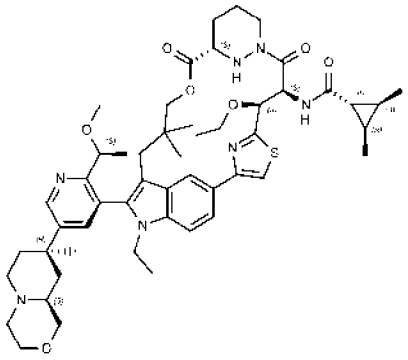
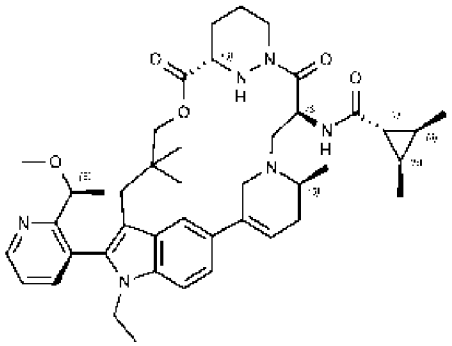
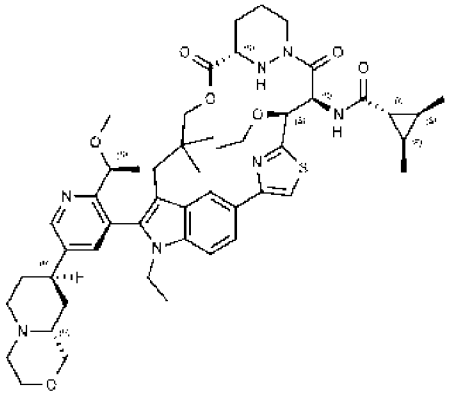
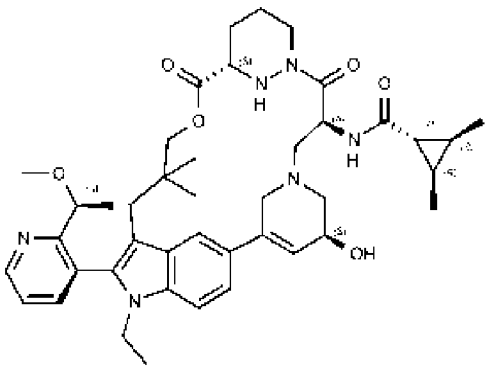
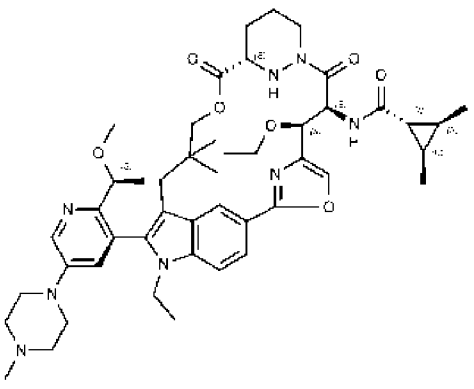
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 400** |  | **DA 528** |  |
| **DA 401** |  | **DA 529** |  |
| **DA 402** |  | **DA 530** |  |
| **DA 403** |  | **DA 531** |  |

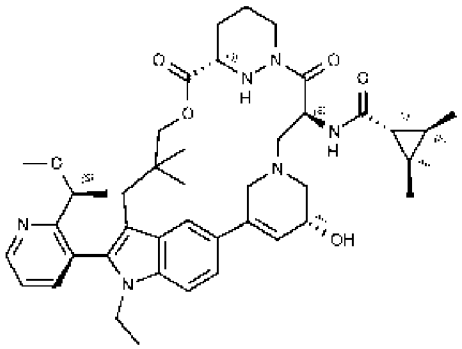
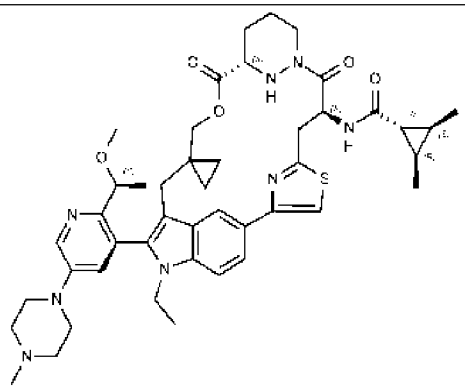
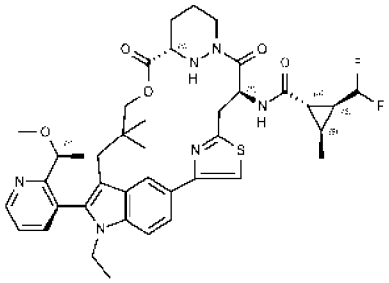
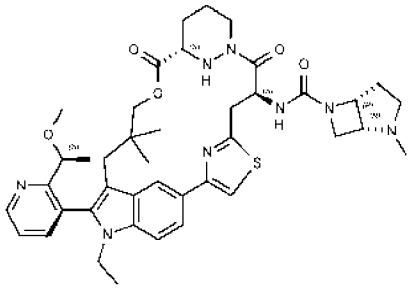
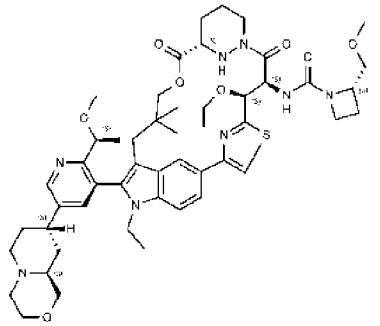
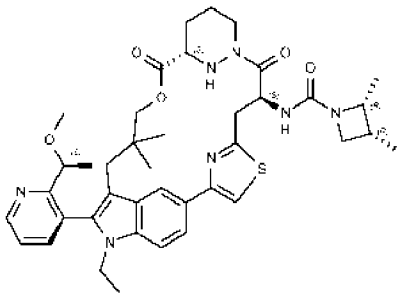
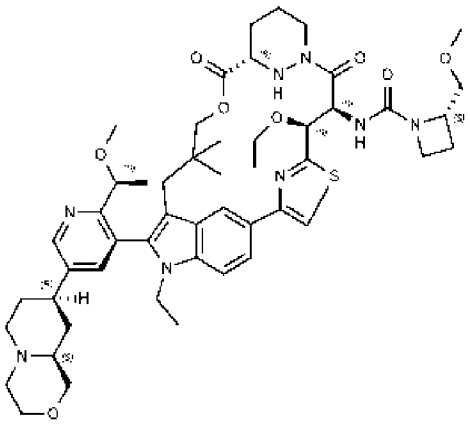
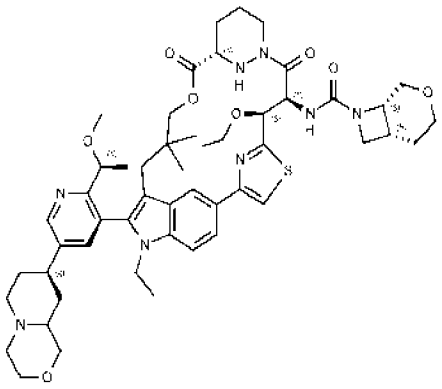
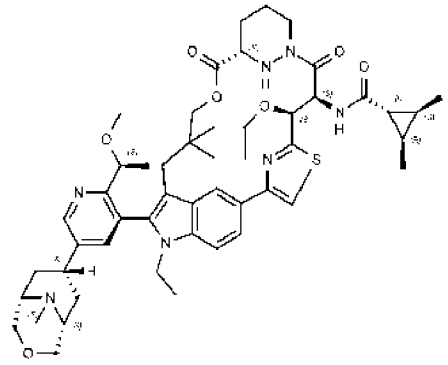
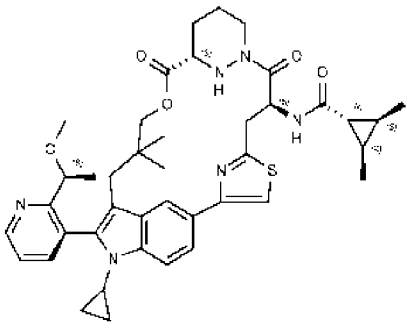
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 404** |  | **DA 532** |  |
| **DA 405** |  | **DA 533** |  |
| **DA 406** |  | **DA 534** |  |
| **DA 407** |  | **DA 535** |  |

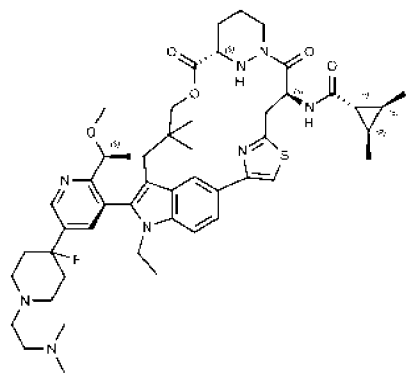
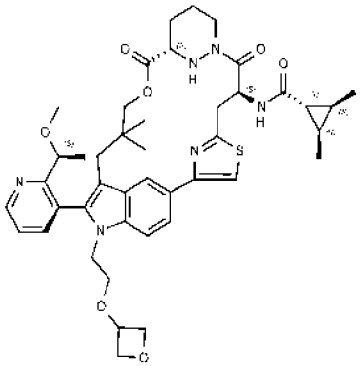
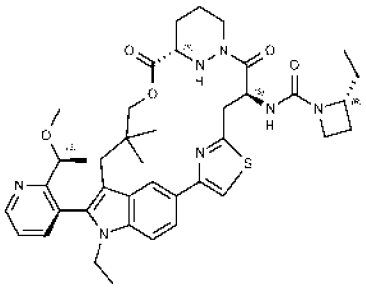
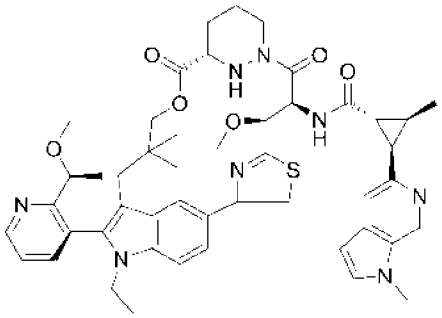
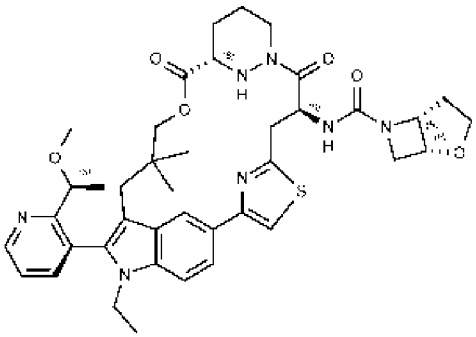
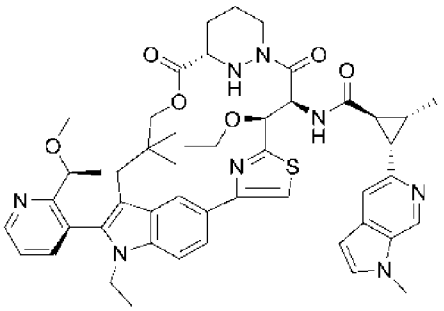
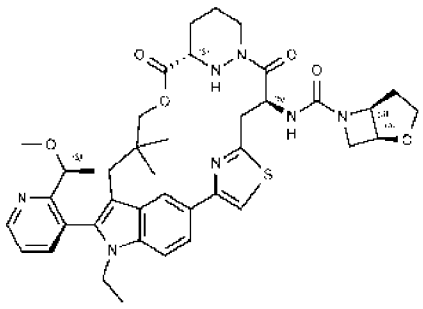
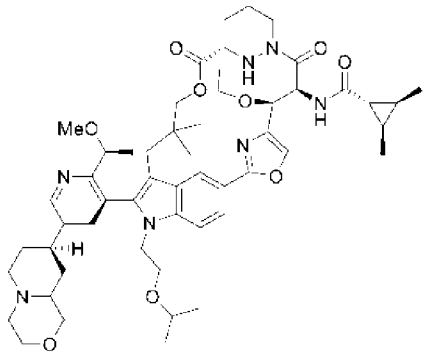
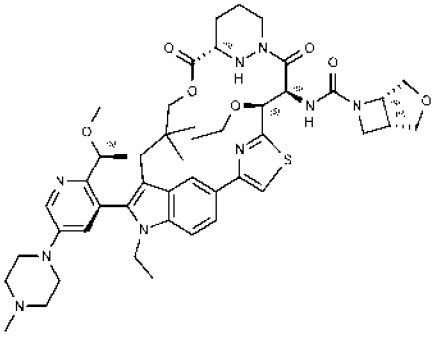
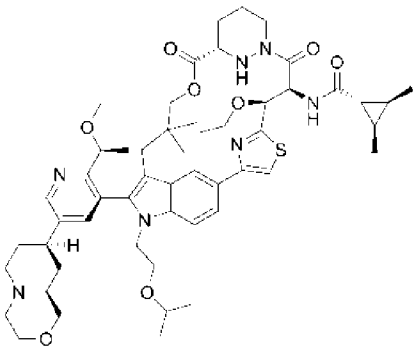
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 408** |  | **DA 536** |  |
| **DA 409** |  | **DA 537** |  |
| **DA 410** |  | **DA 538** |  |
| **DA 411** |  | **DA 539** |  |

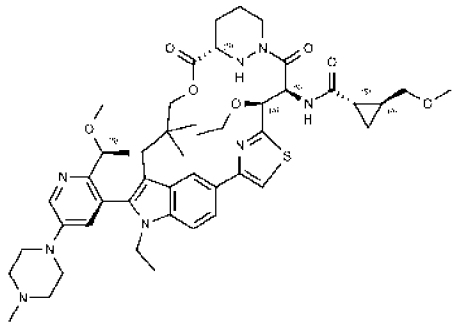
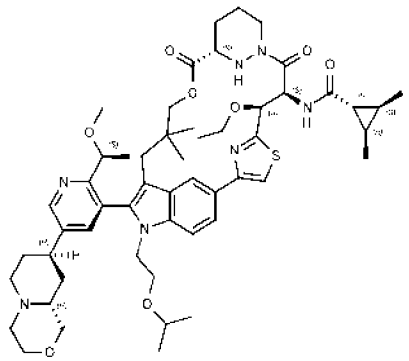
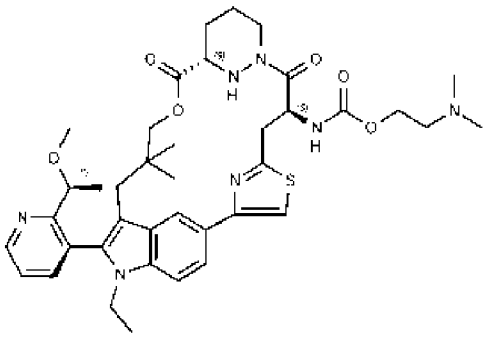
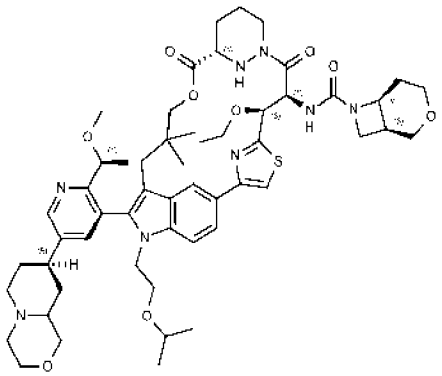
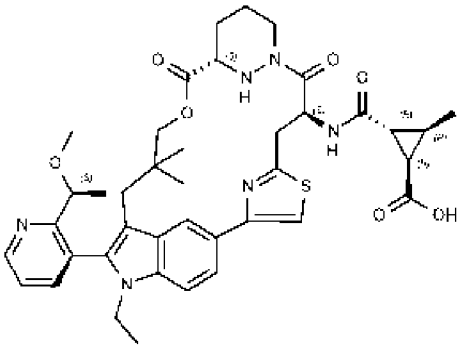
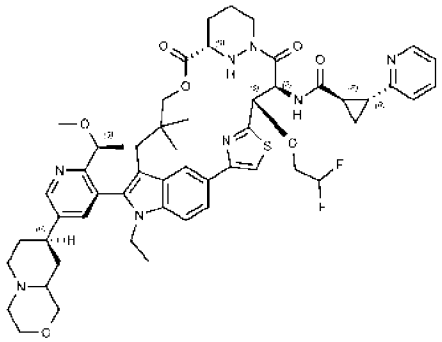
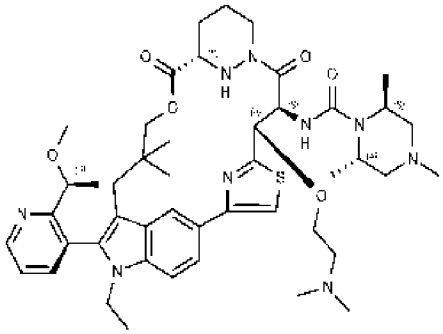
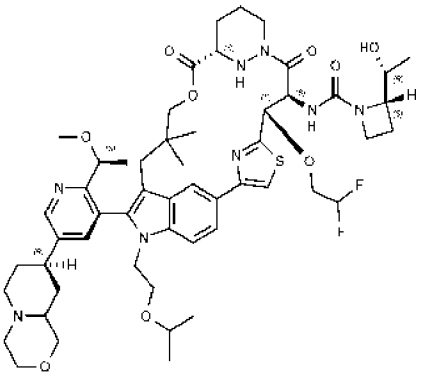
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 412** |  | **DA 540** |  |
| **DA 413** |  | **DA 541** |  |
| **DA 414** |  | **DA 542** |  |
| **DA 415** |  | **DA 543** |  |

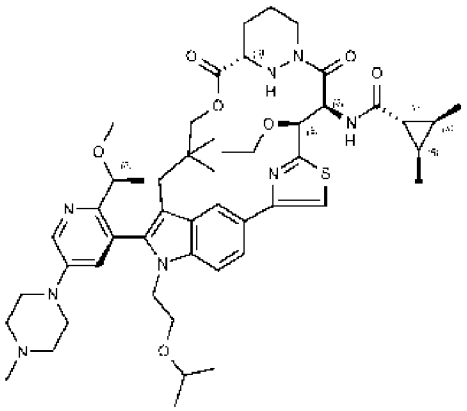
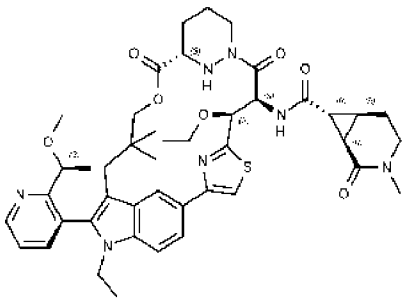
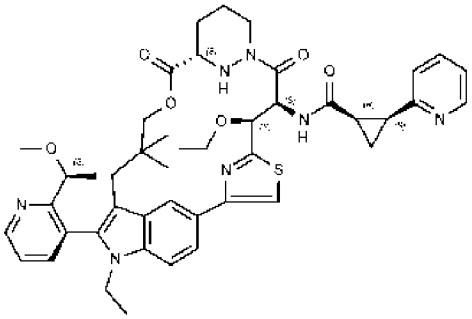
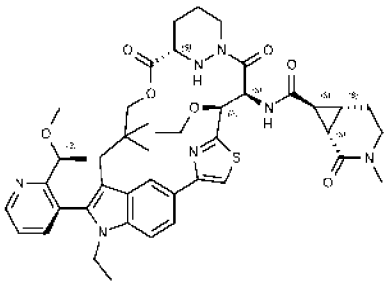
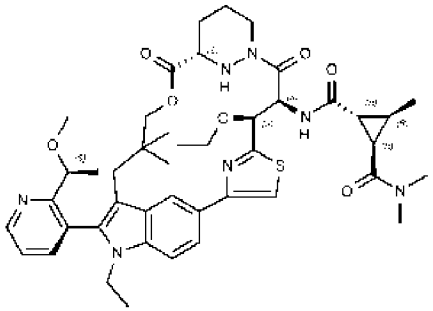
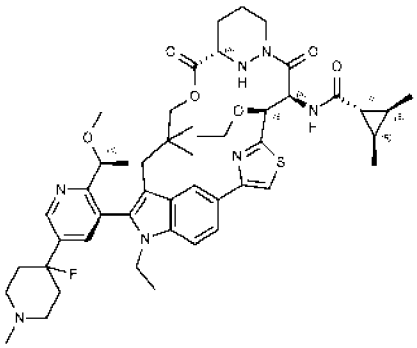
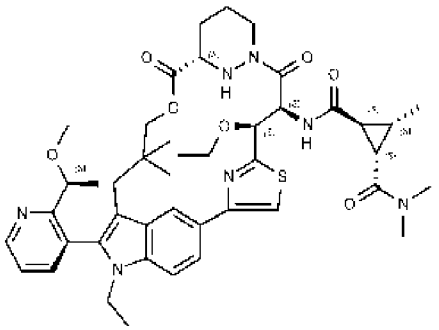
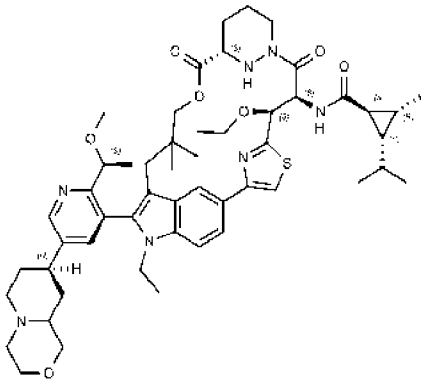
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 416** |  | **DA 544** |  |
| **DA 417** |  | **DA 545** |  |
| **DA 418** |  | **DA 546** |  |
| **DA 419** |  | **DA 547** |  |

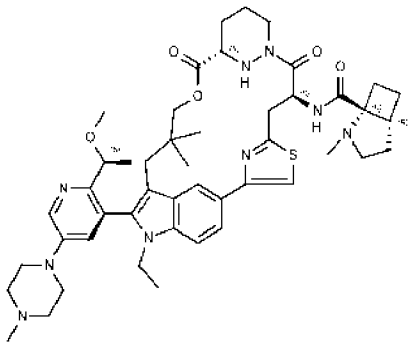
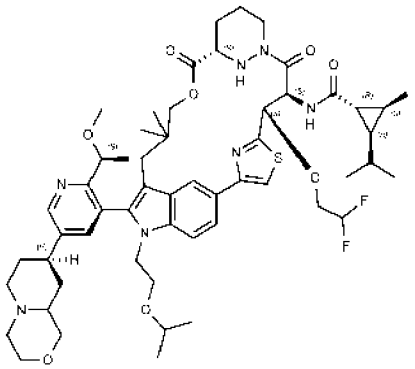
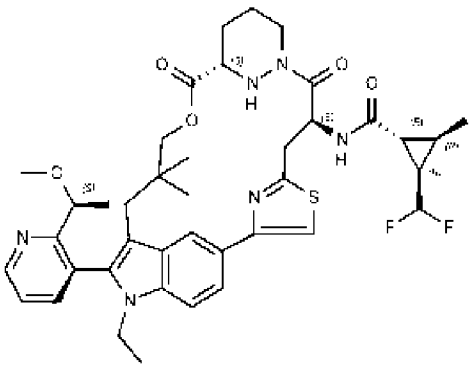
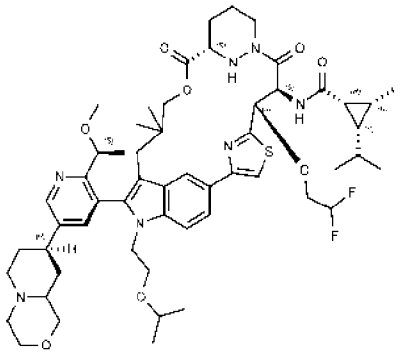
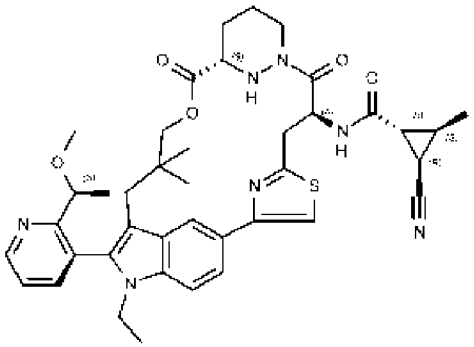
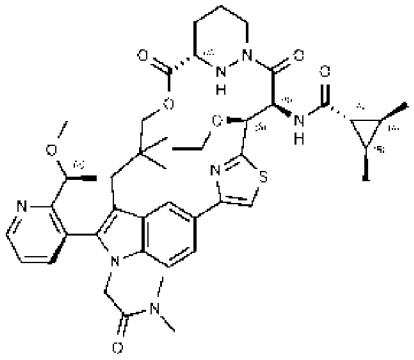
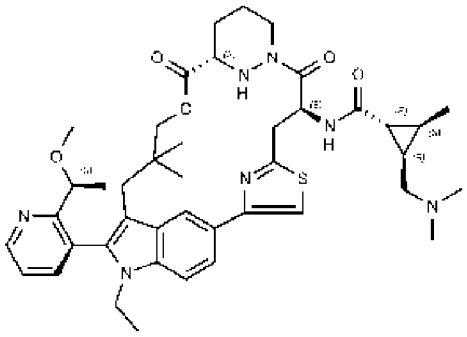
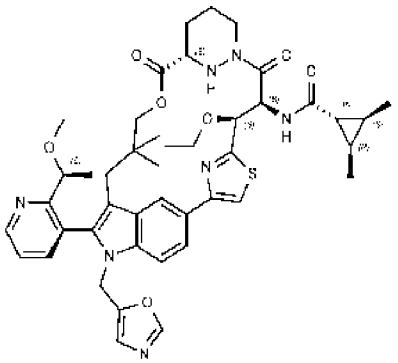
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 420** |  | **DA 548** |  |
| **DA 421** |  | **DA 549** |  |
| **DA 422** |  | **DA 550** |  |
| **DA 423** |  | **DA 551** |  |

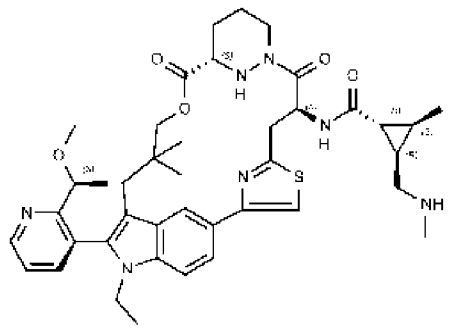
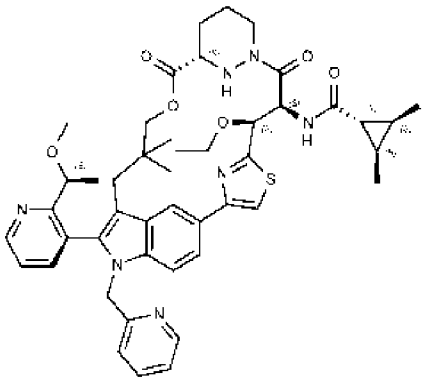
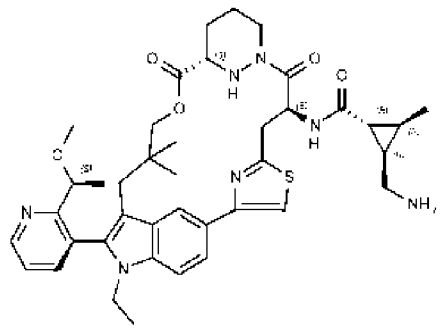
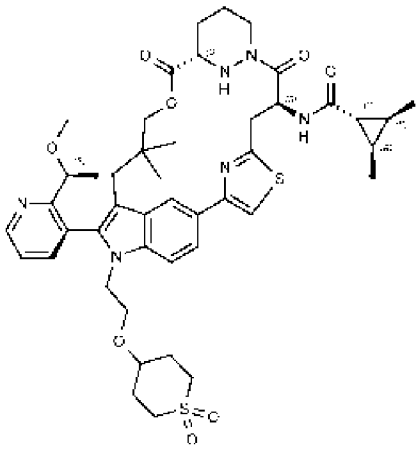
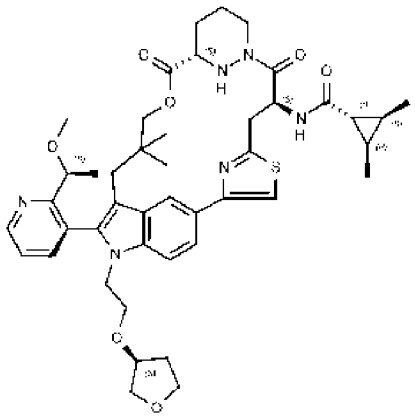
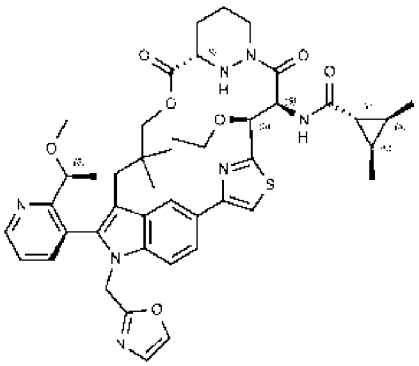
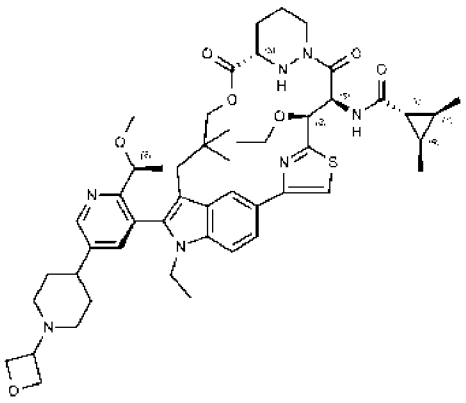
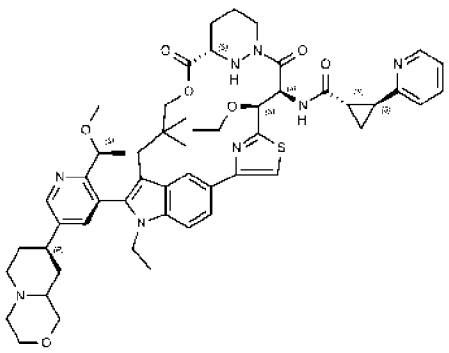
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 424** |  | **DA 552** |  |
| **DA 425** |  | **DA 553** |  |
| **DA 426** |  | **DA 554** |  |
| **DA 427** |  | **DA 555** |  |
| **DA 428** |  | **DA 556** |  |

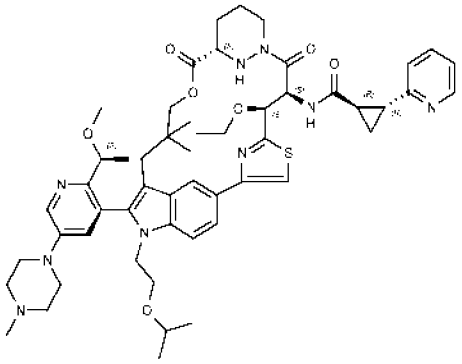
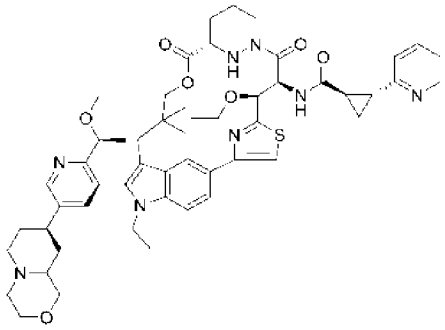
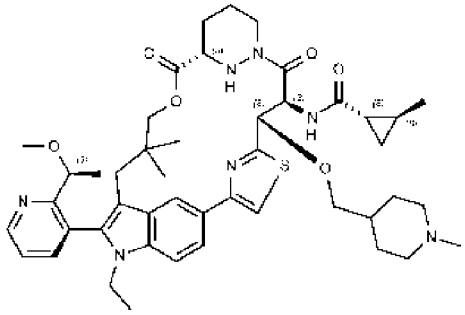
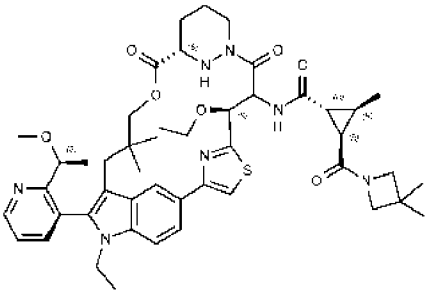
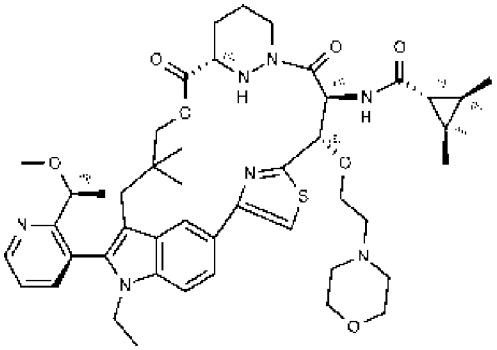
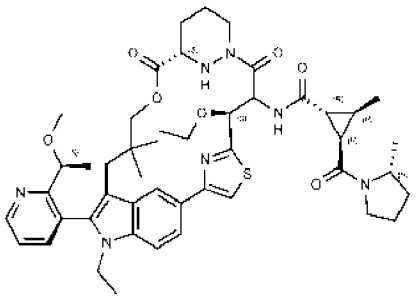
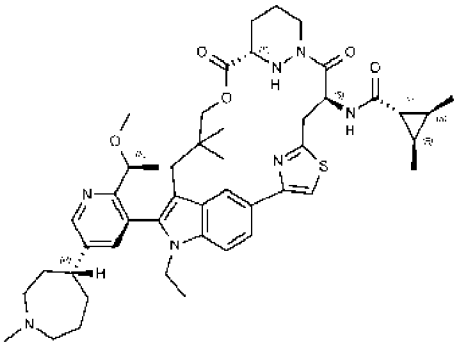
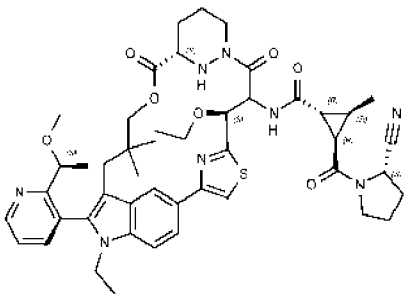
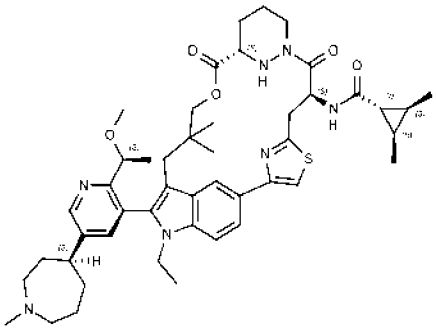
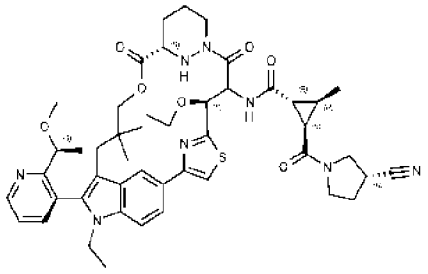
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 429** |  | **DA 557** |  |
| **DA 430** |  | **DA 558** |  |
| **DA 431** |  | **DA 559** |  |
| **DA 432** |  | **DA 560** |  |
| **DA 433** |  | **DA 561** |  |

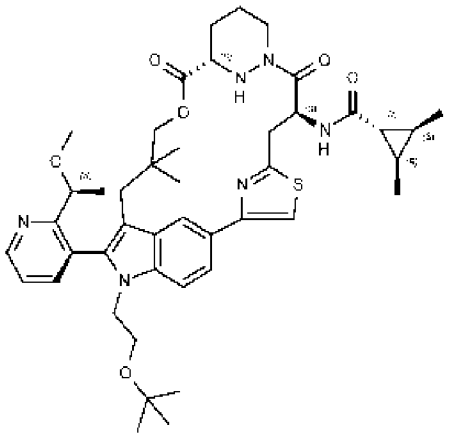
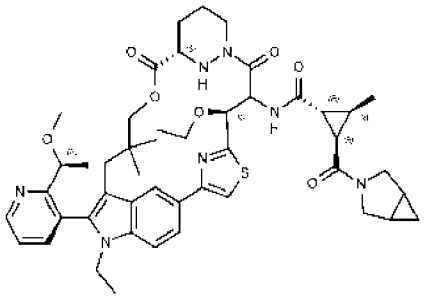
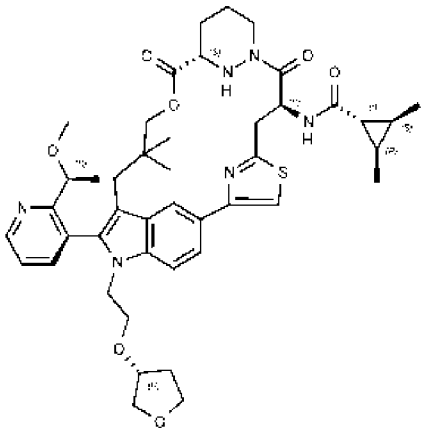
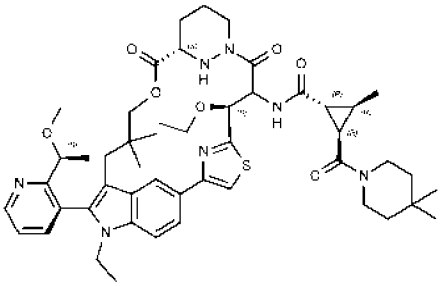
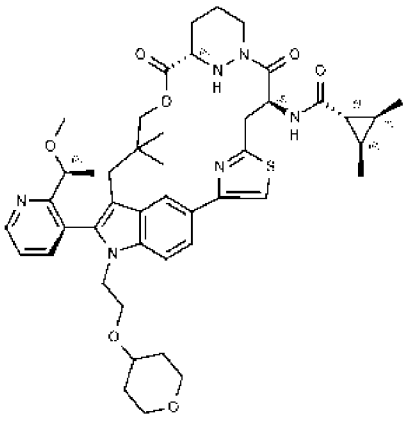
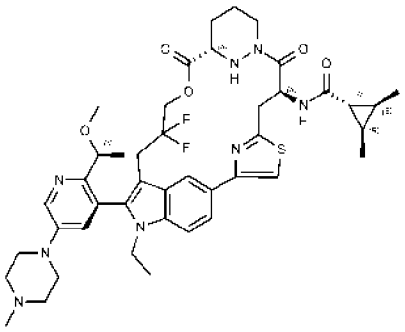
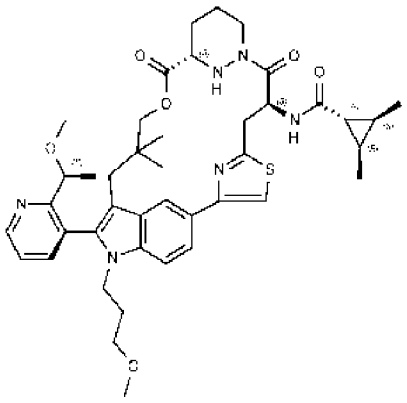
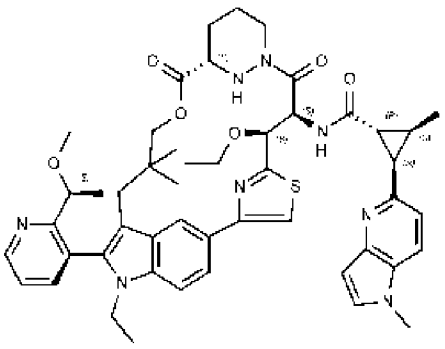
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 434** |  | **DA 562** |  |
| **DA 435** |  | **DA 563** |  |
| **DA 436** |  | **DA 564** |  |
| **DA 437** |  | **DA 565** |  |

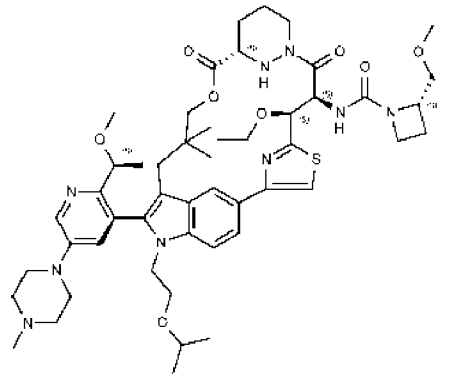
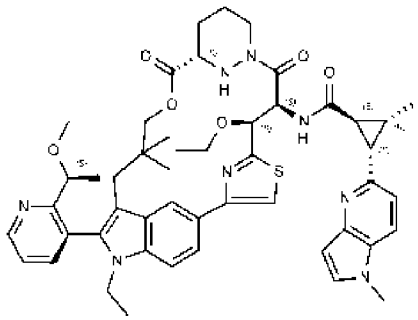
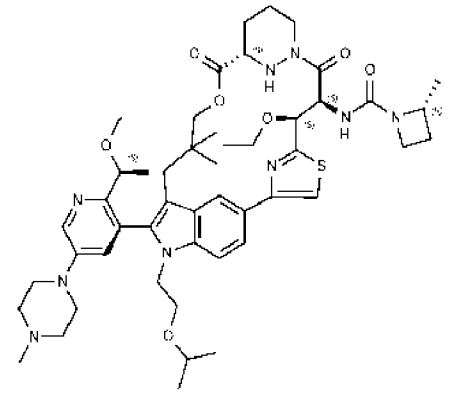
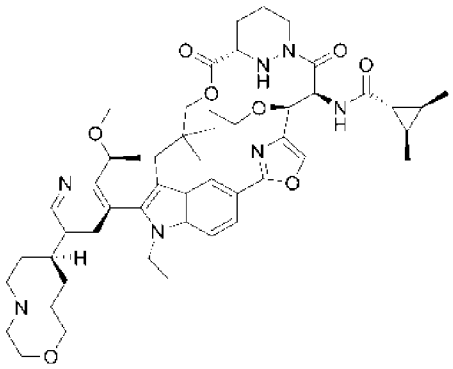
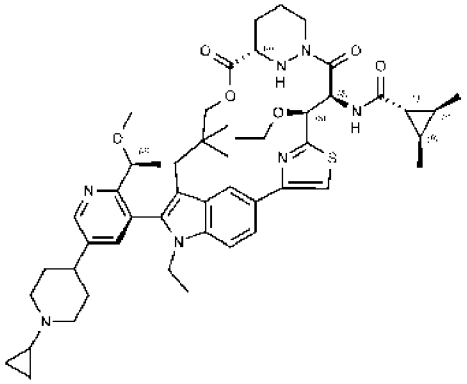
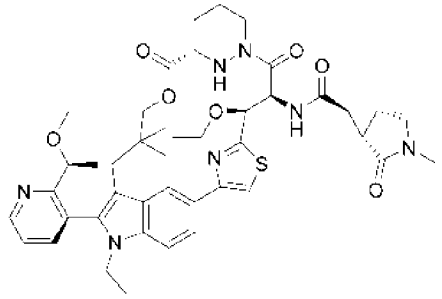
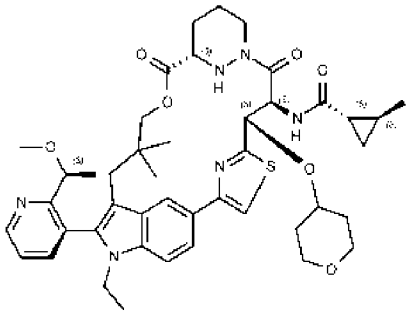
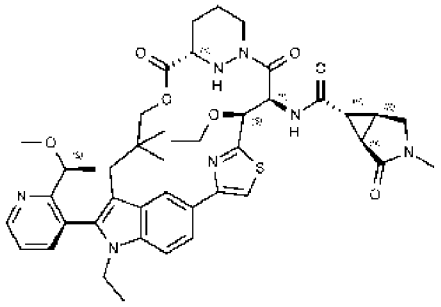
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 438** |  | **DA 566** |  |
| **DA 439** |  | **DA 567** |  |
| **DA 440** |  | **DA 568** |  |
| **DA 441** |  | **DA 569** |  |

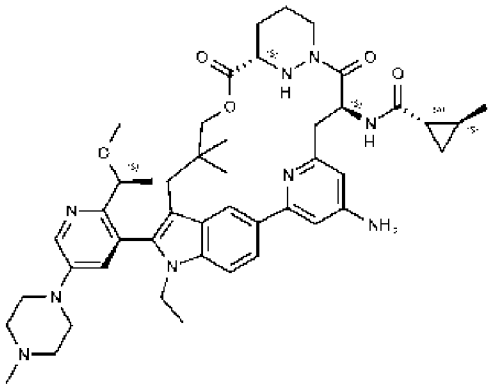
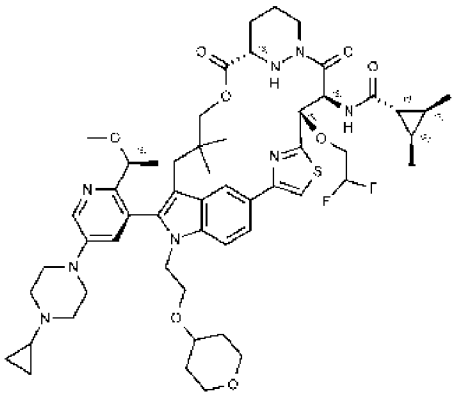
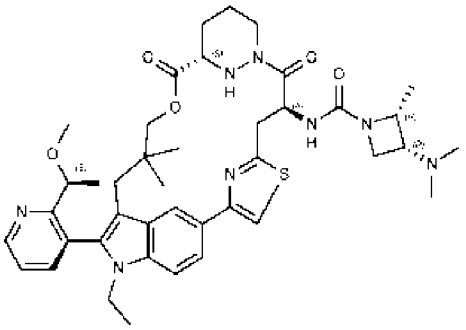
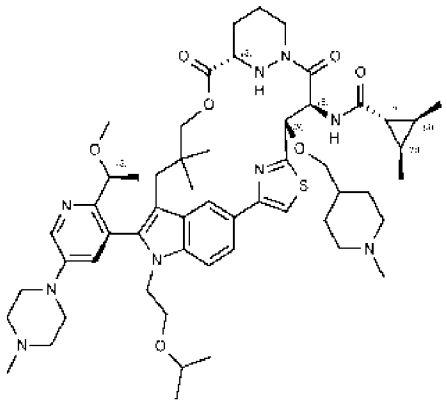
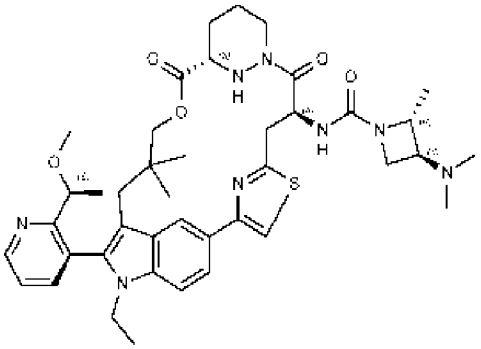
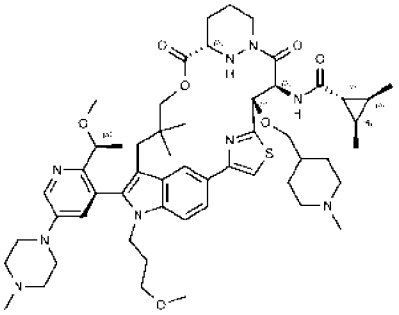
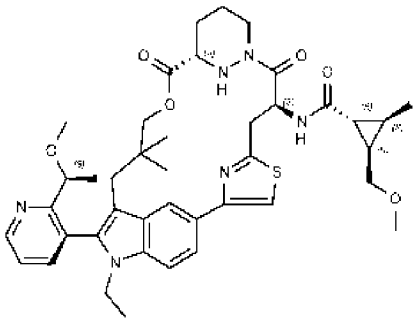
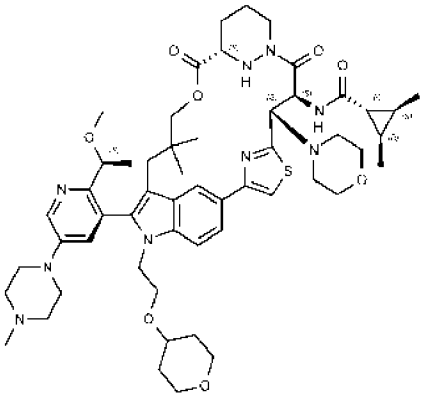
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 442** |  | **DA 570** |  |
| **DA 443** |  | **DA 571** |  |
| **DA 444** |  | **DA 572** |  |
| **DA 445** |  | **DA 573** |  |

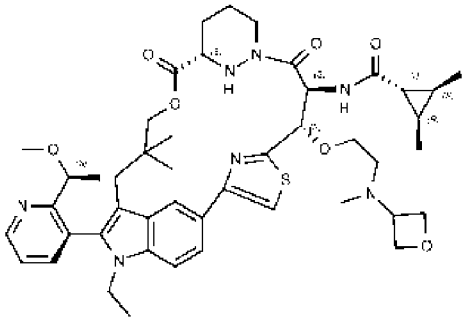
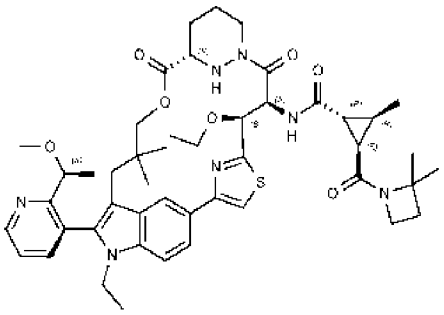
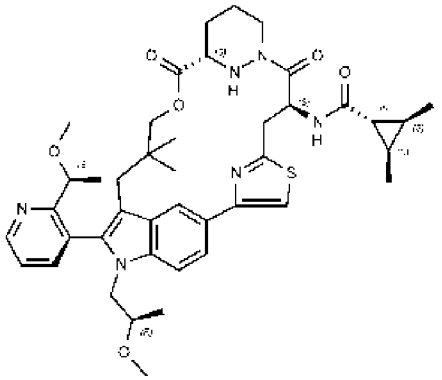
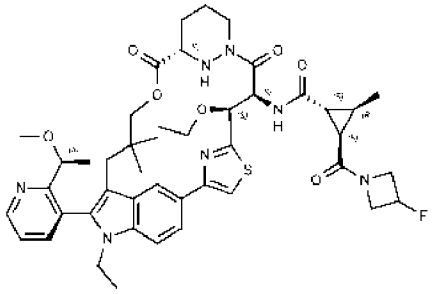
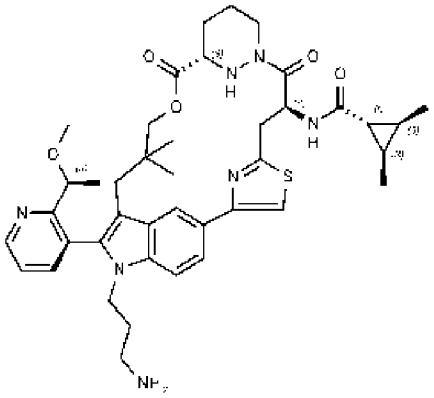
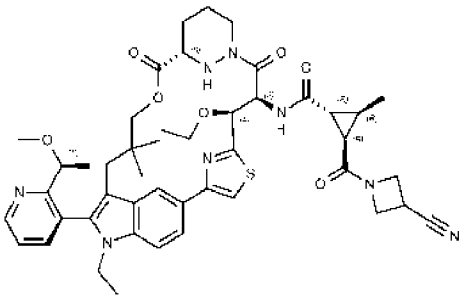
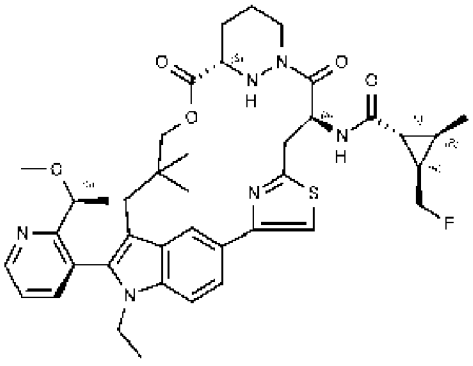
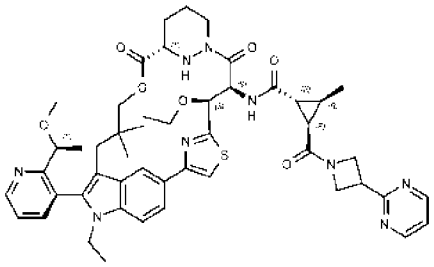
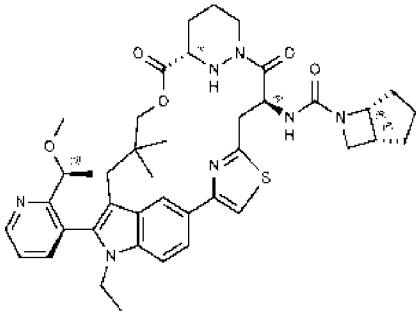
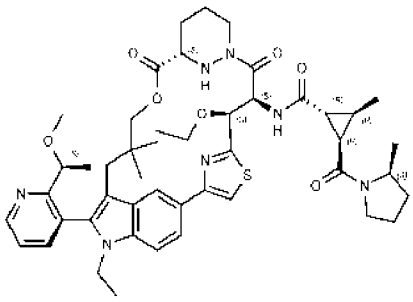
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 446** |  | **DA 574** |  |
| **DA 447** |  | **DA 575** |  |
| **DA 448** |  | **DA 576** |  |
| **DA 449** |  | **DA 577** |  |

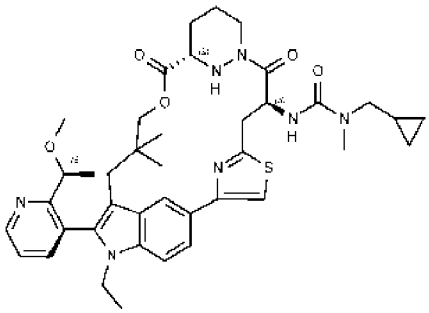
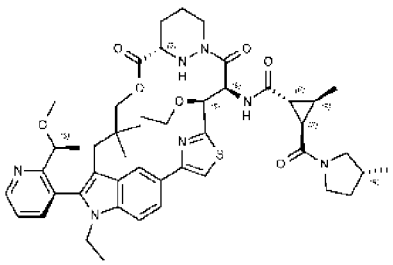
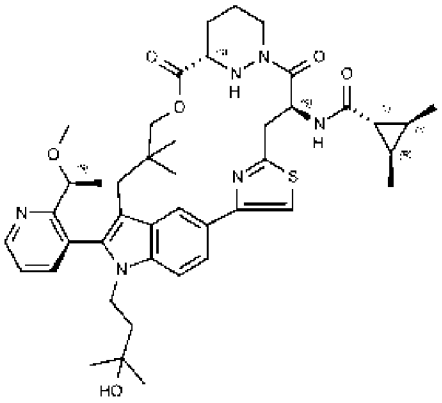
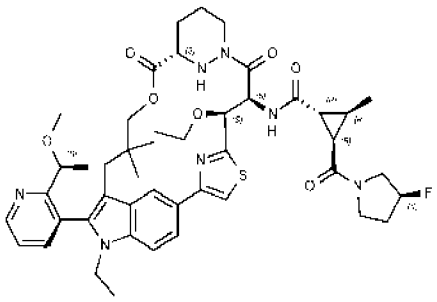
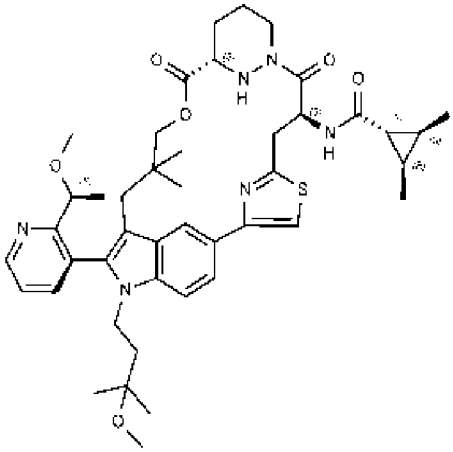
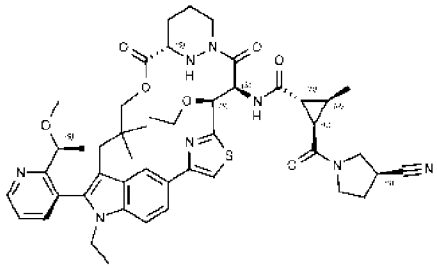
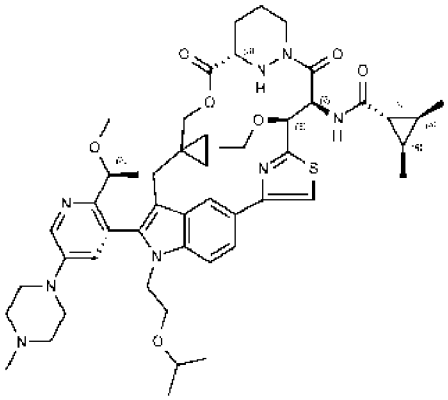
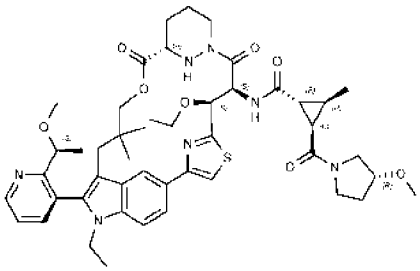
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 450** |  | **DA 578** |  |
| **DA 451** |  | **DA 579** |  |
| **DA 452** |  | **DA 580** |  |
| **DA 453** |  | **DA 581** |  |
| **DA 454** |  | **DA 582** |  |

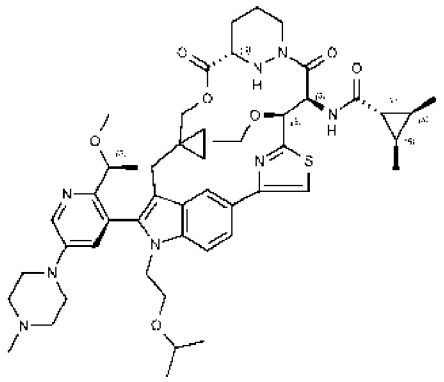
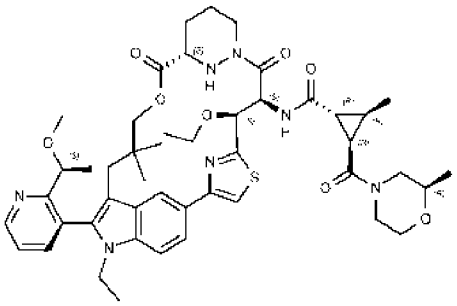
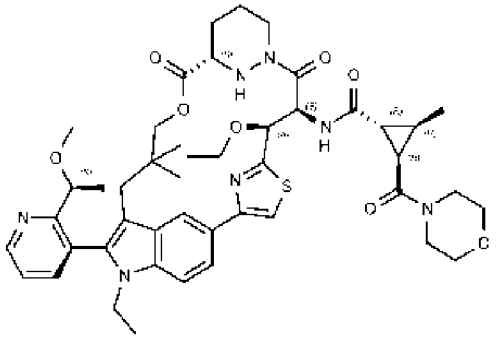
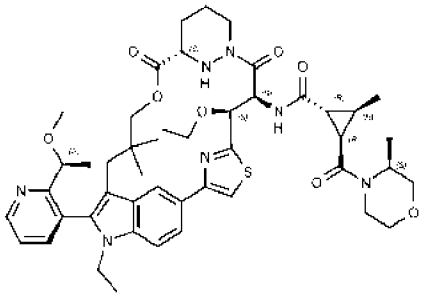
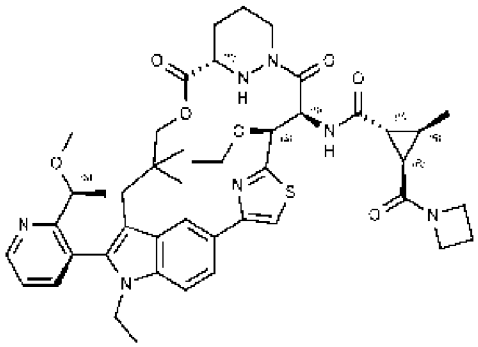
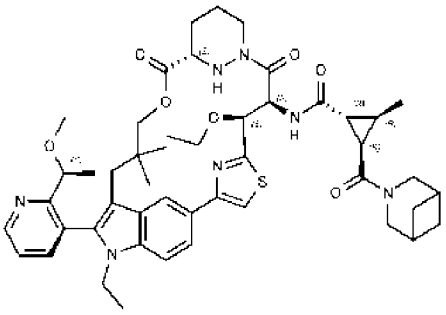
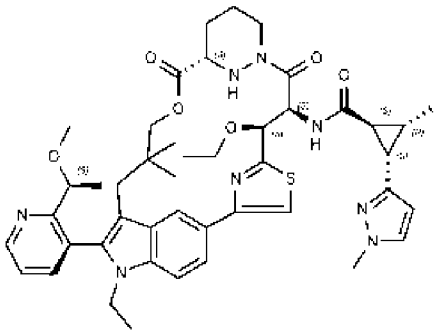
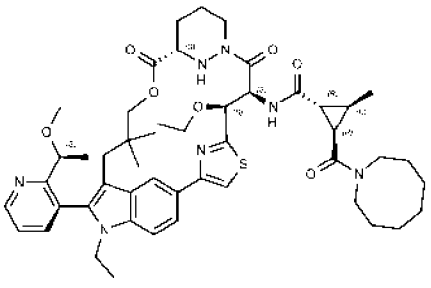
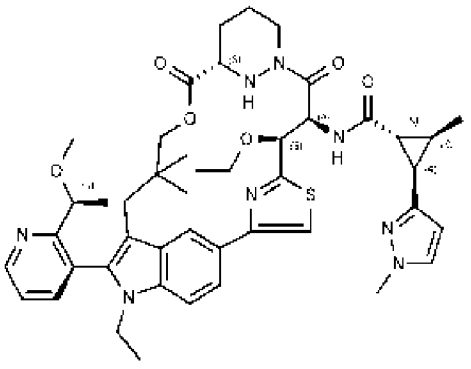
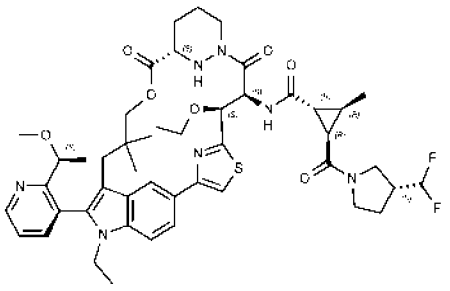
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 455** |  | **DA 583** |  |
| **DA 456** |  | **DA 584** |  |
| **DA 457** |  | **DA 585** |  |
| **DA 458** |  | **DA 586** |  |

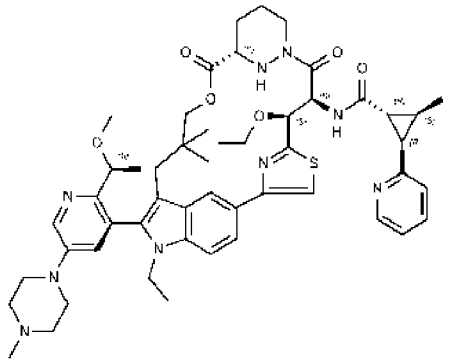
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 459** |  | **DA 587** |  |
| **DA 460** |  | **DA 588** |  |
| **DA 461** |  | **DA 589** |  |
| **DA 462** |  | **DA 590** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 463** |  | **DA 591** |  |
| **DA 464** |  | **DA 592** |  |
| **DA 465** |  | **DA 593** |  |
| **DA 466** |  | **DA 594** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 467** |  | **DA 595** |  |
| **DA 468** |  | **DA 596** |  |
| **DA 469** |  | **DA 597** |  |
| **DA 470** |  | **DA 598** |  |
| **DA 471** |  | **DA 599** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 472** |  | **DA 600** |  |
| **DA 473** |  | **DA 601** |  |
| **DA 474** |  | **DA 602** |  |
| **DA 475** |  | **DA 603** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 476** |  | **DA 604** |  |
| **DA 477** |  | **DA 605** |  |
| **DA 478** |  | **DA 606** |  |
| **DA 479** |  | **DA 607** |  |
| **DA 480** |  | **DA 608** |  |

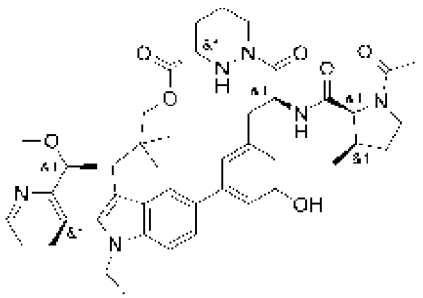
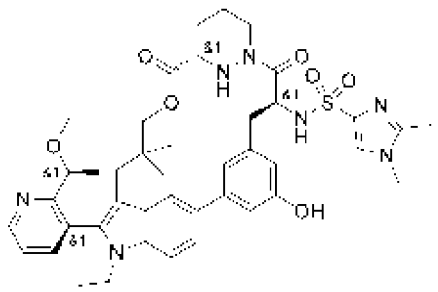
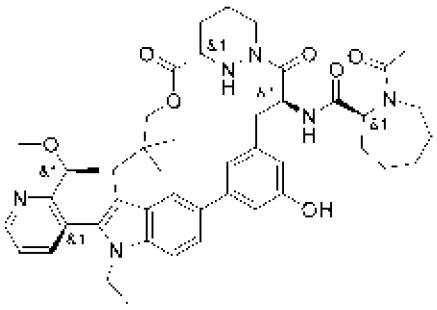
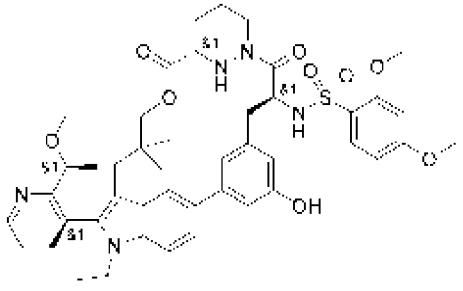
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DA 481** |  | | |

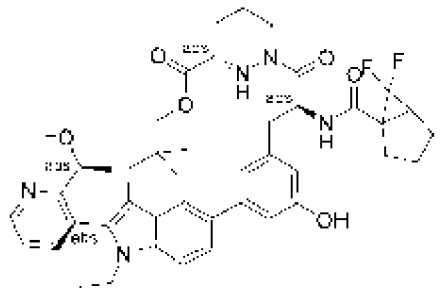
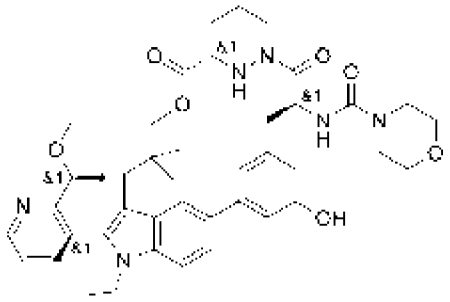
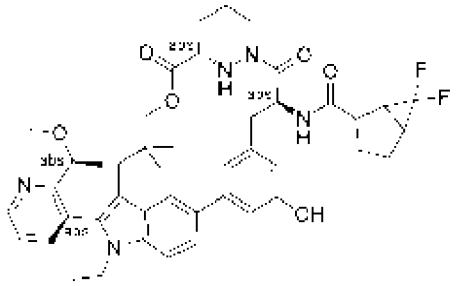
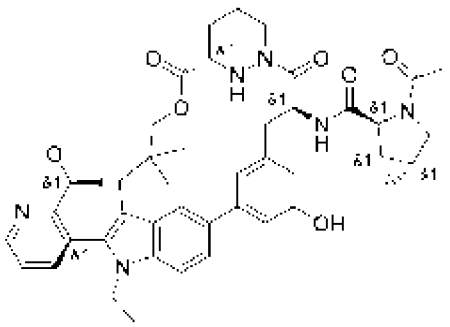
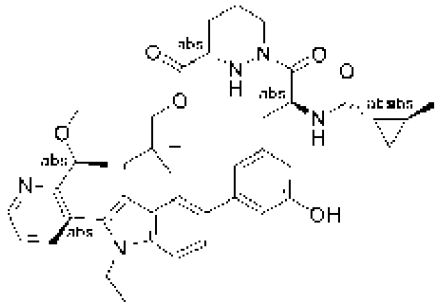
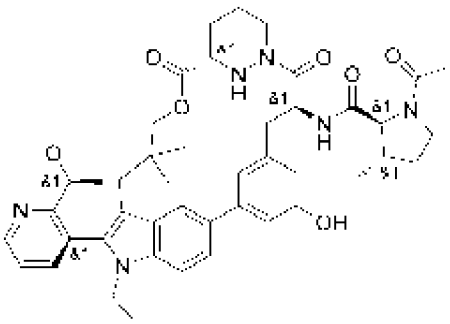
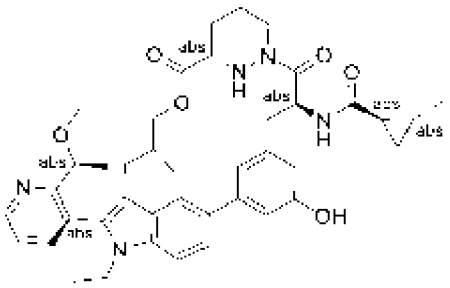
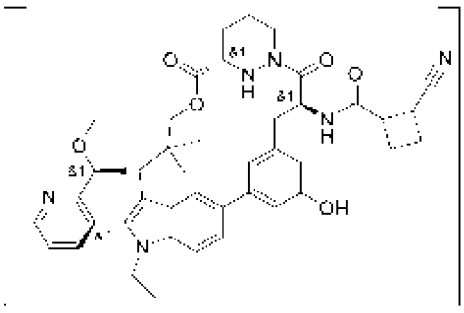
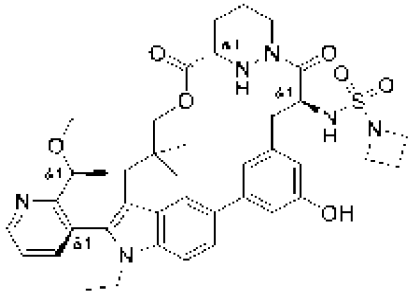
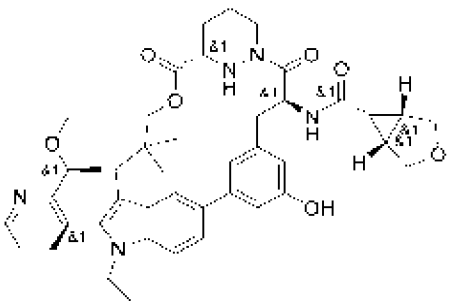
【0465】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。括號中所示之任何化合物指示該化合物為非鏡像異構物，且此非鏡像異構物之絕對立體化學可能未知。

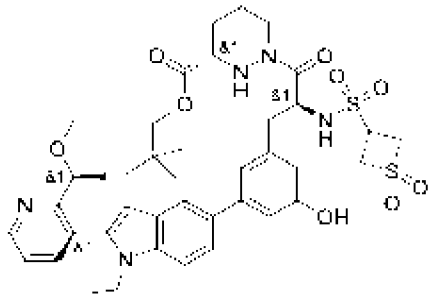
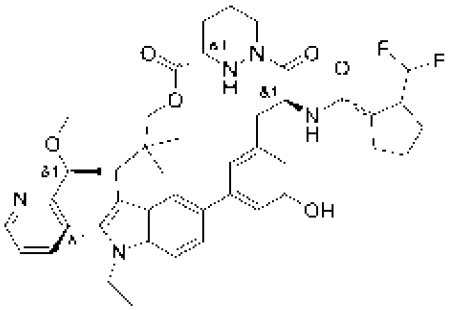
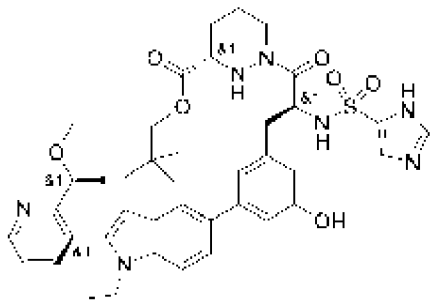
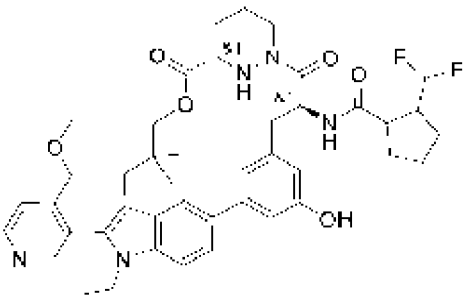
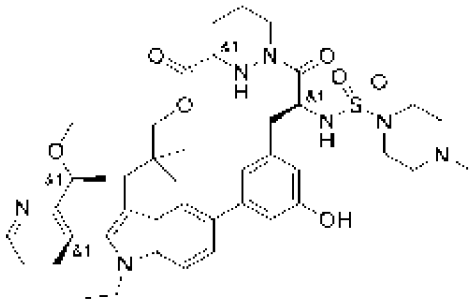
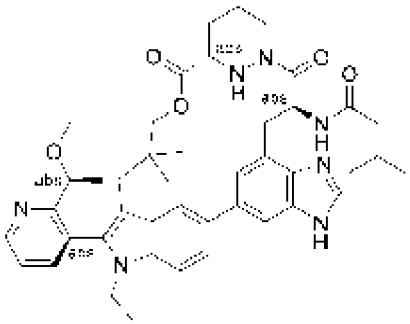
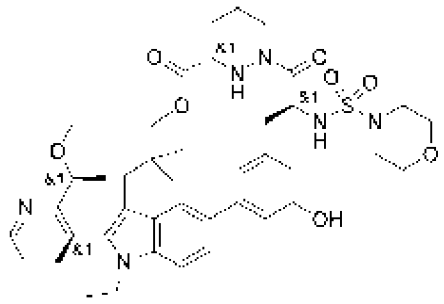
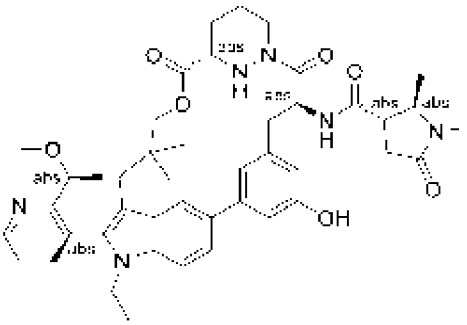
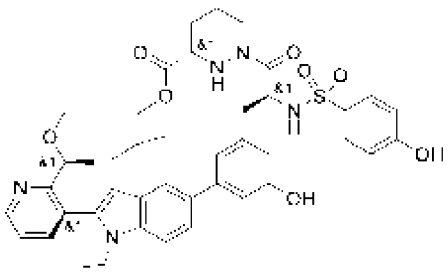
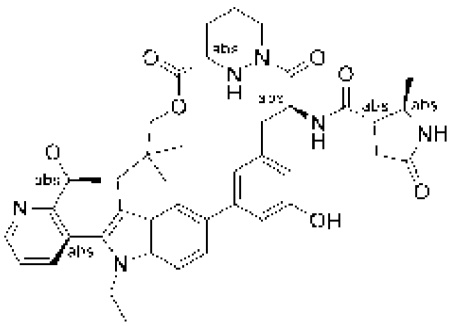
【0466】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 D2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 D2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

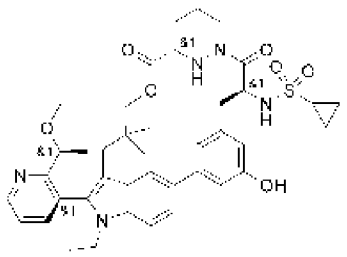
【0467】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑不為選自表 D2 之化合物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑不為選自表 D2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑不為選自表 D2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

**表 D2：某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| **DB1** |  | **DB14** |  |
| **DB2** |  | **DB15** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DB3** |  | **DB16** |  |
| **DB4** |  | **DB17** |  |
| **DB5** |  | **DB18** |  |
| **DB6** |  | **DB19** |  |
| **DB7** |  | **DB20** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DB8** |  | **DB21** |  |
| **DB9** |  | **DB22** |  |
| **DB10** |  | **DB23** |  |
| **DB11** |  | **DB24** |  |
| **DB12** |  | **DB25** |  |

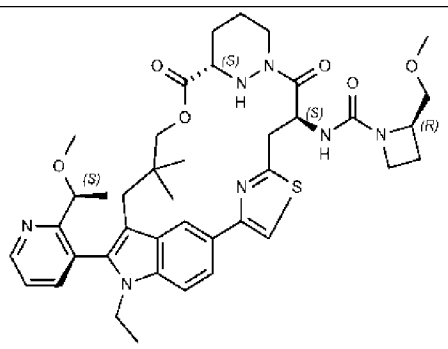
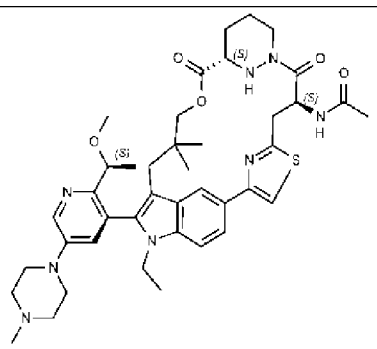
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DB13** |  | | |

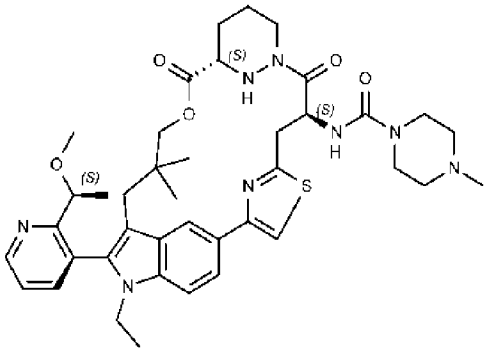
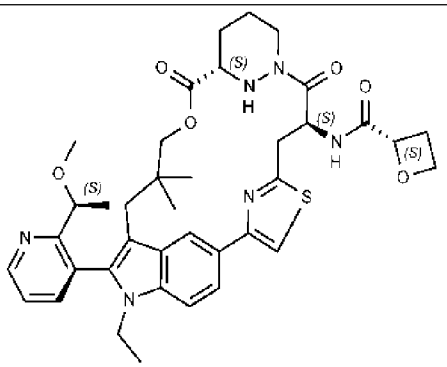
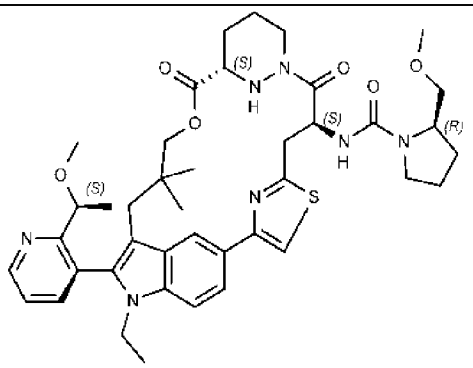
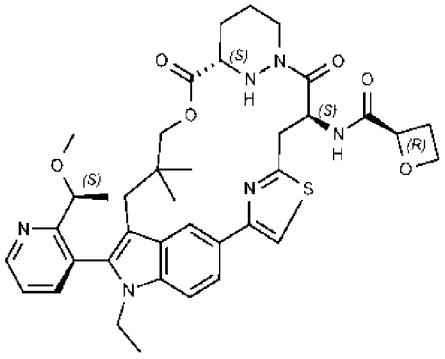
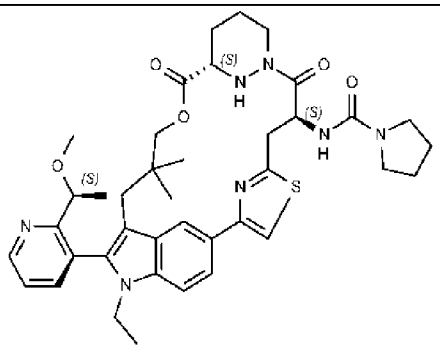
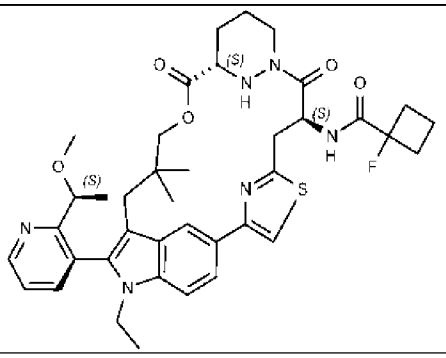
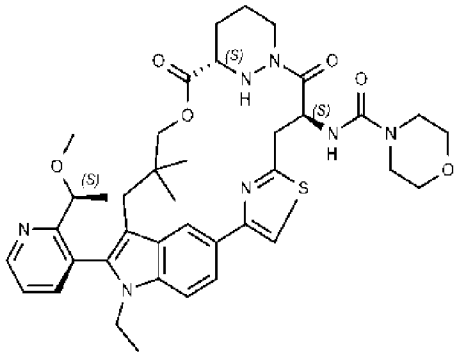
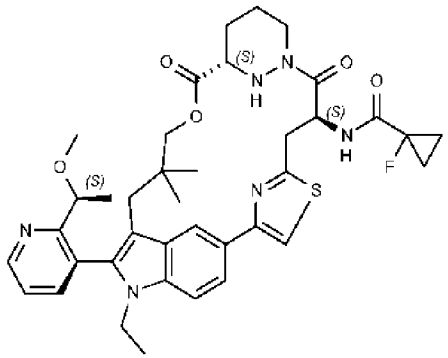
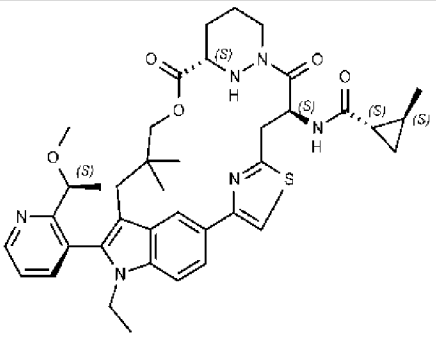
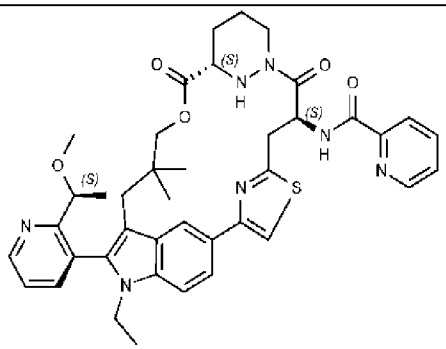
【0468】 應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。括號中所示之任何化合物指示該化合物為非鏡像異構物，且此非鏡像異構物之絕對立體化學可能未知。

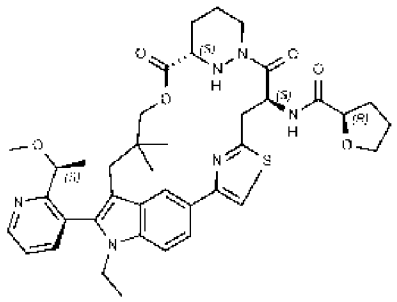
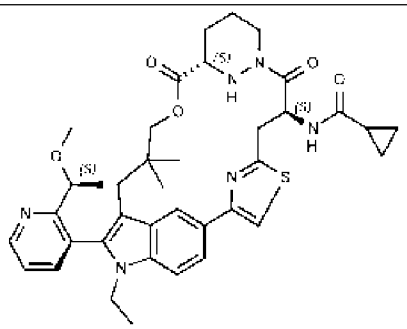
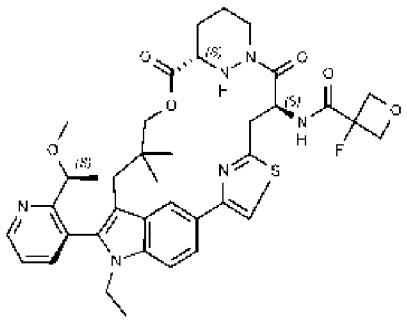
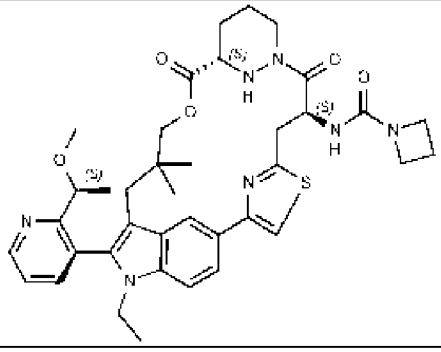
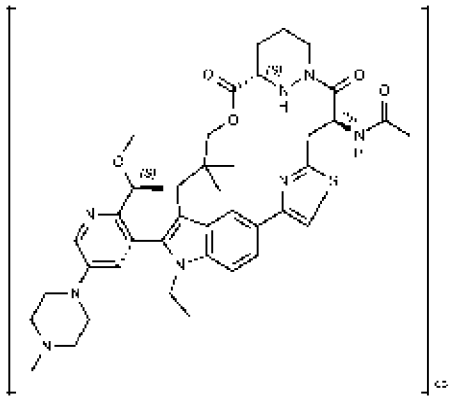
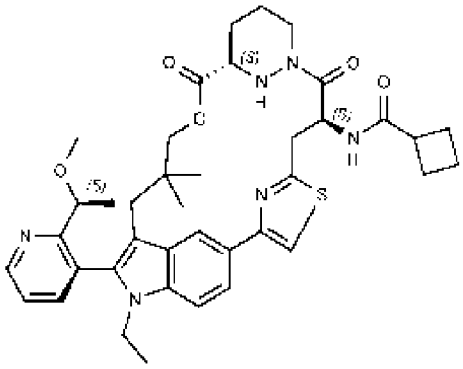
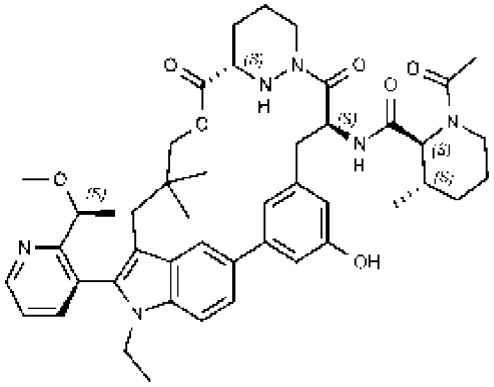
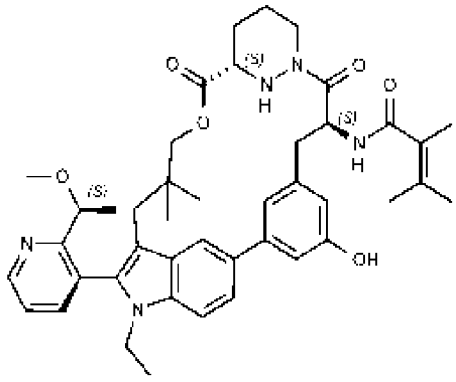
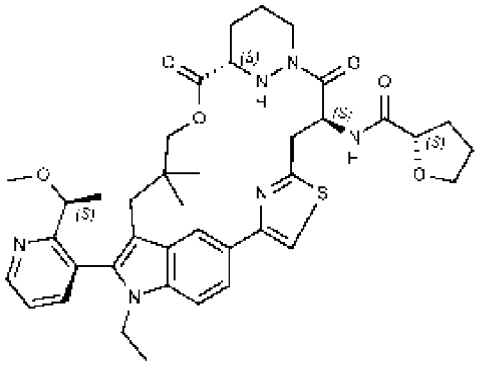
【0469】 在一些實施例中，本發明之化合物為選自表 D3 之化合物(例如 DC1 至 DC20 或 DC1 至 DC21)，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，本發明之化合物為選自表 D3 之化合物(例如 DC1 至 DC20 或 DC1 至 DC21)，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

【0470】 在一些實施例中，本發明之化合物不為選自表 D3 之化合物(例如 DC1 至 DC20 或 DC1 至 DC21)。在一些實施例中，本發明之化合物不為選自表 D3 之化合物(例如 DC1 至 DC20 或 DC1 至 DC21)或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，本發明之化合物不為選自表 D3 之化合物(例如 DC1 至 DC20 或 DC1 至 DC21)或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

**表 D3：某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| **DC1** |  | **DC12** |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **DC2** |  | **DC13** |  |
| **DC3** |  | **DC14** |  |
| **DC4** |  | **DC15** |  |
| **DC5** |  | **DC16** |  |
| **DC6** |  | **DC17** |  |

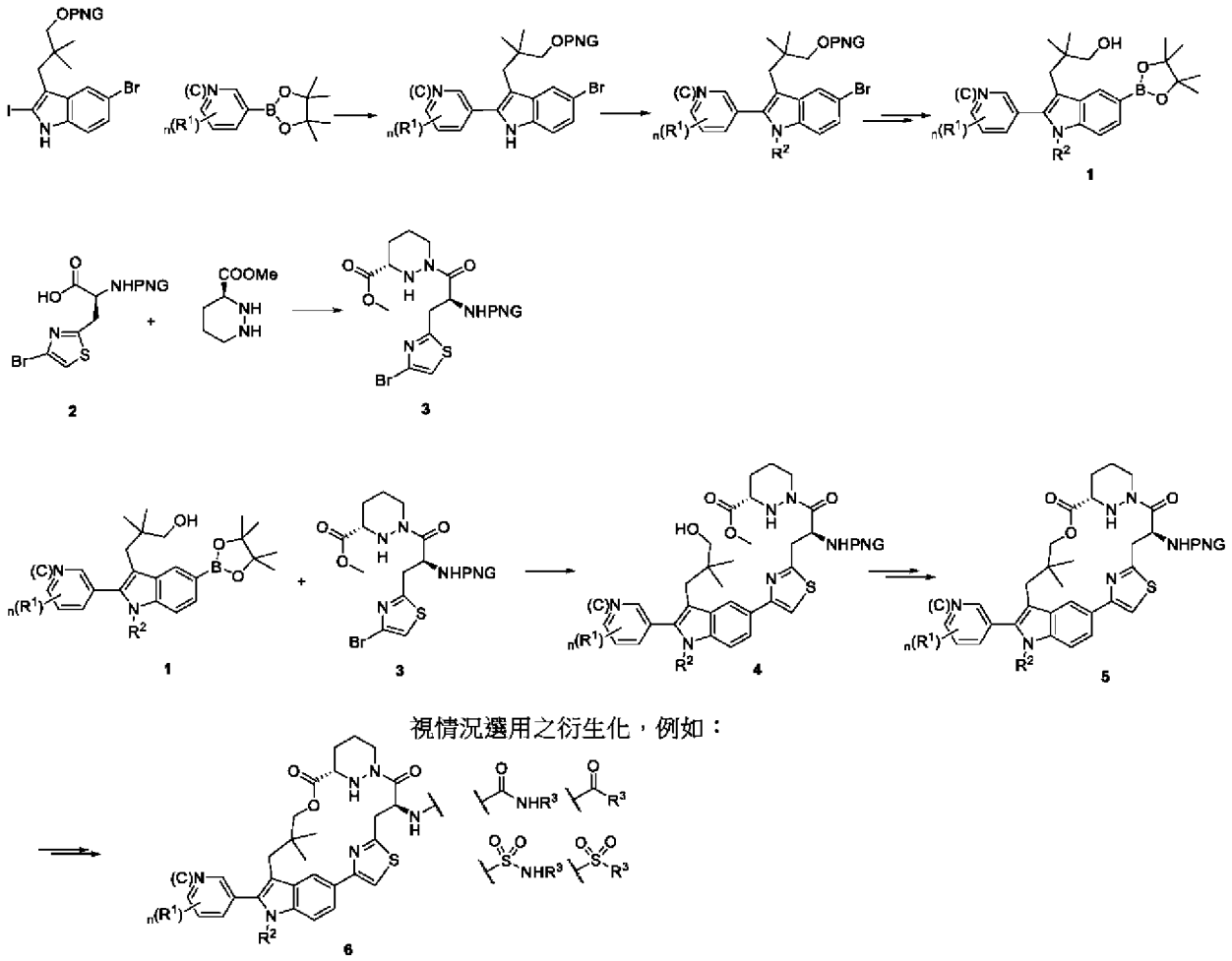
| | | | |
|---|---|---|---|
| **DC7** |  | **DC18** |  |
| **DC8** |  | **DC19** |  |
| **DC9** |  | **DC20** |  |
| **DC10** |  | **DC21** |  |
| **DC11** |  | | |

【0471】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。括號中所示之任何化合物指示該化合物為非鏡像異構物，且此非鏡像異構物之絕對立體化學可能未知。

【0472】　本文在表 D1a、D1b、D2 及 D3 中所闡述之化合物可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0473】　表 D1a、D1b、D2 及 D3 中之本發明化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)以下方案及 WO 2022/060836 中所闡述之彼等方法。

**方案 D1.** 大環酯之一般合成




【0474】　方案 D1 中概述大環酯之一般合成。經適當取代之吲哚基硼酸酯(**1**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以四步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化、去保護及鈀介導之硼基化反應。

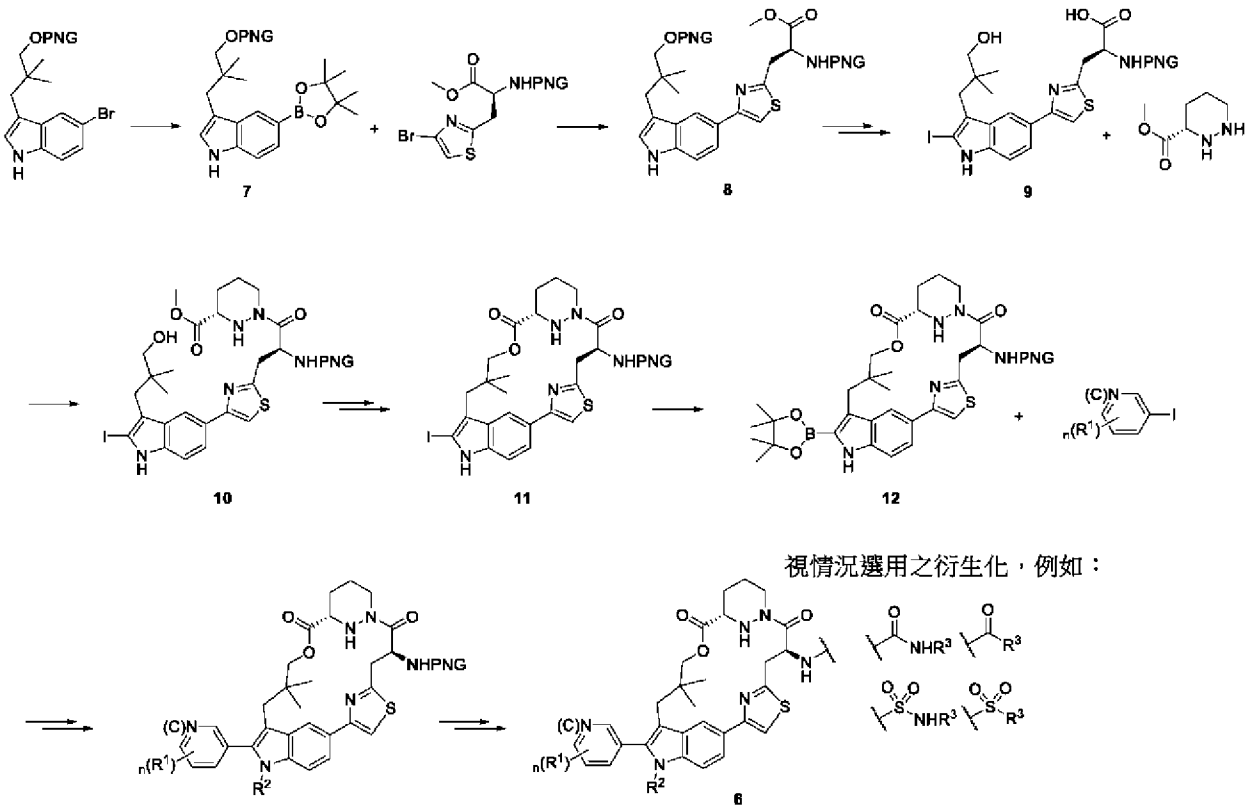
【0475】　胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯(**3**)可經由使(S)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(**2**)與(*S*)-六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯偶合來製備。

【0476】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯(**3**)與經適當取代之吲哚基硼酸酯(**1**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**5**)。去保護且與經適當取代之羧酸(或其他偶合搭配物)偶合可產生大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **6**。

【0477】　此外，關於方案 D1，噻唑可經替代性視情況經取代之 5 員至 6 員伸

雜芳基或視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基(例如嗎啉基)或視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基)置換。

**方案 D2.** 大環酯之替代性一般合成

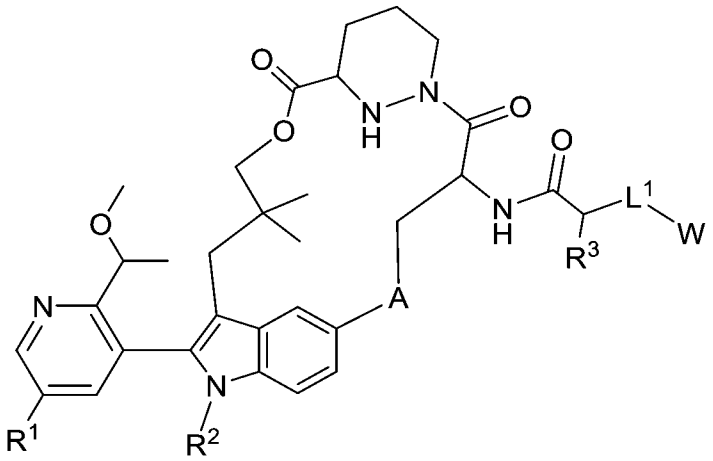



【0478】　或者，大環酯可如方案 D2 中所闡述來製備。經適當取代及保護之吲哚基硼酸酯(**7**)可在 Pd 觸媒存在下與(S)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸偶合，之後進行碘化、去保護及酯水解。隨後與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合，之後進行水解及大環內酯化可產生碘中間體(**11**)。隨後進行鈀介導之硼基化且在 Pd 觸媒存在下與經適當取代之碘芳基或碘雜芳基中間體偶合，可產生經適當保護之大環中間體。烷基化、去保護且與經適當取代之羧酸(或其他偶合搭配物)偶合產生大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **6**。

【0479】　此外，關於方案 D2，噻唑可經替代性視情況經取代之 5 員至 6 員伸雜芳基或視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基(例如嗎啉基)或視情況經取代之 6 員伸芳基(例如苯基)置換。

【0480】　本文中表 D1a 或表 D1b 之化合物係使用 WO 2022/060836 中所揭示之方法製備，或使用本文所闡述之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

【0481】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 EI 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 EI，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$L^1$ 不存在或為連接體；

W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

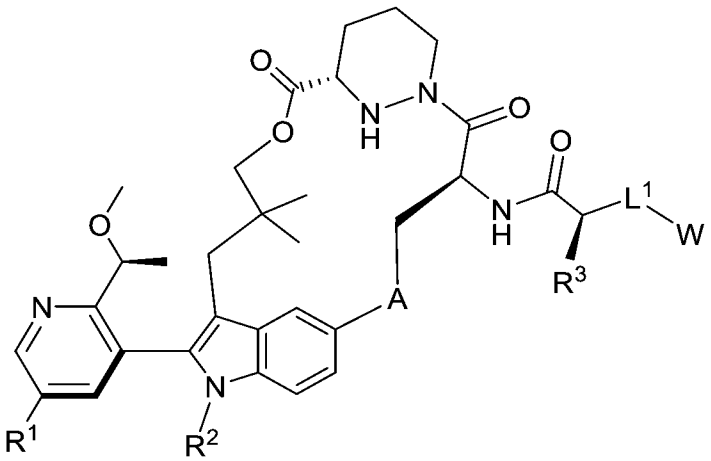
$R^1$ 為氫、視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基。

【0482】　在一些實施例中，W 為交聯基團，其包含乙烯基酮、乙烯基砜或炔酮。

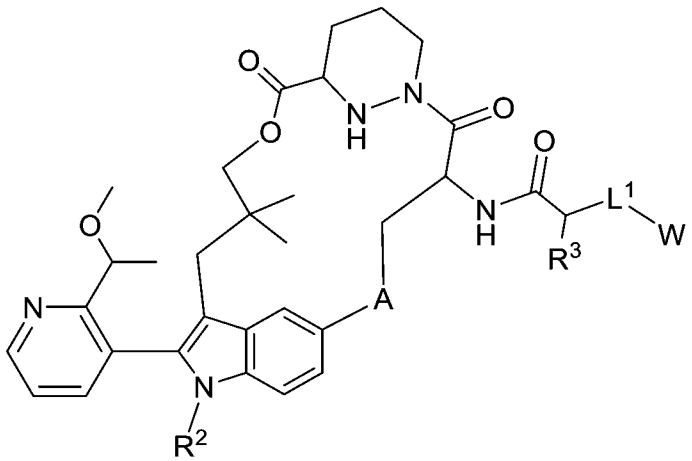
【0483】　在一些實施例中，本文提供具有式 EIa 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 EIa。

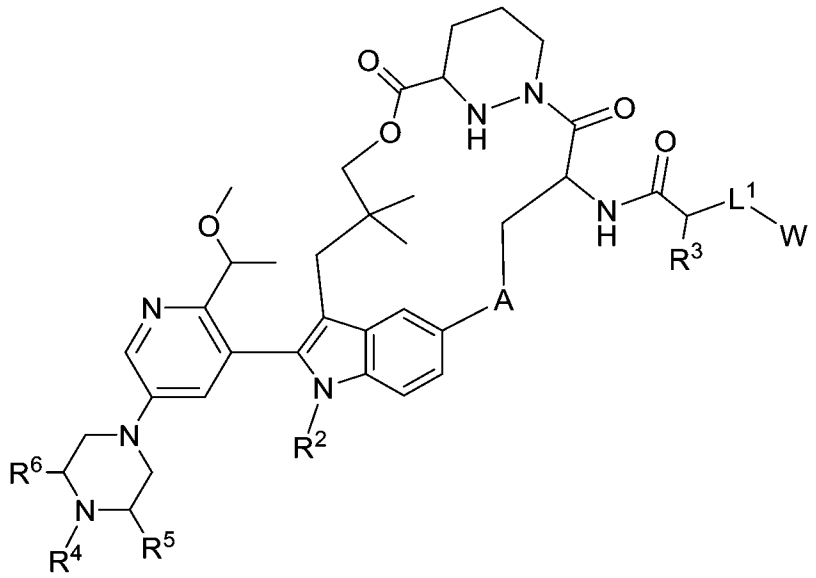
【0484】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之噻唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之噻二唑、視情況經取代之三唑、視情況經取代之硫嗎啉基或視情況經取代之苯基。

【0485】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 EII-1 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 EII-1。

【0486】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 EII-2 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



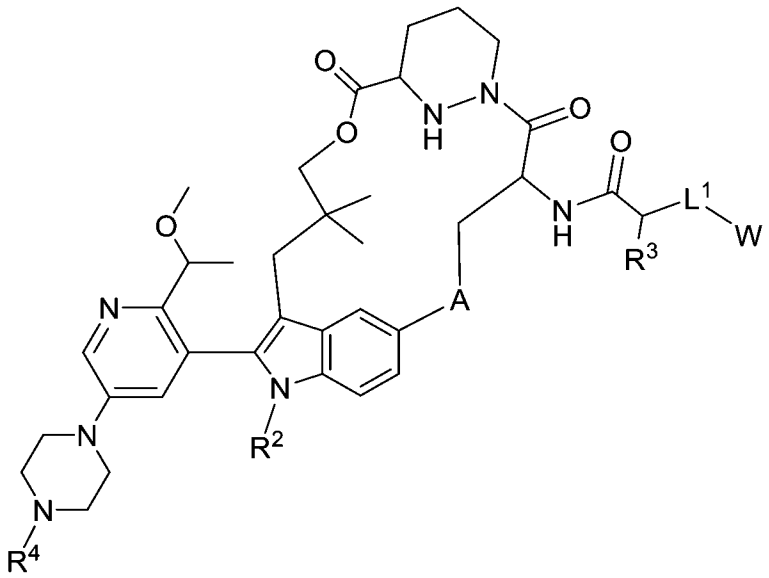
式 EII-2，

其中 $R^4$、$R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

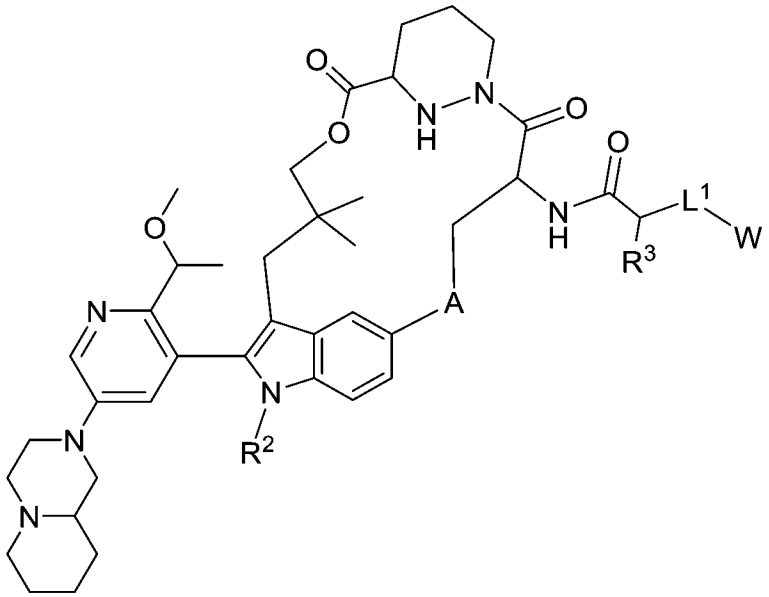
$R^4$ 及 $R^6$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基。

【0487】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 EII-3 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：

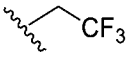


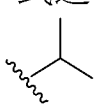
式 EII-3。

【0488】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 EII-4 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：

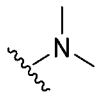


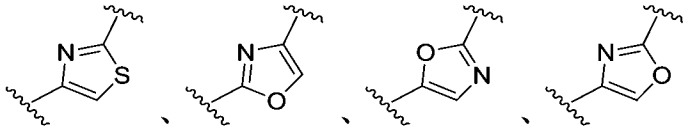
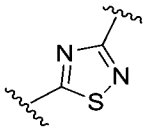
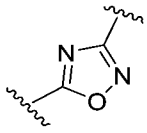
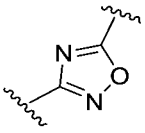
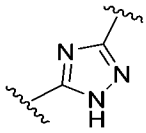
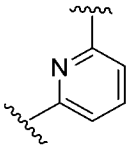
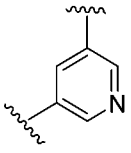
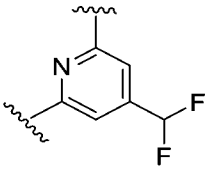
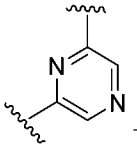
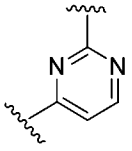
式 EII-4。

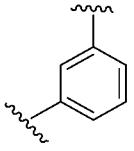
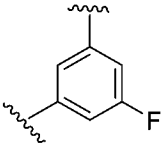
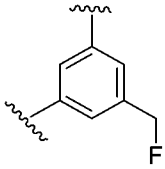
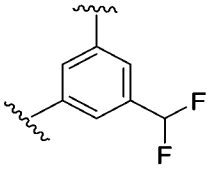
【0489】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，$R^2$ 為： 或  。

【0490】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基。在一些實施例中，$R^3$ 為：  。

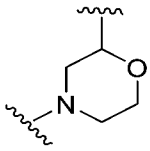
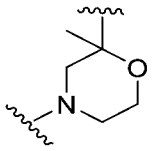
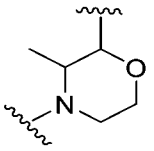
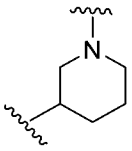
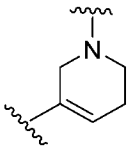
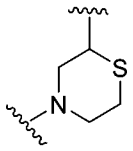
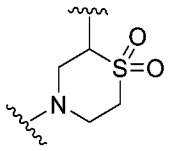
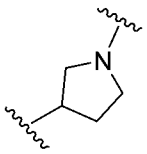
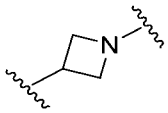
【0491】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷

基。在一些實施例中，$R^3$ 為：  。

【0492】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基。在一些實施例中，A 為：  、、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

【0493】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，A 為：  、  、  或  。

【0494】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基。在一些實施例中，A 選自以下或其立體異構物：

 、  、  、  、  、  、  、  或  。

【0495】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，連接體為式 III 之結構：

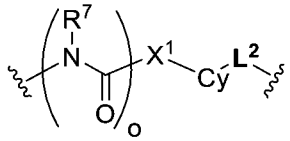
$$A^1\text{-}(B^1)_f\text{-}(C^1)_g\text{-}(B^2)_h\text{-}(D^1)\text{-}(B^3)_i\text{-}(C^2)_j\text{-}(B^4)_k\text{-}A^2$$

式 III，

其中 $A^1$ 為連接體與 $CH(R^3)$之間的鍵；$A^2$ 為 W 與連接體之間的鍵；$B^1$、$B^2$、$B^3$ 及 $B^4$ 各自獨立地選自視情況經取代之 $C_1$-$C_2$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 伸雜烷基、O、S 及 $NR^N$；每一 $R^N$ 獨立地為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況

經取代之 $C_2$-$C_4$ 烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經取代之 $C_1$-$C_7$ 雜烷基；$C^1$ 及 $C^2$ 各自獨立地選自羰基、硫羰基、磺醯基或磷醯基；f、g、h、i、j 及 k 各自獨立地為 0 或 1；且 $D^1$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸烯基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸炔基、視情況經取代之 3 員至 14 員伸雜環烷基、視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基、視情況經取代之 $C_2$-$C_{10}$ 伸聚乙二醇或視情況經取代之 $C_1$-$C_{10}$ 伸雜烷基，或將 $A^1$-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-連接至-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-$A^2$ 之化學鍵。

【0496】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，連接體係環狀部分或包含環狀部分。在一些實施例中，連接體具有式 IIIa 之結構：




式 IIIa，

其中 o 為 0 或 1；

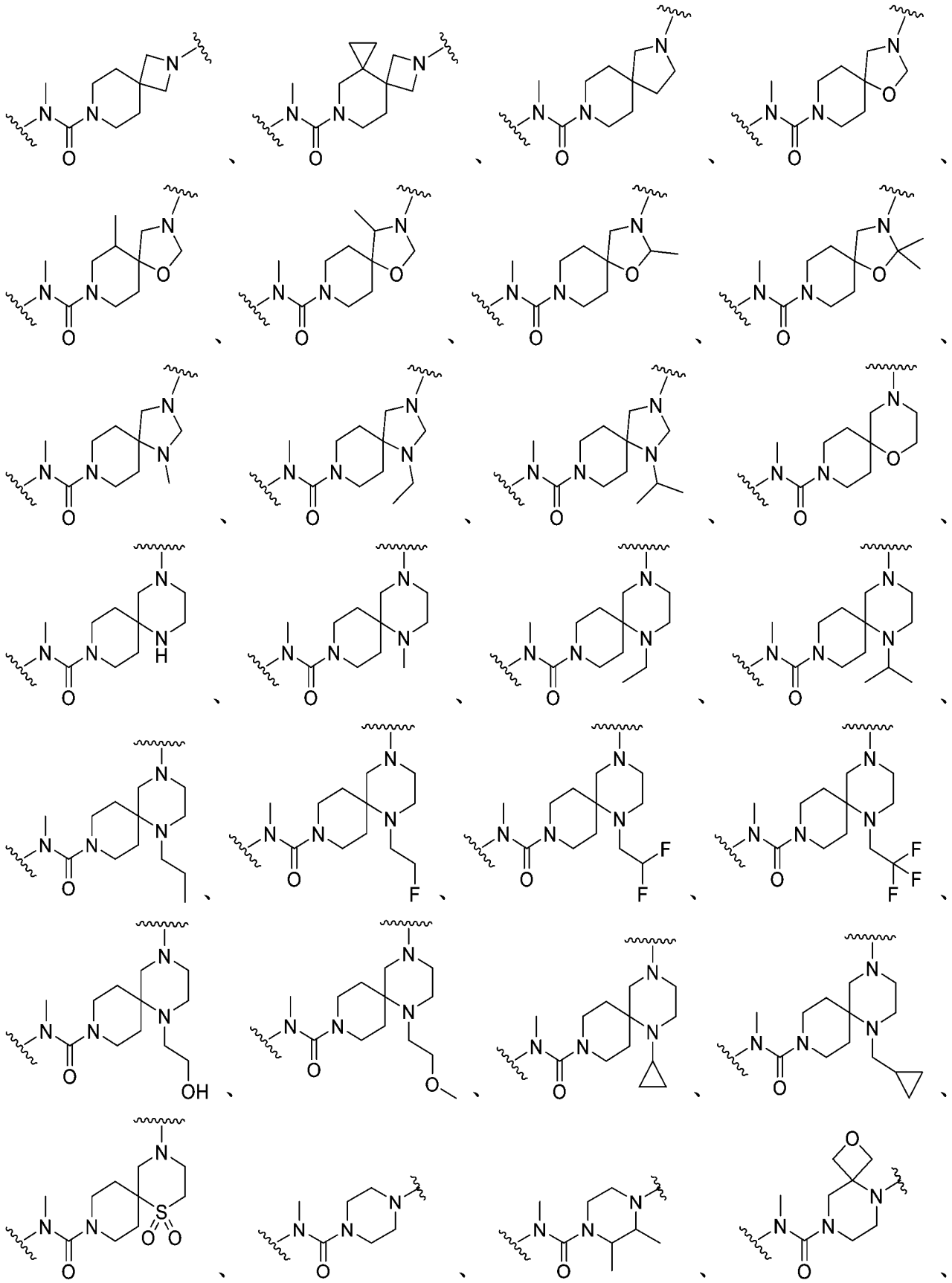
$R^7$ 為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員伸雜環烷基；

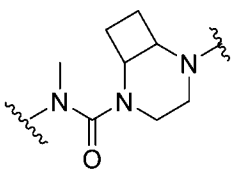
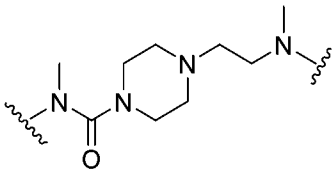
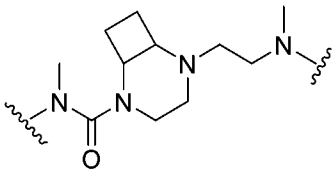
$X^1$ 不存在，為視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基、O、$NCH_3$ 或視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基；

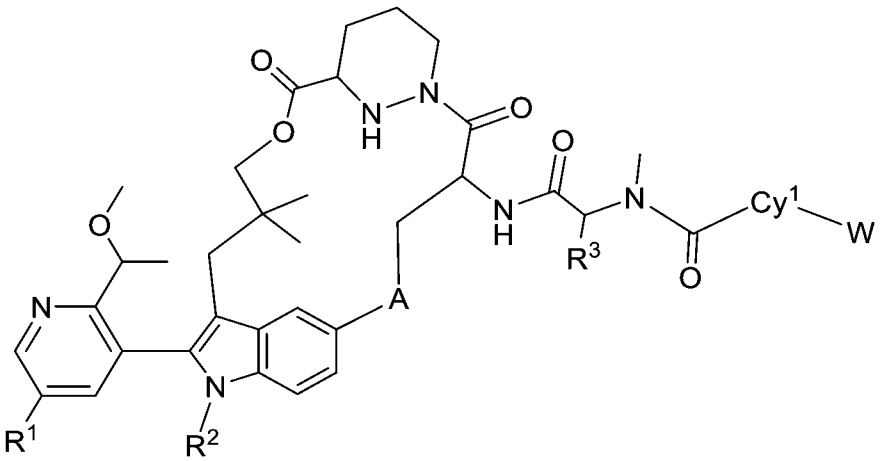
Cy 為視情況經取代之 3 員至 8 員伸環烷基、視情況經取代之 3 員至 12 員伸雜環烷基、視情況經取代之 6 員至 10 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；且

$L^2$ 不存在，為-$SO_2$-、-NH-、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 伸雜烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基。

【0497】 在式 EI 及其子式之一些實施例中，連接體選自以下，或其立體異構物：



 、  、  、



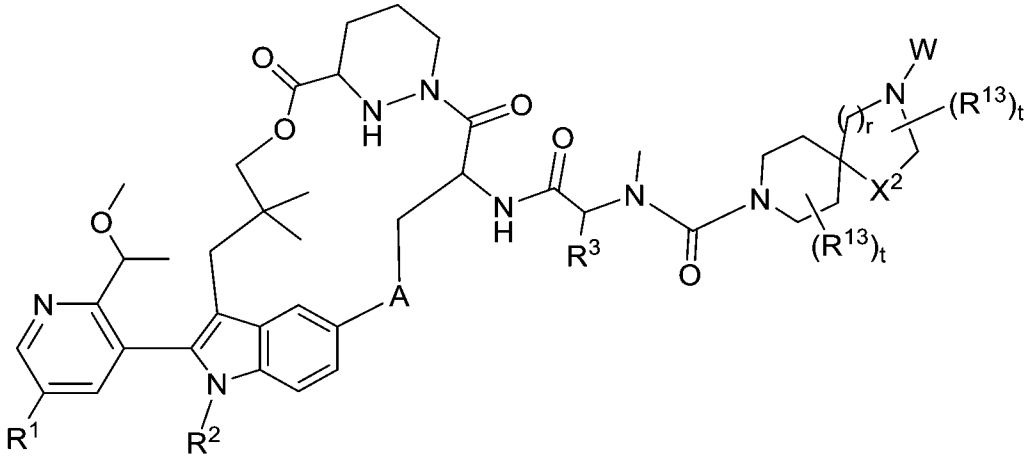
式 EII-5，

其中 $Cy^1$ 為視情況經取代之螺環 8 員至 11 員伸雜環烷基或視情況經取代之雙環 7 員至 9 員伸雜環烷基；且

其中 W 包含乙烯基酮或乙烯基砜。

【0499】　在一些實施例中，$Cy^1$ 為視情況經取代之螺環 10 員至 11 員伸雜環烷基。

【0500】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 II-5a 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 II-5a，

其中 $X^2$ 為 O、$C(R^{11})_2$、$NR^{12}$、S 或 $SO_2$。

r 為 1 或 2；

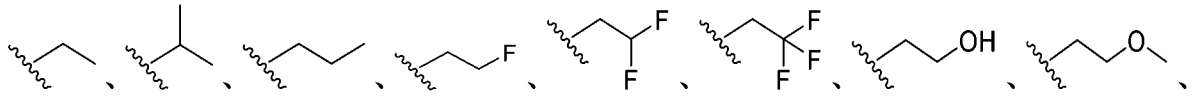
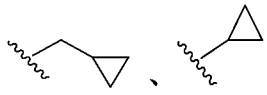
每一 t 獨立地為 0、1 或 2；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 雜烷基或視情況經取代之 3 員至 5 員環烷基；且

每一 $R^{13}$ 獨立地為-$CH_3$。

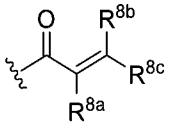
【0501】 在式 EI 及其子式之一些實施例中，r 為 1。在一些實施例中，r 為 2。在一些實施例中，$X^2$ 為 O。在一些實施例中，$X^2$ 為 S。在一些實施例中，$X^2$ 為 $SO_2$。

【0502】 在式 EI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 $NR^{12}$。在一些實施例中，$R^{12}$ 選自以下或其立體異構物：

-$CH_3$、  、  或-H。

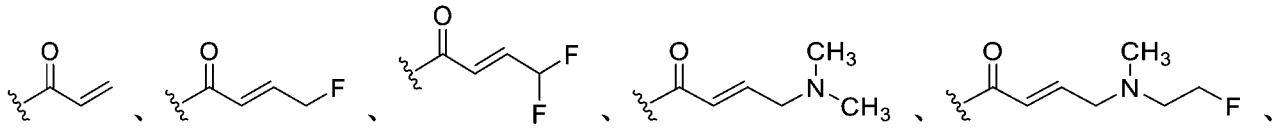
【0503】 在式 EI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 $C(R^{11})_2$。在一些實施例中，每一 $R^{11}$ 為氫。

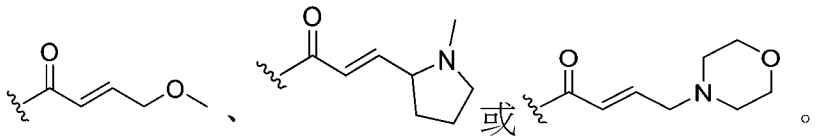
【0504】 在式 EI 及其子式之一些實施例中，W 為包含乙烯基酮之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 IVa 之結構：



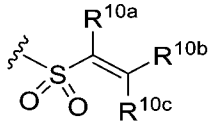
式 IVa，

其中 $R^{8a}$、$R^{8b}$ 及 $R^{8c}$ 獨立地為氫、-CN、鹵素或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基：-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：



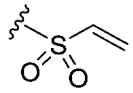


【0505】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，W 為包含乙烯基砜之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 IVc 之結構：

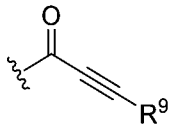


式 IVc，

其中 $R^{10a}$、$R^{10b}$ 及 $R^{10c}$ 獨立地為氫、-CN 或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基：-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 為：

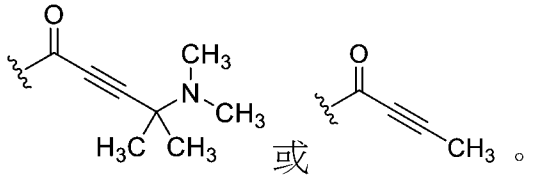


【0506】　在式 EI 及其子式之一些實施例中，W 為包含炔酮之交聯基團。在一些實施例中，W 具有式 IVb 之結構：

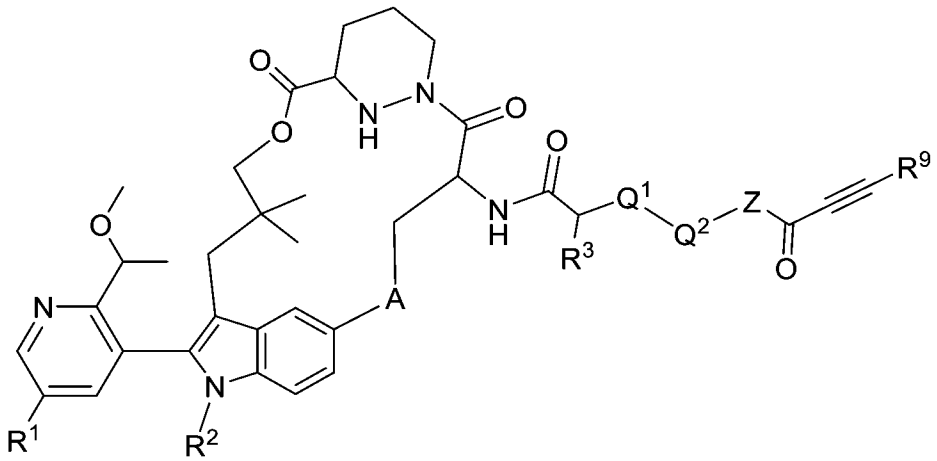


式 IVb，

其中 $R^9$ 為氫；視情況經一或多個獨立地選自-OH、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、-$NH_2$、-NH($C_1$-$C_3$ 烷基)、-N($C_1$-$C_3$ 烷基)$_2$ 或 4 員至 7 員飽和環烷基之取代基取代之-$C_1$-$C_3$ 烷基；或 4 員至 7 員飽和雜環烷基。在一些實施例中，W 選自：



【0507】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 EII-6 之結構：



式 EII-6，

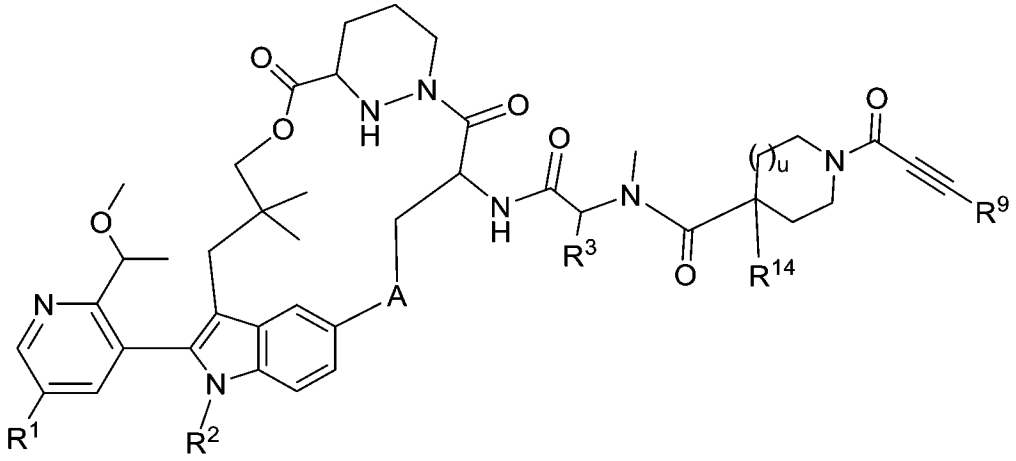
其中 $Q^1$ 為 $CH_2$、$NR^N$ 或 O；

$Q^2$ 為 CO、$NR^N$ 或 O；且

Z 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；或

其中 $Q^1$-$Q^2$-Z 為視情況經取代之 9 員至 10 員螺環伸雜環烷基。

【0508】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 EII-6a 之結構：



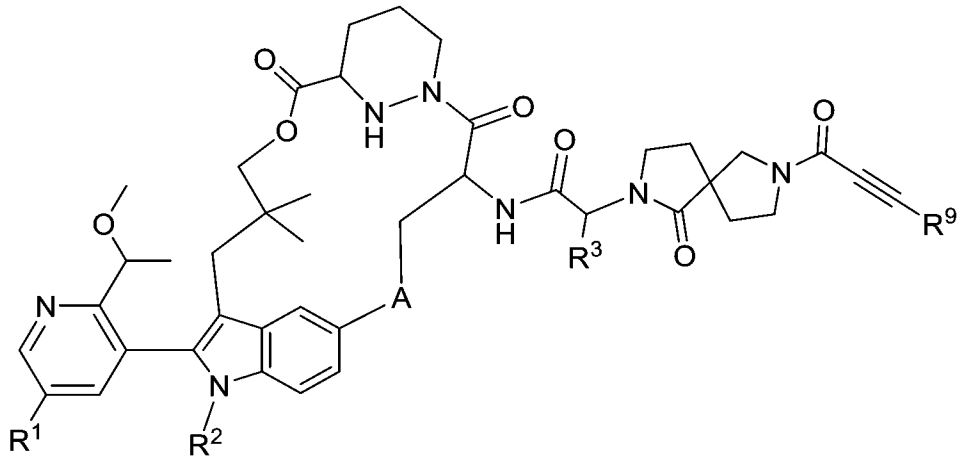
式 EII-6a，

其中 $R^{14}$ 為氟、氫或 $C_1$-$C_3$ 烷基；且

u 為 0 或 1。

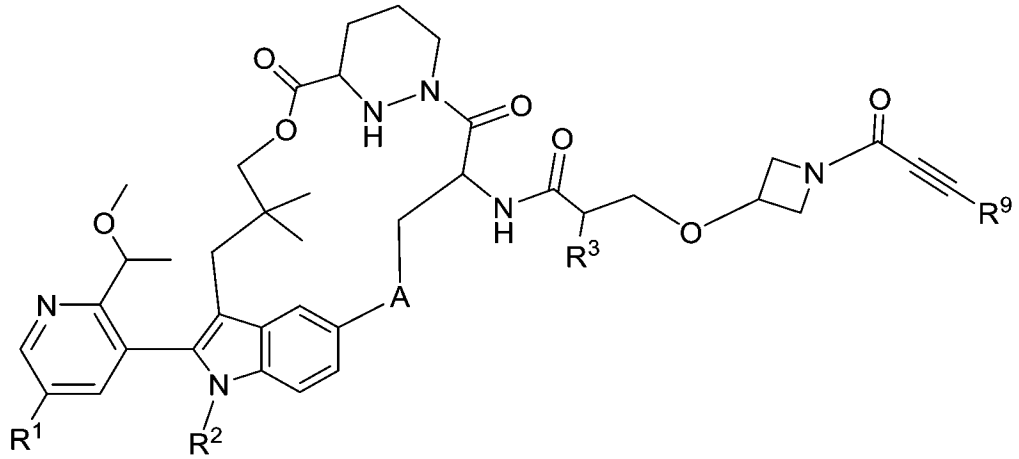
【0509】　在一些實施例中，$R^{14}$ 為氟且 u 為 1。在一些實施例中，$R^{14}$ 為氫且 u 為 0。

【0510】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 EII-6b 之結構：



式 EII-6b。

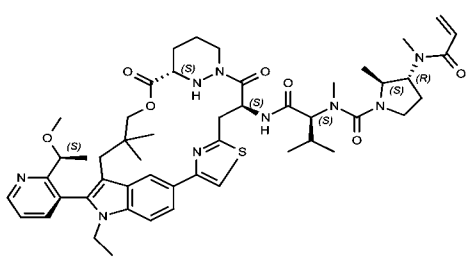
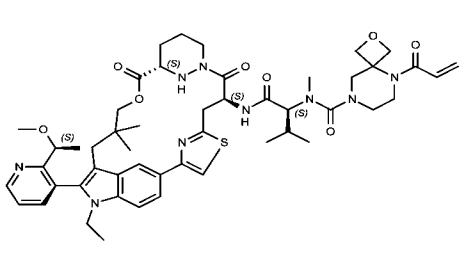
【0511】　在一些實施例中，本發明之化合物具有式 EII-6c 之結構：

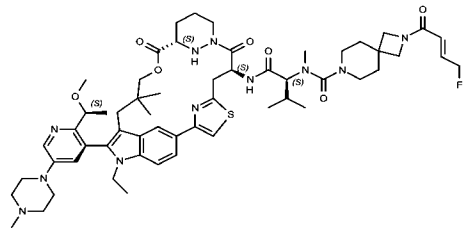
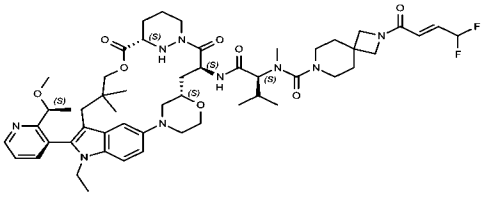
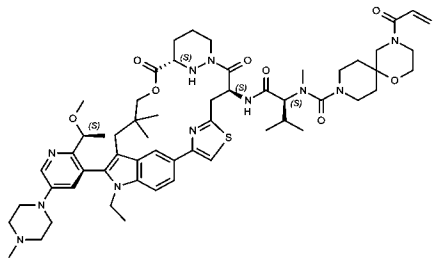
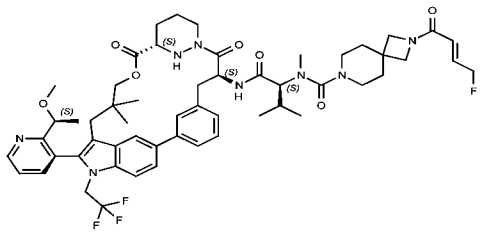
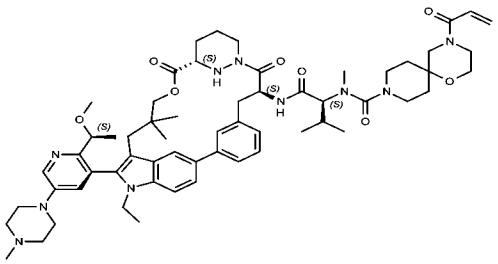
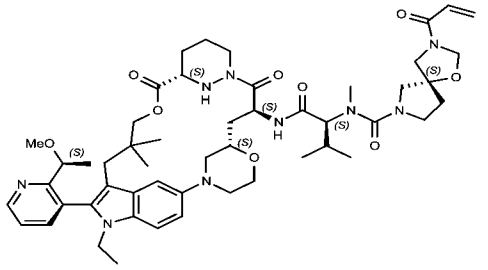
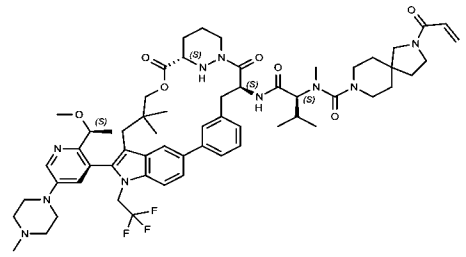
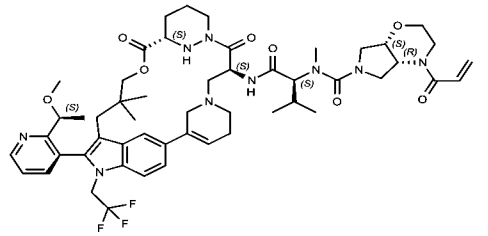
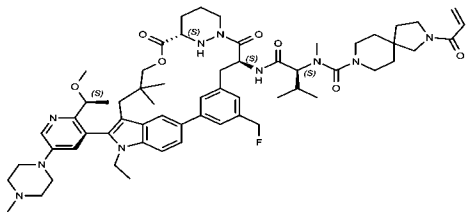
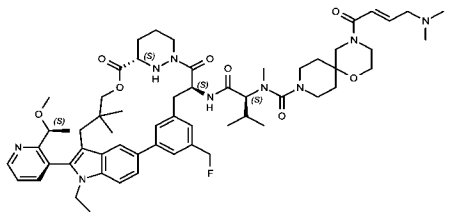
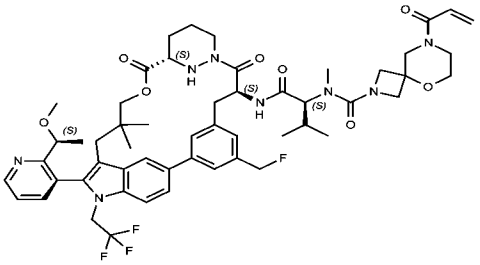
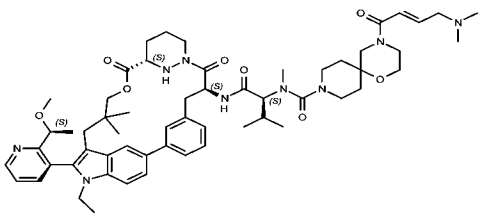


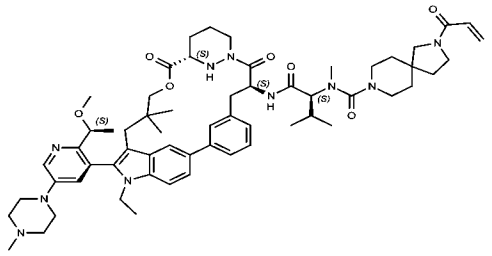
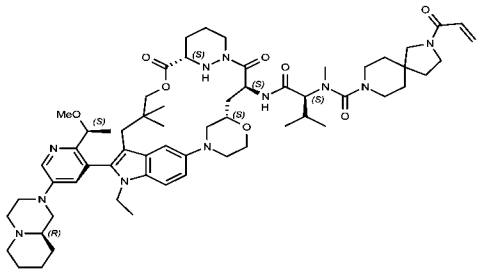
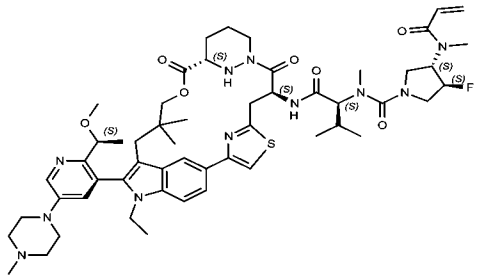
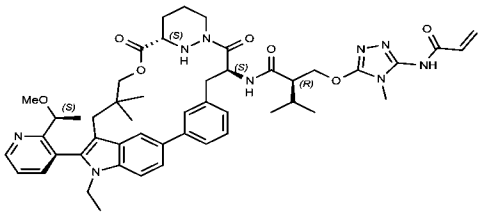
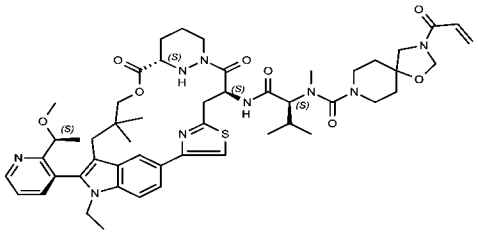
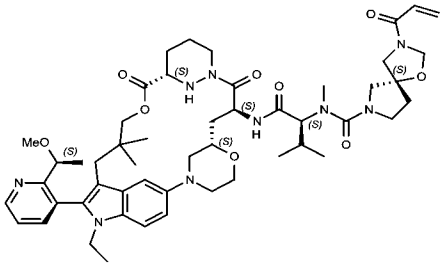
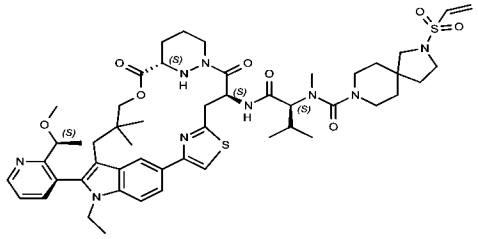
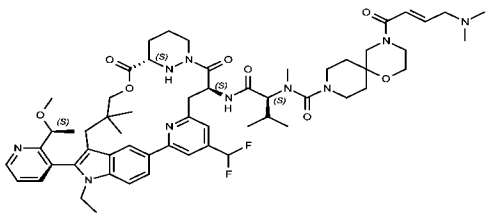
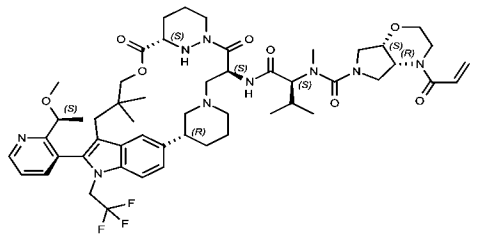
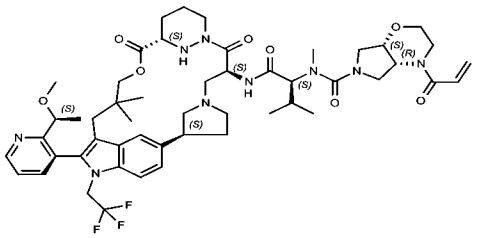
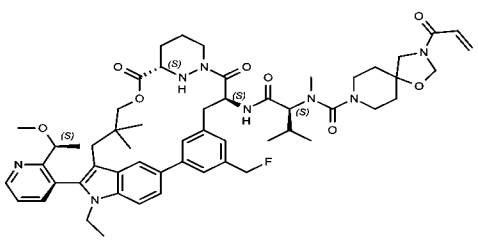
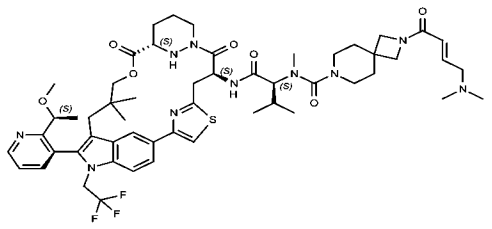
式 EII-6c。

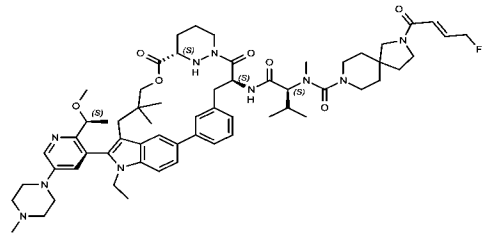
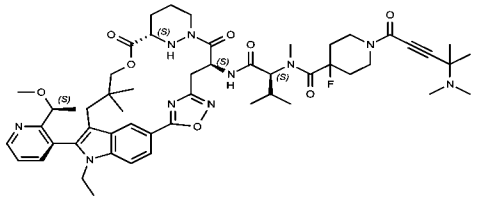
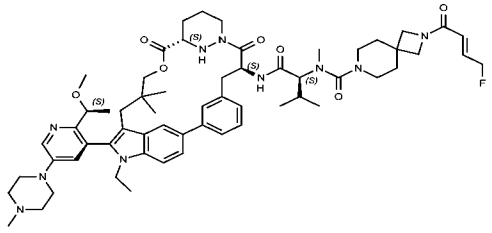
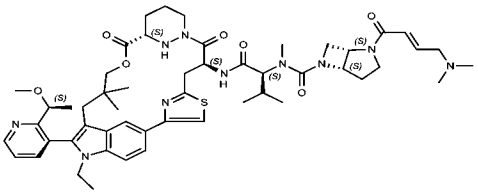
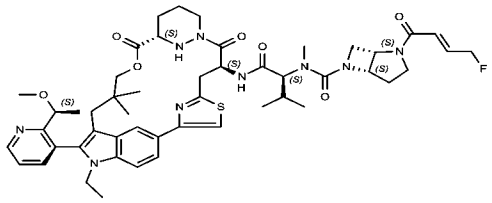
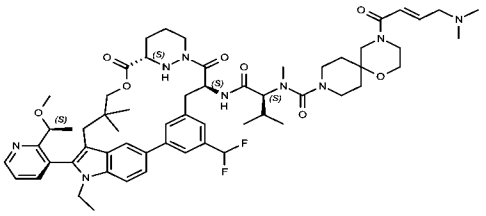
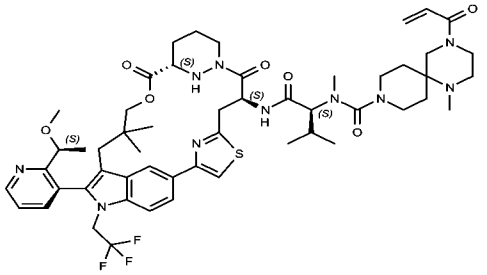
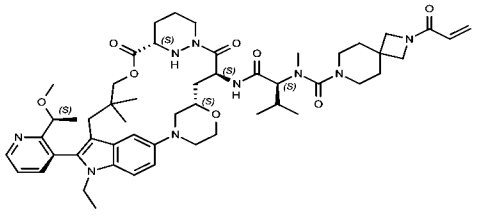
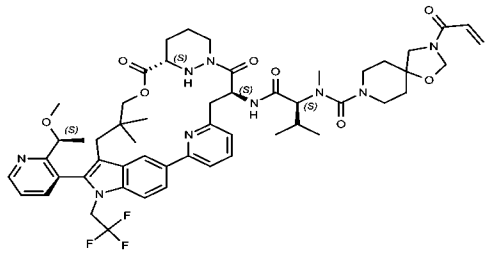
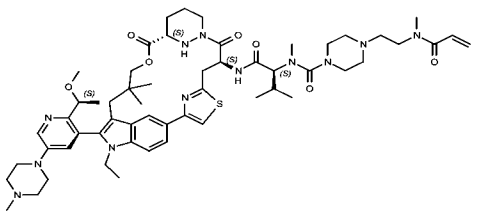
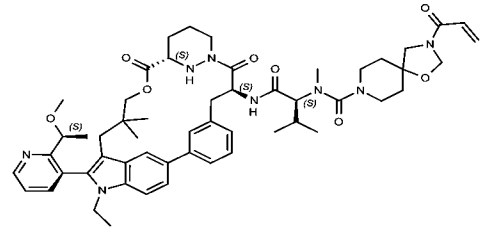
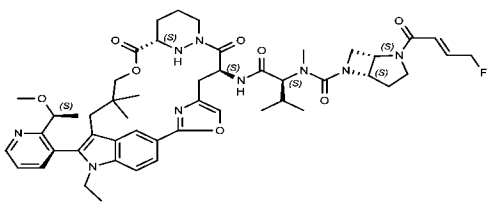
【0512】　在一些實施例中，本發明之化合物選自表 E1，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，本發明之化合物選自表 E1，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

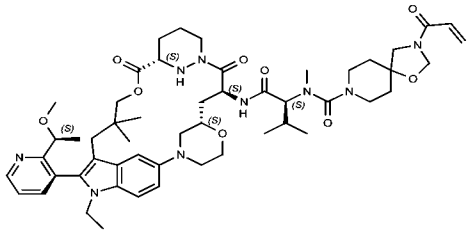
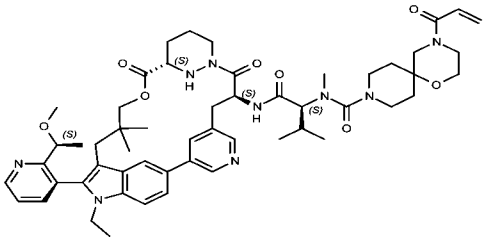
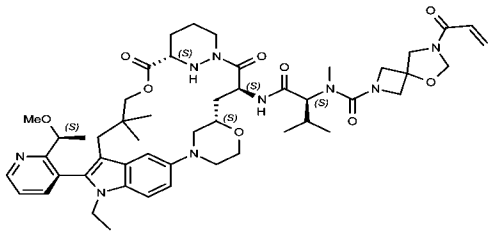
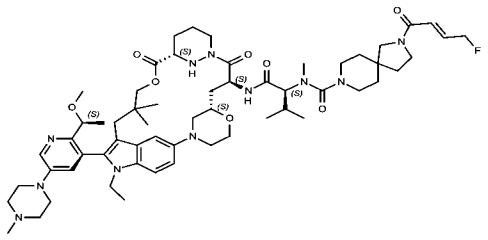
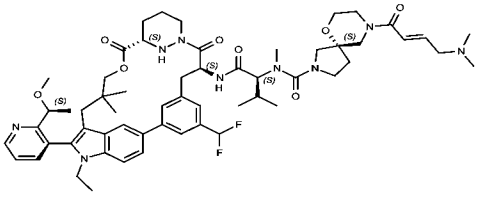
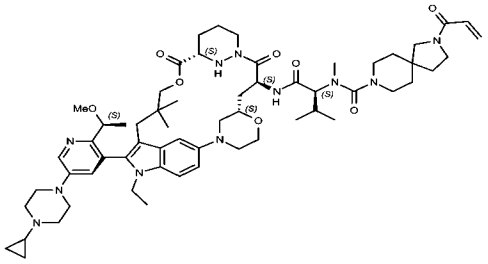
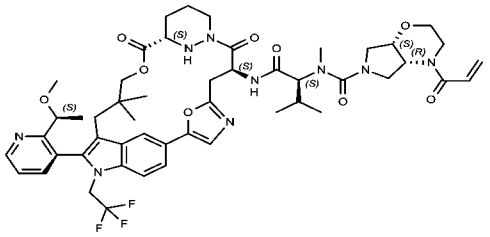
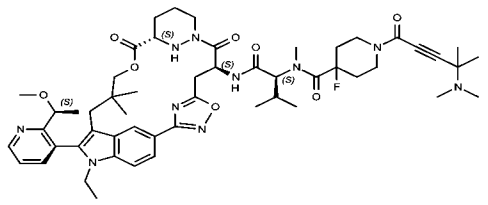
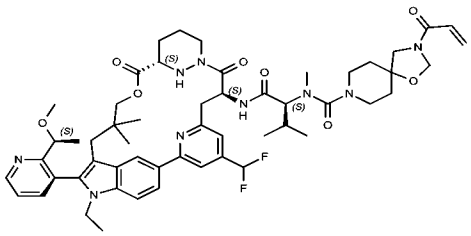
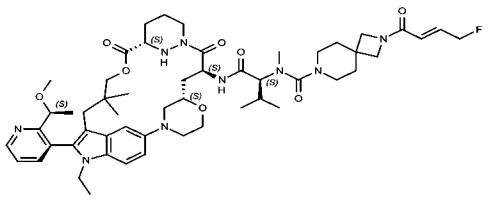
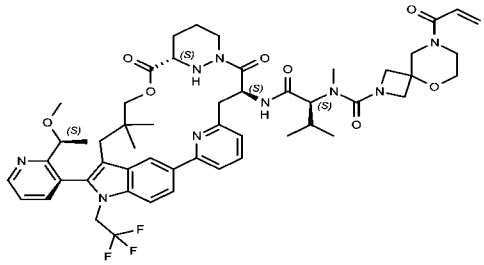
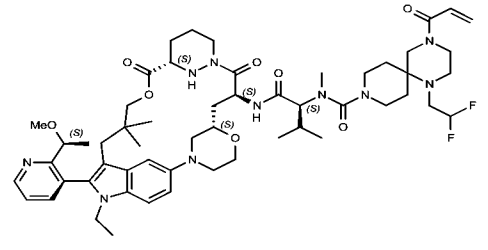
**表 E1.**

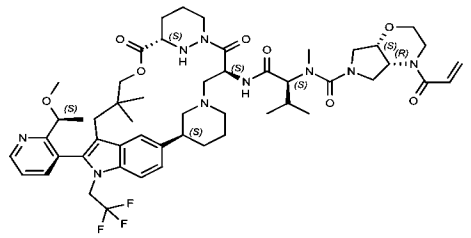
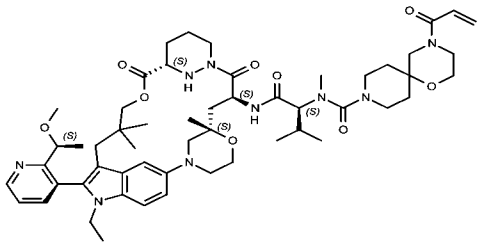
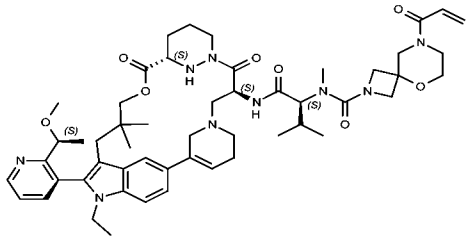
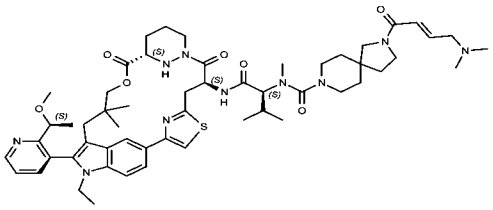
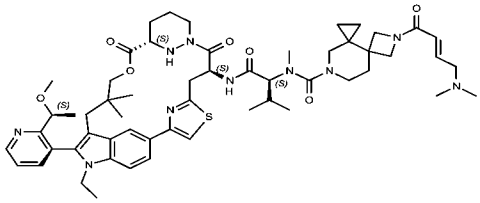
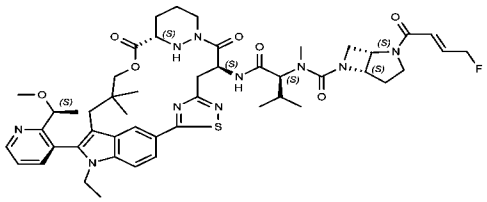
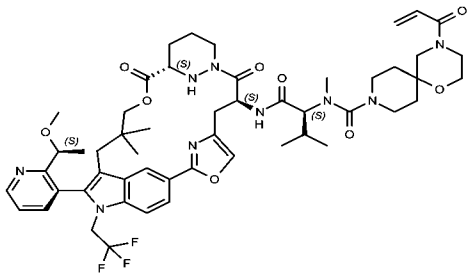
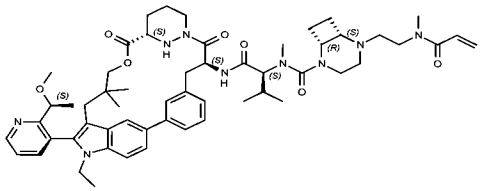
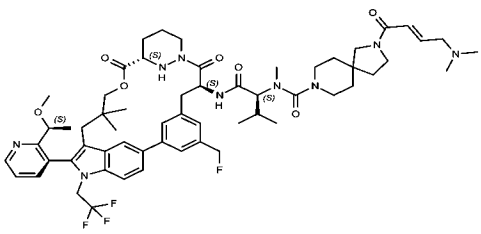
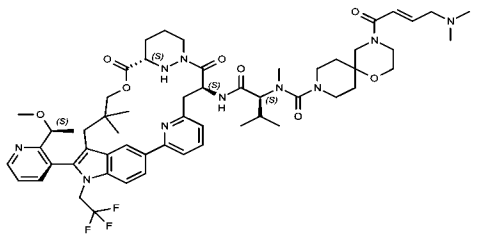
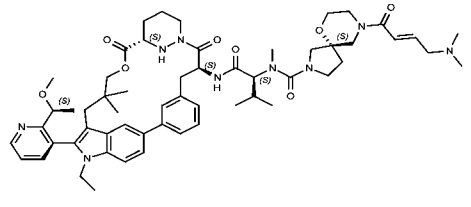
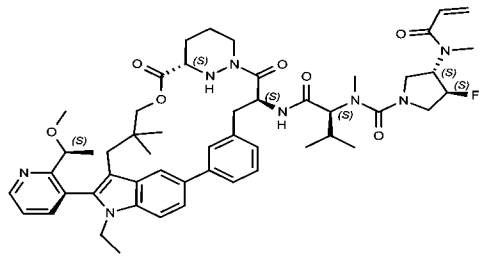
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA1 |  | EA105 |  |

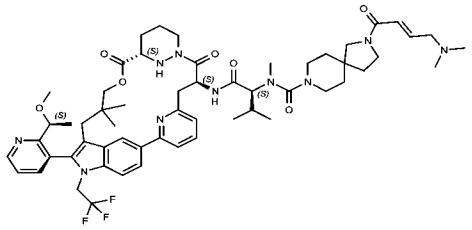
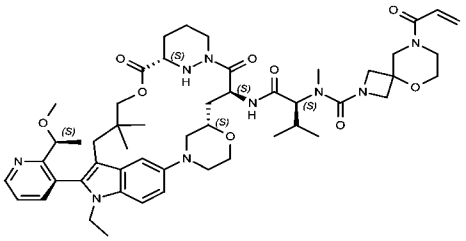
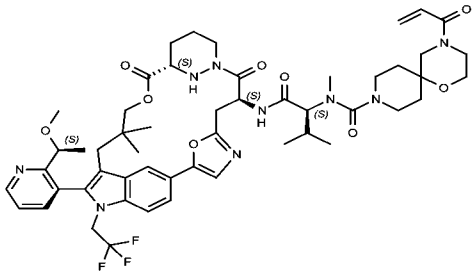
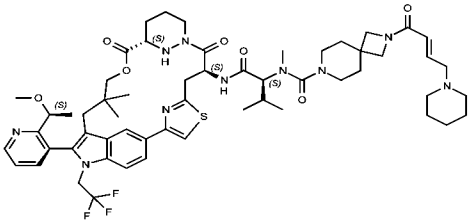
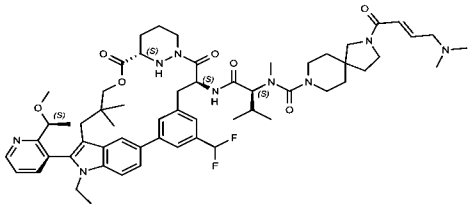
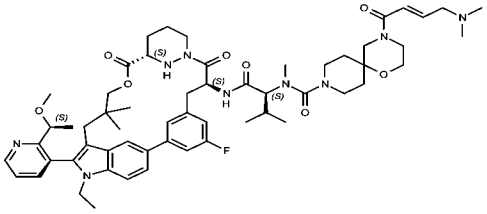
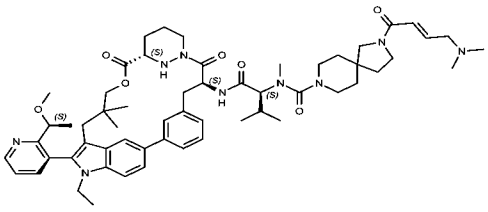
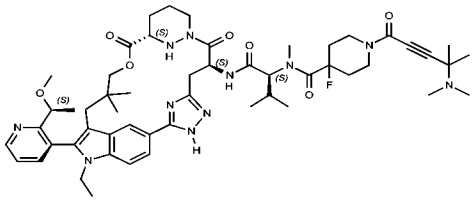
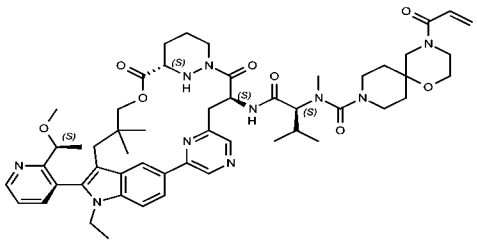
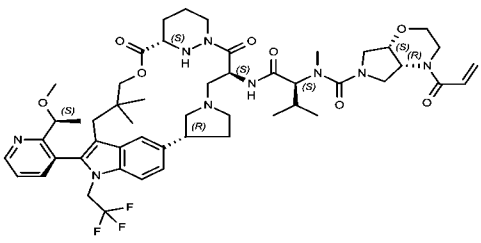
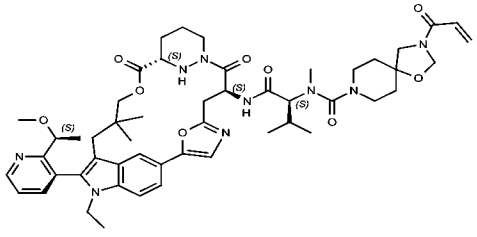
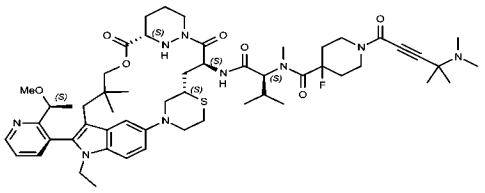
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA2 |  | EA106 |  |
| EA3 |  | EA107 |  |
| EA4 |  | EA108 |  |
| EA5 |  | EA109 |  |
| EA6 |  | EA110 |  |
| EA7 |  | EA111 |  |

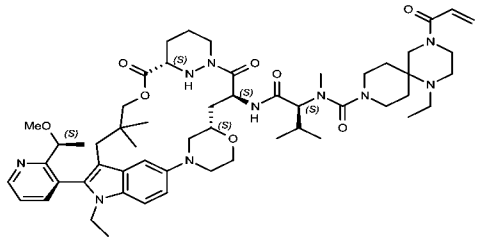
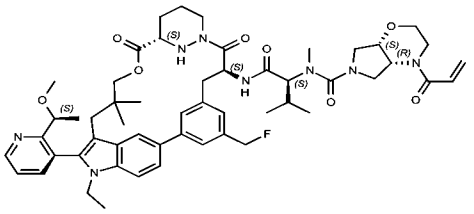
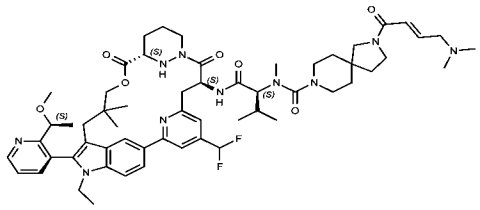
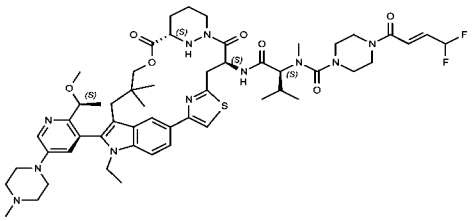
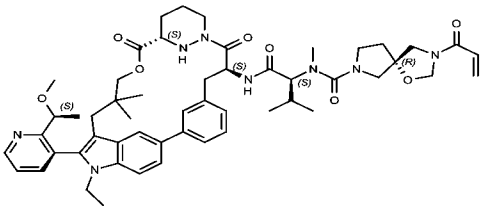
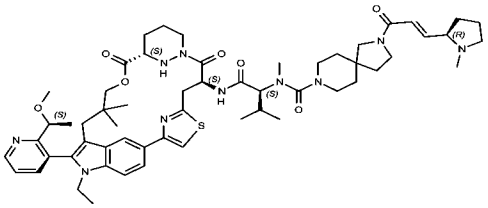
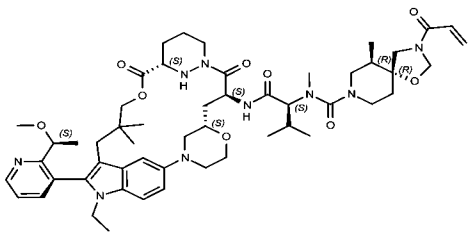
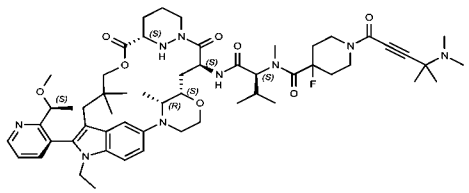
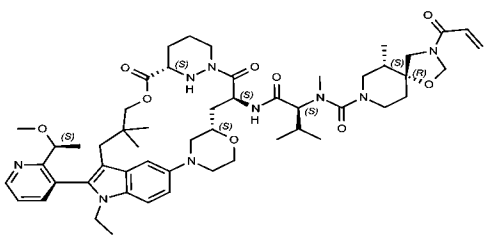
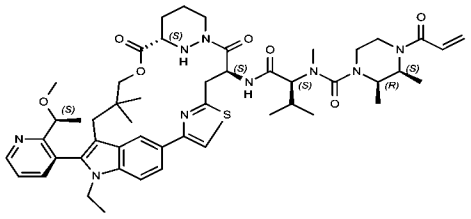
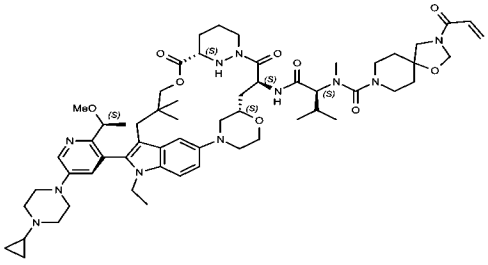
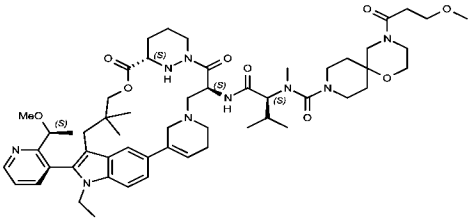
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA8 |  | EA112 |  |
| EA9 |  | EA113 |  |
| EA10 |  | EA114 |  |
| EA11 |  | EA115 |  |
| EA12 |  | EA116 |  |
| EA13 |  | EA117 |  |

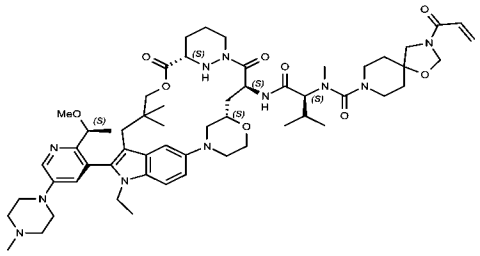
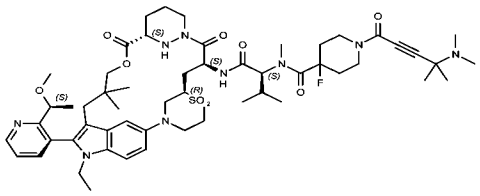
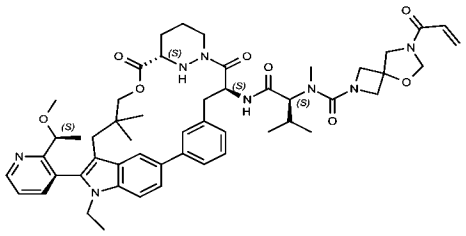
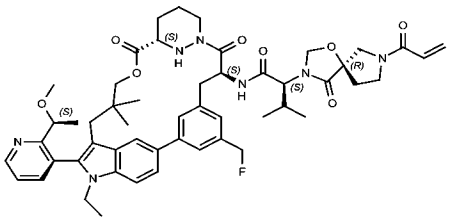
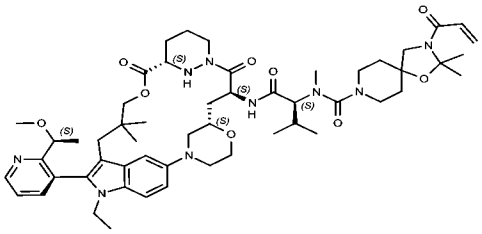
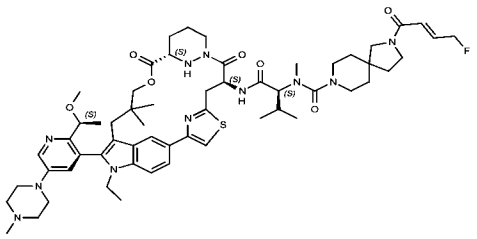
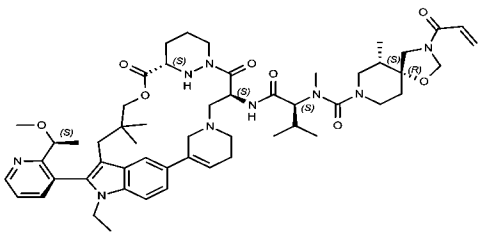
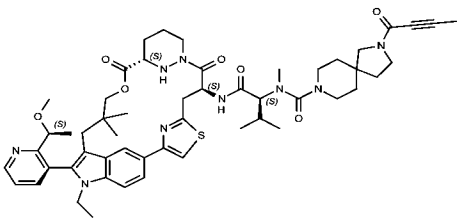
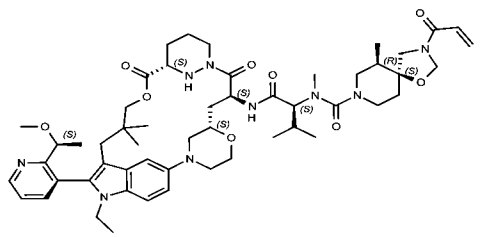
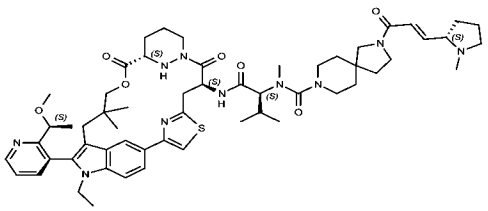
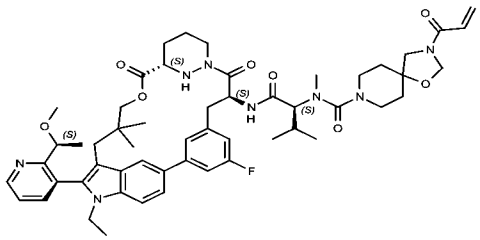
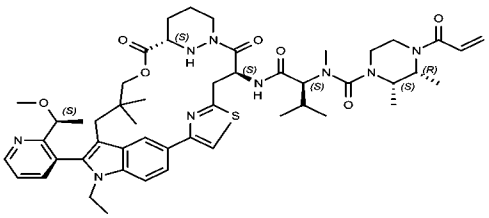
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA14 |  | EA18 |  |
| EA15 |  | EA19 |  |
| EA16 |  | EA20 |  |
| EA17 |  | EA21 |  |
| EA18 |  | EA22 |  |
| EA19 |  | EA23 |  |

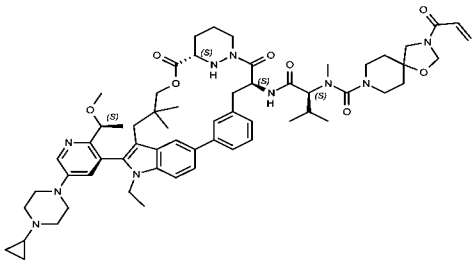
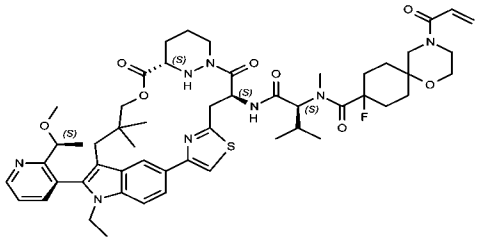
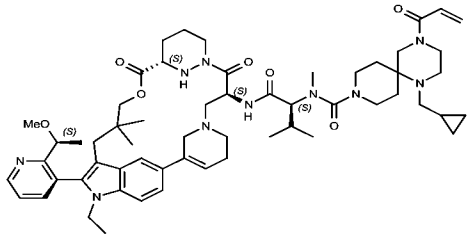
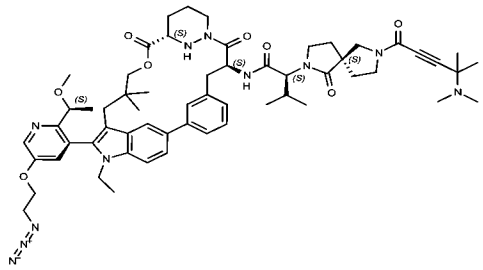
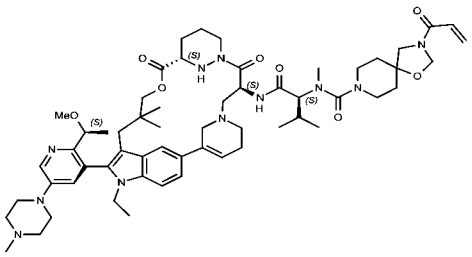
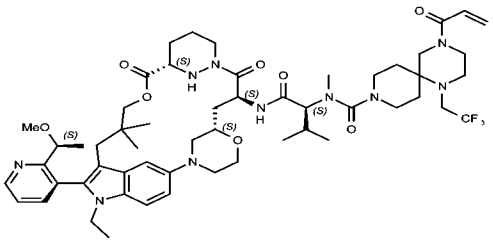
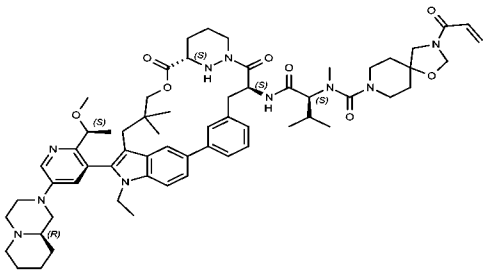
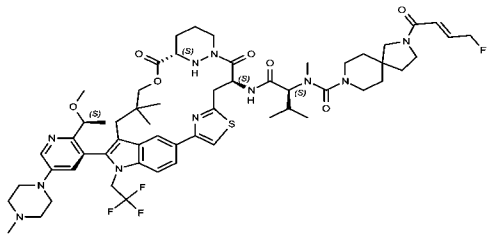
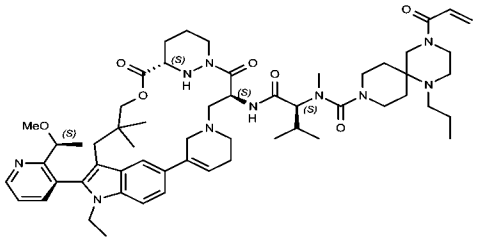
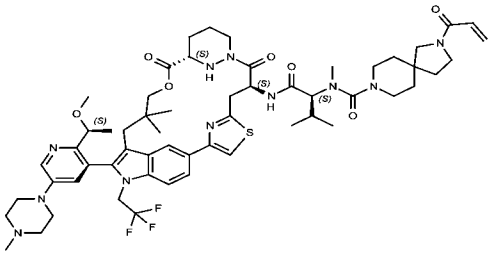
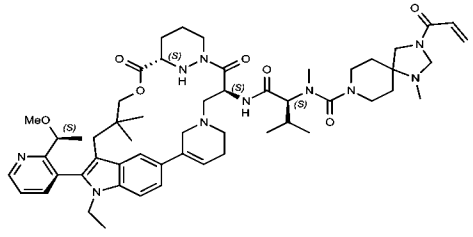
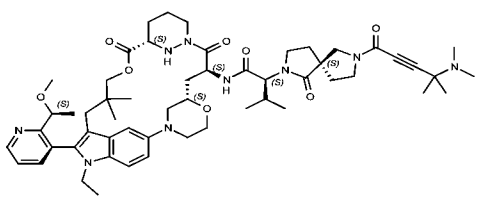
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA20 |  | EA124 |  |
| EA21 |  | EA125 |  |
| EA22 |  | EA126 |  |
| EA23 |  | EA127 |  |
| EA24 |  | EA128 |  |
| EA25 |  | EA129 |  |

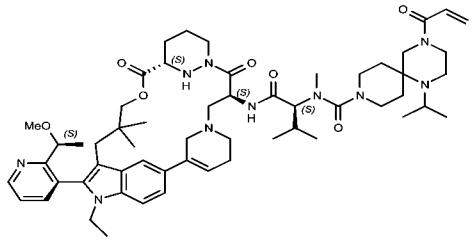
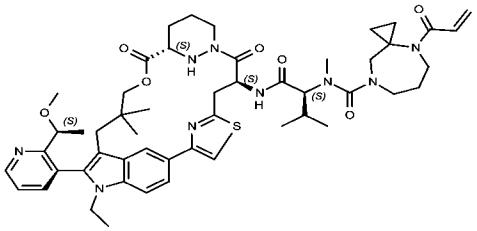
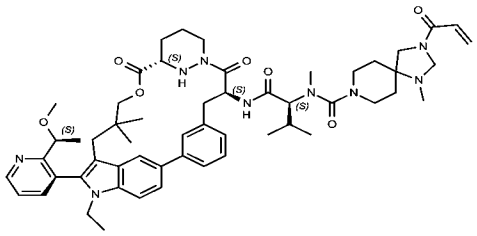
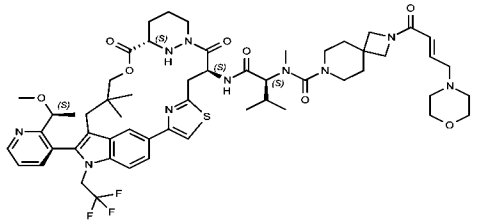
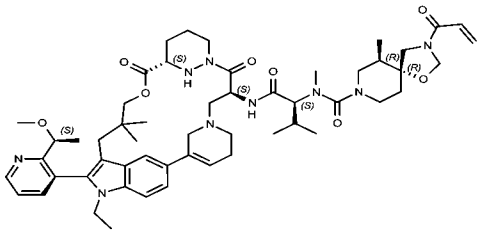
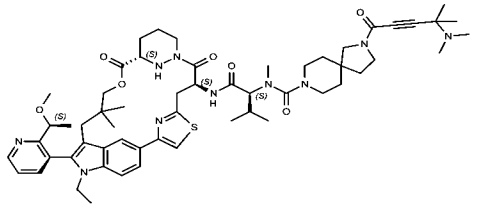
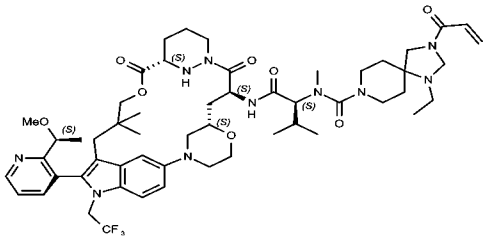
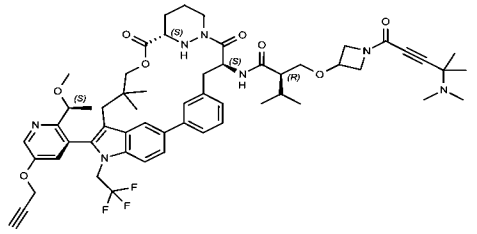
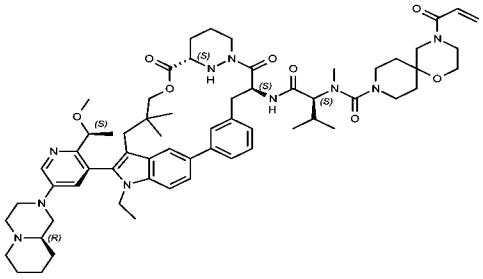
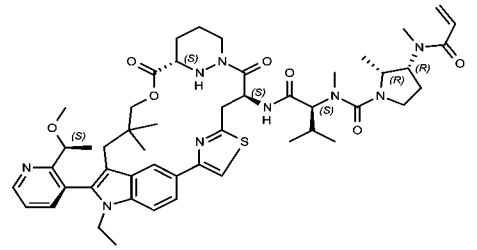
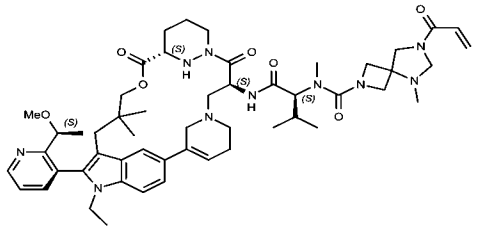
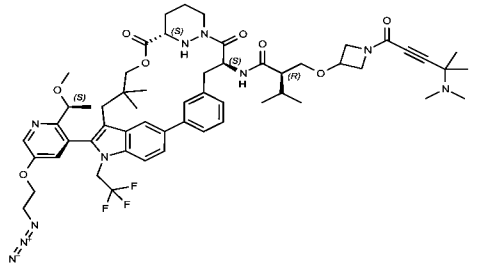
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA26 |  | EA130 |  |
| EA27 |  | EA131 |  |
| EA28 |  | EA132 |  |
| EA29 |  | EA133 |  |
| EA30 |  | EA134 |  |
| EA31 |  | EA135 |  |

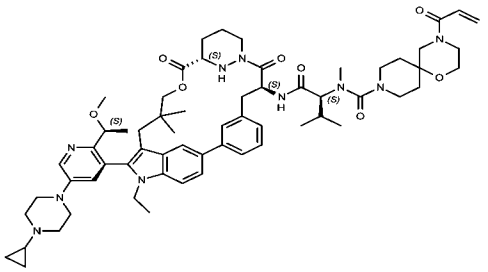
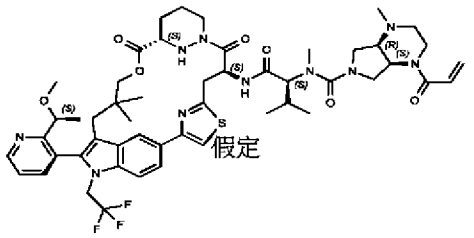
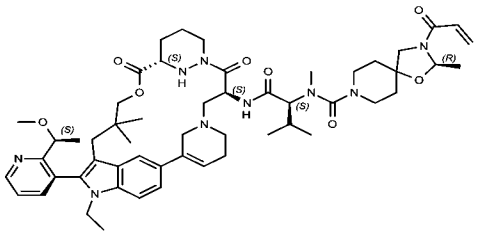
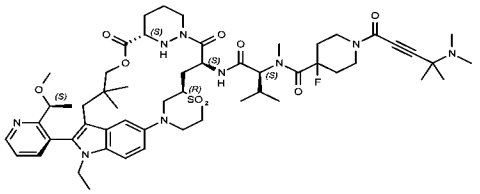
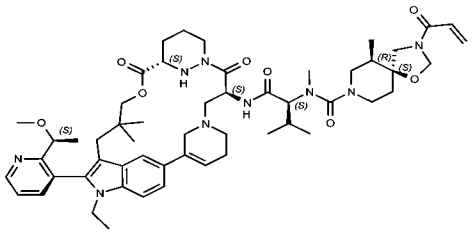
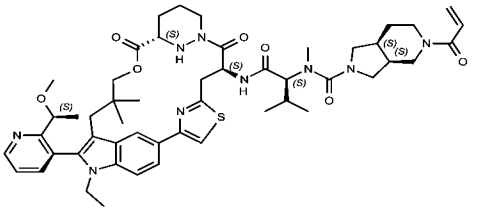
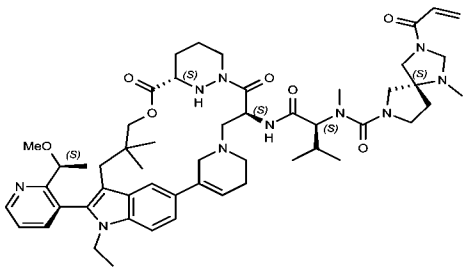
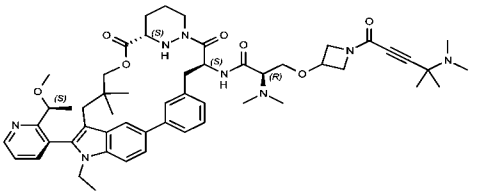
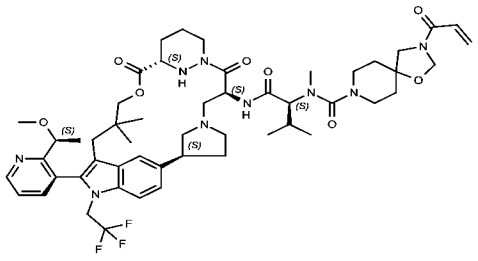
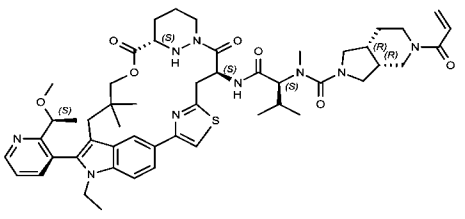
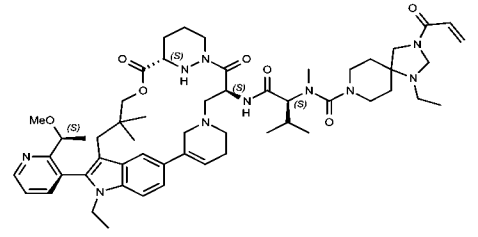
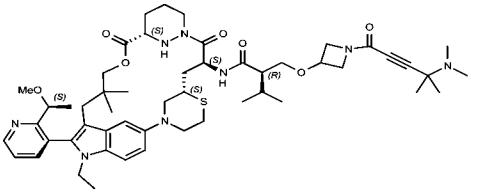
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA32 |  | EA136 |  |
| EA33 |  | EA137 |  |
| EA34 |  | EA138 |  |
| EA35 |  | EA139 |  |
| EA36 |  | EA140 |  |
| EA37 |  | EA141 |  |

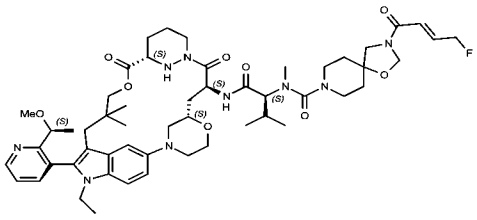
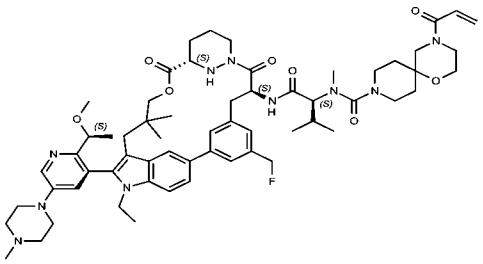
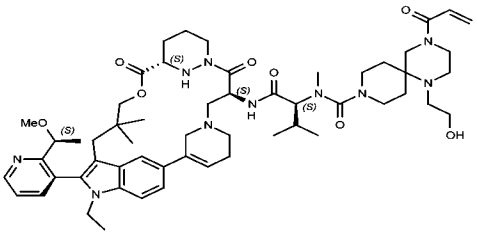
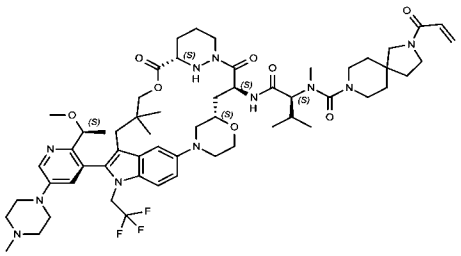
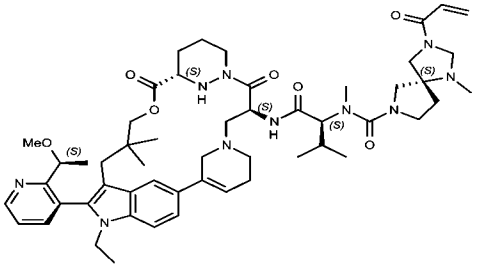
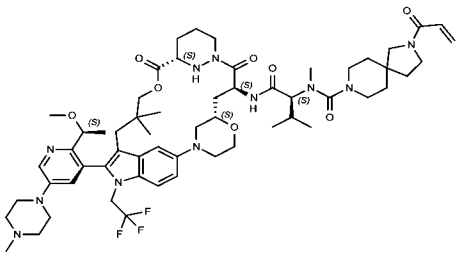
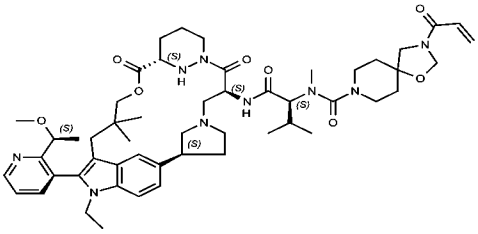
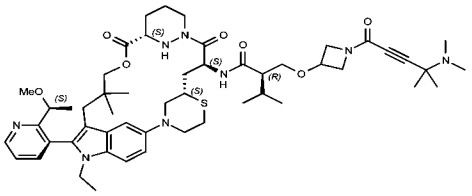
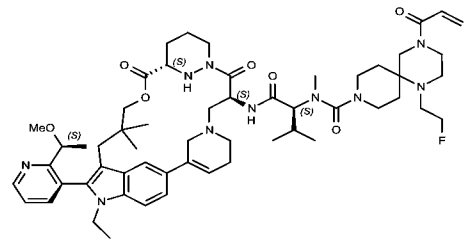
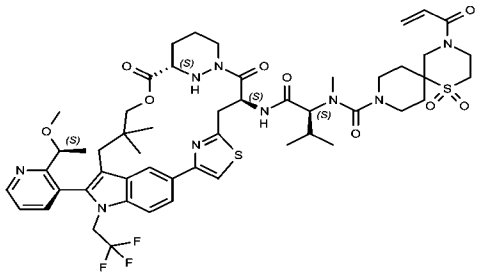
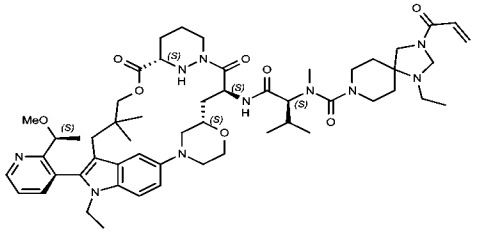
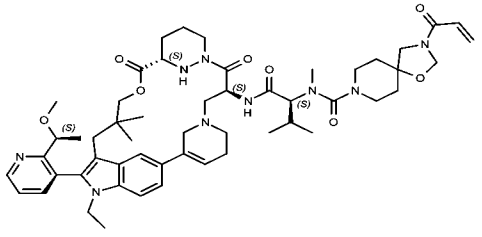
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA38 |  | EA142 |  |
| EA39 |  | EA143 |  |
| EA40 |  | EA144 |  |
| EA41 |  | EA145 |  |
| EA42 |  | EA146 |  |
| EA43 |  | EA147 |  |

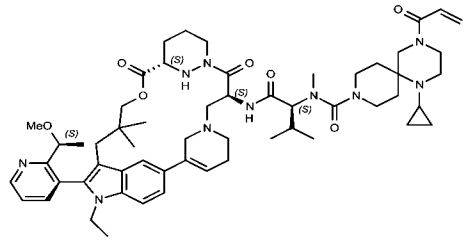
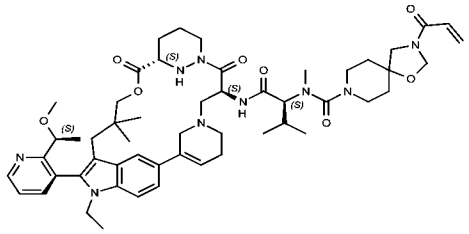
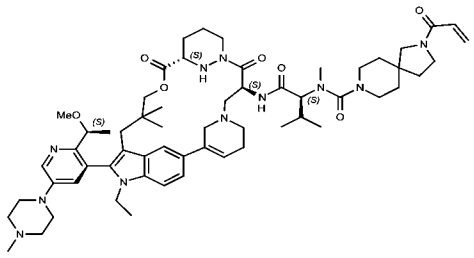
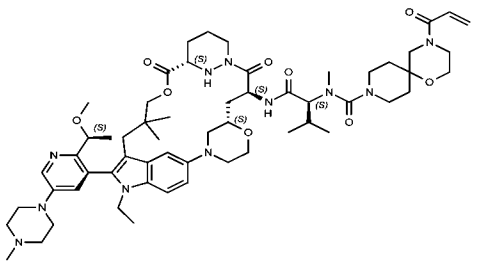
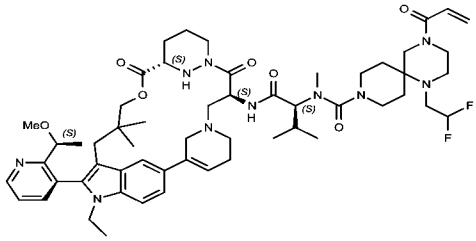
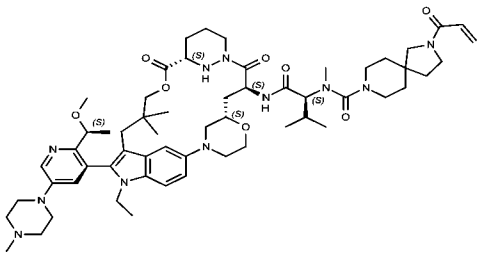
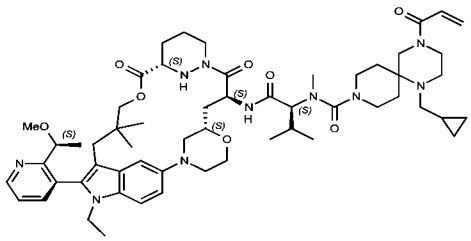
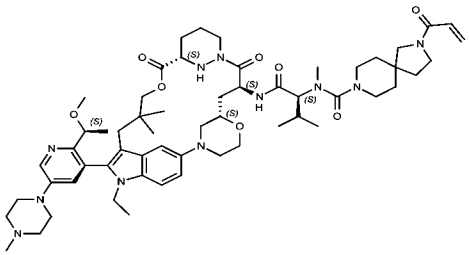
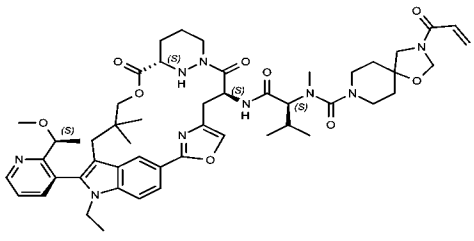
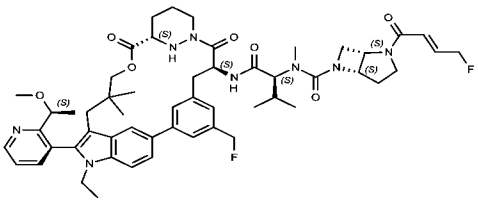
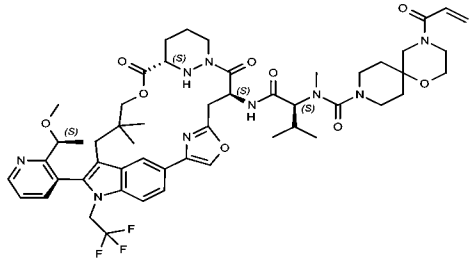
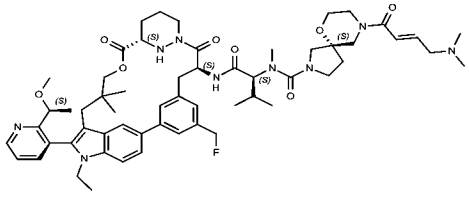
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA44 |  | EA148 |  |
| EA45 |  | EA149 |  |
| EA46 |  | EA150 |  |
| EA47 |  | EA151 |  |
| EA48 |  | EA152 |  |
| EA49 |  | EA153 |  |

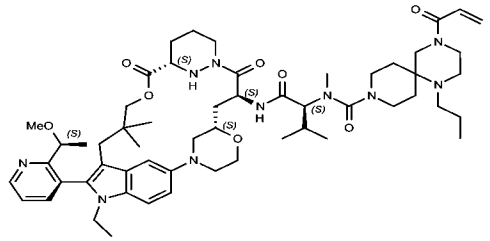
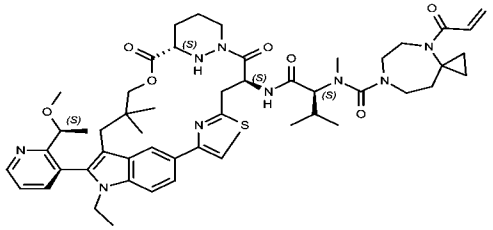
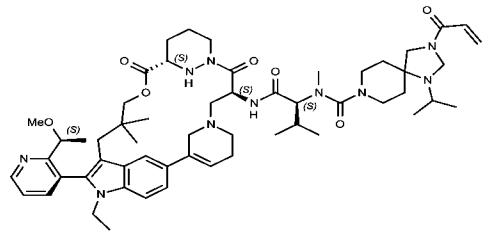
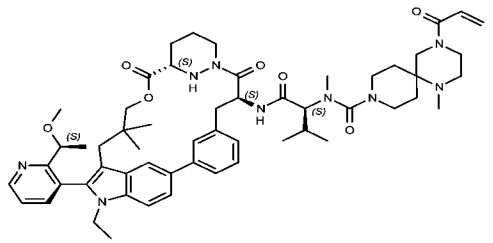
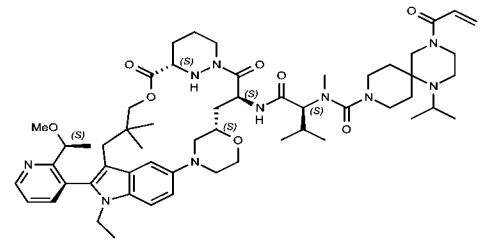
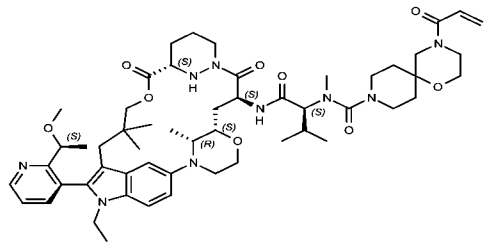
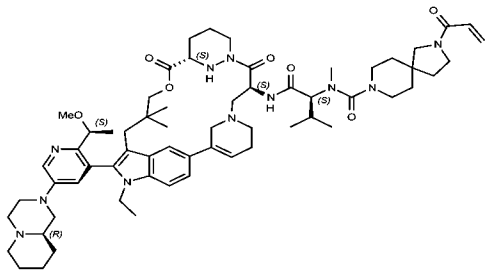
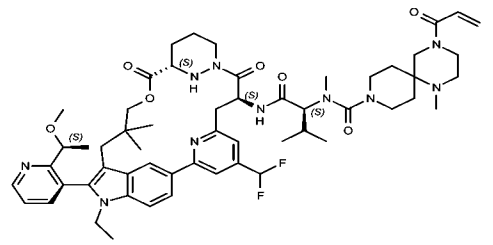
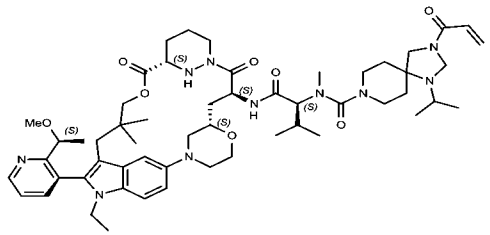
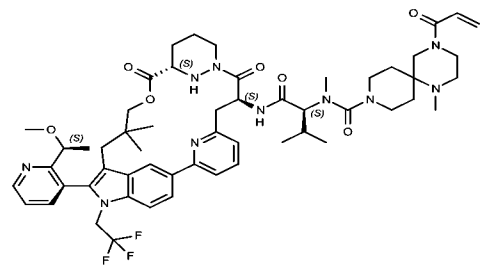
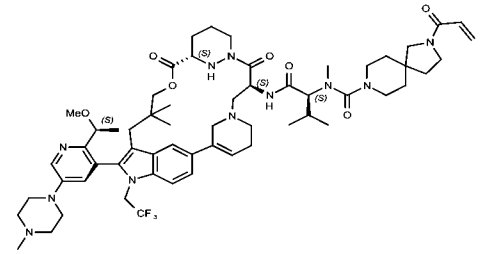
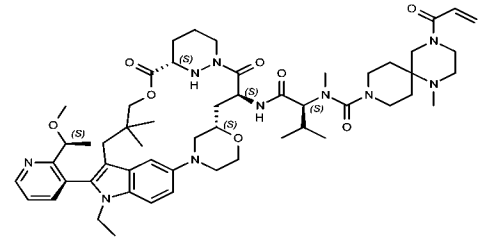
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA50 |  | EA154 |  |
| EA51 |  | EA155 |  |
| EA52 |  | EA156 |  |
| EA53 |  | EA157 |  |
| EA54 |  | EA158 |  |
| EA55 |  | EA159 |  |

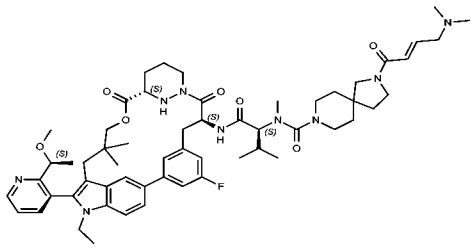
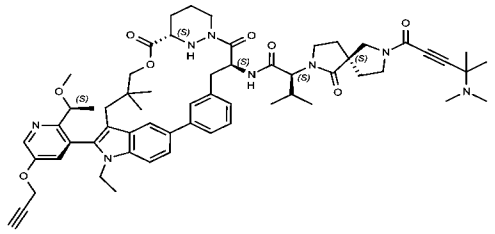
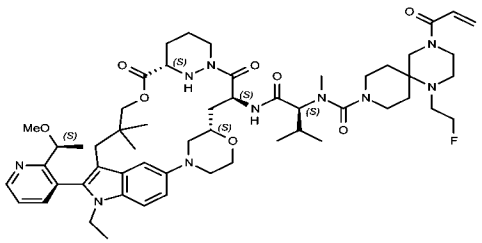
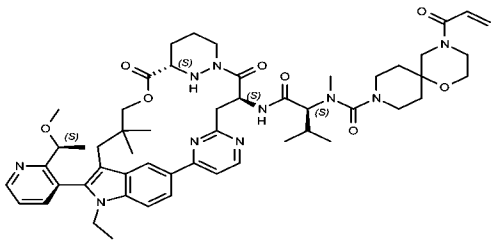
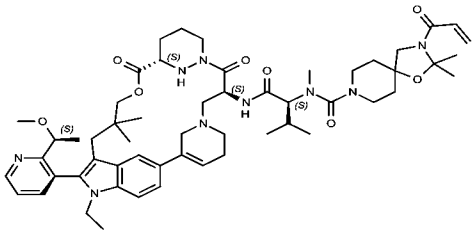
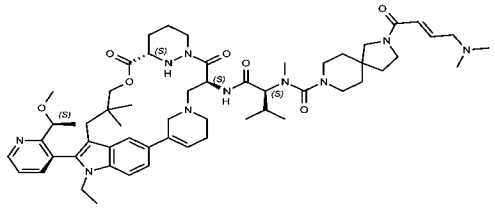
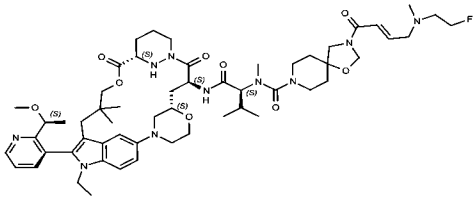
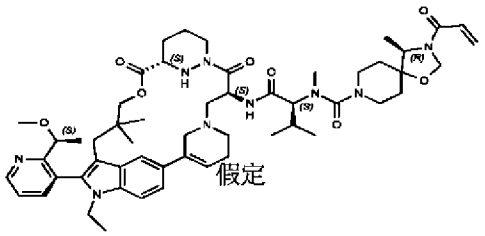
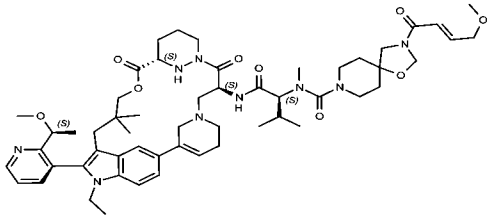
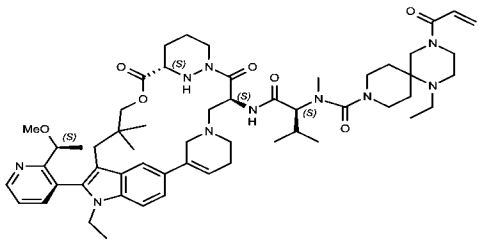
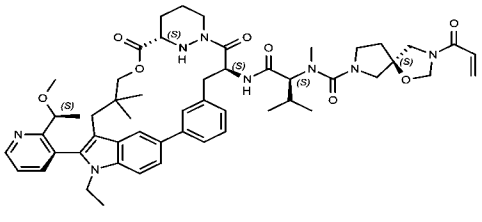
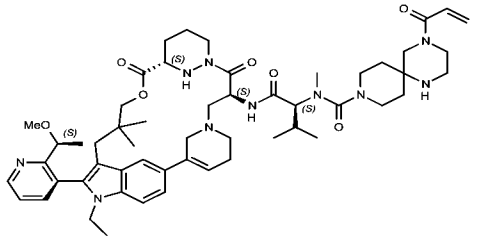
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA56 |  | EA160 |  |
| EA57 |  | EA161 |  |
| EA58 |  | EA162 |  |
| EA59 |  | EA163 |  |
| EA60 |  | EA164 |  |
| EA61 |  | EA165 |  |

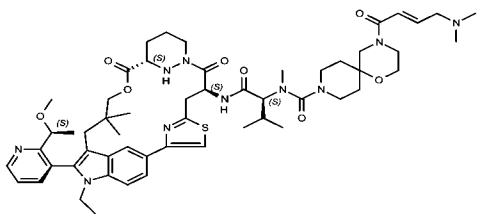
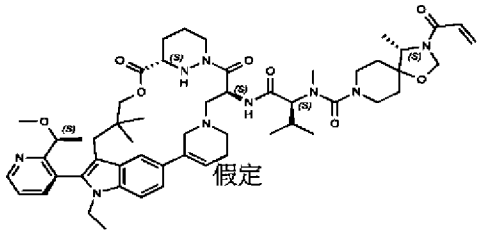
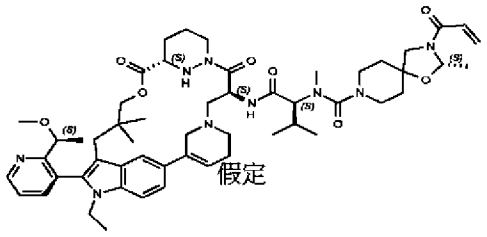
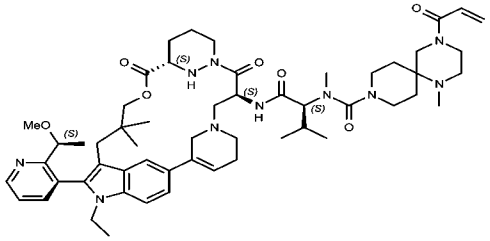
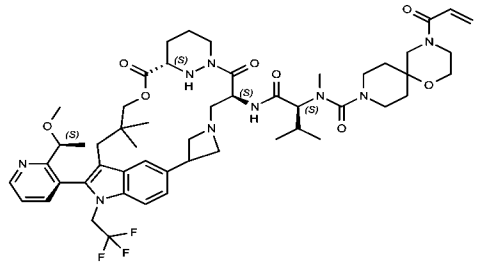
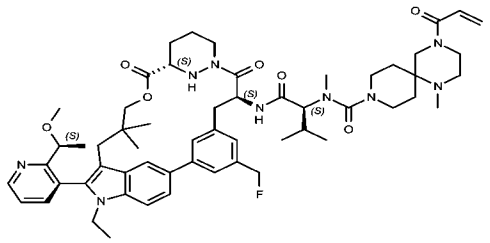
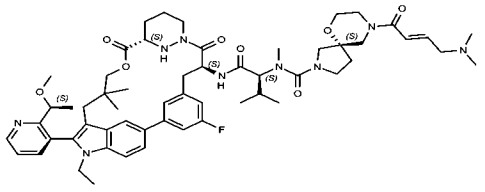
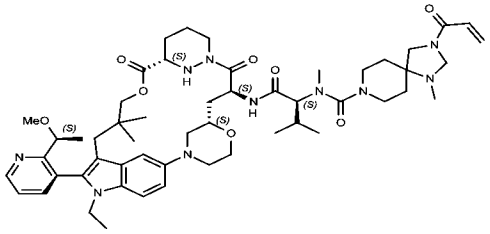
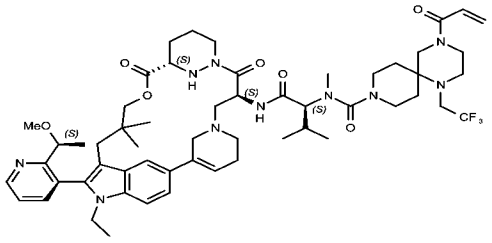
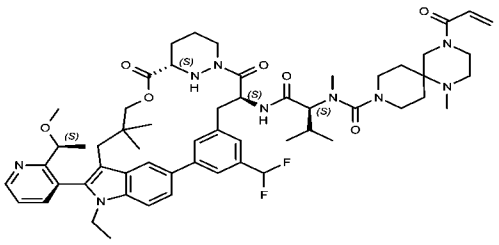
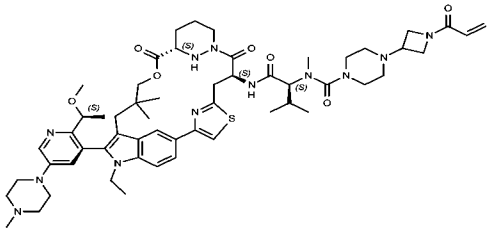
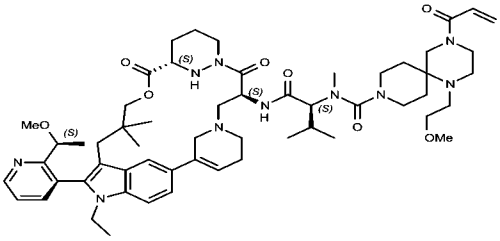
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA62 |  | EA166 |  假定 |
| EA63 |  | EA167 |  |
| EA64 |  | EA168 |  |
| EA65 |  | EA169 |  |
| EA66 |  | EA170 |  |
| EA67 |  | EA171 |  |

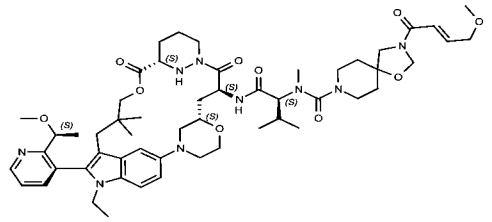
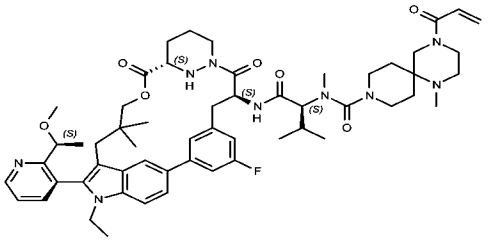
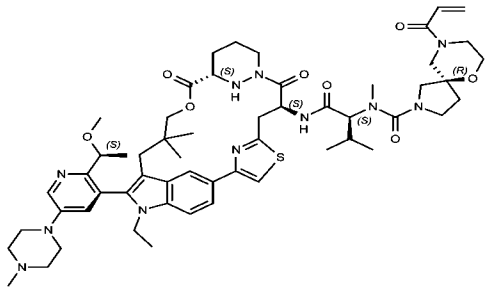
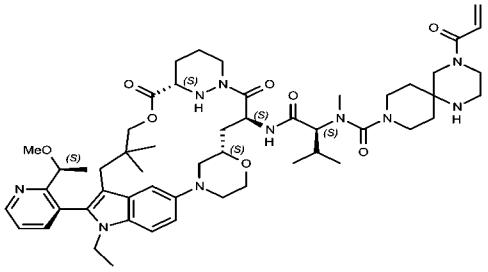
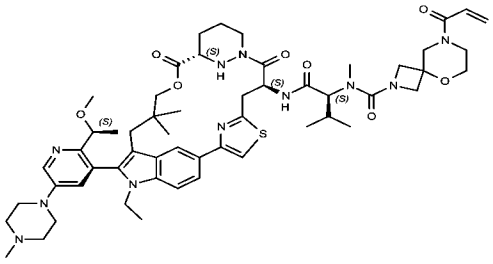
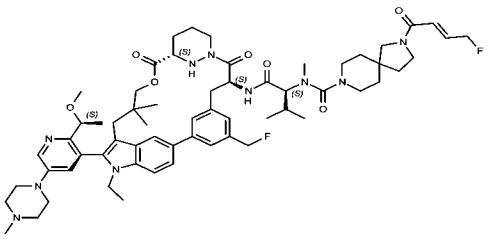
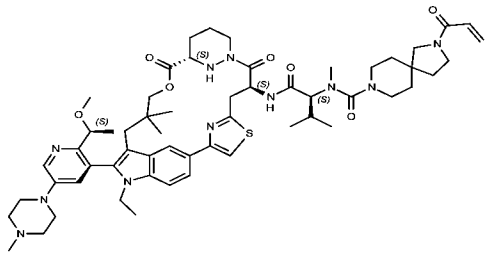
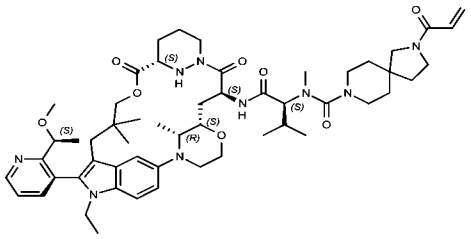
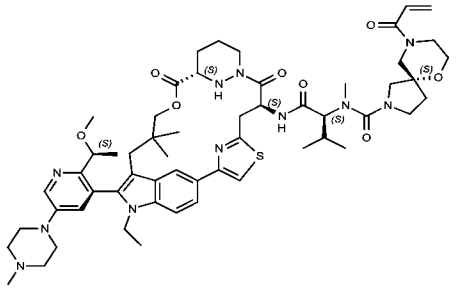
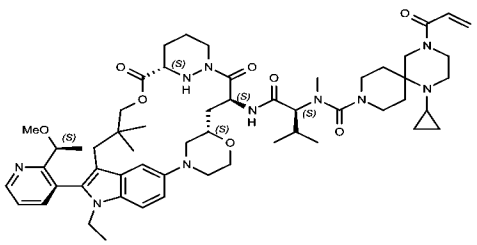
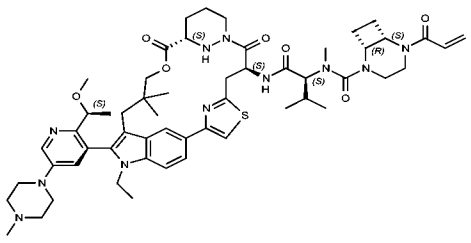
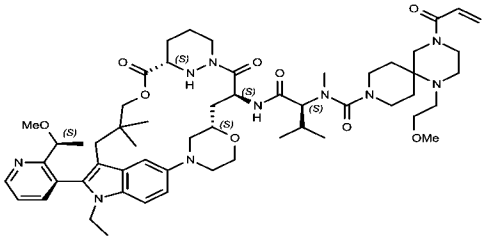
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA68 |  | EA172 |  |
| EA69 |  | EA173 |  |
| EA70 |  | EA174 |  |
| EA71 |  | EA175 |  |
| EA72 |  | EA176 |  |
| EA73 |  | EA177 |  |

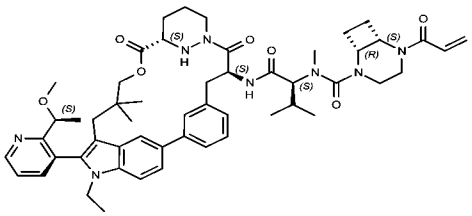
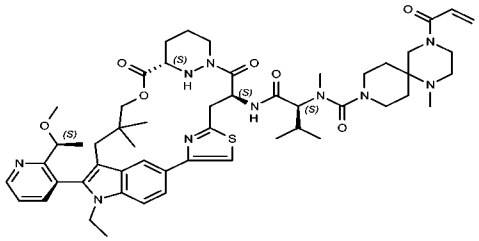
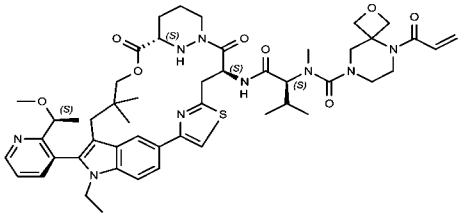
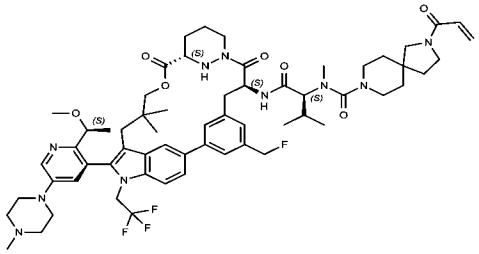
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA74 |  | EA178 |  |
| EA75 |  | EA179 |  |
| EA76 |  | EA180 |  |
| EA77 |  | EA181 |  |
| EA78 |  | EA182 |  |
| EA79 |  | EA183 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA80 |  | EA184 |  |
| EA81 |  | EA185 |  |
| EA82 |  | EA186 |  |
| EA83 |  | EA187 |  |
| EA84 |  | EA188 |  |
| EA85 |  | EA189 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA86 |  | EA190 |  |
| EA87 |  | EA191 |  |
| EA88 |  | EA192 |  |
| EA89 |  | EA193 |  假定 |
| EA90 |  | EA194 |  |
| EA91 |  | EA195 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA92 |  | EA196 |  |
| EA93 |  | EA197 |  |
| EA94 |  | EA198 |  |
| EA95 |  | EA199 |  |
| EA96 |  | EA200 |  |
| EA97 |  | EA201 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA98 |  | EA202 |  |
| EA99 |  | EA203 |  |
| EA100 |  | EA204 |  |
| EA101 |  | EA205 |  |
| EA102 |  | EA206 |  |
| EA103 |  | EA207 |  |

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| EA104 |  | EA208 |  |
| EA105 |  | EA209 |  |

【0513】　亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0514】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式 EV 之結構：

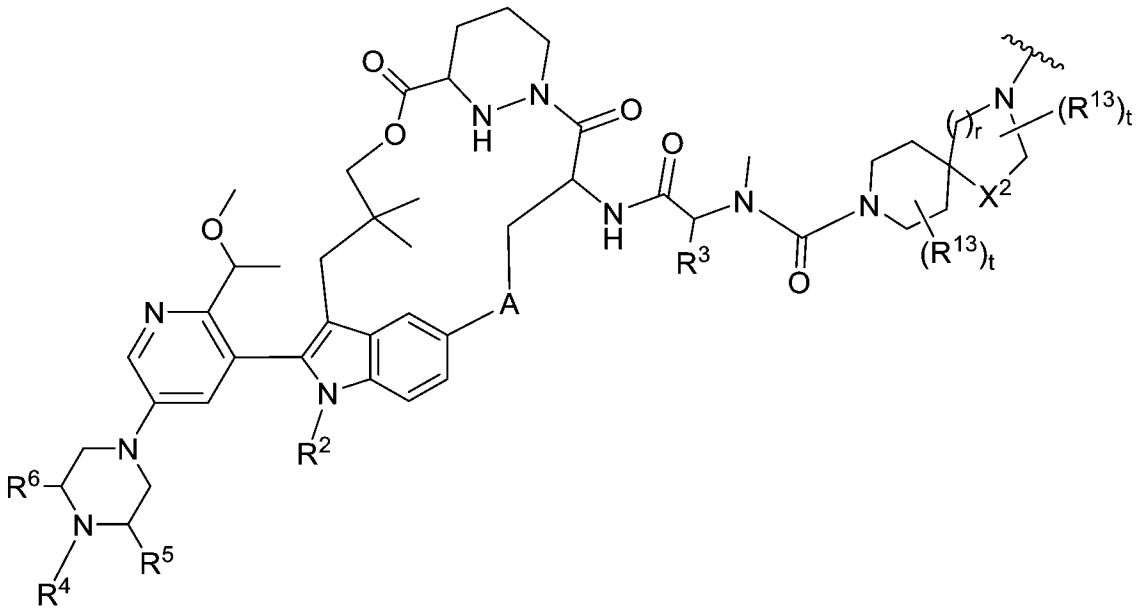
M-L-P

式 EV，

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 EVIa 之結構：



式 EVIa，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基；

$X^2$ 為 O、$C(R^{11})_2$、$NR^{12}$、S 或 $SO_2$；

r 為 1 或 2；

每一 t 獨立地為 0、1 或 2；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地為氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基、視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 雜烷基或視情況經取代之 3 員至 5 員環烷基；

每一 $R^{13}$ 獨立地為-$CH_3$；且

$R^4$、$R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^4$及$R^6$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員環烷基或視情況經取代之3員至8員雜環烷基。

【0515】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式EV之結構：

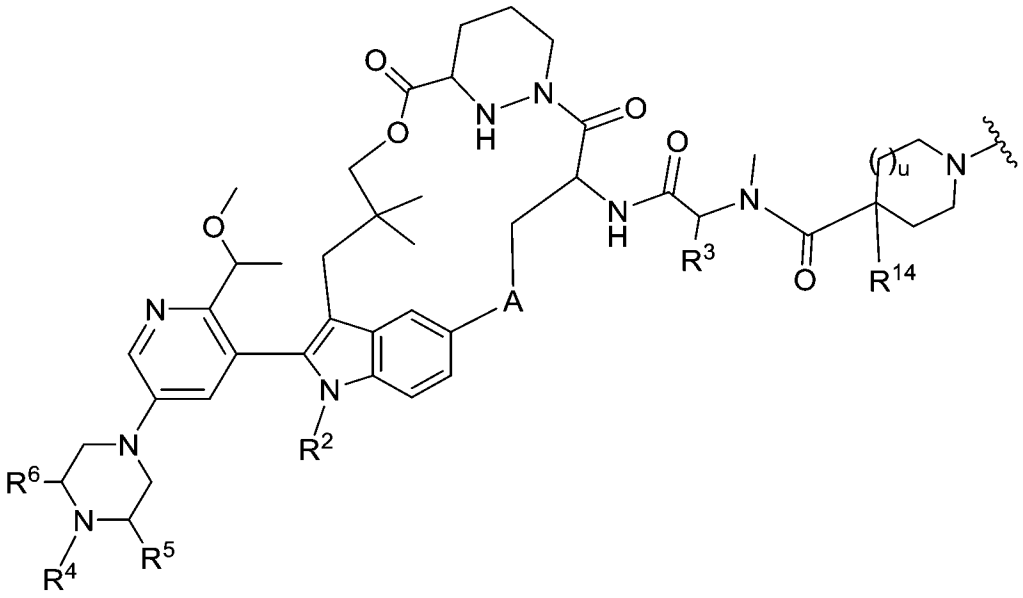
M-L-P

式EV，

其中L為連接體；

P為單價有機部分；且

M具有式EVIb之結構：



式EVIb，

其中A為視情況經取代之3員至6員伸雜環烷基、視情況經取代之3員至6員伸環烷基、視情況經取代之6員伸芳基或視情況經取代之5員至10員伸雜芳基；

$R^2$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基；

$R^3$為視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基或視情況經取代之$C_1$-$C_3$雜烷基；

$R^{14}$為氟、氫或$C_1$-$C_3$烷基；

u為0或1；且

$R^4$、$R^5$及$R^6$各自獨立地選自氫、視情況經取代之$C_1$-$C_6$烷基、視情況經取代之$C_1$-$C_6$雜烷基、視情況經取代之3員至6員環烷基、視情況經取代之3員至6員雜環烷基；或

$R^4$及$R^5$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員環烷基或視情況經取代之3員至8員雜環烷基；或

$R^4$及$R^6$與其所連接之原子組合形成視情況經取代之3員至8員環烷基或視情況經取代之3員至8員雜環烷基。

【0516】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式EV之結構：

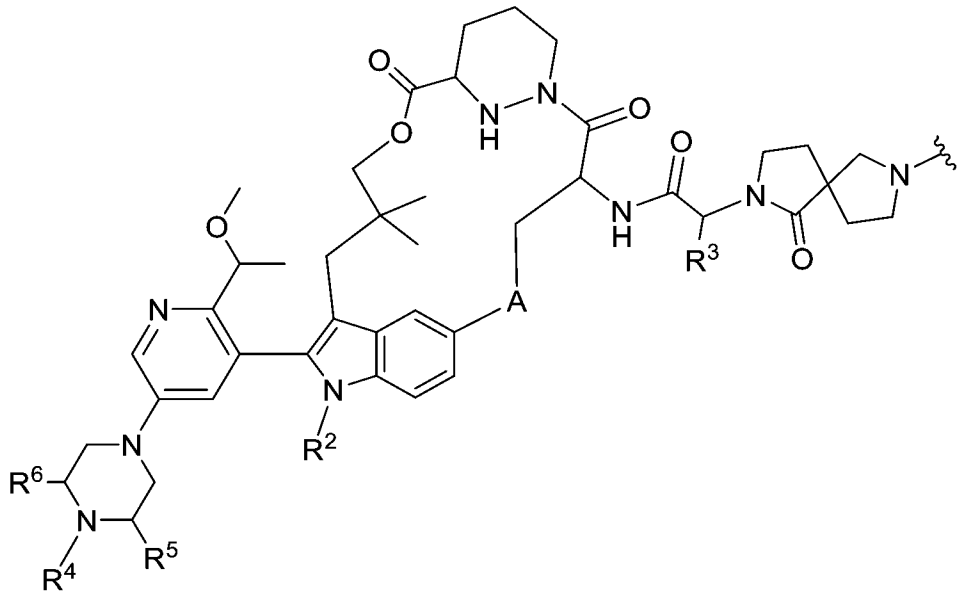
M-L-P

式EV，

其中L為連接體；

P為單價有機部分；且

M具有式EVIc之結構：



式EVIc，

其中A為視情況經取代之3員至6員伸雜環烷基、視情況經取代之3員至6員

伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基；且

$R^4$、$R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^6$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基。

【0517】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式 EV 之結構：

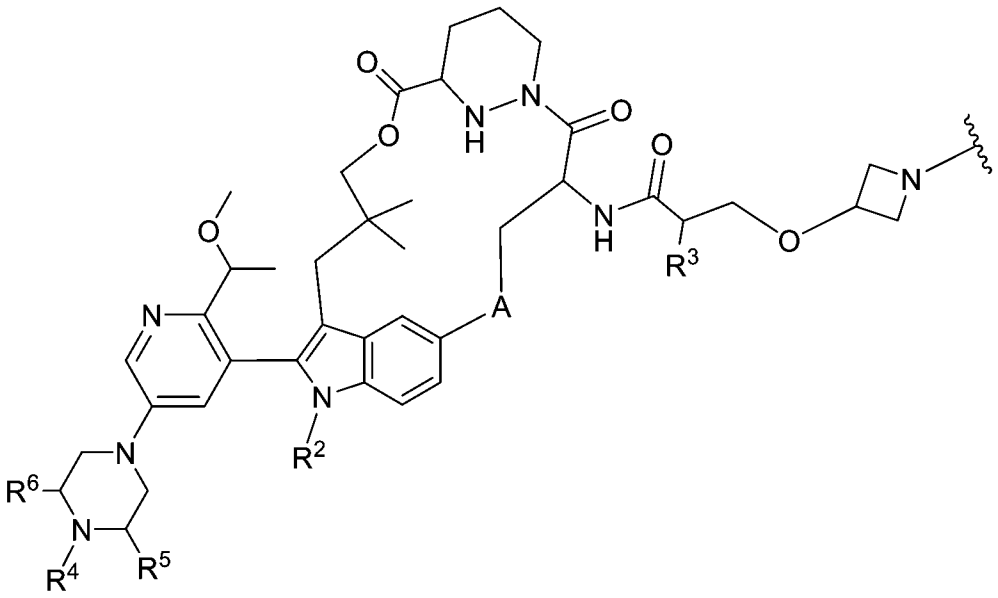
M-L-P

式 EV，

其中 L 為連接體；

P 為單價有機部分；且

M 具有式 EVId 之結構：



式 EVId，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$ 雜烷基；且

$R^4$、$R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^5$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

$R^4$ 及 $R^6$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基。

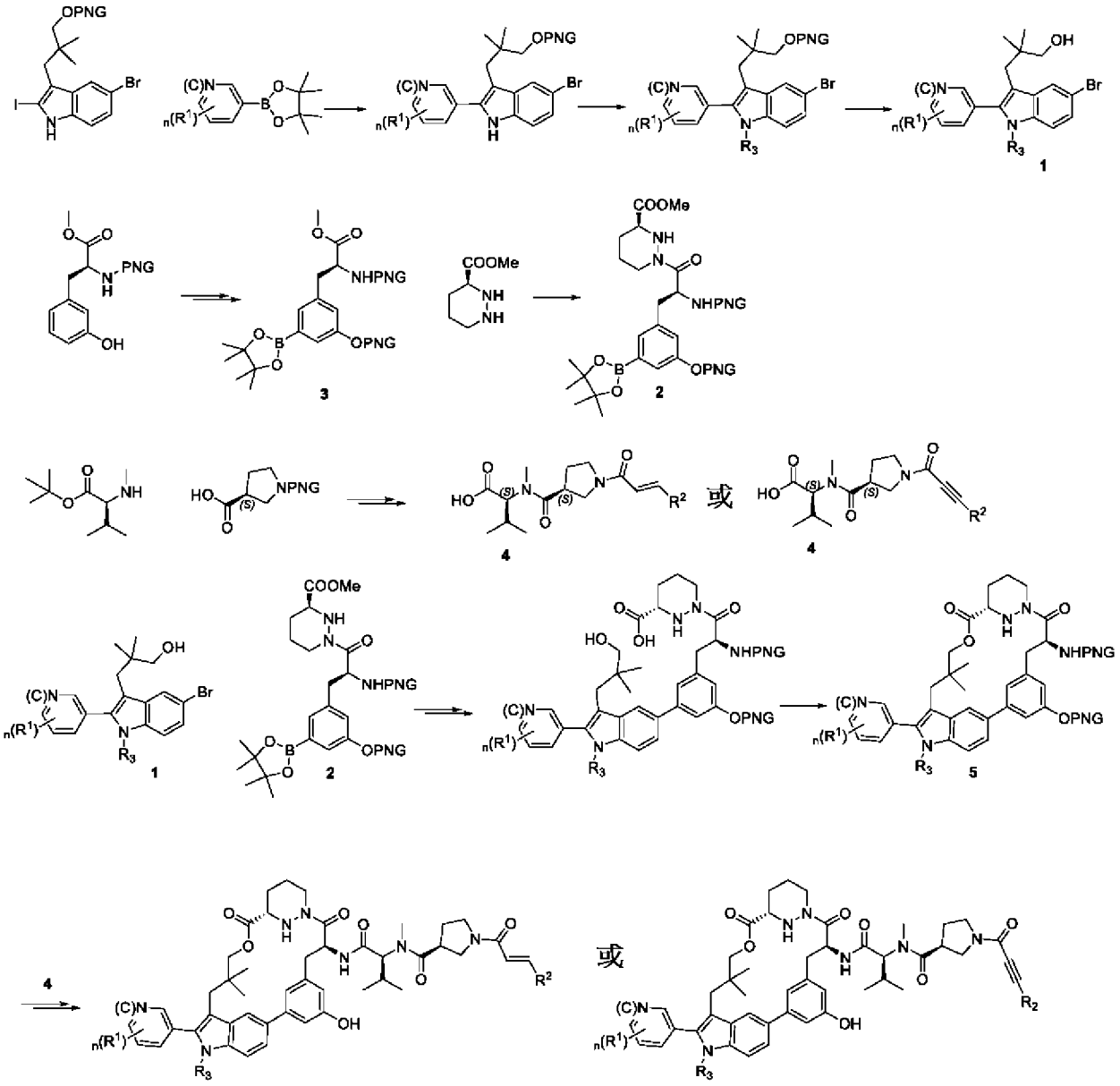
【0518】　在式 EV 結合物之一些實施例中，單價有機部分為蛋白質。在一些實施例中，蛋白質為 Ras 蛋白。在一些實施例中，Ras 蛋白為 K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C 或 N-Ras G13C。在式 EV 結合物之一些實施例中，連接體經由與單價有機部分之胺基酸殘基的硫氫基之鍵而

結合至單價有機部分。

【0519】　本文在表 E1 中所闡述之化合物可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0520】　本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文方案中所闡述之彼等方法。

**方案 E1.** 大環酯之一般合成



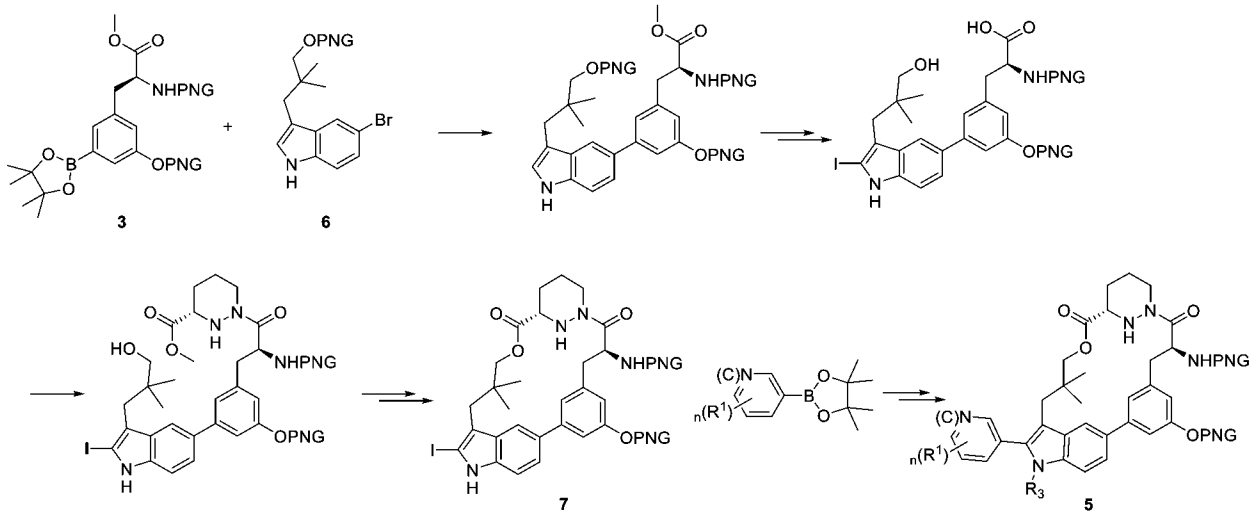
【0521】　方案 E1 中概述大環酯之一般合成。經適當取代之芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以三步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化及去保護反應。

【0522】　胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)可以三步製備，包括保護、銥觸媒介導之硼基化及與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合。

【0523】　經適當取代之乙醯基吡咯啶-3-羰基-N-甲基-L-纈胺酸(或替代性胺基酸衍生物(**4**))可藉由使 L-纈胺酸甲基酯與經保護之(*S*)-吡咯啶-3-甲酸偶合、之後去保護、與含有經適當取代之麥克受體之羧酸偶合及水解步驟來製得。

【0524】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯-硼酸酯(**2**)與芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**1**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**5**)。去保護且與經適當取代之中間體 **4** 偶合產生大環產物。可需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。

**方案 E2.** 大環酯之替代性一般合成



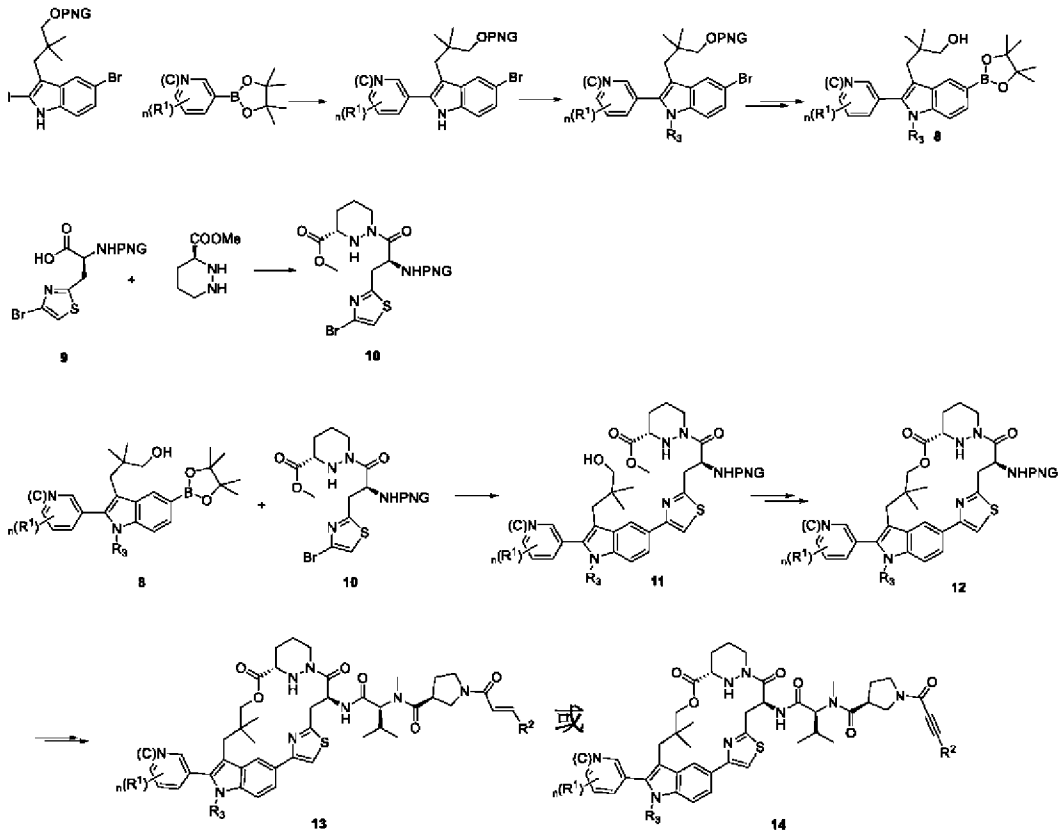

【0525】　或者，大環酯可如方案 E2 中所闡述來製備。經適當保護之溴-吲哚基(**6**)在 Pd 觸媒存在下與硼酸酯(**3**)偶合，之後進行碘化、去保護及酯水解。隨後

與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合，之後進行水解及大環內酯化可產生碘中間體(**7**)。在 Pd 觸媒存在下與經適當取代之硼酸酯偶合且進行烷基化可產生完全保護之大環(**5**)。需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物。

【0526】　另外，本揭示案之化合物可使用下文實例中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文實例中所闡述之彼等方法。

【0527】　本文中表 E1 之化合物係使用本文所揭示之方法製備，或使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。表 E2 之化合物可使用本文所揭示之方法製備，或可使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

**方案 E3.** 大環酯之一般合成



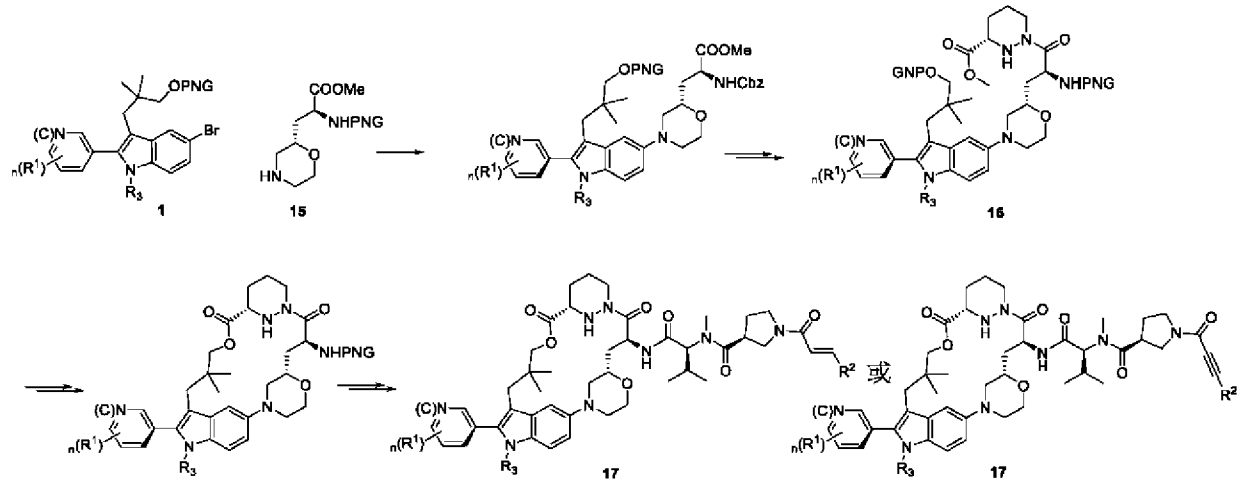

【0528】　方案 E3 中概述大環酯之替代性一般合成。經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)可自經保護之 3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇及經適當取代之硼酸開始以四步製備，包括鈀介導之偶合、烷基化、去保護及鈀介導之硼基化

反應。

【0529】　胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)可經由使(S)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(**9**)與(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯偶合來製備。

【0530】　最終之大環酯可藉由以下製得：使胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(**10**)與經適當取代之吲哚基硼酸酯(**8**)在 Pd 觸媒存在下偶合，之後進行水解及大環內酯化步驟，產生經適當保護之大環中間體(**11**)。去保護且與經適當取代之中間體 **4** 偶合可產生大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **13 或 14**。

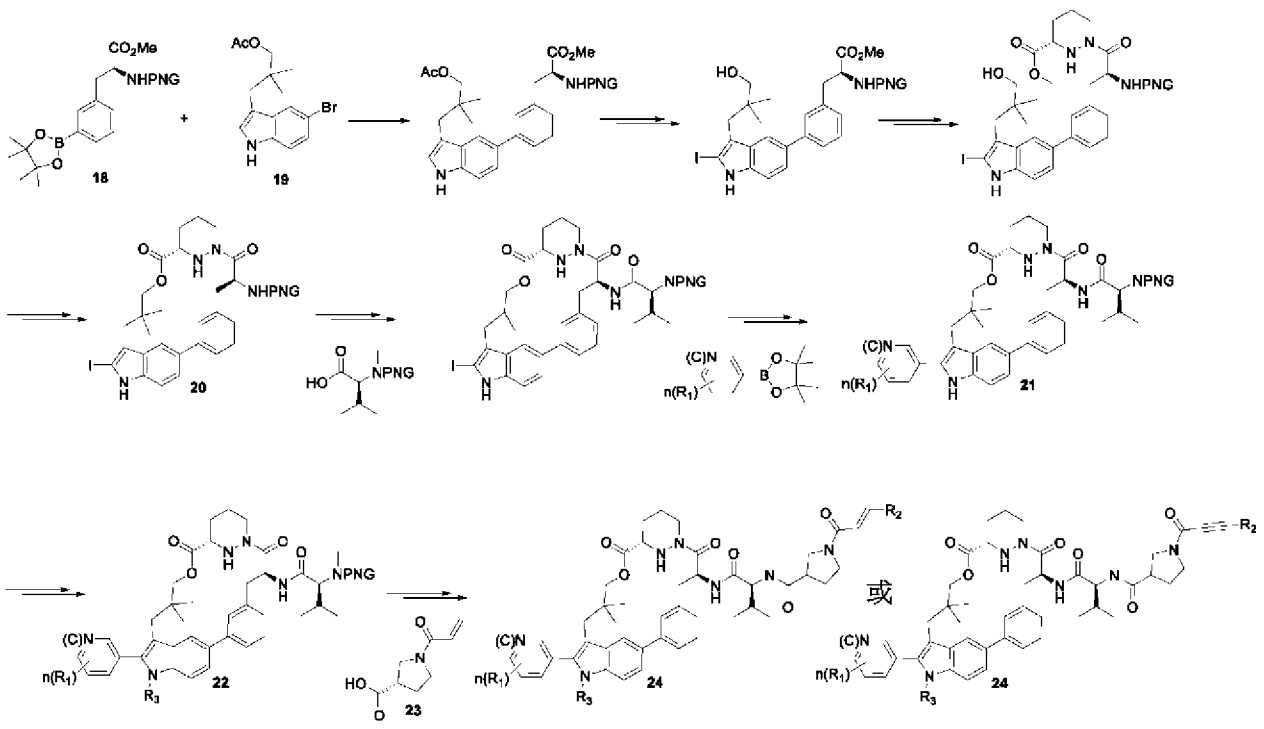
**方案 E4.** 大環酯之一般合成




【0531】　方案 E4 中概述大環酯之替代性一般合成。可經由鈀介導之偶合使經適當取代之嗎啉或替代性雜環中間體(**15**)與經適當保護之中間體 **1** 偶合。隨後進行酯水解，且與六氫吡嗪酸酯偶合產生中間體 **16**。

【0532】　大環酯可藉由水解、去保護及大環化序列製得。隨後進行去保護且與中間體 **4** (或類似物)偶合產生經適當取代之最終大環產物。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物 **17**。

**方案 E5.** 大環酯之一般合成

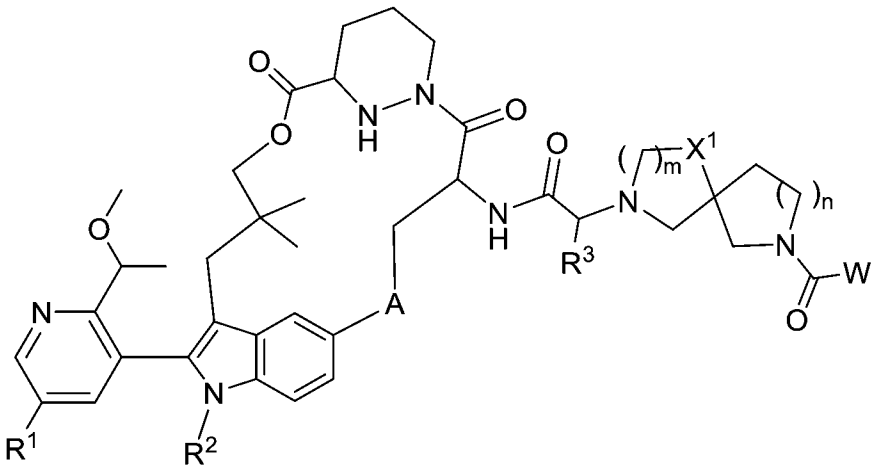



【0533】　方案 E5 中概述大環酯之替代性一般合成。可自經適當保護之硼酸酯 **18** 及溴吲哚基中間體(**19**)開始製備經適當取代之大環(**20**)，包括鈀介導之偶合、水解、與六氫吡嗪酸酯偶合、水解、去保護及大環化步驟。隨後與經適當取代之經保護胺基酸進行偶合、之後進行鈀介導之偶合，產生中間體 **21**。此時可能需要額外去保護及衍生化步驟，包括烷基化。

【0534】　最終之大環酯可藉由使中間體(**22**)與經適當取代之羧酸中間體(**23**)偶合來製得。可能需要額外去保護或官能化步驟以產生最終化合物(**24**)。

【0535】　另外，本揭示案之化合物可使用下文實例中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文實例中所闡述之彼等方法。

【0536】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係具有式 FI 結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 FI

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；W 為交聯基團，其包含氮雜環丙烷、環氧基、碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、噁唑鎓或烯糖；

$X^1$ 為 $CH_2$ 或 O；

m 為 1 或 2；

n 為 0 或 1；

$R^1$ 為氫或視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

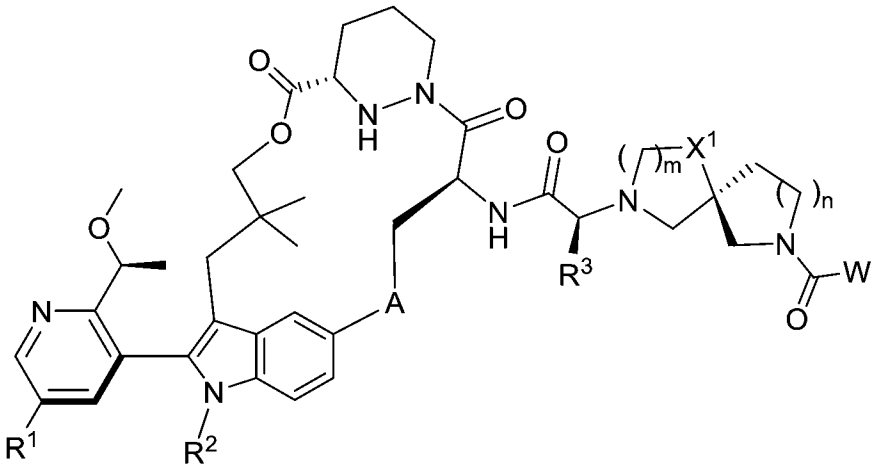
$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。

【0537】　在一些實施例中，W 為交聯基團，其包含氮雜環丙烷或環氧基。

【0538】　在一些實施例中，A 為視情況經取代之噻唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之六氫吡啶基或視情況經取代之苯基。

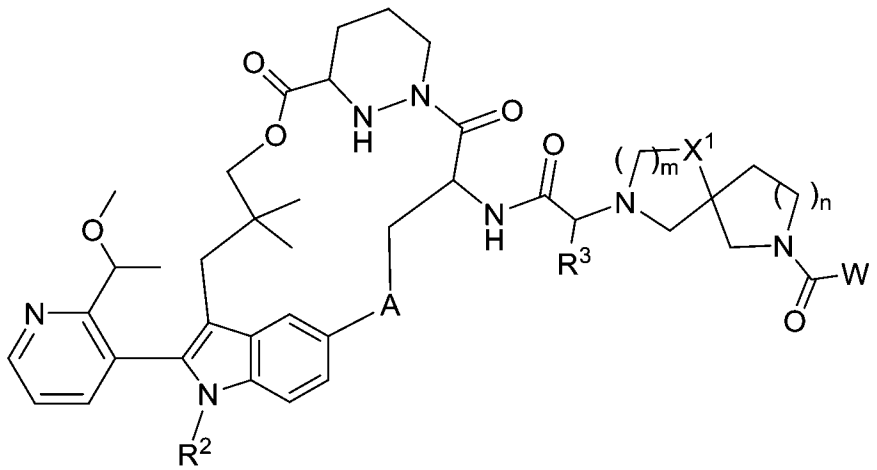
【0539】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 FIa 之結構，或其醫藥學上

可接受之鹽：



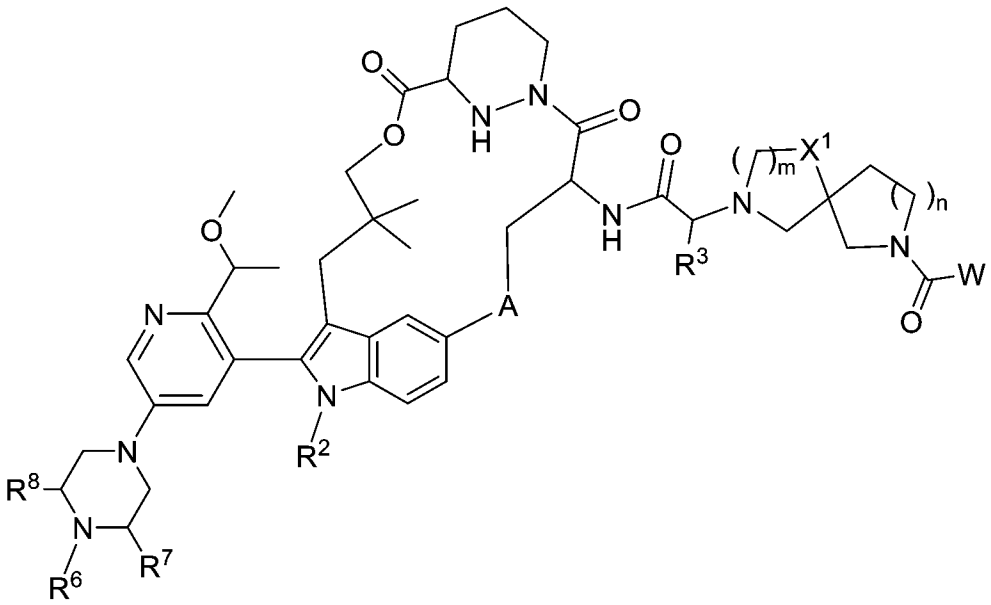
式 FIa。

【0540】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 FII-1 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 FII-1。

【0541】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 FII-2 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



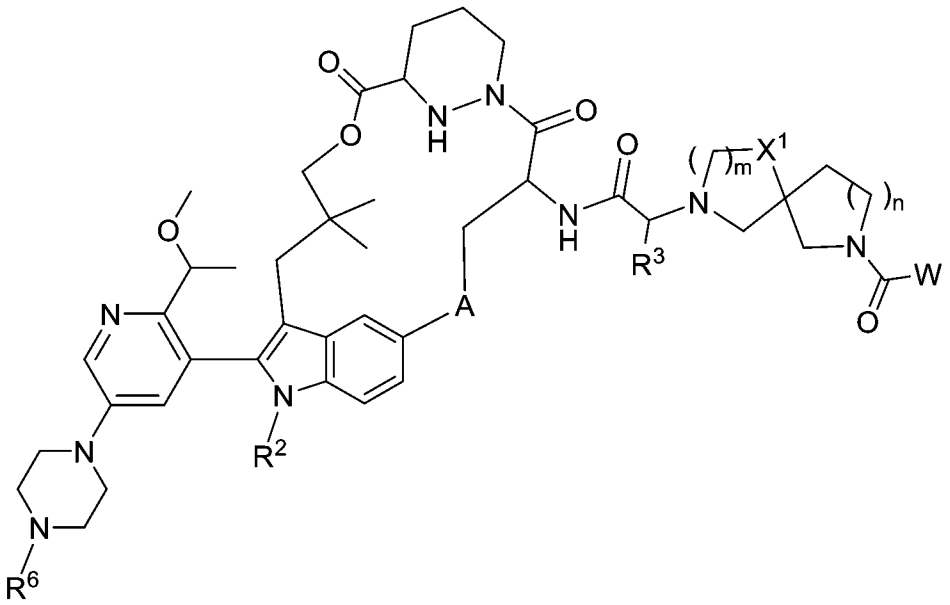
式 FII-2，

其中 $R^6$、$R^7$ 及 $R^8$ 各自獨立地選自氫、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 雜烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基；或

$R^6$ 及 $R^7$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基；或

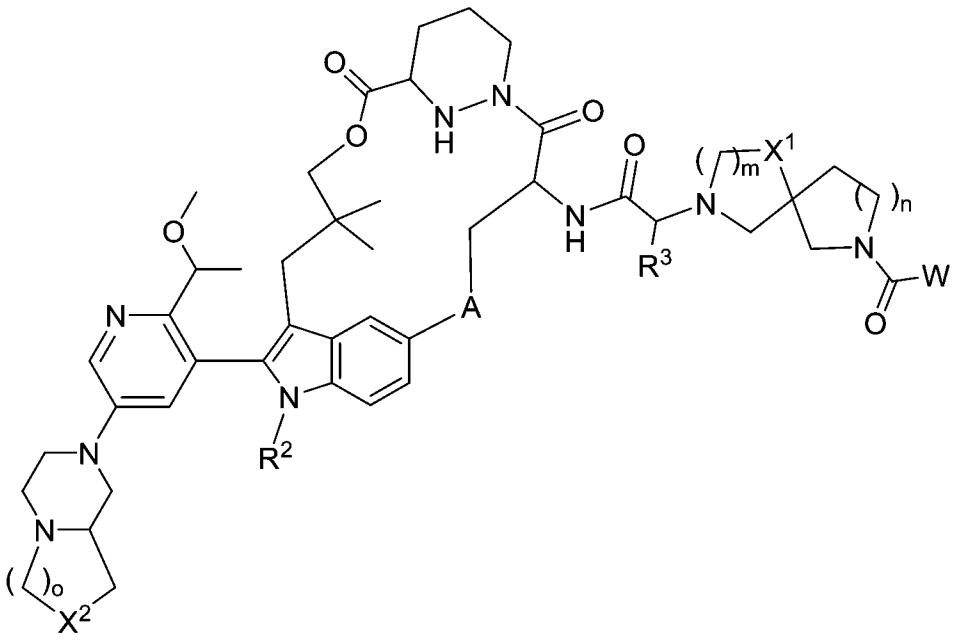
$R^6$ 及 $R^8$ 與其所連接之原子組合形成視情況經取代之 3 員至 8 員環烷基或視情況經取代之 3 員至 8 員雜環烷基。

【0542】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 FII-3 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



式 FII-3。

【0543】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有式 FII-4 之結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



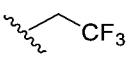
式 FII-4，

其中 $X^2$ 為 $CH_2$ 或 O；且

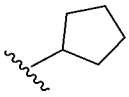
o 為 1 或 2。

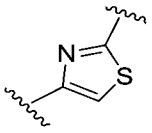
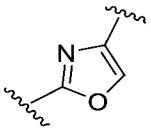
【0544】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 $CH_2$。在一些實施例中，o 為 1。在一些實施例中，o 為 2。

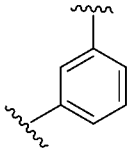
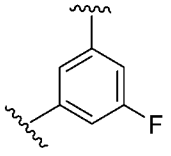
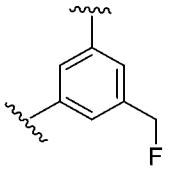
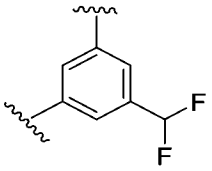
【0545】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，$X^2$ 為 O。在一些實施例中，o 為 1。在一些實施例中，o 為 2。

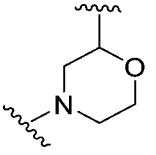
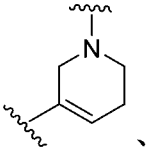
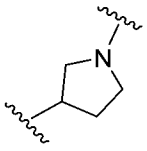
【0546】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，$R^2$ 為： 或  。

【0547】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基。在一些實施例中，$R^3$ 為： 。

【0548】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，$R^3$ 為視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。在一些實施例中，$R^3$ 為：  。

【0549】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基。在一些實施例中，A 為：  或  。

【0550】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，A 為：  、  、  或  。

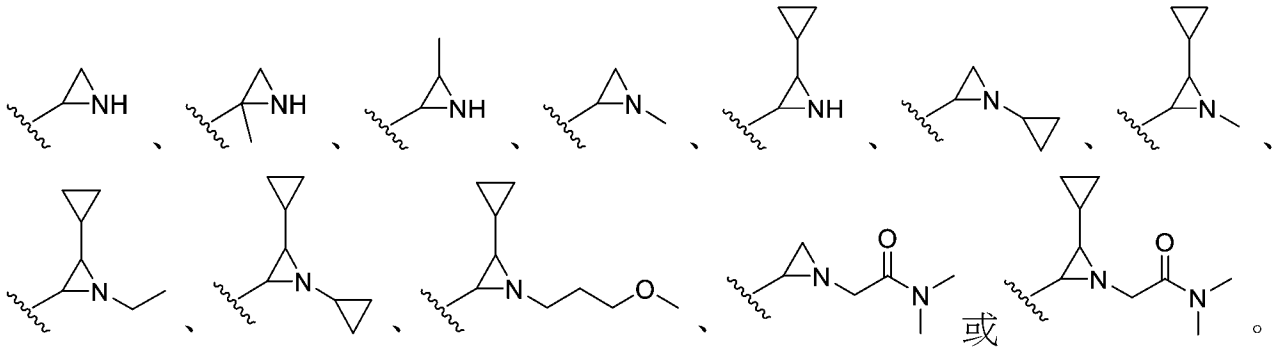
【0551】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基。在一些實施例中，A 選自以下或其立體異構物：  、  、  。

【0552】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，m 為 1。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，$X^1$ 為 $CH_2$。在一些實施例中，$X^1$ 為 O。在一些實施例中，m 為 1，n 為 1，且 $X^1$ 為 $CH_2$。在一些實施例中，m 為 1，n 為 1，且 $X^1$ 為 O。

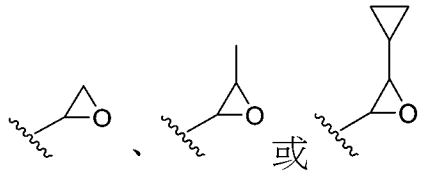
【0553】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，m 為 2。在一些實施例中，$X^1$ 為 $CH_2$。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 0。在一些實施例中，m

為 2，$X^1$ 為 $CH_2$，且 n 為 1。在一些實施例中，m 為 2 且 $X^1$ 為 O。在一些實施例中，m 為 2，$X^1$ 為 O，且 n 為 1。在一些實施例中，m 為 2，$X^1$ 為 O，且 n 為 0。

【0554】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，W 包含氮雜環丙烷。在一些實施例中，W 包含視情況經取代之環丙基-氮雜環丙烷基部分。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

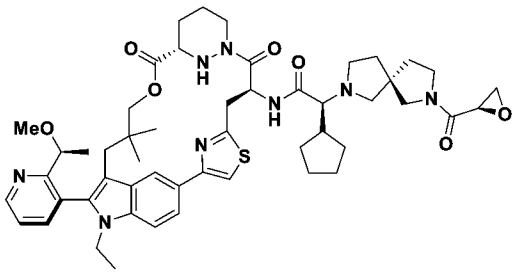
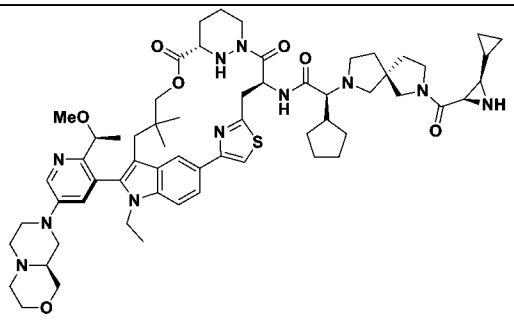


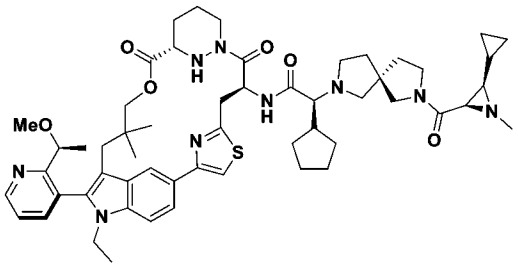
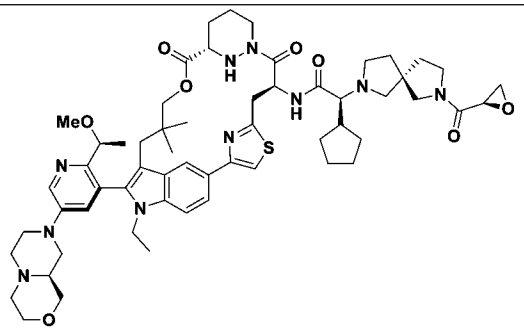
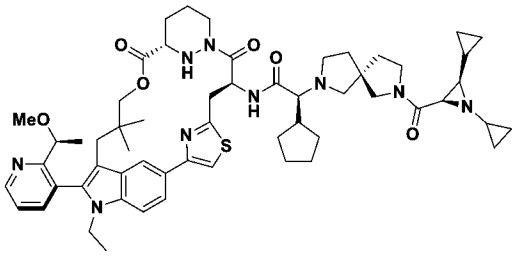
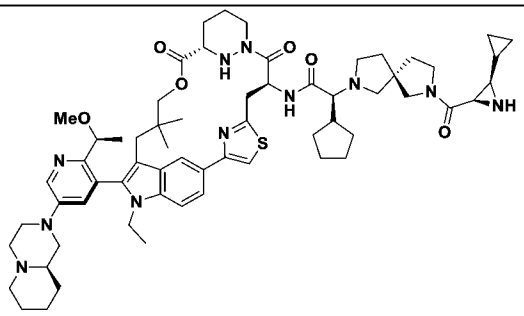
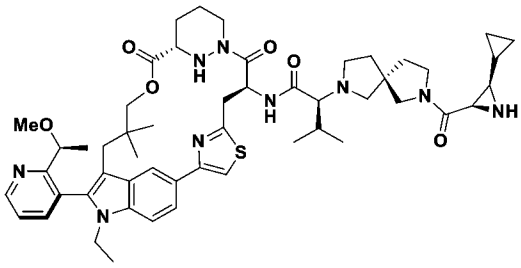
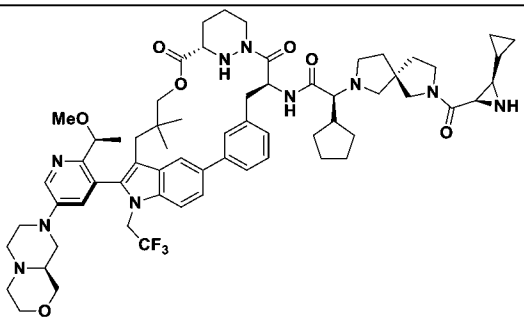
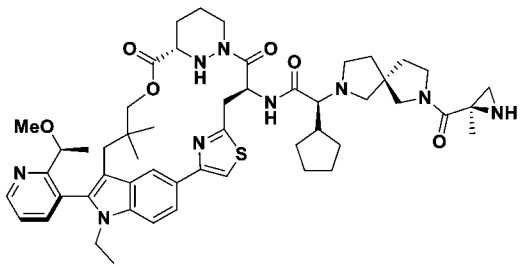
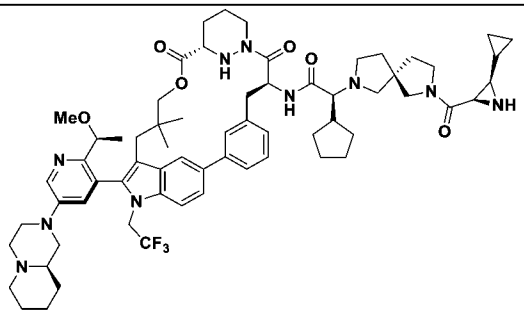
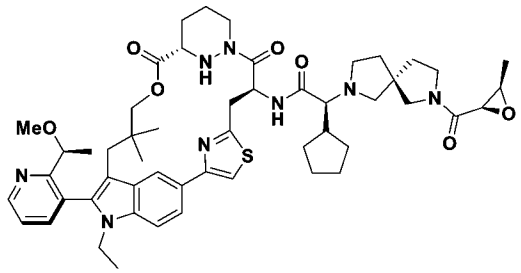
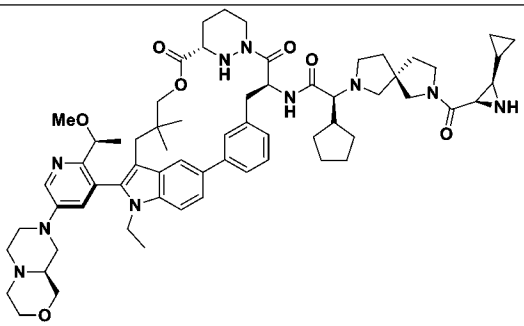
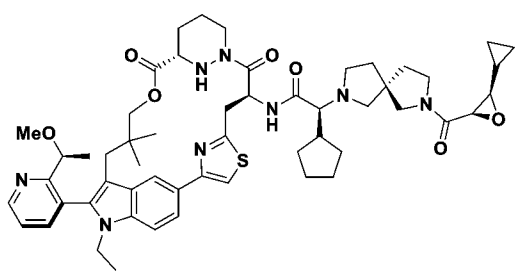
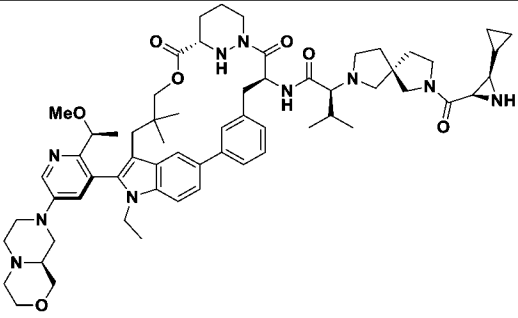

【0555】　在式 FI 及其子式之一些實施例中，W 包含環氧基。在一些實施例中，W 選自以下或其立體異構物：

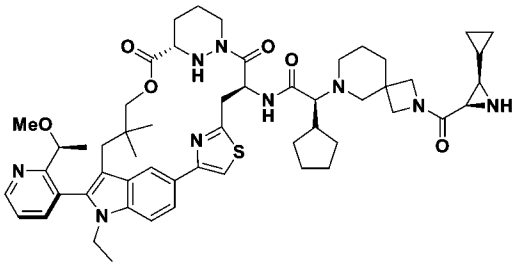
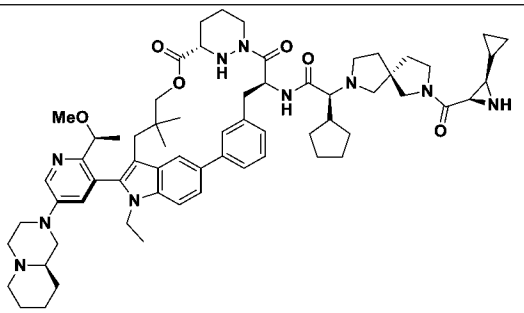
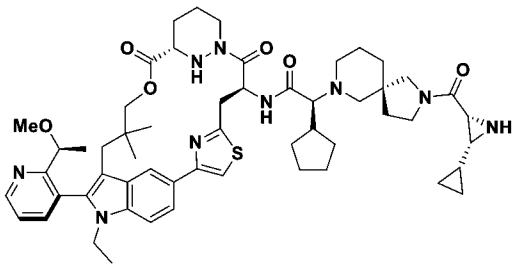
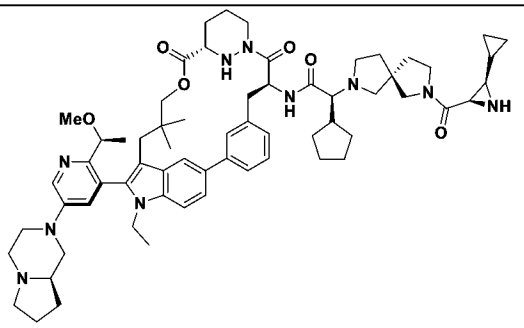
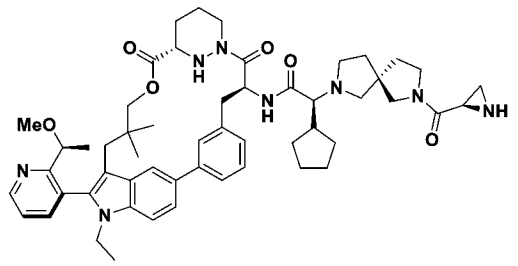
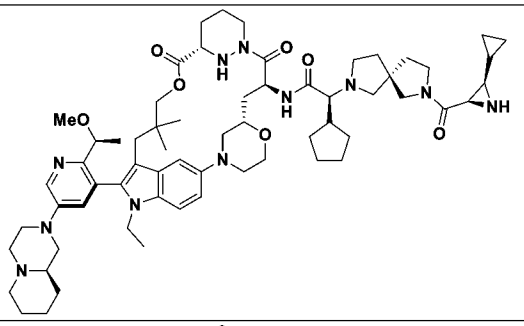
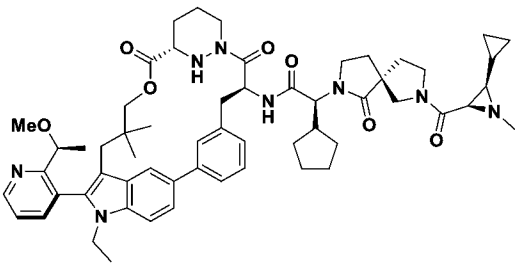
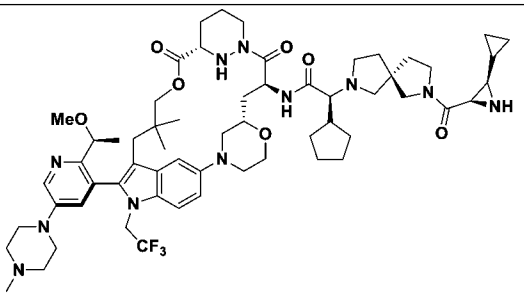
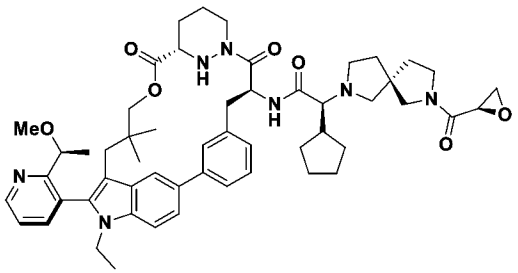
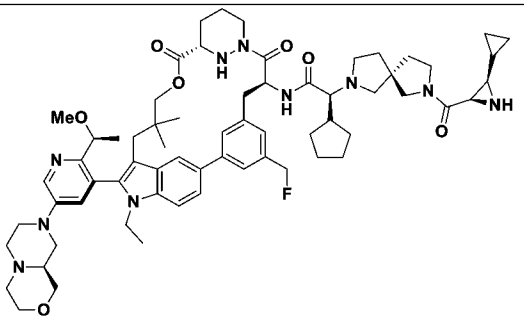
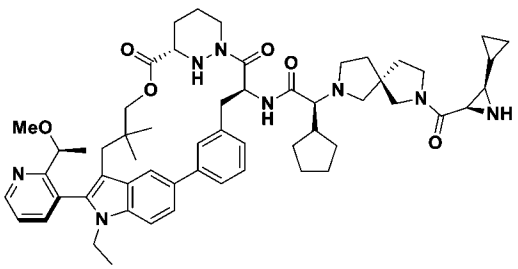
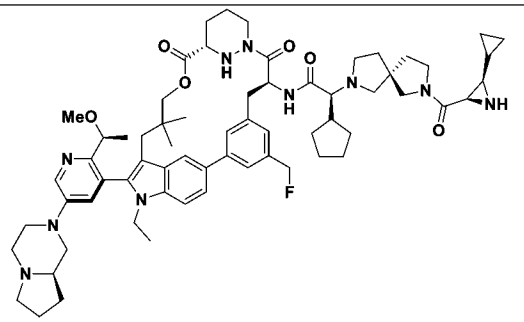


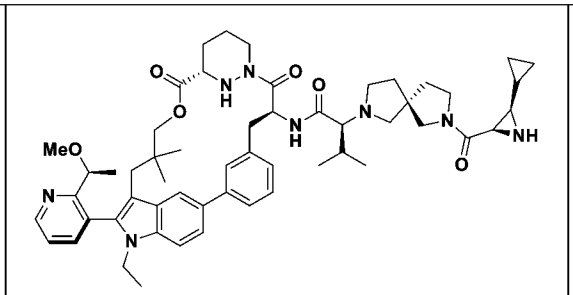
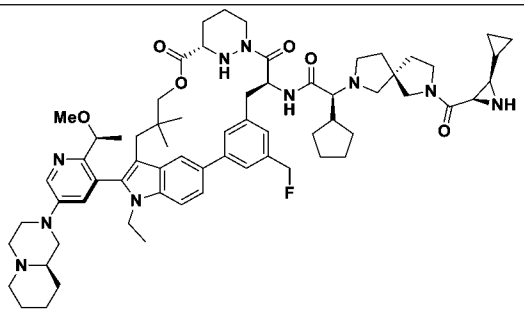
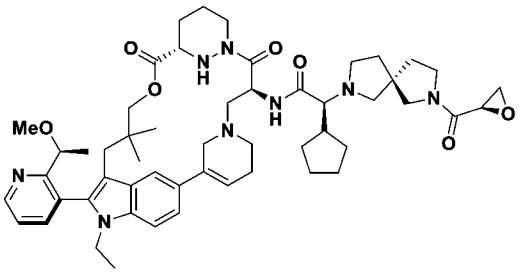
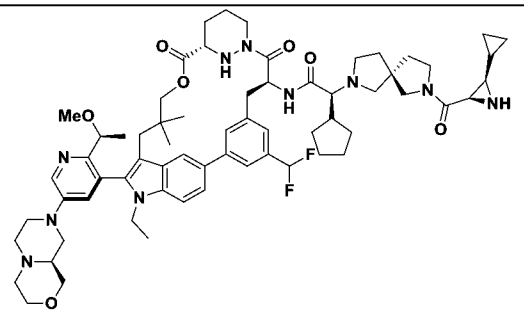
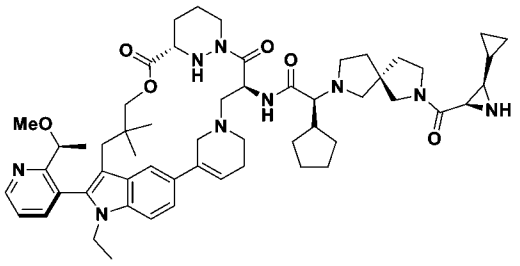
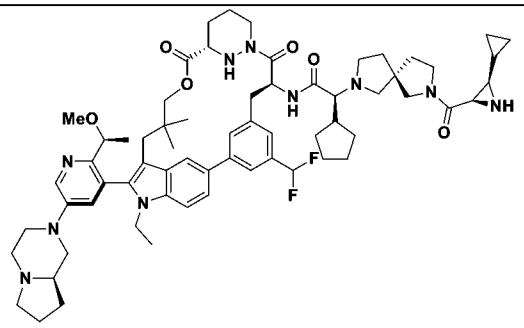
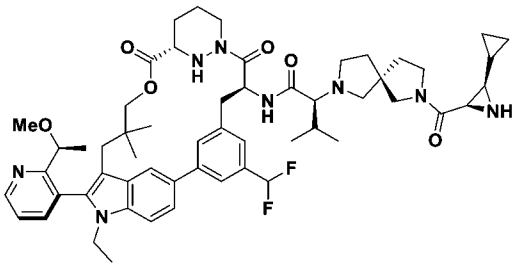
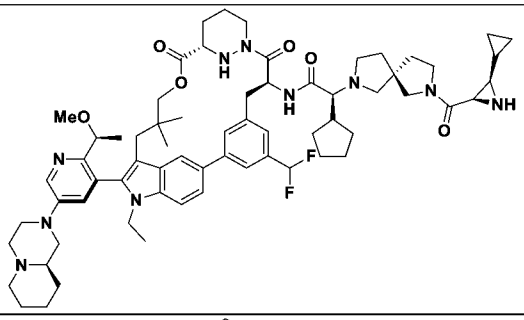
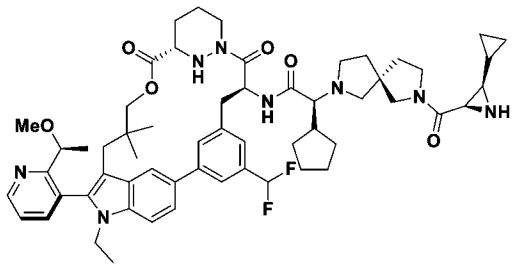
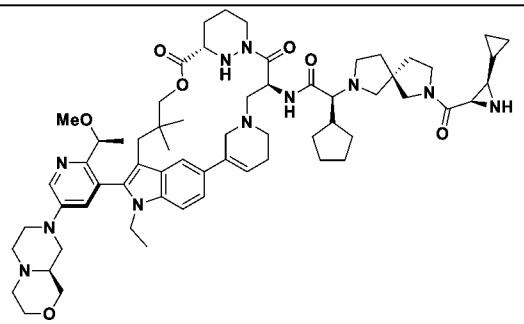
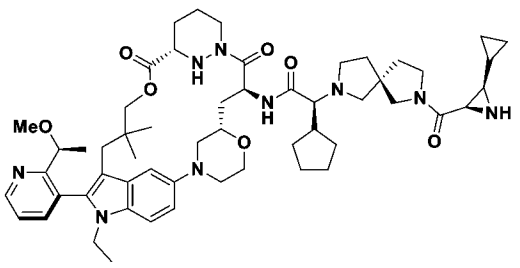
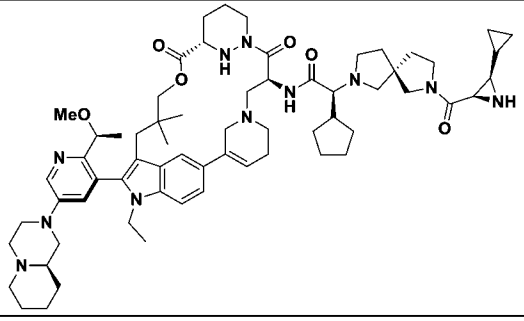

【0556】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F1，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，本發明之化合物選自表 F1，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

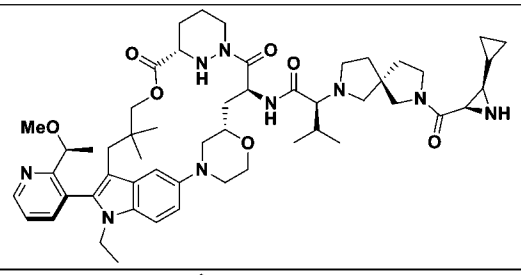
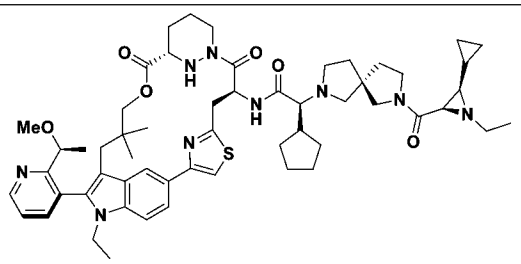
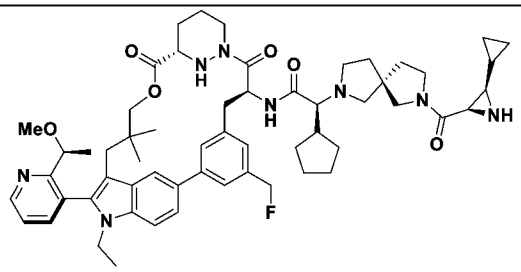
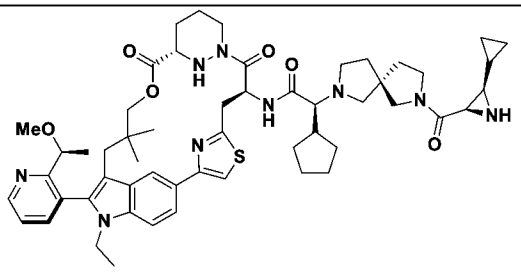
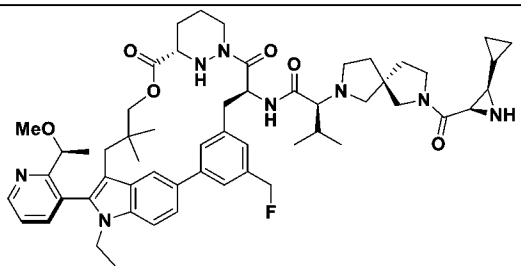
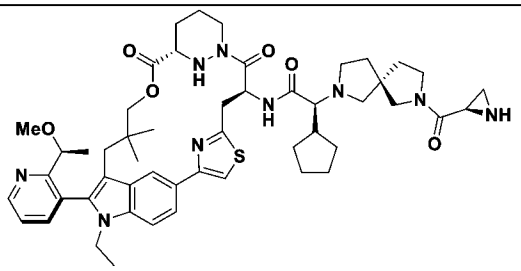
**表 F1：本發明之某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FA1 |  | FA23 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FA2 |  | FA24 |  |
| FA3 |  | FA25 |  |
| FA4 |  | FA26 |  |
| FA5 |  | FA27 |  |
| FA6 |  | FA28 |  |
| FA7 |  | FA29 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FA8 |  | FA30 |  |
| FA9 |  | FA31 |  |
| FA10 |  | FA32 |  |
| FA11 |  | FA33 |  |
| FA12 |  | FA34 |  |
| FA13 |  | FA35 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FA14 |  | FA36 |  |
| FA15 |  | FA37 |  |
| FA16 |  | FA38 |  |
| FA17 |  | FA39 |  |
| FA18 |  | FA40 |  |
| FA19 |  | FA41 |  |

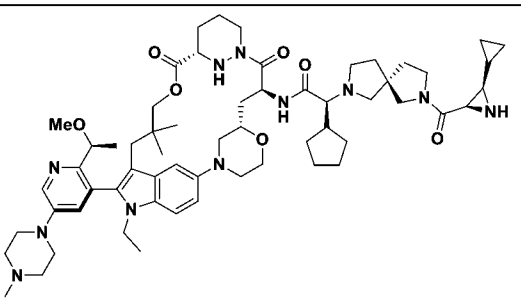
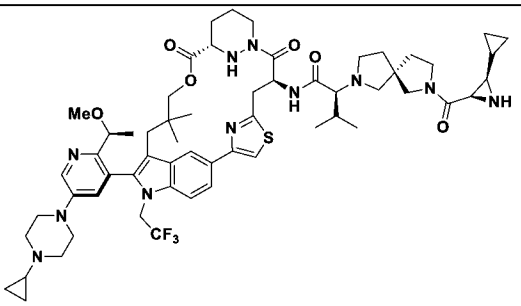
| | | | |
|---|---|---|---|
| FA20 |  | FA42 |  |
| FA21 |  | FA43 |  |
| FA22 |  | FA44 |  |

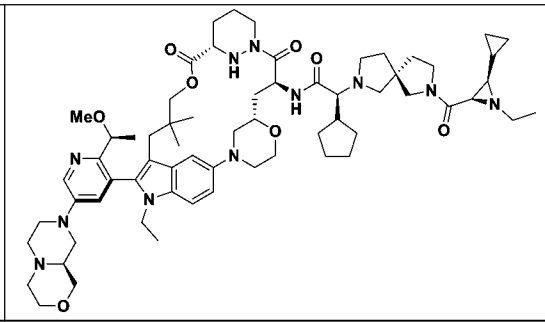
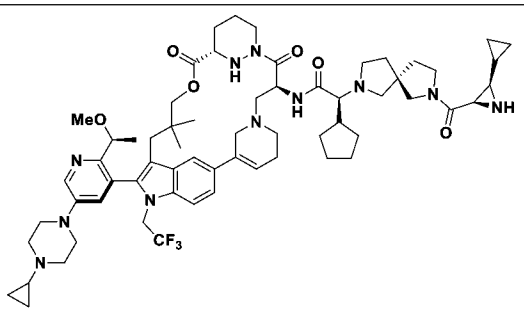
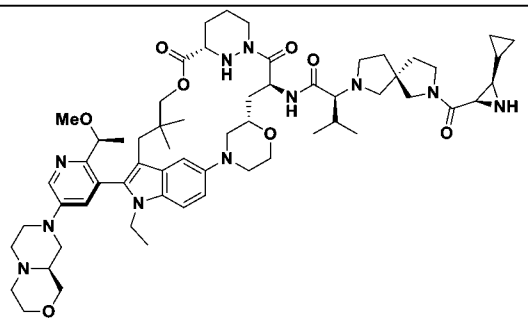
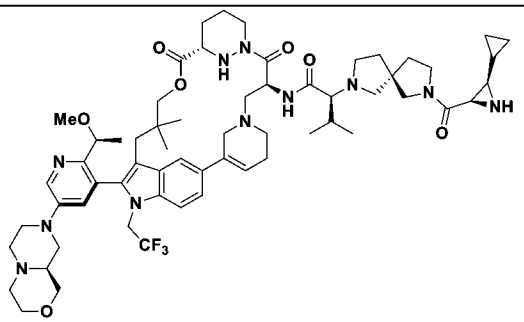
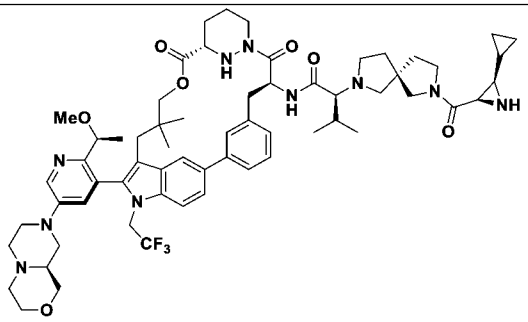
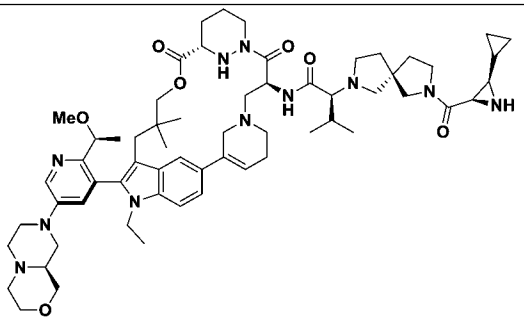
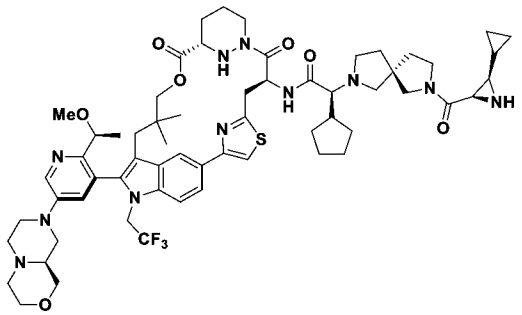
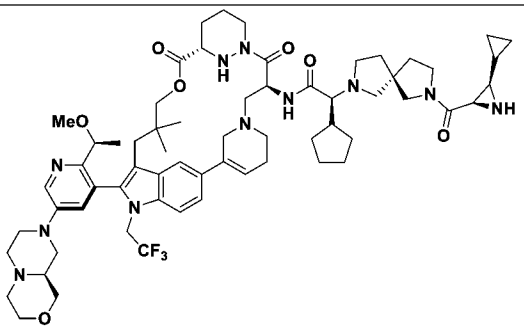
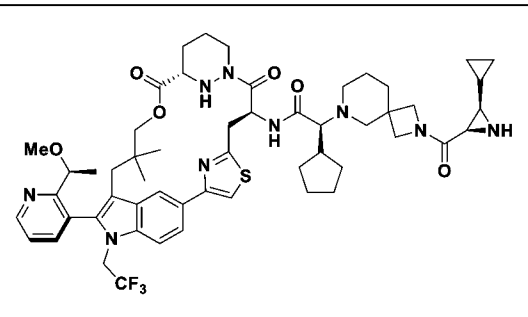
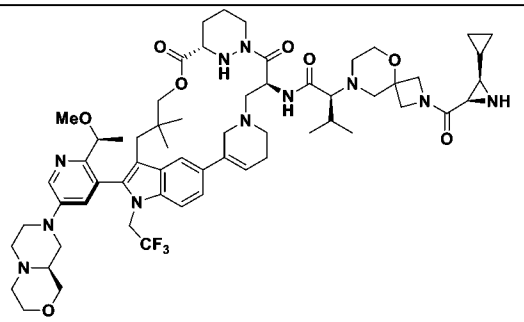
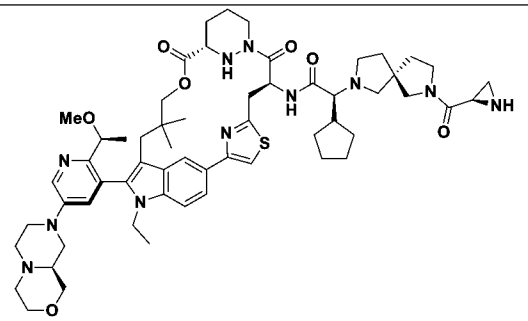
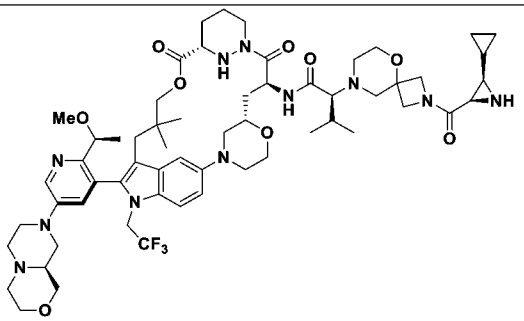
*假定氮雜環丙烷碳之立體化學。

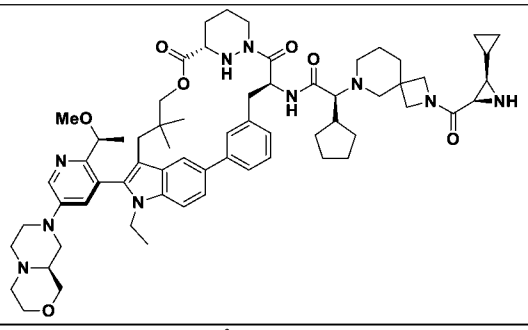
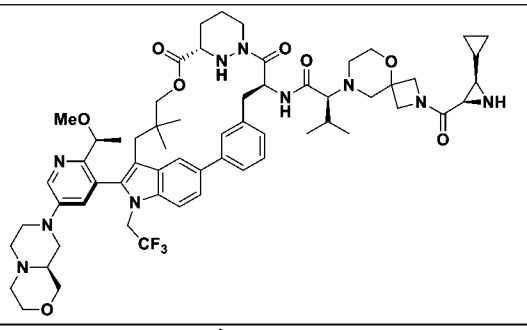
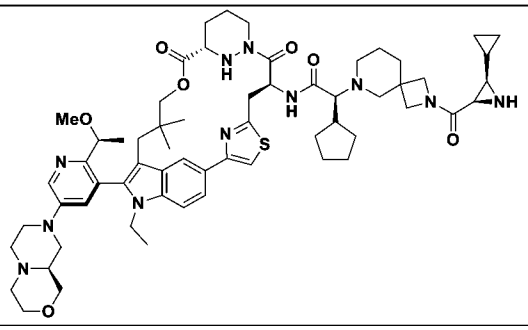
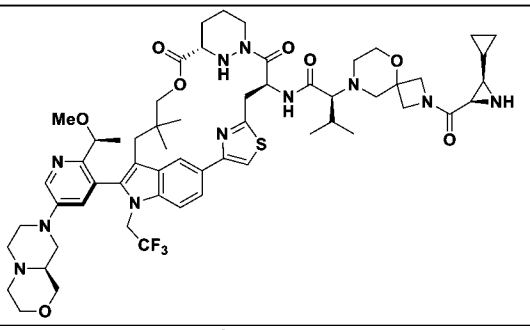
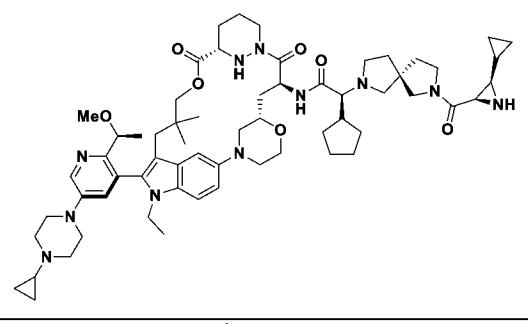
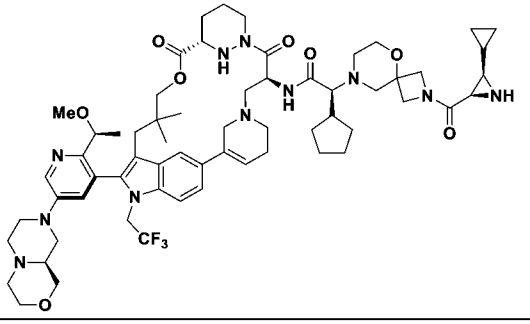
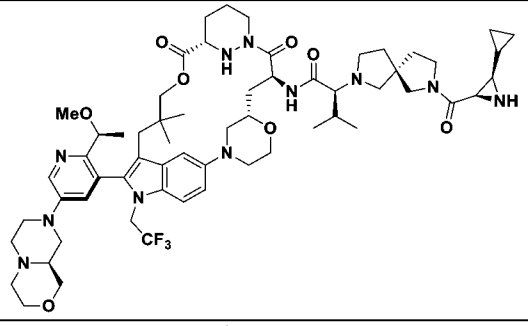
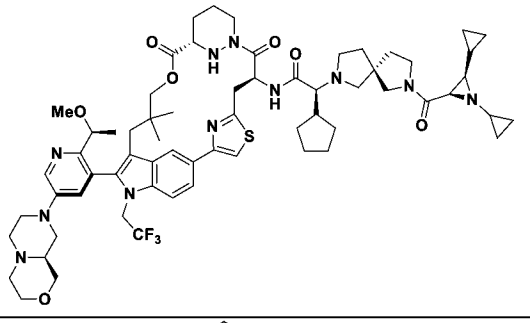
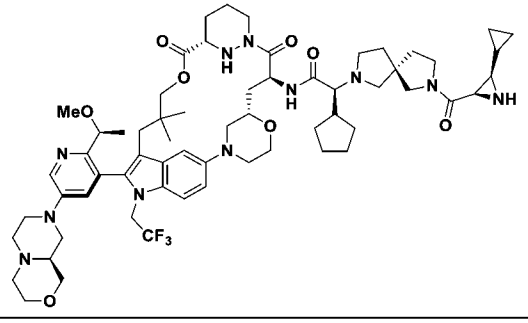
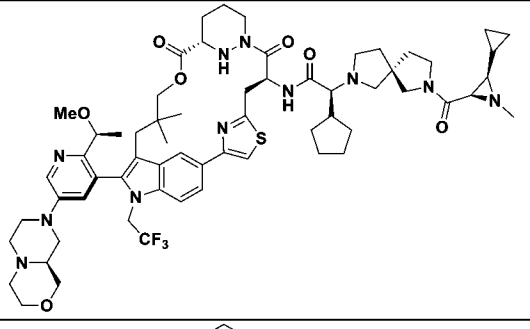
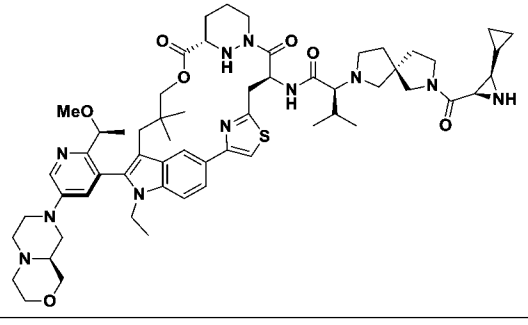
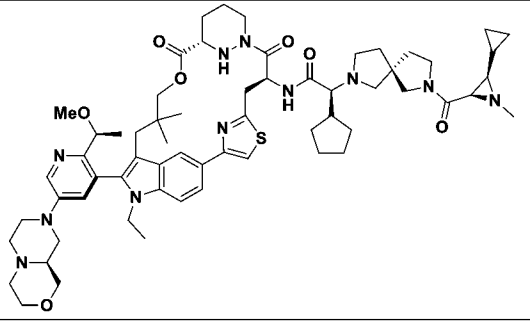
【0557】 應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。在一些情況下，單個實例編號對應於立體異構物之混合物。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

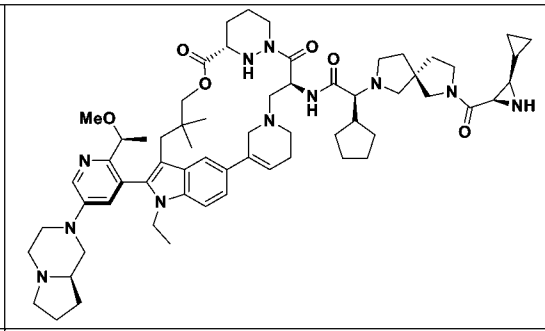
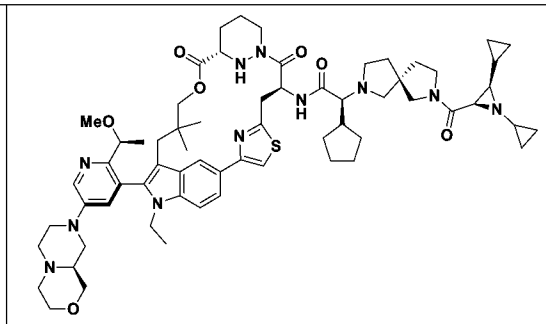
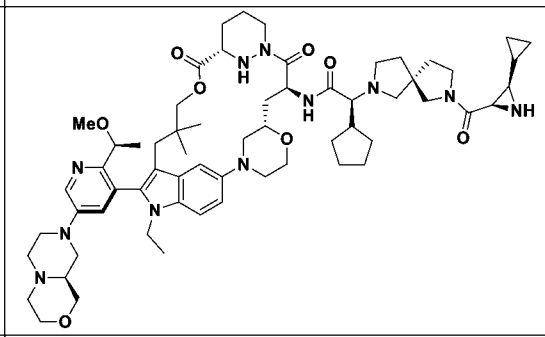
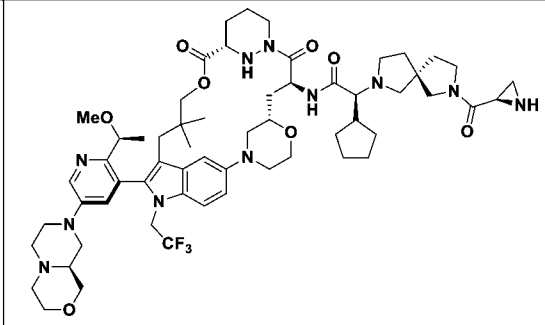
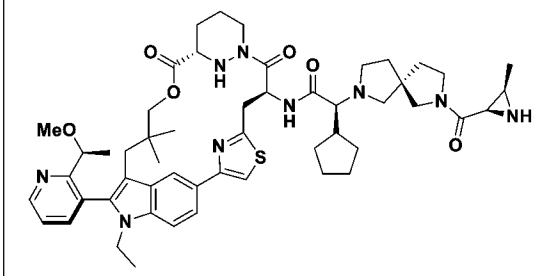
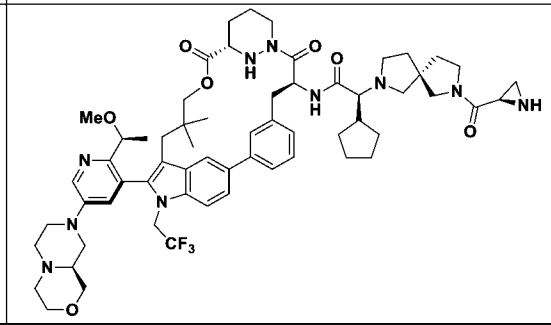
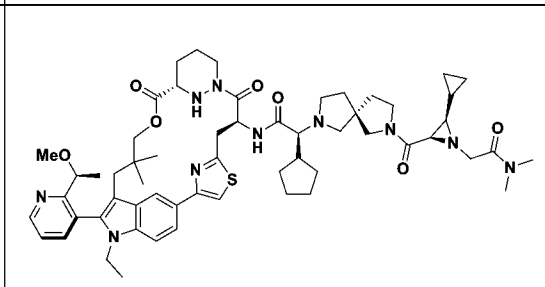
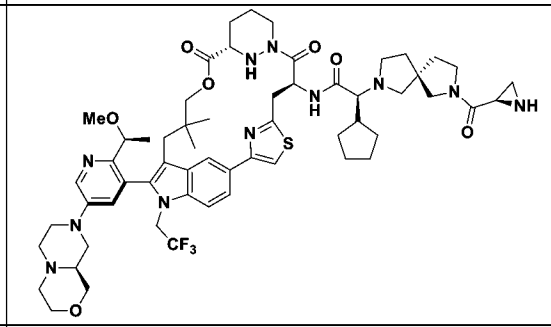
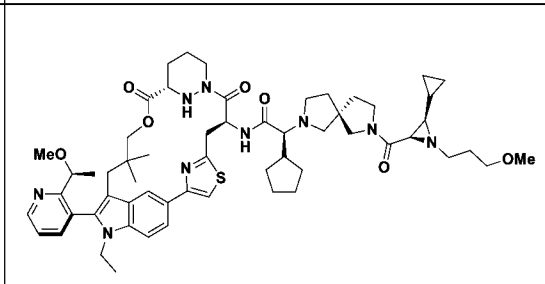
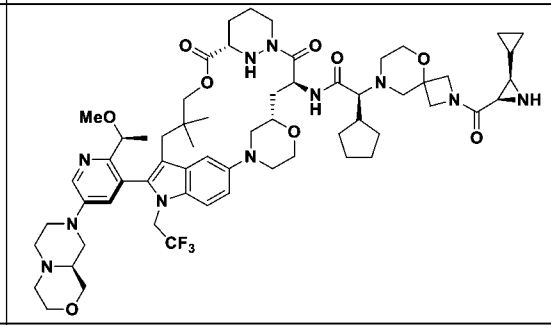
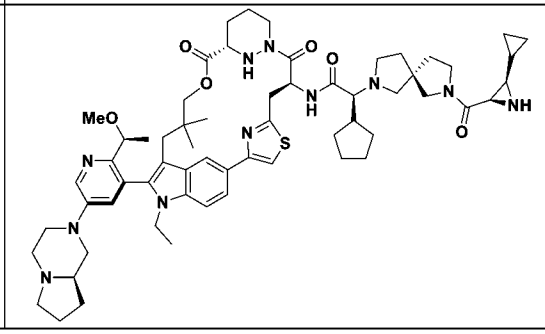
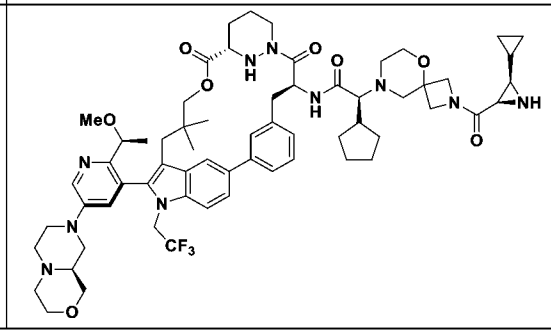
【0558】 在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F2，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F2，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

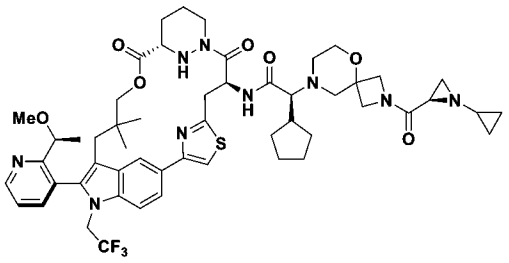
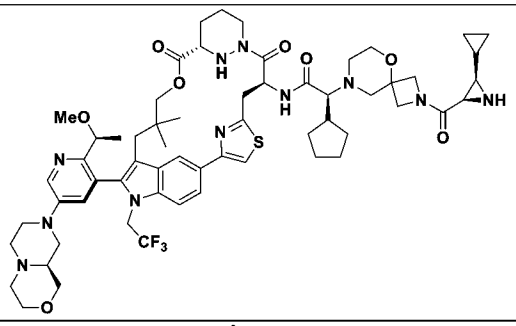
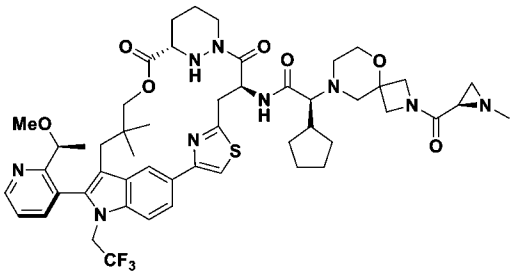
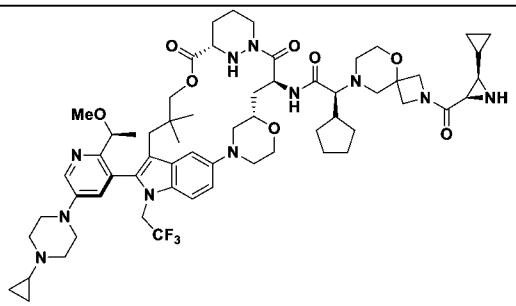
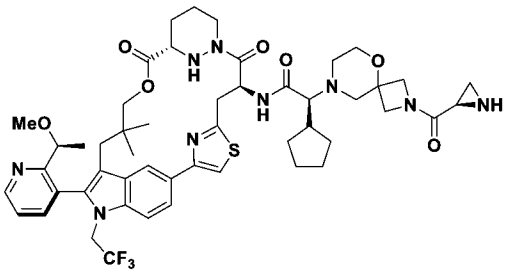
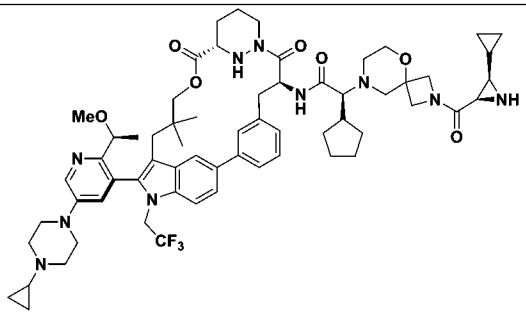
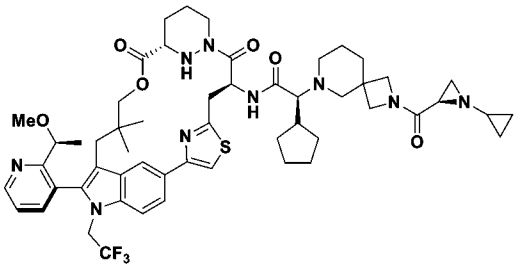
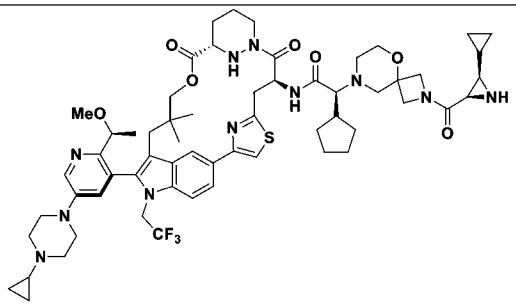
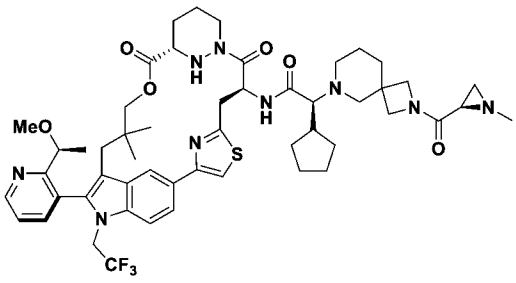
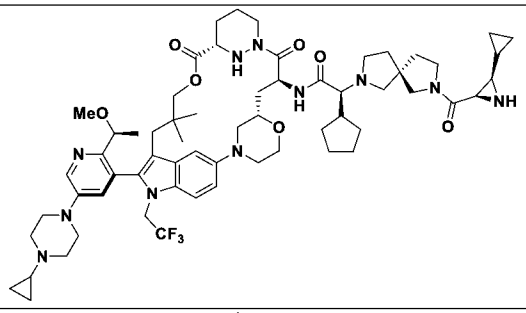
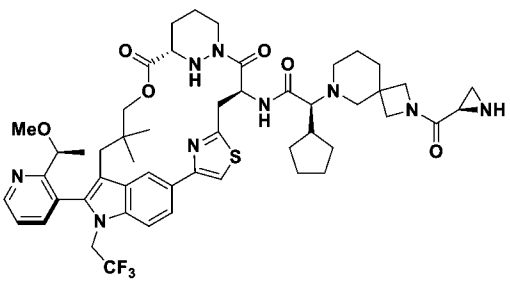
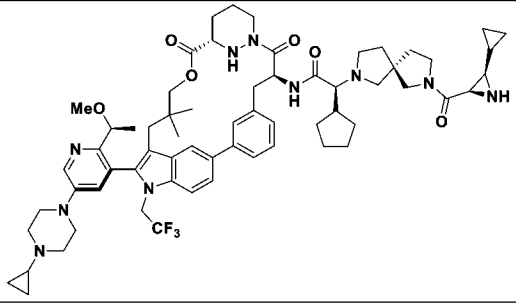
**表 F2：本發明之某些化合物**

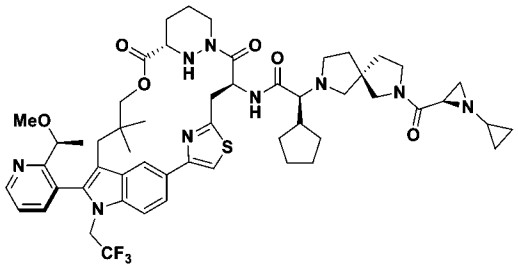
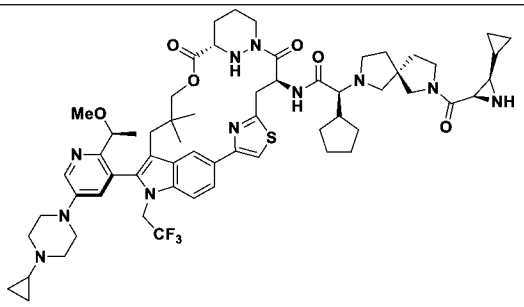
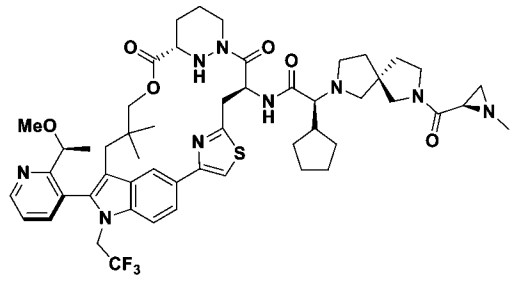
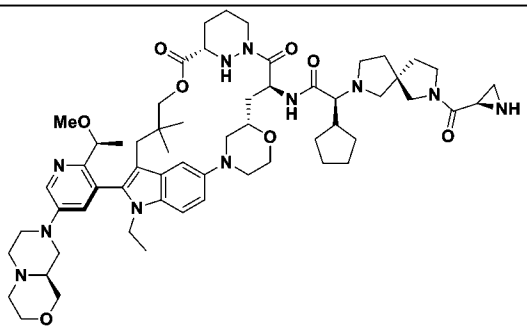
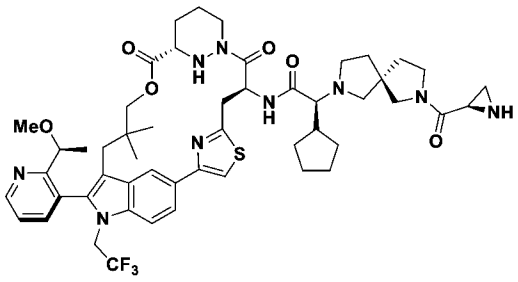
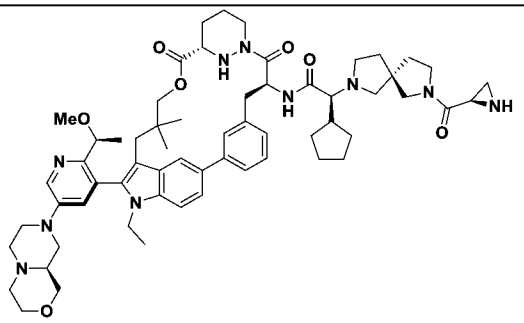
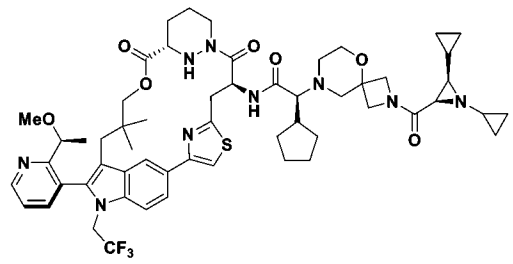
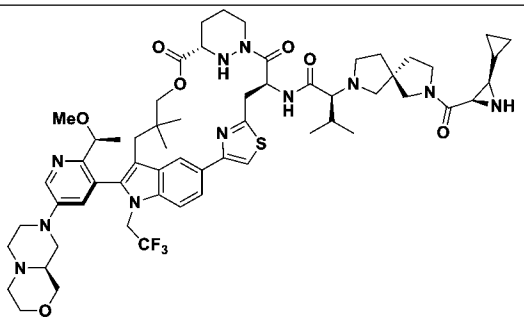
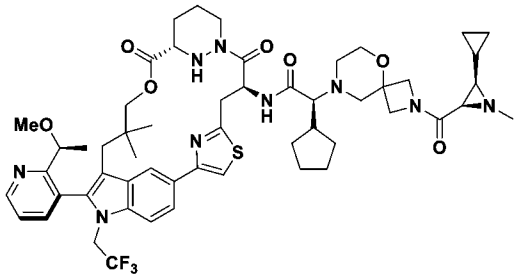
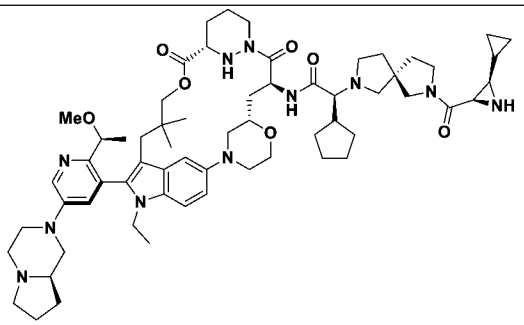
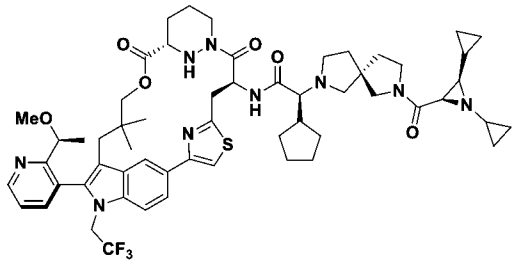
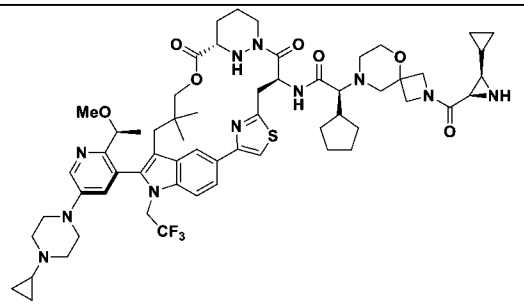
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FB1 |  | FB61 |  |

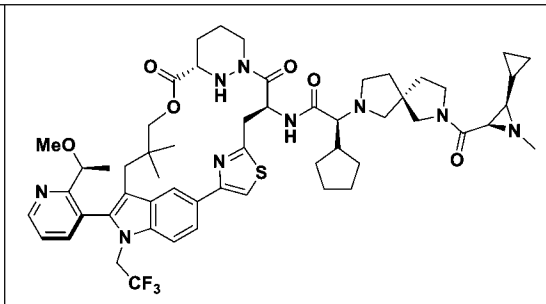
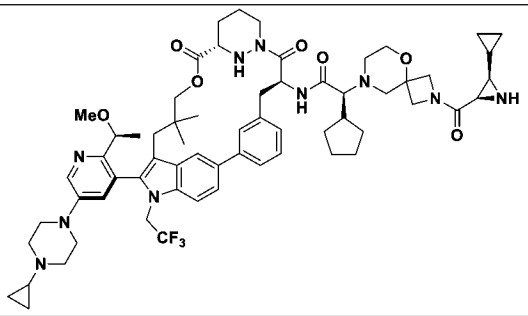
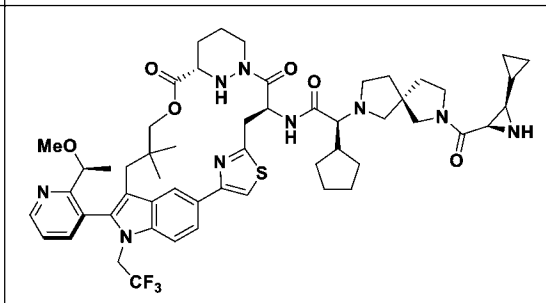
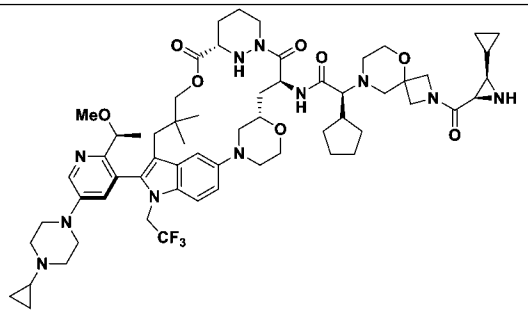
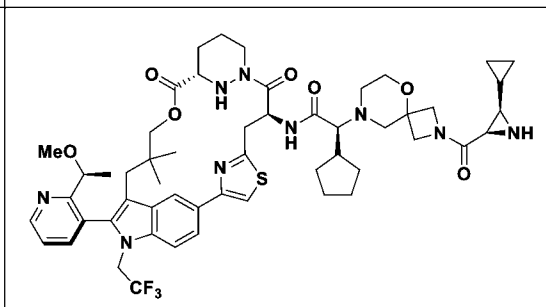
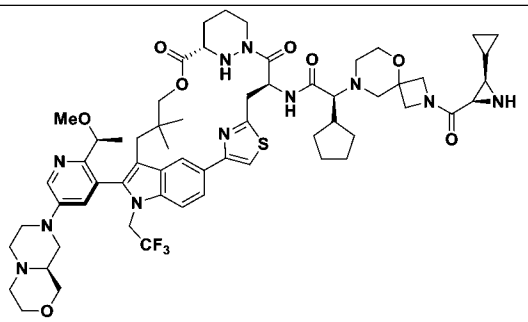
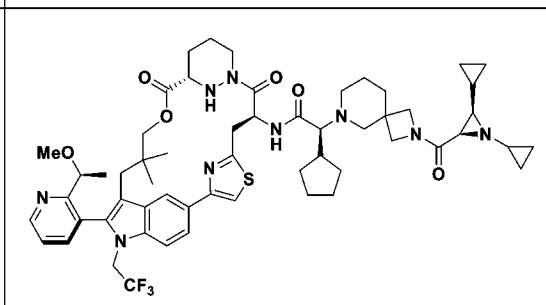
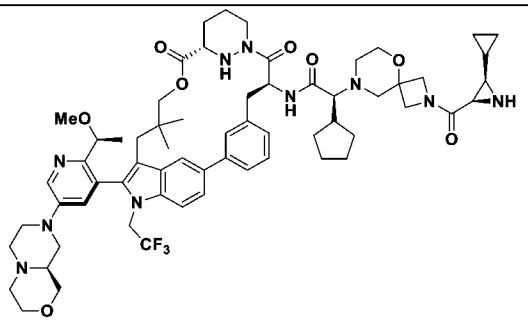
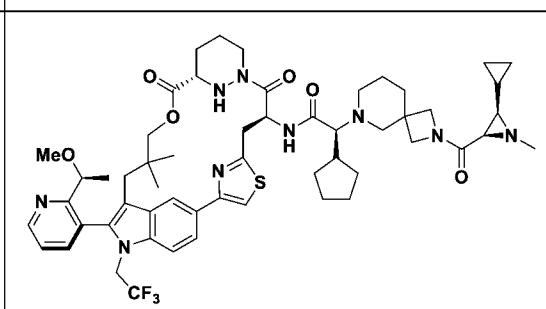
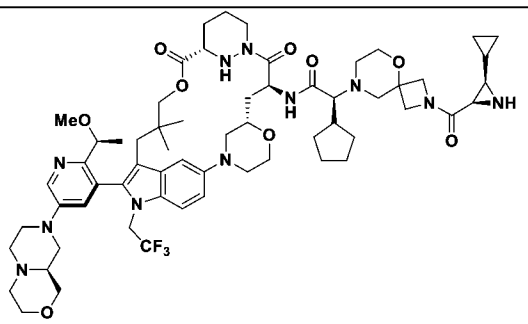
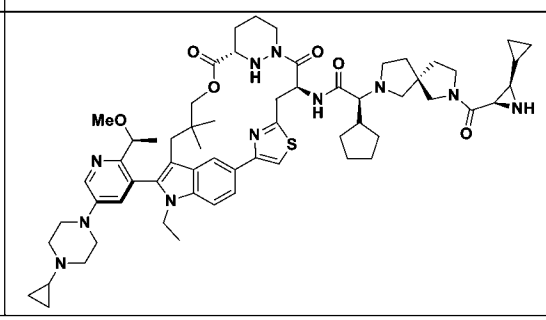
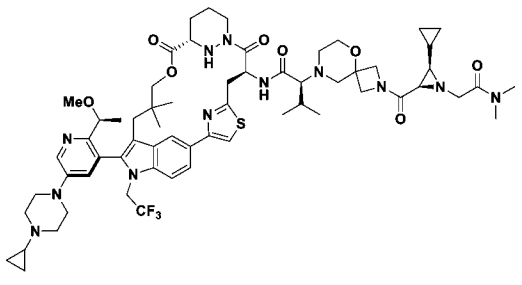
| | | | |
|---|---|---|---|
| **FB2** |  | **FB62** |  |
| **FB3** |  | **FB63** |  |
| **FB4** |  | **FB64** |  |
| **FB5** |  | **FB65** |  |
| **FB6** |  | **FB66** |  |
| **FB7** |  | **FB67** |  |

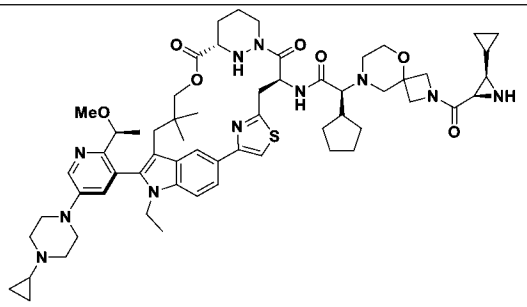
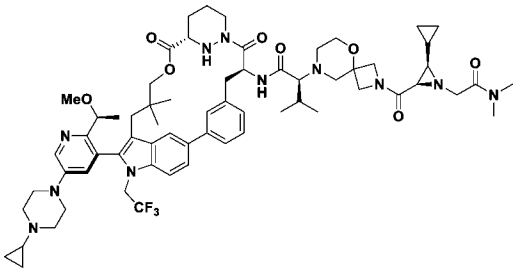
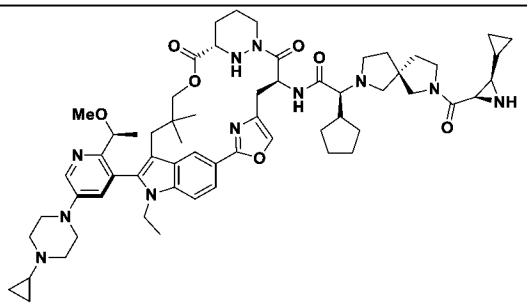
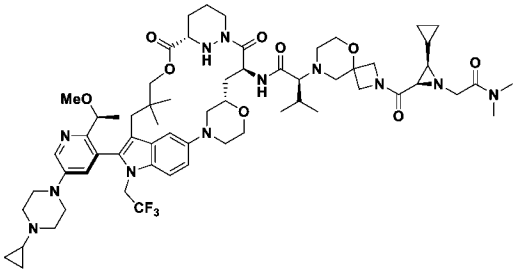
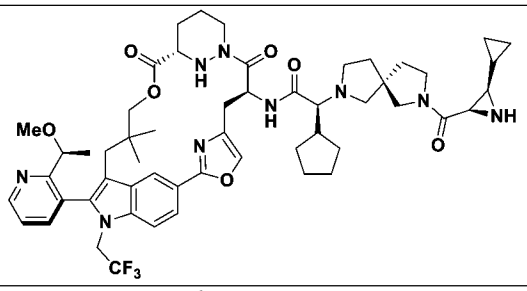
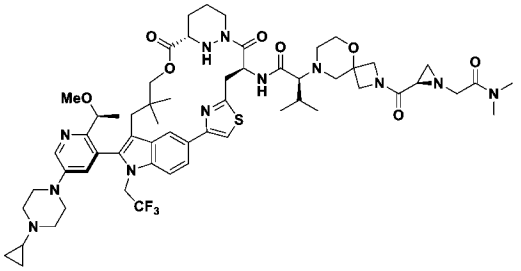
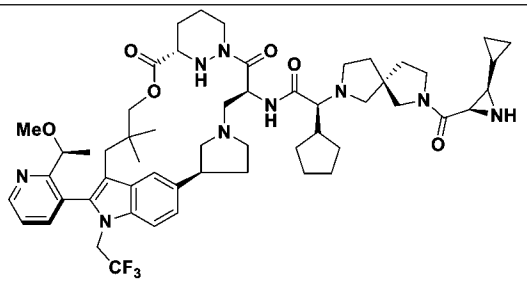
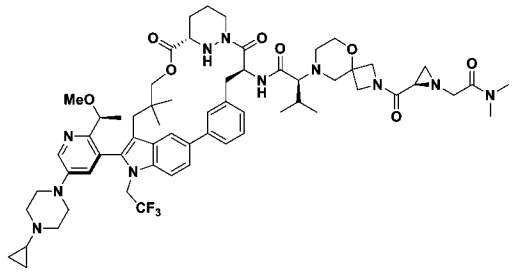
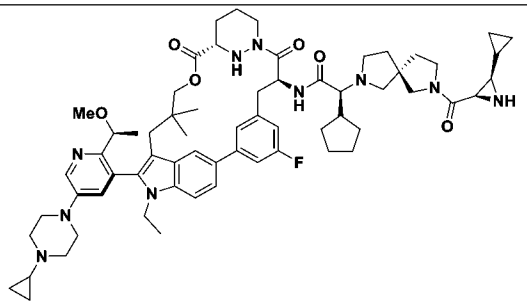
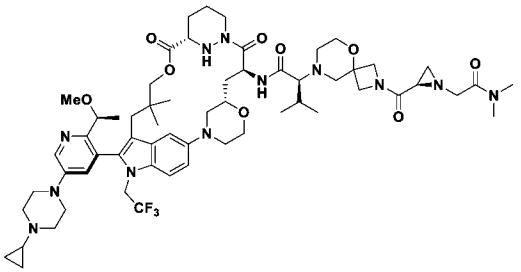
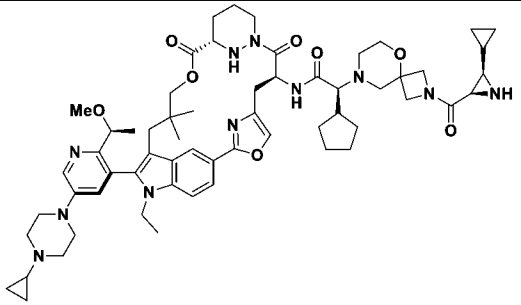
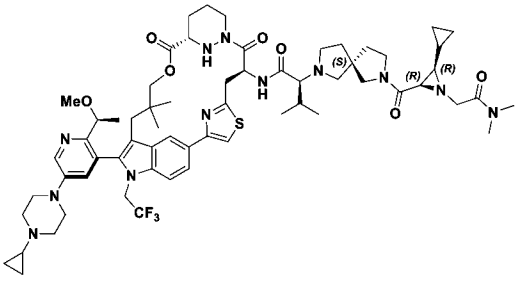
| | | | |
|---|---|---|---|
| FB8 |  | FB68 |  |
| FB9 |  | FB69 |  |
| FB10 |  | FB70 |  |
| FB11 |  | FB71 |  |
| FB12 |  | FB72 |  |
| FB13 |  | FB73 |  |

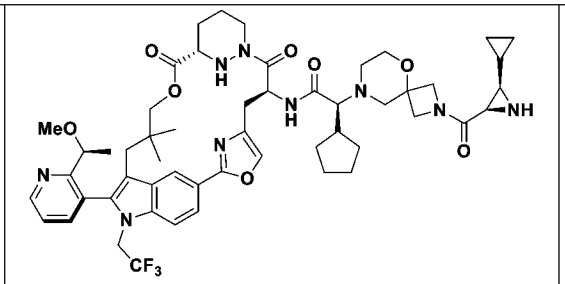
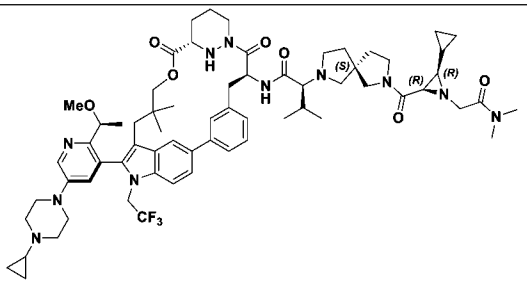
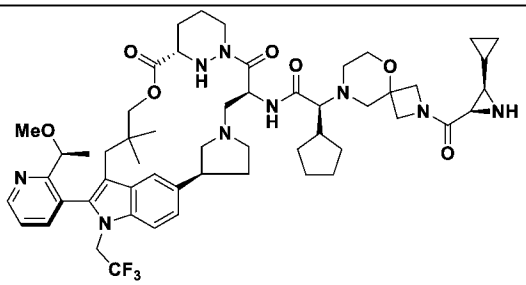
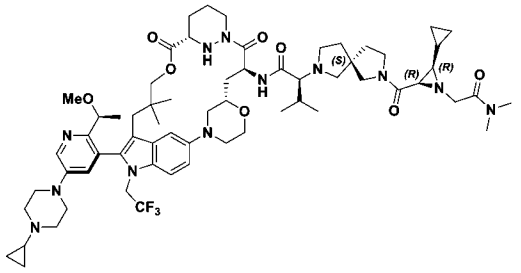
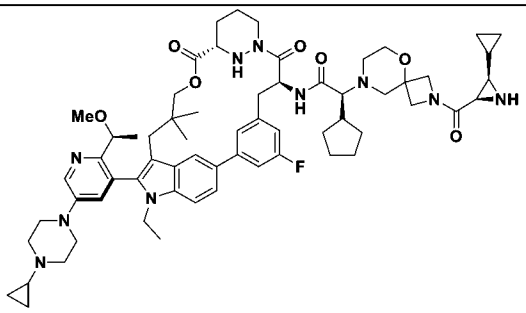
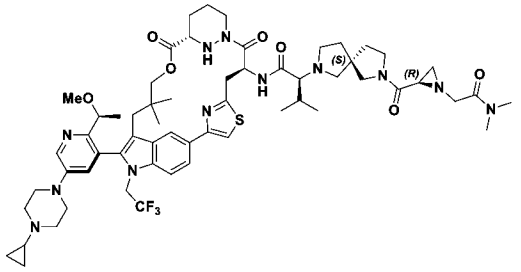
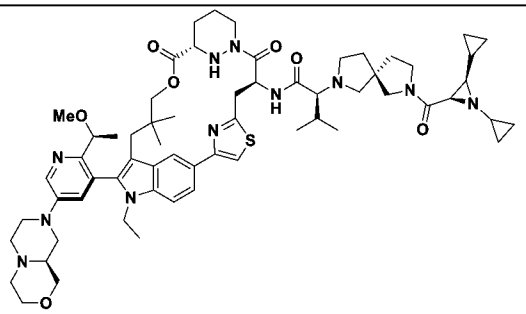
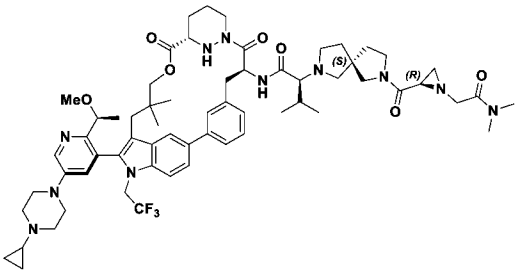
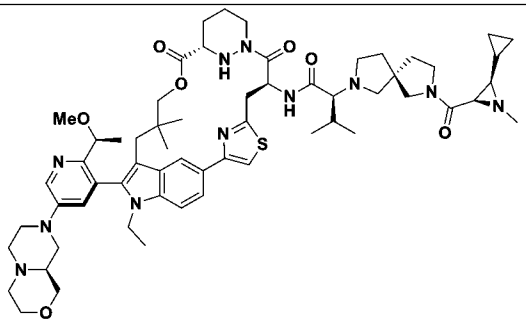
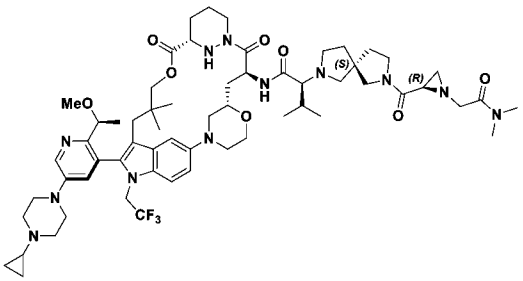
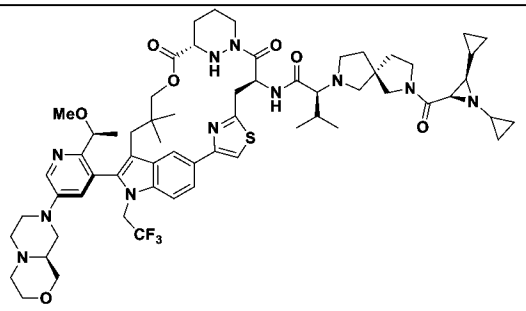
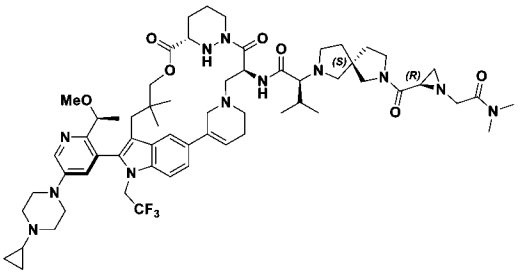
| | | | |
|---|---|---|---|
| FB14 |  | FB74 |  |
| FB15 |  | FB75 |  |
| FB16 |  | FB76 |  |
| FB17 |  | FB77 |  |
| FB18 |  | FB78 |  |
| FB19 |  | FB79 |  |

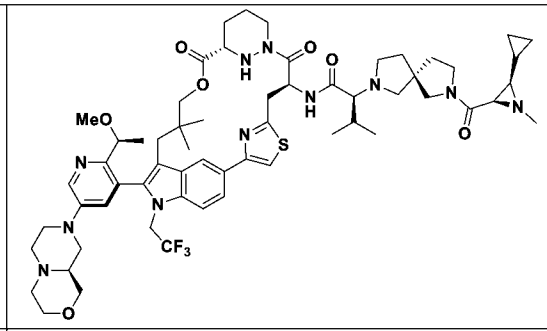
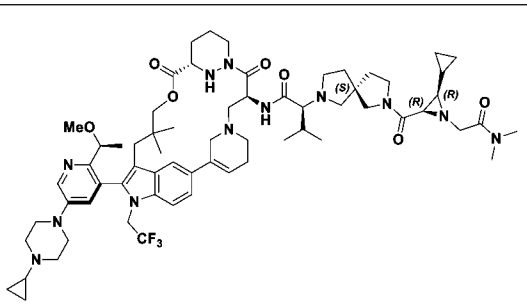
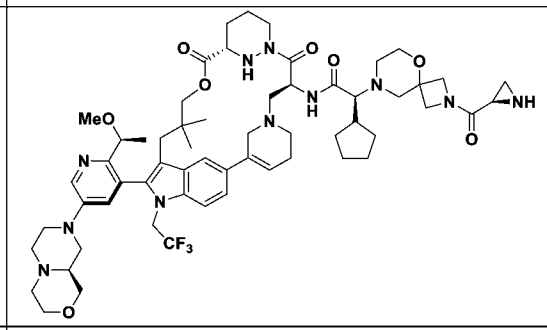
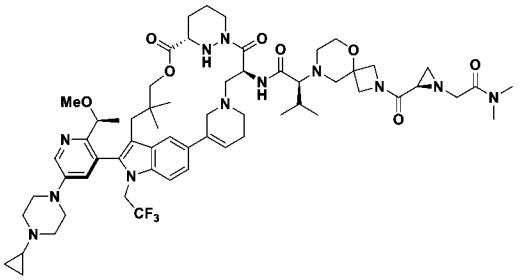
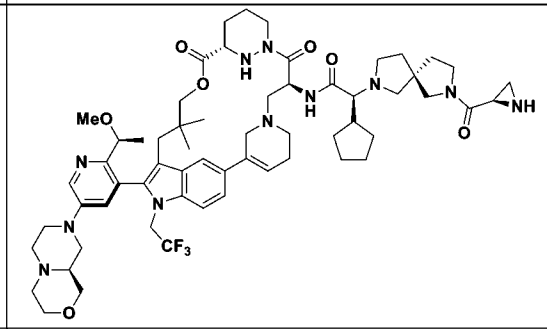
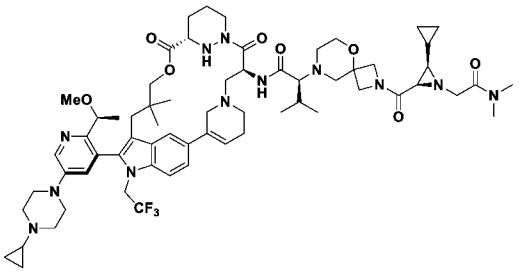
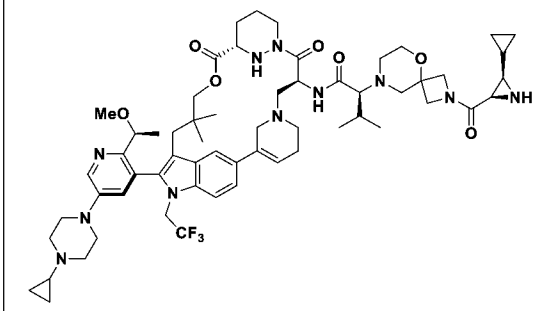
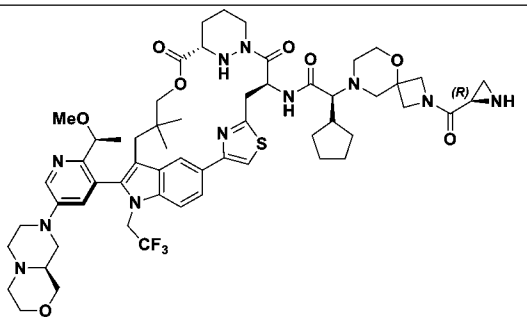
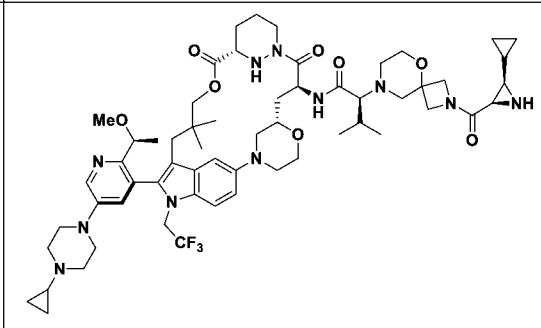
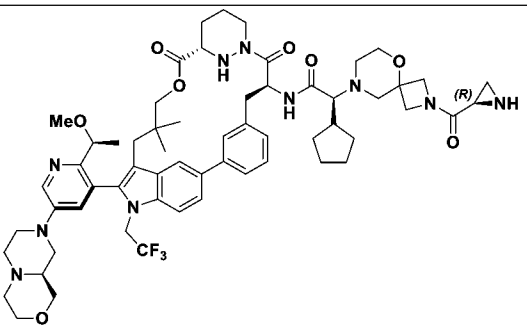
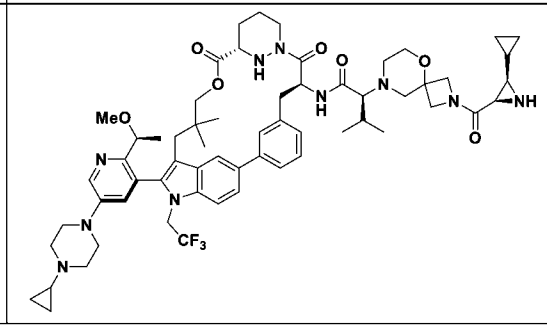
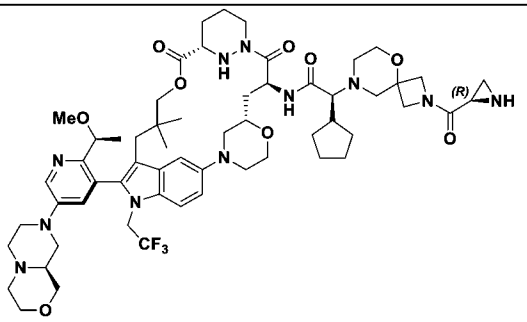
| | | | |
|---|---|---|---|
| FB20 |  | FB80 |  |
| FB21 |  | FB81 |  |
| FB22 |  | FB82 |  |
| FB23 |  | FB83 |  |
| FB24 |  | FB84 |  |
| FB25 |  | FB85 |  |

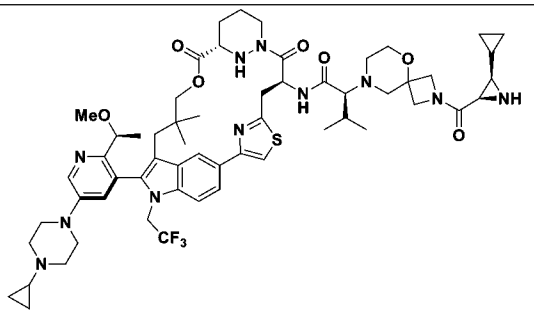
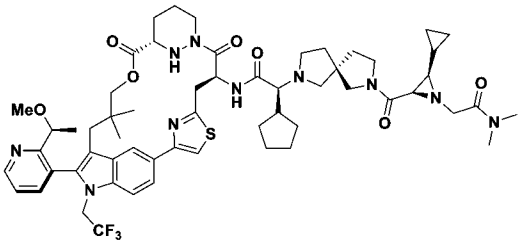
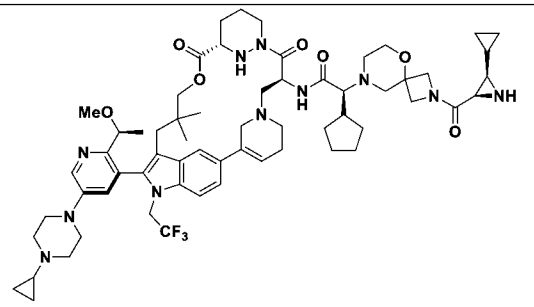
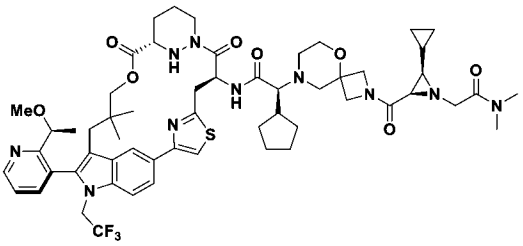
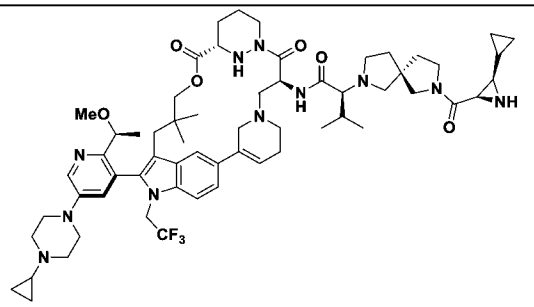
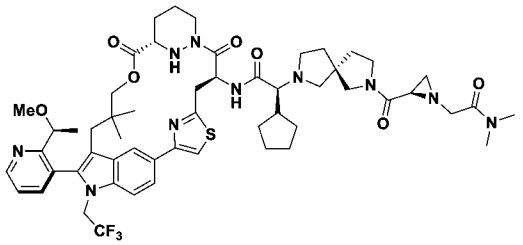
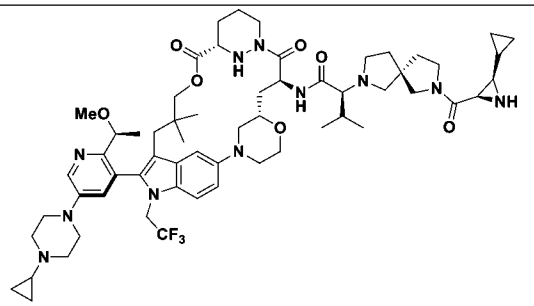
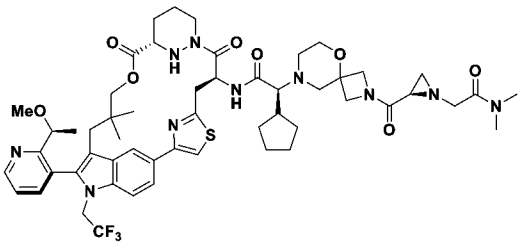
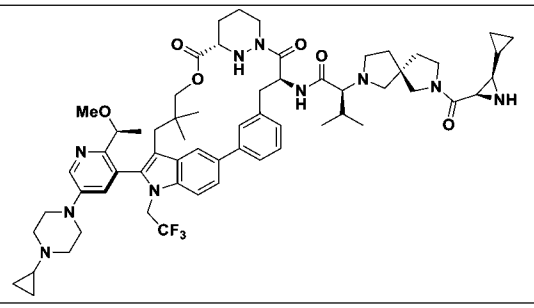
| | | | |
|---|---|---|---|
| FB26 |  | FB86 |  |
| FB27 |  | FB87 |  |
| FB28 |  | FB88 |  |
| FB29 |  | FB89 |  |
| FB30 |  | FB90 |  |
| FB31 |  | FB91 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FB32 |  | FB92 |  |
| FB33 |  | FB93 |  |
| FB34 |  | FB94 |  |
| FB35 |  | FB95 |  |
| FB36 |  | FB96 |  |
| FB37 |  | FB97 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FB38 |  | FB98 |  |
| FB39 |  | FB99 |  |
| FB40 |  | FB100 |  |
| FB41 |  | FB101 |  |
| FB42 |  | FB102 |  |
| FB43 |  | FB103 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FB44 |  | FB104 |  |
| FB45 |  | FB105 |  |
| FB46 |  | FB106 |  |
| FB47 |  | FB107 |  |
| FB48 |  | FB108 |  |
| FB49 |  | FB109 |  |

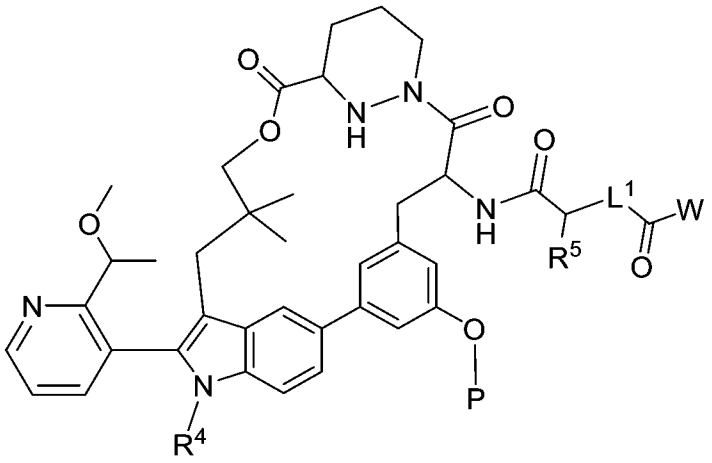
| | | | |
|---|---|---|---|
| FB50 |  | FB110 |  |
| FB51 |  | FB111 |  |
| FB52 |  | FB112 |  |
| FB53 |  | FB113 |  |
| FB54 |  | FB114 |  |
| FB55 |  | FB115 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FB56 |  | FB116 |  |
| FB57 |  | FB117 |  |
| FB58 |  | FB118 |  |
| FB59 |  | FB119 |  |
| FB60 |  | | |

【0559】　應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

【0560】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為式 FIII 化合物或其醫藥學上可

接受之鹽：



式 FIII，

其中 P 為-(CO)$R^9$、-(PO)$(OH)_2$或-Si$(R^{10})_3$；

W 為交聯基團，其包含氮雜環丙烷、環氧基、碳化二亞胺、噁唑啉、噻唑啉、氯乙基脲、氯乙基硫脲、胺基甲酸氯乙酯、硫代胺基甲酸氯乙酯、三氟甲基酮、硼酸、硼酸酯、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、異 EEDQ 或其他 EEDQ 衍生物、噁唑鎓或烯糖；

$L^1$為視情況經取代之 3 員至 9 員伸雜環烷基或視情況經取代之 $C_2$-$C_4$伸雜烷基；

$R^4$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基；

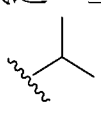
$R^5$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基；

$R^9$為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基或視情況經取代之 $C_1$-$C_3$雜烷基；且

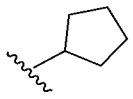
每一 $R^{10}$獨立地為視情況經取代之 $C_1$-$C_3$烷基。

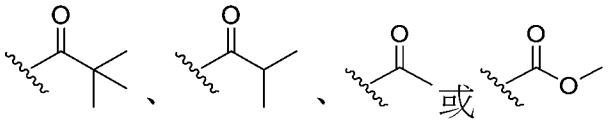
【0561】　在一些實施例中，W 為包含氮雜環丙烷之交聯基團。

【0562】　在式 FIII 或其子式之一些實施例中，$R^4$為： 。

【0563】　在式 FIII 或其子式之一些實施例中，$R^5$為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$烷基。在一些實施例中，$R^5$為：  。

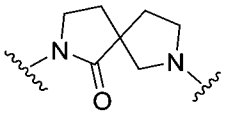
【0564】　在式 FIII 或其子式之一些實施例中，$R^5$為視情況經取代之 3 員至 6

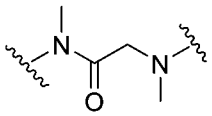
員環烷基。在一些實施例中，$R^5$ 為：  。

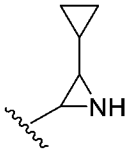
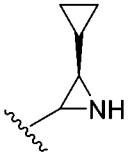
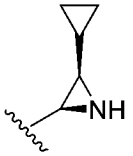
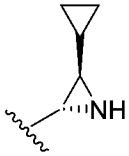
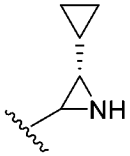
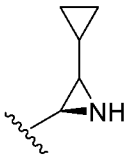
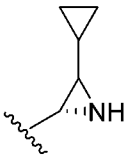
【0565】 在式 FIII 或其子式之一些實施例中，P 為-(CO)$R^9$。在一些實施例中，P 選自：  。

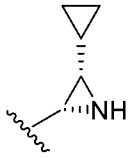
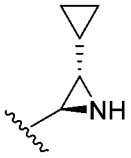
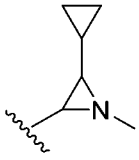
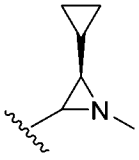
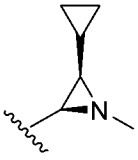
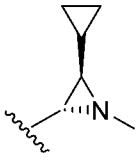
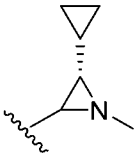
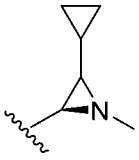
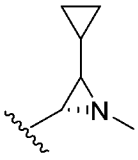
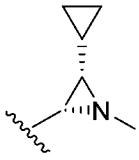
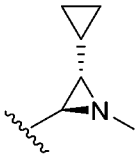
【0566】 在式 FIII 或其子式之一些實施例中，P 為-(PO)$(OH)_2$。

【0567】 在式 FIII 或其子式之一些實施例中，P 為-Si$(R^{10})_3$。在一些實施例中，P 選自： 。

【0568】 在式 FIII 或其子式之一些實施例中，$L^1$ 為 3 員至 9 員伸雜環烷基。在一些實施例中，$L^1$ 為  或其立體異構物：。

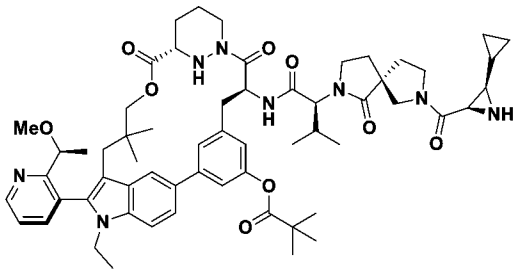
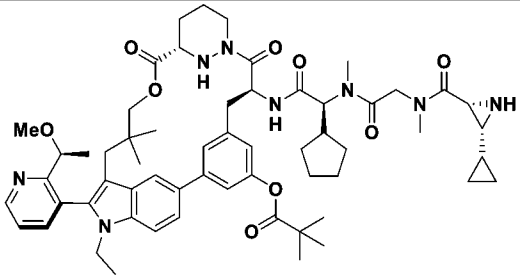
【0569】 在式 FIII 或其子式之一些實施例中，$L^1$ 為視情況經取代之 $C_2$-$C_4$ 伸雜烷基。在一些實施例中，$L^1$ 為：  。

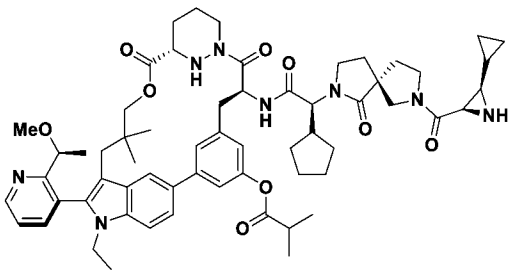
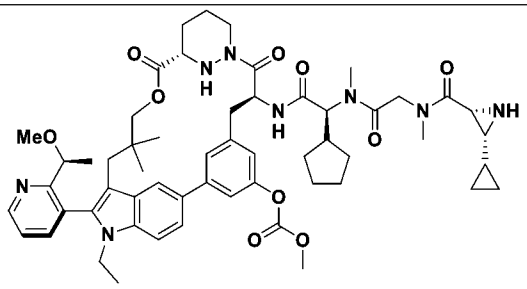
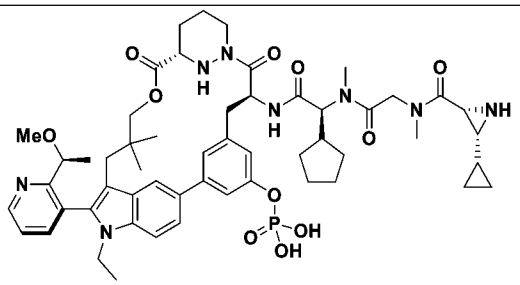
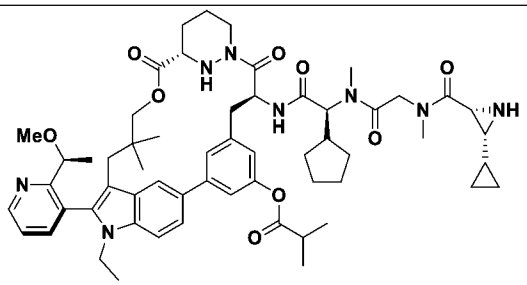
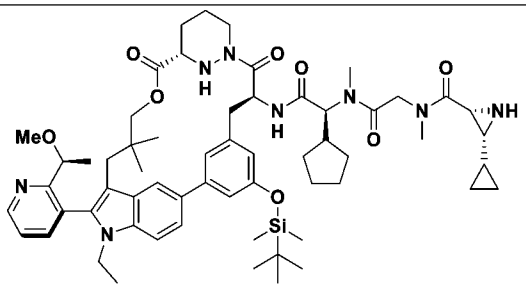
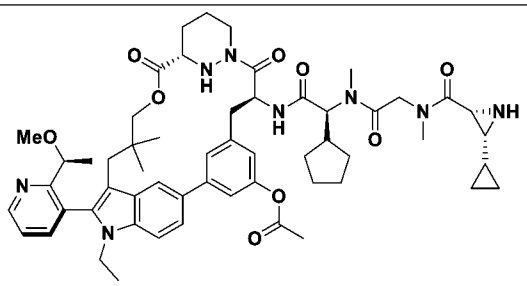
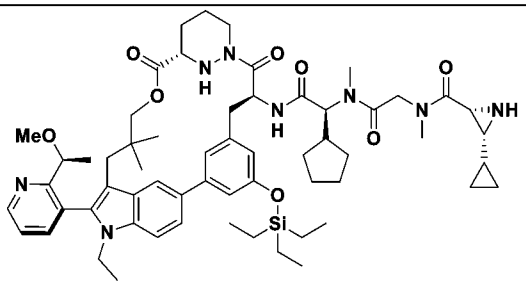
【0570】 在式 FI、式 FIII 或其子式之一些實施例中，W 為視情況經取代之環丙基-氮雜環丙烷基部分。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些

實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為以下或其立體異構物：  。在一些實施例中，W 為：  。在一些實施例中，W 為：  。

【0571】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F3，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F3，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

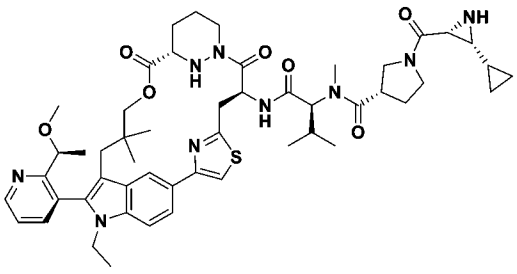
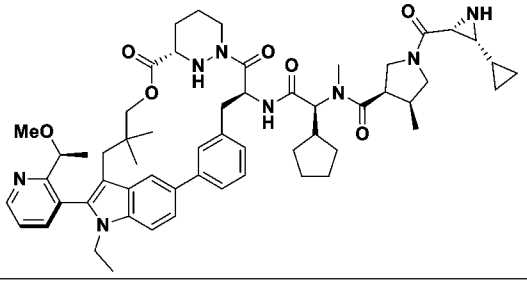
**表 F3. 本發明之某些化合物**

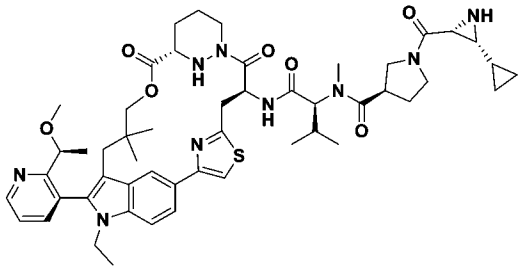
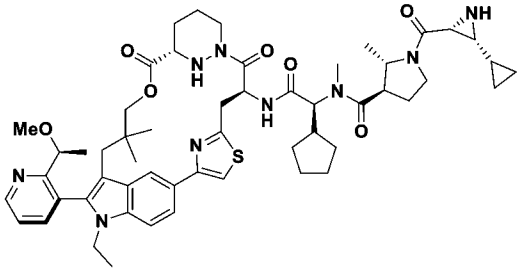
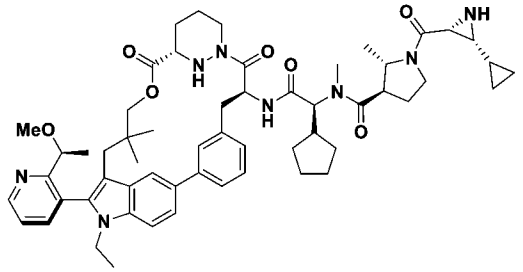
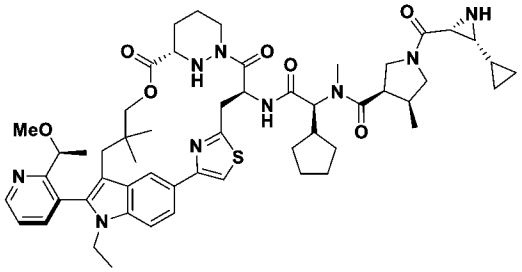
| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FC1 |  | FC6 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FC2 |  | FC7 |  |
| FC3 |  | FC8 |  |
| FC4 |  | FC9 |  |
| FC5 |  | | |

【0572】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 F4 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑選自表 F4，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

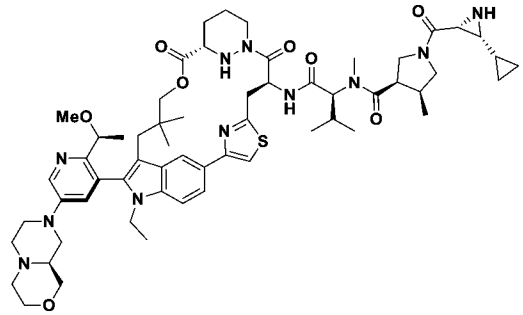
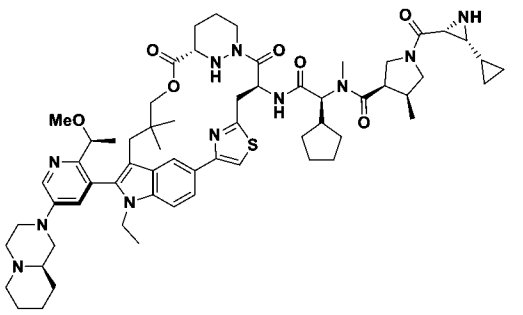
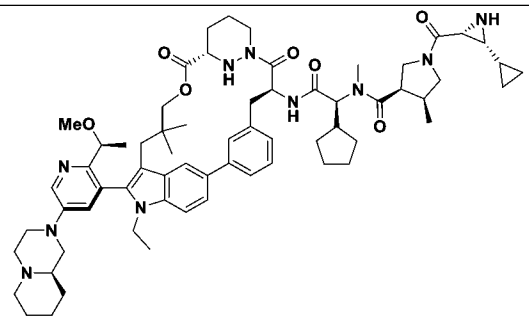
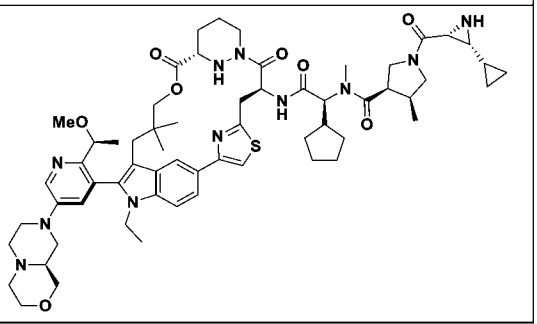
**表 F4：本發明之某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FD1 |  | FD4 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FD2 |  | FD5 |  |
| FD3 |  | FD6 |  |

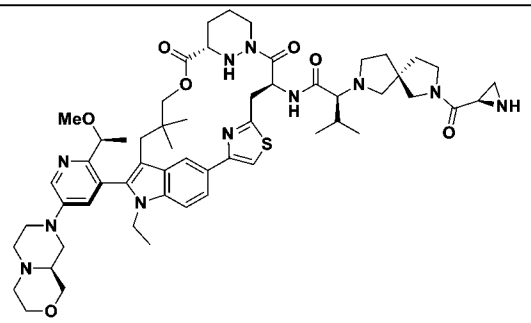
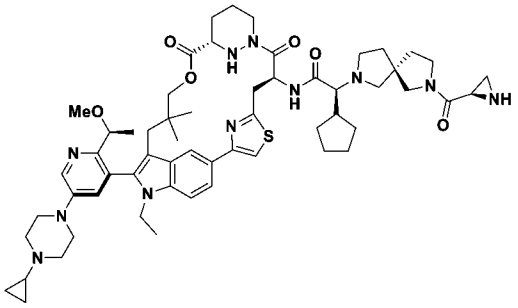
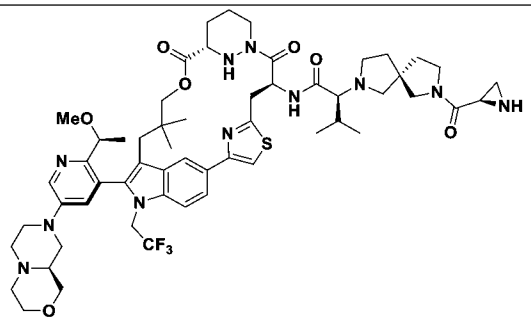
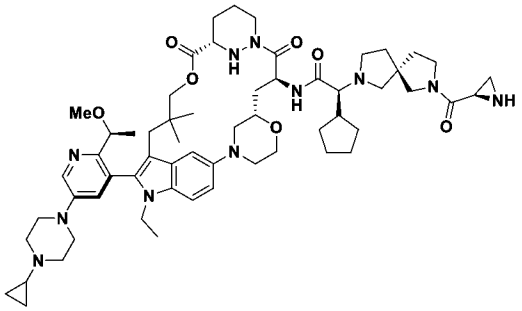
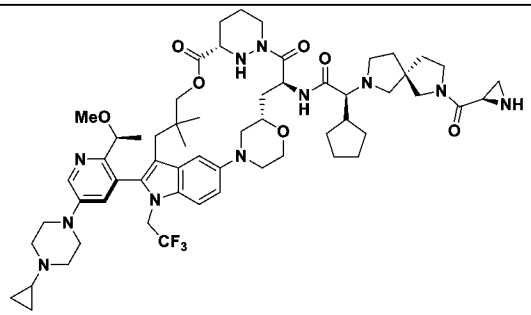
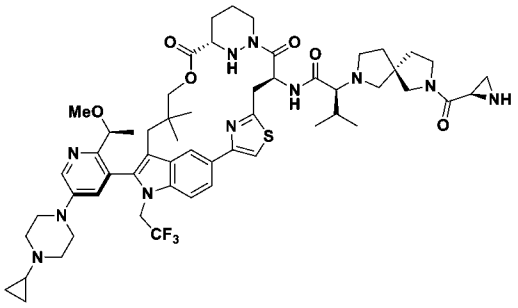
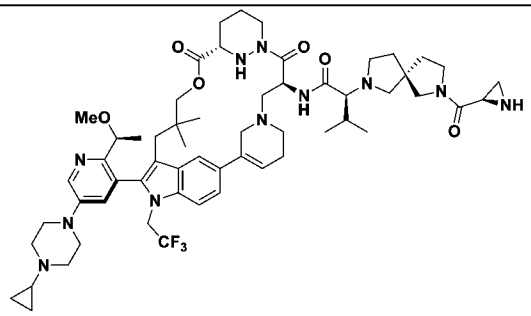
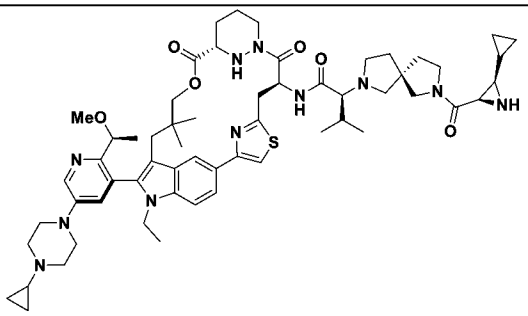
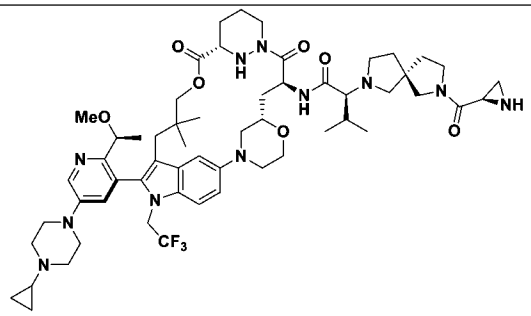
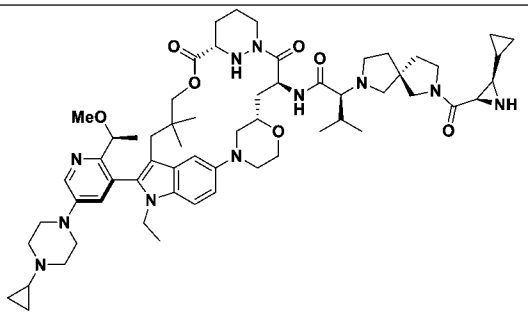
【0573】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為表 F5 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 F5 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

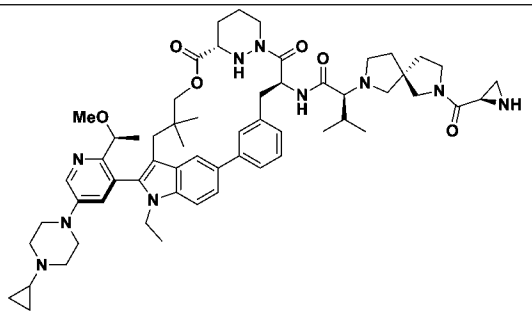
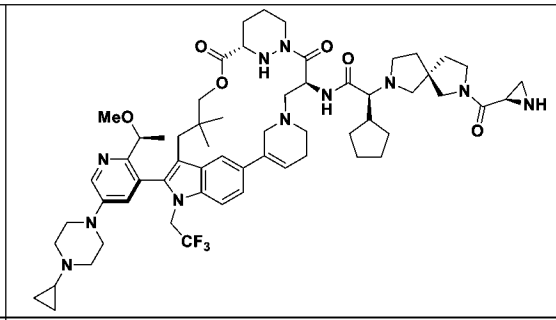
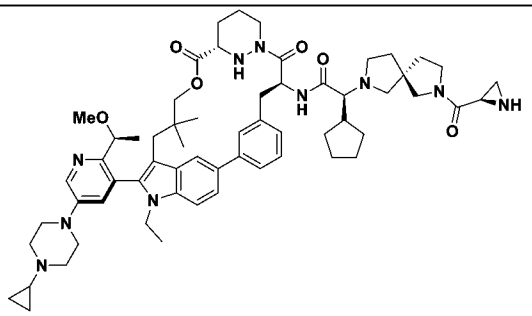
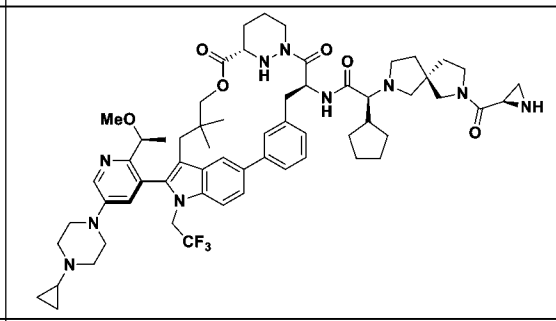
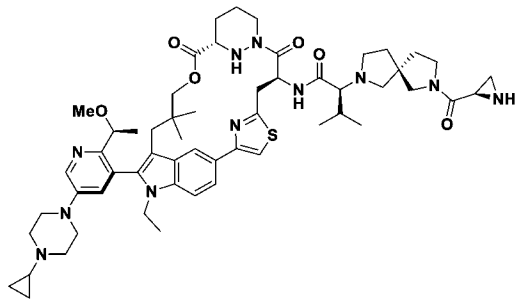
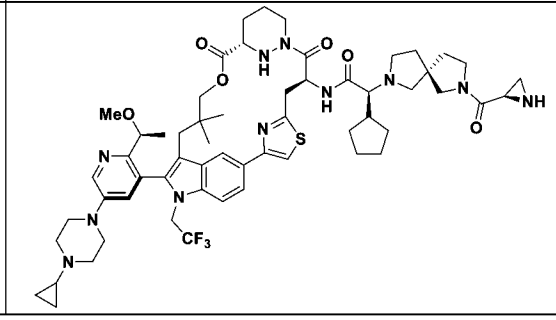
**表 F5：本發明之某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FE1 |  | FE3 |  |
| FE2 |  | FE4 |  |

【0574】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 F6 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選自表 F6 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或阻轉異構物。

**表 F6. 本發明之某些化合物**

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| FF 1 |  | FF 9 |  |
| FF 2 |  | FF 10 |  |
| FF 3 |  | FF 11 |  |
| FF 4 |  | FF 12 |  |
| FF 5 |  | FF 13 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| FF 6 |  | FF 14 |  |
| FF 7 |  | FF 15 |  |
| FF 8 |  | FF 16 |  |

*假定氮雜環丙烷碳之立體化學。

【0575】 應注意，一些化合物中之鍵以平直線或楔形線顯示。在一些情況下，立體異構物之相對立體化學已確定；在一些情況下，絕對立體化學已確定。在一些情況下，單個實例編號對應於立體異構物之混合物。本發明考慮上表化合物之所有立體異構物。在特定實施例中，考慮上表化合物之阻轉異構物。

【0576】 在式 FI 或其子式或式 FIII 或其子式之一些實施例中，W 為結合至有機部分之交聯基團，該有機部分為 Ras 結合部分，亦即 RBM-W，其中在 RBM-W 化合物與 Ras 蛋白接觸後，該 RBM-W 結合至該 Ras 蛋白以形成結合物。舉例而言，RBM-W 化合物之 W 部分可與 Ras 蛋白之胺基酸結合(例如交聯)，以形成結合物。在一些實施例中，Ras 結合部分為 K-Ras 結合部分。在一些實施例中，K-Ras 結合部分結合至 K-Ras 蛋白之 K-Ras Switch-II 結合口袋之殘基。在一些實施例中，Ras 結合部分為 H-Ras 結合部分，其結合至 H-Ras 蛋白之 H-Ras Switch-

II 結合口袋之殘基。在一些實施例中，Ras 結合部分為 N-Ras 結合部分，其結合至 N-Ras 蛋白之 N-Ras Switch-II 結合口袋之殘基。RBM-W 化合物之 W 可包含本文所闡述之任何 W。Ras 結合部分之分子量通常低於 1200 Da。關於 Ras 蛋白結構域之闡述，參見(例如) Johnson 等人，292:12981-12993 (2017)，其係以引用的方式併入本文中。

【0577】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為前藥或用作前藥，諸如就向細胞或向有需要之個體投與而言。

【0578】　亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0579】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係以結合物或其鹽之形式提供，其包含式 FIV 之結構：

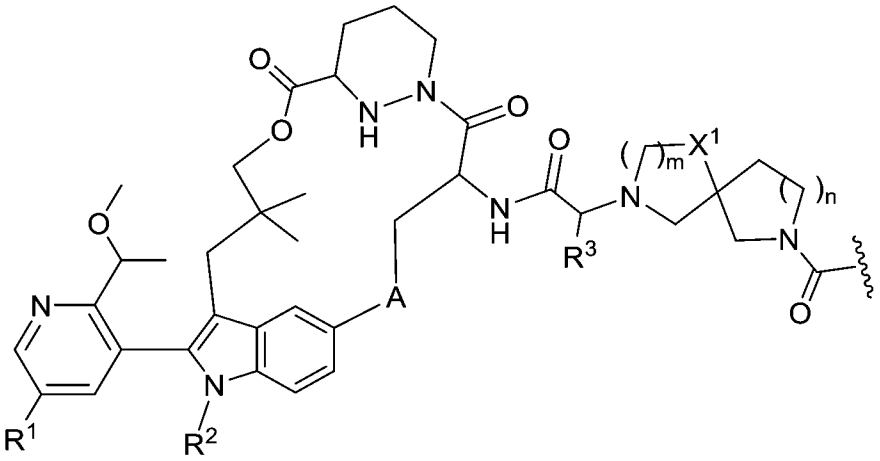
$$M\text{-}L^2\text{-}P^1$$

式 FIV

其中 $L^2$ 為連接體；

$P^1$ 為單價有機部分；且

M 具有式 FV 之結構：



式 FV，

其中 A 為視情況經取代之 3 員至 6 員伸雜環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員

伸環烷基、視情況經取代之 6 員伸芳基或視情況經取代之 5 員至 10 員伸雜芳基；

$X^1$ 為 $CH_2$ 或 O；

m 為 1 或 2；

n 為 0 或 1；

$R^1$ 為氫或視情況經取代之 3 員至 10 員雜環烷基；

$R^2$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基；且

$R^3$ 為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基或視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基。

【0580】 在式 FIV 結合物之一些實施例中，單價有機部分為蛋白質。在一些實施例中，蛋白質為 Ras 蛋白。在一些實施例中，Ras 蛋白為 K-Ras G12D 或 K-Ras G13D。在本發明之結合物之一些實施例中，連接體 $L^2$ 經由與單價有機部分之胺基酸殘基的羧基之鍵而結合至單價有機部分。

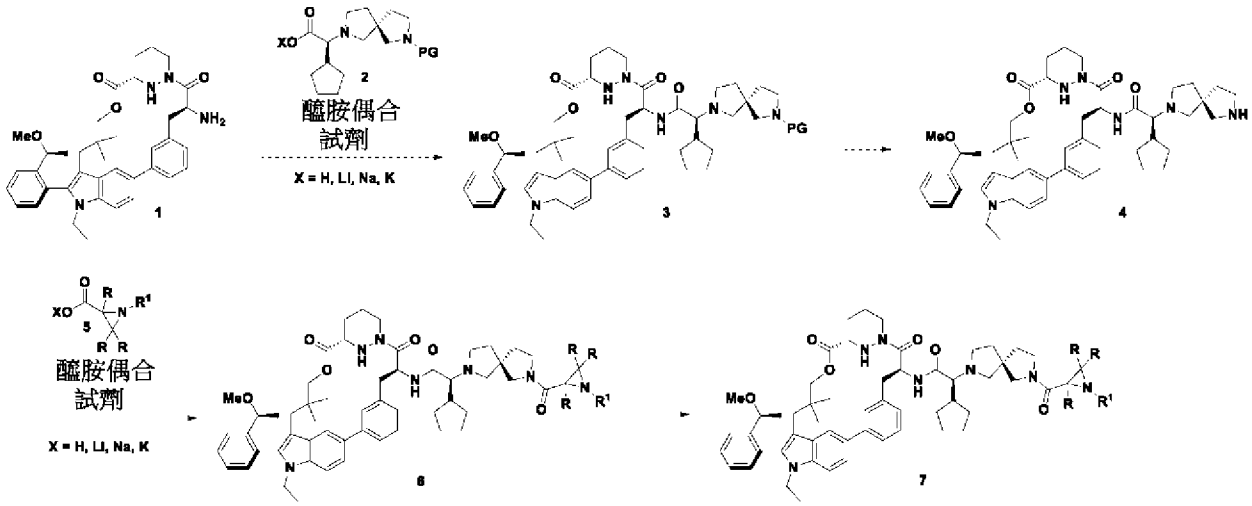
【0581】 關於本發明之 RAS(ON)抑制劑，一種立體異構物可展現出優於另一立體異構物之抑制。舉例而言，一種阻轉異構物可展現出抑制，而另一阻轉異構物可展現極少之抑制或無抑制。

【0582】 本文所闡述之式 FI 或其子式或式 FIII 或其子式之 RAS(ON)抑制劑可由市售起始材料製得或使用已知之有機、無機或酶製程合成。

【0583】 RAS(ON)抑制劑可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，本發明之化合物可使用以下方案中所闡述之方法，以及合成有機化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解的關於該等方法之變化形式來合成。該等方法包括(但不限於)下文方案中所闡述之彼等方法。

【0584】 本文中表 F1、表 F2、表 F3、表 F4 及表 F6 之化合物係使用本文所揭示之方法製備，或使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。表 F5 之化合物可使用本文所揭示之方法製備，或可使用本文所揭示之方法結合熟習此項技術者之知識製備。

**方案 F1.** 含氮雜環丙烷大環之一般合成




【0585】　如方案 F1 中所示，此類型之化合物可藉由以下來製備：使適當胺(**1**)與含羧酸之經保護胺(**2**)在標準醯胺偶合試劑存在下反應以得到 **3**，之後使胺去保護以產生 **4**。使氮雜環丙烷羧酸酯(**5**)在標準醯胺偶合試劑存在下偶合得到 **6**。若 $R^1$ 為保護基團，則去保護得到最終化合物(**7**)。

【0586】　在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係由 WO 2020132597 中之式描述之化合物，諸如其中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其中之圖 1 或其醫藥學上可接受之鹽。

【0587】　不受理論束縛，本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑與 Ras 及伴護蛋白(例如親環素 A)之間的共價及非共價相互作用二者均可促成對 Ras 活性之抑制。在一些實施例中，本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑與 Ras 蛋白之側鏈(例如在突變型 Ras 蛋白 12 位或 13 位處之半胱胺酸的硫氫基側鏈)形成共價加合物。亦可與 Ras 之其他側鏈形成共價加合物。另外或替代地，非共價相互作用可起作用：例如，凡得瓦(van der Waals)相互作用、疏水相互作用、親水相互作用及氫鍵相互作用以及其組合可促成本發明化合物形成複合物並充當 Ras 抑制劑之能力。因此，本文所闡述之 RAS(ON)抑制劑可抑制多種 Ras 蛋白(例如 K-Ras、N-Ras、H-Ras 及其在 12 位、13 位及 61 位處之突變體，諸如 G12C、G12D、G12V、G12S、G13C、

G13D 及 Q61L，以及本文所闡述之其他突變體)。

【0588】 確定共價加合物形成之方法為此項技術中所已知，且闡述於(例如) WO 2021/091982 及 WO 2021/091967 中。

***RAS(OFF)抑制劑***

【0589】 本文提供 RAS(OFF)抑制劑，且其為熟習此項技術者所已知。RAS(OFF)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) RAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制劑(例如選擇性超過 RAS 之 GTP 結合型活性態)。對 RAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制包括(例如)藉由抑制 GDP 交換成 GTP 而隔離非活性態，藉此抑制 RAS 採用活性構形。在某些實施例中，RAS(OFF)抑制劑亦可結合或抑制 RAS 之 GTP 結合型活性態(例如親和力或抑制常數低於對 RAS 之 GDP 結合型非活性態之親和力或抑制常數)。

【0590】 在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 RAS 具有選擇性：G12、G13、Q61 或其組合。在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 RAS 具有選擇性：G12C、G12D、G12V、G13C、G13D、Q61L 或其組合。在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑對包括 G12C 或 G12D 胺基酸取代之 RAS 具有選擇性。

【0591】 在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑係 KRAS(OFF)抑制劑，其中 KRAS(OFF)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) KRAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制劑(例如選擇性超過 KRAS 之 GTP 結合型活性態)。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 KRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、A146、K117、L19、Q22、V14、A59 或其組合。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 KRAS 具有選擇性：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、

G13R、G12L、G13V 或其組合。

【0592】 在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑係 NRAS(OFF)抑制劑，其中 NRAS(OFF)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) NRAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制劑(例如選擇性超過 NRAS 之 GTP 結合型活性態)。在一些實施例中，NRAS(OFF)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、P185、A146、G60、A59、E132、E49、T50 或其組合。在一些實施例中，NRAS(OFF)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V、A59T 或其組合。

【0593】 在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑係 HRAS(OFF)抑制劑，其中 HRAS(OFF)抑制劑係指靶向(亦即選擇性地結合或抑制) HRAS 之 GDP 結合型非活性態之抑制劑(例如選擇性超過 HRAS 之 GTP 結合型活性態)。在一些實施例中，HRAS(OFF)抑制劑對在以下各處包括胺基酸取代之 HRAS 具有選擇性：G12、G13、Q61、K117、A59、A18、D119、A66、A146 或其組合。在一些實施例中，HRAS(OFF)抑制劑對包括選自以下之胺基酸取代之 NRAS 具有選擇性：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N、G12R 或其組合。

【0594】 在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑係在以下專利公開案中之任一者中所揭示之化合物：WO 2022095960、WO 2022098625、WO 2022093856、WO 2022089219、WO 2022087624、WO 2022 087375、WO 2022087371、WO 2022083616、WO 2022083569、WO 2022081655、WO 2022076917、WO 2022072783、WO 2022066805、WO 2022066646、WO 2022063297、WO

2022061251、WO 2022056307、WO 2022052895、WO 2022048545、WO 2022047093、WO 2022042630、WO 2022040469、WO 2022037631、WO 2022037560、WO 2022031678、WO 2022028492、WO 2022028346、WO 2022026726、WO 2022026723、WO 2022015375、WO 2022002102、WO 2022002018、WO 2021259331、WO 2021257828、WO 2021252339、WO 2021248095、WO 2021248090、WO 2021248083、WO 2021248082、WO 2021248079、WO 2021248055、WO 2021245051、WO 2021244603、WO 2021239058、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021219090、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、2021173923、WO 2021169990、WO 2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO 2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO 2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO 2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO 2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO 2021121367、WO 2021121330、WO 2021088458、WO 2021086833、WO 2021085653、WO 2021084765、WO 2021081212、WO 2021058018、WO 2021057832、WO 2021055728、WO 2021031952、WO 2021027911、WO 2021023247、WO 2020259513、WO 2020259432、WO 2020234103、WO 2020233592、WO 2020216190、WO 2020178282、WO 2020146613、WO 2020118066、WO 2020113071、WO 2020106647、WO 2020102730、WO 2020101736、WO 2020097537、WO 2020086739、WO 2020081282、WO 2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO

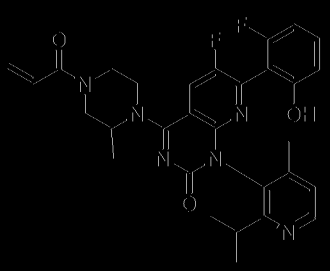
2020028706、WO 2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO 2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO 2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO 2018218070、WO 2018218071、WO 2018218069、WO 2018217651、WO 2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO 2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO 2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO 2017201161、WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO 2017058807、WO 2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO 2017058792、WO 2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO 2016168540、WO 2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO 2014152588、WO 2014143659、WO 2013155223、CN 114437084、CN 114195788、CN 114437107、CN 114409653、CN 114380827、CN 114195804、CN 114057776、CN 114057744、CN 114057743、CN 113999226、CN 113980032、CN 113980014、CN 113960193、CN 113929676、CN 113754653、CN 113683616、CN 113563323、CN 113527299、CN 113527294、CN 113527293、CN 113493440、CN 113429405、CN 113248521、CN 113321654、CN 113087700、CN 113024544、CN 113004269、CN 112920183、CN 112778284、CN 112390818、CN 112390788、CN 112300196、CN 112300194、CN 112300173、CN 112225734、CN 112142735、CN 112110918、CN 112094269、CN 112047937及CN 109574871，該等專利公開案中之每一者係以全文引用的方式併入本文中。

【0595】　在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑選自索托拉西布(AMG 510)、阿達格拉西布(MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157 (ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、

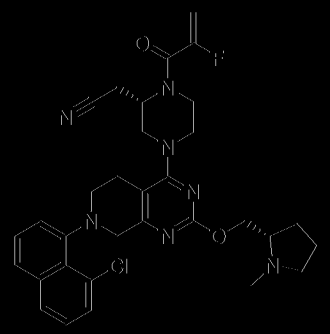
RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351 及 BI1823911。

[0596] 對「AMG 510」、「MRTX849」、「MRTX1257」、「ARS-853」、「ARS-1620」及 GDC-6036 之提及意指以下化合物：

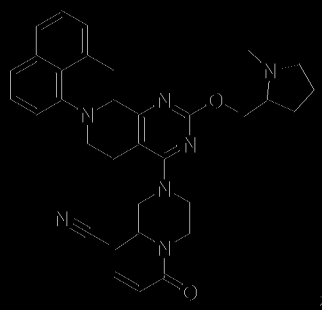
AMG 510:



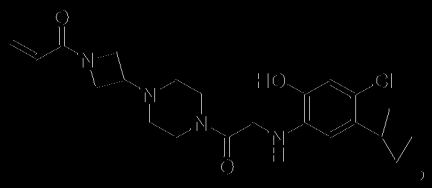
MRTX849:



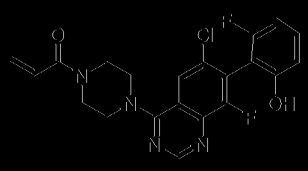
MRTX1257:



ARS-853:



ARS-1620:



GDC-6036:

## 醫藥組合物

[0597] 本揭示案提供醫藥組合物，其包括一或多種 RAS 抑制劑化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

[0598] 在一些實施例中，化合物係以適於在治療方案中投與之單位劑量存在於醫藥組合物中，該化合物當投與給相關群體時顯示出統計顯著的益成預

定治療效應之可能性。在一些實施例中，醫藥組合物可特定地調配成以固體或液體形式投與，包括適於以下方式投與者：經口投與，例如藥水(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如旨在經頰、舌下及全身吸收者)、大丸劑、粉末、顆粒、供施加至舌部之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射，如例如無菌溶液或懸浮液，或持續釋放調配物；表面施加，例如施加至皮膚、肺或口腔之乳霜、軟膏劑或控制釋放貼劑或噴霧；陰道內或直腸內，例如子宮托、乳霜或泡沫劑；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及投與至其他黏膜表面。

【0599】　除非明確地說明相反情形，否則本文所闡述之化合物無論是否明確地說明，均可以鹽形式、例如以醫藥學上可接受之鹽形式提供或使用。

【0600】　本揭示案之化合物可具有可離子化基團，由此能夠製備成醫藥學上可接受之鹽形式。該等鹽可為涉及無機酸或有機酸之酸加成鹽，或在本揭示案之化合物呈酸形式之情形下，該等鹽可由無機鹼或有機鹼製備。在一些實施例中，該等化合物係製備為醫藥學上可接受之鹽形式或以醫藥學上可接受之鹽形式使用，該等醫藥學上可接受之鹽形式係作為醫藥學上可接受之酸或鹼之加成產物製備。適宜醫藥學上可接受之酸及鹼為此項技術中所熟知，諸如鹽酸、硫酸、氫溴酸、乙酸、乳酸、檸檬酸或酒石酸，用於形成酸加成鹽；及氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銨、咖啡因、各種胺及諸如此類，用於形成鹼鹽。用於製備適當鹽之方法係此項技術中公認的。

【0601】　代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-視情況經取代之羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、

菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類，以及無毒銨、四級銨及胺陽離子，包括(但不限於)銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺及諸如此類。

【0602】　為用作個體之治療，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可調配為醫藥組合物或獸醫學組合物形式。取決於欲治療之個體、投與模式及所期望之治療類型，例如預防、防治或治療，該等化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以與該等參數相符之方式調配。此等技術之彙總可參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，*第21版*，Lippincott Williams & Wilkins, (2005)；及 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，編輯 J. Swarbrick 及 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York，其各自係以引用的方式併入本文中。

【0603】　組合物可分別根據習用混合、製粒或包覆方法製備，且本發明之醫藥組合物以重量或體積計可含有約 0.1%至約 99%、約 5%至約 90%或約 1%至約 20%之本揭示案化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以重量計可以佔組合物(諸如醫藥組合物)之總重量總計 1%-95%之量存在。

【0604】　組合物可以適於以下投與之劑型提供：關節內、經口、非經腸(例如靜脈內、肌內)、經直腸、經皮膚、皮下、經表面、經皮、舌下、經鼻、經陰道、囊泡內、尿道內、鞘內、硬膜外、經耳或眼投與，或藉由注射、吸入或與鼻、泌尿生殖器、生殖器或口腔黏膜直接接觸。因此，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、丸劑、粉末、顆粒、懸浮液、乳液、溶液、凝膠(包括水凝膠)、糊劑、軟膏劑、乳霜、硬膏劑、藥水、滲透遞送裝置、栓劑、灌腸劑、可注射劑、植入物、噴霧、

適於離子電滲遞送之製劑或氣溶膠。該等組合物可根據習用醫藥實踐調配。

【0605】 調配物可以適於全身投與或者表面或局部投與之方式製備。全身調配物包括經設計用於注射(例如肌內、靜脈內或皮下注射)之彼等調配物，或可經製備用於經皮、經黏膜或經口投與。調配物一般將包括稀釋劑，以及在一些情形下，包括佐劑、緩衝劑、防腐劑及諸如此類。化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可以脂質體組合物或以微乳液形式投與。

【0606】 對於注射，可將調配物製備為習用形式，如液體溶液或懸浮液，或適於在注射之前於液體中製備為溶液或懸浮液之固體形式，或乳液形式。適宜賦形劑包括(例如)水、鹽水、右旋糖、甘油及諸如此類。此等組合物亦可含有一定量之無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH 緩衝劑及諸如此類，諸如乙酸鈉、去水山梨醇單月桂酸酯等等。

【0607】 亦已設計出各種持續釋放藥物系統。例如，參見美國專利第 5,624,677 號。

【0608】 全身投與亦可包括相對無創之方法，諸如使用栓劑、經皮貼劑、經黏膜遞送及鼻內投與。經口投與亦適於本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。如此項技術中應理解，適宜形式包括糖漿、膠囊及錠劑。

【0609】 如本文所闡述之每一化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以此項技術中已知之多種方式調配。舉例而言，組合療法中之第一劑及第二劑可一起或分開調配。本文闡述組合療法之其他模式。

【0610】 個別或分開調配之劑可一起包裝為套組形式。非限制性實例包括(但不限於)含有例如兩粒丸劑、一粒丸劑及粉末、栓劑及在小瓶中之液體、兩種表面乳霜等的套組。該套組可包括有助於將單位劑量投與給個體的視情況選用之組件，諸如用於重構粉末形式之小瓶、注射用注射器、定製 IV 遞送系統、吸入器等。另外，單位劑量套組可含有關於該等組合物之製備及投與之說明書。該套

組可製造為用於一名個體之一次性單位劑量、用於特定個體之多次使用(在恆定劑量下，或其中個別化合物或其醫藥學上可接受之鹽的效能可隨療法進展而變化)；或該套組可含有適於向多名個體投與之多次劑量(「散裝包裝」)。該等套組組件可組裝於紙盒、泡罩包裝、瓶、管及諸如此類中。

【0611】　供經口使用之調配物包括含活性成分與無毒醫藥學上可接受之賦形劑之混合物的錠劑。該等賦形劑可為例如惰性稀釋劑或填充劑(例如蔗糖、山梨醇、糖、甘露醇、微晶纖維素、包括馬鈴薯澱粉之澱粉、碳酸鈣、氯化鈉、乳糖、磷酸鈣、硫酸鈣或磷酸鈉)；製粒劑及崩解劑(例如纖維素衍生物，包括微晶纖維素、包括馬鈴薯澱粉之澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸鹽或海藻酸)；黏合劑(例如蔗糖、葡萄糖、山梨醇、阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鈉、明膠、澱粉、預膠化澱粉、微晶纖維素、矽酸鎂鋁、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、視情況經取代之羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮或聚乙二醇)；及潤滑劑、助流劑及抗黏著劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、二氧化矽、氫化植物油或滑石)。其他醫藥學上可接受之賦形劑可為著色劑、調味劑、塑化劑、保濕劑、緩衝劑及諸如此類。

【0612】　兩種或更多種化合物可一起混合於錠劑、膠囊或其他媒劑中，或可隔開。在一個實例中，第一化合物含於錠劑之內側上，且第二化合物係在外側上，使得該第二化合物之絕大部分在第一化合物釋放之前釋放。

【0613】　供經口使用之調配物亦可以可咀嚼錠劑形式提供，或以硬明膠膠囊形式提供，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如馬鈴薯澱粉、乳糖、微晶纖維素、碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土(kaolin))混合；或以軟明膠膠囊形式提供，其中活性成分與水或油介質，例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合。粉末、顆粒及團粒可使用以上關於錠劑及膠囊所提及之成分，以習用方式使用例如混合器、流化床裝置或噴霧乾燥設備製備。

【0614】 溶出或擴散控制性釋放可藉由適當地包覆化合物之錠劑、膠囊、團粒或顆粒狀調配物，或藉由將該化合物或其醫藥學上可接受之鹽併入至適當基質中來達成。控制釋放包衣可包括以上所提及之包覆物質中之一或多者，或例如蟲膠、蜂蠟、糖蠟(glycowax)、蓖麻蠟、巴西棕櫚蠟、硬脂醇、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、乙基纖維素、丙烯酸系樹脂、dl-聚乳酸、乙酸丁酸纖維素、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯啶酮、聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、2-視情況經取代之羥基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯水凝膠、1,3 丁二醇、乙二醇甲基丙烯酸酯或聚乙二醇。在控制釋放基質調配物中，基質材料亦可包括例如水合甲基纖維素、巴西棕櫚蠟及硬脂醇、卡波普(carbopol) 934、聚矽氧、三硬脂酸甘油酯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚乙烯或鹵化氟碳化合物。

【0615】 供經口投與的可併入本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及組合物的液體形式包括水性溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及經諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等食用油調味之乳液，以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0616】 一般而言，當投與給人類時，本揭示案之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽的口服劑量將取決於該化合物之性質，且可容易地由熟習此項技術者確定。劑量可為例如每天約 0.001 mg 至約 2000 mg、每天約 1 mg 至約 1000 mg、每天約 5 mg 至約 500 mg、每天約 100 mg 至約 1500 mg、每天約 500 mg 至約 1500 mg、每天約 500 mg 至約 2000 mg，或其中衍生之任何範圍。

【0617】 在一些實施例中，醫藥組合物可進一步包括具有抗增殖性(例如抗癌)活性之額外化合物。取決於投藥模式，化合物或其醫藥學上可接受之鹽將調配成適宜組合物以便於遞送。組合療法中之每一化合物或其醫藥學上可接受之鹽均可以此項技術中已知之多種方式調配。舉例而言，組合療法中之第一劑及第二劑

可一起或分開調配。合意地，該第一劑及第二劑係一起調配以便同時或接近同時地投與該等劑。

【0618】 應瞭解，本揭示案之化合物及醫藥組合物可經調配且用於組合療法中，亦即，該等化合物及醫藥組合物可與一或多種其他期望治療劑或醫療程序一起調配或在投與該一或多種其他期望治療劑或醫療程序的同時、之前或之後投與。組合方案中欲採用之療法(治療劑或程序)之特定組合應慮及期望治療劑或程序與待達成之期望治療效應之相容性。亦應瞭解，所採用之療法可針對相同病症達成期望效應，或其可達成不同效應(例如控制任何不良效應)。

【0619】 如本文所闡述，組合療法中每一藥物之投與可獨立地為每日一至四次，持續一天至一年，且甚至可持續個體之一生。可能指示長期(chronic/long-term)投與。

**使用方法**

【0620】 在一些實施例中，本揭示案提供一種治療疾病或病症之方法，該疾病或病症以因一或多種 RAS 突變引起的異常 RAS 活性為特徵。在一些實施例中，該疾病或病症為癌症(例如具有一或多種引起異常 RAS 活性之 RAS 突變之癌症)。

【0621】 如本文所闡述，經 RAS(OFF)抑制劑治療之癌細胞可能產生抗性，例如經由獲取一或多個使 RAS(OFF)抑制劑不太有效或無效之突變。本揭示案至少部分地基於以下觀察結果：對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性之一些癌症對 RAS(ON)抑制劑治療仍有反應。因此，在癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性之情形下，向患有癌症之個體投與 RAS(ON)抑制劑可減緩或停止致癌信號傳導或疾病進展。另外，投與 RAS(ON)抑制劑(例如與 RAS(OFF)抑制劑組合投與)可防止獲取一或多個賦予對 RAS(OFF)抑制劑之抗性之 RAS 突變。另外，本文所揭示之化合物可為未接受 RAS(OFF)療法之患者提供臨床益處。

【0622】　因此，本揭示案提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與治療有效量的本文所闡述之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括本文所闡述之一或多種化合物或其鹽之醫藥組合物。

【0623】　本揭示案亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其中該癌症包括 RAS 突變且該癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療具有抗性，該方法包括向該個體投與 RAS(ON)抑制劑。

【0624】　在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與 RAS(OFF)抑制劑(例如將 RAS(OFF)抑制劑與 RAS(ON)抑制劑組合投與給個體)。RAS(ON)抑制劑及 RAS(OFF)抑制劑可同時或依序投與。RAS(ON)抑制劑及 RAS(OFF)抑制劑可作為單一調配物或以分開的調配物投與。在一些實施例中，在第一時間段內投與 RAS(OFF)抑制劑；且在第二時間段內投與 RAS(ON)抑制劑，其中該第一時間段與該第二時間段不重疊，且該第一時間段係在該第二時間段之前。在一些實施例中，在第一時間段內投與 RAS(OFF)抑制劑；且在第二時間段內投與 RAS(OFF)抑制劑及 RAS(ON)抑制劑，其中該第一時間段與該第二時間段不重疊，且該第一時間段係在該第二時間段之前。在一些實施例中，第一時間段係足以獲取賦予對 RAS(OFF)抑制劑治療之抗性的突變(例如 RAS 突變)之時間段。在一些實施例中，第一時間段介於一週與一個月之間、介於一週與六個月之間、介於一週與一年之間、介於一個月與六個月之間、介於一個月與一年之間、介於一個月與兩年之間、介於一個月與五年之間、至少一週、至少一個月、至少六個月或至少一年。在一些實施例中，第二時間段介於一週與一個月之間、介於一週與六個月之間、介於一週與一年之間、介於一個月與六個月之間、介於一個月與一年之間、介於一個月與兩年之間、介於一個月與五年之間、至少一週、至少一個月、至少六個月或至少一年。

【0625】　在一些實施例中，個體之癌症在投與 RAS(OFF)抑制劑後進展(例如，

當在不存在 RAS(ON)抑制劑之情形下向個體投與 RAS(OFF)抑制劑時)。可藉由若干已確立方法中之任一或多者來評估癌症(例如本文所闡述之癌症)之疾病進展。熟習此項技術者可藉由直接觀察來監測個體，以評估該個體所展現出之症狀如何因應於治療(例如本文所揭示之治療方法)而變化(例如症狀減少或不存在)。亦可藉由 MRI、CT 掃描或 PET 分析來檢查個體，以確定腫瘤是否已轉移或腫瘤大小是否已發生變化(例如因應於治療(例如本文所闡述之治療方法)而減小)。視情況，可經由生檢或手術自個體中提取細胞，或可自個體之血液中分離腫瘤 DNA，且可進行定量生物化學分析以評價相對癌症負擔且確定可能涉及抗性之特定突變之存在或出現。基於該等分析之結果，熟習此項技術者可在隨後幾輪之治療中開處出更高/更低之劑量或更高/更低頻率之治療投用。

【0626】　在一些實施例中，個體已經 RAS(OFF)抑制劑治療(例如，個體先前已經 RAS(OFF)抑制劑治療，例如在投與 RAS(ON)抑制劑之前)。在一些實施例中，個體已獲得對 RAS(OFF)抑制劑之抗性(例如，已獲得賦予對 RAS(OFF)抑制劑之抗性之突變，例如在投與 RAS(ON)抑制劑之前)。

【0627】　在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、闌尾癌、黑色素瘤、急性骨髓樣白血病、小腸癌、壺腹癌、生殖細胞癌、子宮頸癌、原發起源不明癌、子宮內膜癌、食管胃癌、GI 神經內分泌癌、卵巢癌、性索基質瘤癌、肝膽管癌或膀胱癌。在一些實施例中，癌症為闌尾癌、子宮內膜癌或黑色素瘤。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌。

【0628】　在一些實施例中，本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、包括此等化合物或鹽之醫藥組合物及本文所提供之方法可用於治療眾多種癌症，包括腫瘤，諸如肺癌、前列腺癌、乳癌、腦癌、皮膚癌、子宮頸癌、睪丸癌等。更具體而言，可藉由本揭示案之化合物或其鹽、包括此等化合物或鹽之醫藥組合

物以及方法治療之癌症包括(但不限於)諸如以下等腫瘤類型：星形細胞、乳房、子宮頸、結腸直腸、子宮內膜、食管、胃、頭頸部、肝細胞、喉、肺、口腔、卵巢、前列腺及甲狀腺癌及肉瘤。其他癌症包括例如：

心臟，例如：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；

肺，例如：支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤、間皮瘤；

胃腸，例如：食管(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌、胰島瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤(vipoma))、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)；

泌尿生殖道，例如：腎(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)(腎母細胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；

肝，例如：肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；

膽道，例如：膽囊癌、壺腹癌、膽管癌；

骨，例如：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；

神經系統，例如：顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃色瘤、畸形性骨炎)、腦脊膜

(腦脊髓膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、多形性膠質母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、1 型神經纖維瘤病、腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；

婦科，例如：子宮(子宮內膜癌、子宮癌、子宮體內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、子宮頸癌前非典型性增生)、卵巢(卵巢癌(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌)、顆粒-卵泡膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)；

造血系統，例如：血液(骨髓樣白血病(急性及慢性)、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病(例如骨髓纖維化及骨髓增生性贅瘤)、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)；

皮膚，例如：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤、牛皮癬；及

腎上腺，例如：神經母細胞瘤。

【0629】　在一些實施例中，癌症包括 RAS 突變，諸如本文所闡述之 RAS 突變。在一些實施例中，突變選自：

1. 以下 KRAS 突變體：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L 或 G13V，及其組合；

2. 以下 HRAS 突變體：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、

G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N 或 G12R，及其組合；以及

3. 以下 NRAS 突變體：Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V 或 A59T，及其組合；

或前述中任一者之組合。在一些實施例中，癌症包括選自由 G12C、G12D、G13C、G12V、G13D、G12R、G12S、Q61H、Q61K 及 Q61L 組成之群的 KRAS 突變。在一些實施例中，癌症包括選自由 G12C、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P 及 Q61R 組成之群的 NRAS 突變。在一些實施例中，癌症包括選自由 Q61H 及 Q61L 組成之群的 HRAS 突變。在一些實施例中，癌症包括選自由 G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V 及 G13V 組成之群的 RAS 突變。在一些實施例中，癌症包括至少兩個選自由 G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V 及 G13V 組成之群的 RAS 突變。在一些實施例中，本揭示案之化合物抑制一種以上 RAS 突變體。舉例而言，化合物可抑制 KRAS G12C 及 KRAS G13C 二者。化合物可抑制 NRAS G12C 及 KRAS G12C 二者。在一些實施例中，化合物可抑制 KRAS G12C 及 KRAS G12D 二者。在一些實施例中，化合物可抑制 KRAS G12V 及 KRAS G12C 二者。在一些實施例中，化合物可抑制 KRAS G12V 及 KRAS G12S 二者。在一些實施例中，除一或多種額外 RAS 突變以外，本揭示案之化合物亦抑制 $RAS^{amp}$ (例如 K-、H-或 $NRAS^{amp}$ 及 KRAS G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L 或 G13V；K-、H-或 $NRAS^{amp}$ 及 HRAS Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N 或 G12R；或 K-、H-或 $NRAS^{amp}$ 及 NRAS Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、

G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V 或 A59T)。

【0630】 在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌，且 RAS 突變包括 KRAS 突變，諸如 KRAS G12C、KRAS G12V 或 KRAS G12D。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌，且 RAS 突變包括 KRAS 突變，諸如 KRAS G12C、KRAS G12V 或 KRAS G12D。在一些實施例中，癌症為胰臟癌，且 RAS 突變包括 KRAS 突變，諸如 KRAS G12D 或 KRAS G12V。在一些實施例中，癌症為胰臟癌，且 RAS 突變包括 NRAS 突變，諸如 NRAS G12D。在一些實施例中，癌症為黑色素瘤，且 RAS 突變包括 NRAS 突變，諸如 NRAS Q61R 或 NRAS Q61K。

【0631】 在一些實施例中，癌症包括 RAS 突變及 $STK11^{LOF}$、KEAP1、EPHA5 或 NF1 突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌且包括 KRAS G12C 突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌且包括 KRAS G12C 突變及 $STK11^{LOF}$ 突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌且包括 KRAS G12C 突變及 $STK11^{LOF}$ 突變。在一些實施例中，癌症包括 KRAS G13C RAS 突變及 $STK11^{LOF}$、KEAP1、EPHA5 或 NF1 突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌且包括 KRAS G12D 突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌且包括 KRAS G12V 突變。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌且包括 KRAS G12C 突變。在一些實施例中，癌症為胰臟癌且包括 KRAS G12D 突變。在一些實施例中，癌症為胰臟癌且包括 KRAS G12V 突變。在一些實施例中，癌症為子宮內膜癌且包括 KRAS G12C 突變。在一些實施例中，癌症為胃癌且包括 KRAS G12C 突變。

【0632】 熟習此項技術者已知偵測 KRAS、HRAS 或 NRAS 核苷酸序列中之突變之方法。該等方法包括(但不限於)聚合酶鏈式反應-限制性片段長度多型性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈式反應-單股構形多型性(PCR-SSCP)分析、即時 PCR 分析、PCR 測序、突變等位基因特異性 PCR 擴增(MASA)分析、直接測序、引子

延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、TaqMan 分析、SNP 基因分型分析、高解析度熔解分析及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時 PCR 評估樣品之 G12C KRAS、HRAS 或 NRAS 突變。在即時 PCR 中，使用對 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 突變具有特異性之螢光探針。當存在突變時，該探針結合且偵測到螢光。在一些實施例中，使用 KRAS、HRAS 或 NRAS 基因中特定區域(例如外顯子 2 或外顯子 3)之直接測序方法鑑別 KRAS、HRAS 或 NRAS G12C 突變。此技術將鑑別所測序區域中所有可能的突變。

【0633】　熟習此項技術者已知偵測 KRAS、HRAS 或 NRAS 蛋白中之突變之方法。該等方法包括(但不限於)使用對突變蛋白質具有特異性之結合劑(例如抗體)、蛋白質電泳及西方印漬(Western blotting)以及直接肽測序偵測 KRAS、HRAS 或 NRAS 突變體。其他方法包括 ctDNA 量測(例如 Cescon 等人，Nature Cancer 1:276-290 (2020))，及利用高靈敏度診斷分析(利用 CE-IVD 標記物)，例如如 Domagala 等人，Pol J Pathol 3: 145-164 (2012) (其係以全文引用的方式併入本文中)中所闡述，包括 TheraScreen PCR；AmoyDx；PNAClamp；RealQuality；EntroGen；LightMix；StripAssay；Hybcell plexA；Devyser；Surveyor；Cobas；及 TheraScreen Pyro。例如，亦參見 WO 2020/106640。

【0634】　用於確定腫瘤或癌症是否包括 G12C 或其他 KRAS、HRAS 或 NRAS 突變之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，自患有腫瘤或癌症之個體獲取樣品。在一些實施例中，樣品為新鮮腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為福馬林固定之石蠟包埋樣品。在一些實施例中，樣品為循環性腫瘤細胞(CTC)樣品。在一些實施例中，將樣品處理成細胞溶解物。在一些實施例中，將樣品處理成 DNA 或 RNA。

【0635】　亦提供一種抑制細胞中之 RAS 蛋白之方法，該方法包括使該細胞與有效量的本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。該細胞可為癌細胞。

癌細胞可為本文所闡述之任何類型之癌症。細胞可在活體內或活體外。

**組合療法**

【0636】　本揭示案之方法可包括單獨使用或與一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)組合使用的本揭示案之化合物。

【0637】　特定而言，本揭示案提供治療方法，其包括投與(例如向個體或細胞) RAS(ON)抑制劑與一或多種額外療法(例如本文所闡述之一或多種額外癌症療法)。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係與 RAS(OFF)抑制劑組合投與。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑係與 RAS(OFF)抑制劑及一或多種額外療法(例如本文所闡述之一或多種額外癌症療法)組合投與。

【0638】　如本文所闡述，「組合」包括投與兩種或更多種療法作為治療方案之一部分。該等療法可同時或依序投與。此類依序投與可在時間上接近或遠離。在療法為治療劑之情形下，可將治療劑一起調配為單一劑型或調配為分開的劑型。治療劑可藉由相同的投與途徑或藉由不同的投與途徑投與。

【0639】　當 RAS(ON)抑制劑與一或多種額外療法組合投與時，該 RAS(ON)抑制劑可在此等額外療法中之一或多者之前、在其之後或與其同時投與。

【0640】　該等額外療法(例如非藥物治療或治療劑)中之一或多者之劑量可相對於單獨投與時之標準劑量有所降低。舉例而言，劑量可根據藥物組合及排列憑經驗確定或可藉由等輻射分析推斷(例如 Black 等人，*Neurology* 65:S3-S6 (2005))。

【0641】　本發明之化合物可在此等額外療法中之一或多者之前、在其之後或與其同時投與。當組合時，本發明化合物之劑量及該一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)之劑量提供治療效應(例如協同或加性治療效應)。本發明之化合物及額外療法(諸如抗癌劑)可一起投與，諸如以單式醫藥組合物形式投與，或分開投與，且當分開投與時，該投與可同時或依序發生。此類依序投與可在時間上接近或遠離。

【0642】　在一些實施例中，該額外療法係投與副作用限制劑(例如意欲減輕治療副作用之發生或嚴重程度之劑)。舉例而言，在一些實施例中，本揭示案之化合物亦可與治療噁心之治療劑組合使用。可用於治療噁心之劑的實例包括：屈大麻酚(dronabinol)、格拉司瓊(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、昂丹司瓊(ondansetron)及丙氯拉嗪(prochlorperazine)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0643】　在一些實施例中，該一或多種額外療法包括非藥物治療(例如手術或放射療法)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括治療劑(例如作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖解抑制劑或自噬抑制劑之化合物或生物製劑)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括非藥物治療(例如手術或放射療法)及治療劑(例如作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、糖解抑制劑或自噬抑制劑之化合物或生物製劑)。在其他實施例中，該一或多種額外療法包括兩種治療劑。在其他實施例中，該一或多種額外療法包括三種治療劑。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括四種或更多種治療劑。

【0644】　在此組合療法部分中，所有參考文獻就所闡述之劑而言均係以引用的方式併入，無論是否如此明確地陳述。

*非藥物療法*

【0645】　非藥物治療之實例包括(但不限於)放射療法、冷療法、高溫處理、手術(例如手術切除腫瘤組織)及 T 細胞授受性轉移(ACT)療法。

【0646】　在一些實施例中，本揭示案之化合物可作為術後輔助療法使用。在一些實施例中，本揭示案之化合物可作為術前新輔助療法使用。

【0647】　放射療法可用於在個體(例如哺乳動物(例如人類))中抑制異常細胞生長或治療過度增生性病症，諸如癌症。投與放射療法之技術為此項技術中所已知。放射療法可經由若干方法中之一者或方法組合投與，包括(但不限於)外射束療法、內放射療法、植入放射、立體定位放射手術、全身放射療法、放射療法及

永久或暫時性間質近程療法。如本文所用，術語「近程療法」係指由插入至體內腫瘤或其他增生性組織疾病部位處或其附近的空間上限定之放射性材料遞送之放射療法。該術語意欲(但不限於)包括暴露於放射性同位素(例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32 及 Lu 之放射性同位素)。用作本揭示案之細胞調理劑之適宜放射源包括固體及液體二者。作為非限制性實例，放射源可為放射性核種，諸如 I-125、I-131、Yb-169、作為固體來源之 Ir-192、作為固體來源之 I-125，或發射光子、β 粒子、γ 放射或其他治療射線之其他放射性核種。放射性材料亦可為由任何放射性核種溶液製得之流體，例如 I-125 或 I-131 之溶液，或放射性流體可使用含有諸如 Au-198 或 Y-90 等固體放射性核種小粒子之適宜流體的漿液產生。此外，放射性核種可包埋於凝膠或放射性微球中。

【0648】　在一些實施例中，本揭示案之化合物可使異常細胞對放射治療更敏感，以達到殺滅或抑制此等細胞之生長的目的。因此，本揭示案進一步係關於用於使哺乳動物體內之異常細胞對放射治療敏感之方法，該方法包括向該哺乳動物投與一定量的本揭示案之化合物，該量有效使異常細胞對放射治療敏感。該方法中化合物之量可根據用於確定本文所闡述之此等化合物之有效量的方式確定。在一些實施例中，本揭示案之化合物可用作放射療法之後的輔助療法或用作放射療法之前的新輔助療法。

【0649】　在一些實施例中，非藥物治療為 T 細胞授受性轉移(ACT)療法。在一些實施例中，T 細胞為活化 T 細胞。T 細胞可經修飾以表現嵌合抗原受體(CAR)。CAR 修飾之 T (CAR-T)細胞可藉由此項技術中已知之任何方法產生。舉例而言，CAR-T 細胞可藉由將編碼 CAR 之適宜表現載體引入至 T 細胞中來產生。在對 T 細胞進行擴增及遺傳修飾之前，自個體獲得 T 細胞之來源。T 細胞可自多種來源獲得，包括外周血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染

部位之組織、腹水、胸膜滲出液、脾組織及腫瘤。在本揭示案之某些實施例中，可使用此項技術中可獲得的多種 T 細胞株。在一些實施例中，T 細胞為自體 T 細胞。在將 T 細胞遺傳修飾以表現合意蛋白質(例如 CAR)之前或之後，通常可使用如例如以下美國專利中所闡述之方法使該等 T 細胞活化並擴增：6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；7,572,631；5,883,223；6,905,874；6,797,514；及 6,867,041。

*治療劑*

【0650】　治療劑可為用於治療癌症或其相關症狀之化合物。

【0651】　舉例而言，治療劑可為類固醇。因此，在一些實施例中，該一或多種額外療法包括類固醇。適宜類固醇可包括(但不限於) 21-乙醯氧基孕烯醇酮(acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯普賴松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、乙酸氟輕松(fluocinonide)、氟可丁丁酯(fluocortin butyl)、氟可龍(fluocortolone)、氟米龍(fluorometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵倍他索

(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、甲普賴松(meprednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、普賴蘇濃(prednisolone)、25-二乙基胺基乙酸普賴蘇濃、普賴蘇濃磷酸鈉、普賴松(prednisone)、普賴蘇濃戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)，及其鹽或衍生物。

【0652】　可與本揭示案之化合物一起用於組合療法中的治療劑之其他實例包括以下專利中所闡述之化合物：美國專利第 6,258,812 號、第 6,630,500 號、第 6,515,004 號、第 6,713,485 號、第 5,521,184 號、第 5,770,599 號、第 5,747,498 號、第 5,990,141 號、第 6,235,764 號及第 8,623,885 號，及國際專利申請案 WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089 及 WO00/02871。

【0653】　治療劑可為用於治療癌症或其相關症狀之生物製劑(例如細胞介素(例如干擾素或介白素，諸如 IL-2))。在一些實施例中，該生物製劑係基於免疫球蛋白之生物製劑，例如使目標促效以刺激抗癌反應或拮抗對癌症重要之抗原的單株抗體(例如人類化抗體、完全人類抗體、Fc 融合蛋白或其功能片段)。亦包括抗體-藥物結合物。

【0654】　治療劑可為 T 細胞檢查點抑制劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抑制劑性抗體(例如單特異性抗體，諸如單株抗體)。抗體可為例如人類化或完全人類抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為融合蛋白，例如 Fc-受體融合蛋

白。在一些實施例中，檢查點抑制劑係與檢查點蛋白質相互作用之劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑係與檢查點蛋白質之配位體相互作用之劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑係 CTLA-4 之抑制劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)(例如抗 CTLA-4 抗體或融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係 PD-1 之抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係 PDL-1 之抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係 PDL-2 (例如 PDL-2/Ig 融合蛋白)之抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或 Fc 融合物或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係 B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7 家族配位體或其組合之抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係派姆單抗(pembrolizumab)；納武單抗(nivolumab)；PDR001 (NVS)；REGN2810 (Sanofi/Regeneron)；PD-L1 抗體，諸如阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿替珠單抗(atezolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、JNJ-63723283 (JNJ)、BGB-A317 (BeiGene & Celgene)或 Preusser, M.等人，Nat. Rev. Neurol.11(9):504-514 (2015)中所揭示之檢查點抑制劑，包括(但不限於)伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)、納武單抗、派姆單抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDl4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞魯單抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9 及 KW-6002。

【0655】　治療劑可為抗 TIGIT 抗體，諸如 MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A 或 OMP-313M32(艾替利單抗(etigilimab))。

【0656】　治療劑可為治療癌症或其相關症狀之劑(例如細胞毒性劑、非肽小分子或可用於治療癌症或其相關症狀之其他化合物，統稱為「抗癌劑」)。抗癌劑可為例如化學治療劑或靶向治療劑。

【0657】 抗癌劑包括有絲分裂抑制劑、插入性抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、烷基化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓撲異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位錯合物、蒽二酮取代之脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、助孕素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。其他抗癌劑包括甲醯四氫葉酸(leucovorin, LV)、伊立替康(irenotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡培他濱(capecitabine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(doxetaxel)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括兩種或更多種抗癌劑。該兩種或更多種抗癌劑可用於混合液中以組合投與或分開投與。組合抗癌劑之適宜投藥方案為此項技術中所已知，且闡述於例如 Saltz 等人，*Proc.Am. Soc.Clin.Oncol.*18:233a (1999)，及 Douillard 等人，*Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)中。

【0658】 抗癌劑之其他非限制性實例包括 Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))；Kyprolis® (卡非佐米(carfilzomib))；Velcade® (硼替佐米(bortezomib))；Casodex (比卡魯胺(bicalutamide))；Iressa® (吉非替尼(gefitinib))；烷基化劑，諸如噻替哌(thiotepa)及環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮雜環丙烷，諸如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)及烏瑞多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯蜜胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；多聚乙醯(尤其是布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻

素(cryptophycin) (具體而言念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇 A (sarcodictyin A)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、氧化甲基二氯乙基胺鹽酸鹽(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔類抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，諸如卡奇黴素 γll 及卡奇黴素 ωll (例如，參見 *Agnew, Chem.Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，諸如達內黴素 A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate)；埃斯波黴素(esperamicin)；新制癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、氮雜絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡奇黴素、卡拉比星(carabicin)、卡米諾黴素(caminomycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿德力黴素(adriamycin) (多柔比星)、N-嗎啉基多柔比星、氰基(N-嗎啉基)多柔比星、(2-吡咯啉基-多柔比星、去氧多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素

(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-硫唑嘧啶、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；伊達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟米星(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；艾普塞隆(epothilone)，諸如艾普塞隆B；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；類美登醇(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；比柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；(2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生

(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯族毒素(trichothecenes)，諸如 T-2 毒素、疣孢菌素 A (verracurin A)、桿孢菌素 A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine)；烏拉坦(urethane)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托肽(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替哌；類紫杉醇(taxoid)，例如 Taxol®(太平洋紫杉醇)、Abraxane®(不含聚氧乙烯氫化蓖麻油、經白蛋白工程改造的太平洋紫杉醇之奈米粒子調配物)及 Taxotere®(多西他賽)；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™)；雷洛昔芬(raloxifene)；芳香酶抑制性 4(5)-咪唑；4-羥基他莫昔芬；曲沃昔芬(trioxifene)；科沃昔芬(keoxifene)；LY 117018；奧那斯酮(onapristone)；托瑞米芬(toremifene) (Fareston®)；氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺、柳培林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；Gemzar®吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；Navelbine®(長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan) (例如 CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；埃斯波黴素(esperamicin)；卡培他濱(例如 Xeloda®)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0659】 抗癌劑之額外非限制性實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin®)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin®)、西妥昔單抗(cetuximabv)

(Erbitux®)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒檬鹼(avicine)、阿巴伏單抗(abagovomab)、吖啶甲醯胺(acridine carboxamide)、阿德木單抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(demethoxygeldanamycin)、阿法拉丁(alpharadin)、艾沃昔布(alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙(thiosemicarbazone)、胺萘非特(amonafide)、蒽二酮(anthracenedione)、抗 CD22 免疫毒素、抗贅瘤藥(例如細胞週期非特異性抗贅瘤劑及本文所闡述之其他抗贅瘤劑)、抗腫瘤發生草藥、阿帕齊醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤(azathioprine)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(biricodar)、溴他立辛(brostallicin)、苔蘚蟲素、丁硫胺酸亞碸亞胺(buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、海綿誘癌素(calyculin)、二氯乙酸、盤皮海綿內酯(discodermolide)、依沙蘆星(elsamitrucin)、依諾他濱(enocitabine)、艾日布林(eribulin)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、彌羅松酚(ferruginol)、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE 化學療法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特(imiquimod)、吲哚并咔唑(indolocarbazole)、伊洛福芬(irofulven)、蘭尼奎達(laniquidar)、拉洛他賽(larotaxel)、雷利米得(lenalidomide)、甲硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘福昔定(nafoxidine)、奈達鉑(nedaplatin)、奧拉帕尼(olaparib)、奧他賽(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹杉瓊(pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、瑞喹莫德(resiquimod)、魯比替康(rubitecan)、SN-38、鹽孢菌素 A (salinosporamide A)、沙帕他濱(sapacitabine)、Stanford V、苦馬豆素(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹達(tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、替莫達(temodar)、替西他賽(tesetaxel)、四硝酸三鉑(triplatin tetranitrate)、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(troxacitabine)、烏拉莫司汀(uramustine)、伐地美生(vadimezan)、長春氟寧

(vinflunine)、ZD6126 及唑喹達(zosuquidar)。

【0660】 抗癌劑之其他非限制性實例包括天然產品，諸如長春花生物鹼類(例如長春花鹼、長春新鹼及長春瑞濱)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷及替尼泊苷)、抗生素(例如放線菌素 D (dactinomycin/actinomycin D))、道諾黴素及伊達比星)、蒽環黴素(anthracycline)、米托蒽醌、博來黴素(bleomycins)、光神黴素(plicamycin)(米拉黴素(mithramycin))、絲裂黴素、酶(例如 L-天冬醯胺酶，其全身性代謝 L-天冬醯胺並除去自身不能合成天冬醯胺之細胞)、抗血小板劑、抗增生/抗有絲分裂烷基化劑諸如氮芥(例如甲基二氯乙基胺、環磷醯胺及類似物美法侖及苯丁酸氮芥)、乙烯亞胺及甲基蜜胺(例如(六甲基蜜胺及噻替哌)、CDK 抑制劑(例如 CDK4/6 抑制劑，諸如阿貝西利(abemaciclib)、瑞博西利(ribociclib)、帕博西利(palbociclib)、塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪納西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638 及 SCH727965)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)及類似物，及鏈佐星(streptozocin))、四氮烯-氮烯唑胺(trazenes-dacarbazinine) (DTIC)、抗增生/抗有絲分裂抗代謝物(諸如葉酸類似物)、嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氮尿苷及阿糖胞苷)、嘌呤類似物及相關抑制劑(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁及 2-氯去氧腺苷)、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)及來曲唑(letrozole))及鉑配位錯合物(例如順鉑及卡鉑)、丙卡巴肼(procarbazine)、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白去乙醯化酶(HDAC)抑制劑(例如曲古抑菌素(trichostatin)、丁酸鈉、艾匹丹(apicidan)、辛二醯苯胺異羥肟酸(suberoyl anilide hydroamic acid)、伏立諾他(vorinostat)、LBH 589、羅米地辛(romidepsin)、ACY-1215 及帕比司他(panobinostat))、mTOR 抑制劑(例如維托塞布(vistusertib)、西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)及西羅莫司(sirolimus))、KSP(Eg5)抑制劑(例如 Array 520)、DNA 結合劑(例如 Zalypsis®)、

PI3K 抑制劑諸如 PI3K δ 抑制劑(例如 GS-1101 及 TGR-1202)、(PI3K δ 及 γ 抑制劑(例如 CAL-130)、庫潘尼西(copanlisib)、阿博利布(alpelisib)及艾代拉里斯(idelalisib)；多激酶抑制劑(例如 TG02 及索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素及激素促效劑，諸如促黃體激素釋放激素(LHRH)促效劑(例如戈舍瑞林、柳培林及曲普瑞林(triptorelin))、BAFF 中和抗體(例如 LY2127399)、IKK 抑制劑、p38MAPK 抑制劑、抗 IL-6 (例如 CNT0328)、端粒酶抑制劑(例如 GRN 163L)、極光激酶抑制劑(例如 MLN8237)、細胞表面單株抗體(例如抗 CD38 (HUMAX-CD38))、抗 CSl (例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、HSP90 抑制劑(例如 17 AAG 及 KOS 953)、P13K/Akt 抑制劑(例如哌立福辛(perifosine))、Akt 抑制劑(例如 GSK-2141795)、PKC 抑制劑(例如恩紮妥林(enzastaurin))、FTI (例如 Zarnestra™)、抗 CD138 (例如 BT062)、Torcl/2 特異性激酶抑制劑(例如 INK128)、ER/UPR 靶向劑(例如 MKC-3946)、cFMS 抑制劑(例如 ARRY-382)、JAK1/2 抑制劑(例如 CYT387)、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼及維利帕尼(veliparib) (ABT-888))及 BCL-2 拮抗劑。

【0661】　在一些實施例中，抗癌劑選自甲基二氯乙基胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、Navelbine®、索拉非尼或前述之任何類似物或衍生物變異體。

【0662】　在一些實施例中，抗癌劑為 HER2 抑制劑。HER2 抑制劑之非限制性實例包括單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Herceptin®)及帕妥珠單抗(pertuzumab) (Perjeta®)；小分子酪胺酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(erlotinib) (Tarceva®)、皮利替尼(pilitinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib) (CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib) (GW-572016；Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543 及 JNJ-26483327。

【0663】　在一些實施例中，抗癌劑為 ALK 抑制劑。ALK 抑制劑之非限制性實

例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684 (NVP-TAE694)、PF02341066 (克唑替尼(crizotinib)或 1066)、阿來替尼(alectinib)；布加替尼(brigatinib)；恩曲替尼(entrectinib)；恩沙替尼(ensartinib) (X-396)；勞拉替尼(lorlatinib)；ASP3026；CEP-37440；4SC-203；TL-398；PLB1003；TSR-011；CT-707；TPX-0005；及 AP26113。ALK 激酶抑制劑之額外實例闡述於 WO05016894 之實例 3 至 39 中。

【0664】 在一些實施例中，抗癌劑係受體酪胺酸激酶(RTK)/生長因子受體下游成員之抑制劑(例如 SHP2 抑制劑(例如 SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、BBP-398、ERAS-601、PF-07284892、SH3809；亦參見 Wu 等人，Curr Med Chem (2020) 27:1；全球資訊網 doi.org/10.2174/1568011817666200928114851)、SOS1 抑制劑(例如 BI-1701963、BI-3406、SDR5、BAY-293、RMC-5845、MRTX0902)、Raf 抑制劑、MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、PI3K 抑制劑、PTEN 抑制劑、AKT 抑制劑或 mTOR 抑制劑(例如 mTORC1 抑制劑或 mTORC2 抑制劑)。在一些實施例中，抗癌劑為 JAB-3312。

【0665】 在一些實施例中，抗癌劑為 SOS1 抑制劑。在一些實施例中，SOS1 抑制劑選自 WO 2022081912、WO 2022058344、WO 2022028506、WO 2022026465、WO 2022017339、WO 2022017519、WO 2021249519、WO 2021249575、WO 2021228028、WO 2021225982、WO 2021203768、WO 2021173524、WO 2021130731、WO 2021127429、WO 2021092115、WO 2021105960、WO 2021074227、WO 2020180768、WO 2020180770、WO 2020173935、WO 2020146470、WO 2019201848、WO 2019122129、WO 2018172250、WO 2018115380、CN 114456165、CN 114436976、CN 114380805、CN 113912608、CN 1138010114、CN 113200981 及 US 20210338694 中所揭示之彼等抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。

【0666】　在一些實施例中，可與本揭示案之化合物組合之治療劑係 MAP 激酶(MAPK)路徑之抑制劑(或「MAPK 抑制劑」)。MAPK 抑制劑包括(但不限於) Cancers (Basel) 2015 年 9 月; 7(3): 1758-1784 中所闡述之一或多種 MAPK 抑制劑。舉例而言，MAPK 抑制劑可選自以下中之一或多者：曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、LErafAON (NeoPharm)、ISIS 5132；維羅非尼(vemurafenib)、匹馬色替(pimasertib)、TAK733、RO4987655 (CH4987655)；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；MAP855；AZD6244；瑞法替尼(refametinib) (RDEA 119/BAY 86-9766)；GDC-0973/XL581；AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704)；RO5126766 (Roche，闡述於 PLoS One.2014 年 11 月 25 日; 9(11)中)；及 GSK1120212 (或 JTP-74057，闡述於 Clin Cancer Res.2011 年 3 月 1 日; 17(5):989-1000 中)。MAPK 抑制劑可為 PLX8394、LXH254、GDC-5573 或 LY3009120。

【0667】　在一些實施例中，抗癌劑係 RAS-RAF-ERK 或 PI3K-AKT-TOR 或 PI3K-AKT 信號傳導路徑之破壞劑或抑制劑。PI3K/AKT 抑制劑可包括(但不限於) Cancers (Basel) 2015 年 9 月; 7(3): 1758-1784 中所闡述之一或多種 PI3K/AKT 抑制劑。舉例而言，PI3K/AKT 抑制劑可選自以下中之一或多者：NVP-BEZ235；BGT226；XL765/SAR245409；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458。

【0668】　在一些實施例中，抗癌劑為 PD-1 或 PD-L1 拮抗劑。

【0669】　在一些實施例中，額外治療劑包括 ALK 抑制劑、HER2 抑制劑、EGFR 抑制劑、IGF-1R 抑制劑、MEK 抑制劑、PI3K 抑制劑、AKT 抑制劑、TOR 抑制劑、MCL-1 抑制劑、BCL-2 抑制劑、SHP2 抑制劑、蛋白酶體抑制劑及免疫療法。在一些實施例中，治療劑可為泛 RTK 抑制劑，諸如阿法替尼(afatinib)。

【0670】　IGF-1R 抑制劑包括林西替尼(linsitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0671】 EGFR 抑制劑包括(但不限於)小分子拮抗劑、抗體抑制劑或特異性反義核苷酸或 siRNA。EGFR 之可用抗體抑制劑包括西妥昔單抗(Erbitux®)、帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®)、紮魯木單抗(zalutumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及馬妥珠單抗(matuzumab)。其他基於抗體之 EGFR 抑制劑包括可部分或完全地阻斷天然配位體對 EGFR 之活化的任何抗 EGFR 抗體或抗體片段。基於抗體之 EGFR 抑制劑之非限制性實例包括 Modjtahedi 等人，Br. J. Cancer 1993, 67:247-253；Teramoto 等人，Cancer 1996, 77:639-645；Goldstein 等人，Clin.Cancer Res.1995, 1:1311-1318；Huang 等人，1999, Cancer Res.15:59(8):1935-40；及 Yang 等人，Cancer Res.1999, 59:1236-1243 中所闡述之彼等 EGFR 抑制劑。EGFR 抑制劑可為單株抗體 Mab E7.6.3 (Yang, 1999，上文文獻)或 Mab C225 (ATCC 登錄號 HB-8508)或具有其結合特異性之抗體或抗體片段。

【0672】 EGFR 之小分子拮抗劑包括吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)及拉帕替尼(TykerB®)。例如，參見 Yan 等人，Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8；及 Paez 等人，EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500。在一些實施例中，EGFR 抑制劑為奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso®)。小分子 EGFR 抑制劑之其他非限制性實例包括以下專利公開案中所闡述之任何 EGFR 抑制劑，及此等 EGFR 抑制劑之所有醫藥學上可接受之鹽：EP 0520722；EP 0566226；WO96/33980；美國專利第 5,747,498 號；WO96/30347；EP 0787772；WO97/30034；WO97/30044；WO97/38994；WO97/49688；EP 837063；WO98/02434；WO97/38983；WO95/19774；WO95/19970；WO97/13771；WO98/02437；WO98/02438；WO97/32881；DE 19629652；WO98/33798；WO97/32880；WO97/32880；EP 682027；WO97/02266；WO97/27199；WO98/07726；

WO97/34895 ； WO96/31510 ； WO98/14449 ； WO98/14450 ； WO98/14451 ；WO95/09847；WO97/19065；WO98/17662；美國專利第 5,789,427 號；美國專利第 5,650,415 號；美國專利第 5,656,643 號；WO99/35146；WO99/35132；WO99/07701；及 WO92/20642。小分子 EGFR 抑制劑之額外非限制性實例包括 Traxler 等人，Exp.Opin.Ther.Patents 1998, 8(12):1599-1625 中所闡述之任何 EGFR 抑制劑。在一些實施例中，EGFR 抑制劑為 ERBB 抑制劑。在人類中，ERBB 家族含有 HER1 (EGFR、ERBB1)、HER2 (NEU、ERBB2)、HER3 (ERBB3)及 HER (ERBB4)。

【0673】 MEK 抑制劑包括(但不限於)匹馬色替、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)及比美替尼(Mektovi®)。在一些實施例中，MEK 抑制劑靶向 MEK 突變，該突變係選自以下之 I 類 MEK1 突變：D67N；P124L；P124S；及 L177V。在一些實施例中，MEK 突變係選自以下之 II 類 MEK1 突變：ΔE51-Q58；ΔF53-Q58；E203K；L177M；C121S；F53L；K57E；Q56P；及 K57N。

【0674】 PI3K 抑制劑包括(但不限於)沃特曼寧(wortmannin)；WO06/044453 中所闡述之 17-羥基沃特曼寧類似物；4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱為匹替利昔(pictilisib)或 GDC-0941，且闡述於 WO09/036082 及 WO09/055730 中)；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦稱為 BEZ 235 或 NVP-BEZ 235，且闡述於 WO06/122806 中)；(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮(闡述於 WO08/070740 中)；LY294002 (2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮(可自 Axon Medchem 獲得)；PI 103 鹽酸鹽(3-[4-(4-嗎啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽(可自 Axon Medchem 獲得)；PIK 75 (2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-1-甲基醯肼-苯磺酸單鹽酸鹽) (可自 Axon

Medchem 獲得)；PIK 90 (N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-菸鹼醯胺(可自 Axon Medchem 獲得)；AS-252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮(可自 Axon Medchem 獲得)；TGX-221 (7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮(可自 Axon Medchem 獲得)；XL-765；及 XL-147。其他 PI3K 抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907 及 AEZS-136。

【0675】 AKT 抑制劑包括(但不限於) Akt-1-1 (抑制 Aktl) (Barnett 等人，Biochem.J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；Akt-1-1,2 (抑制 Akl 及 2) (Barnett 等人，Biochem.J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；API-59CJ-Ome (例如 Jin 等人，Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12)；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如 WO 05/011700)；吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如美國專利第 6,656,963 號；Sarkar 及 Li J Nutr.2004, 134(12 增刊):3493S-3498S)；哌立福辛(例如干擾 Akt 膜定位；Dasmahapatra 等人，Clin.Cancer Res.2004, 10(15):5242-52)；磷脂醯肌醇醚脂質類似物(例如 Gills 及 Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004, 13:787-97)；及曲西立濱(triciribine) (TCN 或 API-2 或 NCI 標識符：NSC 154020；Yang 等人，Cancer Res.2004, 64:4394-9)。

【0676】 mTOR 抑制劑包括(但不限於) ATP 競爭性 mTORC1/mTORC2 抑制劑，例如 PI-103、PP242、PP30；Torin 1；FKBP12 增強劑；4H-1-苯并哌喃-4-酮衍生物；及雷帕黴素(rapamycin) (亦稱為西羅莫司)及其衍生物，包括：替西羅莫司(temsirolimus) (Torisel®)；依維莫司(Afinitor®；WO94/09010)；地磷莫司(亦稱為地伏莫司(deforolimus)或 AP23573)；雷帕黴素類似物(rapalogs)，例如 WO98/02441 及 WO01/14387 中所揭示之雷帕黴素類似物，例如 AP23464 及

AP23841；40-(2-羥乙基)雷帕黴素；40-[3-羥基(羥甲基)甲基丙酸酯]-雷帕黴素(亦稱為 CC1779)；40-表-(四唑基)-雷帕黴素(亦稱為 ABT578)；32-去氧雷帕黴素；16-戊炔氧基-32(S)-二氫雷帕黴素；WO05/005434 中所揭示之衍生物；美國專利第 5,258,389 號、第 5,118,677 號、第 5,118,678 號、第 5,100,883 號、第 5,151,413 號、第 5,120,842 號及第 5,256,790 號中以及 WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807 及 WO2018204416 中所揭示之衍生物；及含磷之雷帕黴素衍生物(例如 WO05/016252)。在一些實施例中，mTOR 抑制劑係雙重空間抑制劑(bisteric inhibitor)(例如，參見 WO2018204416、WO2019212990 及 WO2019212991)，諸如 RMC-5552，或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0677】　可與本揭示案之化合物組合使用之 BRAF 抑制劑包括例如維羅非尼、達拉非尼(dabrafenib)及康奈非尼(encorafenib)。BRAF 可包括 3 類 BRAF 突變。在一些實施例中，該 3 類 BRAF 突變選自人類 BRAF 中以下胺基酸取代中之一或多者：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R 及 A762E。

【0678】　MCL-1 抑制劑包括(但不限於) AMG-176、MIK665 及 S63845。骨髓細胞白血病-1 (MCL-1)蛋白質係 B 細胞淋巴瘤-2 (BCL-2)蛋白質家族之關鍵抗凋亡成員之一。MCL-1 之過表現與腫瘤進展以及對不僅傳統化學療法而且包括諸如 ABT-263 等 BCL-2 抑制劑在內之靶向治療劑的抗性密切相關。

【0679】　在一些實施例中，額外治療劑為 SHP2 抑制劑。SHP2 係由 PTPN11 基因編碼之非受體蛋白質酪胺酸磷酸酶，其促成多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維持及遷移。SHP2 具有兩個 N 末端 Src 同源 2 結構域(N-SH2 及 C-

SH2)、一個催化結構域(PTP)及一個 C 末端尾。該兩個 SH2 結構域控制 SHP2 之亞細胞定位及功能調控。該分子以藉由涉及來自 N-SH2 及 PTP 結構域之殘基的結合網路穩定之無活性、自我抑制性構形存在。利用例如經由受體酪胺酸激酶(RTK)起作用之細胞介素或生長因子進行刺激導致催化位點暴露，此引起 SHP2 之酶活化。

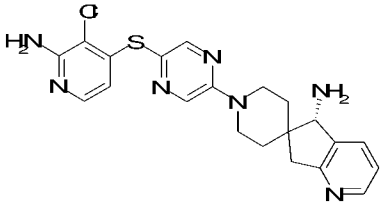
【0680】 SHP2 參與經由 RAS-促分裂原活化之蛋白質激酶(MAPK)、亦即 JAK-STAT 或磷酸肌醇 3-激酶-AKT 路徑進行之信號傳導。已在以下中鑑別出 PTPN11 基因中且隨後 SHP2 中之突變：若干人類發育病，諸如努南症候群(Noonan Syndrome)及萊帕德症候群(Leopard Syndrome)，以及人類癌症，諸如青少年型骨髓單核球性白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓樣白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌。該等突變中有一些使 SHP2 之自抑制性構形不穩定且促進 SHP2 之自活化或增強之生長因子驅動型活化。因此，SHP2 代表開發用於治療包括癌症在內之各種疾病之新穎療法的特別值得關注之靶標。已顯示，SHP2 抑制劑(例如 RMC-4550 或 SHP099)與 RAS 路徑抑制劑(例如 MEK 抑制劑)之組合在活體外抑制多種癌細胞株(例如胰臟癌、肺癌、卵巢癌及乳癌)之增殖。因此，涉及 SHP2 抑制劑與 RAS 路徑抑制劑之組合療法可為用於預防眾多種惡性病中之腫瘤抗性的一般策略。

【0681】 此項技術中已知之此等 SHP2 抑制劑之非限制性實例包括：Chen 等人，*Mol Pharmacol*.2006, *70*, 562；Sarver 等人，*J. Med.Chem*.2017, 62, 1793；Xie 等人，*J. Med.Chem*.2017, 60, 113734；及 Igbe 等人，*Oncotarget*, 2017, 8, 113734；Wu 等人，Curr Med Chem (2020) 27:1；全球資訊網 doi.org/10.2174/1568011817666200928114851；及專利公開案：WO 2022089406、WO 2022089389、WO 2022063190、WO 2022043685、WO 2022042331、WO 2022033430、WO 2022033430、WO 2022017444、WO 2022007869、WO

2021259077、WO 2021249449、WO 2021249057、WO 2021244659、WO 2021218755、WO 2021281752、WO 2021197542、WO 2021176072、WO 2021149817、WO 2021148010、WO 2021147879、WO 2021143823、WO 2021143701、WO 2021143680、WO 2021121397、WO 2021119525、WO 2021115286、WO 2021110796、WO 2021088945、WO 2021073439、WO 2021061706、WO 2021061515、WO 2021043077、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021018287、WO 2020259679、WO 2020249079、WO 2020210384、WO 2020201991、WO 2020181283、WO 2020177653、WO 2020165734、WO 2020165733、WO 2020165732、WO 2020156243、WO 2020156242、WO 2020108590、WO 2020104635、WO 2020094104、WO 2020094018、WO 2020081848、WO 2020073949、WO 2020073945、WO 2020072656、WO 2020065453、WO 2020065452、WO 2020063760、WO 2020061103、WO 2020061101、WO 2020033828、WO 2020033286、WO 2020022323、WO 2019233810、WO 2019213318、WO 2019183367、WO 2019183364、WO 2019182960、WO 2019167000、WO 2019165073、WO 2019158019、WO 2019152454、WO 2019051469、WO 2019051084、WO 2018218133、WO 2018172984、WO 2018160731、WO 2018136265、WO 2018136264、WO 2018130928、WO 2018129402、WO 2018081091、WO 2018057884、WO 2018013597、WO 2017216706、WO 2017211303、WO 2017210134、WO 2017156397、WO 2017100279、WO 2017079723、WO 2017078499、WO 2016203406、WO 2016203405、WO 2016203404、WO 2016196591、WO 2016191328、WO 2015107495、WO 2015107494、WO 2015107493、WO 2014176488、WO 2014113584、US 20210085677、US 10858359、US 10934302、US 10954243、US

10988466、US 11001561、US 11033547、US 11034705、US 11044675、CN 114213417、CN 114163457、CN 113896710、CN 113248521、CN 113248449、CN 113135924、CN 113024508、CN 112920131、CN 112823796、CN 112402385、CN 111848599、CN 111704611、CN 111265529 及 CN 108113848，其各自係以引用的方式併入本文中。

【0682】 在一些實施例中，SHP2 抑制劑結合於活性位點。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係混合型不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑結合別構位點，例如非共價別構抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係共價 SHP2 抑制劑，諸如靶向位於磷酸酶活性位點外之半胱胺酸殘基(C333)之抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 SHP099。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 TNO155 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 RMC-4550 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 RMC-4630 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 JAB-3068 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 JAB-3312。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係以下化合物



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 RLY-1971 或其醫藥學上可接受之鹽、

溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。

【0683】 在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 ERAS-601 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 BBP-398 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 SH3809。在一些實施例中，SHP2 抑制劑係 PF-07284892 或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物。

【0684】 在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：MEK 抑制劑、HER2 抑制劑、SHP2 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、mTOR 抑制劑、SOS1 抑制劑及 PD-L1 抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：MEK 抑制劑、SHP2 抑制劑及 PD-L1 抑制劑。例如，參見 Hallin 等人，Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290 (2019 年 10 月 28 日)及 Canon 等人，Nature, 575:217 (2019)。在一些實施例中，本揭示案之 RAS 抑制劑與 MEK 抑制劑及 SOS1 抑制劑組合使用。在一些實施例中，本揭示案之 RAS 抑制劑與 PDL-1 抑制劑及 SOS1 抑制劑組合使用。在一些實施例中，本揭示案之 RAS 抑制劑與 PDL-1 抑制劑及 SHP2 抑制劑組合使用。在一些實施例中，本揭示案之 RAS 抑制劑與 MEK 抑制劑及 SHP2 抑制劑組合使用。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌，且治療包括投與本揭示案之 RAS 抑制劑與第二治療劑或第三治療劑之組合。

【0685】 蛋白酶體抑制劑包括(但不限於)卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)及奧普佐米(oprozomib)。

【0686】 免疫療法包括(但不限於)單株抗體、免疫調節性醯亞胺(IMiD)、GITR 促效劑、遺傳工程化 T 細胞(例如 CAR-T 細胞)、雙特異性抗體(例如 BiTE)以及抗 PD-1 劑、抗 PDL-1 劑、抗 CTLA4 劑、抗 LAGl 劑及抗 OX40 劑)。

【0687】 免疫調節劑(IMiD)係一類含有醯亞胺基之免疫調節藥物(調節免疫反

應之藥物)。IMiD 類藥物包括沙利竇邁(thalidomide)及其類似物(雷利竇邁(lenalidomide)、泊馬竇邁(pomalidomide)及阿普司特(apremilast))。

【0688】 例示性抗 PD-1 抗體及其使用方法闡述於 Goldberg 等人，Blood 2007, 110(1):186-192；Thompson 等人，Clin.Cancer Res.2007, 13(6):1757-1761；及 WO06/121168 A1)中，且在本文別處亦有闡述。

【0689】 GITR 促效劑包括(但不限於) GITR 融合蛋白及抗 GITR 抗體(例如二價抗 GITR 抗體)，諸如美國專利第 6,111,090 號、美國專利第 8,586,023 號、WO2010/003118 及 WO2011/090754 中所闡述之 GITR 融合蛋白；或例如美國專利第 7,025,962 號、EP 1947183、美國專利第 7,812,135 號、美國專利第 8,388,967 號、美國專利第 8,591,886 號、美國專利第 7,618,632 號、EP 1866339 以及 WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451 及 WO2011/051726 中所闡述之抗 GITR 抗體。

【0690】 可與本揭示案之化合物組合使用之治療劑的另一實例係抗血管生成劑。抗血管生成劑包括(但不限於)活體外合成製備之化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核種以及其組合及結合物。抗血管生成劑可為促效劑、拮抗劑、別構調節劑、毒素，或更通常地，可用於抑制或刺激其靶標(例如受體或酶活化或抑制)，並由此促進細胞死亡或使細胞生長停滯。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括抗血管生成劑。

【0691】 抗血管生成劑可為 MMP-2 (基質金屬蛋白酶 2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬蛋白酶 9)抑制劑及 COX-II (環加氧酶 11)抑制劑。抗血管生成劑之非限制性實例包括雷帕黴素、替西羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。可用 COX-II 抑制劑之實例包括阿來昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。可用基質金屬

蛋白酶抑制劑之實例闡述於 WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578 及 US20090012085 以及美國專利第 5,863,949 號及第 5,861,510 號中。較佳之 MMP-2 及 MMP-9 抑制劑係具有極低或不具有 MMP-1 抑制活性之彼等抑制劑。更佳者為相對於其他基質金屬蛋白酶(亦即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)選擇性地抑制 MMP-2 或 AMP-9 之彼等抑制劑。MMP 抑制劑之一些具體實例為 AG-3340、RO 32-3555 及 RS 13-0830。

【0692】 其他例示性抗血管生成劑包括 KDR (激酶結構域受體)抑制劑(例如特異性結合至激酶結構域受體之抗體及抗原結合區)、抗 VEGF 劑(例如特異性結合 VEGF 之抗體或抗原結合區(例如貝伐珠單抗)或可溶性 VEGF 受體或其配位體結合區)，諸如 VEGF-TRAP™，及抗 VEGF 受體劑(例如特異性結合至 VEGF 受體之抗體或抗原結合區)、EGFR 抑制劑(例如特異性結合至 EGFR 之抗體或抗原結合區)，諸如 Vectibix® (帕尼單抗)、厄洛替尼(Tarceva®)、抗 Angl 劑及抗 Ang2 劑(例如特異性結合至 Angl 及 Ang2 或其受體(例如 Tie2/Tek)之抗體或抗原結合區)，及抗 Tie2 激酶抑制劑(例如特異性結合至 Tie2 激酶之抗體或抗原結合區)。其他抗血管生成劑包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek 拮抗劑(US2003/0162712；US6,413,932)、抗 TWEAK 劑(例如特異性結合抗體或抗原結合區，或可溶性 TWEAK 受體拮抗劑；參見 US6,727,225)、拮抗整合素與其配位體之結合的 ADAM 解整合素結構域(US 2002/0042368)、特異性結合之抗 eph 受體或抗蝶素抗體或抗原結合區(美國專利第 5,981,245 號、第 5,728,813 號、第 5,969,110 號、第 6,596,852 號、第 6,232,447 號、第 6,057,124 號及其專利家族成

員)，及抗 PDGF-BB 拮抗劑(例如特異性結合抗體或抗原結合區)，以及特異性結合至 PDGF-BB 配位體之抗體或抗原結合區，及 PDGFR 激酶抑制劑(例如特異性結合至 PDGFR 激酶之抗體或抗原結合區)。額外抗血管生成劑包括：SD-7784 (Pfizer, USA)；西侖吉肽(cilengitide) (Merck KGaA, Germany, EPO 0770622)；哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium) (Gilead Sciences, USA)；阿法他汀(Alphastatin) (BioActa, UK)；M-PGA (Celgene, USA, US 5712291)；伊洛馬司他(ilomastat) (Arriva, USA, US5892112)；恩沙尼(emaxanib) (Pfizer, USA, US 5792783)；瓦他拉尼(vatalanib) (Novartis, Switzerland)；2-甲氧基雌二醇(EntreMed, USA)；TLC ELL-12 (Elan, Ireland)；乙酸阿奈可他(anecortave acetate) (Alcon, USA)；α-D148 Mab (Amgen, USA)；CEP-7055 (Cephalon, USA)；抗 Vn Mab (Crucell, Netherlands)、DAC 抗血管生成劑(ConjuChem, Canada)；安格西丁(Angiocidin) (InKine Pharmaceutical, USA)；KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan)；SU-0879 (Pfizer, USA)；CGP-79787 (Novartis, Switzerland, EP 0970070)；ARGENT 技術(Ariad, USA)；YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA)；纖維蛋白原-E 片段(BioActa, UK)；血管形成抑制劑(Trigen, UK)；TBC-1635 (EncysivePharmaceuticals, USA)；SC-236 (Pfizer, USA)；ABT-567 (Abbott, USA)；米塔斯他汀(Metastatin) (EntreMed, USA)；絲抑蛋白(maspin) (Sosei, Japan)；2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation, USA)；ER-68203-00 (IV AX, USA)；BeneFin (Lane Labs, USA)；Tz-93 (Tsumura, Japan)；TAN-1120 (Takeda, Japan)；FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP 02233610)；血小板因子 4 (RepliGen, USA, EP 407122)；血管內皮生長因子拮抗劑(Borean, Denmark)；貝伐珠單抗(pINN) (Genentech, USA)；血管生成抑制劑(SUGEN, USA)；XL 784 (Exelixis, USA)；XL 647 (Exelixis, USA)；第二代 α5β3 整合素 MAb (Applied Molecular Evolution, USA 及 Medlmmune, USA)；鹽酸恩紮妥林(enzastaurin hydrochloride) (Lilly, USA)；CEP 7055 (Cephalon, USA 及 Sanofi-

Synthelabo, France)；BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy)；rBPI 21 及 BPI 源性抗血管生成劑(XOMA, USA)；PI 88 (Progen, Australia)；西侖吉肽(Merck KGaA, German；Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA)；AVE 8062 (Ajinomoto, Japan)；AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand)；SG 292, (Telios, USA)；內皮抑素(Endostatin) (Boston Childrens Hospital, USA)；ATN 161 (Attenuon, USA)；2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital, USA)；ZD 6474 (AstraZeneca, UK)；ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, UK)；PPI 2458 (Praecis, USA)；AZD 9935 (AstraZeneca, UK)；AZD 2171, (AstraZeneca, UK)；瓦他拉尼(pINN) (Novartis, Switzerland 及 Schering AG, Germany)；組織因子路徑抑制劑(EntreMed, USA)；哌加他尼(Pinn) (Gilead Sciences, USA)；束骨薑黃醇(xanthorrhizol) (Yonsei University, South Korea)；基於基因的 VEGF-2 疫苗(Scripps Clinic and Research Foundation, USA)；SPV5.2, (Supratek, Canada)；SDX 103 (University of California, San Diego, USA)；PX 478 (ProlX, USA)；METASTATIN (EntreMed, USA)；肌鈣蛋白 I (Harvard University, USA)；SU 6668 (SUGEN, USA)；OXI 4503 (OXiGENE,USA)；o-胍(Dimensional Pharmaceuticals, USA)；莫妥拉明 C (motuporamine C) (British Columbia University, Canada)；CDP 791 (Celltech Group, UK)；阿替莫德(atiprimod) (pINN) (GlaxoSmithKline, UK)；E 7820 (Eisai, Japan)；CYC 381 (Harvard University, USA)；AE 941 (Aeterna, Canada)；血管生成疫苗 (EntreMed, USA)；尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑(Dendreon, USA)；奧穀法奈(oglufanide) (pINN) (Melmotte, USA)；HIF-lα 抑制劑(Xenova, UK)；CEP 5214 (Cephalon, USA)；BAY RES 2622 (Bayer, Germany)；安古西丁(InKine, USA)；A6 (Angstrom, USA)；KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea)；GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK)；EHT 0101 (ExonHit, France)；CP 868596 (Pfizer, USA)；

CP 564959 (OSI, USA)；CP 547632 (Pfizer, USA)；786034 (GlaxoSmithKline, UK)；KRN 633 (Kirin Brewery, Japan)；藥物遞送系統，眼內 2-甲氧基雌二醇；安格尼斯(anginex)(Maastricht University, Netherlands，及 Minnesota University, USA)；ABT 510 (Abbott, USA)；AAL 993 (Novartis, Switzerland)；VEGI (ProteomTech, USA)；腫瘤壞死因子-α 抑制劑；SU 11248 (Pfizer, USA 及 SUGEN USA)；ABT 518 (Abbott, USA)；YH16 (Yantai Rongchang, China)；S-3APG (Boston Childrens Hospital, USA 及 EntreMed, USA)；MAb, KDR (ImClone Systems, USA)；MAb, α5β (Protein Design, USA)；KDR 激酶抑制劑(Celltech Group, UK 及 Johnson & Johnson, USA)；GFB 116 (South Florida University, USA 及 Yale University, USA)；CS 706 (Sankyo, Japan)；考布他汀(combretastatin) A4 前藥(Arizona State University, USA)；軟骨素酶 AC (IBEX, Canada)；BAY RES 2690 (Bayer, Germany)；AGM 1470 (Harvard University, USA, Takeda, Japan，及 TAP, USA)；AG 13925 (Agouron, USA)；四硫鉬酸鹽(University of Michigan, USA)；GCS 100 (Wayne State University, USA)；CV 247 (Ivy Medical, UK)；CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea)；伊索拉定(irsogladine) (NipponShinyaku, Japan)；RG 13577 (Aventis, France)；WX 360 (Wilex, Germany)；角鯊胺(Genaera, USA)；RPI 4610 (Sirna, USA)；肝素酶抑制劑(InSight, Israel)；KL 3106 (Kolon, South Korea)；和厚樸酚(Honokiol) (Emory University, USA)；ZK CDK (Schering AG, Germany)；ZK Angio (Schering AG, Germany)；ZK 229561 (Novartis, Switzerland，及 Schering AG, Germany)；XMP 300 (XOMA, USA)；VGA 1102 (Taisho, Japan)；VE-鈣黏蛋白-2 拮抗劑(ImClone Systems, USA)；血管抑制因子(Vasostatin) (National Institutes of Health, USA)；Flk-1 (ImClone Systems, USA)；TZ 93 (Tsumura, Japan)；TumStatin (Beth Israel Hospital, USA)；截短之可溶性 FLT 1 (血管內皮生長因子受體 1) (Merck & Co, USA)；Tie-2 配位體(Regeneron, USA)；及凝血栓蛋白 1 抑制劑

(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

【0693】 可與本揭示案之化合物組合使用的治療劑之其他實例包括特異性結合並抑制生長因子活性之劑(例如抗體、抗原結合區或可溶性受體)，諸如肝細胞生長因子(HGF，亦稱為離散因子(Scatter Factor))之拮抗劑，以及特異性結合受體c-Met之抗體或抗原結合區。

【0694】 可與本揭示案之化合物組合使用的治療劑之另一實例係自噬抑制劑。自噬抑制劑包括(但不限於)氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥基氯喹(Plaquenil™)、巴佛洛黴素 A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖苷(AICAR)、軟海綿酸、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酶之自噬抑制性藻毒素、cAMP類似物及升高cAMP水準之藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖苷及長春新鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質、包括(但不限於) ATG5 (參與自噬)之表現的反義 RNA 或 siRNA。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括自噬抑制劑。

【0695】 可與本揭示案之化合物組合使用的治療劑之另一實例係抗贅瘤劑。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括抗贅瘤劑。抗贅瘤劑之非限制性實例包括乙醯嗎喃(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿曲諾英(alitretinoin)、六甲蜜胺、阿米福汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安塞爾(ancer)、安塞司亭(ancestim)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化砷、BAM-002 (Novelos)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺、溴尿苷(broxuridine)、卡培他濱、西莫介白素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈濱(cladribine)、克黴唑(clotrimazole)、阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)、DA 3030 (Dong-A)、達克珠單抗(daclizumab)、地尼介白素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齊普(dilazep)、多西他賽、多可沙諾(docosanol)、度骨化醇(doxercalciferol)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、溴麥

角環肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT 雙氯芬酸、干擾素 α、道諾黴素、多柔比星、維 A 酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星(epirubicin)、貝他依伯汀(epoetin beta)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、福美坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奧特拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)組合、克拉卡品(glycopine)、戈舍瑞林、庚鉑(heptaplatin)、人絨毛膜促性腺素、人胎兒甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊達比星(idarubicin)、咪喹莫特(imiquimod)、干擾素 α、天然干擾素 α、干擾素 α-2、干擾素 α-2a、干擾素 α-2b、干擾素 α-Nl、干擾素 α-n3、複合干擾素-1、天然干擾素 α、干擾素 β、干擾素 β-la、干擾素 β-lb、干擾素 γ、天然干擾素 γ-la、干擾素 γ-lb)、介白素-1β、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、蘭瑞肽(lanreotide)、LC 9018 (Yakult)、來氟米特(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、來曲唑、白血球 α 干擾素、柳培林、左旋咪唑(levamisole) +氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛鉑(lobaplatin)、氯尼達明(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、馬索羅酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、錯配雙股 RNA、米托胍腙、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone) +噴他佐辛(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑、尼魯胺、諾司卡品(noscapine)、新穎促紅血球生成蛋白、NSC 631570 奧曲肽(octreotide)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙特隆(osaterone)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干擾素 α-

2b、戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)、噴司他丁、畢西巴尼(picibanil)、比柔比星、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素 α-2a、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲賽(raltitrexed)、拉斯地蒙特(rasburiembodiment)、羥乙膦酸銖 Re 186、RII 異維 A 醯胺(retinamide)、利妥昔單抗(rituximab)、羅莫肽(romurtide)、來昔決南釤(153 Sm)(samarium lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索納明(sonermin)、氯化鍶-89、舒拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他紮羅汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利竇邁、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺素 α(thyrotropin alfa)、托泊替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗-碘 131 (tositumomab-iodine 131)、曲妥珠單抗、曲奧舒凡(treosulfan)、維 A 酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙、曲普瑞林(triptorelin)、天然腫瘤壞死因子 α、烏苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑色素瘤溶解產物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞濱、維魯利秦(virulizin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑來膦酸；阿倍瑞克(abarelix)；AE 941 (Aeterna)、胺莫司汀(ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、地西他濱(decitabine)、去胺基格魯米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、芬維 A 胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim) SD01 (Amgen)、氟維司群(fulvestrant)、加洛他濱(galocitabine)、胃泌素 17 免疫原、HLA-B7 基因療法(Vical)、顆粒球巨噬細胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、組織胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛馬司他(ilomastat)、IM 862 (Cytran)、介白素-2、伊普昔芬(iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、勒瑞斯亭(leridistim)、林妥珠單抗(lintuzumab)、CA 125 MAb

(Biomira)、癌症 MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2 及 Fc MAb (Medarex)、獨特型 105AD7 MAb (CRC Technology)、獨特型 CEA MAb (Trilex)、LYM-1-碘 131 MAb (Techni clone)、多形性上皮黏蛋白-釔 90 MAb (Antisoma)、馬立馬斯他(marimastat)、美諾立爾(menogaril)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、MX 6 (Galderma)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、P 30 蛋白、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、泊非黴素(porfiromycin)、普啉司他(prinomastat)、RL 0903 (Shire)、魯比特康(rubitecan)、賽特鉑(satraplatin)、苯乙酸鈉、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、四硫代鉬酸鹽、塞班斯汀(thaliblastine)、血小板生成素、錫乙基初紅紫素(tin ethyletiopurpurin)、替拉紮明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑色素瘤疫苗(New York University)、黑色素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤腫瘤溶解產物疫苗(New York Medical College)、病毒黑色素瘤細胞溶解產物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或戊司泊達(valspodar)。

【0696】 可與本揭示案之化合物組合使用的治療劑之額外實例包括伊匹單抗(Yervoy®)；曲美目單抗；加利昔單抗(galiximab)；納武單抗(nivolumab)，亦稱為 BMS-936558 (Opdivo®)；派姆單抗(Keytruda®)；阿維魯單抗(Bavencio®)；AMP224；BMS-936559；MPDL3280A，亦稱為 RG7446；MEDI-570；AMG557；MGA271；IMP321；BMS-663513；PF-05082566；CDX-1127；抗 OX40 (Providence Health Services)；huMAbOX40L；阿特昔普(atacicept)；CP-870893；魯卡木單抗(lucatumumab)；達西珠單抗(dacetuzumab)；莫羅單抗(muromonab)-CD3；易普木單抗(ipilumumab)；MEDI4736 (Imfinzi®)；MSB0010718C；AMP 224；阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；阿多-曲妥珠單抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla®)；阿柏西普(aflibercept)(Eylea®)；阿侖單抗(Campath®)；巴利昔單抗(basiliximab) (Simulect®)；貝利木單抗(belimumab) (Benlysta®)；巴利昔單抗

(Simulect®)；貝利木單抗(Benlysta®)；維布妥昔單抗(brentuximab vedotin) (Adcetris®)；卡那津單抗(canakinumab) (Ilaris®)；聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)；達克珠單抗(Zenapax®)；達雷木單抗(daratumumab) (Darzalex®)；地諾單抗(denosumab) (Prolia®)；依庫珠單抗(eculizumab) (Soliris®)；依法利珠單抗(efalizumab) (Raptiva®)；吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg®)；戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan) (Zevalin®)；英夫利昔單抗(infliximab) (Remicade®)；莫維珠單抗(motavizumab) (Numax®)；那他株單抗(natalizumab) (Tysabri®)；奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab) (Gazyva®)；奧法木單抗(ofatumumab) (Arzerra®)；奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)；帕利珠單抗(palivizumab) (Synagis®)；帕妥珠單抗(pertuzumab) (Perjeta®)；帕妥珠單抗(Perjeta®)；蘭尼單抗(ranibizumab) Lucentis®)；瑞西巴庫單抗(raxibacumab)(Abthrax®)；托珠單抗(tocilizumab)(Actemra®)；托西莫單抗(tositumomab)；托西莫單抗-i-131；托西莫單抗及托西莫單抗-i-131 (Bexxar®)；優特克單抗(ustekinumab) (Stelara®)；AMG 102；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 706；AMG 745；及 AMG 951。

【0697】 取決於所治療之疾患，本文所闡述之化合物可與本文所揭示之劑或其他適宜劑組合使用。因此，在一些實施例中，本揭示案之一或多種化合物將與如本文所闡述之其他療法共投與。當用於組合療法中時，本文所闡述之化合物可與第二劑同時或分開投與。此組合投與可包括以同一劑型同時投與兩種劑、以單獨劑型同時投與及分開投與。亦即，本文所闡述之化合物及本文所闡述之任何劑可一起調配成同一劑型並同時投與。或者，本揭示案之化合物及本文所闡述之任何療法可同時投與，其中兩種劑係存在於單獨調配物中。在另一替代方案中，本揭示案之化合物可先投與且隨後投與本文所闡述之任何療法，或反之亦然。在分開投與方案之一些實施例中，本揭示案之化合物及本文所闡述之任何療法係間

隔數分鐘或間隔數小時或間隔數天投與。

【0698】　在本文所闡述之任何方法之一些實施例中，第一療法(例如本揭示案之化合物)及一或多種額外療法係同時投與或以任一次序依序地投與。第一治療劑可在投與該一或多種額外療法之前或之後立即、至多 1 小時、至多 2 小時、至多 3 小時、至多 4 小時、至多 5 小時、至多 6 小時、至多 7 小時、至多 8 小時、至多 9 小時、至多 10 小時、至多 11 小時、至多 12 小時、至多 13 小時、14 小時、至多 16 小時、至多 17 小時、至多 18 小時、至多 19 小時、至多 20 小時、至多 21 小時、至多 22 小時、至多 23 小時、至多 24 小時或至多 1-7 天、1-14 天、1-21 天或 1-30 天投與。

【0699】　本揭示案亦係關於套組，其包括(a)包括本文所闡述之劑(例如本揭示案之一或多種化合物)的醫藥組合物，及(b)帶有關於執行本文所闡述之任何方法之說明的包裝插頁。在一些實施例中，套組包括(a)包括本文所闡述之劑(例如本揭示案之一或多種化合物)的醫藥組合物、(b)一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)及(c)帶有關於執行本文所闡述之任何方法之說明的包裝插頁。

【0700】　由於本揭示案之一個態樣考慮用可分開投與之醫藥活性化合物之組合治療疾病或其相關症狀，故本揭示案進一步係關於以套組形式組合單獨的醫藥組合物。套組可包括兩種單獨的醫藥組合物：本揭示案之化合物以及一或多種額外療法。套組可包括用於容納單獨組合物之容器，諸如分裝瓶或分裝箔包裝。容器之額外實例包括注射器、盒及袋。在一些實施例中，套組可包括單獨組分之使用說明。當單獨組分較佳地以不同劑型投與(例如經口及非經腸投與)、當以不同劑量間隔投與時，或當開處健康照護人員期望調定組合中之個別組分時，套組形式係特別有利的。

## 實例

【0701】　本揭示案藉由以下實例及合成實例進一步說明，該等實例不應解釋

為將本揭示案之範圍或精神限制於本文所闡述之具體程序。應理解，提供實例以說明某些實施例且不意欲藉此限制本揭示案之範圍。應進一步理解，可在不背離本揭示案之精神或隨附申請專利範圍之範圍的情形下，採用熟習此項技術者可想到的各種其他實施例、其修改形式及等效形式。

**實例 1. 化合物 AA 係本文所揭示之 $KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑，其針對賦予對 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑 MRTX849 及 AMG 510 之抗性的第二位點突變具有活性**

【0702】 圖 1 係熱圖，其表示在不同的 RAS 抑制劑存在下關於各種 KRAS 突變之細胞 RAS/RAF 破壞分析結果。已在用 AMG 510 (例如 Y96C、Y96D、H95D、H95Q、H95R、R68S)治療之患者中觀察到某些突變(Tanaka 等人，Clinical acquired resistance to KRASG12C inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation, Cancer Discovery，2021 年 4 月 6 日.DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0365；Awad 等人，Mechanisms of acquired resistance to $KRAS^{G12C}$ inhibition in cancer，2021 年 AACR 年會，2021 年 4 月 10 日)。

【0703】 將表現帶奈米螢光素酶標籤之突變型 KRAS4B 及帶鹵素標籤之 RAF1 (殘基 51-149)之質體共轉染至 U2OS 細胞中且培育 24 小時。編碼相關突變之質體由 New England Biolabs Q5 定點誘變產生。將經轉染細胞以 25000 個細胞/孔重新接種於 96 孔板之分析培養基(OptiMEM + 4% FBS + 100 nM HaloTag NanoBRET 618 配位體)中，且培育隔夜。根據製造商說明書添加 Promega Vivazine Nano-Glo 受質。以 0 至 10 μM 之濃度範圍添加化合物且培育 5 小時。在 460 nm 及 618 nm 下量測發光信號，且按 618 nm 信號除以 460 nm 信號計算 BRET 比率。將 BRET 比率擬合至標準 S 形劑量反應函數，且使用 IC50 值計算相對於 $KRAS^{G12C}$ 之 $Log_2$(倍數變化)。圖 1B 顯示與該熱圖中之每一帶色條相關之 IC50

值。

**實例 2. 化合物 A 係本文所揭示之 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑，其針對在 $KRAS^{G12C}$(OFF)抗性中所觀察到之 RAS 致癌基因轉換突變具有活性**

【0704】 圖 2A 係熱圖，其表示在不同的 RAS 抑制劑(化合物 A，亦即本文所揭示之 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑，以及 $KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑 MRTX849 及 AMG 510)存在下關於各種 KRAS 突變之細胞 RAS/RAF 破壞分析結果。已在用 AMG 510 (例如 G12C、G12F、G12R、G12V、G12W)治療之患者中觀察到某些突變(Tanaka 等人；Awad 等人)。

【0705】 將表現帶奈米螢光素酶標籤之突變型 KRAS4B 及帶鹵素標籤之 RAF1 (殘基 51-149)之質體共轉染至 U2OS 細胞中且培育 24 小時。編碼相關突變之質體由 New England Biolabs Q5 定點誘變產生。將經轉染細胞以 25000 個細胞/孔重新接種於 96 孔板之分析培養基(OptiMEM + 4% FBS + 100 nM HaloTag NanoBRET 618 配位體)中，且培育隔夜。根據製造商說明書添加 Promega Vivazine Nano-Glo 受質。以 0 至 10 μM 之濃度範圍添加化合物且培育 1 小時。在 460 nm 及 618 nm 下量測發光信號，且按 618 nm 信號除以 460 nm 信號計算 BRET 比率。將 BRET 比率擬合至標準 S 形劑量反應函數，且使用 IC50 值計算相對於 $KRAS^{G12C}$ 之 Log2(倍數變化)。圖 2B 顯示與該熱圖中之每一帶色條相關之 IC50 值。

**實例 3. 化合物 A 展現出對多種 RAS 驅動之癌細胞株的強效活體內抑制**

【0706】 *方法：*對暴露於化合物 A (本文所揭示之 $KRAS^{MULTI}$(ON)抑制劑)達 120 小時之 Capan-1 ($KRAS^{G12V}$)、AsPC-1 ($KRAS^{G12D}$)、HCT116 ($KRAS^{G13D}$)、SK-MEL-30 ($NRAS^{Q61K}$)、NCI-H1975 ($EGFR^{T790M/L858R}$)及 A375 ($BRAF^{V600E}$)細胞之活體外細胞增殖抑制之效能。數據表示多次實驗之平均值。將細胞接種於 384 孔分析板中之生長培養基中，且於 5% $CO_2$ 潮濕氣氛中在 37°C下培育隔夜。第二天，

使細胞暴露於化合物 A 之 9 種濃度 3 倍連續稀釋液，起始分析濃度為 1 μM (或對於 A375 為 10 μM)。培育 5 天後，向分析板中添加 CellTiter-Glo® 2.0 試劑且量測發光。以 DMSO 處理細胞之平均信號對數據作正規化，且使用四參數濃度反應模型估計 $IC_{50}$ 值。

【0707】 *結果：*化合物 A 抑制 RAS 驅動之細胞株之細胞增殖(圖 3)。RAS 驅動之癌細胞株之 IC50 如下：Capan-1 ($KRAS^{G12V}$) = 1 nM，AsPC-1 ($KRAS^{G12D}$) = 3 nM，HCT116 ($KRAS^{G13D}$) = 27 nM，SK-MEL-30 ($NRAS^{Q61K}$) = 13 nM，NCI-H1975 ($EGFR^{T790M/L858R}$) = 1 nM。RAS WT 非依賴性細胞株 A375 ($BRAF^{V600E}$)對化合物 A 處理不敏感，其中 IC50 >8700 nM。

**實例 4. 表 A1 化合物之合成**

【0708】 表 A1 化合物及其合成中之中間體係根據 WO 2021/091956 之實例部分中所詳述之實驗程序來製備，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

**實例 5. 表 A1 化合物之生物分析數據**

【0709】 在如 WO 2021/091956 中所詳述之以下生物分析中測試表 A1 化合物：細胞 pERK 之降低；RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率測定；B-Raf Ras 結合結構域(BRAFRBD)與 K-Ras 相互作用之破壞；以及活體內藥效學及功效。

【0710】 在上述分析中所評估之表 A1 化合物之相應數據於 WO 2021/091956 之表 4-表 20、圖 1A、圖 1B 及實例部分中給出。

**實例 6. 表 B1 化合物之合成**

【0711】 表 B1 化合物及其合成中之中間體係根據 WO 2021/091982 之實例部分中所詳述之實驗程序來製備，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

**實例 7. 表 B1 化合物之生物分析數據**

【0712】 在如 WO 2021/091982 中所詳述之以下生物分析中測試表 B1 化合物：細胞 pERK 之降低；RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率測定；B-Raf Ras 結

合結構域($BRAF^{RBD}$)與 K-Ras 相互作用之破壞；活體外細胞增殖研究；活體內 NSCLC K-Ras G12C 異種移植物模型；及細胞增殖分析。亦在配對分析中測試某些化合物，其中在兩種不同的基於細胞之分析情形中將 H 置換為(*S*)Me。

【0713】 在上述分析中所評估之表 B1 化合物之相應數據於 WO 2021/091982 之表 4-表 19、圖 1A、圖 1B、圖 2A 及圖 2B、圖 3A、圖 3B、圖 4A、圖 4B、圖 5 及實例部分中給出。

**實例 8. 表 C1 化合物之合成**

【0714】 表 C1 化合物及其合成中之中間體係根據 WO 2021/091967 之實例部分中所詳述之實驗程序來製備，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

**實例 9. 表 C1 化合物之生物分析數據**

【0715】 在如 WO 2021/091967 中所詳述之以下生物分析中測試表 C1 化合物：細胞 pERK 之降低；RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率測定；B-Raf Ras 結合結構域($BRAF^{BRD}$)與 K-Ras 相互作用之破壞；Ras 蛋白與化合物交聯以形成結合物；活體外細胞增殖研究；及活體內藥效學及功效。

【0716】 在上述分析中所評估之表 C1 化合物之相應數據於 WO 2021/091967 之表 5-表 20、圖 1A、圖 1B 及實例部分中給出。

**實例 10. 表 D1 化合物之合成**

【0717】 表 D1 化合物及其合成中之中間體係根據 WO 2022/060836 之實例部分中所詳述之實驗程序來製備，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

**實例 11. 表 D1 化合物之生物分析數據**

【0718】 在如 WO 2022/060836 中所詳述之以下生物分析中測試表 D1 化合物：細胞 pERK 之降低；B-Raf Ras 結合結構域($BRAF^{BRD}$)與 K-Ras 相互作用之破壞；RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率測定；活體內 $KRAD^{G12D}$ 腫瘤之消退；RAS 路徑之調控及活體內 $KRAS^{G12V}$ 腫瘤之消退；活體內 $KRAS^{G12V}$ 胰臟導管腺

癌及結腸直腸腫瘤之消退；對多種 RAS 驅動之癌細胞株之活體內抑制；活體內 $KRAS^{G12D}$ 腫瘤之消退；對活體外 NCI-H358、SW900 及 Capan-2 細胞中之免疫檢查點蛋白之調控；針對 RAS 致癌基因轉換突變之活性；活體內異體同質 KRAS G12C 腫瘤模型之消退及與抗 PD-1 之協同；調節活體內有利於抗腫瘤免疫之免疫腫瘤微環境；活體內 $KRAS^{G12X}$ 腫瘤模型中之抗腫瘤活性；跨異種移植物模型之腫瘤倍增時間之延長；活體內 $KRAS^{G12V}$ 腫瘤之消退；及對活體內 RAS 路徑信號傳導之抑制。

【0719】　在上述分析中所評估之表 D1 化合物之相應數據於 WO 2022/060836 之表 5、圖 1A、圖 1B、圖 1C、圖 1D、圖 1E、圖 1F、圖 2A、圖 2B、圖 2C、圖 2D、圖 2E、圖 2F、圖 3A、圖 3B、圖 3C、圖 4A、圖 4B、圖 4C、圖 4D、圖 4E、圖 4F、圖 5A、圖 5B、圖 5C、圖 6A-圖 6B、圖 7A-圖 7D、圖 8、圖 9A、圖 9B、圖 9C、圖 10A、圖 10B、圖 11、圖 12A、圖 12B、圖 12C、圖 13A、圖 13B 及實例部分中給出，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

**實例 12. 表 E1 化合物之化學合成**

【0720】　以下實例及本文中別處使用之定義如下：

| | |
|---|---|
| $CH_2Cl_2$，DCM | 二氯甲烷(Methylene chloride、Dichloromethane) |
| $CH_3CN$，MeCN | 乙腈 |
| CuI | 碘化銅(I) |
| DIPEA | 二異丙基乙胺 |
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| h | 小時 |
| $H_2O$ | 水 |
| HCl | 鹽酸 |

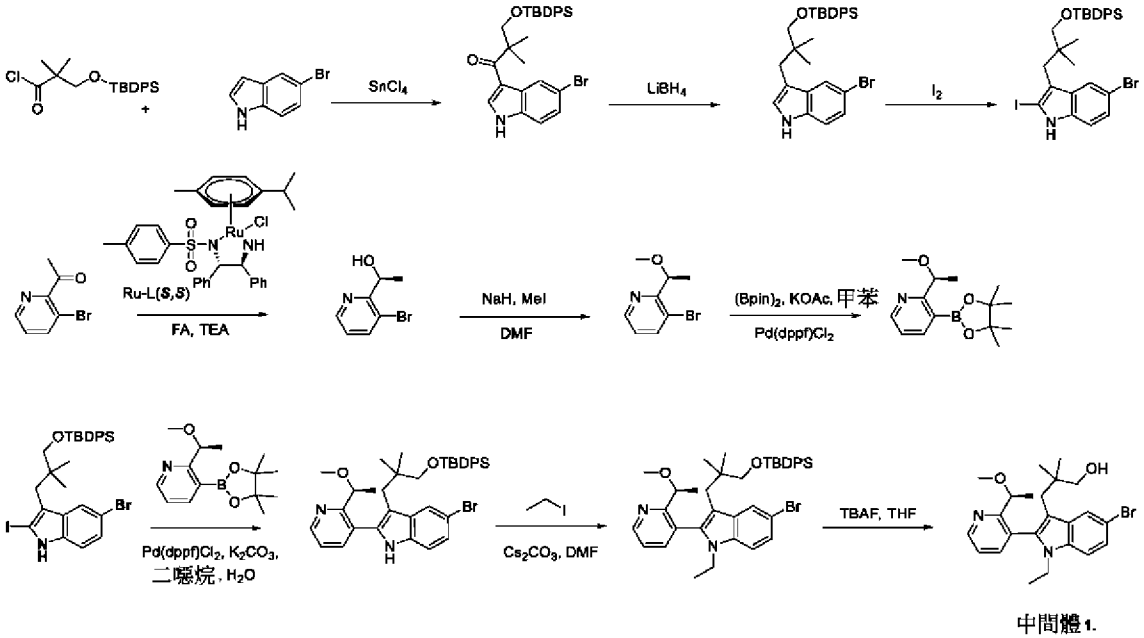
| | |
|---|---|
| $K_3PO_4$ | 磷酸鉀(三鹼式) |
| MeOH | 甲醇 |
| $Na_2SO_4$ | 硫酸鈉 |
| NMP | N-甲基吡咯啶酮 |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) |

**儀器**

【0721】 質譜數據收集係利用帶有 QDa 偵測器或 SQ 偵測器 2 之 Shimadzu LCMS-2020、Agilent 1260LC-6120/6125MSD、Shimadzu LCMS-2010EV 或 Waters Acquity UPLC 進行。將樣品以液相注射至 C-18 反相上。化合物係使用乙腈梯度自管柱溶析且進給至質量分析儀中。初始數據分析係利用 Agilent ChemStation、Shimadzu LabSolutions 或 Waters MassLynx 進行。NMR 數據係利用 Bruker AVANCE III HD 400 MHz、Bruker Ascend 500 MHz 儀器或 Varian 400 MHz 收集，且原始數據係利用 TopSpin 或 Mestrelab Mnova 進行分析。

**中間體之合成**

**中間體 E1. 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成**




中間體1.

【0722】 **步驟 1.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙醯氯(65 g, 137 mmol，粗製物)於 DCM (120 mL)中之混合物中緩慢添加於 DCM 中之 1 M $SnCl_4$ (137 mL, 137 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 30 min，接著逐滴添加 5-溴-1*H*-吲哚(26.8 g, 137 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液。將混合物在 0°C下攪拌 45 min，接著用 EtOAc (300 mL)稀釋，用鹽水(100 mL × 4)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(55 g, 75%產率)。LCMS (ESI)：$C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$ 之 m/z [M+Na]計算值 556.1；實驗值 556.3。

【0723】 **步驟 2.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(50 g, 93.6 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物中添加 $LiBH_4$ (6.1 g, 281 mmol)。將混合物加熱至 60°C且攪拌 20 h，接著添加 MeOH (10 mL)及 EtOAc (100 mL)，且用鹽水(50 mL)洗滌混合物，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且將濾液在減壓下濃縮。用 DCM (50 mL)稀釋殘餘物，冷卻至 10°C且添加二氫吡啶(9.5 g, 37.4 mmol)及 $TsOH.H_2O$ (890 mg, 4.7 mmol)。將混合物在 10°C下攪拌 2 h，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(41 g, 84%產率)。LCMS (ESI)：$C_{29}H_{34}BrNOSi$ 之 m/z [M+H]計算值 519.2；實驗值 520.1；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 5H), 7.46 - 7.35 (m, 6H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.87 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.89 (s, 6H)。

【0724】 **步驟 3.** 在室溫下向 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(1.5 g, 2.9 mmol)及 $I_2$ (731 mg, 2.9 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中添加 AgOTf (888 mg, 3.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著

用 EtOAc (200 mL)稀釋且用飽和 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚(900 mg, 72%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 4H), 7.46 - 7.43 (m, 6H), 7.24 - 7.22 (d, 1H), 7.14 - 7.12 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.88 (s, 6H)。

【0725】 **步驟 4.** 在 Ar 氣氛下在 0°C下向 HCOOH (66.3 g, 1.44 mol)於 TEA (728 g, 7.2 mol)中之攪拌混合物中逐份添加(4*S*,5*S*)-2-氯-2-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-4,5-二苯基-1,3-二氮雜-2-釕環戊烷異丙基甲苯(3.9 g, 6.0 mmol)。將混合物加熱至 40°C且攪拌 15 min，接著冷卻至室溫且分多次添加 1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(120 g, 600 mmol)。將混合物加熱至 40°C且再攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮溶劑。將鹽水(2 L)添加至殘餘物中，用 EtOAc (4 × 700 mL)萃取混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(1*S*)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100 g, 74%產率)。LCMS (ESI)：$C_7H_8BrNO$ 之 m/z [M+H]計算值 201.1；實驗值 201.9。

【0726】 **步驟 5.** 在 0°C下向(1*S*)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100 g, 495 mmol)於 DMF (1 L)中之攪拌混合物中分多次添加 NaH 於油中之 60%分散液(14.25 g, 594 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h。在 0°C下逐滴添加 MeI (140.5 g, 990 mmol)，且使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。使混合物冷卻至 0°C，且添加飽和 $NH_4Cl$ (5 L)。用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(90 g, 75%產率)。LCMS (ESI)：$C_8H_{10}BrNO$ 之 m/z [M+H]計算值 215.0；實驗值 215.9。

【0727】 **步驟 6.** 在 Ar 氣氛下在室溫下向 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(90

g, 417 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (30.5 g, 41.7 mmol)於甲苯(900 mL)中之攪拌混合物中分多次添加雙(頻哪醇)二硼(127 g, 500 mmol)及 KOAc (81.8 g, 833 mmol)。將混合物加熱至 100°C且攪拌 3 h。將濾液在減壓下濃縮且藉由 $Al_2O_3$ 管柱層析純化殘餘物，得到呈半固體之 2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(100 g, 63%產率)。LCMS (ESI)：$C_{14}H_{22}BNO_3$ 之 m/z [M+H]計算值 263.2；實驗值 264.1。

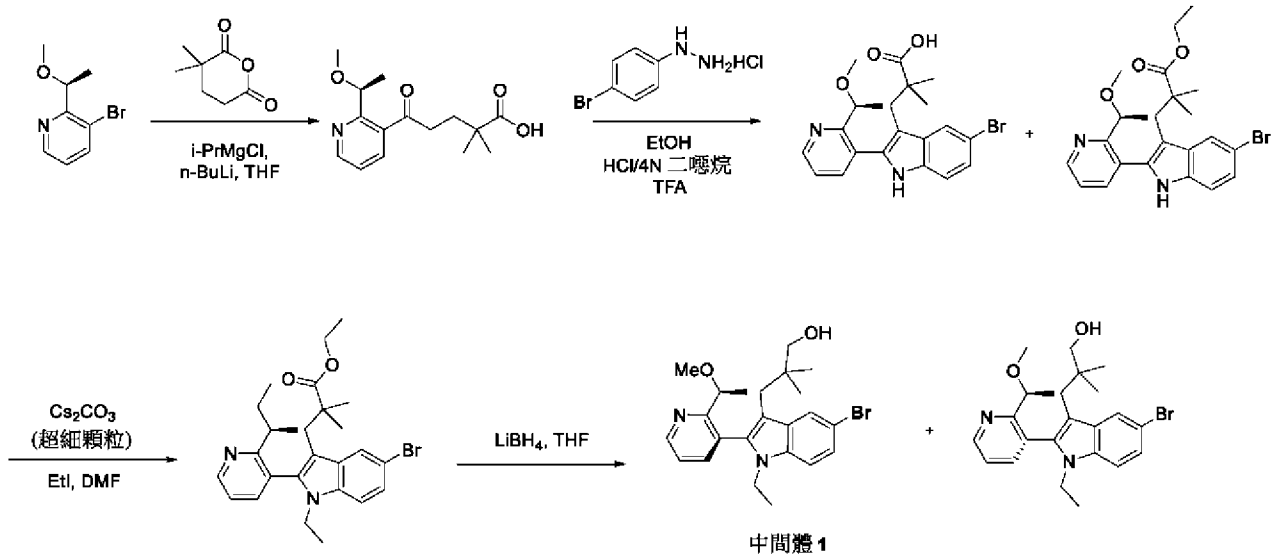
【0728】 **步驟 7.** 在 Ar 氣氛下在室溫下向 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚(140 g, 217 mmol)及 2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(100 g, 380 mmol)於 1,4-二噁烷(1.4 L)中之攪拌混合物中分多次添加 $K_2CO_3$ (74.8 g, 541 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15.9 g, 21.7 mmol)及 $H_2O$ (280 mL)。將混合物加熱至 85°C且攪拌 4 h，接著冷卻，添加 $H_2O$ (5 L)，且用 EtOAc (3 × 2 L)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚(71 g, 45%產率)。LCMS (ESI)：$C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$ 之 m/z [M+H]計算值 654.2；實驗值 655.1。

【0729】 **步驟 8.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚(71 g, 108 mmol)於 DMF (0.8 L)中之攪拌混合物中分多次添加 $Cs_2CO_3$ (70.6 g, 217 mmol)及 EtI (33.8 g, 217 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 16 h，接著添加 $H_2O$ (4 L)，且用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66 g, 80%產率)。LCMS (ESI)：

$C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$ 之 m/z [M+H]計算值 682.3；實驗值 683.3。

【0730】 **步驟 9.** 在 $N_2$ 氣氛下在室溫下向 TBAF (172.6 g, 660 mmol)於 THF (660 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66 g, 97 mmol)。將混合物加熱至 50°C且攪拌 16 h，冷卻，用 $H_2O$ (5 L)稀釋，且用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30 g, 62%產率)。LCMS (ESI)：$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$ 之 m/z [M+H]計算值 444.1；實驗值 445.1。

**中間體 E1. 經由費舍爾吲哚途徑(Fisher Indole Route)進行之替代合成。**




【0731】 **步驟 1.** 在 $N_2$ 氣氛下在-10°C下經 15 min 向 *i*-PrMgCl 之混合物(2 M 於 THF 中, 0.5 L)中逐滴添加於己烷中之 2.5 M *n*-BuLi (333 mL, 833 mmol)。將混合物在-10°C下攪拌 30 min，接著在-10°C下經 30 min 逐滴添加於 THF (0.5 L)中之 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(180 g, 833 mmol)。使所得混合物升溫至-5°C且攪拌 1 h，接著在-5°C下經 30 min 逐滴添加於 THF (1.2 L)中之 3,3-二甲基噁烷-2,6-二酮(118 g, 833 mmol)。使混合物升溫至 0°C且攪拌 1.5 h，接著藉由在 0°C

下添加預先冷卻之於 1,4-二噁烷(0.6 L)中之 4 M HCl 以將 pH 調整至約 5 來淬滅。用冰-水(3 L)稀釋混合物，且用 EtOAc (3 × 2.5 L)萃取。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 5-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-側氧基戊酸(87 g, 34%產率)。LCMS (ESI)：$C_{15}H_{21}NO_4$ 之 m/z [M+H]計算值 279.2；實驗值 280.1。

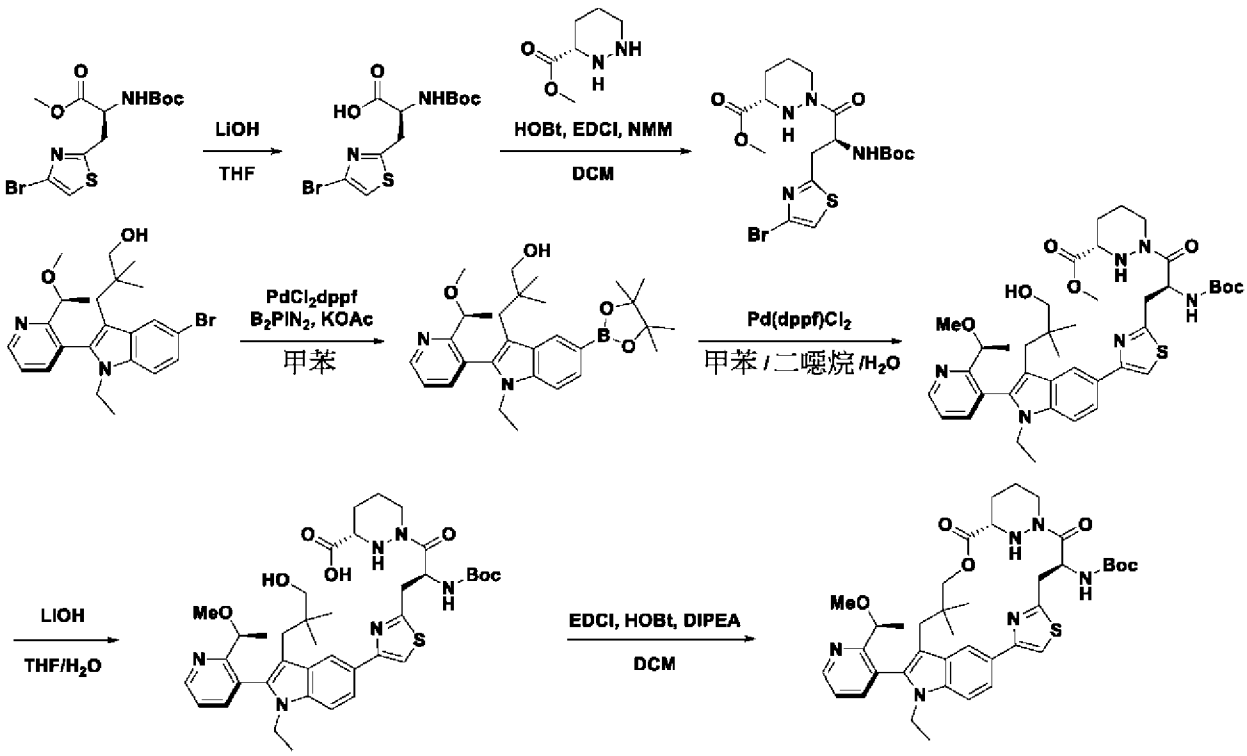
【0732】 **步驟 2.** 在 $N_2$ 氣氛下在室溫下向 5-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-側氧基戊酸(78 g, 279 mmol)於 EtOH (0.78 L)中之混合物中分多次添加(4-溴苯基)肼 HCl 鹽(68.7 g, 307 mmol)。將混合物加熱至 85°C且攪拌 2 h，冷卻至室溫，接著逐滴添加於 1,4-二噁烷中之 4 M HCl (69.8 mL, 279 mmol)。將混合物加熱至 85°C且再攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮，且將殘餘物溶解於 TFA (0.78 L)中。將混合物加熱至 60°C且攪拌 1.5 h，在減壓下濃縮，且利用飽和 $NaHCO_3$ 將殘餘物調整至 pH 約 5，接著用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 3-(5-溴-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸及(*S*)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(78 g，粗製物)。LCMS (ESI)：$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ 之 m/z [M+H]計算值為 430.1 且 $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$ 之 m/z [M+H]計算值為 458.1；實驗值為 431.1 及 459.1。

【0733】 **步驟 3.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-(5-溴-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸及(*S*)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(198 g, 459 mmol)於 DMF (1.8 L)中之混合物中分多次添加 $Cs_2CO_3$ (449 g, 1.38 mol)。接著在 0°C下逐滴添加於 DMF (200 mL)中之 EtI (215 g, 1.38 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 4 h，接著用鹽水(5 L)稀釋且用 EtOAc (3 × 2.5 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 1.5 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，

得到呈固體之 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160 g, 57%產率)。LCMS (ESI)：$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$之 m/z [M+H]計算值 486.2；實驗值 487.2。

【0734】 **步驟 4.** 在 $N_2$氣氛下在 0°C下向 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160 g, 328 mmol)於 THF (1.6 L)中之混合物中添加 $LiBH_4$ (28.6 g, 1.3 mol)。將混合物加熱至 60°C持續 16 h，冷卻，且用預先冷卻(0°C)之 $NH_4Cl$ 水溶液(5 L)淬滅。用 EtOAc (3 × 2 L)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之兩種阻轉異構物(呈單一阻轉異構物形式)(60 g, 38%產率)及(40 g, 26%產率)，二者均呈固體。LCMS (ESI)：$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$之 m/z [M+H]計算值 444.1；實驗值 445.2。

**中間體 E2. ((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成**




【0735】 **步驟 1.** 在室溫下向(2*S*)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(110 g, 301.2 mmol)於 THF (500 mL)及 $H_2O$ (200 mL)中之溶液中添加 LiOH (21.64 g, 903.6 mmol)。將所得溶液攪拌 1 h，且接著在減壓下濃縮。利用 1 M HCl 將所得殘餘物調整至 pH 6，且接著用 DCM (3 × 500 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到期望產物(108 g，粗製物)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$ 之[M + H]計算值：351.00；實驗值 351.0。

【0736】 **步驟 2.** 在 0°C下向(*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(70 g, 199.3 mmol)於 DCM (500 mL)中之溶液中添加(3*S*)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯雙(三氟乙酸)鹽(111.28 g, 298.96 mmol)、NMM (219.12 mL.1993.0 mmol)、EDCI (76.41 g, 398.6 mmol)及 HOBt (5.39 g, 39.89 mmol)。使所得溶液升溫至室溫且攪拌 1 h。接著用 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0→50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(88.1 g, 92.6%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$ 之[M + H]計算值：477.08；實驗值 477.1。

【0737】 **步驟 3.** 在室溫下向 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60 g, 134.7 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(51.31 g, 202.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (9.86 g, 13.48 mmol)及 KOAc (26.44 g, 269.4 mmol)。接著將反應混合物加熱至 90°C且攪拌 2 h。接著使反應溶液冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0→50% EtOAc/石油醚)進行純化得到期望產物(60.6 g, 94.0%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{29}H_{41}BN_2O_4$之[M + H]計算值：493.32；實驗值 493.3。

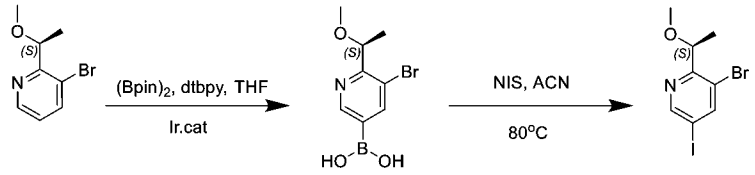
【0738】 **步驟 4.** 在室溫下向(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30 g, 60.9 mmol)於甲苯(600 mL)、二噁烷(200 mL)及 $H_2O$ (200 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(43.62 g, 91.4 mmol)、$K_3PO_4$ (32.23 g, 152.3 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (8.91 g, 12.18 mmol)。將所得溶液加熱至 70°C且攪拌隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫，且用 $H_2O$ (200 mL)淬滅。用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取所得混合物，且使合併的有機層經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0→90% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(39.7 g, 85.4%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{40}H_{54}N_6O_7S$之[M + H]計算值：763.39；實驗值 763.3。

【0739】 **步驟 5.** 在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(39.7 g, 52.0 mmol)於 THF (400 mL)及 $H_2O$ (100 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (3.74 g, 156.2 mmol)。將所得混合物攪拌 1.5 h，且接著在減壓下濃縮。利用 1 M HCl 使殘餘物酸化至 pH 6，且用 DCM (3 × 1000 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到期望產物(37.9 g，粗製物)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{39}H_{52}N_6O_7S$之[M + H]計算

值：749.37；實驗值 749.4。

【0740】 **步驟 6.** 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(37.9 g, 50.6 mmol)、HOBt (34.19 g, 253.0 mmol)及 DIPEA (264.4 mL, 1518 mmol)於 DCM (4 L)中之溶液中添加 EDCI (271.63 g, 1416.9 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。接著用 $H_2O$ 淬滅反應混合物，且用 1 M HCl (4 × 1 L)洗滌。分離有機層且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0→70% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(30 g, 81.1%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{39}H_{50}N_6O_6S$ 之[M + H]計算值：731.36；實驗值 731.3。

**中間體 E3. (*S*)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶之合成**

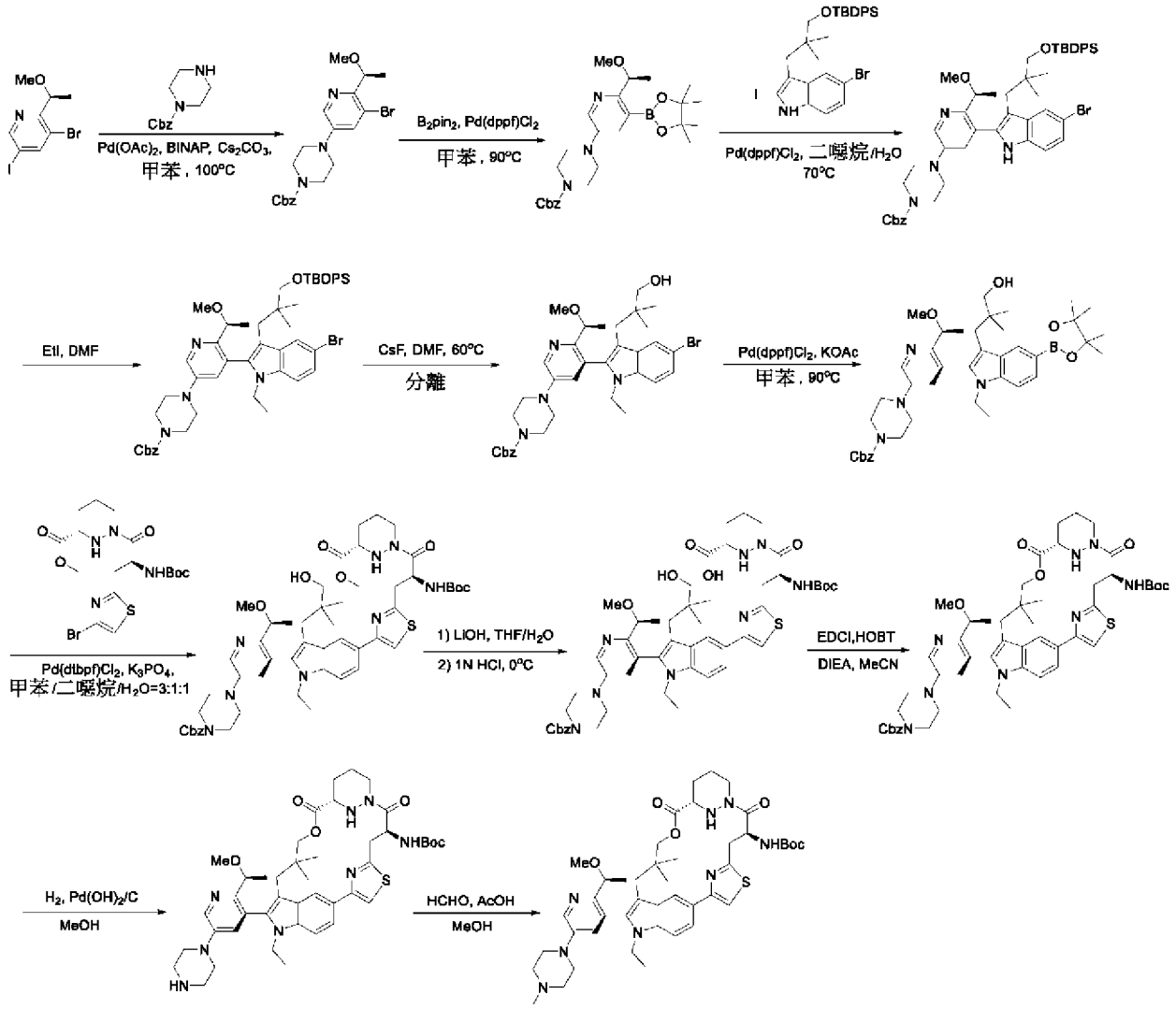



【0741】 **步驟 1.** 在氬氣氣氛下向 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(80.00 g, 370.24 mmol, 1.00 當量)及雙(頻哪醇)二硼(141.03 g, 555.3 mmol, 1.50 當量)於 THF (320 mL)中之攪拌溶液中添加 dtbpy (14.91 g, 55.5 mmol)及氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體(7.46 g, 11.1 mmol)。將所得混合物在氬氣氣氛下在 75°C下攪拌 16 h。在減壓下濃縮該混合物。將所得混合物溶解於 EtOAc (200 mL)中，且利用於水(600 mL)中之 $Na_2CO_3$ (40 g)及 NaOH (10 g) (質量 4:1)將混合物調整至 pH 10。用 EtOAc (800 mL)萃取水層。利用 HCl (6 *N*)使水相酸化至 pH = 6 以沈澱出期望固體，得到呈淺黃色固體之 5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(50g, 52.0%產率)。LCMS (ESI)：$C_8H_{11}BBrNO_3$ 之 m/z [M+H]計算值 259.0；實驗值 260.0。

【0742】 **步驟 2.** 在氬氣氣氛下在室溫下向 5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(23.00 g, 88.5 mmol)於 ACN (230 mL)中之攪拌溶液中添加 NIS (49.78 g, 221.2 mmol)。將所得混合物在氬氣氣氛下在 80°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所

得混合物。將所得混合物溶解於 DCM (2.1 L)中，且用 $Na_2S_2O_3$ (3 × 500 mL)洗滌。使有機層經無水 Na2SO4 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到(*S*)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶(20 g, 66.0%產率)。LCMS (ESI)：$C_8H_9BrINO$ 之 m/z [M+H]計算值 340.9；實驗值 341.7。

**中間體 E4. ((6³*S*,4*S*,*Z*)-11-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成**




【0743】 **步驟 1.** 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3 L 3 頸圓底燒瓶中置入 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(147 g, 429.8 mmol)、六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(94.69 g, 429.8 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (4.83 g, 21.4 mmol)、BINAP (5.35 g, 8.6 mmol)、

$Cs_2CO_3$ (350.14 g, 1074.6 mmol)、甲苯(1 L)。將所得溶液於油浴中在 100°C下攪拌隔夜。在反應完成後，使反應混合物冷卻至 25°C。在減壓下濃縮所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:1)將殘餘物施加至矽膠管柱上。在減壓下去除溶劑得到呈深黃色固體之(*S*)-4-(5-溴-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(135 g, 65.1%產率)。LCMS (ESI)：$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$之 m/z [M+H]計算值 433.1；實驗值 434.1。

【0744】 **步驟 2.** 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 3 頸圓底燒瓶中置入 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(135 g, 310.8 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(86.82 g, 341.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (22.74 g, 31.0 mmol)、KOAc (76.26 g, 777.5 mmol)、甲苯(1 L)。將所得溶液於油浴中在 90°C下攪拌 2 天。使反應混合物冷卻至 25°C。在真空下濃縮所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:3)將殘餘物施加至中性氧化鋁管柱上。在減壓下去除溶劑得到呈深黃色固體之(*S*)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(167 g，粗製物)。LCMS (ESI)：$C_{26}H_{36}BN_3O_5$之 m/z [M+H]計算值 481.3；實驗值 482.1。

【0745】 **步驟 3.** 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 3 頸圓底燒瓶中置入(*S*)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(167 g, 346.9 mmol)、5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(224.27 g, 346.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25.38 g, 34.6 mmol)、二噁烷(600 mL)、$H_2O$ (200 mL)、$K_3PO_4$ (184.09 g, 867.2 mmol)、甲苯(200 mL)。將所得溶液於油浴中在 70°C下攪拌隔夜。在反應完成後，使反應混合物冷卻至 25°C。在真空下濃縮所得混合物。利用乙酸乙酯/己烷(1:1)將殘餘物施加至矽膠管柱上。在減壓下去除溶劑得到呈黃色固體之(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)

六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(146 g, 48.1%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$ 之 m/z [M+H]計算值 872.3；實驗值 873.3。

【0746】 **步驟 4.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(146 g, 167.0 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (163.28 g, 501.1 mmol)於 DMF (1200 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 $C_2H_5I$ (52.11 g, 334.0 mmol)。將最終反應混合物在 25°C下攪拌 12 h。可藉由 LCMS 偵測期望產物。用 EA (1 L)稀釋所得混合物，且用鹽水(3 × 1.5 L)洗滌。使有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(143 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$ 之 m/z [M+H]計算值 900.4；實驗值 901.4。

【0747】 **步驟 5.** 向(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(143 g, 158.5 mmol)於 DMF (1250 mL)中之攪拌混合物中添加 CsF (72.24 g, 475.5 mmol)。接著將反應混合物在 $N_2$ 氣氛下在 60°C下攪拌 2 天。可藉由 LCMS 偵測期望產物。用 EA (1 L)稀釋所得混合物，且用鹽水(3 × 1 L)洗滌。接著在減壓下濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析，用 PE/EA (1/3)溶析純化殘餘物，得到(*S*)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之兩種阻轉異構物 **A** (38 g，36%產率，3 min LCMS (0.1% FA)中 RT = 1.677 min)及 **B** (34 g，34%產率，3 min LCMS (0.1% FA)中 RT = 1.578 min)，二者均呈黃色固體。LCMS (ESI)：$C_{35}H_{43}BrN_4O_4$ 之 m/z [M+H]計算值 663.2；實驗值 662.2。

【0748】 **步驟 6.** 向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 500-mL 3 頸圓底燒瓶中置

入(*S*)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯 **A** (14 g, 21.1 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(5.89 g, 23.21 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.54 g, 2.1 mmol)、KOAc (5.18 g, 52.7 mmol)、甲苯(150 mL)。將所得溶液於油浴中在 90°C下攪拌 5 h。使反應混合物冷卻至 25°C。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析，用 PE/EA (1/3)溶析純化殘餘物，得到呈黃色固體之(*S*)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(12 g, 76.0%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{55}BN_4O_6$之 m/z [M+H]計算值 710.4；實驗值 711.3。

【0749】 **步驟 7.** 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 250-mL 圓底燒瓶中置入(*S*)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(10.8 g, 15.2 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(7.98 g, 16.7 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (0.99 g, 1.52 mmol)、$K_3PO_4$ (8.06 g, 37.9 mmol)、甲苯(60 mL)、二噁烷(20 mL)、$H_2O$ (20 mL)。將所得溶液於油浴中在 70°C下攪拌 3 h。使反應混合物冷卻至 25°C。用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取所得溶液，且在減壓下濃縮。利用乙酸乙酯/己烷(10:1)將殘餘物施加至矽膠管柱上。去除溶劑，得到呈黃色固體之(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(8 g, 50.9%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{68}N_8O_9S$ 之 m/z [M+H]計算值 980.5；實驗值 980.9。

【0750】 **步驟 8.** 在 $N_2$ 氣氛下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-

1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(12 g, 12.23 mmol)於 THF (100 mL)/$H_2O$ (100 mL)中之攪拌混合物中添加 LiOH (2.45 g, 61.1 mmol)，且將所得混合物在 25°C下攪拌 2 h。可藉由 LCMS 偵測期望產物。將 THF 在減壓下濃縮。在 0°C下利用 HCL (1 N)將水相之 pH 酸化至 5。用 DCM (3 × 100 ml)萃取水層。將有機相在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體之(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(10 g, 84.5%產率)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{66}N_8O_9S$ 之 m/z [M+H]計算值 966.5；實驗值 967.0。

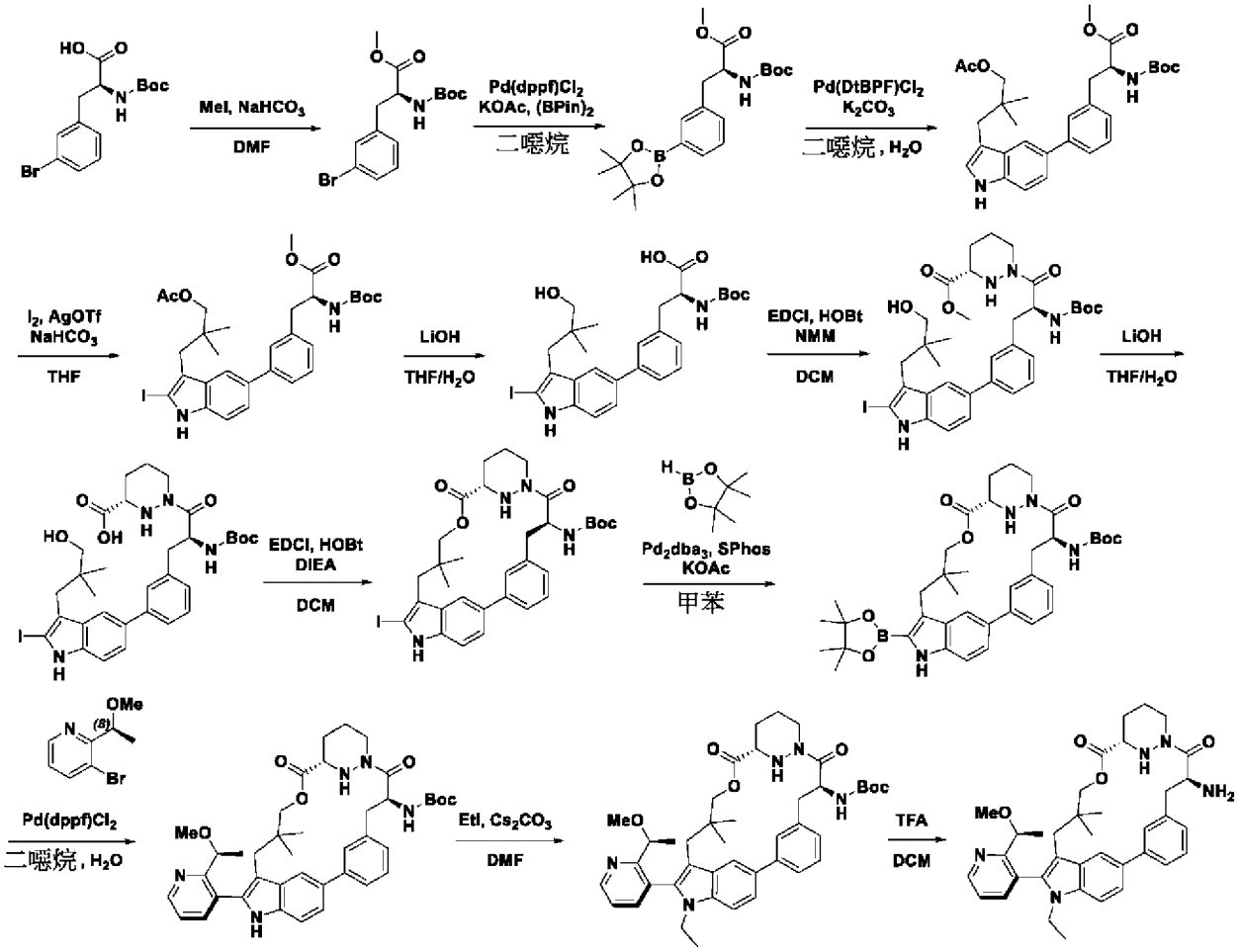
【0751】 **步驟 9.** 向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 圓底燒瓶中置入(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(18 g, 18.61 mmol)、ACN (1.8 L)、DIEA (96.21 g, 744.4 mmol)、EDCI (107.03 g, 558.3 mmol)、HOBT (25.15 g, 186.1 mmol)。將所得溶液在 25°C下攪拌隔夜。在反應完成後，在真空下濃縮所得混合物。用 DCM (1 L)稀釋所得溶液。將所得混合物用 HCl (3 × 1 L，1 N 水溶液)洗滌。用水(3 × 1 L)洗滌所得混合物。接著濃縮有機層，利用乙酸乙酯/己烷(1:1)將殘餘物施加至矽膠管柱上。在減壓下去除溶劑得到呈淺黃色固體之 4-(5-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-1$^2$-基)-6-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(10.4 g, 54.8%產率)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{64}N_8O_8S$ 之 m/z [M+H]計算值 948.5；實驗值 949.3。

【0752】 **步驟 10.** 向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 250-mL 圓底燒瓶中置入 4-(5-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-$1^2$-基)-6-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(10.40 g, 10.9 mmol)、$Pd(OH)_2$/C (5 g, 46.9 mmol)、MeOH (100 mL)。將所得溶液在 2 大氣壓 $H_2$ 氣氛下在 25°C下攪拌 3 h。將固體過濾出，且用 MeOH (3 × 100 mL)洗滌濾餅。接著將合併的有機相在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體之((6$^3$*S*,4S,Z)-1*1*-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.5 g, 90.4%產率)。LCMS (ESI)：$C_{43}H_{58}N_8O_6S$ 之 m/z [M+H]計算值 814.4；實驗值 815.3。

【0753】 **步驟 11.** 向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 1000-mL 圓底燒瓶中置入((6$^3$*S*,4S,Z)-1*1*-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.5 g, 10.4 mmol)、MeOH (100 mL)、AcOH (1.88 g, 31.2 mmol)，且攪拌 15 min。接著在 25°C下添加 HCHO (1.88 g, 23.15 mmol，37%水溶液)及 $NaBH_3CN$ (788 mg, 12.5 mmol)。將所得溶液在 25°C下攪拌 3 h。用 100 mL 水淬滅所得混合物，且在減壓下濃縮以去除 MeOH。用 300 mL DCM 稀釋所得溶液。用水(3 × 100 mL)洗滌所得混合物。去除溶劑得到呈黃色固體之((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.2 g, 90.1%產率)。LCMS (ESI)：$C_{44}H_{60}N_8O_6S$ 之 m/z [M+H]計算值 828.4；實驗值 829.3。

**中間體 E5. (6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




【0754】 **步驟 1.** 在室溫下向(2*S*)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸(100 g, 290 mmol)於 DMF (1 L)中之溶液中添加 $NaHCO_3$ (48.8 g, 581.1 mmol)及 MeI (61.9 g, 435.8 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h，且接著用 $H_2O$ (1 L)淬滅並用 EtOAc (3 × 1 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(13% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到最終產物(109 g，粗製物)。$C_{15}H_{20}BrNO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 380.05；實驗值：380.0。

【0755】 **步驟 2.** 向(2*S*)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(108 g, 301.5 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(99.53 g, 391.93 mmol)於二噁烷(3.2 L)中之攪拌溶液中添加 KOAc (73.97 g, 753.70 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (22.06 g, 30.15 mmol)。將反應混合物加熱至 90°C持續 3 h，且接著冷卻至室溫並用 EtOAc (2 × 3 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 800 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且

在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(96 g, 78.6%產率)。$C_{21}H_{32}BNO_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 428.22；實驗值：428.1。

【0756】 **步驟 3.** 向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙酸甲基酯(94 g, 231.9 mmol)及乙酸 3-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(75.19 g, 231.93 mmol)於二噁烷(1.5 L)及 $H_2O$ (300 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$ (64.11 g, 463.85 mmol)及 Pd(DtBPF)$Cl_2$ (15.12 g, 23.19 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C且攪拌 4 h。用 EtOAc (2 × 2 L)萃取反應混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 600 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(130 g，粗製物)。$C_{30}H_{38}N_2O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 523.28；實驗值：523.1。

【0757】 **步驟 4.** 在-10°C下向(2*S*)-3-(3-[3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-1*H*-吲哚-5-基]苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(95.0 g, 181.8 mmol)及碘(36.91 g, 145.41 mmol)於 THF (1 L)中之溶液中添加 AgOTf (70.0 g, 272.7 mmol)及 $NaHCO_3$ (22.9 g, 272.65 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min，且接著藉由在 0°C下添加飽和 $Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)淬滅。用 EtOAc (3 × 1 L)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到(*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯(49.3 g, 41.8%產率)。$C_{30}H_{37}IN_2O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：649.18；實驗值：649.1。

【0758】 **步驟 5.** 向(2*S*)-3-(3-[3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(60 g, 92.5 mmol)於 THF (600 mL)中之溶液中添加 LiOH•$H_2O$ (19.41 g, 462.5 mmol)於 $H_2O$ (460 mL)中之

溶液。將所得溶液攪拌隔夜，且接著利用 HCl (1 M)將 pH 調整至 6。用 EtOAc (2 × 500 mL)萃取所得溶液，且將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到產物(45 g, 82.1%產率)。$C_{27}H_{33}IN_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 615.13；實驗值：615.1。

【0759】 **步驟 6.** 向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基]丙酸(30 g, 50.6 mmol)及(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(10.9 g, 75.9 mmol)於 DCM (400 mL)中之溶液中添加 NMM (40.97 g, 405.08 mmol)、HOBt (2.05 g, 15.19 mmol)及 EDCI (19.41 g, 101.27 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜，且接著用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(2 × 200 mL)及鹽水(2 × 200 mL)洗滌混合物，且使混合物經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到產物(14 g, 38.5%產率)。$C_{33}H_{43}IN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 718.23；實驗值：719.4。

【0760】 **步驟 7.** 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(92 g, 128.0 mmol)於 THF (920 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (26.86 g, 640.10 mmol)於 $H_2O$ (640 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 2 h，且接著在減壓下濃縮，得到產物(90 g，粗製物)。$C_{32}H_{41}IN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 705.22；實驗值：705.1。

【0761】 **步驟 8.** 在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(90 g, 127.73 mmol)於 DCM (10 L)中之溶液中添加 HOBt (34.52 g, 255.46 mmol)、DIPEA (330.17 g, 2554.62 mmol)及 EDCI (367.29 g, 1915.96 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h，且接著在減壓下濃縮。用 DCM (2 × 2 L)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 1 L)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(70 g, 79.8%產率)。$C_{32}H_{39}IN_4O_5$ 之

LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 687.21；實驗值：687.1。

【0762】 **步驟 9.** 在室溫下向 1 L 圓底燒瓶中裝填((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-碘-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(22.0 g, 32.042 mmol)、甲苯(300.0 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (3.52 g, 3.845 mmol)、S-Phos (3.95 g, 9.613 mmol)及 KOAc (9.43 g, 96.127 mmol)。在室溫下向混合物中逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(26.66 g, 208.275 mmol)並攪拌。將所得溶液在 60°C下攪拌 3 h。過濾所得混合物，且用 EtOAc 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化剩餘殘餘物，得到呈固體之產物(22 g, 90%產率)。$C_{38}H_{51}BN_4O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 687.3；實驗值：687.4。

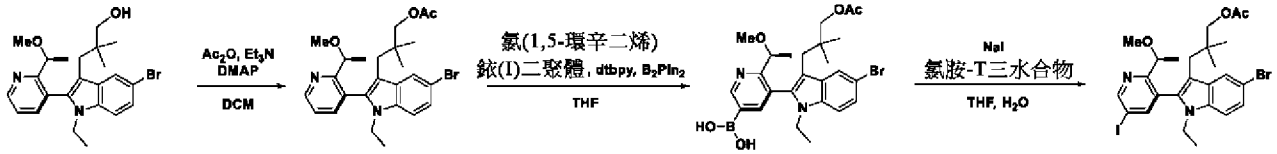
【0763】 **步驟 10.** 將((6$^3$*S*,4*S*)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^2$-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.0 g, 2.8 mmol)、3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(0.60 g, 2.8 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$ (0.39 g, 0.5 mmol)及 $K_3PO_4$ (1.2 g, 6.0 mmol)於二噁烷(50 mL)及 $H_2O$ (10 mL)中之混合物在 $N_2$ 氣氛下加熱至 70°C 且攪拌 2 h。用 $H_2O$ (50 mL)稀釋該混合物且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.5 g, 74%產率)。$C_{40}H_{49}N_5O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 695.4；實驗值：696.5。

【0764】 **步驟 11**. 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(20 g, 28.7 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (18.7 g, 57.5 mmol)於 DMF (150 mL)中之溶液中添加 EtI (13.45 g, 86.22 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液。將所得混合物在 35°C下攪拌隔夜，且接著用 $H_2O$ (500

mL)稀釋。用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.23 g, 18.8%產率)及阻轉異構物(5.78 g, 25.7%產率)。$C_{42}H_{53}N_5O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 724.4；實驗值：724.6。

【0765】 **步驟 12.** 將((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.3 g, 1.7 mmol)於 TFA (10 mL)及 DCM (20 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮該混合物，得到呈固體之產物(1.30 g，粗製物)。$C_{37}H_{45}N_5O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 623.3；實驗值：624.4。

**中間體 E6：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成**



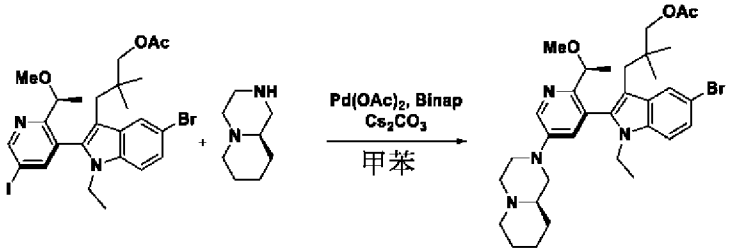

【0766】 **步驟 1.** 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 g, 224.517 mmol)及 $Et_3N$ (45.44 g, 449.034 mmol)於 DCM (1 L)中之攪拌溶液中分多次添加 DMAP (2.74 g, 22.452 mmol)及 $Ac_2O$ (27.50 g, 269.420 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 h。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 EtOAc (1000 mL)稀釋。將所得混合物用 1 M HCl (500 mL)洗滌，接著用飽和 $NaHCO_3$ (500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由與石油醚(500 mL)一起研磨純化殘餘物，得到呈白色固體之產物(93.3 g, 85%產率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：487.16；實驗值：489.2

【0767】 **步驟 2.** 在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲

氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(93.3 g, 191.409 mmol)及$B_2PIN_2$ (72.91 g, 287.113 mmol)於 THF (370 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 dtbpy (7.71 g, 28.711 mmol)及氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體(6.43 g, 9.570 mmol)。將所得混合物在 75°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈油狀物之產物(190 g，粗製物)。LCMS(ESI) *m/z* [M + H]；$C_{25}H_{32}BBrN_2O_5$計算值：531.17；實驗值：533.3

【0768】 **步驟 3.** 在空氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(110 g, 207.059 mmol)及氯胺-T 三水合物(349.96 g, 1242.354 mmol)於 THF (550 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 NaI (186.22 g, 1242.354 mmol)於 $H_2O$ (225 mL)中之溶液。將所得混合物在氬氣氣氛下在 50°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 $CHCl_3$ (500 mL)洗滌。過濾所得混合物，用 $CHCl_3$ (3 × 250 mL)洗滌濾餅。用 $CHCl_3$ (3 × 500 mL)萃取濾液。將合併的有機層用 $Na_2S_2O_3$ (500 mL)洗滌，用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱純化殘餘物

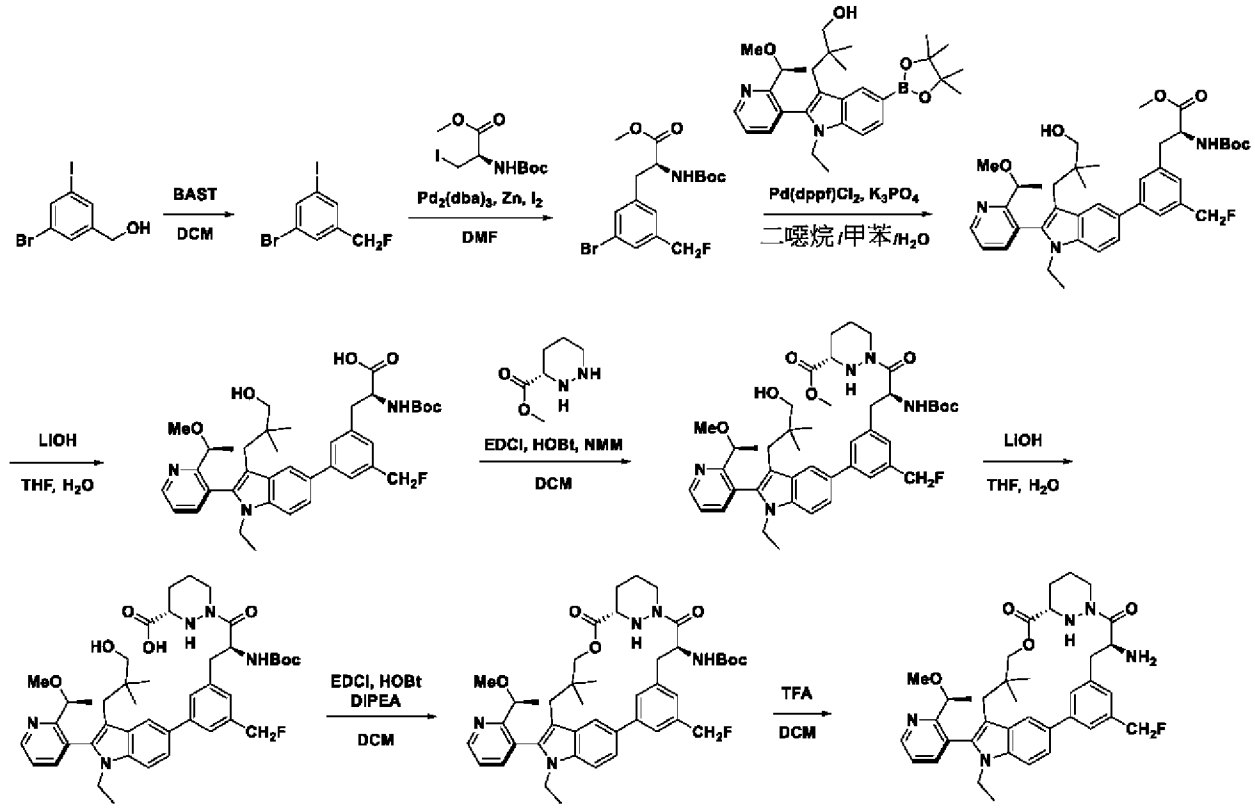
**中間體 E7：乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成**




【0769】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9 g, 14.674 mmol)、(*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪(2.469 g, 17.609 mmol)、$Cs_2CO_3$ (11.9523 g, 36.685 mmol)及

BINAP (456.85 mg, 0.734 mmol)於甲苯(63 mL)中之攪拌溶液中分多次添加Pd(OAc)2 (329.44 mg, 1.467 mmol)。將所得混合物在100°C下攪拌6 h，接著過濾該混合物，用EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6 g, 65%產率)。$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$之LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：625.28；實驗值：627.4

**中間體 E8. (6³*S*,4*S*)-4-胺基-1¹-乙基-2⁵-(氟甲基)-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




【0770】 **步驟 1.** 在 0°C下向(3-溴-5-碘苯基)甲醇(175.0 g, 559.227 mmol)於DCM (2 L)中之溶液中逐滴添加BAST (247.45 g, 1118.454 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。在 0°C下用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應物。將有機層用$H_2O$ (3 × 700 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(120 g, 68%產率)。

【0771】 **步驟 2.** 向 1000 mL 3 頸圓底燒瓶中添加於 DMF (350.0 mL)中之 Zn

粉(32.40 g, 495.358 mmol)以及 $I_2$ (967.12 mg, 3.810 mmol)。向混合物中添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(27.0 g, 82.03 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液。將混合物加熱至 30°C持續 10 min。接著向該混合物中添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(54.0 g, 164.07 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min 且過濾。在氬氣氣氛下在室溫下將所得溶液添加至 1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯(60 g, 190.522 mmol)、參(呋喃-2-基)磷烷(2.65 g, 11.431 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (3.49 g, 3.810 mmol)於 DMF (400 mL)中之混合物中，且將反應混合物加熱至 60°C持續 10 min，接著移除油浴。將所得混合物攪拌約 1 h，直至溫度冷卻至 50°C。用 $NH_4Cl$ 水溶液(3000 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2× 1000 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(9% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(45 g, 60%產率)。

【0772】 **步驟 3.** 將(2*S*)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(75.28 g, 192.905 mmol)、(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(95 g, 192.905 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (14.11 g, 19.291 mmol)及 $K_2CO_3$ (53.32 g, 385.810 mmol)於二噁烷(900 mL)及 $H_2O$ (180 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且接著用 $H_2O$ 稀釋。用 EtOAc (3 × 1200 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 500 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(105 g, 80%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{39}H_{50}FN_3O_6$ 之[M + H]計算值：676.38；實驗值 676.1。

【0773】 **步驟 4.** 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)

苯基)丙酸甲基酯(108 g, 159.801 mmol)於 THF (500 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (11.48 g, 479.403 mmol)於 $H_2O$ (500 mL)中之溶液。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，且接著利用 1 M HCl (水溶液)酸化至 pH 6。用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(2× 200 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(101 g，粗製物)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{38}H_{48}FN_3O_6$ 之[M + H]計算值：662.36；實驗值 662.1。

【0774】 **步驟 5.** 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸(103 g, 155.633 mmol)及 NMM (157.42 g, 1556.330 mmol)於 DCM (1200 mL)中之攪拌溶液中分多次添加(3*S*)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(33.66 g, 233.449 mmol)、HOBt (10.51 g, 77.816 mmol)及 EDCI (59.67 g, 311.265 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。接著將有機層用 0.5 M HCl (2 × 1000 mL)及鹽水(2 × 800 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(103 g, 83%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{44}H_{58}FN_5O_7$ 之[M + H]計算值：788.44；實驗值 788.1。

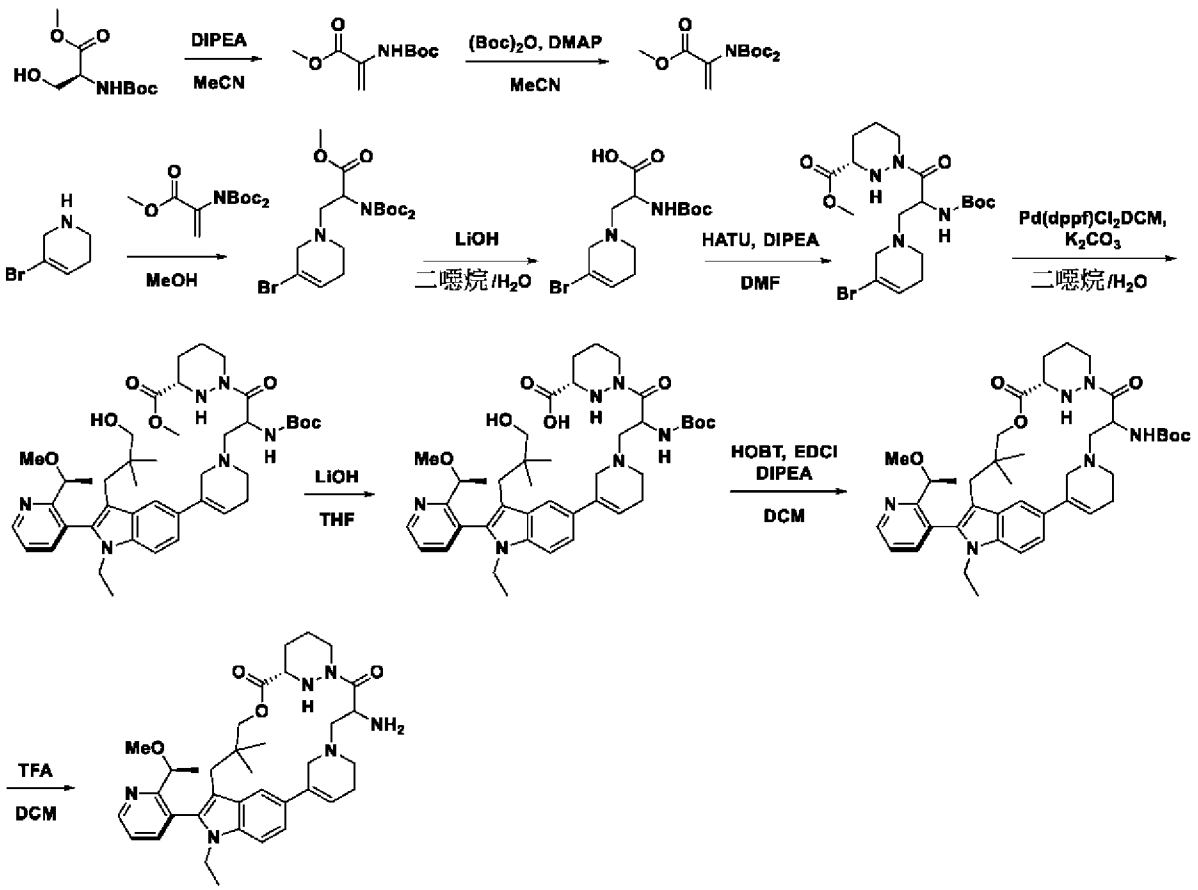
【0775】 **步驟 6.** 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(103 g, 130.715 mmol)於 THF (700 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (27.43 g, 653.575 mmol)於 $H_2O$ (700 mL)中之溶液。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，且接著利用 1 M HCl 中和至 pH 6。用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 600 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到期望產物(101 g，粗製物)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{43}H_{56}FN_5O_7$ 之[M + H]計算值：774.43；實驗值 774.1。

【0776】 **步驟 7.** 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-

3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(101 g, 130.50 mmol)於 DCM (5500 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (227.31 mL, 1305.0 mmol)及 HOBt (88.17 g, 652.499 mmol)及 EDCI (375.26 g, 1957.498 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用 0.5 M HCl (2 × 2000 mL)、鹽水(2 × 2000 mL)洗滌混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(68 g, 65%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{43}H_{54}FN_5O_6$之[M + H]計算值：756.42；實驗值 756.4。

【0777】 **步驟 8.** 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.403 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (1.50 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 1.5 h，且接著在減壓下濃縮，得到期望產物(600 mg，粗製物)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{38}H_{46}FN_5O_4$之[M + H]計算值：656.36；實驗值 656.4。

**中間體 E9. (6$^3$*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




【0778】 **步驟 1.** 向(第三丁氧基羰基)-*L*-絲胺酸甲基酯(10 g, 45 mmol)於無水 MeCN (150 mL)中之溶液中添加 DIPEA (17 g, 137 mmol)。將反應混合物在 45°C 下攪拌 2 h，得到於溶液中之產物。$C_9H_{15}NO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 201.1；實驗值：224.1。

【0779】 **步驟 2.** 在 0°C下向 2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙烯酸甲基酯(12 g, 60 mmol)於無水 MeCN (150 mL)中之溶液中添加 DMAP (13 g, 90 mmol)及$(Boc)_2O$ (26 g, 120 mmol)。將反應物攪拌 6 h，接著用 $H_2O$ (100 mL)淬滅且用 DCM (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(12.5 g, 65% 產率)。$C_{14}H_{23}NO_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 301.2；實驗值：324.1。

【0780】 **步驟 3.** 在 Ar 氣氛下向 5-溴-1,2,3,6-四氫吡啶(8.0 g, 49 mmol)於 MeOH (120 mL)中之混合物中添加 2-{雙[(第三丁氧基)羰基]胺基}丙-2-烯酸甲基酯(22 g, 74 mmol)。將混合物攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘

餘物，得到呈油狀物之產物(12 g, 47%產率)。$C_{19}H_{31}BrN_2O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 462.1；實驗值：463.1。

【0781】 **步驟 4.** 向 2-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙酸甲基酯(14 g, 30 mmol)於二噁烷(30 mL)及 $H_2O$ (12 mL)中之混合物中添加 LiOH (3.6 g, 151 mmol)。將混合物加熱至 35°C且攪拌 12 h，接著添加 1 M HCl 且將 pH 調整至約 3-4。用 DCM (2 × 300 mL)萃取混合物，且使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(10 g, 85%產率)。$C_{13}H_{21}BrN_2O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 348.1；實驗值：349.0。

【0782】 **步驟 5.** 在 Ar 氣氛下在 0°C下向 3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(10 g, 30 mmol)、DIPEA (12 g, 93 mmol)及(3*S*)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(5.4 g, 37 mmol)於 DMF (100 mL)中之混合物中添加 HATU (13 g, 34 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由反相層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(9.0 g, 55%產率)。$C_{19}H_{31}BrN_4O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 474.1；實驗值：475.1。

【0783】 **步驟 6.** 在 Ar 氣氛下將(3*S*)-1-(3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(9.0 g, 18 mmol)、$K_2CO_3$ (4.5 g, 32 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$.DCM (1.4 g, 2 mmol)、3-(1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(9.8 g, 20 mmol)於二噁烷(90 mL)及 $H_2O$ (10 mL)中之混合物加熱至 75°C且攪拌 2 h。添加 $H_2O$，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.0 g, 25%產率)。$C_{42}H_{60}N_6O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 760.5；實驗值：761.4。

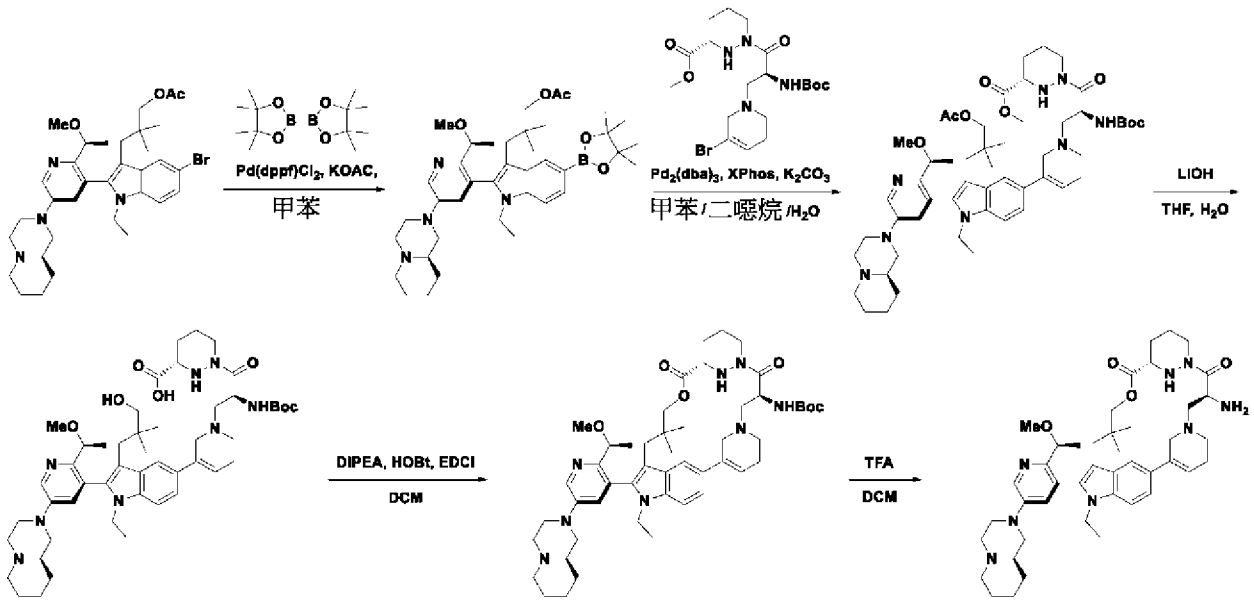
【0784】 **步驟 7.** 在 0°C下向(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(4.1 g, 5.0 mmol)於 THF (35 mL)中之混合物中添加 LiOH (0.60 g, 27 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1.5 h，接著添加 1 M HCl 以將 pH 調整至約 6-7，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(3.6 g, 80%產率)。$C_{41}H_{58}N_6O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 746.4；實驗值：747.4。

【0785】 **步驟 8.** 在 Ar 氣氛下向(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(3.6 g , 5.0 mmol)及 DIPEA (24 g ,190 mmol)於 DCM (700 mL)中之混合物中添加 EDCI●HCl (28 g, 140 mmol)及 HOBt (6.5 g, 50 mmol)。將混合物加熱至 30°C且在 30°C下攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮。用 EtOAc (200 mL)稀釋殘餘物且用 $H_2O$ (2 × 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.45 g, 40%產率)。$C_{41}H_{56}N_6O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 728.4；實驗值：729.4。

【0786】 **步驟 9.** 在 0°C下向((6$^3$*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.20 mmol)於 DCM (1.0 mL)中之混合物中添加 TFA (0.3 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮得到產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{36}H_{48}N_6O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 628.4；實驗值：629.4。

**中間體 E10. (6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡**

**啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




【0787】 **步驟 1.** 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1 g, 1.598 mmol)及 $B_2Pin_2$ (0.81 g, 3.196 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加 KOAc (0.39 g, 3.995 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.16 mmol)。將混合物在氮氣氣氛下在 90°C下攪拌 2 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液使混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 40 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.9 g, 83%產率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：673.45；實驗值：673.6

【0788】 **步驟 2.** 向乙酸 3-(1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(0.9 g, 1.338 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-溴-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.02 g, 2.141 mmol)、$K_2CO_3$ (0.46 g, 3.345 mmol)及 X-Phos (0.26 g, 0.535 mmol)於甲苯

(13.5 mL)、二噁烷(90 mL)及 $H_2O$ (4.5 mL)中之攪拌溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.37 g, 0.401 mmol)。將混合物在氮氣氣氛下在 70°C下攪拌 2 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液使混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.1 g, 87%產率)。$C_{52}H_{76}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.59；實驗值：941.8

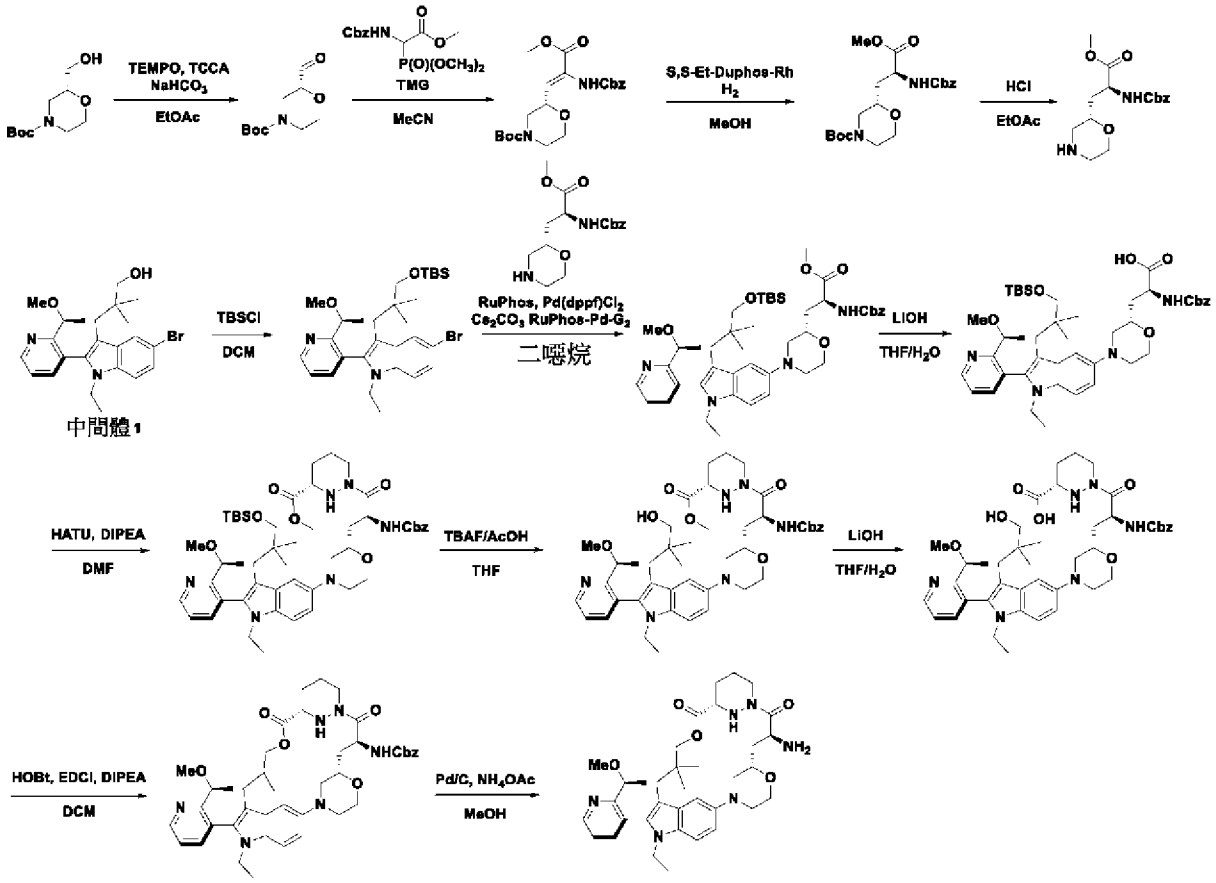
【0789】 **步驟 3.** 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1 g, 1.169 mmol)於 THF (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 LiOH (0.14 g, 5.845 mmol)於 $H_2O$ (8 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 16 h。接著利用濃 HCl 使混合物酸化至 pH 6。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.0 g, 96%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{49}H_{72}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：885.56；實驗值：885.5

【0790】 **步驟 4.** 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.0 g, 1.13 mmol)及 HOBt (0.76 g, 5.65 mmol)於 DCM (100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 EDC●HCl (6.06 g, 31.64 mmol)及 DIPEA (5.11 g, 39.55 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液使混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽

膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(650 mg, 66%產率)。$C_{49}H_{70}N_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：867.55；實驗值：867.5

【0791】 **步驟 5.** 在氮氣氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.346 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液使混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(260 mg, 98%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{44}H_{62}N_8O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：767.50；實驗值：767.2

**中間體 E11. (2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




【0792】 **步驟 1.** 在室溫下向(2*R*)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基甲酸第三丁基酯(50 g, 230 mmol)於 EtOAc (1 L)中之溶液中添加 TEMPO (715 mg, 4.6 mmol)及 $NaHCO_3$ (58 g, 690 mmol)。使混合物冷卻至-50°C，接著經 30 min 逐滴添加於 EtOAc (100 mL)中之 TCCA (56 g, 241 mmol)。使反應混合物升溫至 5°C持續 2 h，接著用 10% $Na_2S_2O_3$ (200 mL)淬滅且攪拌 20 min。過濾所得混合物，且分離有機相。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取水相。將合併的有機層用 $H_2O$ (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，接著經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。將有機層在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(50 g，粗製物)。

【0793】 **步驟 2.** 在 0°C-10°C下向(2*R*)-2-甲醯基嗎啉-4-基甲酸第三丁基酯(49 g, 153 mmol)及 2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲基酯(60 g, 183 mmol)於 MeCN (300 mL)中之溶液中添加四甲基胍(35 g, 306 mmol)。將反應混合物在 10°C下攪拌 30 min，接著升溫至室溫持續 2 h。用 DCM (200 mL)稀釋反應混合物，且用 10%檸檬酸(200 mL)及 10% $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)洗滌。將

有機相在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析進行純化，得到呈固體之產物(36 g, 90%產率)。$C_{21}H_{28}N_2O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 420.2；實驗值：443.1

【0794】 **步驟 3.** 向(*S*,*Z*)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(49 g, 0.12 mol)於 MeOH (500 mL)中之溶液中添加(*S*,*S*)-Et-DUPHOS-Rh (500 mg, 0.7 mmol)。將混合物在室溫下在 $H_2$ (60 psi)氣氛下攪拌 48 h。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析進行純化，得到呈固體之產物(44 g, 90%產率)。$C_{21}H_{30}N_2O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 422.2；實驗值：445.2。

【0795】 **步驟 4.** 在 15℃下向(*S*)-2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.2 g, 5.2 mmol)於 EtOAc (2 mL)中之攪拌溶液中添加 HCl/EtOAc (25 mL)。將反應物在 15℃下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(1.51 g, 90%產率)。$C_{16}H_{22}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 322.1；實驗值：323.2。

【0796】 **步驟 5.** 在 0℃下向 3-(5-溴-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 g, 0.22 mol)及咪唑(30.6 g, 0.45 mol)於 DCM (800 mL)中之溶液中添加於 DCM (200 mL)中之 TBSCl (50.7 g, 0.34 mol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ (3 × 300 mL)及鹽水(2 × 200 mL)洗滌所得溶液，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(138 g, 90%產率)。$C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 558.2；實驗值：559.2。

【0797】 **步驟 6.** 向(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚(50 g, 89.3 mmol)於二噁烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-嗎啉-2-基]丙酸甲基酯(31.7 g, 98.2 mmol)、RuPhos (16.7 g, 35.7 mmol)、二-μ-氯雙(2-胺基-

1,1-聯苯-2-基-*C*,*N*)二鈀(II) (2.8 g, 4.4 mmol)及碳酸銫(96 g, 295 mmol)，之後在 $N_2$ 氣氛下在 105°C下添加 RuPhos-Pd-G2 (3.5 g, 4.4 mmol)。將反應混合物在 $N_2$ 氣氛下在 105°C下攪拌 6 h。過濾所得混合物，且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(55 g, 73%產率)。$C_{45}H_{64}N_4O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 800.5；實驗值：801.5。

【0798】 **步驟 7.** 在室溫下向(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸甲基酯(10 g, 12 mmol)於 THF (270 mL)中之溶液中添加於 $H_2O$ (45 mL)中之 LiOH (1.3 g, 31 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h，接著在 0°C-5°C下用 1 N HCl 處理以將 pH 調整至 4-5。用 EtOAc (2 × 50 mL) 萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。接著將有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(9.5 g, 97%產率)。$C_{44}H_{62}N_4O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 786.4；實驗值：787.4。

【0799】 **步驟 8.** 向(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸(10 g, 12.7 mmol)於 DMF (150 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2 g, 14 mmol)，接著冷卻至 0°C，添加 DIPEA (32.8 g, 254 mmol)，之後在 0°C-5°C下添加 HATU (9.7 g, 25.4 mmol)。將反應混合物在 0°C-5°C下攪拌 1 h。用 EtOAc (500 mL)及 $H_2O$ (200 mL)稀釋所得混合物。分離有機層且用 $H_2O$ (2 × 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾溶液並在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。$C_{50}H_{72}N_6O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 912.5；實驗值：913.4。

【0800】 **步驟 9.** 在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡

啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(8.5 g, 9 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1 M 於 THF 中，180 mL, 180 mmol)與 AcOH (11 g, 200 mmol)之混合物。將反應混合物在 75°C下攪拌 3 h。用 EtOAc (150 mL)稀釋所得混合物且用 $H_2O$ (6 × 20 mL)洗滌。將有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(7.4 g, 100%產率)。$C_{44}H_{58}N_6O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 799.4；實驗值：798.4。

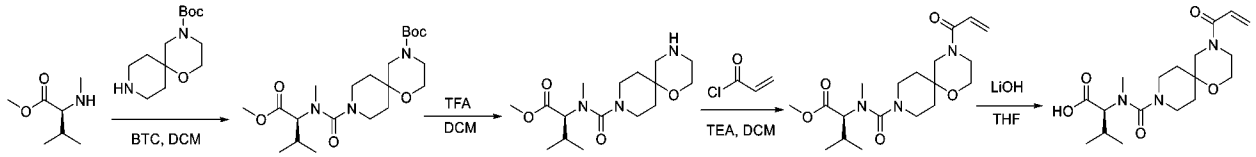
【0801】 **步驟 10.** 向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(8 g, 10 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中添加於 $H_2O$ (30 mL)中之 LiOH (600 mg, 25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在 0°C-5°C下用 1 N HCl 處理以將 pH 調整至 4-5，且用 EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(8 g，粗製物)。$C_{43}H_{56}N_6O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 784.4；實驗值：785.4。

【0802】 **步驟 11.** 在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(8 g, 10.2 mmol)及 DIPEA (59 g, 459 mmol)於 DCM (800 mL)中之攪拌溶液中添加 EDCI (88 g, 458 mmol)及 HOBt (27.6 g, 204 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。在減壓下濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(5 g, 66%產率)；$C_{43}H_{54}N_6O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 766.4；實驗值：767.4。

【0803】 **步驟 12.** 在 $H_2$ 氣氛下在室溫下向((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯(400 mg, 0.5 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (200 mg)及乙酸銨(834 mg, 16

mmol)，且將混合物攪拌 2 h。過濾所得混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於 DCM (20 mL)中且用 $H_2O$ (5 mL × 2)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(320 mg, 97%產率)。$C_{35}H_{48}N_6O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 632.4；實驗值：633.3。

**中間體 E12. (2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸之合成**




【0804】 **步驟 1.** 在 0°C下向碳酸二-三氯甲基酯(135 mg, 0.45 mmol)與 DCM (1 mL)之混合物中逐滴添加(2*S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸甲基酯(200 mg, 1.4 mmol)及吡啶(327 mg, 4.1 mmol)於 DCM (1 mL)中之混合物。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在 0°C下逐滴添加於 DCM (2 mL)中之 1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(353 mg, 1.4 mmol)、TEA (418 mg, 4.1 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮。將鹽水(20 mL)添加至殘餘物中，且用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之 9-{[(2*S*)-1-甲氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基](甲基)胺甲醯基}-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(335 mg, 57%產率)。LCMS (ESI)：$C_{21}H_{37}N_3O_6$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 427.3；實驗值 428.2。

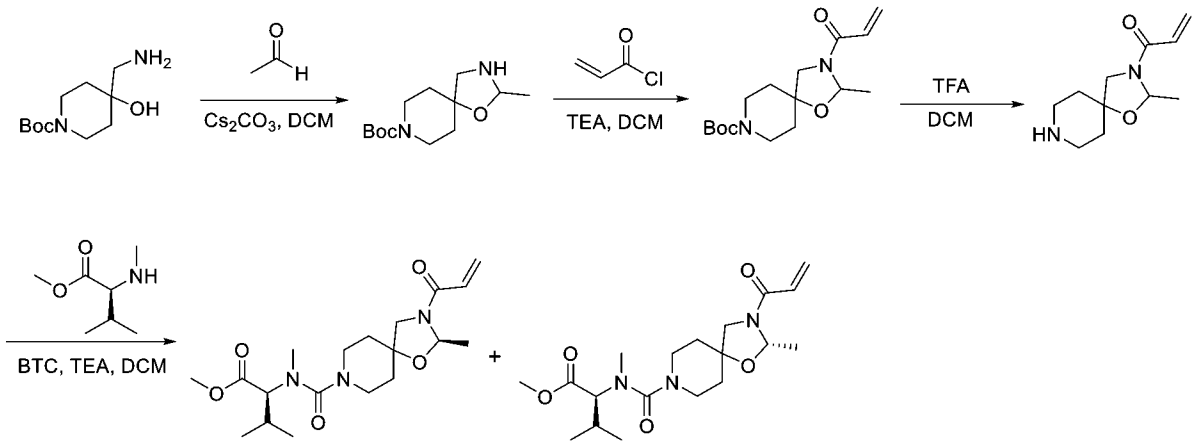
【0805】 **步驟 2.** 在 0°C下向 9-{[(2*S*)-1-甲氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基](甲基)胺甲醯基}-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(330 mg, 0.77 mmol)於 DCM (2.4 mL)中之混合物中添加 TFA (0.8 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 h，接著用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化至 pH 約 7，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減

壓下濃縮，得到呈淺黃色固體之(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸甲基酯(280 mg，粗製物)。LCMS (ESI)：$C_{16}H_{29}N_3O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 327.2；實驗值 328.1。

【0806】 **步驟 3.** 在 0°C下向(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸甲基酯(270 mg, 0.83 mmol)及 TEA (1.67 g, 16.5 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物中逐滴添加丙烯醯氯(75 mg, 0.83 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸甲基酯(230 mg, 73%產率)。LCMS (ESI)：$C_{19}H_{31}N_3O_5$之 m/z $[M+H]^+$計算值 381.2；實驗值 382.2。

【0807】 **步驟 4.** 在 0°C下向(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸甲基酯(220 mg, 0.58 mmol)於 THF (1.8 mL)及 $H_2O$ (0.6 mL)中之混合物中添加 LiOH (21 mg, 0.87 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 天，接著利用 HCl 水溶液酸化至 pH 約 4，且用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸(137 mg, 65%產率)。LCMS (ESI)：$C_{18}H_{29}N_3O_5$之 m/z $[M+H]^+$計算值 367.2；實驗值 368.2。

**中間體 E13. *N*-((*S*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸甲基酯及 *N*-((*R*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸甲基酯之合成**



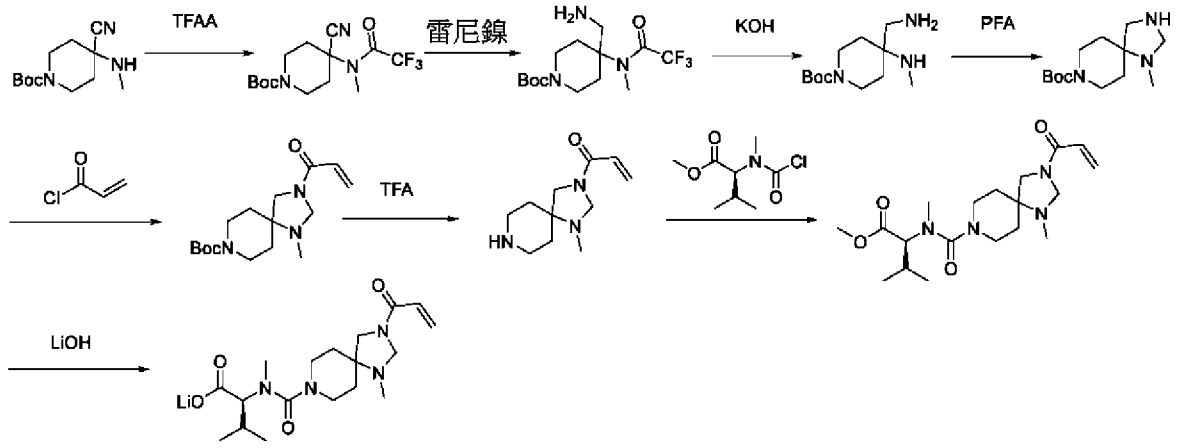

【0808】 **步驟 1.** 向 4-(胺基甲基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.0 g, 21.7 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物中添加 $MgSO_4$ (10 g)、$Cs_2CO_3$ (7.07 g, 21.7 mmol)及乙醛(0.96 g, 21.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著過濾且用 EtOAc (5 × 100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(6 g)，其直接用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{13}H_{24}N_2O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 256.2；實驗值 257.4。

【0809】 **步驟 2.** 在 0°C下向 2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(5.9 g, 23.0 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物中添加 TEA (6.99 g, 69.1 mmol)及丙烯醯氯(2.08 g, 23.0 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 30 min，接著添加冰/$H_2O$，且用 EtOAc (4 × 30 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(2.7 g, 38%)。

【0810】 **步驟 3.** 在 0°C下向 3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(2.65 g, 8.5 mmol)於 DCM (26 mL)中之混合物中添加 TFA (13 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 1-(2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(4.8 g)。LCMS (ESI)：$C_{11}H_{18}N_2O_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 210.1；實驗值 211.2。

【0811】 **步驟 4.** 在 0°C下向 BTC (0.40 g, 1.4 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加於 DCM (7 mL)中之甲基-L-纈胺酸甲基酯鹽酸鹽(0.73 g, 4.1 mmol)及吡啶(1.28 g, 16.2 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加於 DCM 中之 TEA (4.10 g, 40.5 mmol)及 1-(2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(1.70 g, 8.1 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加冰/$H_2O$，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 及製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈油狀物之 *N*-((*S*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸甲基酯(750 mg)及 *N*-((*R*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸甲基酯(730 mg)。LCMS (ESI)：$C_{19}H_{31}N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 381.2；實驗值 382.2。

**中間體 E14. (2*S*)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽之合成**




【0812】 **步驟 1.** 在 0°C下向[4-氰基-4-(甲基胺基)六氫吡啶-1-基]甲酸第三丁基酯(14.4 g, 63 mmol)及吡啶(8 g, 125.6 mmol)於 THF (200 mL)中之混合物中添加 TFAA (15.8 g, 75.2 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc (100 mL)中，用 1 N HCl (100 mL)洗滌，接著經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈

固體之 4-氰基-4-(2,2,2-三氟-*N*-甲基乙醯胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(15.9 g, 71%產率)。LCMS (ESI)：$C_{14}H_{20}F_3N_3NaO_3$ 之 m/z $[M+Na]^+$計算值 358.1；實驗值 358.2。

【0813】 **步驟 2.** 將 4-氰基-4-(2,2,2-三氟-*N*-甲基乙醯胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(9.6 g, 28 mmol)於 EtOH (100 mL)中之混合物及雷尼鎳(Raney Ni) (2 g)在 $H_2$ (15 psi)氣氛下攪拌 16 h。過濾混合物，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈固體之 4-(胺基甲基)-4-(2,2,2-三氟- -甲基乙醯胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.9 g, 40%產率)。LCMS (ESI)：$C_{14}H_{24}F_3N_3O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 339.2；實驗值 340.2。

【0814】 **步驟 3.** 向 4-(胺基甲基)-4-(2,2,2-三氟- -甲基乙醯胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.9 g, 12 mmol)於 MeOH (40 mL)及 $H_2O$ (8 mL)中之混合物中添加 KOH (3.45 g, 60 mmol)。將混合物加熱至 80°C且攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮以去除 MeOH。用 DCM (30 mL × 3)萃取水層，且使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 4-(胺基甲基)-4-(甲基胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.9 g, 92%產率)。LCMS (ESI)：$C_{12}H_{25}N_3O_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 243.2；實驗值 244.2。

【0815】 **步驟 4.** 向甲酸[4-(胺基甲基)-4-(甲基胺基)六氫吡啶-1-基]第三丁基酯(1.4 g, 5.7 mmol)於 $Et_2O$ (15 mL)中之混合物中添加甲醛(0.77 g, 25.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著過濾且用 DCM 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之{1-甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基}甲酸第三丁基酯(1.2 g, 77%產率)。LCMS (ESI)：$C_{13}H_{25}N_3O_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 255.2；實驗值 256.3。

【0816】 **步驟 5.** 在 0°C下向{1-甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基}甲酸第三丁基酯(1.4 g, 5.5 mmol)、$NaHCO_3$ (1.16 g, 13.7 mmol)於 $H_2O$ (15 mL)及 DCM (15 mL)中之混合物中添加丙-2-烯醯氯(0.55 g, 6 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 H，

接著添加 $H_2O$ (30 mL)且用 DCM (50 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌所獲得之有機層，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]甲酸第三丁基酯(0.8 g, 43%產率)。LCMS (ESI)：$C_{16}H_{27}N_3O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 309.2；實驗值 310.3。

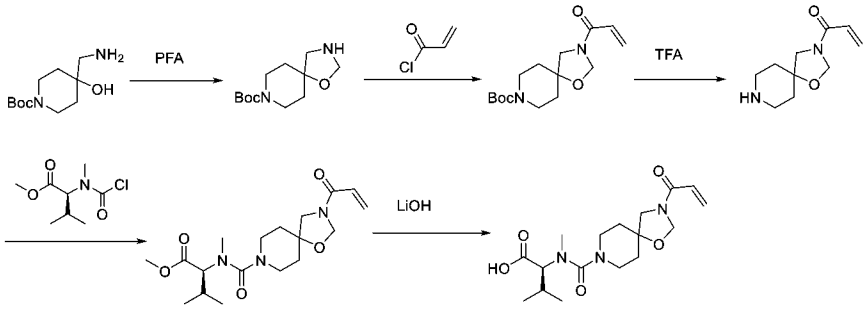
【0817】 **步驟 6.** 向[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]甲酸第三丁基酯(800 mg, 2.6 mmol)於 DCM (6 mL)中之混合物中添加 TFA (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到 1-{1-甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(540 mg)，其直接用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{11}H_{19}N_3O$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 209.2；實驗值 210.3。

【0818】 **步驟 7.** 在 0°C下向 1-{1-甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(540 mg, 2.6 mmol)及(2*S*)-2-[(氯羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(589 mg, 2.83 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加 TEA (781 mg, 7.74 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (30 mL)且用 DCM (50 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌所獲得之有機層，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到甲基(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[1-油狀物。LCMS (ESI)：$C_{19}H_{32}N_4O_4$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 380.2；實驗值 381.3。

【0819】 **步驟 8.** 向(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(600 mg, 1.6 mmol)於 THF (3 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ (2 mL)中之 LiOH (75.5 mg, 3.15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著凍乾，得到呈固體之(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽(500 mg, 78%產率)。LCMS (ESI)：$C_{18}H_{30}N_4O_4$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 366.2；實驗值 367.2。

**中間體 E15. (2*S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-**

基]羰基胺基}丁酸之合成




【0820】 **步驟 1.** 向 4-(胺基甲基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(26 g, 112.9 mmol)於 MeOH (52 mL)及 3 M NaOH (260 mL)中之混合物中添加 HCHO (37 wt.%於 $H_2O$ 中；52 mL)。將混合物在室溫下攪拌 16 h，接著用 DCM (100 mL × 3)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(28.8 g)。粗產物直接用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{12}H_{22}N_2O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 242.2；實驗值 243.2。

【0821】 **步驟 2.** 在 0°C下向 1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(14.4 g, 59.4 mmol)及 $NaHCO_3$ (14.97 g, 178.2 mmol)於 DCM (75 mL)及 $H_2O$ (75 mL)中之混合物中添加丙-2-烯醯氯(8.06 g, 89.1 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用 DCM (50 mL × 3)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之 3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(10 g, 54%產率)。LCMS (ESI)：$C_{15}H_{24}N_2O_4$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 296.2；實驗值 297.2。

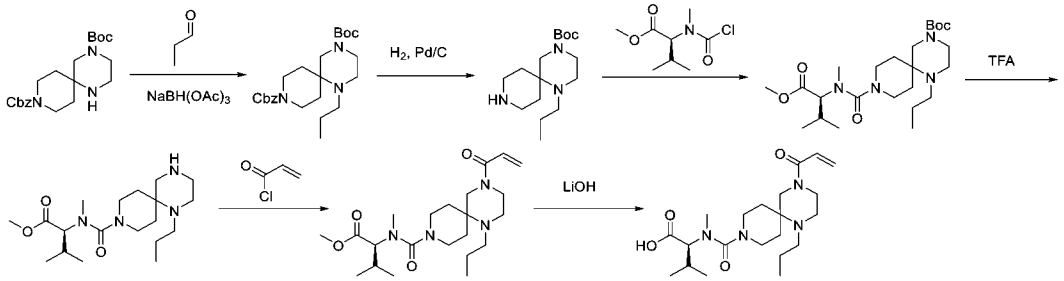
【0822】 **步驟 3.** 向 3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.4 mmol)於 DCM (6 mL)中之混合物中添加 TFA (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 1-{1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67 g)。產物直接用於下一步驟。LCMS (ESI)：$C_{10}H_{16}N_2O_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 196.1；實驗值 197.1。

【0823】 **步驟 4.** 在 0°C下向(2*S*)-2-[(氯羰基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(0.66 g,

3.4 mmol)及 TEA (1.72 g, 17 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加 1-{1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67 g, 3.4 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (30 mL)且用 DCM (30 mL)萃取混合物。將合併的有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(600 mg, 47%產率)。LCMS (ESI)：$C_{18}H_{29}N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 367.2；實驗值 368.3。

【0824】 **步驟 5.** 向(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(600 mg, 1.63 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰(78 mg, 3.3 mmol)於 $H_2O$ (5 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 4 h，接著利用 1 N HCl 調整至 pH 約 4，且用 DCM (20 mL × 3)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸(500 mg)。LCMS (ESI)：$C_{17}H_{27}N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 353.2；實驗值 354.2。

**中間體 E16. (2*S*)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯醯基)-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽之合成**




【0825】 **步驟 1.** 將 9-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.6 mmol)及丙醛(0.3 g, 5.2 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌 20 min。添加 $NaBH(OAc)_3$ (1.1 g, 5.2 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (20 mL)且用 DCM (20 mL × 3)萃取混合物。將

合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之 9-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(0.7 g, 62%產率)。LCMS (ESI)：$C_{24}H_{37}N_3O_4$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 431.3；實驗值 432.3。

【0826】 **步驟 2.** 將 9-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.39 mmol)及 10% Pd/C (148 mg, 1.39 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物在 H2 (15 psi)氣氛下在室溫下攪拌 1 h。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(500 mg)。LCMS (ESI)：$C_{16}H_{31}N_3O_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 297.2；實驗值 298.2。

【0827】 **步驟 3.** 在 0°C下向(2*S*)-2-[(氯羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(314 mg, 1.5 mmol)於 DCM (5 mL)中之混合物中添加 TEA (458 mg, 4.5 mmol)及 1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(450 mg, 1.5 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (20 mL)且用 DCM (20 mL × 3)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之 9-{[(2*S*)-1-甲氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基](甲基)胺甲醯基}-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(650 mg, 83%產率)。LCMS (ESI)：$C_{24}H_{44}N_4O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 468.3；實驗值 469.3。

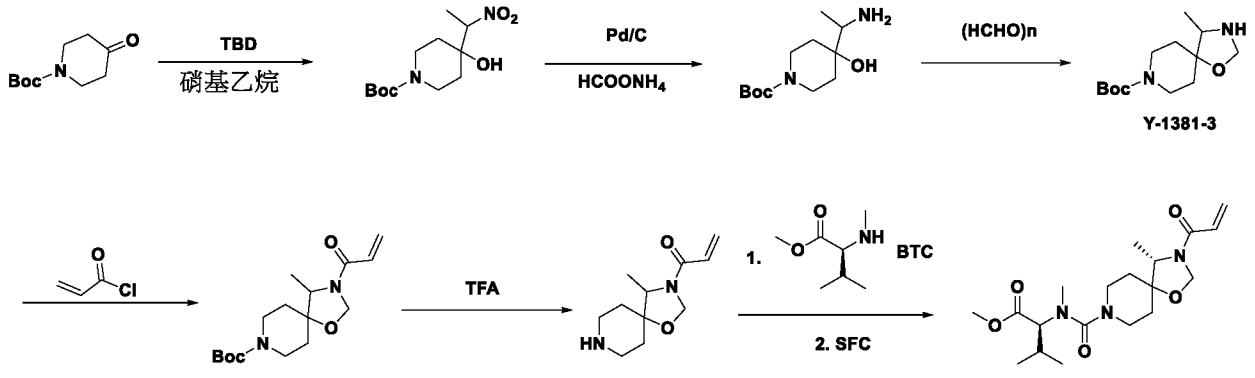
【0828】 **步驟 4.** 在 0°C下向 9-{[(2*S*)-1-甲氧基-3-甲基-1-側氧基丁-2-基](甲基)胺甲醯基}-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(550 mg, 1.17 mmol)於 DCM (6 mL)中之混合物中添加 TFA (2 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 15 min，接著在減壓下濃縮，得到(2*S*)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)胺基]丁酸甲基酯(435 mg)，其直接用於下一步驟中。LCMS

(ESI)：$C_{19}H_{36}N_4O_3$之 m/z $[M+H]^+$計算值 368.3；實驗值 369.3。

【0829】 **步驟 5.** 在 0°C下向(2*S*)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)胺基]丁酸甲基酯(435 mg, 1.18 mmol)於 DCM (5 mL)及 $H_2O$ (5 mL)中之混合物中添加 $NaHCO_3$ (991 mg, 11.8 mmol)及丙-2-烯醯氯(214 mg, 2.36 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 H2O (20 mL)且用 DCM (20 mL × 3)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈油狀物之(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯醯基)-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(460 mg, 83%產率)。LCMS (ESI)：$C_{22}H_{38}N_4O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 422.3；實驗值 423.3。

【0830】 **步驟 6.** 向(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯醯基)-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(100 mg, 0.24 mmol)於 THF (1 mL)中之混合物中添加 LiOH (11.3 mg, 0.47 mmol)於 $H_2O$ (1.5 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌 4 h，接著凍乾，得到呈固體之(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯醯基)-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽(96 mg)，其直接用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{21}H_{36}N_4O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 408.3；實驗值 409.3。

**中間體 E17. N-((*S*)-3-丙烯醯基-4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-纈胺酸甲基酯之合成**




【0831】 **步驟 1.** 在 0°C下向硝基乙烷溶液(1 L)中添加(4-側氧基六氫吡啶-1-

基)甲酸第三丁基酯(200 g, 1 mol, 1 當量)及 TBD (13.9 g, 0.1 mol, 0.1 當量)。將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。在減壓下濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化剩餘殘餘物，得到呈白色固體之 4-羥基-4-(1-硝基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(135 g，產率 49%)。ESI-MS m/z = 299.2 $[M+H]^+$，計算 MW：274.15。

【0832】 **步驟 2.** 在室溫下向 4-羥基-4-(1-硝基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(135 g, 0.49 mol, 1 當量)及 $HCOONH_4$ (269 g, 4.3 mol, 8.7 當量)於 MeOH (1350 mL)中之溶液中添加 Pd/C (13.6 g, 0.13 mol, 0.26 當量)及 AcOH (0.29 g, 4.9 mmol, 0.01 當量)。將反應混合物攪拌 16 h，之後用 TEA (4.96 g, 0.1 當量)將混合物調整至 pH 值為 8 並過濾。用 DCM/MeOH (200 mL, 5/1)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮且藉由鹼性矽膠管柱層析進行純化，得到呈白色固體之 4-(1-胺基乙基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(135 g，產率 89%)。ESI-MS m/z = 189.3 $[M+H-tBu]^+$，計算 MW：244.34。

【0833】 **步驟 3.** 向甲酸[4-(1-胺基乙基)-4-羥基六氫吡啶-1-基]第三丁基酯(40 g, 0.16 mol, 1 當量)於 ACN (800 mL)中之溶液中添加 $MgSO_4$ (39.1 g, 0.33 mol, 2 當量)、$Cs_2CO_3$ (79.7 g, 0.25 mol, 1.5 當量)及(HCHO)n (19.6 g, 0.65 mol, 4 當量)。將混合物在 $N_2$ 下在 50°C下攪拌 2 h。過濾反應混合物且將濾液在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之{4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}甲酸第三丁基酯(40 g，產率 97%)。ESI-MS m/z = 257.3 $[M+H]^+$，計算 MW：256.35。

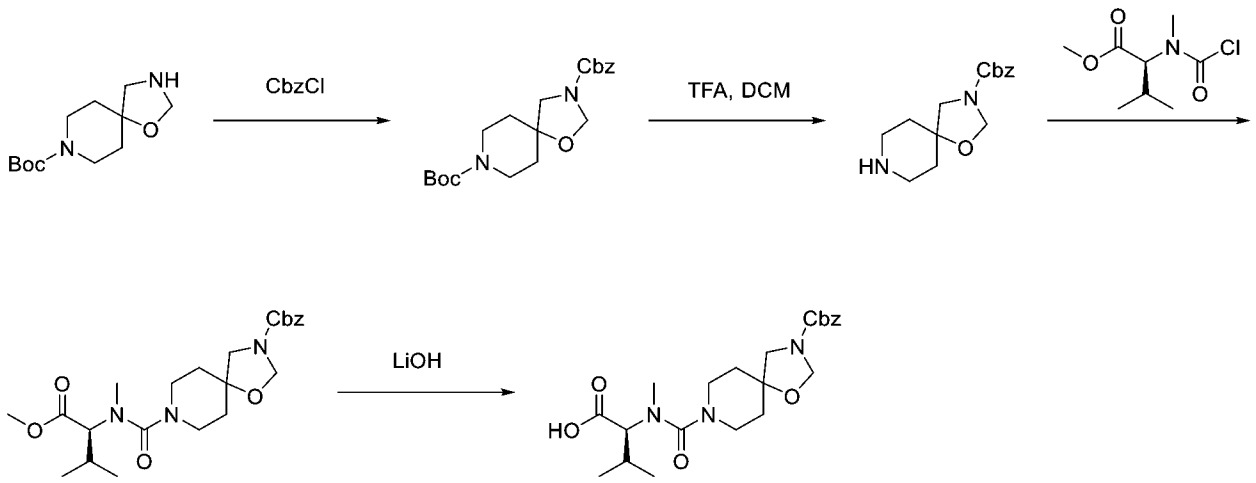
【0834】 **步驟 4.** 在 0°C下向{4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}甲酸第三丁基酯(40 g, 155.4 mmol, 1 當量)及 $NaHCO_3$ (52.2 g, 621.6 mmol, 3 當量)於 DCM (500 mL)及 $H_2O$ (500 mL)中之混合物中逐滴添加丙-2-烯醯氯(15.5 g, 170.9 mmol, 1 當量)，且在 0°C下攪拌 1 h。過濾所得，且用 DCM (200 mL ×2)萃取濾液。將有機相用鹽水(100 mL)洗滌且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之[4-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]甲

酸第三丁基酯(33 g，產率 68%)。ESI-MS m/z = 311.1 $[M+H]^+$，計算 MW：310.39。

【0835】 **步驟 5.** 將[4-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]甲酸第三丁基酯(200 g, 0.64 mol, 1 當量)於 TFA/DCM (700 ml, 1/3, 2 L)中之混合物在 0°C下攪拌 1 h。將混合物在 0°C-10°C下減壓濃縮，得到粗製 1-(4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)丙-2-烯-1-酮(350 g TFA 鹽，純度 36%)。ESI-MS m/z = 211.2 $[M+H]^+$，計算 MW：210.28。

【0836】 **步驟 6.** 在 0°C下向(2*S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸甲基酯(63 g, 0.345 mol, 1 當量)及 DIEA (360 g, 2.8 mol, 8 當量)於 DCM (600 mL)中之溶液中分多次添加 BTC (36.5 g, 0.14 mol, 0.4 當量)，且將混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著使反應混合物冷卻至-40°C，且逐滴添加 1-{4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基}丙-2-烯-1-酮(TFA 鹽，36%, 175 g, 0.32 mol, 0.92 當量)於 300 ml DCM 中之溶液。接著使反應混合物升溫至室溫，且在室溫下攪拌 12 h。接著將反應混合物在減壓下濃縮，且用 EA (0.5 L)稀釋剩餘殘餘物。將混合物用鹽水(200 ml × 2)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗製殘餘物。藉由層析純化殘餘物，得到呈外消旋混合物形式之 N-(3-丙烯醯基-4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-纈胺酸甲基酯(168 g, 64%產率)。使用手性 SFC 分離一部分外消旋產物(85 g)，得到 N-((*S*)-3-丙烯醯基-4-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-纈胺酸甲基酯。ESI-MS m/z = 382.2 $[M+H]^+$，計算 MW：381.2。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6.72 - 6.24 (m, 2H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.19 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 3H), 0.95 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 6H)。

**中間體 E18. (*2S*)-2-[(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯之合成**




【0837】 **步驟 1.** 向{1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}甲酸第三丁基酯(2 g, 8.2 mmol, 1 當量)及 $NaHCO_3$ (2.1 g, 25 mmol, 3 當量)於 DCM/$H_2O$=1/1 (20 mL)中之溶液中添加 CbzCl (1.7 g, 9.8 mmol, 1.2 當量)。將混合物在 0°C下攪拌 20 min。用 $H_2O$ (20 mL)處理反應混合物，用 DCM (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌且接著經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由層析純化粗產物，得到呈無色油狀物之(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲酸第三丁基酯(2 g, 61%產率)。ESI-MS m/z：399.3 $[M+Na]^+$；計算 MW：376.2

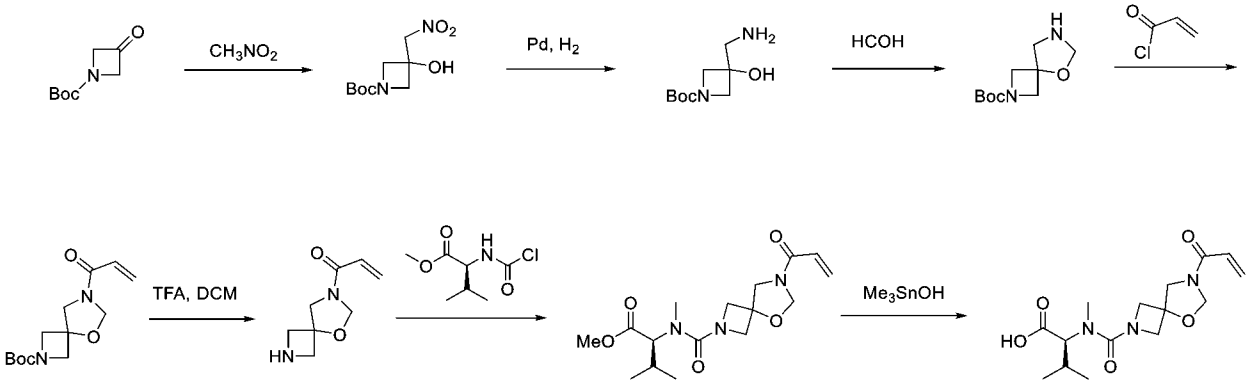
【0838】 **步驟 2.** 在 20°C下向(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲酸第三丁基酯(2 g, 5.3 mmol, 1 當量)於 DCM (12 mL)中之溶液中添加 TFA (6 g, 53 mmol, 10 當量)。將反應混合物在 20°C下攪拌 40 min。接著濃縮反應混合物，得到黃色油狀物。將該黃色油狀物溶解於 DCM (30 ml)中，且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液調整至 pH=8-9。用 DCM (30 mL × 3)萃取所得混合物，且將合併的有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之甲酸(3-{1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基}苯基)甲基酯(1.5 g, 98%產率)。ESI-MS m/z：277.3 $[M+H]^+$；計算 MW：276.2

【0839】 **步驟 3.** 向*(2S)*-2-[(氯羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.1 g, 5.1 mmol, 1 當量)及 TEA (1.6 g, 15 mmol, 3 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加甲

酸(3-{1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基}苯基)甲基酯(1.4 g, 5.1 mmol, 1 當量)。將混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。用 $H_2O$ (20 mL)處理該混合物，用 DCM (30 mL × 3)萃取，且將合併的有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由層析純化該粗產物，得到呈黃色油狀物之(*2S*)-2-[(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.7 g, 70%產率)。ESI-MS m/z：448.3 $[M+H]^+$，計算 MW：447.2

【0840】 **步驟 4.** 向(2S)-2-[(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(400 mg, 0.89 mmol, 1 當量)於 THF(1 mL)中之溶液中添加 LiOH (64 mg, 2.7 mmol, 3 當量)於 $H_2O$ (1.5 mL)中之溶液。將混合物在 20°C下攪拌 12 h。利用 1 N HCl 將所得溶液調整至 pH = 6，且用 DCM (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌且經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之(*2S*)-2-[(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸(380 mg, 88%產率)。ESI-MS m/z：434.3 $[M+H]^+$，計算 MW：433.2

**中間體 E19. (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]羰基胺基}丁酸之合成**




【0841】 **步驟 1.** 向 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(10 g, 0.058 mol, 1 當量)於 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 $CH_2NO_2$ (12 mL)及三乙胺(0.59 g, 0.0058

mol, 0.1 當量)。將所得混合物在 20°C下攪拌 16 h。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 3-羥基-3-(硝基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(13.5 g, 95%產率)。ESI-MS m/z = 255.1 $[M+Na]^+$；計算 MW：232.11

【0842】 **步驟 2.** 向 3-羥基-3-(硝基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(13.5 g, 0.058 mol, 1.0 當量)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1 g)。接著將反應混合物在氫氣(15 psi)下在 20°C下攪拌 16 小時。過濾所得混合物且將濾液濃縮，得到呈白色固體之 3-(胺基甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(12 g, 97%產率)。ESI-MS m/z = 103.2 $[M-Boc+H]^+$；計算 MW：202.13

【0843】 **步驟 3.** 向 3-(胺基甲基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 7.4 mmol, 1.0 當量)於 MeOH (3 mL)及 NaOH(15 mL, 2 mol/L 水溶液)中之溶液中添加 HCHO (3 mL) (37 wt%於 $H_2O$ 中)，且將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。用 DCM (3*10 mL)萃取所得溶液。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁基酯(1 g，粗製物)。粗產物直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z = 215.1 $[M+H]^+$；計算 MW：214.13

【0844】 **步驟 3.** 在 0°C下將丙-2-烯醯氯(633 mg, 7.0 mmol, 1.5 當量)添加至 5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 4.7 mmol, 1.0 當量)及 $NaHCO_3$ (1.2 g, 14 mmol, 3.0 當量)於 DCM (5 mL)及 $H_2O$ (5 mL)中之溶液中。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著用 DCM (20 mL)稀釋混合物，且用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。收集有機相，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之 7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁基酯(660 mg, 50%產率)。ESI-MS m/z = 269.1 $[M+H]^+$；計算 MW：268.14

【0845】 **步驟 4.** 在 20°C下向 7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁基酯(660 mg, 2.46 mmol, 1.0 當量)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加

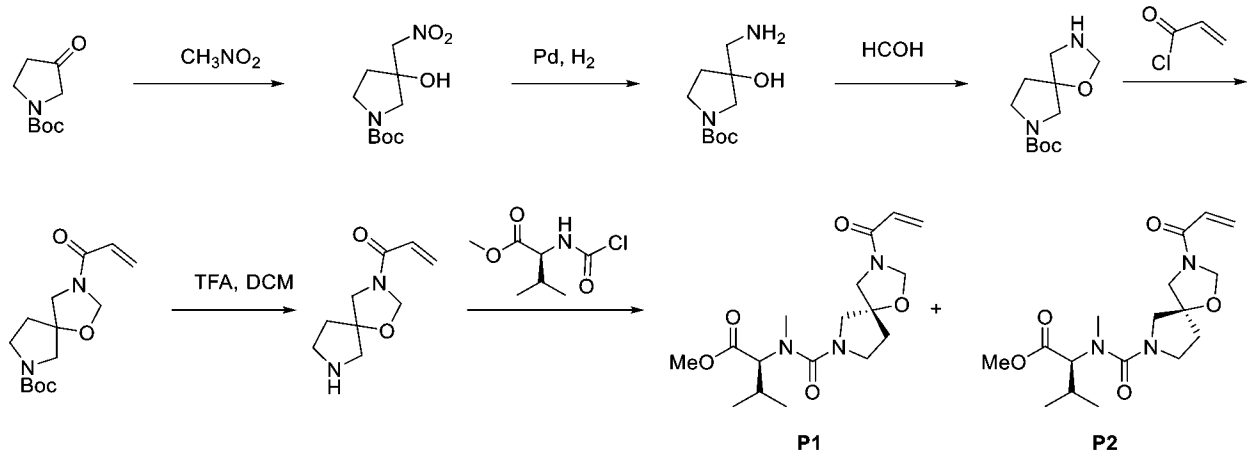
TFA (2 mL)。將所得溶液在 20°C下攪拌 1 h。在減壓下去除溶劑，得到呈黃色固體之 1-{5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-7-基}丙-2-烯-1-酮(510 mg，粗製物)。此粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z = 169.2 $[M+H]^+$；計算 MW：168.09。

【0846】 **步驟 5.** 在 0°C下向(*2S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸甲基酯(357 mg, 2.5 mmol, 1.0 當量)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(1492 mg, 14.7 mmol, 6 當量)及三光氣(365 mg, 1.23 mmol, 0.5 當量)。將所得溶液在 0°C下攪拌 1 h。混合物直接用於下一步驟中。

【0847】 **步驟 6.** 在 0°C下向(*2S*)-2-[(氯羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(509 mg, 2.46 mmol, 1 當量)及三乙胺(1492 mg, 14.7 mmol, 6 當量)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 1-{5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-7-基}丙-2-烯-1-酮(413 mg, 2.46 mmol, 1 當量)。將混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。接著用 DCM (20 mL)稀釋該混合物且用 $H_2O$ (30*2 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(605 mg, 69%產率)。ESI-MS m/z = 340.2 $[M+H]^+$；計算 MW：339.18

【0848】 **步驟 7.** 向(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(300 mg, 0.88 mmol, 1.0 當量)於 DCE (10 mL)中之溶液中添加三甲基氫氧化錫(1.9 g, 10.6 mmol, 12 當量)。將反應混合物在 85°C下攪拌 16 h。接著用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物。用 1 N HCl (10 mL)洗滌所得混合物，且使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]羰基胺基}丁酸(200 mg, 66%產率)。ESI-MS m/z = 326.1 $[M+H]^+$；計算 MW：325.16

**中間體 P1 及 P2. (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸酯(P1 + P2)之合成**




【0849】 **步驟 1.** 向 3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(10 g, 0.058 mol, 1 當量)於 EtOH (30 mL)中之溶液中添加 $CH_2NO_2$(12 mL)及三乙胺(0.59 g, 5.8 mol, 0.1 當量)。將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。此後將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之 3-羥基-3-(硝基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(13.3g, 80%產率)。ESI-MS m/z = 269.1 $[M+Na]^+$；計算 MW：246.12

【0850】 **步驟 2.** 向 3-羥基-3-(硝基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(9.7 g, 0.039 mol, 1.0 當量)於 EtOH (100 mL)及 THF(20 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(2 g)及 $NH_3H_2O$ (3 mL，純度：28%-30%)。將所得反應混合物在氫氣(15 psi)下在 20°C下攪拌 4 h。過濾反應混合物且將濾液濃縮，得到呈黃色油狀物之 3-(胺基甲基)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(9.3 g, 87%產率)。ESI-MS m/z = 117.3 $[M-Boc+H]^+$；計算 MW：216.15

【0851】 **步驟 3**. 向 3-(胺基甲基)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(9 g, 41.6 mmol, 1 當量)於 MeOH (20 mL)及 3 N NaOH (100 mL)中之溶液中添加 HCHO (20 mL, 37 wt%於 $H_2O$ 中)。將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。此後用 DCM (3*100 mL)萃取所得溶液，且使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之 1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸第三丁基酯(6.1 g，粗

製物)。粗產物直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z = 129.3 $[M-Boc+H]^+$；計算 MW：228.15

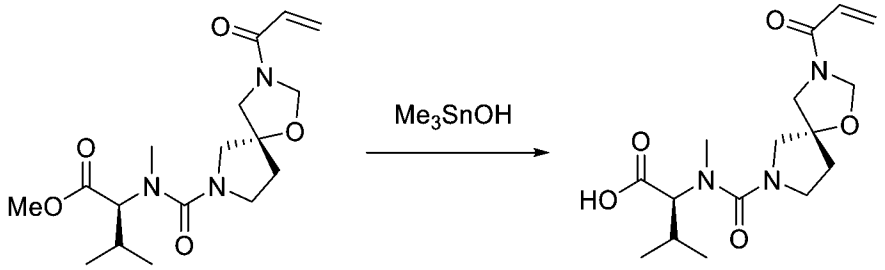
【0852】 **步驟 4**. 在 0°C下將丙-2-烯醯氯(3.6 g, 40 mmol, 1.5 當量)添加至 1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸第三丁基酯(6.1 g, 26.7 mmol, 1.0 當量)及 $NaHCO_3$ (6.7 g, 80 mmol, 3 當量)於 DCM (60 mL)及 $H_2O$ (60 mL)中之溶液中。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著用 DCM (100 mL)稀釋該混合物，且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。收集有機相，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之 3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸第三丁基酯(2.4 g, 30%產率)。ESI-MS m/z = 305.1 $[M+Na]^+$；計算 MW：282.16

【0853】 **步驟 5.** 在 20°C下向 3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-甲酸第三丁基酯(2.4 g, 8.5 mmol, 1.0 當量)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL)。將反應混合物在 20°C下攪拌 1 h。在減壓下去除溶劑，得到呈黃色固體之 1-{1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-基}丙-2-烯-1-酮(1.6 g，粗製物)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z = 183.1 $[M+H]^+$；計算 MW：182.22

【0854】 **步驟 6.** 在 0°C下向(*2S*)-2-[(氯羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁酸甲基酯(1.75 g, 8.5 mmol, 1.0 當量)及三乙胺(5131 mg, 51 mmol, 6.0 當量)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 1-{1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-3-基}丙-2-烯-1-酮(1540 mg, 8.5 mmol, 1.0 當量)。將混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。用 DCM (100 mL)稀釋該混合物且用 $H_2O$ (100*2 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(1.78 g, 56%產率)。經由手性拆分(層析管柱：chiralpak-AD 移動相：$CO_2$-MeOH(0.1% DEA))分離期望產物，得到(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰

基胺基}丁酸甲基酯(P1, 800 mg；P2, 780 mg)。ESI-MS m/z = 354.2 $[M+H]^+$；計算 MW：353.20

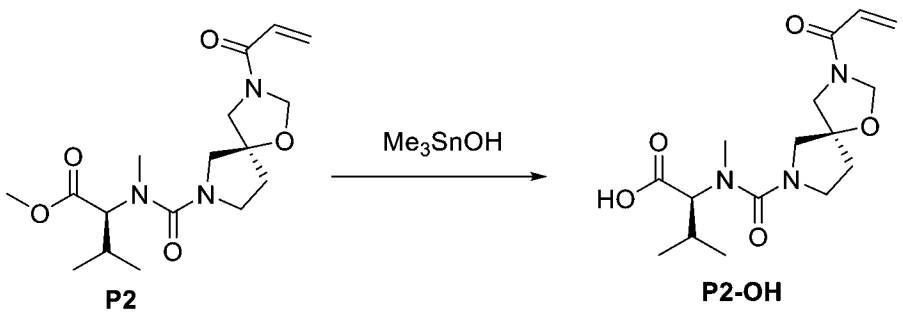
**中間體 P1-OH. (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸之合成**




P1　　P1-OH

【0855】　**步驟 1.** 向(P1) (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(330 mg, 0.93 mmol, 1.0 當量)於 DCE (10 mL)中之溶液中添加三甲基氫氧化錫(2.5g, 14 mmol, 15 當量)。將反應混合物在 85°C下攪拌 16 h。接著用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物，且將所得混合物用 1 N HCl (10 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸(150 mg, 45%產率)。ESI-MS m/z = 340.2 $[M+H]^+$；計算 MW：339.18

**中間體 P2-OH. (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸之合成**

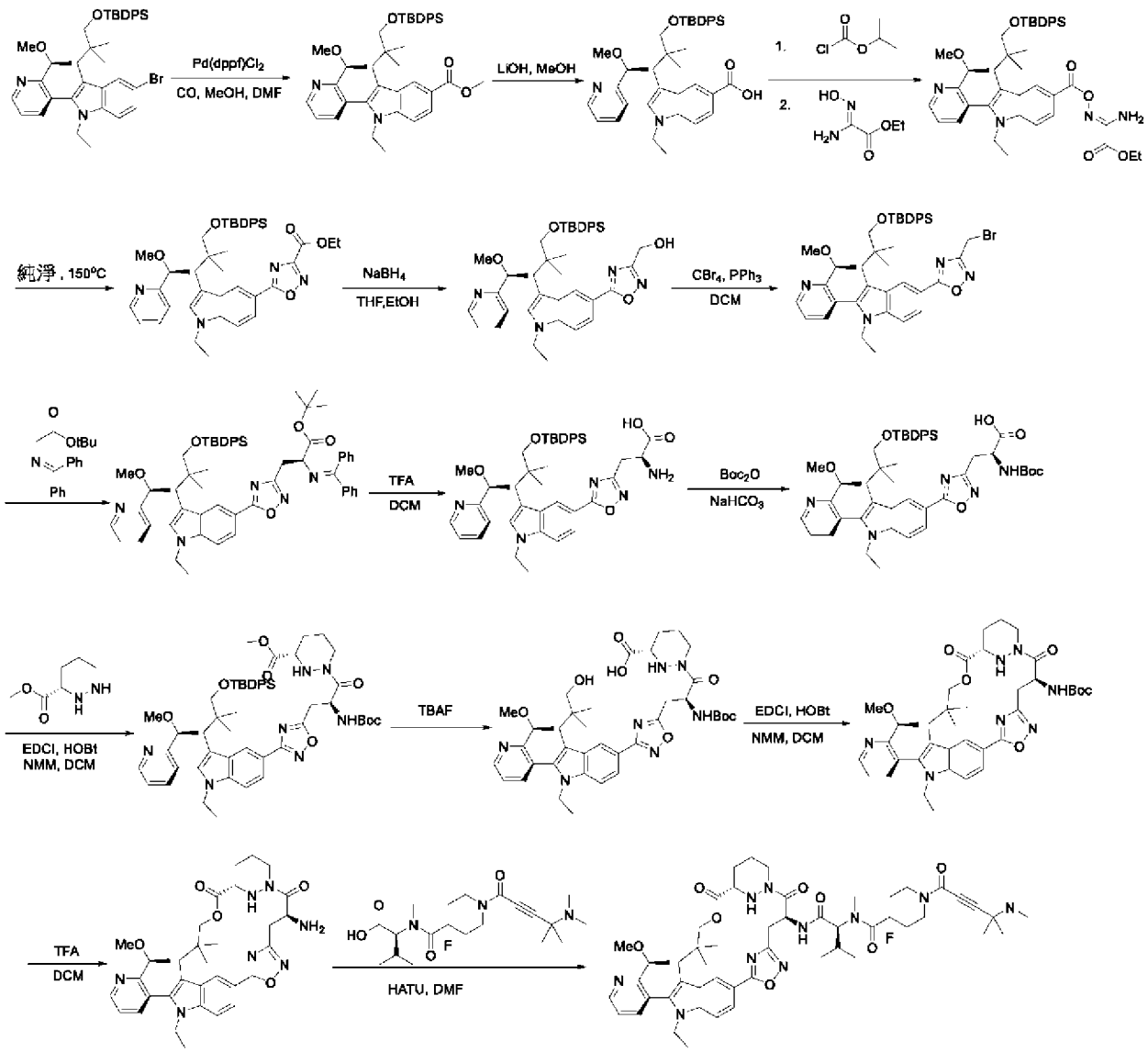



P2　　P2-OH

【0856】　將(P2) (*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸甲基酯(165 mg, 0.47 mmol, 1.0 當量)及$(Me)_3SnOH$

(1.7 g, 9.3 mmol, 20 當量)於 DCE (2 mL)中之混合物在 85°C下攪拌 24 h。用 DCM (20 mL)稀釋該混合物，且接著用 1 N HCl (20 mL)、水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。收集有機相，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸(100 mg, 60%產率)。ESI-MS m/z：340.2 $[M+H]^+$。計算 MW：339.18

**1-(4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-氟-*N*-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺之合成**




【0857】 **步驟 1.** 將(2*M*)-5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(10.0 g, 14.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$.DCM (1.19 g, 1.46 mmol)及 TEA (2.66 g, 26.3 mmol)於 DMF (50 mL)及 MeOH (1 mL)中之混合物在 CO 氣氛下加熱至 100°C且攪拌隔夜。添加 $H_2O$ (100 mL)，且用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈泡沫狀物之(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(8.0 g, 74%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{50}N_2O_4Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 662.4；實驗值 663.4。

【0858】 **步驟 2.** 在 0°C下向(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(3.90 g, 5.9 mmol)於 THF (10 mL)及 MeOH (30 mL)中之混合物中逐滴添加於 $H_2O$ (30 mL)中之 LiOH (0.70 g, 29.2 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 3 h，接著利用 HCl 水溶液酸化至 pH 約 7，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.89 g)。LCMS (ESI)：$C_{40}H_{48}N_2O_4Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 648.3；實驗值 649.3。

【0859】 **步驟 3.** 在 0°C下向(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.00 g, 3.1 mmol)及 $K_2CO_3$ (0.85 g, 6.2 mmol)於 DCM (20 mL)中之混合物中逐滴添加氯甲酸異丙酯(0.76 g, 6.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 45 min，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (20 mL)中，且添加[(*Z*)-*N*-羥基甲脒基]甲酸乙基酯(0.81 g, 6.2 mmol)及 $K_2CO_3$ (0.85 g, 6.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著添加 H2O 且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之[(*Z*)-*N*-[(*Z*)-(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]甲酸乙基酯(1.23 g, 45%產率)。LCMS (ESI)：$C_{44}H_{54}N_4O_6Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 762.4；實驗值 763.3。

【0860】 **步驟 4.** 將[(*Z*)-*N*-[(*Z*)-(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]

甲酸乙基酯(1.30 g, 1.7 mmol)加熱至 150°C且攪拌 4 h，接著藉由矽膠管柱層析進行純化，得到呈固體之 5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙基酯(600 mg, 28%產率)。LCMS (ESI)：$C_{44}H_{52}N_4O_5Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 744.4；實驗值 745.3。

【0861】 **步驟 5.** 在 0°C下向 5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙基酯(1.1 g, 1.5 mmol)於 EtOH (6 mL)及 THF (6 mL)中之混合物中分多次添加 $NaBH_4$ (112 mg, 3.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著使混合物冷卻至 0°C且添加飽和 $NH_4Cl$，並用 EtOAc (30 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900 mg, 78%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{50}N_4O_4Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 702.4；實驗值 703.4。

【0862】 **步驟 6.** 向[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900 mg, 1.3 mmol)及 $Ph_3P$ (504 mg, 1.92 mmol)於 DCM (9 mL)中之混合物中添加 $CBr_4$ (637 mg, 1.92 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(2*M*)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(700 mg, 36%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{49}BrN_4O_3Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 764.3；實驗值 765.2。

【0863】 **步驟 7.** 在 0°C下向(2*M*)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(第三

丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(1.0 g, 1.3 mmol)及 2-[(二苯基亞甲基)胺基]乙酸第三丁基酯(579 mg, 2.0 mmol)於甲苯(4.2 mL)及 DCM (1.8 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ (2 mL)中之 KOH (7.0 g, 124.8 mmol)以及金雞納樹鹼(cinchonanium) (158 mg, 0.26 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 3 h，接著添加 $H_2O$，且用 EtOAc (10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亞甲基)胺基]丙酸第三丁基酯(350 mg, 25%產率)。LCMS (ESI)：$C_{61}H_{69}N_5O_5Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 979.5；實驗值 980.4。

【0864】 **步驟 8.** 在 0°C下向 3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亞甲基)胺基]丙酸第三丁基酯(1.80 g, 1.8 mmol)於 DCM (18 mL)中之混合物中逐滴添加 TFA (18 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 2-胺基-3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4 g)。LCMS (ESI)：$C_{44}H_{53}N_5O_5Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 759.4；實驗值 760.2。

【0865】 **步驟 9.** 向 2-胺基-3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4.0 g, 5.3 mmol)及 $NaHCO_3$ (2.65 g, 30 mmol)於 THF (20mL)及 $H_2O$ (20mL)中之混合物中逐滴添加 $Boc_2O$ (1.72 g, 7.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得

到呈固體之 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.2 g, 21%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{61}N_5O_7Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 859.4；實驗值 860.2。

【0866】 **步驟 10.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-[(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.00 g, 1.2 mmol)、(3*S*)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(0.34 g, 2.3 mmol)、HOBT (0.08 g, 0.6 mmol)及 DIPEA (1.50 g, 11.6 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中分多次添加 EDCI (0.33 g, 1.7 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ (50 mL)，且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-(3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙醯基]-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(800 mg, 63%產率)。LCMS (ESI)：$C_{55}H_{71}N_7O_8Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 985.5；實驗值 986.6。

【0867】 **步驟 11.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-(3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙醯基]-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯(800 mg, 0.8 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物中逐滴添加於 THF (5 mL)中之 1 M TBAF。將混合物加熱至 60°C且攪拌隔夜，接著添加 $H_2O$ (100 mL)且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚

-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(680 mg)。LCMS (ESI)：$C_{38}H_{51}N_7O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 733.3；實驗值 734.3。

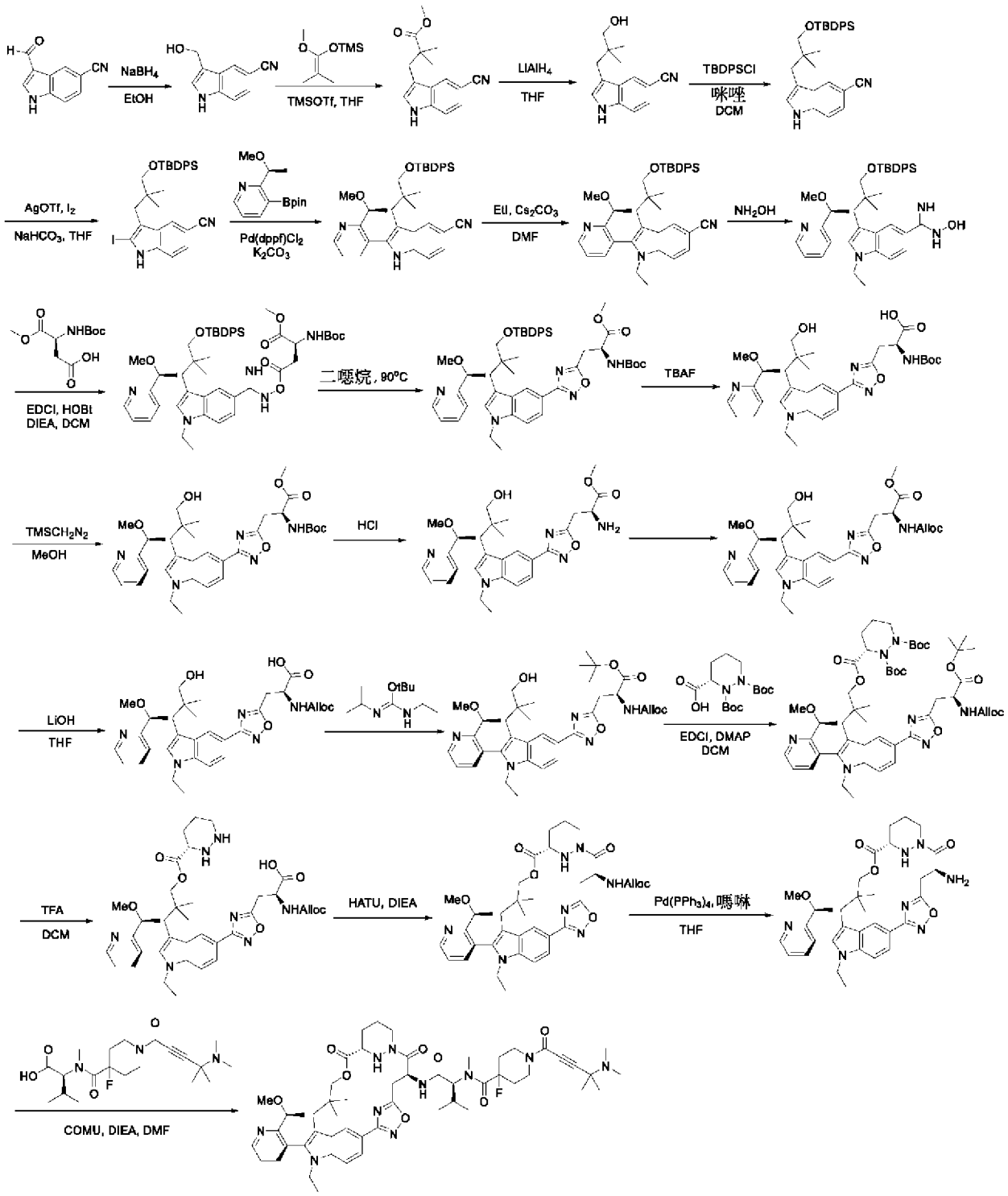
【0868】 **步驟 12.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[5-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(500 mg, 0.68 mmol)、HOBT (460 mg, 3.4 mmol)及 DIPEA (2.64 g, 20.4 mmol)於 DCM (100 mL)中之混合物中分多次添加 EDCI (2.61 g, 13.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈固體之((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(22 mg, 18%產率)。LCMS (ESI)：$C_{38}H_{49}N_7O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 715.4；實驗值 716.2。

【0869】 **步驟 13.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.03 mmol)於 DCM (0.30 mL)中之混合物中逐滴添加 TFA (0.1 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(30 mg)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{41}N_7O_5$之 m/z $[M+H]^+$計算值 615.3；實驗值 616.4。

【0870】 **步驟 14.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(20 mg, 0.03 mmol)、DIPEA (42 mg, 0.33 mmol)及(2*S*)-2-(1-[1-[4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基]-4-氟六氫吡啶

-4-基]-*N*-甲基甲醯胺基)-3-甲基丁酸(19 mg, 0.05 mmol)於 DMF (1 mL)中之混合物中分多次添加 HATU (16 mg, 0.04 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈固體之 1-(4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(5,3)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-氟-*N*-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺(2.4 mg, 7%產率)。LCMS (ESI)：$C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 994.5；實驗值 995.4；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 8.78 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 - 7.68 (m, 3H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 7H), 3.70 - 3.49 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 5H), 2.98 - 2.89 (m, 3H), 2.77 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 7H), 2.15 - 2.03 (m, 5H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 9H), 1.03 - 0.86 (m, 10H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 3H)。

**1-(4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-氟-*N*-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺之合成**




【0871】 **步驟 1.** 在 0°C下向 3-甲醯基-1*H*-吲哚-5-甲腈(24.8 g, 145.7 mmol)於 EtOH (248 mL)中之混合物中分多次添加 $NaBH_4$ (8.05 g, 218.6 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加飽和 $NH_4Cl$ (500 mL)，且在減壓下去除揮發性物質。用 DCM (3 × 200 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用水(3 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，

得到呈固體之 3-(羥基甲基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(21 g, 84%產率)。LCMS (ESI)：$C_{10}H_8N_2O$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 172.1；實驗值 171.1。

【0872】 **步驟 2.** 在 Ar 氣氛下在-40°C下向 3-(羥基甲基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(20.0 g, 116.2 mmol)於 THF (200 mL)中之混合物中逐滴添加[(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基]三甲基矽烷(50.62 g, 290.4 mmol)及 TMSOTf (19.36 g, 87.1 mmol)。將混合物在-40°C下攪拌 2 h，接著在 0°C下添加鹽水(200 mL)。分配水層及有機層，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取有機層。將合併的有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-(5-氰基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(22 g, 74%產率)。LCMS (ESI)：$C_{15}H_{16}N_2O_2$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 256.1；實驗值 255.1。

【0873】 **步驟 3.** 在 0°C下向 3-(5-氰基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(22 g, 85.8 mmol)於 THF (220 mL)中之混合物中逐滴添加於 THF 中之 1 M $LiAlH_4$ (171.7 mL, 171.7 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 $Na_2SO_4.10H_2O$，過濾混合物且用 DCM (3 × 300 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(12.8 g, 65%產率)。LCMS (ESI)：$C_{14}H_{16}N_2O$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 228.1；實驗值 255.1。

【0874】 **步驟 4.** 在 0°C下向 3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(15.0 g, 65.7 mmol)於 DCM (150 mL)中之混合物中添加咪唑(11.18 g, 164.3 mmol)及 TBDPSCl (23.48 g, 85.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1*H*-吲哚-5-甲腈(30 g, 97%產率)。LCMS (ESI)：$C_{30}H_{34}N_2OSi$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 466.2；實驗值 465.2。

【0875】 **步驟 5.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1*H*-吲哚-5-甲腈(18.0 g, 38.6 mmol)於 THF (180 mL)中之混合物

中添加 $NaHCO_3$ (3.89 g, 46.3 mmol)、AgOTf (10.9 g, 42.4 mmol)及 $I_2$ (8.81 g, 34.7 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 5% $Na_2S_2O_3$ 水溶液且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。將合併的有機層用水(3 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚-5-甲腈(18.2g, 80%產率)。LCMS (ESI)：$C_{30}H_{33}IN_2NaOSi$ 之 m/z $[M+Na]^+$計算值 615.1；實驗值 615.0。

【0876】 **步驟 6.** 在 Ar 氣氛下向 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚-5-甲腈(18.2 g, 30.7 mmol)及 2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(32.33 g, 122.9 mmol)於 1,4-二噁烷(150 mL)及 $H_2O$ (30 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$ (10.60 g, 76.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (4.49 g, 6.1 mmol)。將混合物加熱至 50°C且攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚-5-甲腈(20 g)。LCMS (ESI)：$C_{38}H_{43}N_3O_2Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 601.3；實驗值 602.3。

【0877】 **步驟 7.** 在 0°C下向 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚-5-甲腈(22.0 g, 36.6 mmol)於 DMF (220 mL)中之混合物中添加 $Cs_2CO_3$ (35.73 g, 109.7 mmol)及 EtI (34.21 g, 219.3 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (300 mL)萃取混合物。將有機層用 $H_2O$ (3 × 300 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.6 g, 63%產率)。LCMS (ESI)：$C_{40}H_{47}N_3O_2Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 629.3；實驗值 630.0。

【0878】 **步驟 8.** 向 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.60 g, 24.8 mmol)於 MeOH (156 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ 中之 50% $NH_2OH$ (9.81 g, 296.9 mmol)。將混合物加熱至 50°C且攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-*N*-羥基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.6 g, 89%產率)。LCMS (ESI)：$C_{40}H_{50}N_4O_3Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 662.4；實驗值 663.2。

【0879】 **步驟 9.** 在-5°C下向 3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-*N*-羥基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.60 g, 22.0 mmol)於 DCM (146 mL)中之混合物中添加 DIPEA (14.23 g, 110.1 mmol)、HOBt (0.60 g, 4.4 mmol)，之後經 2 min 分多次添加 EDC.HCl (5.07 g, 26.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁二酸 4-(3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒基酯 1-甲基酯(18.1 g, 92%產率)。LCMS (ESI)：$C_{50}H_{65}N_5O_8Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 891.5；實驗值 892.3。

【0880】 **步驟 10.** 將(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁二酸 4-(3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒基酯 1-甲基酯(18 g, 20.2 mmol)於 1,4-二噁烷(900 mL)中之混合物加熱至 90°C且攪拌 3 h。將混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(3-{3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲基酯(16.5 g, 94%產率)。LCMS (ESI)：$C_{50}H_{63}N_5O_7Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 873.4；實驗值 874.4。

【0881】 **步驟 11.** 向 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(3-{3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲基酯(18 g, 20.6 mmol)於 THF (180 mL)中之混合物中逐滴添加於 THF (180 mL)中之 1 M TBAF。將混合物加熱至 60°C且攪拌隔夜，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 300 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(6 × 300 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14 g)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{43}N_5O_7$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 621.3；實驗值 620.3。

【0882】 **步驟 12.** 在 0°C下向 2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14 g, 22.5 mmol)於 MeOH (140 mL)中之混合物中添加 $TMSCHN_2$ (12.86 g, 112.6 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(3.5 g, 25%產率)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{45}N_5O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 635.3；實驗值 636.4。

【0883】 **步驟 13.** 向(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(2.0 g, 3.2 mmol)於 1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (20 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之(2*R*)-2-胺基-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(1.5 g, 89%產率)。LCMS (ESI)：$C_{29}H_{37}N_5O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 535.3；實驗值 536.4。

【0884】 **步驟 14.** 在 0°C下向(2*R*)-2-胺基-3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲基酯(3.0 g, 5.6 mmol)於 THF (30 mL)及 $H_2O$ (6 mL)中之混合物中添加 $NaHCO_3$ (1.18 g, 14.0 mmol)及氯碳酸烯丙酯(1.01 g, 8.4 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸甲基酯(1.5 g, 43%產率)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{41}N_5O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 619.3；實驗值 620.4。

【0885】 **步驟 15.** 在 0°C下向 3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸甲基酯(1.5 g, 2.1 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ (15 mL)中之 LiOH (16 mg, 6.8 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著利用 HCl 水溶液酸化至 pH 約 4，且用 DCM (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2*R*)-3-[3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基]丙酸(1.46 g)。LCMS (ESI)：$C_{32}H_{39}N_5O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 605.3；實驗值 606.3。

【0886】 **步驟 16.** 在 0°C下向(2*R*)-3-[3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基]丙酸(1.46 g, 2.4 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物中添加(*Z*)-*N*,*N*'-二異丙基第三丁氧基甲脒(2.41 g, 12.1 mmol)。將混合物加熱至 40°C且攪拌隔夜，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層

用 $NH_4Cl$ 水溶液(3 × 40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸第三丁基酯(2.3 g)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{47}N_5O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 661.4；實驗值 662.4。

【0887】 **步驟 17.** 在-5°C下向 3-{3-[(2*M*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸第三丁基酯(2.30 g, 3.5 mmol)於 DCM (23 mL)中之混合物中分多次添加 DMAP (85 mg, 0.7 mmol)、(3*S*)-1,2-雙(第三丁氧基羰基)-1,2-二嗪烷-3-甲酸(3.44 g, 10.4 mmol)及 EDCI (0.87 g, 4.5 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(3*S*)-1,2-二嗪烷-1,2,3-三甲酸 3-(2-[[(2*M*)-5-[5-[(2*R*)-3-(第三丁氧基)-3-側氧基-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)酯 1,2-二-第三丁基酯(2.29 g, 68%產率)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{71}N_7O_{12}$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 973.5；實驗值 974.4。

【0888】 **步驟 18.** 在 0°C下向(3*S*)-1,2-二嗪烷-1,2,3-三甲酸 3-(2-[[(2*M*)-5-[5-[(2*R*)-3-(第三丁氧基)-3-側氧基-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)酯 1,2-二-第三丁基酯(2.29 g, 2.4 mmol)於 DCM (30 mL)中之混合物中逐滴添加 TFA (10 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 5 h，接著在減壓下濃縮。利用飽和 $NaHCO_3$ 將混合物鹼化至 pH 約 7，且用 DCM (3 × 300 mL)萃取。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 60 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 3-{3-[(2*M*)-3-{3-[(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-

2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸(1.4 g, 83%產率)。LCMS (ESI)：$C_{37}H_{47}N_7O_8$之 m/z [M-H]$^+$計算值 717.4；實驗值 716.5。

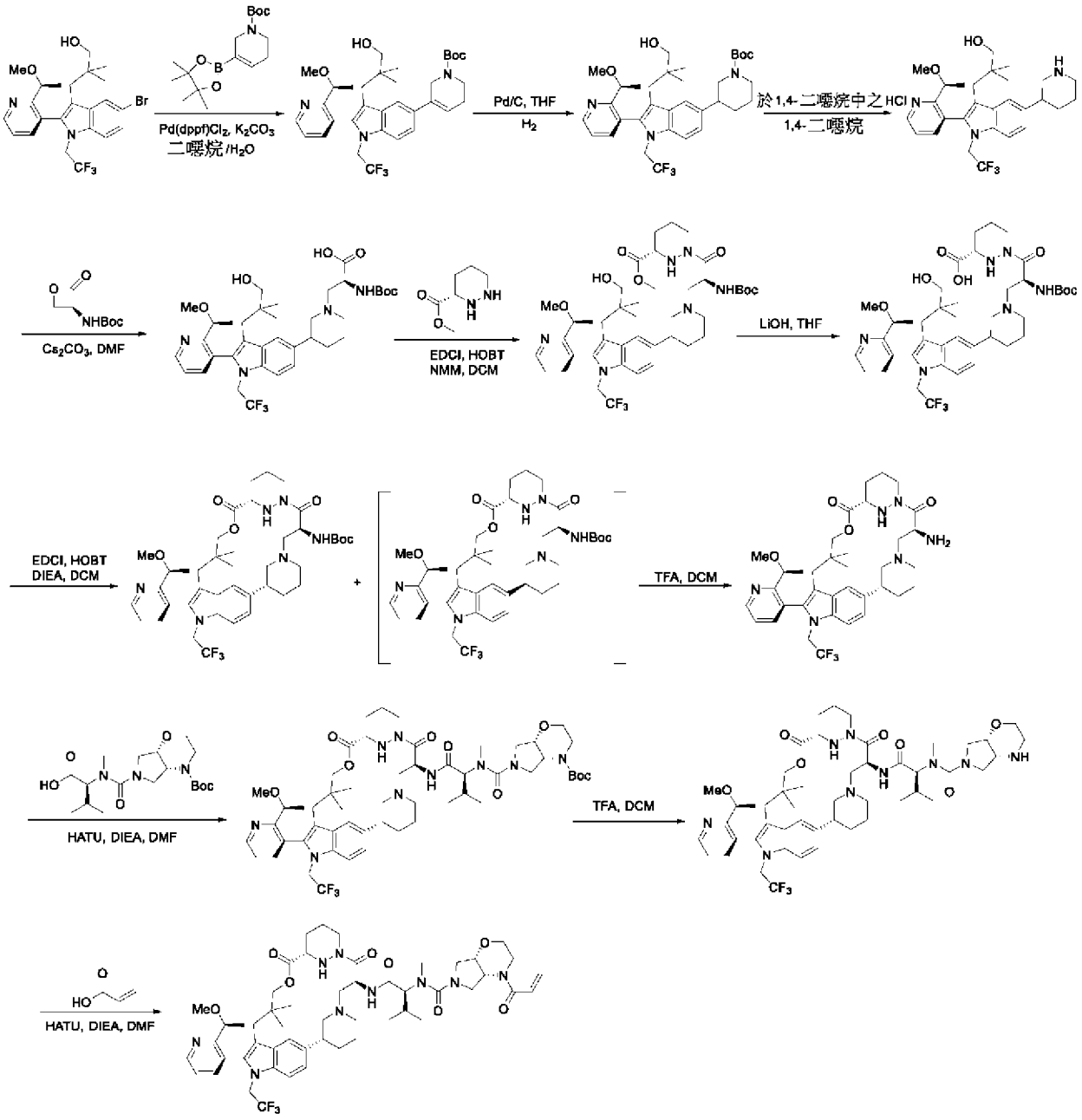
【0889】 **步驟 19.** 在 0°C下向 3-{3-[(2*M*)-3-{3-[(3*S*)-1,2-二噻烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]胺基}丙酸(720 mg, 1.0 mmol)於 DCM (7.2 mL)中之混合物中添加 DIPEA (3.89 g, 30.1 mmol)及 HATU (4.58 g, 12.0 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 *N*-[(7*S*,13*S*,19*M*)-21-乙基-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧基-4,15-二氧雜-3,9,21,27,28-五氮雜五環[17.5.2.1^[2,5].1^[9,13].0^[22,26]]二十八烷-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸丙-2-烯-1-基酯(230 mg, 33%產率)。LCMS (ESI)：$C_{37}H_{45}N_7O_7$之 m/z [M-H]$^+$計算值 699.3；實驗值 699.9。

【0890】 **步驟 20.** 在 Ar 氣氛下向((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸烯丙基酯(135 mg, 0.19 mmol)於 THF (1.35 mL)中之混合物中添加嗎啉(50 mg, 0.58 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (22.29 mg, 0.019 mmol)。將混合物加熱至 35°C且攪拌 4 h，接著藉由矽膠管柱層析直接純化，得到呈固體之(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(120 mg)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{41}N_7O_5$之 m/z [M+H]$^+$計算值 615.3；實驗值 616.4。

【0891】 **步驟 21.** 在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(100 mg, 0.16 mmol)於 DMF (1 mL)中

之混合物中添加 DIPEA (315 mg, 2.44 mmol)、(2*S*)-2-(1-[1-[4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基]-4-氟六氫吡啶-4-基]-*N*-甲基甲醯胺基)-3-甲基丁酸(129 mg, 0.32 mmol)及 COMU (104 mg, 0.24 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著藉由製備型 HPLC 進行純化，得到呈固體之 1-(4-(二甲基胺基)-4-甲基戊-2-炔醯基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(3,5)-噁二唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-氟-*N*-甲基六氫吡啶-4-甲醯胺(25 mg, 15%產率)。LCMS (ESI)：$C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$ 之 m/z $[M-H]^+$計算值 994.5；實驗值 995.8；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 4.41 - 4.06 (m, 7H), 3.68 - 3.47 (m, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 2.94 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 12H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 9H), 1.03 - 0.71 (m, 12H), 0.34 (s, 3H)。

**(4a*R*,7a*S*)-4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺之合成**




【0892】 **步驟 1.** 在 $N_2$ 氣氛下向 3-[(2*M*)-5-溴-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(10.0 g, 20.0 mmol)及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(9.29 g, 30.0 mmol)於 1,4-二噁烷(85 mL)及 $H_2O$ (17 mL)中之混合物中分多次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.73 g, 1.0 mmol)及 $K_2CO_3$ (6.92 g, 50.1 mmol)。將混合物加熱至 80°C 且攪拌 3 h，接著用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之 3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-

甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(9.0 g, 67%產率)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{42}F_3N_3O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 601.3；實驗值 602.3。

【0893】 **步驟 2.** 將 3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(6.00 g, 10.0 mmol)及 Pd/C (605 mg, 5.7 mmol)於 THF (60 mL)中之混合物在 $H_2$ 氣氛下攪拌隔夜。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.8 g)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{44}F_3N_3O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 603.3；實驗值 604.3。

【0894】 **步驟 3.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.70 g, 9.4 mmol)於 1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (30 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 $NaHCO_3$ 水溶液，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 3-[(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(六氫吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.8 g)。LCMS (ESI)：$C_{28}H_{36}F_3N_3O_2$之 m/z $[M+H]^+$計算值 503.3；實驗值 504.3。

【0895】 **步驟 4.** 在 $N_2$ 氣氛下向 3-[(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(六氫吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.6 g, 9.1 mmol)於 DMF (46 mL)中之混合物中添加 *N*-[(3*S*)-2-側氧基氧雜環丁烷-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.46 g, 18.3 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (7.44 g, 22.8 mmol)。將混合物加熱至 40°C且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。將合併

的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙酸(2.7 g, 39%產率)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{49}F_3N_4O_6$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 690.4；實驗值 691.1。

【0896】 **步驟 5.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(835 mg, 5.79 mmol)於 DCM (20 mL)中之混合物中分多次添加 NMM (2.93 g, 29.0 mmol)、(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙酸(2.00 g, 2.9 mmol)、EDCI (833 mg, 4.3 mmol)及 HOBT (196 mg, 1.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 h，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.0 g, 72%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{59}F_3N_6O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 816.4；實驗值 817.5。

【0897】 **步驟 6.** 在 $N_2$ 氣氛下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.0 g, 2.5 mmol)於 THF (20 mL)中之混合物中添加 1 M LiOH (12.24 mL, 12.24 mmol)。在室溫下攪拌該混合物，接著利用 1 M HCl 酸化至 pH 約 6，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺

基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙醯基]-1,2-二噻烷-3-甲酸(1.8 g)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{57}F_3N_6O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 802.4；實驗值 803.5。

【0898】 **步驟 7.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]六氫吡啶-1-基]丙醯基]-1,2-二噻烷-3-甲酸(1.80 g, 2.2 mmol)於 DCM (360 mL)中之混合物中分多次添加 DIPEA (8.69 g, 67.3 mmol)、HOBT (1.51 g, 11.2 mmol)及 EDCI (8.60 g, 44.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 h，添加 $H_2O$，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到((6$^3$*S*, 4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒噻-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之兩種非鏡像異構物(160 mg, 9%產率)及(140 mg, 8%產率)，二者均呈固體。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{55}F_3N_6O_6$之 m/z $[M+H]^+$計算值 784.4；實驗值 785.7。

【0899】 **步驟 8.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*, 4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒噻-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(170 mg, 0.21 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 TFA (0.6 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液酸化至 pH 約 8，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒噻-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-5,7-二酮(160

mg)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 684.4；實驗值 685.4。

【0900】 **步驟 9.** 在 $N_2$氣氛下在 0°C下向(2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-5,7-二酮(150 mg, 0.22 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中分多次添加 DIPEA (283 mg, 2.2 mmol)、(2*S*)-2-[(4a*R*,7a*S*)-4-(第三丁氧基羰基)-六氫吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸(127 mg, 0.33 mmol)及 HATU (100 mg, 0.26 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈固體之(4a*R*,7a*S*)-6-(((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-4(4a*H*)-甲酸第三丁基酯(150 mg, 52% 產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{76}F_3N_9O_9$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1051.6；實驗值 1052.5。

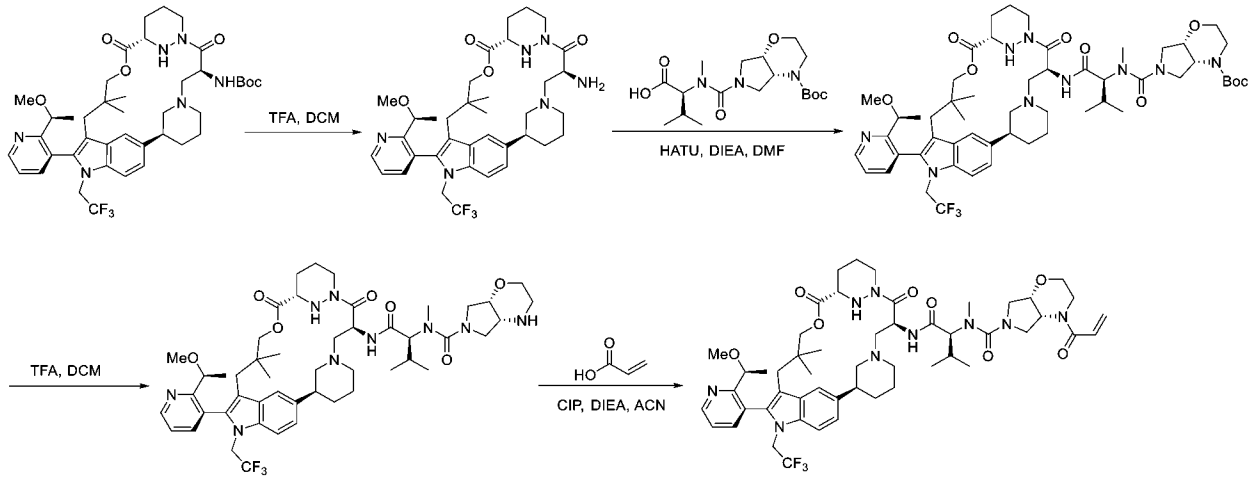
【0901】 **步驟 10.** 在 $N_2$氣氛下在 0°C下向(4a*R*,7a*S*)-6-(((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-4(4a*H*)-甲酸第三丁基酯(150 mg, 0.14 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 TFA (0.70 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著利用飽和 $NaHCO_3$酸化至 pH 約 8，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(4a*R*,7a*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,

7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)--$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺(130 mg)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}F_3N_9O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 951.5；實驗值 952.6。

【0902】 **步驟 11.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(4a*R*,7a*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)--$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺(120 mg, 0.13 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中分多次添加 DIPEA (163 mg, 1.26 mmol)、丙烯酸(13.6 mg, 0.19 mmol)及 HATU (57.5 mg, 0.15 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之(4a*R*,7a*S*)-4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*R*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺(16 mg, 12%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1005.5；實驗值 1006.9；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.87 - 5.77 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.59 - 5.42 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 5H), 3.82 - 3.62 (m, 4H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.59 - 3.44 (m, 5H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.09

(s, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 7H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.35 (m, 2 H), 2.29 (s, 1H), 2.12 (s, 4H), 2.06 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.04 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 2H), 0.92 - 0.63 (m, 8H), 0.43 (s, 3H)。

**(4a*R*,7a*S*)-4-丙烯醯基-*N*-((2S)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺之合成**




【0903】 **步驟 1.** 在 0°C下向((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.26 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 TFA (0.7 mL)。將混合物在 0°C 下攪拌 2 h，接著利用飽和 $NaHCO_3$ 酸化至 pH 約 8，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-5,7-二酮(200 mg)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 684.4；實驗值 985.4。

【0904】 **步驟 2.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧

基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-5,7-二酮(200 mg, 0.29 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 DIPEA (378 mg, 2.9 mmol)、(2*S*)-2-[(4a*R*,7a*S*)-4-(第三丁氧基羰基)-六氫吡咯并[3,4-*b*] [1,4]噁嗪-6-羰基(甲基) 胺基]-3-甲基丁酸(169 mg, 0.44 mmol)及 HATU (133 mg, 0.35 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之(4a*R*,7a*S*)-6-(((2*S*)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-4(4a*H*)-甲酸第三丁基酯(230 mg, 67%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{76}F_3N_9O_9$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1051.6；實驗值 1052.6。

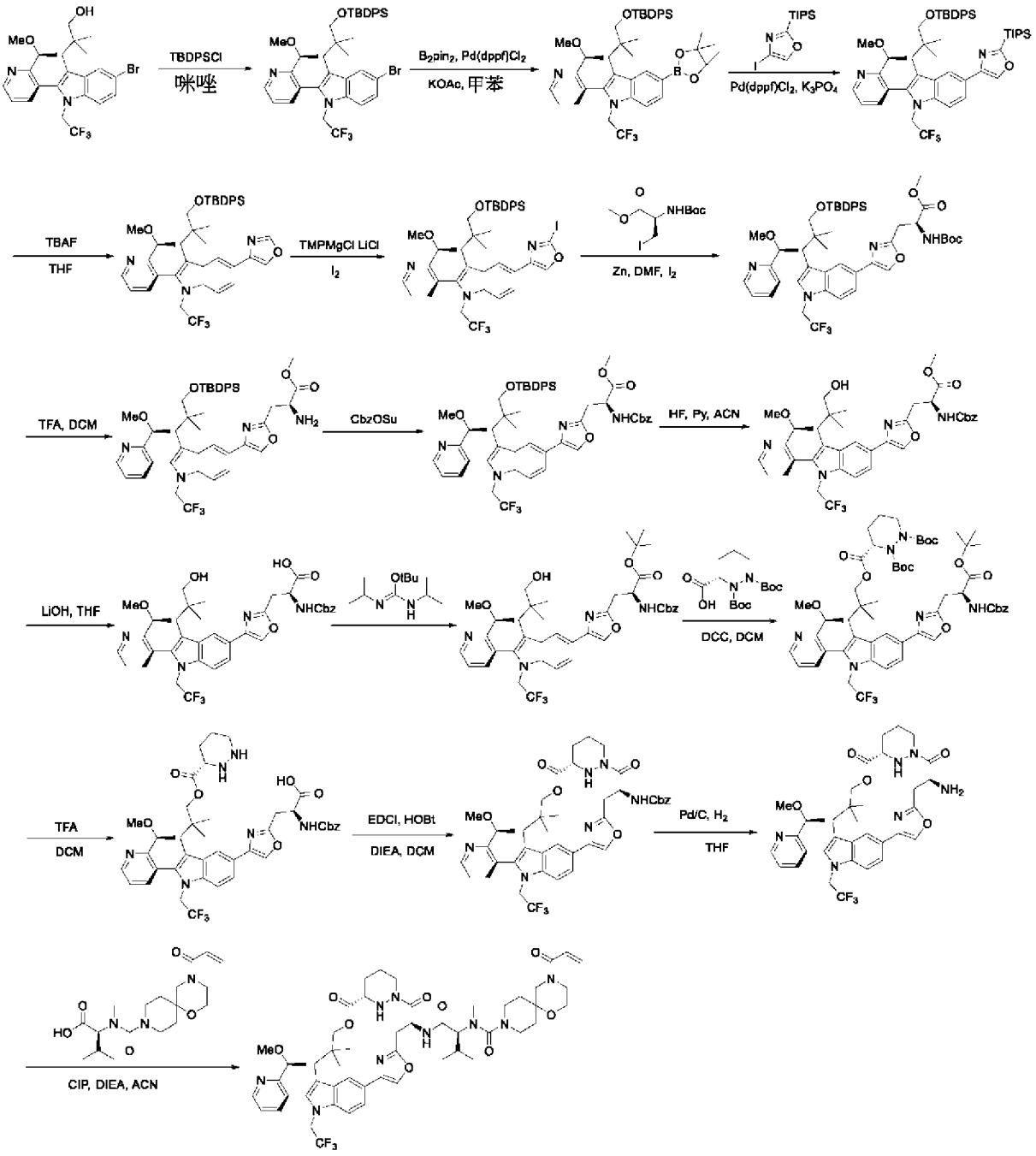
【0905】 **步驟 3.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(4a*R*,7a*S*)-6-(((2*S*)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-4(4a*H*)-甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.22 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物中添加 TFA。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(4a*R*,7a*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲

醯胺(220 mg)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}F_3N_9O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 951.5；實驗值 952.5。

【0906】 **步驟 4.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(4a*R*,7a*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺(220 mg, 0.23 mmol)於 ACN (3 mL)中之混合物中添加 DIPEA (299 mg, 2.3 mmol)、丙烯酸(25 mg, 0.35 mmol)及 CIP (77 mg, 0.28 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之(4a*R*,7a*S*)-4-丙烯醯基-*N*-((2S)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-六氫吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基六氫吡咯并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6(2*H*)-甲醯胺(20 mg, 8%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1005.5；實驗值 1006.9；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.59 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.71 (m, 6H), 3.67 - 3.49 (m, 3H), 3.30 - 3.05 (m, 7H), 3.04 - 2.91 (m, 3H), 2.77 - 2.60 (m, 9H), 2.09 (d, *J* = 42.2 Hz, 5H), 1.81 (d, *J* = 28.6 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 5H), 1.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.21 (s, 3H)。

**4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二**

**甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺之合成**




【0907】 **步驟 1.** 在 Ar 氣氛下向(*S*)-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚(6.3 g, 8.0 mmol)及 4-碘-2-(三異丙基矽基)-1,3-噁唑(8.46 g, 24.1 mmol)於 1,4-二噁烷(60 mL)及 $H_2O$ (12 mL)中之混合物中添加

$K_3PO_4$ (4.26 g, 20.1 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.59 g, 0.80 mmol)。將混合物加熱至 70°C 且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-2-(三異丙基矽基)噁唑(8.84 g)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{66}F_3N_3O_3Si_2$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 881.5；實驗值 882.5。

【0908】 **步驟 2.** 在 0°C下向(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-[2-(三異丙基矽基)-1,3-噁唑-4-基]吲哚(8.84 g, 10.0 mmol)於 THF (90 mL)中之混合物中添加於 THF 中之 1 M TBAF (10.0 mL, 10.0 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用飽和 $NH_4Cl$ (3 × 100 mL)洗滌。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取合併的水層，且使合併的有機層經無水 $Na_2SO4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚(8.4 g)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{46}F_3N_3O_3Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 725.3；實驗值 726.4。

【0909】 **步驟 3.** 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(2*M*)-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚(4.5 g, 6.2 mmol)於 THF (45 mL)中之混合物中逐滴添加 1 M TMPMgCl.LiCl (12.2 mL, 12.2 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著逐滴添加 $I_2$ (1.89 g, 7.4 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著再冷卻至 0°C且添加飽和 $NH_4Cl$，並用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈固體之(*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(3.0 g, 57%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{45}F_3IN_3O_3Si$ 之

m/z $[M+H]^+$計算值 851.2；實驗值 852.3。

【0910】 **步驟 4.** 在 Ar 氣氛下向 Zn (645 mg, 9.9 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加 $I_2$ (125 mg, 0.49 mmol)。將混合物加熱至 45°C且攪拌 30 min，接著在 45°C下逐滴添加於 DMF (5 mL)中之(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(1.22 g, 3.7 mmol)。將混合物在 45°C下攪拌 2 h，接著冷卻至 0°C且添加(*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(2.1 g, 2.5 mmol)，接著逐滴添加於 DMF (20 mL)中之 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (173 mg, 0.25 mmol)。將混合物加熱至 75°C且攪拌 2 h，接著添加鹽水(20 mL)，且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.6 g, 70%產率)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{61}F_3N_4O_7Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 926.4；實驗值 927.5。

【0911】 **步驟 5.** 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.4 g, 2.6 mmol)於 DCM (1.8 mL)中之混合物中添加 TFA (0.6 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加飽和 $NaHCO_3$，且用 DCM / MeOH (10:1; 3 × 50 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(*S*)-2-胺基-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.1 g, 98%產率)。LCMS (ESI)：$C_{46}H_{53}F_3N_4O_5Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計

算值 826.4；實驗值 827.5。

【0912】 **步驟 6.** 在 0°C下向(*S*)-2-胺基-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.1 g, 2.5 mmol)於 THF (15 mL)及 $H_2O$ (5 mL)中之混合物中添加 $NaHCO_3$ (0.64 g, 7.6 mmol)及碳酸苄基酯 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(0.95 g, 3.8 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 EtOAc (20 mL)，且用鹽水(3 × 10 mL)洗滌混合物。將有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.2 g, 90%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{59}F_3N_4O_7Si$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 960.4；實驗值 961.4。

【0913】 **步驟 7.** 在 0°C下向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(2.2 g, 2.3 mmol)於 ACN (11 mL)中之混合物中添加 HF-吡啶(11 mL, 122 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著利用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化至 pH 約 7。分配水層及有機層，且將有機層在減壓下濃縮，得到呈固體之(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.7 g)。LCMS (ESI)：$C_{38}H_{41}F_3N_4O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 722.3；實驗值 723.3。

【0914】 **步驟 8.** 在 0°C下向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲基酯(1.7 g, 2.4 mmol)於 THF (1.2 mL)及 $H_2O$ (0.4 mL)中之混合物中添加 LiOH (0.08 g, 3.5 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌隔夜，接著利用 HCl

水溶液酸化至 pH 約 4。用 DCM/MeOH (10:1; 3 × 20 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-{4-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5 g, 90%產率)。LCMS (ESI)：$C_{37}H_{39}F_3N_4O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 708.3；實驗值 709.3。

【0915】 **步驟 9.** 向(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-{4-[(2*M*)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5 g, 2.1 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物中及(*Z*)-*N*,*N*'-二異丙基第三丁氧基甲脒(2.12 mL, 10.6 mmol)。將混合物加熱至 40°C且攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸第三丁基酯(1.6 g, 99%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{47}F_3N_4O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 764.3；實驗值 765.3。

【0916】 **步驟 10.** 在 0°C下向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸第三丁基酯(1.8 g, 2.4 mmol)於 DCM (16 mL)中之混合物中添加(3*S*)-1,2-雙(第三丁氧基羰基)-1,2-二嗪烷-3-甲酸(1.04g, 3.1 mmol)及 DCC (0.65 g, 3.1 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之(*S*)-四氫嗒嗪-1,2,3-三甲酸 3-(3-(5-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯 1,2-二-第三丁基酯(1.8 g, 80%產率)。LCMS (ESI)：$C_{56}H_{71}F_3N_6O_{12}$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1076.5；實驗值 1077.4。

【0917】 **步驟 11.** 在 0°C下向(*S*)-四氫嗒嗪-1,2,3-三甲酸 3-(3-(5-(2-((*S*)-2-(((苄

基氧基)羰基)胺基)-3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯 1,2-二-第三丁基酯(1.8 g, 1.7 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物中添加 TFA (5 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加飽和 $NaHCO_3$，且用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-(((*S*)-六氫嗒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(1.27 g, 93%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{47}F_3N_6O_8$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 820.3；實驗值 821.4。

【0918】 **步驟 12.** 在 0°C下經 15 min 向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(4-(3-(3-(((*S*)-六氫嗒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(870 mg, 1.1 mmol)及 DIPEA (4.1 g, 31.8 mmol)於 DCM (175 mL)中之混合物中分多次添加 HOBt (1.15 g, 8.5 mmol)及 EDCI (8.13 g, 42.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯(180 mg, 21%產率)。LCMS (ESI)：$C_{42}H_{45}F_3N_6O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 802.3；實驗值 803.4。

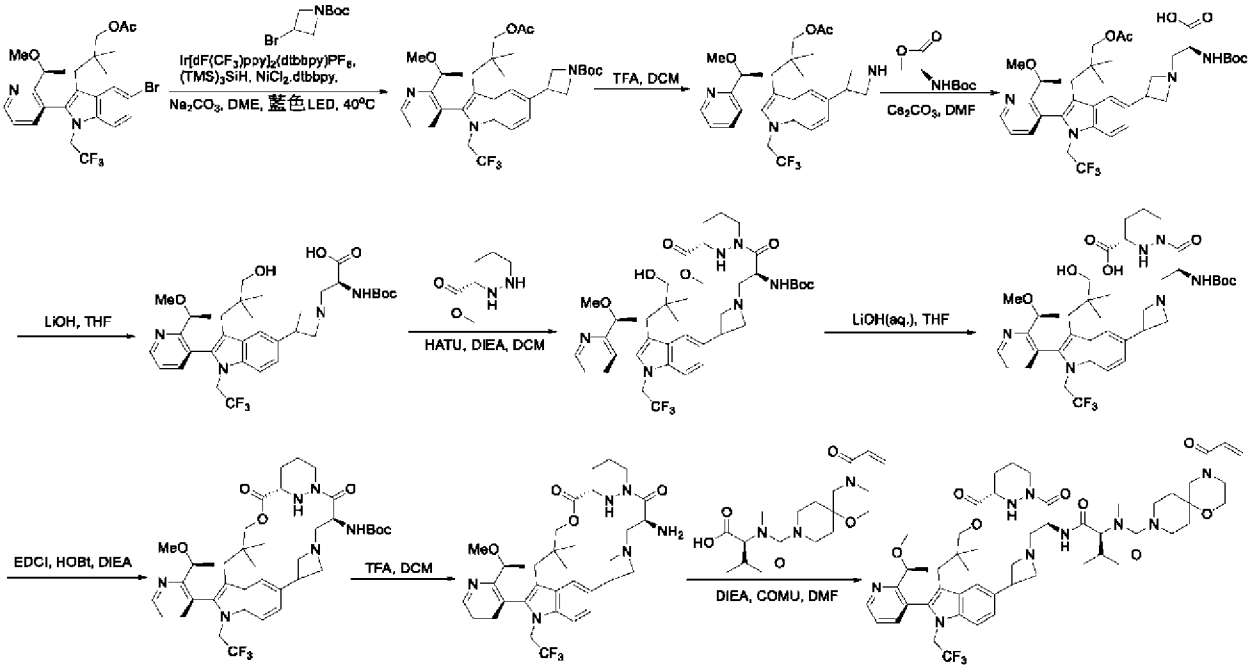
【0919】 **步驟 13.** 將((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯(150 mg, 0.19 mmol)及 10% Pd/C (0.1g)於 THF (2 mL)中之混合物在 $H_2$ (氣囊)氣氛下在 35°C下攪拌 1 h。經由矽藻土墊過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-

胺基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(112 mg, 90%產率)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{39}F_3N_6O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 668.3；實驗值 669.3。

【0920】 **步驟 14.** 在 0°C下向($6^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(91 mg, 0.14 mmol)於 ACN (1 mL)中之混合物中添加 DIPEA (352 mg, 2.7 mmol)及(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸(75 mg, 0.20 mmol)及六氟磷(V)酸 2-氯-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-咪唑-3-鎓(46 mg, 0.16 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之 4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((($6^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噁唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(29.6 mg, 21%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{66}F_3N_9O_9$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1017.5；實驗值 1018.7；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.21 (m, 3H), 7.94 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.84 (t, *J* = 13.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 4.35 (td, *J* = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m,6H), 3.28 (s, 4H), 3.19 - 2.93 (m, 4H), 2.93 - 2.62 (m, 5H), 2.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m,5H), 1.58 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.77 (m, 9H), 0.28 (s, 3H)。

**4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((($6^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲**

**基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺之合成**




【0921】 **步驟 1.** 向配備有攪拌棒之 40 mL 小瓶中添加光觸媒 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (62 mg, 0.055 mmol)、4-溴苯甲酸甲基酯(1.5 g, 2.8 mmol)、4-溴四氫哌喃(981 mg, 4.2 mmol)、參(三甲基矽基)矽烷(689 mg, 2.8 mmol)及無水碳酸鈉(587 mg, 5.54 mmol)。將小瓶密封且置於 $N_2$ 氣氛下，接著添加 DME (15 mL)。向單獨小瓶中添加 $NiCl_2$•甘醇二甲醚(6.1 mg, 0.028 mmol)及 4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶(7.4 mg, 0.028 mmol)。將觸媒小瓶密封，用 $N_2$ 吹掃且添加 DME (2 mL)，接著將此混合物音波處理 5 min，之後將混合物添加至光觸媒中。將混合物用 $N_2$ 脫氣 10 min，接著將混合物密封且在 34 W 藍色 LED 燈(相距 7 cm，帶有冷卻扇以將反應溫度保持在室溫)輻照下攪拌。將混合物在室溫下攪拌 6 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水 (30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化粗製殘餘物，得到呈固體之 3-[(2M)-3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙

基]-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(700 mg, 41%產率)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{42}F_3N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 617.3；實驗值 618.4。

【0922】 **步驟 2.** 在 0°C下向 3-[(2M)-3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(800 mg, 1.3 mmol)於 DCM (8 mL)中之混合物中添加 TFA (2.95 g, 25.9 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮，且利用飽和 $NaHCO_3$ 將殘餘物鹼化至 pH 約 8 並用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之乙酸 3-[(2M)-5-(氮雜環丁烷-3-基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙基酯(650 mg, 97%)。LCMS (ESI)：$C_{28}H_{34}F_3N_3O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 517.3；實驗值 518.3。

【0923】 **步驟 3.** 向乙酸 3-[(2M)-5-(氮雜環丁烷-3-基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙基酯(900 mg, 1.7 mmol)於 DMF (9 mL)中之混合物中添加 *N*-[(3*S*)-2-側氧基氧雜環丁烷-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(488 mg, 2.6 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (567 mg, 1.7 mmol)。將混合物加熱至 40°C 且攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na2SO4 乾燥並過濾。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。在減壓下濃縮濾液且藉由製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之(2*S*)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸(400 mg, 33%產率)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{47}F_3N_4O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 704.3；實驗值 705.4。

【0924】 **步驟 4.** 在 0°C下向(2*S*)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙

基]-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸(400 mg, 0.57 mmol)於 THF (2.8 mL)中之混合物中添加 1 M LiOH (2.84 mL, 2.84 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著用 DCM (30 mL)稀釋。用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌有機層，且利用 1 M HCl 將合併的水層酸化至 pH 約 5，接著用 EtOAc (3 × 40 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙酸(300 mg, 80%)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{45}F_3N_4O_6$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 662.3；實驗值 663.4。

【0925】 **步驟 5.** 在 0°C下向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙酸(300 mg, 0.45 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物中添加 DIPEA (351 mg, 2.7 mmol)、(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(131 mg, 0.91 mmol)及 HATU (258 mg, 0.68 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 3 h，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 30 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(290 mg, 81%)。LCMS (ESI)：$C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 788.4；實驗值 789.5。

【0926】 **步驟 6.** 在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(290 mg, 0.37

mmol)於 THF (1.8 mL)中之混合物中添加 1 M LiOH (1.84 mL, 1.84 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 DCM (20 mL)，且用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌混合物。利用 1 M HCl 將合併的水層酸化至 pH 約 5，且用 EtOAc (3 × 60 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 Na2SO4 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(230 mg, 81%產率)。LCMS (ESI)：$C_{39}H_{53}F_3N_6O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 774.4；實驗值 775.5。

【0927】 **步驟 7.** 向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮雜環丁烷-1-基}丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(280 mg, 0.36 mmol)於 DCM (56 mL)中之混合物中添加 DIPEA (1.4 g, 10.8 mmol)、HOBT (293 mg, 2.2 mmol)及 EDCI (2.1 g, 10.8 mmol)。使混合物升溫至 30°C且攪拌隔夜，添加 $H_2O$ 且用 DCM (3 × 50 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈固體之((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 37%產率)。LCMS (ESI)：$C_{39}H_{51}F_3N_6O_6$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 756.4；實驗值 757.4。

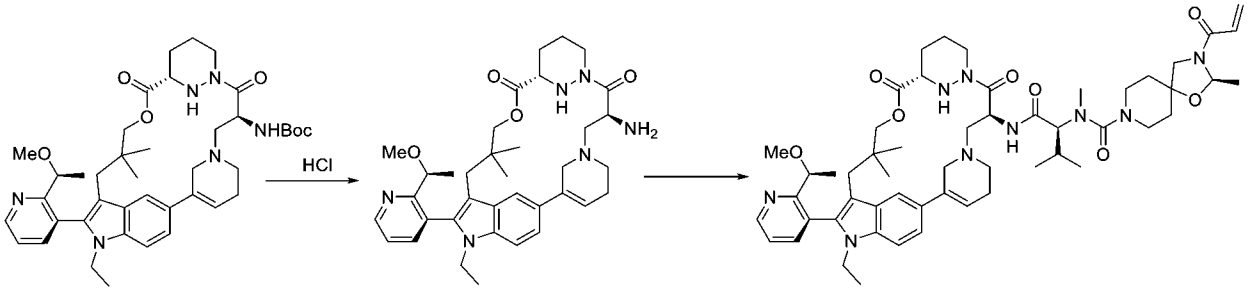
【0928】 **步驟 8.** 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.13 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中添加 TFA (301 mg, 2.64 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 4 h，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-

$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-5,7-二酮(80 mg, 92%產率)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{43}F_3N_6O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 656.3；實驗值 657.5。

【0929】 **步驟 9.** 在 0°C下向($6^3$*S*,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-5,7-二酮(90 mg, 0.14 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 DIPEA (106 mg, 0.82 mmol)、(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)胺基]丁酸(76 mg, 0.21 mmol)及 COMU (88 mg, 0.21 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之 4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((($6^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-氮雜環丁烷環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(37 mg, 27%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1005.5；實驗值 1006.8；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.73 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.71 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.3, 9.7 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.46 (dq, *J* = 17.2, 8.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 2H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 12H), 3.23 (m, 5H), 3.07 - 2.87 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* =

16.6, 6.9 Hz, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 - 0.75 (m, 9H), 0.24 (s, 3H)。

**(2*R*)-3-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*,2-二甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺之合成**




【0930】 **步驟 1.** 向 *N*-((*R*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸甲基酯(430 mg, 1.127 mmol, 1.00 當量)於 THF (4 mL)及 $H_2O$ (4 mL)中之混合物中添加 NaOH (225 mg, 5.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時，接著利用 1 M HCl 酸化至 pH 約 5，且用 EtOAc (4 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 *N*-((*R*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸(300 mg)。LCMS (ESI)：$C_{18}H_{29}N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 367.2；實驗值 368.3。

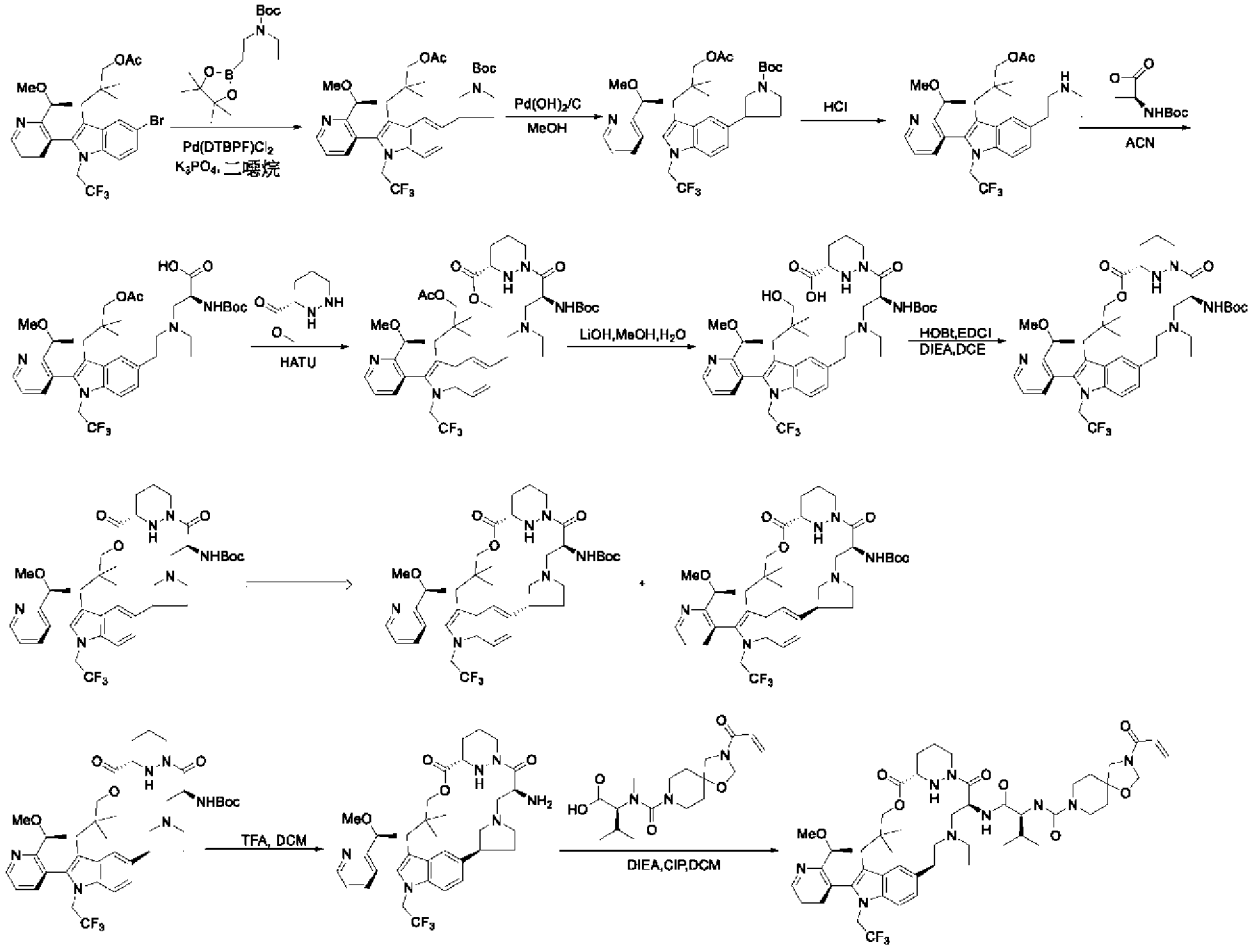
【0931】 **步驟 2.** 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 1.4 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (5 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-

$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮鹽酸鹽(1.0 g)。LCMS (ESI)：$C_{36}H_{48}N_6O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 628.4；實驗值 629.6。

【0932】 **步驟 3.** 在 0°C下向($6^3$*S*,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮鹽酸鹽(460 mg, 0.73 mmol)及 *N*-((*R*)-3-丙烯醯基-2-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-*N*-甲基-L-纈胺酸(269 mg, 0.73 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中添加 DIPEA (2.84 g, 22.0 mmol)及 COMU (282 mg, 0.66 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (5 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 6 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之(2*R*)-3-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((($6^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*,2-二甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺(50 mg, 7%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{75}N_9O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 977.6；實驗值 978.6；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.83-8.67 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 18.7, 8.2 Hz, 2H), 7.62 - 7.33 (m, 4H), 6.57 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.38 - 6.11 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.92 - 3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 61.5 Hz, 6H), 2.95 (d, *J* = 33.8 Hz, 5H), 2.78 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 24.7 Hz, 7H), 2.42 - 1.83 (m, 7H), 1.89 - 1.45 (m, 7H), 1.40 (dd, *J* = 11.9, 5.7 Hz, 6H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.64 (m, 9H), 0.52 (s, 3H)。

**3-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((($2^3$*S*,$6^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-**

**吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺之合成**




【0933】 **步驟 1.** 在 Ar 氣氛下向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10 g, 18.5 mmol)及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(8.18 g, 27.7 mmol)於二噁烷(100 mL)及 $H_2O$ (20 mL)中之混合物中添加 $Pd(DTBPF)Cl_2$ (1.20 g, 1.85 mmol)及 $K_3PO_4$ (9.80 g, 46.2 mmol)。將混合物加熱至 85°C且攪拌 1 h，接著用 EtOAc (10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(8 × 5 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之(*S*)-3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(13 g, 89%產率)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{42}F_3N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 629.3；

實驗值 630.4。

【0934】 **步驟 2.** 將(*S*)-3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(10.75 g, 17.1 mmol)及 $Pd(OH)_2/C$ (3.2 g, 22.8 mmol)於 MeOH (100 mL)中之混合物加熱至 40°C且在 $H_2$ 氣氛下 2 h。過濾該混合物，且用 DCM (10 × 10 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈油狀物之 3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(6.4 g, 56%產率)。LCMS (ESI)：$C_{34}H_{44}F_3N_3O_5$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 631.3；實驗值 632.4。

【0935】 **步驟 3.** 向 3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(7.0 g, 11.1 mmol)於二噁烷(70 mL)中之混合物中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (17.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之乙酸 3-(2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7.6 g)。LCMS (ESI)：$C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 531.3；實驗值 532.5。

【0936】 **步驟 4.** 向乙酸 3-(2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7.7 g, 14.5 mmol)於 ACN (80 mL)中之混合物中添加(*S*)-(2-側氧基氧雜環丁烷-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.07 g, 21.7 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (11.80 g, 36.2 mmol)。將混合物加熱至 40°C且攪拌 2 h，接著利用濃 HCl 酸化至 pH 約 7，且用 EtOAc (500 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈油狀物之(2*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-

5-基)吡咯啶-1-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(2.3 g, 19%產率)。LCMS (ESI)：$C_{37}H_{49}F_3N_4O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 718.4；實驗值 719.5。

【0937】 **步驟 5.** 在 $N_2$氣氛下在 0°C下向(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(0.69 g, 4.8 mmol)、DIPEA (16.54 g, 128 mmol)及(2*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(2.3 g, 3.2 mmol)於 DCM (60 mL)中之混合物中分多次添加 HATU (1.46 g, 3.84 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (200 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 400 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈油狀物之(3*S*)-1-((2*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2 g, 70%產率)。LCMS (ESI)：$C_{43}H_{59}F_3N_6O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 844.4；實驗值 845.6。

【0938】 **步驟 6.** 將(3*S*)-1-((2*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2.0 g, 2.4 mmol)及 LiOH (0.28 g, 11.8 mmol)於 $H_2O$ (10 mL)及 MeOH (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌。利用 HCl 水溶液將混合物酸化至 pH 約 6，且用 DCM (4 × mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(6 × 4 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(3*S*)-1-((2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.9 g)。LCMS (ESI)：$C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 788.4；實驗值 789.4。

【0939】 **步驟 7.** 在 $N_2$氣氛下向(3*S*)-1-((2*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-

(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)吡咯啶-1-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.87 g, 2.4 mmol)於 DCM (340 mL)中之混合物中添加 DIPEA (9.19 g, 71.1 mmol)、HOBt (1.60 g, 11.9 mmol)及 EDCI (9.09 g, 47.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (2 × mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 3 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之((6$^3$*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(410 mg, 21%產率)。

【0940】 **步驟 8.** 藉由使用矽膠管柱層析分離非鏡像異構物，得到每一各別異構物。

【0941】 異構物 1 之數據(1:1 石油醚/ EtOAc 中 $R_f$ = 0.4)：LCMS (ESI)：$C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$之 m/z $[M+H]^+$計算值 770.4；實驗值 771.4。

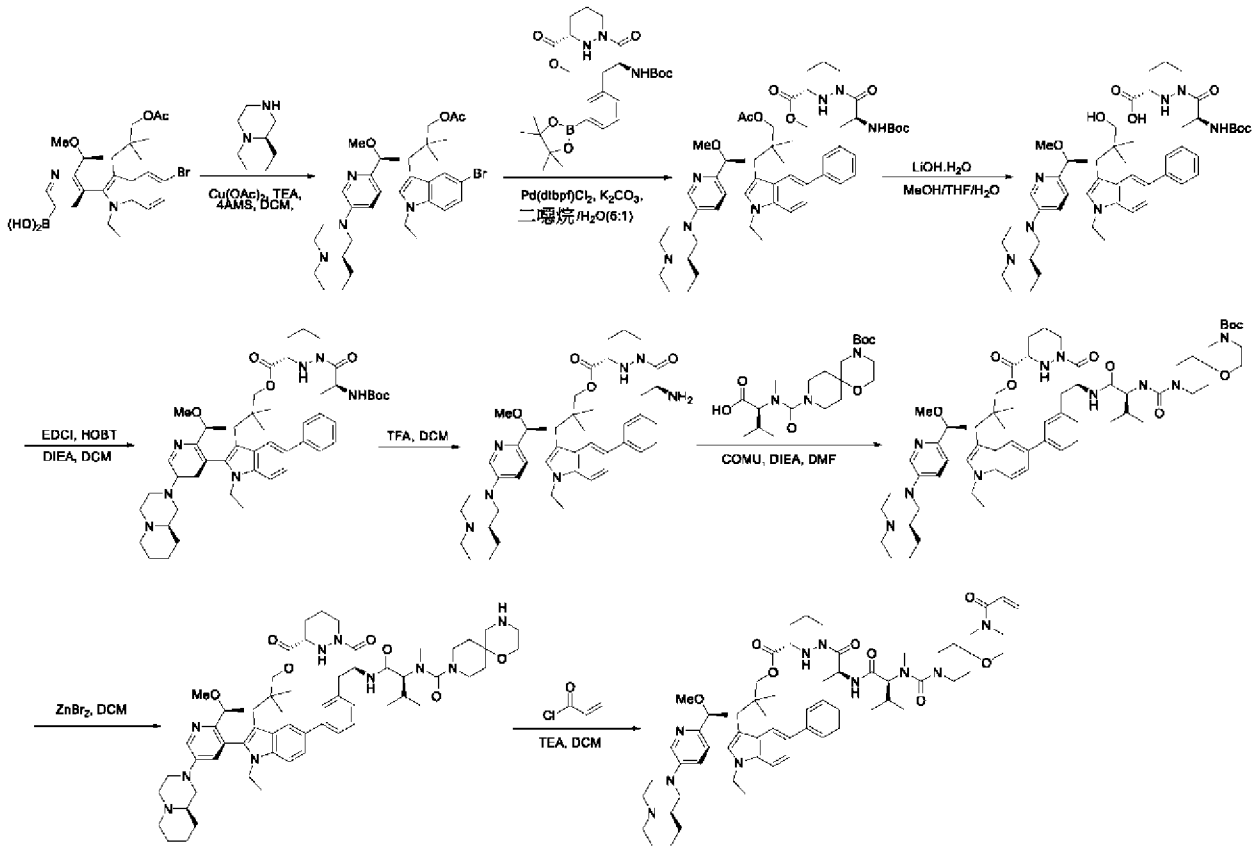
【0942】 異構物 2 之數據(1:1 石油醚/ EtOAc 中 $R_f$ = 0.7)：LCMS (ESI)：$C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$之 m/z $[M+H]^+$計算值 770.4；實驗值 771.4。

【0943】 **步驟 9.** 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(410 mg, 0.53 mmol)於 DCM (5 mL)中之混合物中添加 TFA (1.7 mL, 22.9 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h，接著利用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化至 pH 約 6，且用 EtOAc (6 × 3 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(5 × 3 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2$^3$*S*,6$^3$S,4S)-4-胺基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-5,7-二酮(390 mg)。

LCMS (ESI)：$C_{35}H_{45}F_3N_6O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 670.4；實驗值 671.7。

【0944】 **步驟 10.** 在 $N_2$氣氛下在 0°C下向(2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-5,7-二酮(270 mg, 0.4 mmol)及 DIPEA (2.1 g, 16.1 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物中添加(2*S*)-3-甲基-2-[甲基(3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)胺基]丁酸(142 mg, 0.4 mmol)及 CIP (227 mg, 0.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，接著添加 $H_2O$且用 EtOAc (4 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(5 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈固體之 3-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((2$^3$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(3,1)-吡咯啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺(45 mg, 10%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1005.5；實驗值 1006.9；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 1H), 5.74 (td, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.58 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.46 (dt, *J* = 17.2, 8.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (dt, *J* = 18.2, 9.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.12 (dt, *J* = 17.2, 9.6 Hz, 3H), 2.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 5H), 2.61 (q, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.29 - 1.87 (m, 4H), 1.80 (t, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.65 (dt, *J* = 22.2, 8.9 Hz, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.83 (m, 6H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H)。

**4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺之合成**




【0945】 **步驟 1.** 在 $O_2$ 氣氛下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(7.7 g, 14.5 mmol)及(*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪(3.9 g, 27.8 mmol)於 DCM (230 mL)中之混合物中添加 TEA (14.7 g, 145.3 mmol)及 4 Å 分子篩(26 g)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，接著添加 $Cu(OAc)_2$ (2.4 g, 13.2 mmol)，將混合物加熱至 40°C且攪拌隔夜。添加冰/H2O，且用 EtOAc (5 × 200 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且純化殘餘物，得到呈固體之乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-

基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(3.5 g, 27%產率)。LCMS (ESI)：$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$之 m/z $[M+H]^+$計算值 624.3；實驗值 625.5。

【0946】 **步驟 2.** 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.9 g, 3.0 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.89 g, 3.6 mmol)於二噁烷(19 mL)及 $H_2O$ (3.8 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$ (1.05 g, 7.6 mmol)及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (395 mg, 0.61 mmol)。將混合物加熱至 70°C且攪拌 3 h，接著用 EtOAc (40 mL)稀釋，添加冰/$H_2O$，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且純化殘餘物，得到呈固體之(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1 g, 29%產率)。LCMS (ESI)：$C_{53}H_{73}N_7O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 935.6；實驗值 936.8。

【0947】 **步驟 3.** 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(900 mg, 0.92 mmol)於 THF (4.5 mL)、MeOH (4.5 mL)及 $H_2O$ (4.5 mL)中之混合物中添加 $LiOH.H_2O$ (89 mg, 3.7 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 3 h，接著添加冰/$H_2O$ (10 mL)，利用檸檬酸將混合物酸化至 pH 約 5，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(*S*)-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(900 mg)。

LCMS (ESI)：$C_{50}H_{69}N_7O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 879.5；實驗值 880.6。

【0948】 **步驟 4.** 在 0°C下向(*S*)-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(670 mg, 0.76 mmol)於 DCM (67 mL)中之混合物中添加 DIPEA (3.94 g, 30.4 mmol)、EDCI (4.4 g, 22.8 mmol)及 HOBT (514 mg, 3.8 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，接著添加冰/$H_2O$ (100 mL)，且用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。將合併的有機層用飽和 $NH_4Cl$ (3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且純化殘餘物，得到呈固體之((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(450 mg, 62%產率)。LCMS (ESI)：$C_{50}H_{67}N_7O_6$之 m/z $[M+H]^+$計算值 861.5；實驗值 862.7。

【0949】 **步驟 5.** 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.27 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中逐滴添加 TFA (1 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著在 0°C下利用飽和 $NaHCO_3$鹼化至 pH 約 8，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-11-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(300 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{45}H_{59}N_7O_4$之 m/z $[M+H]^+$計算值 761.5；實驗值 762.8。

【0950】 **步驟 6.** 在 Ar 氣氛下在 0°C下向($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(300 mg, 0.39 mmol)及(2*S*)-2-[4-(第三丁氧基羰基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸(211 mg, 0.51 mmol)於 DMF (3 mL)中之混合物中逐滴添加於 DMF (0.1 mL)中之 DIPEA (1.53 g, 11.8 mmol)及 COMU (168 mg, 0.39 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加冰/$H_2O$ (3 mL)，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且純化殘餘物，得到呈固體之 9-(((2*S*)-1-((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 59%產率)。LCMS (ESI)：$C_{65}H_{92}N_{10}O_9$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1156.7；實驗值 1158.2。

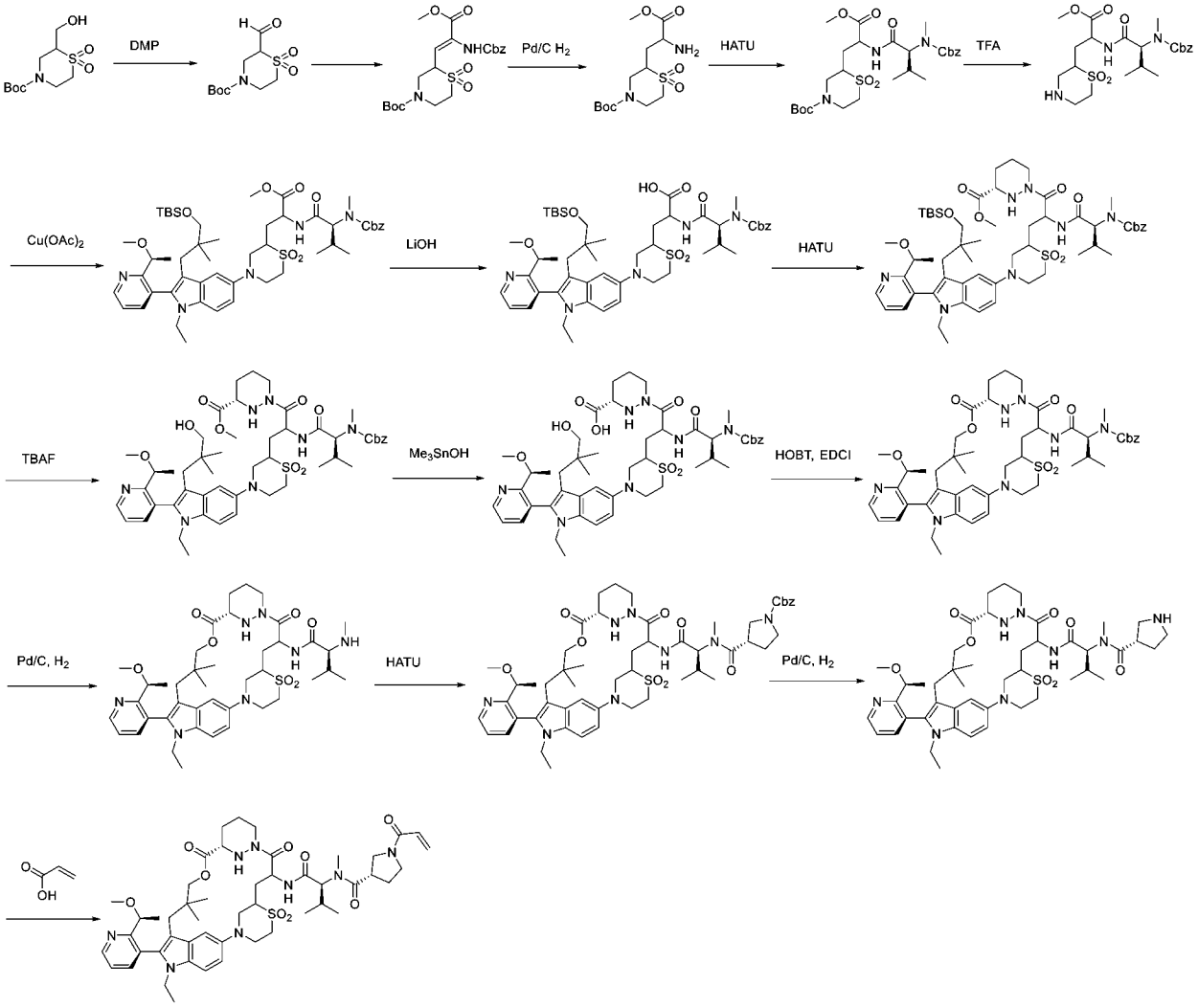
【0951】 **步驟 7.** 將 9-(((2*S*)-1-((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.17 mmol)及 $ZnBr_2$ (195 mg, 0.87 mmol)於 DCM (4 mL)中之混合物加熱至 35°C且攪拌隔夜。添加冰/$H_2O$ (5 mL)，且在 0°C下利用飽和 $NaHCO_3$ 將混合物鹼化至 pH 約 8，接著用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之 *N*-((2*S*)-1-((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(200 mg)。LCMS (ESI)：$C_{60}H_{84}N_{10}O_7$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1056.7；實驗值 1058.1。

【0952】 **步驟 8.** 在 Ar 氣氛下在 0°C下向 *N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(200 mg, 0.19 mmol)及 TEA (57 mg, 0.57 mmol)於 DCM (2 mL)中之混合物中逐滴添加丙烯醯氯(12 mg, 0.13 mmol)。將混合物在 0°C下再攪拌 1 h，接著在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之 4-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(40 mg, 19%產率)。LCMS (ESI)：$C_{63}H_{86}N_{10}O_8$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1110.7；實驗值 1112.1；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.01 - 6.81 (m,2H), 6.28 - 6.11 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.40 - 4.17 (m, 2H), 4.10 (dq, *J* = 21.9, 7.1, 6.5 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, *J* = 25.3, 13.0 Hz, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.23 (td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 4H), 1.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 13.1 Hz,

2H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 - 0.70 (m, 9H), 0.57 (s, 3H)。

**(3*S*)-1-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成**




【0953】 **步驟 1.** 向 2-(羥基甲基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(17.8 g, 60 mmol)於 DCM (200 mL)中之混合物中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (56.6 g, 130 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈糖漿狀物之 2-甲醯基硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(30 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_6H_9NO_5S$ 之

m/z [M-$^t$Bu+H]$^+$計算值 207.2；實驗值 208.0；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 39.4, 33.7 Hz, 4H), 3.15 (d, *J* = 34.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 10H)。

【0954】 **步驟 2.**在 0°C下向 2-甲醯基硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(58 g, 60 mmol)於 ACN (400 mL)中之混合物中添加 1,1,3,3-四甲基胍(30.5 g, 200 mmol)及 2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲基酯(43.8 g, 130 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮。用 EtOAc (200 mL)稀釋殘餘物且用 $H_2O$ (150 mL × 3)洗滌，接著乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈糖漿狀物之 2-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(8 g, 25%產率，經 2 步)。LCMS (ESI)：$C_{21}H_{28}N_2NaO_8S$ 之 m/z [M+Na]$^+$計算值 491.2；實驗值 491.2。

【0955】 **步驟 3.** 將 2-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(8 g, 17.0 mmol)、10% Pd/C (4 g)及 $NH_4Cl$ (9.1 g, 170 mmol)於 MeOH (200 mL)中之混合物在 $H_2$ 氣氛下在室溫下攪拌 48 h。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之 2-(2-胺基-3-甲氧基-3-側氧基丙基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(6.3 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{13}H_{24}N_2O_6S$ 之 m/z [M+H]$^+$計算值 336.1；實驗值 337.1。

【0956】 **步驟 4.** 在 0°C下向 2-(2-胺基-3-甲氧基-3-側氧基丙基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(6.3 g, 10 mmol)及(2*S*)-2-({3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}(甲基)胺基)-3-甲基丁酸(5 g, 10 mmol)於無水 DMF (20 mL)中之混合物中添加 DIPEA (49.2 g, 30 mmol)及 HATU (7.2 g, 10 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用 EtOAc (100 mL)稀釋且用 $H_2O$ (50 mL × 3)洗滌。將合併的有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 2-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)硫嗎啉-4-甲酸第

三丁基酯 1,1-二氧化物(5 g，57%產率，經 2 步)。LCMS (ESI)：$C_{27}H_{41}N_3O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 583.3；實驗值 584.3。

【0957】 **步驟 5.** 在 0°C下向 2-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)硫嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 1,1-二氧化物(12 g, 20 mmol)於 DCM (80 mL)中之混合物中添加 TFA (20 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1.5 h，接著在減壓下濃縮。用 EtOAc (50 mL)稀釋殘餘物，且利用飽和 $Na_2CO_3$ 調整至 pH 約 9。將有機層在減壓下濃縮，得到呈糖漿狀物之 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸甲基酯(9.1 g，產率 94%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{22}H_{33}N_3O_7S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 483.2；實驗值 484.2。

【0958】 **步驟 6.** 在室溫下向 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸甲基酯(5.9 g, 12 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物中添加(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)硼烷二醇(6.4 g, 12 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (2.2 g, 12 mmol)及吡啶(2.8 g, 36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 48 h，接著過濾該混合物，將濾液用 EtOAc (30 mL)稀釋且用 $H_2O$ (80 mL × 3)洗滌。將有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸甲基酯(7.59 g, 66%產率)。LCMS (ESI)：$C_{51}H_{75}N_5O_9SSi$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 961.5；實驗值 962.3。

【0959】 **步驟 7.** 在 0°C下向 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸

甲基酯(7.59 g, 7.9 mmol)於 THF (40 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ (8 mL)中之 LiOH (0.38 g, 16 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1.5 h，接著利用 3 M HCl (5 mL)將 pH 調整至 pH 約 7，用鹽水(15 mL)稀釋混合物且用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮，得到呈糖漿狀物之 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸(7.4 g, 98%產率)。LCMS (ESI)：$C_{50}H_{73}N_5O_9SSi$ 之 m/z $[M+H]^+$ 計算值 947.5；實驗值 948.4。

【0960】 **步驟 8.** 在 0°C下向 2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙酸(7.4 g, 7.8 mmol)於 DMF (50 mL)中之混合物中添加(3*S*)-1,2-二噻烷-3-甲酸甲基酯二鹽酸鹽(2.6 g, 12 mmol)、DIPEA (20 g, 160 mmol)及 HATU (4.6 g, 12 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著用 EtOAc (300 mL)稀釋且用 $H_2O$ (100 mL × 2)洗滌。將合併的有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈糖漿狀物之(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(8.08 g, 96%產率)。LCMS (ESI)：$C_{56}H_{83}N_7O_{10}SSi$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1073.6；實驗值 1074.5。

【0961】 **步驟 9.** 向於 THF 中之 1 M TBAF (38 mL, 38 mmol)與 AcOH (2.3 g, 38 mmol)之混合物中添加(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯

基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(8.08 g, 7.5 mmol)。將混合物加熱至 55℃且攪拌 16 h，接著用 EtOAc (200 mL)稀釋且用 $H_2O$ (150 mL × 2)洗滌。將合併的有機層在減壓下濃縮，得到呈糖漿狀物之(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(7.2 g, 99%產率)。LCMS (ESI)：$C_{50}H_{69}N_7O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 959.5；實驗值 960.3。

【0962】 **步驟 10.** 向(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(7.2 g, 7.5 mol)於 DCE (30 mL)中之混合物中添加 $Me_3SnOH$ (6.7 g, 38 mmol)。將混合物加熱至 65℃且攪拌 16 h，接著過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(13 g)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{67}N_7O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 945.5；實驗值 946.4。

【0963】 **步驟 11.** 在 0℃下向(3*S*)-1-(2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-((*R*)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-1,1-二側氧基硫嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(13 g, 7.4 mmol；約 55%純度)於 DCM (400 mL)中之混合物中添加 DIPEA (38 g, 300 mmol)、HOBT (10 g, 74 mmol)及 EDCI (42 g, 220 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 48 h，接著在減壓下濃縮，用 EtOAc (200 mL)稀釋殘餘物且用 $H_2O$ (100 mL × 2)洗滌。將有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠層析純化殘餘物，得到((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子

基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸苄基酯[四種異構物；異構物 1 與異構物 2 之混合物，1.6 g；異構物 3 (651 mg, 9.5%產率)；異構物 4 (332 mg, 4.8%產率)]。藉由製備型 HPLC 進一步純化異構物 1 與異構物 2 之混合物，得到異構物 1 (470 mg, 6.8%產率)及異構物 2 (797 mg, 12%產率)。

【0964】　異構物 1 之數據：LCMS (ESI)：$C_{49}H_{65}N_7O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 927.5；實驗值 928.4；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.74 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.13 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 6H), 7.21 - 7.07 (m, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.59 - 5.40 (m, 2H), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.62 (m, 6H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 4H), 3.01 - 2.83 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.64 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 1.90 (m, 5H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.46 (dd, *J* = 16.6, 6.6 Hz, 3H), 1.36 - 1.17 (m, 4H), 1.02 (s, 2H), 0.94 - 0.70 (m, 6H), 0.58 (s, 3H)。

【0965】　異構物 2 之數據：LCMS (ESI)：$C_{49}H_{65}N_7O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 927.5；實驗值 928.4；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.05 - 3.86 (m , 5H), 3.75 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.91 - 0.77 (m, 10H), 0.57 (s, 3H)。

【0966】　異構物 3 之數據：LCMS (ESI)：$C_{49}H_{65}N_7O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值

927.5；實驗值 928.4；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.79 - 8.66 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 19.8, 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.16 (m, 7H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.72 (m, 5H), 3.62 (dd, *J* = 30.7, 6.5 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.11 - 2.92 (m, 5H), 2.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.12 (m, 4H), 1.94 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 - 0.73 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

【0967】 異構物 4 之數據：LCMS (ESI)：$C_{49}H_{65}N_7O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 927.5；實驗值 928.4；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.79 - 8.61 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 47.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.20 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.84 - 5.45 (m, 1H), 5.26 - 5.02 (m, 2H), 4.42 - 3.38 (m, 11H), 3.27 - 3.06 (m, 4H), 3.05 - 2.94 (m, 3H), 2.93 - 2.70 (m, 4H), 2.53 (t, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.54 (m, 3H), 1.52 - 1.26 (m, 3H), 1.26 - 0.98 (m, 4H), 0.97 - 0.40 (m, 12H)。

【0968】 **步驟 12.** 將((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺基甲酸苄基酯(異構物 1；380 mg, 0.41 mmol)、50% wt 含 $H_2O$ 之 Pd/C (100 mg)及 $NH_4Cl$ (220 mg, 4.1 mmol)於 MeOH (10 mL)中之混合物在 15°C 下攪拌 10 h。過濾該混合物，將濾液在減壓下濃縮，用飽和 $NaHCO_3$ (20 mL)稀釋殘餘物且用 DCM (20 mL × 5)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(2S)-N-((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-

$1^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(300 mg, 92%產率)，且不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{59}N_7O_7S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 793.4；實驗值 794.4。

【0969】 使用異構物 2、3 及 4 作為起始材料進行類似反應，得到各別產物。

【0970】 異構物 2 之數據：自(170 mg, 0.18 mmol)開始，得到(140 mg, 98%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{59}N_7O_7S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 793.4；實驗值 794.4。

【0971】 異構物 3 之數據：自(390 mg, 0.42 mmol)開始，得到(300 mg, 90%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{59}N_7O_7S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 793.4；實驗值 794.3。

【0972】 異構物 4 之數據：自(240 mg, 0.26 mmol)開始，得到(200 mg, 96%產率)。LCMS (ESI)：$C_{41}H_{59}N_7O_7S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 793.4；實驗值 794.3。

【0973】 **步驟 13.** 在 0°C下向(2S)-N-(($6^3$S)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(異構物 1；120 mg, 0.15 mmol)及(3*S*)-1-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}吡咯啶-3-甲酸(56 mg, 0.23 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中添加 DIPEA (390 mg, 3 mmol)及 HATU (87 mg, 0.23 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用 EtOAc (20 mL)稀釋且用 $H_2O$ (20 mL × 2)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈固體之(3S)-3-(((2S)-1-((($6^3$S)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸苄基酯(111 mg, 72%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1024.5；實驗值 1025.3。

【0974】 使用異構物 2、3 及 4 作為起始材料進行類似反應，得到各別產物。

【0975】　異構物 2 之數據：自(150 mg, 0.19 mmol)開始，得到(120 mg, 62%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1024.5；實驗值 1025.4。

【0976】　異構物 3 之數據：自(300 mg, 0.38 mmol)開始，得到(300 mg, 77%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1024.5；實驗值 1025.5。

【0977】　異構物 4 之數據：自(199 mg, 0.25 mmol)開始，得到(220 mg, 85%產率)。LCMS (ESI)：$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 1024.5；實驗值 1025.4。

【0978】　**步驟 14.** 將(3S)-3-(((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸苄基酯(異構物 1；111 mg, 0.11 mmol)、50% wt.含 $H_2O$ 之 Pd/C (30 mg)及 $NH_4Cl$ (60 mg, 1.1 mmol)於 MeOH (20 mL)中之混合物在 15°C下攪拌 10 h。過濾該混合物，將濾液在減壓下濃縮，且用 DCM (20 mL)稀釋殘餘物並用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之(3S)-N-((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(77 mg, 79%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI)：$C_{46}H_{66}N_8O_8S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 890.5；實驗值 891.4。

【0979】　使用異構物 2、3 及 4 作為起始材料進行類似反應，得到各別產物。

【0980】　異構物 2 之數據：自(120 mg, 0.12 mmol)開始，得到(85 mg, 89%產率)。LCMS (ESI)：$C_{46}H_{66}N_8O_8S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 890.5；實驗值 891.4。

【0981】　異構物 3 之數據：自(300 mg, 0.34 mmol)開始，得到(220 mg, 73%產率)。LCMS (ESI)：$C_{46}H_{66}N_8O_8S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 890.5；實驗值 891.5。

【0982】　異構物 4 之數據：自(220 mg, 0.21 mmol)開始，得到(147 mg, 71%產率)。LCMS (ESI)：$C_{46}H_{66}N_8O_8S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 890.5；實驗值 891.4。

【0983】　**步驟 15.** 在 0°C下向(3S)-N-((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(異構物 1；77 mg, 0.086 mmol)於 DCM (2mL)中之混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ (2 mL)及於 DCM (1 mL)中之丙-2-烯醯氯(7 mg, 0.077 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 30 min，接著添加 $H_2O$ 且用 DCM (10 mL × 3)萃取混合物。使合併的有機層經 Na2SO4 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到呈固體之(3S)-1-丙烯醯基-N-((2S)-1-(((6$^3$S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^1$-二氧離子基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-硫嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(23 mg, 28%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 944.5；實驗值 945.4；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.75 - 8.74 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.48 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 24.9, 11.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 6H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 3.13 - 3.11 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 5H), 2.90 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.46 - 1.43 (m, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.26 - 1.22(m, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 3H), 0.95 - 0.88(m, 3 H), 0.84 - 0.81(m, 3H), 0.62 - 0.59 (m, 2H)。

【0984】　使用異構物 2、3 及 4 作為起始材料進行類似反應，得到各別產物。

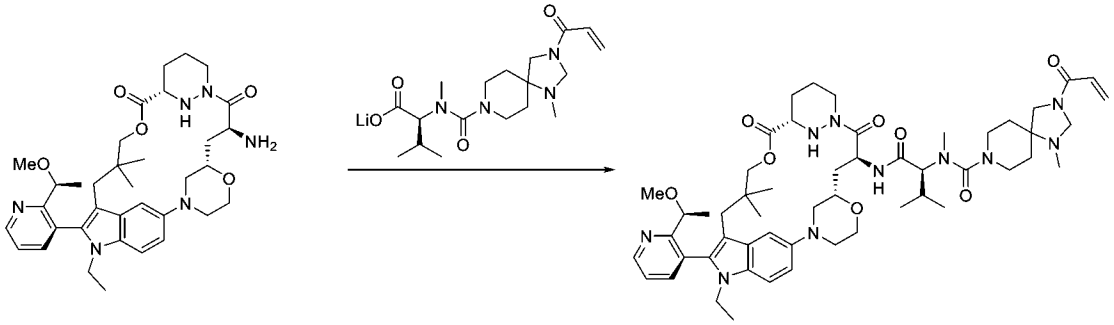
【0985】　異構物 2 之數據：自(110 mg, 0.12 mmol)開始，得到(24.5 mg, 21%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 944.5；實驗值 945.3；$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.30 - 6.22 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 5.27 (dd, *J* = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.62 (m, 4H), 3.60 - 3.41 (m, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 3H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.14 - 0.95 (m, 4H), 0.94 - 0.85 (m, 4H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 5H), 0.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H)。

【0986】　異構物 3 之數據：自(120 mg, 0.13 mmol)開始，得到(32 mg, 11%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 944.5；實驗值 945.5；$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.73 (dt, *J* = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 35.6, 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.28 (ddd, *J* = 16.8, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (td, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 4.63 (dd, *J* = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 5H), 3.82 - 3.45 (m, 7H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 4H), 3.02 - 2.87 (m, 5H), 2.62 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 3H), 0.88 - 0.74 (m, 6H), 0.73 - 0.63 (m, 3H)。

【0987】　異構物 4 之數據：自(147 mg, 0.16 mmol)開始，得到(47.2 mg, 31%產率)。LCMS (ESI)：$C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 944.5；實驗值 945.3；$^1H$

NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.73 - 8.72 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 2H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 4H), 3.88 - 3.72 (m, 6H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.08 - 3.07 (m, 3H), 3.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.76 - 1.74 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.23 - 1.20 (m, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 5H), 0.69 - 0.66 (m, 3H)。

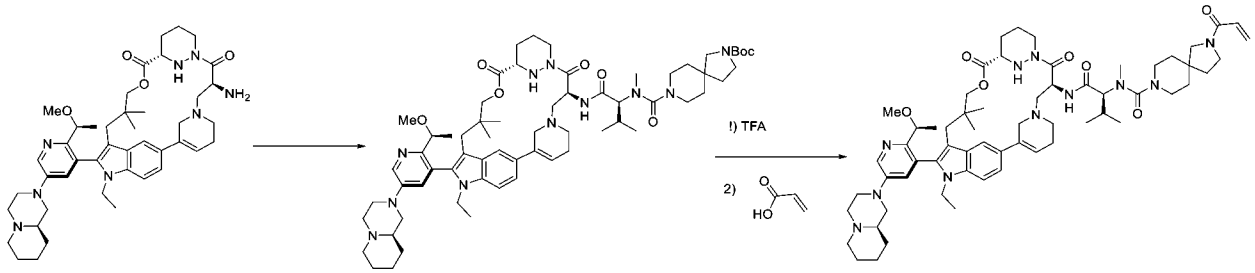
**3-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*,1-二甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺之合成**



【0988】 在 0°C下向(2$^2$S,6$^3$S,4S)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(150 mg, 0.24 mmol)及(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯醯基)-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽(132 mg, 0.36 mmol)於 DMF (5 mL)中之混合物中添加 HATU (108 mg, 0.28 mmol)及 DIPEA (459 mg, 3.5 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用 EtOAc (30 mL)稀釋，用 $H_2O$ (10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌。使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析及製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體

之 3-丙烯醯基-N-((2S)-1-(((2$^2$S,6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N,1-二甲基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺(6.9 mg, 3%產率)。LCMS (ESI)：$C_{53}H_{76}N_{10}O_8$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 980.6；實驗值 367.2；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.67 - 6.44 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.13 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 5H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.80 - 0.60 (m, 6H)。

**2-丙烯醯基-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺之合成**



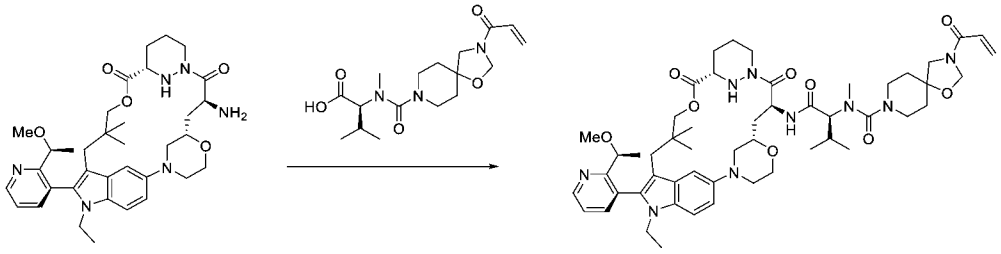

【0989】 **步驟 1.** 在 0°C下向(6$^3$S,4S)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-

5-((R)-八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮(150 mg, 0.23 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加(2*S*)-2-({2-[(第三丁氧基)羰基]-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}羰基(甲基)胺基)-3-甲基丁酸(125 mg, 0.30 mmol)、DIPEA (310 mg, 2.34 mmol)及 HATU (134 mg, 0.35 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (150 mL)且用 EtOAc (150 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 $H_2O$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之 8-(((2S)-1-(((6$^3$S,4S)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁基酯(130 mg, 40%產率)。LCMS (ESI)：$C_{64}H_{95}N_{11}O_8$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1145.7；實驗值 1146.7。

【0990】 **步驟 2.** 在 0°C下向 8-(((2S)-1-(((6$^3$S,4S)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.12 mmol)於 DCM (1.0 mL)中之混合物中添加 TFA (0.5 mL)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著用 DCM (5 mL)稀釋且添加飽和 $NaHCO_3$以調整 pH 約 9。在 0°C下添加於 DCM 中之丙-2-烯醯氯(10 mg, 0.11 mmol)，且將混合物在 0°C下攪拌 15 min。將混合物傾倒至 $H_2O$ (50 mL)中且用 DCM (150 mL × 2)萃取。將合併的有機層用 $H_2O$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之 2-丙烯醯基-N-((2S)-1-(((6$^3$S,4S)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙

基)-5-((R)-八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺。LCMS (ESI)：$C_{62}H_{89}N_{11}O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1099.7；實驗值 1100.6；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.41 - 6.21 (m, 2H), 5.93 (dd, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 3H), 3.98 - 3.71 (m, 8H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 6H), 2.93 - 2.76 (m, 6H), 2.64 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 9H), 2.45 - 2.12 (m, 4H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 10H), 1.48 - 1.29 (m, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (dd, *J* = 22.8, 6.4 Hz, 9H), 0.72 (s, 3H)。

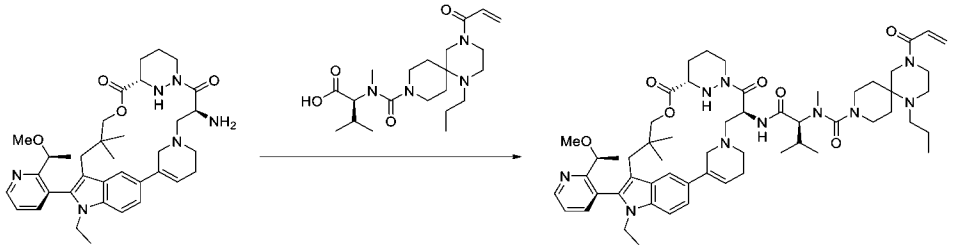
**3-丙烯醯基-N-((2*S*)-1-(((2$^2$S,6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺之合成**



【0991】 向(2$^2$S,6$^3$S,4S)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(450 mg, 0.7 mmol)之混合物中。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (20 mL)且用 EtOAc (30 mL × 3)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析及製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之 3-丙烯醯基-N-((2S)-1-

(((2$^2$S,6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲醯胺(297 mg, 40%產率)。LCMS (ESI)：$C_{52}H_{73}N_9O_9$ 之 m/z $[M+H]^+$計算值 967.6；實驗值 968.6；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.62 - 6.45 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.85 - 5.71 (m, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.61 (m, 8H), 3.61 - 3.33 (m, 6H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.99 - 2.71 (m, 6H), 2.68 - 2.46 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.54 (m, 8H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 - 0.97 (m, 3H), 0.96 - 0.79 (m, 6H), 0.77 - 0.53 (m, 6H)。

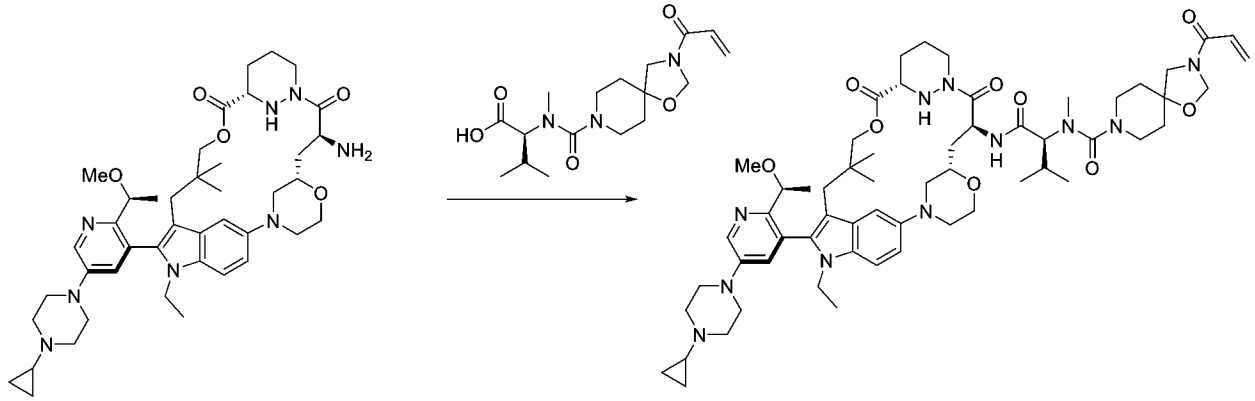
**4-丙烯醯基-N-((2S)-1-(((6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺之合成**



【0992】 在 0°C下向(6$^3$S,4S)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮(113 mg, 0.18 mmol)及(2*S*)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯醯基)-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-基]羰基胺基}丁酸鋰鹽(88 mg, 0.22 mmol)於 DMF (2 mL)中之混合物中添加 DIPEA (464 mg, 3.6 mmol)及 HATU (82 mg, 0.23 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h，接著添加 $H_2O$ (20 mL)且

用 DCM (20 mL × 3)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 HPLC 純化粗製殘餘物，得到呈固體之 4-丙烯醯基-N-((2S)-1-(((6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲醯胺(26 mg, 14%產率)。LCMS (ESI)：$C_{57}H_{82}N_{10}O_7$之 m/z $[M+H]^+$計算值 1018.6；實驗值 1019.6；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.73 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.90 - 6.74 (m, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 2H), 5.91 - 5.88 (m, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 4.10 - 3.47 (m, 15H), 3.19 - 2.72 (m, 17H), 2.42 - 2.15 (m, 8H), 2.08 - 1.63 (m, 7H), 1.48 - 1.44 (m, 6H), 1.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

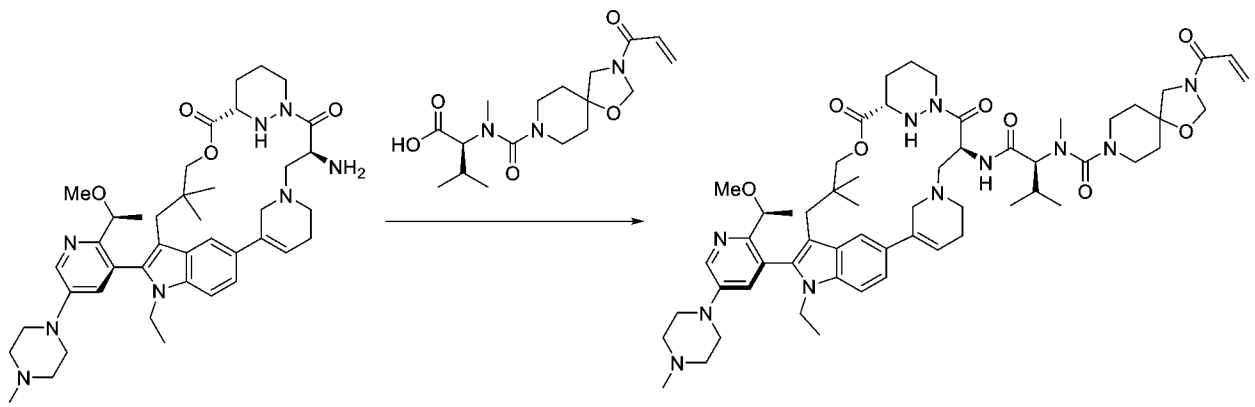
**(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-21-[5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基]胺基}丁醯胺之合成**



【0993】 在-5°C-0°C下向((6S,8S,14S)-8-胺基-21-[5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四

烯-9,15-二酮(60 mg, 0.08 mmol, 1 當量)及(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸(42 mg, 0.119 mmol, 1.5 當量)於DMF (3 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(205 mg, 1.59 mmol, 20 當量)，之後添加 HATU (60 mg, 0.159 mmol, 2 當量)。將此反應物在-5℃-0℃下攪拌 1 h。用水(5 mL)淬滅反應混合物且用 EA (10 mL × 3)萃取。將合併的有機相用水(10 mL × 1)及鹽水(10 mL × 1)洗滌。將有機相濃縮至乾燥且藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-21-[5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-22-乙基-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基]胺基}丁醯胺(16 mg, 18%產率)。ESI-MS m/z = 1092.6[M+H]$^+$；計算 MW：1091.7；$^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 22.5, 5.9 Hz, 2H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 6.51 - 6.16 (m, 2H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.57 - 4.32 (m, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.98 - 3.50 (m, 9H), 3.52 - 3.21 (m, 7H), 3.23 - 3.03 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 26.6, 15.7 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (dd, *J* = 18.3, 12.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.09 (m, 13H), 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (dd, *J* = 27.0, 6.5 Hz, 6H), 0.64 (d, *J* = 28.9 Hz, 6H), 0.50 - 0.32 (m, 4H)。

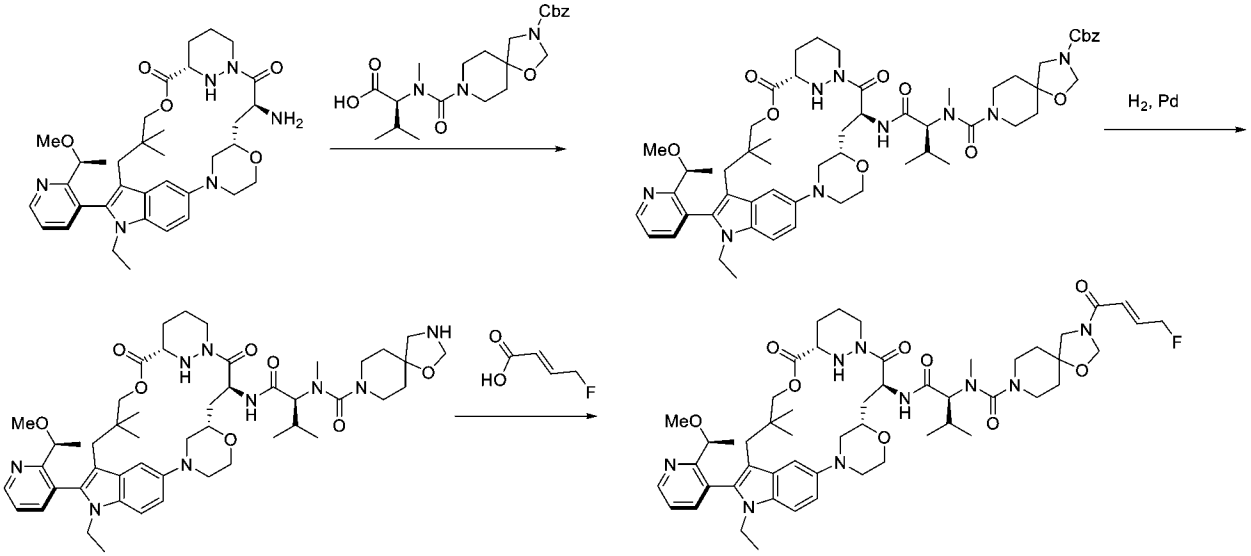
**(*2S*)-N-[(8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-16-氧雜-6,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基]胺基}丁醯胺之合成**



【0994】 在 0°C下向(8S)-8-胺基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-16-氧雜-6,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-9,15-二酮(70 mg, 0.10 mmol, 1.0 當量)及(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]羰基胺基}丁酸(40 mg, 0.12 mmol, 1.2 當量)於 DMF(2 mL)中之溶液中添加 HATU(44 mg, 0.12 mmol, 1.2 當量)及 DIEA (187 mg, 1.44 mmol, 15.0 當量)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。藉由層析純化溶液，得到呈白色固體之(*2S*)-N-[(8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-16-氧雜-6,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2}$,$^{6}$.1$^{10}$,$^{14}$.0$^{23}$,$^{27}$]二十九烷-1(26),2,20,23(27),24-五烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基]胺基}丁醯胺(20.5 mg, 18%產率)。ESI-MS m/z = 1062.5[M+H]$^{+}$；計算 MW：1061.64。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.45- 7.35(m, 2H), 6.65 - 6.41 (m, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.84 - 5.78 (m, 1H), 5.21 (dd, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 5.12 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.02 (m, 3H), 3.00 - 3.81 (m, 4H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.42- 3.34 (m, 6H), 3.28- 3.20 (m, 2H), 3.14- 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.90- 2.74 (m, 7H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.44- 2.29 (m, 6H), 2.26- 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.89- 1.78 (m, 3H),

1.76- 1.64 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 - 0.82(m, 6H), 0.71 (s, 3H)。

**(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20P)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-2-({3-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基}(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺之合成**




【0995】 **步驟1.** 在0°C下向(*2S*)-2-[(3-{3-[(甲醯基氧基)甲基]苯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)羰基(甲基)胺基]-3-甲基丁酸(308 mg, 0.71 mmol, 1.5 當量)及(6S,8S,14S)-8-胺基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(300 mg, 0.47 mmol, 1 當量)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 DIEA (184 mg, 1.4 mmol, 3 當量)及 HATU (216 mg, 0.57 mmol, 1.2 當量)。將混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。用 $H_2O$ (30 mL)淬滅反應混合物，用 EtOAc (20 mL × 3)萃取，且將合併的有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾混合物且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈白色固體之甲酸[3-(8-{[(1S)-1-{[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環

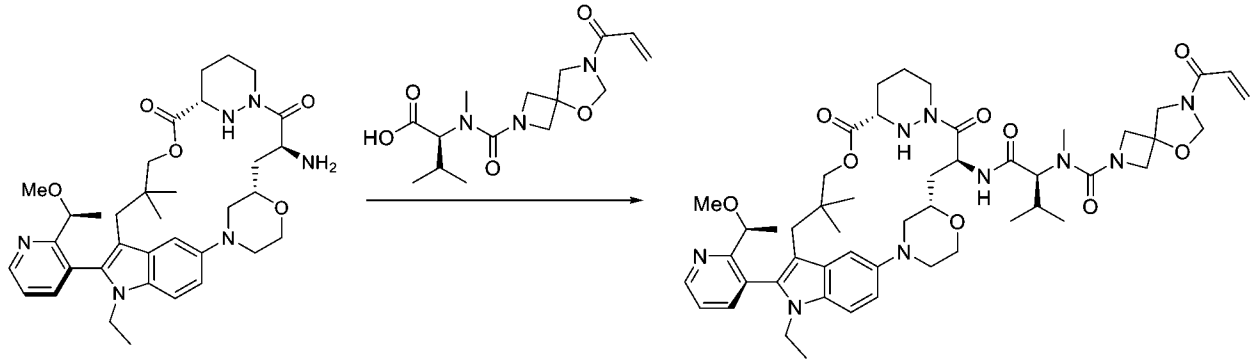
[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]胺甲醯基}-2-甲基丙基](甲基)胺甲醯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯基]甲基酯(300 mg, 60%產率)。ESI-MS m/z：1048.5 $[M+H]^+$，計算 MW：1047.6

【0996】 **步驟 2.** 向甲酸[3-(8-{[(1S)-1-{[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]胺甲醯基}-2-甲基丙基](甲基)胺甲醯基}-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-基)苯基]甲基酯(300 mg, 0.29 mmol, 1 當量)於 i-PrOH (10 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2$/C (30 mg, 60%水)。將混合物在 $H_2$ (15 psi)氣氛下在 20°C下攪拌 20 min。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀物之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-[甲基({1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}羰基)胺基]丁醯胺(200 mg, 61%產率)。ESI-MS m/z：914.4 $[M+H]^+$，計算 MW：913.5

【0997】 **步驟 3.** 在 0°C下向(*2S*)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-[甲基({1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基}羰基)胺基]丁醯胺(200 mg, 0.22 mmol, 1 當量)、(2E)-4-氟丁-2-烯酸(23 mg, 0.22 mmol, 1 當量)及 TEA (111 mg, 0.11 mmol, 5 當量)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 $T_3P$ (278 mg, 0.44 mmol, 2 當量, 50% EtOAc)。將反應混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。接著用水(20 mL)淬滅反應混合物，且用 EtOAc (15 mL × 4)萃取所得混合物。將合併的有機相用鹽水(10 mL × 4)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得

到呈白色固體之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20P)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-2-({3-[(2E)-4-氟丁-2-烯醯基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基}(甲基)胺基)-3-甲基丁醯胺(56.7 mg, 26%產率)。ESI-MS m/z：1000.6 $[M+H]^+$，計算 MW：999.6。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.74 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 6.51 - 6.26 (m, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.29 - 5.01 (m, 4H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 6H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 5H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.77 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.83 - 0.58 (m, 6H)。

**(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羰基]胺基}丁醯胺之合成**

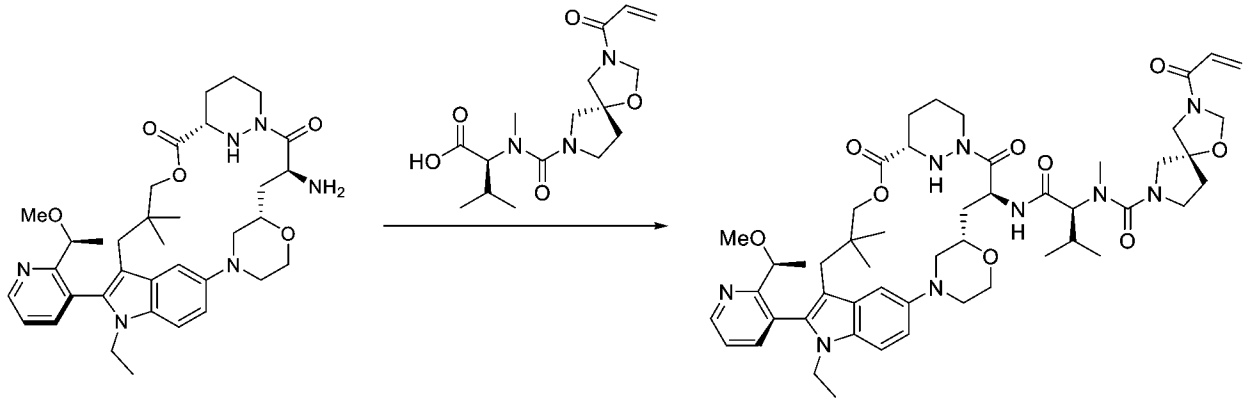


【0998】 在 0°C下向(6S,8S,14S)-8-胺基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡

啶 -3- 基 }-18,18- 二 甲 基 -5,16- 二 氧 雜 -2,10,22,28- 四 氮 雜 五 環 [18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮 (250 mg, 0.40 mmol, 1.0 當量)及(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛-2-基]羰基胺基}丁酸(200 mg, 0.60 mmol, 1.5 當量)於 DMF(4 mL)中之溶液中逐滴添加 HATU(180 mg, 0.47 mmol, 1.2 當量)及 DIEA (766 mg, 5.2 mmol, 15 當量)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。藉由層析純化溶液，得到呈白色固體之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基 }-18,18- 二 甲 基 -9,15- 二 側 氧 基 -5,16- 二 氧 雜 -2,10,22,28- 四 氮 雜 五 環 [18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[7-(丙-2-烯醯基)-5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羰基]胺基}丁醯胺(124.3 mg，產率：33%)。ESI-MS m/z = 940.5[M+H]$^+$；計算 MW：939.52 $^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.61 - 6.27 (m, 2H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 4.10 (m, 3H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 5H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.92 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

**(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧**

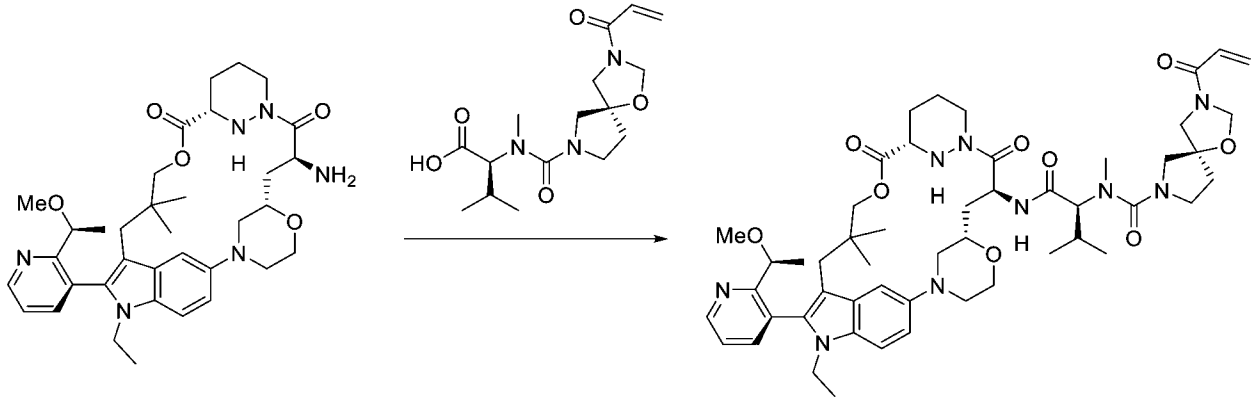
**雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-羰基]胺基}丁醯胺之合成**



【0999】 在 0°C下向(6S,8S,14S)-8-胺基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(160 mg, 0.25 mmol, 1.0 當量)及(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸(137 mg, 0.4 mmol, 1.6 當量)於 DMF(4 mL)中之溶液中逐滴添加 HATU (115 mg, 0.3 mmol, 1.2 當量)及 DIEA (490 mg, 3.7 mmol, 15.0 當量)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。藉由層析純化溶液，得到呈白色固體之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2}$,$^{6}$.1$^{10}$,$^{14}$.0$^{23}$,$^{27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5S)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-羰基]胺基}丁醯胺(65.5 mg，產率：27%)。ESI-MS m/z = 954.5[M+H]$^{+}$；計算 MW：953.54。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ δ 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 1H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.18(m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.64 (m, 11H), 3.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 6H), 2.68 - 2.49

(m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.92 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 - 0.85 (m, 6H), 0.80 - 0.60 (m, 6H)。

**(*2S*)-N-[(6S,8S,14S,20M)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1$^{2,6}$.1$^{10,14}$.0$^{23,27}$]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-7-羰基]胺基}丁醯胺之合成**



【1000】 在 0°C下向(6S,8S,14S)-8-胺基-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-9,15-二酮(160 mg, 0.25 mmol, 1.0 當量)及(*2S*)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁酸(103 mg, 0.30 mmol, 1.2 當量)及 DIPEA (653 mg, 5.1 mmol, 20 當量)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 HATU (96 mg, 0.25 mmol, 1.0 當量)，接著將混合物在 0°C-5°C下攪拌 1 h。用 EA (20 mL)稀釋混合物，接著用水(20 mL*2)及鹽水(20 mL)洗滌。收集有機相，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並濃縮。藉由層析純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之(*2S*)-N-[(6S,8S,14S)-22-乙基-21-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-18,18-二甲基-9,15-二側氧基-5,16-二氧雜-2,10,22,28-四氮雜五環[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九烷-1(26),20,23(27),24-四烯-8-基]-3-甲基-2-{甲基[(5R)-3-(丙-2-烯醯基)-1-氧雜-3,7-

二氮雜螺[4.4]壬-7-基]羰基胺基}丁醯胺(92 mg, 38%產率)。ESI-MS m/z：954.4 $[M+H]^+$。計算 MW：953.54。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.70 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.51 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.59 - 6.41 (m, 1H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 5.85 - 5.73 (m, 1H), 5.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 7H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.50 - 3.49 (m, 4H), 3.26 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 - 2.74 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 5H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.23 - 2.02 (m, 4H), 1.92 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 - 1.02 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.60 - 0.50 (m, 6H)。

**表 E3：藉由本發明之方法製備的例示性化合物**

| 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 | 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 |
|---|---|---|---|---|---|
| **EA1** | 938.2 | 938.7 | **EA106** | 1002.219 | 1002.5 |
| **EA2** | 1080.38 | 1081.1 | **EA107** | 1029.192 | 1029.6 |
| **EA3** | 1078.39 | 1078.7 | **EA108** | 954.183 | 954.4 |
| **EA4** | 1071.378 | 1071.5 | **EA109** | 1004.166 | 1004.8 |
| **EA5** | 1109.35 | 1109.8 | **EA110** | 1062.342 | 1062.9 |
| **EA6** | 1087.396 | 1087.9 | **EA111** | 1030.325 | 1030.9 |
| **EA7** | 1031.164 | 1031.9 | **EA112** | 1104.452 | 1104.5 |
| **EA8** | 1055.379 | 1056.7 | **EA113** | 888.083 | 888.4 |
| **EA9** | 1040.31 | 1040.9 | **EA114** | 954.183 | 954.5 |
| **EA10** | 966.21 | 966.2 | **EA115** | 1081.321 | 1081.9 |
| **EA11** | 1000.29 | 1000.7 | **EA116** | 992.155 | 992.7 |
| **EA12** | 1006.182 | 1006.9 | **EA117** | 1061.28 | 1062.7 |
| **EA13** | 991.219 | 991.9 | **EA118** | 995.211 | 995.4 |
| **EA14** | 1087.396 | 1087.8 | **EA119** | 979.26 | 979.9 |
| **EA15** | 1073.369 | 1073.4 | **EA120** | 1080.333 | 1080.8 |
| **EA16** | 954.18 | 954.4 | **EA121** | 952.211 | 952.4 |
| **EA17** | 1047.25 | 1047.6 | **EA122** | 1065.39 | 1065.8 |
| **EA18** | 1014.161 | 1014.8 | **EA123** | 938.115 | 938.8 |
| **EA19** | 959.202 | 959.1 | **EA124** | 974.217 | 974.7 |
| **EA20** | 968.21 | 968.3 | **EA125** | 1096.404 | 1097.0 |
| **EA21** | 940.156 | 940.5 | **EA126** | 1090.425 | 1090.7 |
| **EA22** | 1066.306 | 1066.8 | **EA127** | 995.211 | 995.8 |
| **EA23** | 990.095 | 990.5 | **EA128** | 984.228 | 984.5 |
| **EA24** | 1010.198 | 1010.8 | **EA129** | 1045.288 | 1045.6 |
| **EA25** | 1000.134 | 1000.7 | **EA130** | 996.264 | 996.5 |

| 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 | 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 |
|---|---|---|---|---|---|
| **EA26** | 1006.182 | 1006.9 | **EA131** | 1021.34 | 1021.3 |
| **EA27** | 950.195 | 950.7 | **EA132** | 955.16 | 955.4 |
| **EA28** | 1033.35 | 1033.4 | **EA133** | 986.272 | 986.8 |
| **EA29** | 1018.149 | 1018.9 | **EA134** | 1085.284 | 1085.8 |
| **EA30** | 1100.315 | 1100.8 | **EA135** | 935.155 | 935.5 |
| **EA31** | 1016.298 | 1016.8 | **EA136** | 954.183 | 954.7 |
| **EA32** | 1069.285 | 1069.6 | **EA137** | 1101.35 | 1101.9 |
| **EA33** | 1018.149 | 1018.7 | **EA138** | 1048.315 | 1048.9 |
| **EA34** | 1064.334 | 1065.1 | **EA139** | 994.227 | 994.7 |
| **EA35** | 1014.326 | 1014.4 | **EA140** | 992.155 | 992.7 |
| **EA36** | 975.205 | 975.6 | **EA141** | 1028.34 | 1029.5 |
| **EA37** | 950.151 | 950.5 | **EA142** | 977.192 | 977.7 |
| **EA38** | 1009.307 | 1009.2 | **EA143** | 1058.3 | 1058.7 |
| **EA39** | 1065.322 | 1065.6 | **EA144** | 1047.37 | 1047.9 |
| **EA40** | 945.175 | 945.8 | **EA145** | 1026.309 | 1026.5 |
| **EA41** | 982.237 | 982.8 | **EA146** | 938.2 | 938.4 |
| **EA42** | 982.237 | 982.3 | **EA147** | 1010.291 | 1010.5 |
| **EA43** | 1092.397 | 1092.6 | **EA148** | 1060.34 | 1060.4 |
| **EA44** | 1066.359 | 1065.6 | **EA149** | 934.123 | 934.7 |
| **EA45** | 931.148 | 931.7 | **EA150** | 1094.41 | 1095.0 |
| **EA46** | 996.264 | 996.8 | **EA151** | 976.25 | 976.5 |
| **EA47** | 978.249 | 978.2 | **EA152** | 1047.37 | 1047.8 |
| **EA48** | 982.237 | 982.8 | **EA153** | 938.2 | 938.4 |
| **EA49** | 977.192 | 977.5 | **EA154** | 997.24 | 997.5 |
| **EA50** | 1083.389 | 1083.9 | **EA155** | 1068.334 | 1068.9 |
| **EA51** | 1031.357 | 1031.5 | **EA156** | 1063.278 | 1063.5 |
| **EA52** | 1062.371 | 1062.5 | **EA157** | 1148.38 | 1148.5 |
| **EA53** | 1097.416 | 1098.0 | **EA158** | 1116.36 | 1116.6 |
| **EA54** | 1019.346 | 1019.6 | **EA159** | 992.276 | 992.5 |
| **EA55** | 977.265 | 977.5 | **EA160** | 950.21 | 950.5 |
| **EA56** | 1019.346 | 1019.5 | **EA161** | 1103.32 | 1104.0 |
| **EA57** | 972.245 | 972.7 | **EA162** | 1047.37 | 1047.6 |
| **EA58** | 978.249 | 978.8 | **EA163** | 1038.223 | 1038.8 |
| **EA59** | 1049.251 | 1049.5 | **EA164** | 938.2 | 938.5 |
| **EA60** | 1111.443 | 1112.1 | **EA165** | 1069.241 | 1069.6 |
| **EA61** | 949.211 | 949.5 | **EA166** | 1019.2 | 1019.7 |
| **EA62** | 1097.416 | 1097.9 | **EA167** | 1060.34 | 1060.4 |
| **EA63** | 978.249 | 978.8 | **EA168** | 950.21 | 950.9 |
| **EA64** | 978.249 | 978.8 | **EA169** | 931.192 | 931.5 |
| **EA65** | 963.238 | 963.45 | **EA170** | 950.21 | 950.8 |
| **EA66** | 1006.182 | 1006.8 | **EA171** | 955.27 | 955.5 |
| **EA67** | 991.292 | 991.6 | **EA172** | 1103.395 | 1103.6 |
| **EA68** | 1000.227 | 1000.6 | **EA173** | 1118.358 | 1118.4 |
| **EA69** | 1021.318 | 1021.5 | **EA174** | 1118.358 | 1118.4 |
| **EA70** | 963.238 | 963.4 | **EA175** | 955.27 | 955.5 |
| **EA71** | 952.211 | 952.6 | **EA176** | 1082.27 | 1082.4 |
| **EA72** | 1023.309 | 1023.6 | **EA177** | 964.222 | 964.4 |
| **EA73** | 995.28 | 995.5 | **EA178** | 964.222 | 964.4 |

| 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 | 實例編號 | 分子量 (g/mol) | LCMS (ESI) *m/z* 實驗值 |
|---|---|---|---|---|---|
| **EA74** | 1017.33 | 1017.6 | **EA179** | 1080.386 | 1080.4 |
| **EA75** | 1060.399 | 1060.6 | **EA180** | 1064.387 | 1064.4 |
| **EA76** | 1041.3 | 1041.6 | **EA181** | 1064.387 | 1064.4 |
| **EA77** | 1035.345 | 1035.5 | **EA182** | 979.184 | 979.5 |
| **EA78** | 950.151 | 950.7 | **EA183** | 1048.315 | 1048.8 |
| **EA79** | 1018.149 | 1018.7 | **EA184** | 950.21 | 950.7 |
| **EA80** | 1023.334 | 1023.6 | **EA185** | 986.272 | 986.9 |
| **EA81** | 1005.319 | 1005.5 | **EA186** | 996.264 | 996.3 |
| **EA82** | 1023.334 | 1023.6 | **EA187** | 1037.268 | 1037.7 |
| **EA83** | 1100.464 | 1100.6 | **EA188** | 1041.231 | 1041.7 |
| **EA84** | 1009.307 | 1009.5 | **EA189** | 995.28 | 995.9 |
| **EA85** | 1114.37 | 1114.6 | **EA190** | 1037.316 | 1037.8 |
| **EA86** | 1032.316 | 1032.9 | **EA191** | 975.205 | 975.8 |
| **EA87** | 1027.297 | 1027.5 | **EA192** | 1019.346 | 1019.8 |
| **EA88** | 992.276 | 992.8 | **EA193** | 978.249 | 978.7 |
| **EA89** | 1057.323 | 1057.8 | **EA194** | 1005.319 | 1005.6 |
| **EA90** | 1008.275 | 1008.8 | **EA195** | 977.265 | 977.6 |
| **EA91** | 945.175 | 945.9 | **EA196** | 978.249 | 978.7 |
| **EA92** | 1037.34 | 1037.9 | **EA197** | 991.292 | 991.4 |
| **EA93** | 978.249 | 978.8 | **EA198** | 1018.289 | 1018.9 |
| **EA94** | 1006.182 | 1006.8 | **EA199** | 981.253 | 981.5 |
| **EA95** | 1034.288 | 1034.9 | **EA200** | 1036.28 | 1036.9 |
| **EA96** | 1059.29 | 1059.6 | **EA201** | 1035.345 | 1035.5 |
| **EA97** | 1063.38 | 1063.9 | **EA202** | 1004.262 | 1004.5 |
| **EA98** | 1012.263 | 1012.8 | **EA203** | 981.253 | 981.5 |
| **EA99** | 1064.36 | 1064.8 | **EA204** | 1119.414 | 1119.9 |
| **EA100** | 1050.33 | 1050.8 | **EA205** | 980.265 | 980.5 |
| **EA101** | 1062.39 | 1062.9 | **EA206** | 1021.318 | 1021.6 |
| **EA102** | 1064.36 | 1064.8 | **EA207** | 1039.333 | 1039.5 |
| **EA103** | 1034.34 | 1034.8 | **EA208** | 993.28 | 993.8 |
| **EA104** | 929.176 | 929.8 | **EA209** | 1141.368 | 1141.8 |
| **EA105** | 952.19 | 952.3 | | | |

## 實例 13. 表 E1 化合物之生物分析

【1001】 在下文所闡述之 H358 (K-Ras G12C) pERK 效能分析中，本文表 E1 中之所有化合物(10 種化合物除外)均展現出 1 μM 或更小之 $IC_{50}$。十種化合物超過 1 μM (EA36、EA37、EA38、EA121、EA124、EA128、EA136、EA189、EA191、EA192)。化合物 EA130 之 $IC_{50}$ 大於 0.89 μM。在下文所闡述之 MiaPaCa-2 (K-Ras G13C) pERK 效能分析中，本文表 E1 之化合物展現出 3 μM 或更小之 $IC_{50}$。

【1002】 在下文所闡述之細胞存活率分析(NCI-H358 (K-Ras G12C))中，所有表 E1 化合物(5 種化合物除外)均展現出小於 1 μM 之 $IC_{50}$。五種化合物超過 1 μM

(EA38、EA39、EA128、EA191、EA192)。

【1003】 在下文關於 K-Ras G12C 所闡述之 Raf-Ras (FRET 或 MOA)結合分析中，表 E1 中之所有化合物均展現出小於 3.5 μM 之 $IC_{50}$。在下文關於 K-Ras G13C 所闡述之 Raf-Ras (FRET 或 MOA)結合分析中，表 E1 中之所有化合物(3 種化合物除外)均展現出小於 1.5 μM 之 $IC_{50}$。三種化合物超過 1.5 μM (EA169、EA171、EA175)。

【1004】 在下文關於 K-Ras G12C 或 K-Ras G13C 所闡述之交聯分析中，表 E1 中之所有化合物(EA168 及 EA170 除外)在 4 小時培育時間範圍下均展現出大於 0 之交聯百分比。

***效能分析：pERK***

【1005】 此分析之目的在於量測測試化合物抑制細胞中之 K-Ras 之能力。活化之 K-Ras 誘導 ERK 在蘇胺酸 202 及酪胺酸 204 處之磷酸化(pERK)增加。此程序量測細胞 pERK 因應於測試化合物之降低。下文以 NCI-H358 細胞闡述之程序適用於 K-Ras G12C。

【1006】 *注意：本方案可改用其他細胞株執行以表徵其他 RAS 變異體之抑制劑，包括例如 AsPC-1 (K-Ras G12D)、Capan-1 (K-Ras G12V)或 NCI-H1355 (K-Ras G13C)。*

【1007】 使用 ATCC 推薦之培養基及程序使 NCI-H358 細胞生長及維持。在添加化合物前一天，將細胞平鋪於 384 孔細胞培養板(每孔 40 μl)中且使其在 37°C、5% CO2 培育器中生長隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 10 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM。分析當天，使用 Echo550 液體處置器(LabCyte®)將 40 nL 測試化合物添加至細胞培養板之每一孔中。一式兩份對測試化合物之濃度進行測試。添加完化合物後，在 37°C、5% CO2 下培育細胞 4 小時。培育後，取出培養基且用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次。

【1008】 在一些實驗中，使用 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 分析套組(PerkinElmer)測定細胞 pERK 水準。在室溫下，在以 600 RPM 振盪下，將細胞溶解於 25 μL 溶解緩衝液中。將溶解物(10 μL)轉移至 384 孔 Opti 板(PerkinElmer)中，且添加 5 μL 受體混合物。在暗處培育 2 小時後，添加 5 μL 供體混合物，將板密封，且在室溫下培育 2 小時。在 Envision 讀板儀(PerkinElmer)上，使用標準 AlphaLISA 設定來讀取信號。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1009】 在其他實驗中，藉由 In-Cell Western 測定細胞 pERK。在化合物處理後，將細胞用 200 μL tris 緩衝鹽水(TBS)洗滌兩次，且用 150 μL 含 4%甲醛之 TBS 固定 15 分鐘。將經固定之細胞用含 0.1% Triton X-100 之 TBS (TBST)洗滌 4 次持續 5 分鐘，且接著在室溫下用 100 μL Odyssey 封阻緩衝液(LI-COR)封阻 60 分鐘。將一級抗體(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)以 1:200 稀釋於封阻緩衝液中，且取 50 μL 添加至每一孔中並在 4°C下培育隔夜。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。添加二級抗體(IR-800CW 兔，LI-COR，1:800 稀釋)及 DNA 染色劑 DRAQ5 (LI-COR，1:2000 稀釋)，且在室溫下培育 1-2 小時。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。在 Li-COR Odyssey CLx 成像儀上掃描各板。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1010】 關於 G13C，另一 pERK 分析方案如下。

【1011】 *注意：本方案可改用其他細胞株執行以表徵其他 RAS 變異體之抑制劑，包括例如 AsPC-1 (K-Ras G12D)、Capan-1 (K-Ras G12V)或 NCI-H358 (K-Ras G12C)。*

【1012】 使用 ATCC 推薦之培養基及程序使 MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 細

胞生長及維持。在添加化合物前一天，將細胞平鋪於 384 孔細胞培養板(每孔 40 µl，8,000 個細胞)中且使其在 37°C、5% CO2 培育器中生長隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 10 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM、1 mM 或 0.1 mM。分析當天，使用 Echo550 液體處置器(LabCyte®)將 40 nL 測試化合物添加至細胞培養板之每一孔中。一式兩份對測試化合物之濃度進行測試。添加完化合物後，在 37°C、5% CO2 下培育細胞 4 小時。培育後，取出培養基且用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次。

【1013】　在一些實驗中，使用 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 分析套組(PerkinElmer)測定細胞 pERK 水準。在室溫下，在以 600 RPM 振盪下，將細胞溶解於 25 µL 溶解緩衝液中。將溶解物(10 µL)轉移至 384 孔 Opti 板(PerkinElmer)中，且添加 5 µL 受體混合物。在暗處培育 2 小時後，添加 5 µL 供體混合物，將板密封，且在室溫下培育 2 小時。在 Envision 讀板儀(PerkinElmer)上，使用標準 AlphaLISA 設定來讀取信號。在 Genedata Screener 及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。藉由以下計算對數據進行正規化：((樣品信號-平均低對照)/(平均 DMSO -平均低對照))*100。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1014】　在其他實驗中，藉由 In-Cell Western 測定細胞 pERK。在化合物處理後，將細胞用 200 µL tris 緩衝鹽水(TBS)洗滌兩次，且用 150 µL 含 4%甲醛之 TBS 固定 15 分鐘。將經固定之細胞用含 0.1% Triton X-100 之 TBS (TBST)洗滌 4 次持續 5 分鐘，且接著在室溫下用 100 µL Odyssey 封阻緩衝液(LI-COR)封阻 60 分鐘。將一級抗體(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)以 1:200 稀釋於封阻緩衝液中，且取 50 µL 添加至每一孔中並在 4°C下培育隔夜。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。添加二級抗體(IR-800CW 兔，LI-COR，1:800 稀釋)及 DNA 染色劑 DRAQ5 (LI-COR，1:2000 稀釋)，且在室溫下培育 1-2 小時。將細胞用

TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。在 Li-COR Odyssey CLx 成像儀上掃描各板。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

***測定 RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率***

方案：CellTiter-Glo®細胞存活率分析

【1015】 *注意：以下方案闡述用於監測 K-Ras 突變型癌細胞株因應於本發明化合物之細胞存活率的程序。可採用其他 RAS 同種型，但接種之細胞數量將基於所用細胞株而變化。*

【1016】 此細胞分析之目的在於測定測試化合物在 5 天處理期內對三種人類癌細胞株(NCI-H358 (K-Ras G12C)、AsPC-1 (K-Ras G12D)及 Capan-1 (K-Ras G12V))之增殖的效應，其係藉由使用 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(Promega)對在終點時存在的 ATP 之量進行定量來實施。

【1017】 將細胞以 250 個細胞/孔接種於 384 孔分析板中之 40 μL 生長培養基中並在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育隔夜。分析當天，先用 100% DMSO 將測試化合物之 10 mM 原液稀釋成 3 mM 溶液。將充分混合之化合物溶液(15 μL)轉移至含有 30 μL 100% DMSO 的下一孔中，並重複操作，直至製備出 9 種濃度之 3 倍連續稀釋液(起始分析濃度為 10 μM)。將測試化合物(132.5 nL)直接分配至含有細胞之分析板中。將該等板以 300 rpm 振盪 15 秒，離心且在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育 5 天。第 5 天，使分析板及其內含物平衡至室溫，保持大約 30 分鐘。添加 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(25 μL)，且將板內含物在定軌振盪器上混合 2 分鐘，之後在室溫下培育 10 分鐘。使用 PerkinElmer Enspire 量測發光。藉由以下對數據進行正規化：(樣品信號/平均 DMSO)*100。使用四參數邏輯斯蒂擬合(four-parameter logistic fit)來擬合數據。

【1018】 關於 MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 (特定而言 K-Ras G13C)所採用之

另一 CTG 分析方案如下。*注意：可採用其他 RAS 同種型(例如 NCI-H358 (K-Ras G12C)、AsPC-1 (K-Ras G12D)及 Capan-1 (K-Ras G12V))，但接種之細胞數量將基於所用細胞株而變化。*

【1019】 此細胞分析之目的在於測定測試化合物在 5 天處理期內對人類癌細胞株之增殖的效應，其係藉由使用 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(Promega)對在終點時存在的 ATP 之量進行定量來實施。

【1020】 將細胞以 250 個細胞/孔接種於 384 孔分析板中之 40 μL 生長培養基中並在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 9 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM、1 mM 或 0.1 mM。分析當天，將測試化合物(40 nL)直接分配至含有細胞之分析板中。將該等板以 300 rpm 振盪 15 秒，離心且在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育 5 天。第 5 天，使分析板及其內含物平衡至室溫，保持大約 30 分鐘。添加 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(25 μL)，且將板內含物在定軌振盪器上混合 2 分鐘，之後在室溫下培育 10 分鐘。使用 PerkinElmer Enspire 量測發光。藉由以下對數據進行正規化：(樣品信號/平均 DMSO)*100。使用四參數邏輯斯蒂擬合來擬合數據。

***本發明化合物破壞 B-Raf Ras 結合結構域($BRAF^{RBD}$)與 K-Ras 之相互作用(亦稱為 FRET 分析或 MOA 分析)***

【1021】 *注意：以下方案闡述用於監測本發明化合物對 K-Ras G12C (GMP-PNP)與 $BRAF^{RBD}$ 之結合之破壞的程序。本方案亦可改用其他 Ras 蛋白或核苷酸來執行。*

【1022】 此生物化學分析之目的在於量測測試化合物促進在載有核苷酸之 K-Ras 同種型與親環素 A 之間形成三元複合物的能力；由此得到的三元複合物破壞與 $BRAF^{RBD}$ 構築體之結合，抑制 K-Ras 經由 RAF 效應子進行之信號傳導。數據係以 IC50 值報告。

【1023】 在含有 25 mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100 mM NaCl 及 5 mM $MgCl_2$ 之分析緩衝液中，將無標記之親環素 A、His6-K-Ras-GMPPNP 及 GST-$BRAF^{RBD}$ 分別以 25 μM、12.5 nM 及 50 nM 之最終濃度組合於 384 孔分析板中。化合物以 30 μM 之最終濃度起始，以 10 點 3 倍稀釋系列存在於板孔中。在 25℃下培育 3 小時後，接著將抗 His Eu-W1024 及抗 GST 別藻藍蛋白之混合物分別以 10 nM 及 50 nM 之最終濃度添加至分析樣品孔中，且使反應再培育 1.5 小時。在微量板讀數儀(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)上讀取 TR-FRET 信號。促進破壞 K-Ras:RAF 複合物之化合物被鑑別為使 TR-FRET 比率相對於 DMSO 對照孔降低之彼等化合物。

***Ras 蛋白與本發明化合物交聯形成結合物***

【1024】 以下交聯分析闡述測定本發明化合物與 Ras 蛋白形成共價加合物之方法。

【1025】 (*注意：以下方案闡述用於監測 K-Ras G12C (GMP-PNP)與本發明化合物之交聯的程序。本方案亦可改用其他 Ras 蛋白或核苷酸來執行*)。

【1026】 此生物化學分析之目的在於量測測試化合物共價標記載有核苷酸之 K-Ras 同種型的能力。在含有 12.5 mM HEPES pH 7.4、75 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$、1 mM BME、5 μM 親環素 A 及 2 μM 測試化合物之分析緩衝液中，將 5 μM 載有 GMP-PNP 之 K-Ras (1-169) G12C 之原液稀釋 10 倍達到 0.5 μM 之最終濃度；最終樣品體積為 100 μL。

【1027】 使樣品在 25℃下培育至多 24 小時之時期，之後藉由添加 10 μL 5% 甲酸淬滅。淬滅之樣品在台式離心機中以 15000 rpm 離心 15 分鐘，之後將 10 μL 等分試樣注射至反相 C4 管柱上且用移動相中遞增之乙腈梯度溶析至質譜儀中。使用 Waters MassLynx MS 軟體進行原始數據之分析，其中結合%係由經標記及未經標記 K-Ras 之解卷積蛋白質峰計算。

**活體外細胞增殖研究**

【1028】 可在 CrownBio 使用標準方法評價抑制細胞生長之效能。簡言之，在適當培養基中培養細胞株，且接著平鋪於 3D 甲基纖維素中。在與遞增濃度之化合物一起培養 5 天後，藉由 CellTiter-Glo®測定細胞生長抑制。化合物效能係以 50%抑制濃度(絕對 IC50)報告。該分析歷時 7 天。第 1 天，在對數生長期間，收穫 2D 培養之細胞，且將其以 1×105 個細胞/毫升懸浮於培養基中。基於先前之最佳化，一些細胞株使用更高或更低的細胞密度。將 3.5 ml 細胞懸浮液與含 1%甲基纖維素之 6.5%生長培養基混合，得到於 0.65%甲基纖維素中之細胞懸浮液。將 90 µl 此懸浮液分配於 2 個 96 孔板之各孔中。一個板用於第 0 天讀數，且 1 個板用於終點實驗。使板在 37°C及 5% CO2 下培育隔夜。第 2 天，取出一個板(用於 t0 讀數)，且向每一孔中添加 10 µl 生長培養基加 100 µl CellTiter-Glo®試劑。在混合及 10 分鐘培育後，在 EnVision 多標記讀數儀(Perkin Elmer)上記錄發光。在生長培養基中稀釋在 DMSO 中之化合物，使得化合物之最終、最大濃度為 10 µM，且實施連續 4 倍稀釋以產生 9 點濃度系列。將 10 µl 之 10 倍最終濃度之化合物溶液添加至第二板之各孔中。接著使板在 37°C及 5% CO2 下培育 120 小時。第 7 天，取出各板，且向每一孔中添加 100 µl CellTiter-Glo®試劑，且在混合及 10 分鐘培育後，在 EnVision 多標記讀數儀(Perkin Elmer)上記錄發光。將數據導出至 GeneData Screener 且以 S 形濃度反應模型建模，以測定化合物反應之 IC50。

【1029】 由於外排轉運蛋白之差異性表現、生長對 RAS 路徑活化之不同依賴性或其他原因，並非所有帶有給定 RAS 突變之細胞株均可對靶向該突變之 RAS 抑制劑同等地敏感。此已由細胞株 KYSE-410 及細胞株 SW1573 例示，細胞株 KYSE-410 儘管具有 KRAS G12C 突變，但對 KRAS G12C (OFF)抑制劑 MRTX-849 不敏感(Hallin 等人，Cancer Discovery 10:54-71 (2020))，且細胞株 SW1573 對 KRAS G12C (OFF)抑制劑 AMG510 不敏感(Canon 等人，Nature 575:217-223

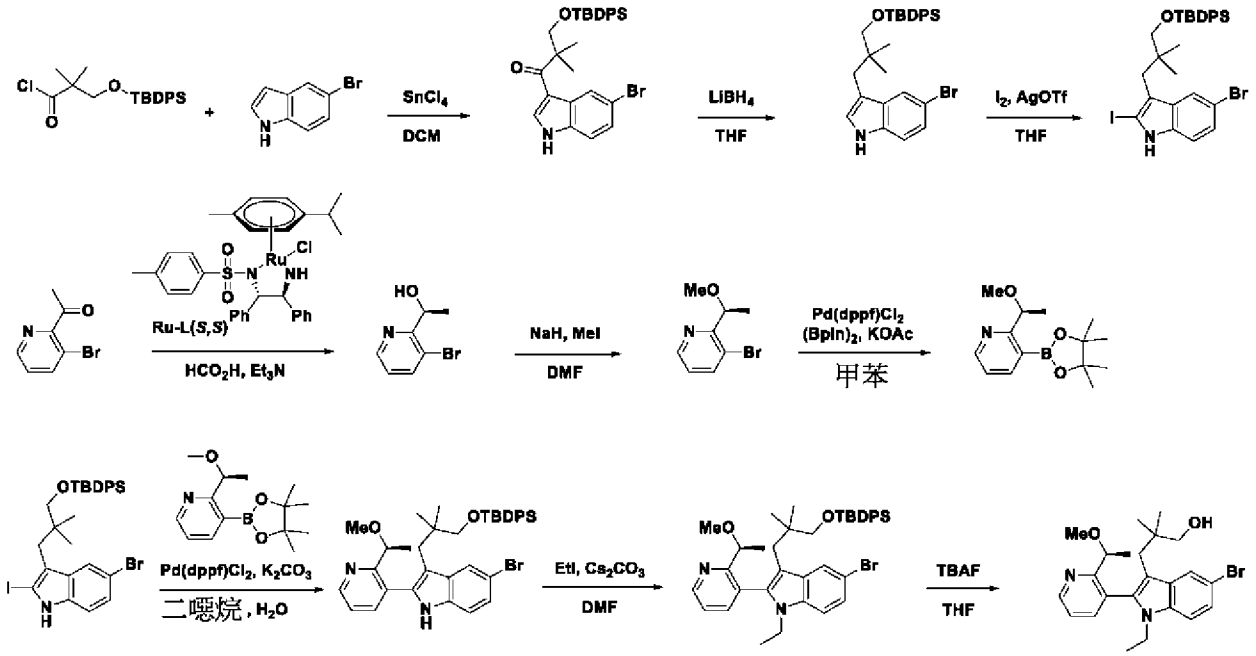
(2019))。

**實例 14. 表 F1-表 F6 化合物之化學合成**

【1030】　此實例中所用之定義在上文實例 12 中予以定義。

**中間體之合成**

**中間體 F1. 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成**




*步驟 1*：1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮之合成

【1031】　在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙醯氯(65 g, 137 mmol，粗製物)於 DCM (120 mL)中之混合物中緩慢添加於 DCM 中之 1 M $SnCl_4$ (137 mL, 137 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 30 min，接著逐滴添加 5-溴-1*H*-吲哚(26.8 g, 137 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液。將混合物在 0°C下攪拌 45 min，接著用 EtOAc (300 mL)稀釋，用鹽水(4 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物(55 g, 75%產率)。$C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 556.1；

實驗值：556.3。

*步驟 2*：1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮之合成

【1032】 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(50 g, 93.6 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物中添加 $LiBH_4$ (6.1 g, 281 mmol)。將混合物加熱至 60°C且攪拌 20 h，接著添加 MeOH (10 mL)及 EtOAc (100 mL)，且用鹽水(50 mL)洗滌混合物，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。用 DCM (50 mL)稀釋殘餘物，冷卻至 10°C且添加二氫吡啶(9.5 g, 37.4 mmol)及 TsOH●$H_2O$ (890 mg, 4.7 mmol)。將混合物在 10°C下攪拌 2 h，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物(41 g, 84%產率)。$C_{29}H_{34}BrNOSi$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：519.2；實驗值：520.1

*步驟 3*：5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚之合成

【1033】 在室溫下向 1-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(1.5 g, 2.9 mmol)及 $I_2$ (731 mg, 2.9 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中添加 AgOTf (888 mg, 3.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著用 EtOAc (200 mL)稀釋且用飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(900 mg, 72%產率)。

*步驟 4*：(1*S*)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇之合成

【1034】 在 Ar 氣氛下在 0°C下向 $HCO_2H$ (66.3 g, 1.44 mol)於 $Et_3N$ (728 g, 7.2 mol)中之攪拌混合物中逐份添加(4*S*,5*S*)-2-氯-2-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-4,5-二苯基-1,3-二氮雜-2-釕環戊烷異丙基甲苯(3.9 g, 6.0 mmol)。將混合物加熱至 40°C

且攪拌 15 min，接著冷卻至室溫且分多次添加 1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(120 g, 600 mmol)。將混合物加熱至 40°C且再攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮溶劑。將鹽水(2 L)添加至殘餘物中，用 EtOAc (4 × 700 mL)萃取混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(100 g, 74%產率)。$C_7H_8BrNO$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：201.98；實驗值：201.9。

*步驟 5*：3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶之合成

【1035】 在 0°C下向(1*S*)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100 g, 495 mmol)於 DMF (1 L)中之攪拌混合物中分多次添加 NaH 於油中之 60%分散液(14.25 g, 594 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h。在 0°C下逐滴添加 MeI (140.5 g, 990 mmol)，且使將混合物升溫至室溫並攪拌 2 h。使混合物冷卻至 0°C，且添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(5 L)。用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(90 g, 75%產率)。$C_8H_{10}BrNO$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：215.99；實驗值：215.9。

*步驟 6*：2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶之合成

【1036】 在 Ar 氣氛下在室溫下向 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(90 g, 417 mmol)於甲苯(900 mL)中之攪拌混合物中添加雙(頻哪醇)二硼(127 g, 500 mmol)及 KOAc (81.8 g, 833 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (30.5 g, 41.7 mmol)。將混合物加熱至 100°C且攪拌 3 h。將濾液在減壓下濃縮且藉由 $Al_2O_3$ 管柱層析純化殘餘物，得到呈半固體之產物(100 g, 63%產率)。$C_{14}H_{22}BNO_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：264.17；實驗值：264.1。

*步驟 7*：5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚之合成

【1037】 在 Ar 氣氛下在室溫下向 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚(140 g, 217 mmol)及 2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(100 g, 380 mmol)於二噁烷(1.4 L)中之攪拌混合物中分多次添加 $K_2CO_3$ (74.8 g, 541 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15.9 g, 21.7 mmol)及 $H_2O$ (280 mL)。將混合物加熱至 85°C且攪拌 4 h，接著冷卻，添加 $H_2O$ (5 L)且用 EtOAc (3 × 2 L)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(71 g, 45%產率)。$C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：655.23；實驗值：655.1。

*步驟 8*：5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚之合成

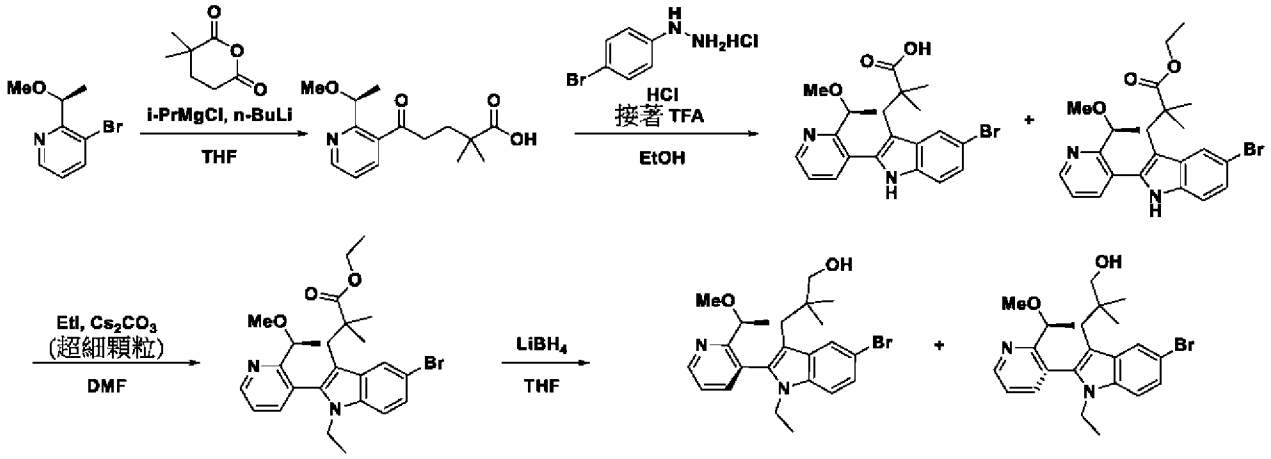
【1038】 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲哚(71 g, 108 mmol)於 DMF (0.8 L)中之攪拌混合物中分多次添加 $Cs_2CO_3$ (70.6 g, 217 mmol)及 EtI (33.8 g, 217 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 16 h，接著添加 $H_2O$ (4 L)且用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(66 g, 80%產率)。$C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：683.26；實驗值：683.3。

*步驟 9*：3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成

【1039】 在 $N_2$ 氣氛下在室溫下向 TBAF (172.6 g, 660 mmol)於 THF (660 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66 g, 97 mmol)。將混合

物加熱至 50°C且攪拌 16 h，冷卻，用 $H_2O$ (5 L)稀釋且用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。過濾後，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(30 g, 62%產率)。$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：445.14；實驗值：445.1。

**中間體 F2. 經由費舍爾吲哚途徑進行之替代合成。**




*步驟 1*：5-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-側氧基戊酸之合成

【1040】　在 $N_2$ 氣氛下在-10°C下經 15 min 向 *i*-PrMgCl 之混合物(2 M 於 THF 中, 0.5 L)中逐滴添加於己烷中之 2.5 M *n*-BuLi (333 mL, 833 mmol)。將混合物在-10°C下攪拌 30 min，接著在-10°C下經 30 min 逐滴添加於 THF (0.5 L)中之 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(180 g, 833 mmol)。使所得混合物升溫至-5°C且攪拌 1 h，接著在-5°C下經 30 min 逐滴添加於 THF (1.2 L)中之 3,3-二甲基噁烷-2,6-二酮(118 g, 833 mmol)。使混合物升溫至 0°C且攪拌 1.5 h，接著藉由在 0°C下添加預先冷卻之於二噁烷中之 4 M HCl (0.6 L)以將 pH 調整至約 5 來淬滅。在 0°C下用 $H_2O$ (3 L)稀釋混合物，且用 EtOAc (3 × 2.5 L)萃取。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(87 g, 34%產率)。$C_{15}H_{21}NO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：280.15；實驗值：280.1。

*步驟 2*：3-(5-溴-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙酸及(*S*)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯之合成

【1041】 在 $N_2$ 氣氛下在室溫下向 5-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-側氧基戊酸(78 g, 279 mmol)於 EtOH (0.78 L)中之混合物中分多次添加(4-溴苯基)肼 HCl 鹽(68.7 g, 307 mmol)。將混合物加熱至 85℃且攪拌 2 h，冷卻至室溫，接著逐滴添加於二噁烷中之 4 M HCl (69.8 mL, 279 mmol)。將混合物加熱至 85℃且再攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮，且將殘餘物溶解於 TFA (0.78 L)中。將混合物加熱至 60℃且攪拌 1.5 h，在減壓下濃縮，且利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物調整至 pH 約 5，接著用 EtOAc (3 × 1.5 L)萃取。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物(78 g，粗製物)。$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：430.1 且 $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$ 之計算值：459.12；實驗值：431.1 (羧酸)及 459.1。

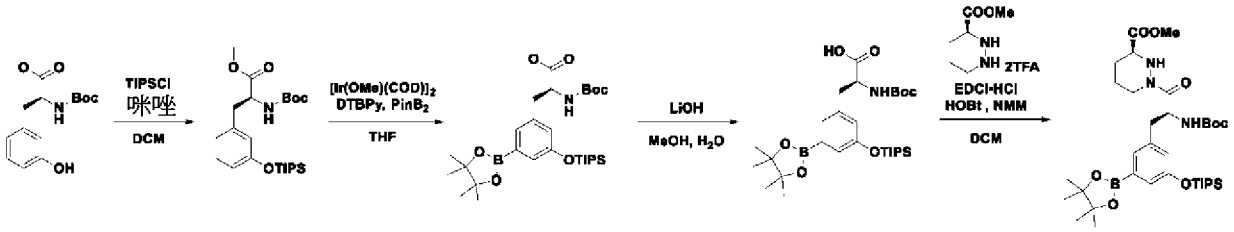
*步驟 3*：3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯之合成

【1042】 在 $N_2$ 氣氛下在 0℃下向 3-(5-溴-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙酸及(*S*)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(198 g, 459 mmol)於 DMF (1.8 L)中之混合物中分多次添加 $Cs_2CO_3$ (449 g, 1.38 mol)。接著在 0℃下逐滴添加於 DMF (200 mL)中之 EtI (215 g, 1.38 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 4 h，接著用鹽水(5 L)稀釋且用 EtOAc (3 × 2.5 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 1.5 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(160 g, 57%產率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：487.17；實驗值：487.2。

*步驟 4*：3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成

【1043】　在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙基酯(160 g, 328 mmol)於 THF (1.6 L)中之混合物中添加 $LiBH_4$ (28.6 g, 1.3 mol)。將混合物加熱至 60°C持續 16 h，冷卻，且用預先冷卻(0°C)之飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(5 L)淬滅。用 EtOAc (3 × 2 L)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之兩種阻轉異構物(呈單一阻轉異構物形式) (60 g, 38%產率)及(40 g, 26%產率)，二者均呈固體。$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：445.14；實驗值：445.2。

**中間體 F3. (*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)氧基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成**




*步驟 1*：(*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3-(三異丙基矽基氧基)苯基)-丙酸甲基酯之合成

【1044】　向(*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3-羥基苯基)丙酸甲基酯(10.0 g, 33.9 mmol)於 DCM (100 mL)中之混合物中添加咪唑(4.6 g, 67.8 mmol)及 TIPSCl (7.8 g, 40.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用 DCM (200 mL)稀釋且用 $H_2O$ (3 × 150 mL)洗滌。使有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(15.0 g, 98%產率)。

$C_{24}H_{41}NO_5SiNa$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值：474.22；實驗值：474.2。

*步驟2*：(*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三異丙基矽基氧基)苯基)-丙酸甲基酯之合成

【1045】 將(*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3-(三異丙基矽基氧基)苯基)-丙酸甲基酯(7.5 g, 16.6 mmol)、$PinB_2$ (6.3 g, 24.9 mmol)、$[Ir(OMe)(COD)]_2$ (1.1 g, 1.7 mmol)及 4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶(1.3 g, 5.0 mmol)之混合物用 Ar 吹掃，接著添加 THF (75 mL)，且將混合物置於 Ar 氣氛下並密封。將混合物加熱至 80°C且攪拌 16 h，在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(7.5 g, 78%產率)。$C_{30}H_{52}BNO_7SiNa$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值：600.35；實驗值：600.4

*步驟 3*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)氧基)苯基)丙酸之合成

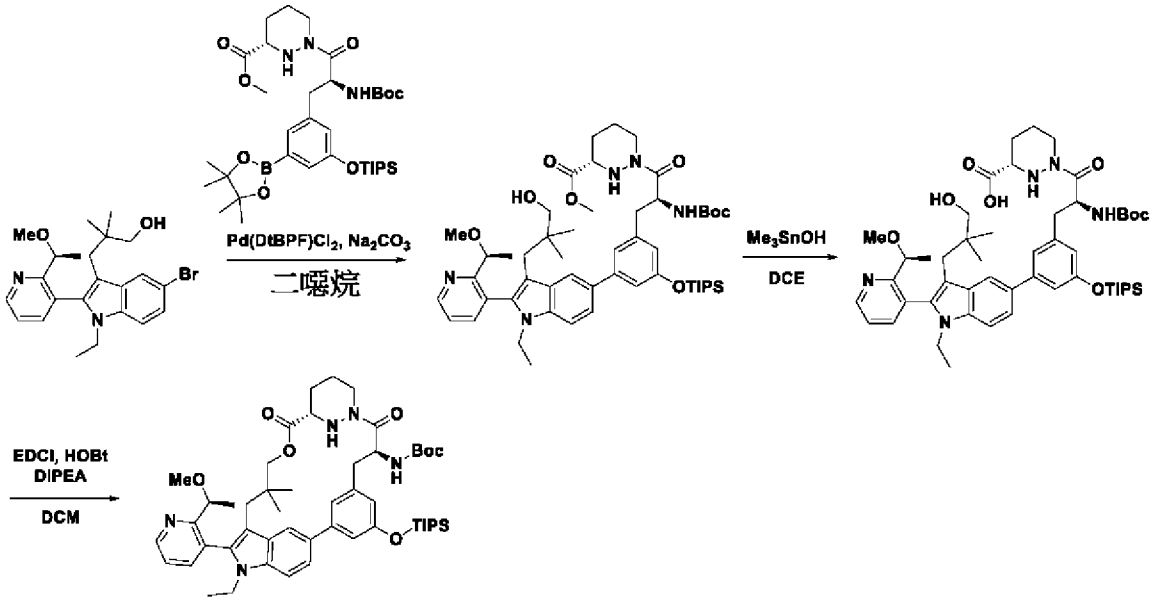
【1046】 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)氧基)苯基)丙酸三異丙基矽基酯(4.95 g, 6.9 mmol)於 MeOH (53 mL)中之混合物中添加於 $H_2O$ (35 mL)中之 LiOH (840 mg, 34.4 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著利用 1 M HCl 酸化至 pH 約 5，且用 EtOAc (2 × 250 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到產物(3.7 g, 95%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{29}H_{50}BNO_7SiNH_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + $NH_4$]計算值：581.38；實驗值：581.4。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)氧基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1047】 在 0°C下向(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(6.48 g, 45.0 mmol)於 DCM (200 mL)中之混合物中添加於 DCM (50 mL)中之 NMM (41.0 g, 405 mmol)、(*S*)-

2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)氧基)苯基)丙酸(24 g, 42.6 mmol)，接著添加 HOBt (1.21 g, 9.0 mmol)及 EDCI HCl 鹽(12.9 g, 67.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 16 h，接著用 DCM (200 mL)稀釋且用 $H_2O$ (3 × 150 mL)洗滌。使有機層經無水 $Na_2SO$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(22 g, 71%產率)。$C_{35}H_{60}BN_3O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：690.42；實驗值：690.5。

**中間體 F4. ((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2⁵-((三異丙基矽基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成。**




*步驟 1*：(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三異丙基矽基)氧基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯之合成

【1048】 在 Ar 氣氛下在室溫下向 3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30 g, 67 mmol)及(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-[(三異丙基矽基)氧

基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(55.8 g, 80.8 mmol)於二噁烷(750 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 $Na_2CO_3$ (17.9 g, 168.4 mmol)、Pd(DtBPF)$Cl_2$ (4.39 g, 6.7 mmol)及 $H_2O$ (150 mL)。將混合物加熱至 85°C且攪拌 3 h，冷卻，用 $H_2O$ (2 L)稀釋且用 EtOAc (3 × 1 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(50 g, 72%產率)。$C_{52}H_{77}N_5O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：928.56；實驗值：928.8。

*步驟 2*：(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三異丙基矽基)氧基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸之合成

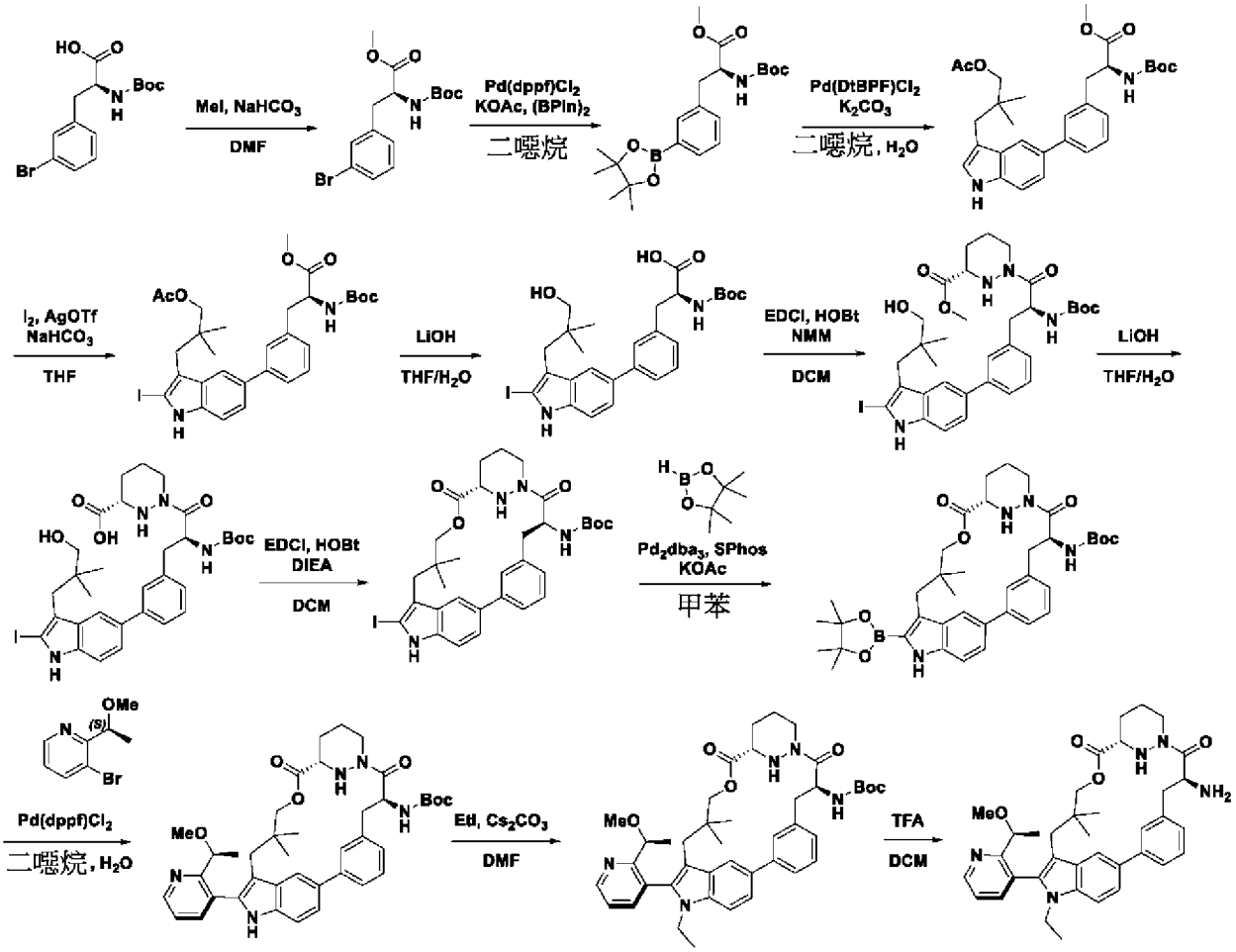
【1049】　在室溫下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三異丙基矽基)氧基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(50 g, 54 mmol)於 DCE (500 mL)中之攪拌混合物中分多次添加三甲基氫氧化錫(48.7 g, 269 mmol)。將混合物加熱至 65°C且攪拌 16 h，接著過濾且用 DCM (3 × 150 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到產物(70 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{51}H_{75}N_5O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：914.55；實驗值：914.6。

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1050】　在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-5-[(三異丙基矽基)氧基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(70 g)於 DCM (5 L)中之攪拌混合物中分多次添加 DIPEA (297 g, 2.3 mol)、HOBT (51.7 g, 383 mmol)

及 EDCI (411 g, 2.1 mol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 16 h，接著用 DCM (1 L)稀釋，用鹽水(3 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(36 g, 42%產率)。$C_{51}H_{73}N_5O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：896.54；實驗值：896.5。

**中間體 F5. ($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-3-(3-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯之合成

【1051】 在室溫下向(2*S*)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸(100 g, 290 mmol)於 DMF (1 L)中之溶液中添加 $NaHCO_3$ (48.8 g, 581.1 mmol)及 MeI (61.9 g, 435.8 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h，且接著用 $H_2O$ (1 L)淬滅並用 EtOAc (3 × 1 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，

且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(13% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到最終產物(109 g，粗製物)。$C_{15}H_{20}BrNO_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 380.05；實驗值：380.0。

*步驟 2*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙酸甲基酯之合成

【1052】　向(2*S*)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(108 g, 301.5 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(99.53 g, 391.93 mmol)於二噁烷(3.2 L)中之攪拌溶液中添加 KOAc (73.97 g, 753.70 mmol)及 Pd(dppf)$Cl_2$ (22.06 g, 30.15 mmol)。將反應混合物加熱至 90°C持續 3 h，且接著冷卻至室溫並用 EtOAc (2 × 3 L)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 800 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(96 g, 78.6%產率)。$C_{21}H_{32}BNO_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 428.22；實驗值：428.1。

*步驟 3*：(*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯之合成

【1053】　向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙酸甲基酯(94 g, 231.9 mmol)及乙酸 3-(5-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(75.19 g, 231.93 mmol)於二噁烷(1.5 L)及 $H_2O$ (300 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$ (64.11 g, 463.85 mmol)及 Pd(DtBPF)$Cl_2$ (15.12 g, 23.19 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C且攪拌 4 h。用 EtOAc (2 × 2 L)萃取反應混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 600 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(130 g，粗製物)。$C_{30}H_{38}N_2O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 523.28；實驗值：523.1。

*步驟 4*：(*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯之合成

【1054】 在-10°C下向(2*S*)-3-(3-[3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-1*H*-吲哚-5-基]苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(95.0 g, 181.8 mmol)及碘(36.91 g, 145.41 mmol)於 THF (1 L)中之溶液中添加 AgOTf (70.0 g, 272.7 mmol)及 $NaHCO_3$ (22.9 g, 272.65 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min，且接著藉由在 0°C下添加飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100 mL)淬滅。用 EtOAc (3 × 1 L)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到(*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯(49.3 g, 41.8%產率)。$C_{30}H_{37}IN_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：649.18；實驗值：649.1。

*步驟 5*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙酸之合成

【1055】 向(2*S*)-3-(3-[3-[3-(乙醯基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(60 g, 92.5 mmol)於 THF (600 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (19.41 g, 462.5 mmol)於 $H_2O$ (460 mL)中之溶液。將所得溶液攪拌隔夜，且接著利用 HCl (1 M)將 pH 調整至 6。用 EtOAc (2 × 500 mL)萃取所得溶液，且將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到產物(45 g, 82.1%產率)。$C_{27}H_{33}IN_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+Na]計算值 615.13；實驗值：615.1。

*步驟 6*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1056】 向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基]丙酸(30 g, 50.6 mmol)及(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(10.9 g, 75.9 mmol)於 DCM (400 mL)中之溶液中添加 NMM (40.97 g, 405.08

mmol)、HOBt (2.05 g, 15.19 mmol)及 EDCI (19.41 g, 101.27 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜，且接著用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(2 × 200 mL)及鹽水(2 × 200 mL)洗滌混合物，且使混合物經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到產物(14 g, 38.5%產率)。$C_{33}H_{43}IN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 718.23；實驗值：719.4。

*步驟 7*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1057】　在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(92 g, 128.0 mmol)於 THF (920 mL)中之溶液中添加 $LiOH•H_2O$ (26.86 g, 640.10 mmol)於 $H_2O$ (640 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 2 h，且接著在減壓下濃縮，得到產物(90 g，粗製物)。$C_{32}H_{41}IN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 705.22；實驗值：705.1。

*步驟 8*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-碘-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1058】　在 0°C下向(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-[3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1*H*-吲哚-5-基]苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸(90 g, 127.73 mmol)於 DCM (10 L)中之溶液中添加 HOBt (34.52 g, 255.46 mmol)、DIPEA (330.17 g, 2554.62 mmol)及 EDCI (367.29 g, 1915.96 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h，且接著在減壓下濃縮。用 DCM (2 × 2 L)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 1 L)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到產物(70 g, 79.8%產率)。$C_{32}H_{39}IN_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 687.21；實驗值：687.1。

*步驟 9*：((6$^3$*S*,4*S*)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-12-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一

蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1059】 在室溫下向 1 L 圓底燒瓶中裝填((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-碘-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(22.0 g, 32.042 mmol)、甲苯(300.0 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (3.52 g, 3.845 mmol)、S-Phos (3.95 g, 9.613 mmol)及 KOAc (9.43 g, 96.127 mmol)。在室溫下向混合物中逐滴添加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(26.66 g, 208.275 mmol)並攪拌。將所得溶液在 60°C下攪拌 3 h。過濾所得混合物，且用 EtOAc 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化剩餘殘餘物，得到呈固體之產物(22 g, 90%產率)。$C_{38}H_{51}BN_4O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 687.3；實驗值：687.4。

*步驟 10*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1060】 將((6$^3$*S*,4*S*)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^2$-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.0 g, 2.8 mmol)、3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(0.60 g, 2.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.39 g, 0.5 mmol)及 $K_3PO_4$ (1.2 g, 6.0 mmol)於二噁烷(50 mL)及 $H_2O$ (10 mL)中之混合物在 $N_2$ 氣氛下加熱至 70°C且攪拌 2 h。用 $H_2O$ (50 mL)稀釋該混合物且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.5 g, 74%產率)。$C_{40}H_{49}N_5O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 695.4；實驗值：696.5。

*步驟 11*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十

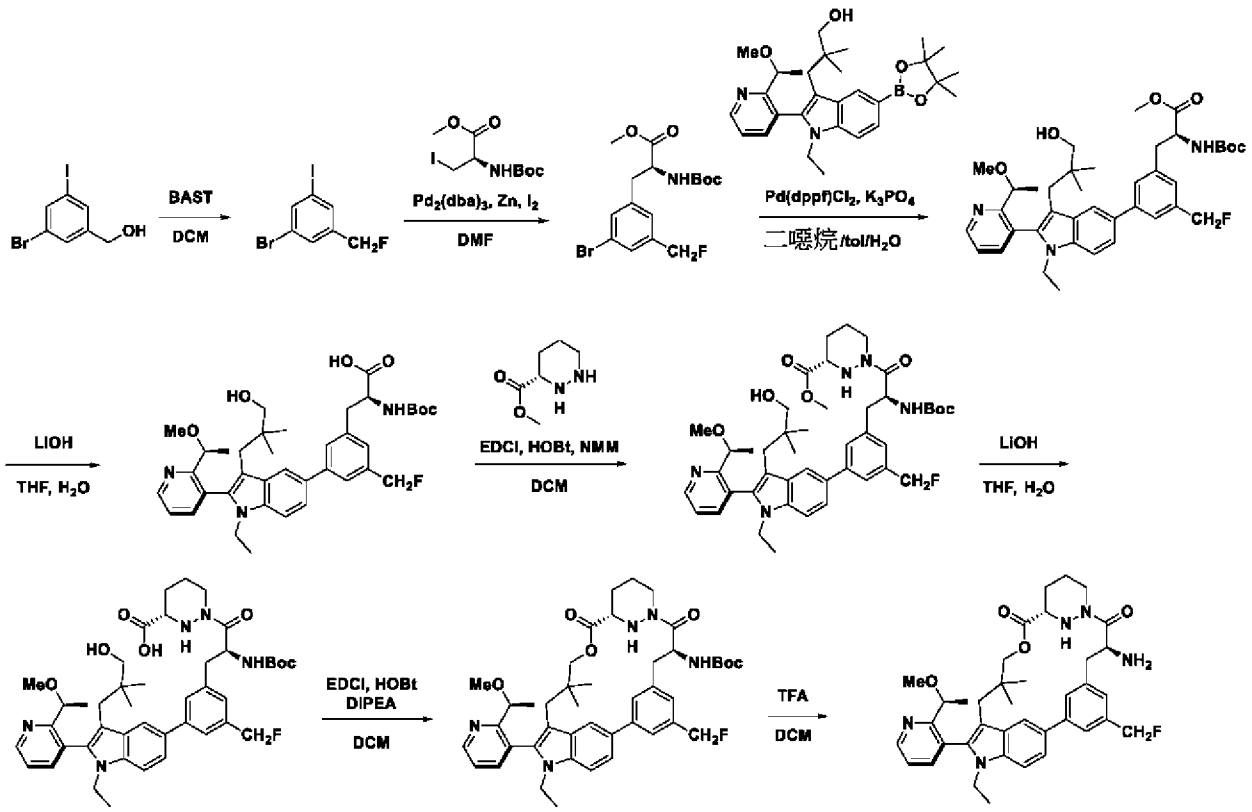
一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1061】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(20 g, 28.7 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (18.7 g, 57.5 mmol)於 DMF (150 mL)中之溶液中添加 EtI (13.45 g, 86.22 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液。將所得混合物在 35°C下攪拌隔夜，且接著用 $H_2O$ (500 mL)稀釋。用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.23 g, 18.8%產率)及阻轉異構物(5.78 g, 25.7%產率)。$C_{42}H_{53}N_5O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 724.4；實驗值：724.6。

*步驟 12*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1062】 將((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.3 g, 1.7 mmol)於 TFA (10 mL)及 DCM (20 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮該混合物，得到呈固體之產物(1.30 g，粗製物)。$C_{37}H_{45}N_5O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 623.3；實驗值：624.4。

**中間體 F6. (6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯之合成

【1063】 在 0°C下向(3-溴-5-碘苯基)甲醇(175.0 g, 559.23 mmol)於 DCM (2 L)中之溶液中逐滴添加 BAST (247.45 g, 1118.45 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。在 0°C下用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應物。將有機層用 $H_2O$ (3 × 700 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(120 g, 68%產率)。

*步驟 2*：(2*S*)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯之合成

【1064】 向 1000 mL 3 頸圓底燒瓶中添加於 DMF (350.0 mL)中之 Zn 粉(32.40 g, 495.358 mmol)以及 $I_2$ (967.12 mg, 3.810 mmol)。向混合物中添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(27.0 g, 82.03 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液。將混合物加熱至 30°C持續 10 min。接著向該混合物中添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(54.0 g, 164.07 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min 並過濾。在氬氣氣氛下在室溫下將所得溶液添加

至 1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯(60 g, 190.522 mmol)、參(呋喃-2-基)磷烷(2.65 g, 11.431 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (3.49 g, 3.810 mmol)於 DMF (400 mL)中之混合物中，且將反應混合物加熱至 60°C持續 10 min，接著移除油浴。將所得混合物攪拌約 1 h，直至溫度冷卻至 50°C。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(3000 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 1000 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(9% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(45 g, 60%產率)。

*步驟 3*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸甲基酯之合成

【1065】 將(2*S*)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(75.28 g, 192.905 mmol)、(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(95 g, 192.905 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$ (14.11 g, 19.291 mmol)及 $K_2CO_3$ (53.32 g, 385.810 mmol)於二噁烷(900 mL)及 $H_2O$ (180 mL)中之混合物在 80°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且接著用 $H_2O$ 稀釋。用 EtOAc (3 × 1200 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 500 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(105 g, 80%產率)。$C_{39}H_{50}FN_3O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：676.38；實驗值：676.1。

*步驟 4*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸之合成

【1066】 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)

丙酸甲基酯(108 g, 159.801 mmol)於 THF (500 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (11.48 g, 479.403 mmol)於 $H_2O$ (500 mL)中之溶液。將所得混合物在0°C下攪拌 2 h，且接著利用 1 M HCl (水溶液)酸化至 pH 6。用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(101 g，粗製物)。$C_{38}H_{48}FN_3O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：662.36；實驗值：662.1。

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1067】 在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸(103 g, 155.633 mmol)及 NMM (157.42 g, 1556.330 mmol)於 DCM (1200 mL)中之攪拌溶液中分多次添加(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(33.66 g, 233.449 mmol)、HOBt (10.51 g, 77.816 mmol)及 EDCI (59.67 g, 311.265 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。接著將有機層用 0.5 M HCl (2 × 1000 mL)及鹽水(2 × 800 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(103 g, 83%產率)。$C_{44}H_{58}FN_5O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：788.44；實驗值：788.1。

*步驟 6*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1068】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(103 g, 130.715 mmol)於 THF (700 mL)中之

攪拌溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (27.43 g, 653.575 mmol)於 $H_2O$ (700 mL)中之溶液。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，且接著利用 1 M HCl 中和至 pH 6。用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 600 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到期望產物(101 g，粗製物)。$C_{43}H_{56}FN_5O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：774.43；實驗值：774.1。

*步驟 7*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

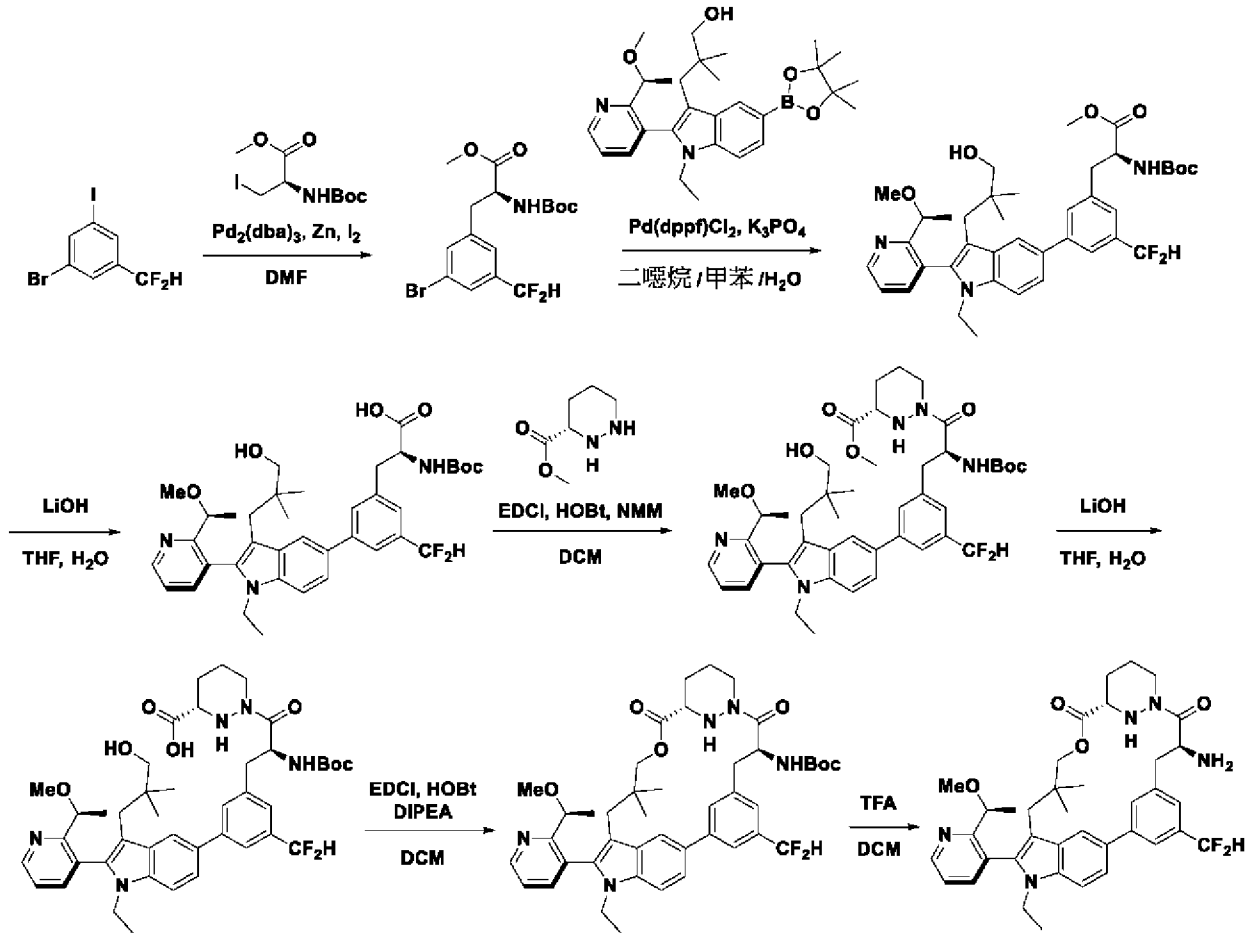
【1069】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(101 g, 130.50 mmol)於 DCM (5500 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (227.31 mL, 1305.0 mmol)、HOBt (88.17 g, 652.499 mmol)及 EDCI (375.26 g, 1957.498 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用 0.5 M HCl (2 × 2000 mL)、鹽水(2 × 2000 mL)洗滌混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(68 g, 65%產率)。$C_{43}H_{54}FN_5O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：756.42；實驗值：756.4。

*步驟 8*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺之合成

【1070】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.403 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (1.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌

1.5 h，且接著在減壓下濃縮，得到期望產物(600 mg，粗製物)。$C_{38}H_{46}FN_5O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：656.36；實驗值：656.4。

**中間體 F7. (6³*S*,4*S*)-4-胺基-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-3-(3-溴-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸甲基酯之合成

【1071】 在室溫下向 1000 mL 3 頸圓底燒瓶中添加於 DMF (400 mL)中之 Zn 粉(43.42 g, 663.835 mmol)及 $I_2$ (1.30 g, 5.106 mmol)。向上述混合物中添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(36.42 g, 110.64 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液。將混合物加熱至 30°C持續 10 min。接著在室溫下向該混合物中逐滴添加(2*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-碘丙酸甲基酯(72.83 g, 221.28 mmol)於

DMF (20 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌 30 min。過濾該混合物，且在氬氣氣氛下在室溫下將溶液添加至 1-溴-3-(二氟甲基)-5-碘苯(85.0 g, 255.321 mmol)、參(呋喃-2-基)磷烷(3.56 g, 15.319 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (4.68 g, 5.106 mmol)於 DMF (400 mL)中之混合物中。將反應混合物加熱至 60°C持續 10 min，且接著自油浴中取出並攪拌 1 h，直至所得混合物之溫度冷卻至 50°C。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(3000 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水(2 × 1000 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(9% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(59 g, 56.6%產率)。

*步驟 2*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙酸甲基酯之合成

【1072】　將(2*S*)-3-[3-溴-5-(二氟甲基)苯基]-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(90.0 g, 220.459 mmol)、(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.50 g, 3.046 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (16.13 g, 22.046 mmol)及 $K_3PO_4$ (116.99 g, 551.148 mmol)於二噁烷(600 mL)、$H_2O$ (200 mL)及甲苯(200 mL)中之混合物在 70°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且接著用 $H_2O$ (300 mL)稀釋。用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取混合物。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(128 g, 83.7%產率)。$C_{39}H_{49}F_2N_3O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：694.37；實驗值：694.2。

*步驟 3*：(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙酸之合成

【1073】　在 0°C下向(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-

3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙酸甲基酯(125.0 g, 180.159 mmol)於 THF (800 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 $H_2O$ (200 mL)中之 $LiOH\bullet H_2O$ (11.48 g, 479.403 mmol)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 2 h。利用 1 M HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6，且接著用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(125 g，粗製物)。$C_{38}H_{47}F_2N_3O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：680.37；實驗值：680.2。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1074】 在 0°C下向(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(39.77 g, 275.814 mmol)及 NMM (185.98 g, 1838.760 mmol)於 DCM (1500 mL)中之攪拌溶液中分多次添加(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙酸(125.0 g, 183.876 mmol)、HOBt (12.42 g, 91.938 mmol)及 EDCI (70.50 g, 367.752 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。接著將反應混合物用 0.5 M HCl (2 × 1000 mL)及鹽水(2 × 800 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(110 g, 74.2%產率)。$C_{44}H_{57}F_2N_5O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：806.43；實驗值：806.2。

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸之合成

【1075】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-

5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(110.0 g, 136.482 mmol)於 THF (800 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 LiOH●$H_2O$ (17.18 g, 409.446 mmol)於 $H_2O$ (200 mL)中之溶液。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，且接著利用 0.5 M HCl 中和至 pH 6。用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 600 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到期望產物(100 g，粗製物)。$C_{43}H_{55}F_2N_5O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：792.42；實驗值：792.4。

*步驟6*：((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

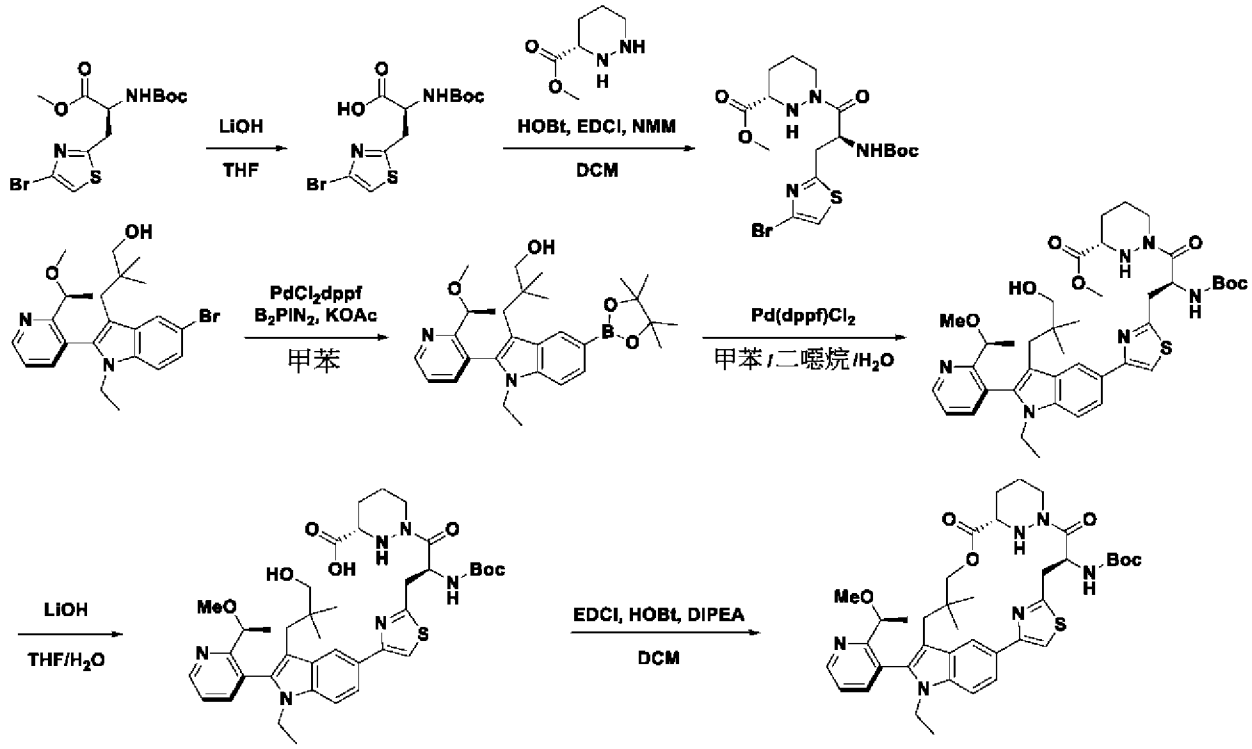
【1076】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(100.0 g, 126.273 mmol)於 DCM (6000 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DIPEA (163.20 g, 1262.730 mmol)、HOBt (85.31 g, 631.365 mmol)及 EDCI (363.10 g, 1894.095 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著用 0.5 M HCl (2 × 2000 mL)及鹽水(2 × 2000 mL)洗滌該混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(70 g, 71.6%產率)。$C_{43}H_{53}F_2N_5O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：774.41；實驗值：774.0。

*步驟 7*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1077】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(202.0 mg, 0.261

mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (1.0 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1.5 h，且接著在減壓下濃縮，得到期望產物。$C_{38}H_{45}F_2N_5O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：674.35；實驗值：674.5。

**中間體 F8. ((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成**




*步驟 1*：(*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸之合成

【1078】　在室溫下向(2*S*)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸甲基酯(110 g, 301.2 mmol)於 THF (500 mL)及 $H_2O$ (200 mL)中之溶液中添加 LiOH (21.64 g, 903.6 mmol)。將所得溶液攪拌 1 h，且接著在減壓下濃縮。利用 1 M HCl 將所得殘餘物調整至 pH 6，且接著用 DCM (3 × 500 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到期望產物(108 g，粗製物)。$C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：351.00；實驗值：351.0。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-

3-甲酸甲基酯之合成

【1079】 在 0°C下向(*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(70 g, 199.3 mmol)於 DCM (500 mL)中之溶液中添加(3*S*)-1,2-二噁烷-3-甲酸甲基酯雙(三氟乙酸)鹽(111.28 g, 298.96 mmol)、NMM (219.12 mL.1993.0 mmol)、EDCI (76.41 g, 398.6 mmol)及 HOBt (5.39 g, 39.89 mmol)。使所得溶液升溫至室溫且攪拌 1 h。接著用 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(88.1 g, 93%產率)。$C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：477.08；實驗值：477.1。

*步驟 3*：(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成

【1080】 在室溫下向 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60 g, 134.7 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(51.31 g, 202.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (9.86 g, 13.48 mmol)及 KOAc (26.44 g, 269.4 mmol)。接著將反應混合物加熱至 90°C且攪拌 2 h。接著使反應溶液冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAc/石油醚)進行純化得到期望產物(60.6 g, 94%產率)。$C_{29}H_{41}BN_2O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：493.32；實驗值：493.3。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1081】 在室溫下向(*S*)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30 g, 60.9 mmol)於甲苯(600 mL)、二噁烷(200 mL)及 $H_2O$ (200 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-

((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(43.62 g, 91.4 mmol)、$K_3PO_4$ (32.23 g, 152.3 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (8.91 g, 12.18 mmol)。將所得溶液加熱至 70°C且攪拌隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫，且用 $H_2O$ (200 mL)淬滅。用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取所得混合物，且使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→90% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(39.7 g, 85%產率)。$C_{40}H_{54}N_6O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：763.39；實驗值：763.3。

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

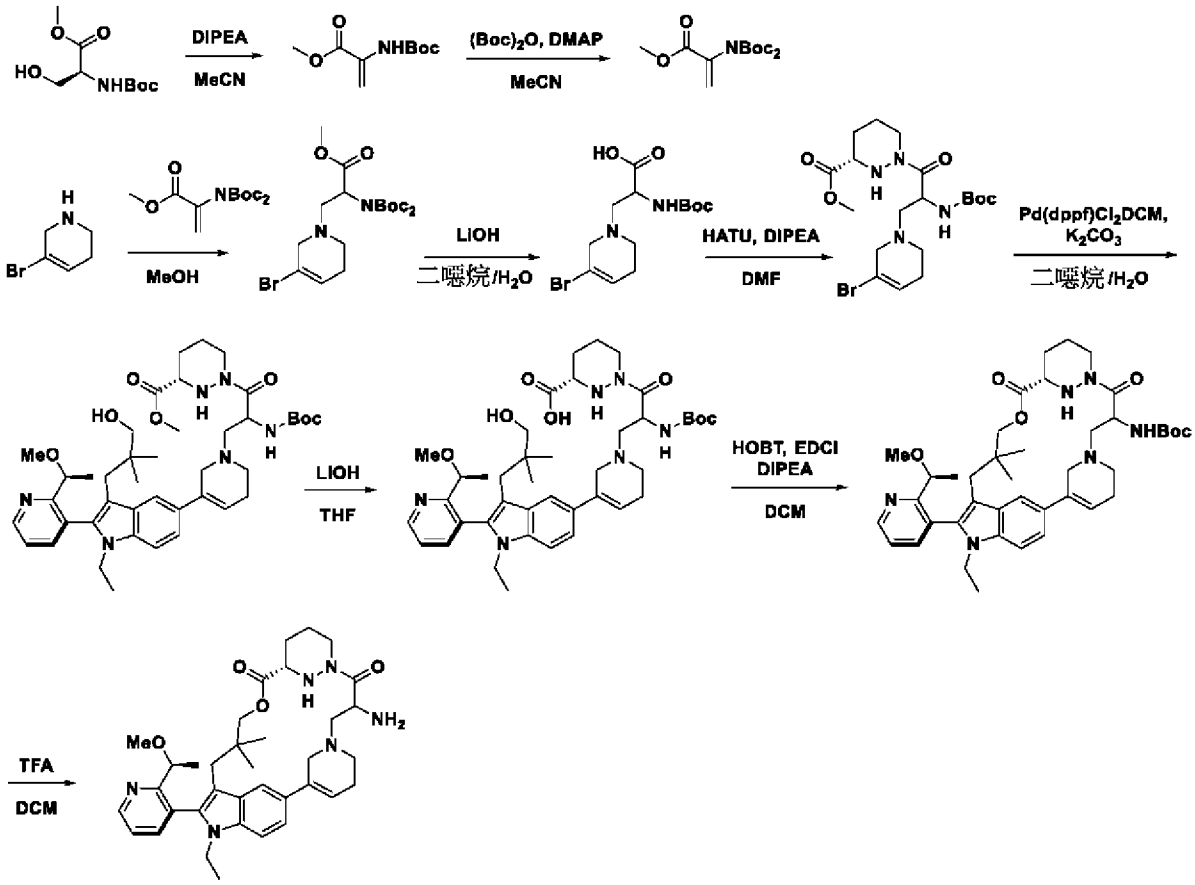
【1082】　在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(39.7 g, 52.0 mmol)於 THF (400 mL)及 $H_2O$ (100 mL)中之溶液中添加 $LiOH●H_2O$ (3.74 g, 156.2 mmol)。將所得混合物攪拌 1.5 h，且接著在減壓下濃縮。利用 1 M HCl 使殘餘物酸化至 pH 6，且用 DCM (3 × 1000 mL)萃取。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到期望產物(37.9 g，粗製物)。$C_{39}H_{52}N_6O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：749.37；實驗值：749.4。

*步驟 6*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1083】　在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(37.9 g, 50.6 mmol)、HOBt (34.19 g, 253.0 mmol)及 DIPEA

(264.4 mL, 1518 mmol)於 DCM (4 L)中之溶液中添加 EDCI (271.63 g, 1416.9 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。接著用 $H_2O$ 淬滅反應混合物，且用 1 M HCl (4 × 1 L)洗滌。分離有機層且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→70% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(30 g, 81%產率)。$C_{39}H_{50}N_6O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：731.36；實驗值：731.3。

**中間體 F9. ($6^3S$)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙烯酸甲基酯之合成

【1084】 向(第三丁氧基羰基)-*L*-絲胺酸甲基酯(10 g, 45 mmol)於無水 MeCN (150 mL)中之溶液中添加 DIPEA (17 g, 137 mmol)。將反應混合物在 45°C下攪拌 2 h，得到於溶液中之產物。$C_9H_{15}NO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 201.1；實驗值：224.1。

*步驟 2*：2-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)丙烯酸甲基酯之合成

【1085】　在 0°C下向 2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙烯酸甲基酯(12 g, 60 mmol)於無水 MeCN (150 mL)中之溶液中添加 DMAP (13 g, 90 mmol)及$(Boc)_2O$ (26 g, 120 mmol)。將反應物攪拌 6 h，接著用 $H_2O$ (100 mL)淬滅且用 DCM (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(12.5 g, 65%產率)。$C_{14}H_{23}NO_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 301.2；實驗值：324.1。

*步驟 3*：2-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙酸甲基酯之合成

【1086】　在 Ar 氣氛下向 5-溴-1,2,3,6-四氫吡啶(8.0 g, 49 mmol)於 MeOH (120 mL)中之混合物中添加 2-{雙[(第三丁氧基)羰基]胺基}丙-2-烯酸甲基酯(22 g, 74 mmol)。將混合物攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(12 g, 47%產率)。$C_{19}H_{31}BrN_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 462.1；實驗值：463.1。

*步驟 4*：3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸之合成

【1087】　向 2-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙酸甲基酯(14 g, 30 mmol)於二噁烷(30 mL)及 $H_2O$ (12 mL)中之混合物中添加 LiOH (3.6 g, 151 mmol)。將混合物加熱至 35°C且攪拌 12 h，接著添加 1 M HCl 且將 pH 調整至約 3-4。用 DCM (2 × 300 mL)萃取混合物，且使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(10 g, 85%產率)。$C_{13}H_{21}BrN_2O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 348.1；實驗值：349.0。

*步驟 5*：(3*S*)-1-(3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1088】　在 Ar 氣氛下在 0°C下向 3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁

氧基羰基)胺基)丙酸(10 g, 30 mmol)、DIPEA (12 g, 93 mmol)及(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(5.4 g, 37 mmol)於 DMF (100 mL)中之混合物中添加 HATU (13 g, 34 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ 且用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取混合物。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由反相層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(9.0 g, 55%產率)。$C_{19}H_{31}BrN_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 474.1；實驗值：475.1。

*步驟 6*：(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1089】 在 Ar 氣氛下將(3*S*)-1-(3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(9.0 g, 18 mmol)、$K_2CO_3$ (4.5 g, 32 mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$.DCM (1.4 g, 2 mmol)、3-(1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(9.8 g, 20 mmol)於二噁烷(90 mL)及 $H_2O$ (10 mL)中之混合物加熱至 75°C且攪拌 2 h。添加 $H_2O$，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.0 g, 25%產率)。$C_{42}H_{60}N_6O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 760.5；實驗值：761.4。

*步驟 7*：(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1090】 在 0°C下向(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(4.1 g, 5.0 mmol)於 THF (35 mL)中之混

合物中添加 LiOH (0.60 g, 27 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1.5 h，接著添加 1 M HCl 以將 pH 調整至約 6-7，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(3.6 g, 80%產率)。$C_{41}H_{58}N_6O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 746.4；實驗值：747.4。

*步驟 8*：((6$^3$*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

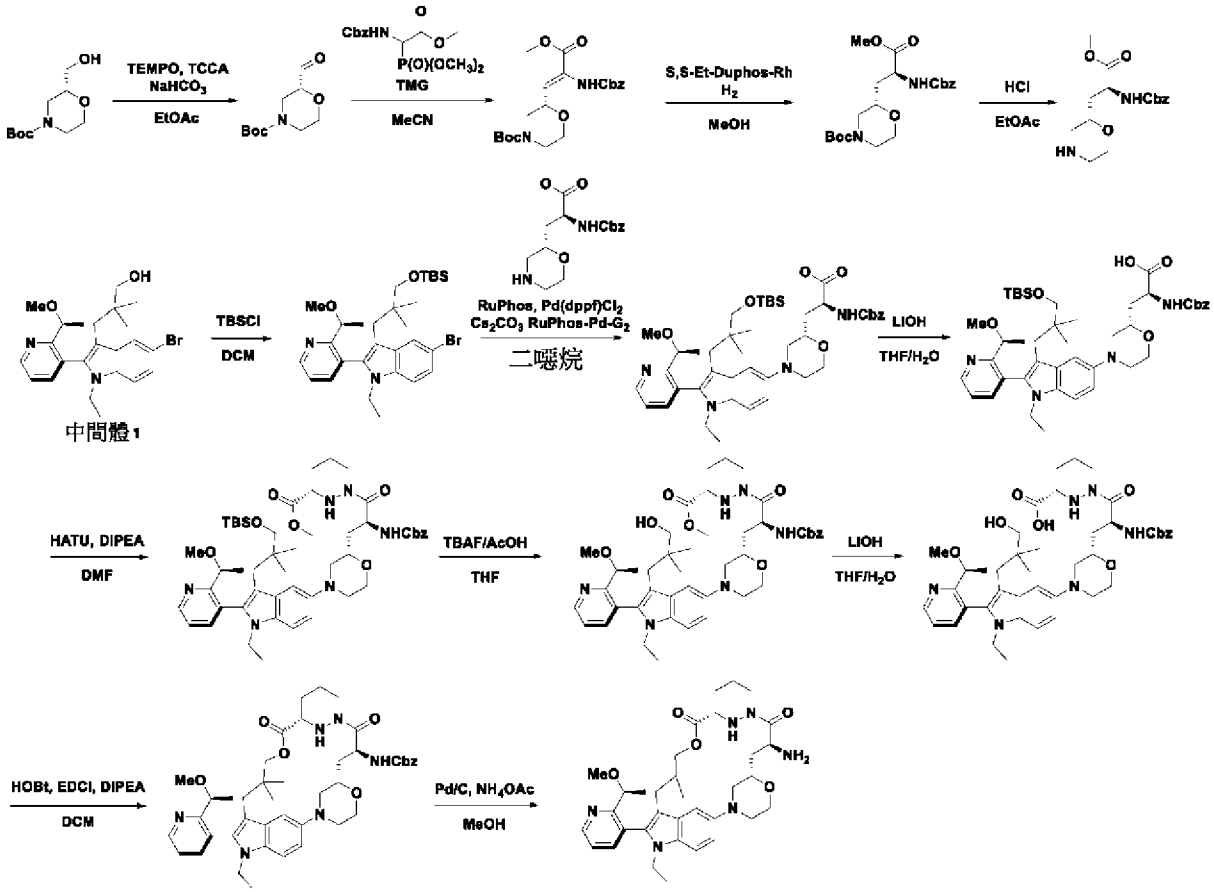
【1091】 在 Ar 氣氛下向(3*S*)-1-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(3.6 g , 5.0 mmol)及 DIPEA (24 g ,190 mmol)於 DCM (700 mL)中之混合物中添加 EDCI●HCl (28 g, 140 mmol)及 HOBt (6.5 g, 50 mmol)。將混合物加熱至 30°C且在 30°C下攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮。用 EtOAc (200 mL)稀釋殘餘物且用 $H_2O$ (2 × 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.45 g, 40%產率)。$C_{41}H_{56}N_6O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 728.4；實驗值：729.4。

*步驟 9*：(6$^3$*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1092】 在 0°C下向((6$^3$*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.20 mmol)於 DCM (1.0 mL)中之混合物中添加 TFA (0.3 mL)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮得到產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

$C_{36}H_{48}N_6O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 628.4；實驗值：629.4。

**中間體 F10. (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-胺基-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1：*(2*R*)-2-甲醯基嗎啉-4-基甲酸第三丁基酯之合成

【1093】 在室溫下向(2*R*)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基甲酸第三丁基酯(50 g, 230 mmol)於 EtOAc (1 L)中之溶液中添加 TEMPO (715 mg, 4.6 mmol)及 $NaHCO_3$ (58 g, 690 mmol)。使混合物冷卻至-50°C，接著經 30 min 逐滴添加於 EtOAc (100 mL)中之 TCCA (56 g, 241 mmol)。使反應混合物升溫至 5°C持續 2 h，接著用 10% $Na_2S_2O_3$ (200 mL)淬滅且攪拌 20 min。過濾所得混合物，且分離有機相。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取水相。將合併的有機層用 $H_2O$ (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，接著經無水 $Na_2SO_4$乾燥。將有機層在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(50 g，

粗製物)。

*步驟 2*：(*S*,*Z*)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之合成

【1094】 在 0℃-10℃下向(2*R*)-2-甲醯基嗎啉-4-基甲酸第三丁基酯(49 g, 153 mmol)及 2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲基酯(60 g, 183 mmol)於 MeCN (300 mL)中之溶液中添加四甲基胍(35 g, 306 mmol)。將反應混合物在 10℃下攪拌 30 min，接著升溫至室溫持續 2 h。用 DCM (200 mL)稀釋反應混合物，且用 10%檸檬酸(200 mL)及 10% $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)洗滌。將有機相在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析進行純化，得到呈固體之產物(36 g, 90%產率)。$C_{21}H_{28}N_2O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 420.2；實驗值：443.1

*步驟 3*：(*S*)-2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之合成

【1095】 向(*S*,*Z*)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(49 g, 0.12 mol)於 MeOH (500 mL)中之溶液中添加(*S*,*S*)-Et-DUPHOS-Rh (500 mg, 0.7 mmol)。將混合物在室溫下在 $H_2$ (60 psi)氣氛下攪拌 48 h。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析進行純化，得到呈固體之產物(44 g, 90%產率)。$C_{21}H_{30}N_2O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]計算值 422.2；實驗值：445.2。

*步驟 4*：(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙酸甲基酯之合成

【1096】 在 15℃下向(*S*)-2-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.2 g, 5.2 mmol)於 EtOAc (2 mL)中之攪拌溶液中添加 HCl/EtOAc (25 mL)。將反應物在 15℃下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(1.51 g, 90%產率)。$C_{16}H_{22}N_2O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 322.1；實驗值：323.2。

*步驟 5*：(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-

(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚之合成

【1097】　在 0℃下向 3-(5-溴-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 g, 0.22 mol)及咪唑(30.6 g, 0.45 mol)於 DCM (800 mL)中之溶液中添加於 DCM (200 mL)中之 TBSCl (50.7 g, 0.34 mol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ (3 × 300 mL)及鹽水(2 × 200 mL)洗滌所得溶液，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(138 g, 90%產率)。$C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 558.2；實驗值：559.2。

*步驟 6*：(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸甲基酯之合成

【1098】　向(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚(50 g, 89.3 mmol)於二噁烷(500 mL)中之攪拌溶液中添加(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-嗎啉-2-基]丙酸甲基酯(31.7 g, 98.2 mmol)、RuPhos (16.7 g, 35.7 mmol)、二-μ-氯雙(2-胺基-1,1-聯苯-2-基-*C*,*N*)二鈀(II) (2.8 g, 4.4 mmol)及碳酸銫(96 g, 295 mmol)，之後在 $N_2$ 氣氛下在 105℃下添加 RuPhos-Pd-G2 (3.5 g, 4.4 mmol)。將反應混合物在 $N_2$ 氣氛下在 105℃下攪拌 6 h。過濾所得混合物，且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(55 g, 73%產率)。$C_{45}H_{64}N_4O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 800.5；實驗值：801.5。

*步驟 7*：(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸之合成

【1099】　在室溫下向(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁

基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸甲基酯(10 g, 12 mmol)於 THF (270 mL)中之溶液中添加於 $H_2O$ (45 mL)中之 LiOH (1.3 g, 31 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h，接著在 0°C-5°C下用 1 N HCl 處理以將 pH 調整至 4-5。用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。接著將有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(9.5 g, 97%產率)。$C_{44}H_{62}N_4O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 786.4；實驗值：787.4。

*步驟 8*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1100】　向(2*S*)-2-{[(苄基氧基)羰基]胺基}-3-[(2*S*)-4-(3-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)嗎啉-2-基]丙酸(10 g, 12.7 mmol)於 DMF (150 mL)中之攪拌溶液中添加(*S*)-六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2 g, 14 mmol)，接著冷卻至 0°C，添加 DIPEA (32.8 g, 254 mmol)，之後在 0°C-5°C下添加 HATU (9.7 g, 25.4 mmol)。將反應混合物在 0°C-5°C下攪拌 1 h。用 EtOAc (500 mL)及 $H_2O$ (200 mL)稀釋所得混合物。分離有機層且用 $H_2O$ (2 × 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾溶液並在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。$C_{50}H_{72}N_6O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 912.5；實驗值：913.4。

*步驟 9*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1101】　在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-

基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯(8.5 g, 9 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1 M於THF中，180 mL, 180 mmol)與AcOH (11 g, 200 mmol)之混合物。將反應混合物在75°C下攪拌3 h。用EtOAc (150 mL)稀釋所得混合物且用$H_2O$ (6 × 20 mL)洗滌。將有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(7.4 g, 100%產率)。$C_{44}H_{58}N_6O_8$之LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值799.4；實驗值：798.4。

*步驟10*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸之合成

【1102】　向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸甲基酯(8 g, 10 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中添加於 $H_2O$ (30 mL)中之LiOH (600 mg, 25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，接著在0°C-5°C下用1 N HCl處理以將pH調整至4-5，且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(8 g，粗製物)。$C_{43}H_{56}N_6O_8$之LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值784.4；實驗值：785.4。

*步驟11*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-噠嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯之合成

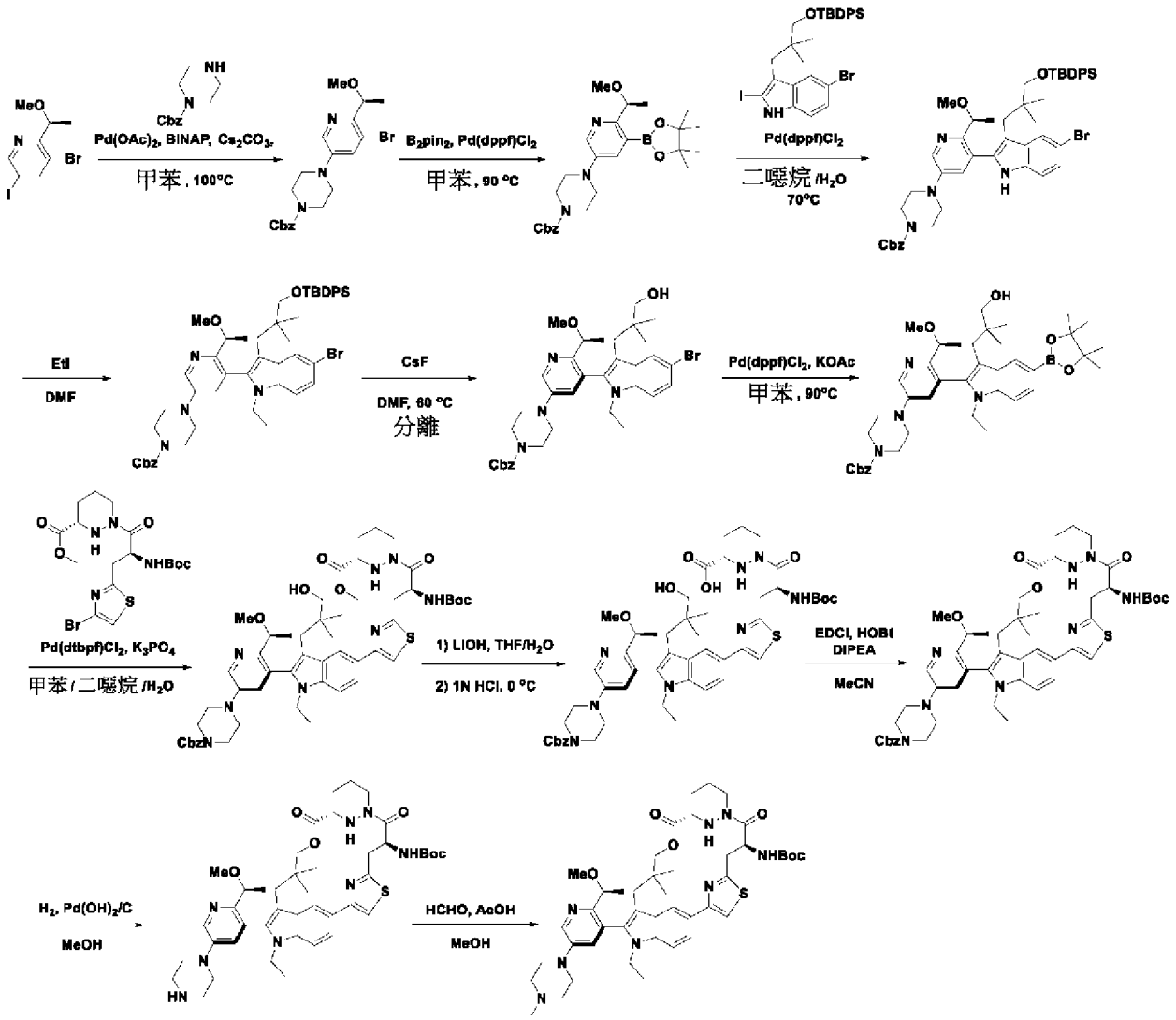
【1103】　在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫噠嗪-3-甲酸(8 g, 10.2 mmol)及 DIPEA (59 g, 459 mmol)於DCM (800 mL)中之攪拌溶液中添加EDCI (88 g, 458 mmol)及HOBt (27.6 g, 204 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。在減壓下濃縮所得混合物，且

藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之產物(5 g, 66%產率)；$C_{43}H_{54}N_6O_7$之LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 766.4；實驗值：767.4。

*步驟 12*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1104】 在 $H_2$ 氣氛下在室溫下向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯(400 mg, 0.5 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (200 mg)及乙酸銨(834 mg, 16 mmol)，且將混合物攪拌 2 h。過濾所得混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於 DCM (20 mL)中且用 $H_2O$ (5 mL × 2)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(320 mg, 97%產率)。$C_{35}H_{48}N_6O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 632.4；實驗值：633.3。

**中間體 F11. (($6^3S$,4*S*,*Z*)-11-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成**




*步驟 1*：(*S*)-4-(5-溴-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1105】　向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3 L 3 頸圓底燒瓶中置入 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶(147 g, 429.8 mmol)、六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(94.69 g, 429.8 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (4.83 g, 21.4 mmol)、BINAP (5.35 g, 8.6 mmol)、$Cs_2CO_3$ (350.14 g, 1074.6 mmol)、甲苯(1 L)。將所得溶液於油浴中在 100°C下攪拌隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈固體之產物(135 g, 65%產率)。$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 433.1；實驗值：434.1。

*步驟 2*：(*S*)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1106】 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 3 頸圓底燒瓶中置入 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(135 g, 310.8 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(86.82 g, 341.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (22.74 g, 31.0 mmol)、KOAc (76.26 g, 777.5 mmol)、甲苯(1 L)。將所得溶液於油浴中在 90°C下攪拌 2 天。使反應混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由中性氧化鋁管柱層析(30% EtOAC//己烷)純化殘餘物，得到呈固體之產物(167 g，粗製物)。$C_{26}H_{36}BN_3O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 481.3；實驗值：482.1。

*步驟 3*：(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1107】 向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 3 頸圓底燒瓶中置入(*S*)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(167 g, 346.9 mmol)、5-溴-3-[3-[(第三丁基二苯基矽基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1*H*-吲哚(224.27 g, 346.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25.38 g, 34.6 mmol)、二噁烷(600 mL)、$H_2O$ (200 mL)、$K_3PO_4$ (184.09 g, 867.2 mmol)、甲苯(200 mL)。將所得溶液於油浴中在 70°C下攪拌隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈固體之產物(146 g, 48%產率)。$C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 872.3；實驗值：873.3。

*步驟 4*：(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1108】 在 $N_2$ 氣氛下在 0°C下向(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(146 g, 167.0 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (163.28 g, 501.1 mmol)於 DMF (1200 mL)中之攪拌混合物中分多次添加碘乙烷(52.11 g, 334.0 mmol)。將最終反應混合物在

室溫下攪拌 12 h。用 EtOAc (1 L)稀釋所得混合物，且用鹽水(3 × 1.5 L)洗滌。使有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(143 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。$C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 900.4；實驗值：901.4。

*步驟 5*：(*S*)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1109】　向(*S*)-4-(5-(5-溴-3-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(143 g, 158.5 mmol)於 DMF (1250 mL)中之攪拌混合物中添加 CsF (72.24 g, 475.5 mmol)。接著將反應混合物在 $N_2$ 氣氛下在 60°C下攪拌 2 天。用 EtOAc (1 L)稀釋所得混合物，且用鹽水(3 × 1 L)洗滌。接著在減壓下濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到兩種阻轉異構物 **A** (38 g, 36%產率)及 **B** (34 g, 34%產率)，二者均呈固體。$C_{35}H_{43}BrN_4O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 663.2；實驗值：662.2。

*步驟 6*：(*S*)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1110】　向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 500-mL 3 頸圓底燒瓶中置入(*S*)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(14 g, 21.1 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(5.89 g, 23.21 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.54 g, 2.1 mmol)、KOAc (5.18 g, 52.7 mmol)、甲苯(150 mL)。將所得溶液於油浴中在 90°C下攪拌 5 h。使反應混合物冷卻至室溫，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(30% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(12 g, 76%產率)。$C_{41}H_{55}BN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 710.4；實驗值：

711.3。

*步驟 7*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1111】　向用氬氣惰性氣氛吹掃並維持之 250-mL 圓底燒瓶中置入(*S*)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(10.8 g, 15.2 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(7.98 g, 16.7 mmol)、Pd(dtbpf)$Cl_2$ (0.99 g, 1.52 mmol)、$K_3PO_4$ (8.06 g, 37.9 mmol)、甲苯(60 mL)、二噁烷(20 mL)、$H_2O$ (20 mL)。將所得溶液於油浴中在 70°C下攪拌 3 h。使反應混合物冷卻至室溫。用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取所得溶液且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/己烷)純化殘餘物。在減壓下去除溶劑，得到呈固體之產物(8 g, 51%產率)。$C_{52}H_{68}N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 980.5；實驗值：980.9。

*步驟 8*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1112】　在 $N_2$ 氣氛下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(12 g, 12.23 mmol)於 THF (100 mL)/$H_2O$ (100 mL)中之攪拌混合物中添加 LiOH (2.45 g, 61.1 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下去除 THF。在 0°C下利用 1 N HCl 將水相之 pH 酸化至 5。用 DCM (3 × 100 mL)萃取水層。將有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(10 g, 85%產率)。$C_{51}H_{66}N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI)

*m/z* [M + H]計算值 966.5；實驗值：967.0。

*步驟 9*：4-(5-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-1$^2$-基)-6-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯之合成

【1113】　向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 3-L 圓底燒瓶中置入(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(18 g, 18.61 mmol)、MeCN (1.8 L)、DIPEA (96.21 g, 744.4 mmol)、EDCI (107.03 g, 558.3 mmol)及 HOBt (25.15 g, 186.1 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮。用 DCM (1 L)稀釋所得溶液，且用 1 M HCl (3 × 1 L)及 $H_2O$ (3 × 1 L)洗滌。接著將有機層在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)進行純化，得到呈固體之產物(10.4 g, 55%產率)。$C_{51}H_{64}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 948.5；實驗值：949.3。

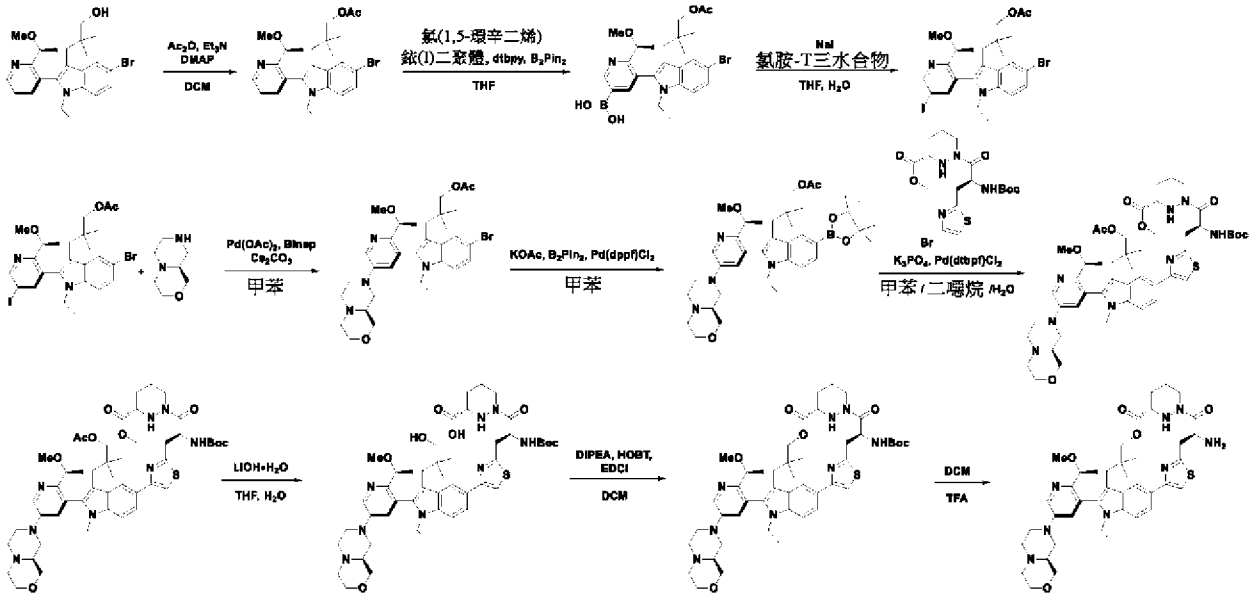
*步驟 10*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1*1*-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1114】　向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 250-mL 圓底燒瓶中置入 4-(5-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-1$^2$-基)-6-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸苄基酯(10.40 g, 10.9 mmol)、$Pd(OH)_2$/C (5 g, 46.9 mmol)、MeOH (100 mL)。將所得溶液在 2 atm $H_2$ 氣氛下在室溫下攪拌 3 h。將固體過濾出，且用 MeOH (3 × 100 mL)洗滌濾餅。將合併的有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(8.5 g, 90%產率)。$C_{43}H_{58}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 814.4；實驗值：815.3。

*步驟 11*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1115】 向用氮氣惰性氣氛吹掃並維持之 1000-mL 圓底燒瓶中置入((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.5 g, 10.4 mmol)、MeOH (100 mL)、AcOH (1.88 g, 31.2 mmol)。將溶液攪拌 15 min，且接著在室溫下添加 HCHO (1.88 g, 23.15 mmol, 37%水溶液)及 $NaBH_3CN$ (788 mg, 12.5 mmol)。將所得溶液攪拌 3 h。接著用 $H_2O$ (100 mL)淬滅混合物，且在減壓下濃縮以去除 MeOH。用 DCM (300 mL)稀釋所得溶液，且用 $H_2O$ (3 × 100 mL)洗滌。將溶液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(8.2 g, 90%產率)。$C_{44}H_{60}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 828.4；實驗值：829.3。

**中間體 F12：(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**



*步驟 1*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1116】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100 g, 224.517 mmol)及 $Et_3N$ (45.44 g, 449.034 mmol)於 DCM (1 L)中之攪拌溶液中分多次添加 DMAP (2.74 g, 22.452 mmol)及 $Ac_2O$ (27.50 g, 269.420 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 h。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 EtOAc (1000 mL)稀釋。將所得混合物用 1 M HCl (500 mL)洗滌，接著用飽和 $NaHCO_3$ (500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由與石油醚(500 mL)一起研磨純化殘餘物，得到呈白色固體之產物(93.3 g, 85%產率)。$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：487.16；實驗值：489.2

*步驟 2*：(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸之合成

【1117】 在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(93.3 g, 191.409 mmol)及 $B_2PIN_2$ (72.91 g, 287.113 mmol)於 THF (370 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 dtbpy (7.71 g, 28.711 mmol)及氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體(6.43 g, 9.570 mmol)。將所得混合物在 75°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈油狀物之產物(190 g，粗製物)。LCMS(ESI) *m/z* [M + H]；$C_{25}H_{32}BBrN_2O_5$ 計算值：531.17；實驗值：533.3

*步驟 3*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1118】 在空氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(110 g, 207.059 mmol)及氯胺-T 三水合物(349.96 g, 1242.354 mmol)於 THF (550 mL)中之攪拌溶液中分多

次添加 NaI (186.22 g, 1242.354 mmol)於 $H_2O$ (225 mL)中之溶液。將所得混合物在氬氣氣氛下在 50°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 $CHCl_3$ (500 mL)洗滌。過濾所得混合物，用 $CHCl_3$ (3 × 250 mL)洗滌濾餅。用 $CHCl_3$ (3 × 500 mL)萃取濾液。將合併的有機層用 $Na_2S_2O_3$ (500 mL)洗滌，用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(18% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(24 g, 18%產率)。LCMS (ESI) m/z [M + H]；$C_{25}H_{30}BrIN_2O_3$ 之计算值：613.06；實驗值：614.7

*步驟 4*：乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1119】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9 g, 14.674 mmol)、(*S*)-八氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(2.469 g, 17.609 mmol)、$Cs_2CO_3$ (11.953 g, 36.685 mmol)及 BINAP (456.9 mg, 0.734 mmol)於甲苯(63 mL)中之攪拌溶液中添加 $Pd(OAc)_2$ (329.44 mg, 1.467 mmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 6 h。過濾後，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6.9 g, 75%產率)。$C_{32}H_{43}BrN_4O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]计算值：627.25；實驗值：627.4。

*步驟 5*：乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1120】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(3.2 g, 5.115 mmol)、KOAc (1.51 g, 15.345 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(2.60 g, 10.230 mmol)於甲苯(48

mL)中之攪拌溶液中分多次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.37 g, 0.512 mmol)。將所得混合物在 90°C下攪拌 1.5 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(3.0 g, 88%產率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：675.43；實驗值：675.1

*步驟 6：*(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1121】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5 g, 7.433 mmol)及 $K_3PO_4$ (4.26 g, 20.067 mmol)於甲苯(54 mL)中之攪拌混合物中添加二噁烷(17.82 mL, 210.307 mmol)及 $H_2O$ (17.82 mL)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。用 EtOAc (200 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.6 g, 66%產率)。$C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：945.49；實驗值：945.7

*步驟 7：*(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1122】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲

基酯(6 g, 6.361 mmol)於 THF (43 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (573.92 mg, 13.677 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。利用 HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(4 g，粗製物)。$C_{45}H_{60}N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]计算值：889.43；實驗值：889.7

*步驟 8*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

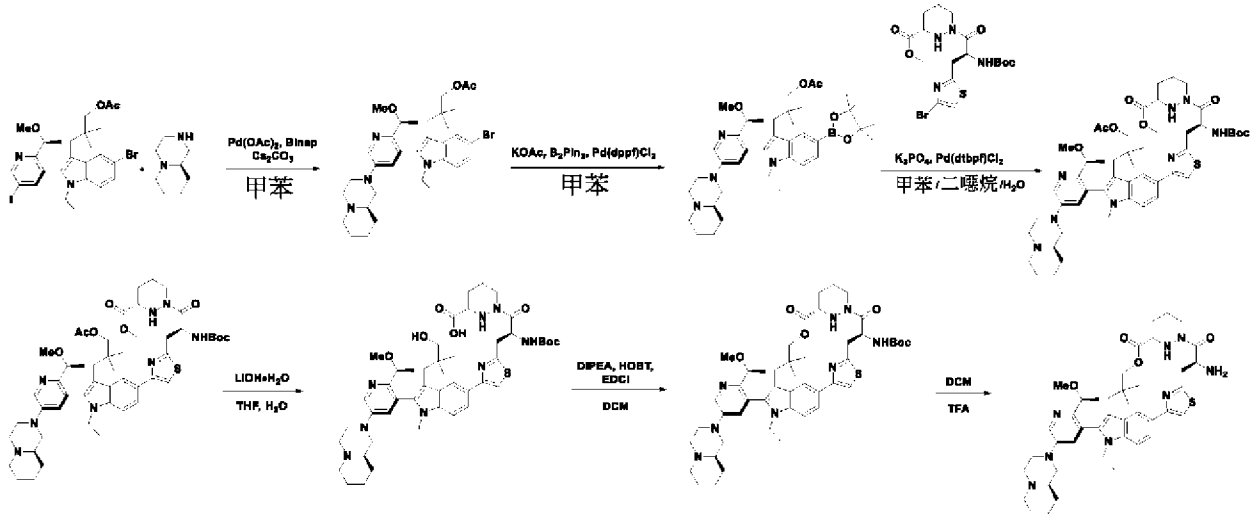
【1123】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(4 g, 4.51 mmol)、HOBt (6.09 g, 45.09 mmol)及 DIPEA (23.31 g, 180.36 mmol)於 DCM (200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DCM (200 mL)中之 EDCI (25.93 g, 135.27 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮。在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅反應物，且用 EtOAc (500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.0 g, 52%產率)。$C_{46}H_{62}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]计算值：870.4；實驗值：871.8

*步驟 9*：(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1124】 在氬氣氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并

[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(316 mg, 0.345 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 80 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。粗產物混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{41}H_{54}N_8O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：771.4；實驗值：771.6

**中間體 F13：($6^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1125】　在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9 g, 14.674 mmol)、(*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪(2.469 g, 17.609 mmol)、$Cs_2CO_3$ (11.9523 g, 36.685 mmol)及 BINAP (456.85 mg, 0.734 mmol)於甲苯(63 mL)中之攪拌溶液中分多次添加

Pd(OAc)2 (329.44 mg, 1.467 mmol)。將所得混合物在 100°C下攪拌 6 h，接著過濾該混合物，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6 g, 65%產率)。$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：625.28；實驗值：627.4。

*步驟 2*：乙酸 3-(1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1126】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(3.2 g, 5.115 mmol)、KOAc (1.51 g, 15.345 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(2.60 g, 10.230 mmol)於甲苯(48 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.37 g, 0.512 mmol)。將所得混合物在 90°C下攪拌 1.5 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮且藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)進行純化，得到呈固體之產物(3.1 g, 81%產率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：673.45；實驗值：673.4

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1127】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5 g, 7.433 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(3.89 g, 8.176 mmol)及 $K_3PO_4$ (4.26 g, 20.067 mmol)於甲苯(54 mL)、二噁烷(18 mL)及 $H_2O$

(18 mL)中之攪拌混合物中添加 Pd(dtbpf)$Cl_2$ (969 mg, 1.486 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。過濾該混合物，用 EtOAc (100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，且用 EtOAc (200 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6.8 g, 83%產率)。$C_{50}H_{70}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：943.51；實驗值：943.4

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1128】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(6 g, 6.361 mmol)於 THF (43 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 LiOH●$H_2O$ (573.92 mg, 13.677 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。利用 HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6。用 EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(4 g，粗製物)。$C_{47}H_{66}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：887.49；實驗值：887.6

*步驟 5*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

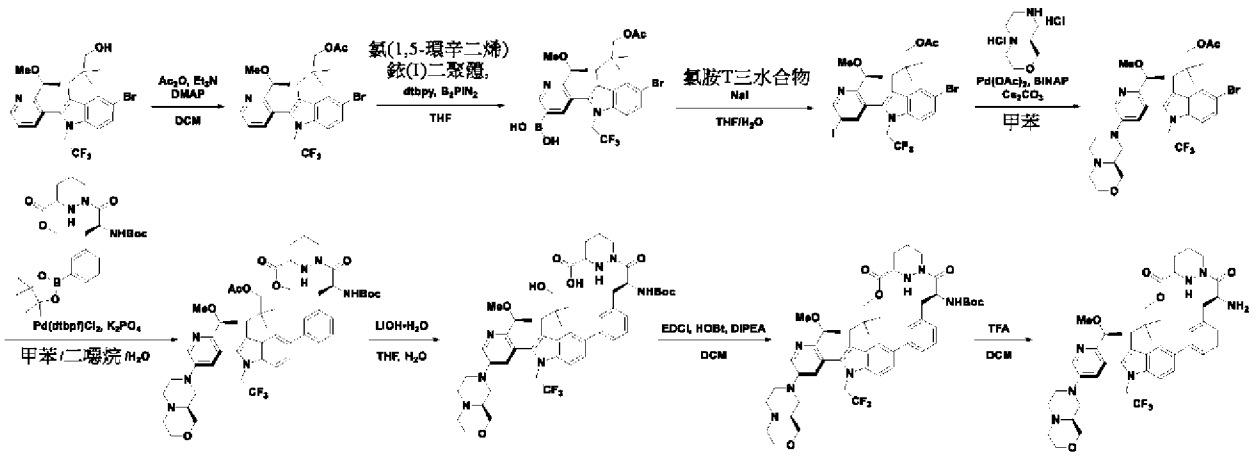
【1129】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶

并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(4 g, 4.509 mmol)、HOBt (6.09 g, 45.090 mmol)及 DIPEA (23.31 g, 180.360 mmol)於 DCM (200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DCM (200 mL)中之 EDCI (25.93 g, 135.270 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。在減壓下濃縮所得混合物且在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅，並用 EtOAc (500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.0 g, 49%產率)。$C_{47}H_{64}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：869.47；實驗值：869.8

*步驟 6：*($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1130】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 1.035 mmol)於 DCM (9 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH=8，且用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(800 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{42}H_{56}N_8O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：769.42；實驗值：769.5

**中間體 F14：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1131】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60 g, 0.12 mol)及 $Et_3N$ (24.33 g, 0.24 mol)於 DCM (600 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DMAP (1.46 g, 0.012 mol)及乙酸酐(14.7 g, 144 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物，且用 HCl (500 mL)洗滌。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(500 mL)洗滌所得混合物。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(59.6 g, 92%產率)。$C_{25}H_{28}BrF_3N_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：541.13；實驗值：543.2

*步驟 2*：(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸之合成

【1132】　在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(55.1 g, 101.771 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(38.77 g, 152.656 mmol)於 THF (40 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 dtbpy (4.10 g, 15.266 mmol)及氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體(3.42 g, 5.089 mmol)。將所得混合物在 75°C下攪拌 5 h。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈油狀物之產物(102.4 g，粗製物)。

$C_{25}H_{29}BBrF_3N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：585.14；實驗值：585.2

*步驟 3*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1133】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(51.2 g, 87.487 mmol)及氯[(4-甲基苯)磺醯基]氮烷化鈉(197 g, 699.896 mmol)於 THF (258 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 $H_2O$ (129 mL)中之 NaI (104.91 g, 699.896 mmol)。將所得混合物在 55°C下攪拌 16 h。在減壓下濃縮所得混合物，且用 $CH_3Cl$ (2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(15.3 g, 26%產率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：666.0；實驗值：667.3

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1134】 在氬氣氣氛下在室溫下向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2.70 g, 4.046 mmol)及(*S*)-八氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪二鹽酸鹽(1.044 g, 4.855 mmol)於甲苯(18.9 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 $Cs_2CO_3$ (5932.38 mg, 18.207 mmol)及 BINAP (125.97 mg, 0.202 mmol)。向上述混合物中分多次添加 $Pd(OAc)_2$ (90.84 mg, 0.405 mmol)。將所得混合物在 90°C下再攪拌 16 h。使混合物冷卻至室溫，接著過濾，用 EtOAc (2 × 20 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.3 g, 83%產率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：681.23；實驗值：681.4

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1135】 在空氣氣氛下在室溫下向 250 mL 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2.33 g, 4.512 mmol)及 $K_3PO_4$ (1.59 g, 7.490 mmol)。在室溫下向 $H_2O$ (8.20 mL)及二噁烷(8.20 mL)於甲苯中之攪拌混合物中分多次添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0.29 g, 0.451 mmol)。將所得混合物在 65°C 下攪拌 3 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (2 × 100 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3%→4% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.7 g, 90%產率)。$C_{52}H_{68}F_3N_7O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：991.5；實驗值：992.7

*步驟 6*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1136】 在室溫下向 100 mL 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(3 g, 3.024 mmol)及 THF (30 mL)。之後在 0°C下分多次添加於 $H_2O$ (12.7 mL)中之 LiOH (0.30 g, 12.701 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。利用 1 N HCl 將混合物酸化至 pH 5。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$

乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(2.7 g，粗製物)。$C_{49}H_{64}F_3N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：936.48；實驗值：936.7

*步驟 7*：((6$^3$*S*,4*S*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

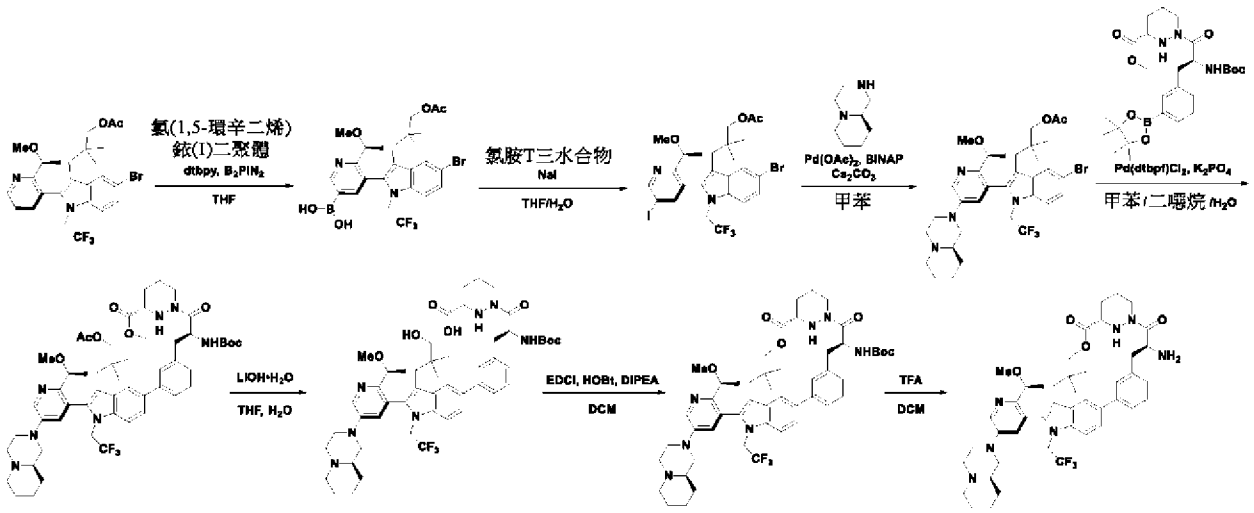
【1137】 在室溫下向 2 L 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(3.12 g, 3.333 mmol)及 DCM (624 mL)。在 0°C下向上述混合物中分多次添加 DIPEA (17.23 g, 133.320 mmol)及 HOBt (4.50 g, 33.330 mmol)。將所得混合物再攪拌 30 min。在室溫下經 16 h 向上述混合物中分多次添加 EDCI (19.17 g, 99.990 mmol)。在減壓下濃縮所得混合物。在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3%→4% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(3 g, 98%產率)。$C_{49}H_{62}F_3N_7O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：918.47；實驗值：918.8

*步驟 8*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1138】 在氬氣氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(930 mg, 1.013 mmol)於 DCM (15 mL)中之

攪拌溶液中逐滴添加溶解於 DCM (5 mL)中之 TFA (5 mL, 67.315 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物鹼化至 pH 8。用 DCM 萃取所得混合物，將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(880 mg，粗製物)。$C_{44}H_{54}F_3N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：818.42；實驗值：818.6

**中間體 F15：(6³*S*,4*S*)-4-胺基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸之合成

【1139】 在室溫下向 100 mL 3 頸圓底燒瓶中添加乙酸 3-(5-溴-2-{2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10 g, 18.470 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(8.44 g, 33.25 mmol)及 dtbpy (0.89 g, 3.325 mmol)。向上述混合物中添加氯(1,5-環辛二烯)銥(I)二聚體(0.74 g, 1.108 mmol)及 THF (40 mL)。將所得混合物在 80°C 下再攪拌 16 h。在減壓下濃縮所得混合物。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{25}H_{29}BBrF_3N_2O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：585.14；實驗

值：585.0

*步驟 2*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1140】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(17.9 g, 30.586 mmol)於 THF (89.5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 $H_2O$ (44.75 mL)中之氯[(4-甲基苯)磺醯基]氮烷化鈉(68.93 g, 244.688 mmol)及 NaI (36.68 g, 244.688 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌 20 min，接著加熱至 50°C持續 16 h。在減壓下濃縮所得混合物，且用 $CHCl_3$ (300 mL)洗滌。過濾後，用 $CHCl_3$ (3 × 100 mL)洗滌濾餅。用 $CHCl_3$ (3 × 200 mL)萃取濾液。將合併的有機層用 $Na_2S_2O_3$ (300 mL)及鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(16% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6.6 g, 32%產率)。$C_{25}H_{27}BrF_3IN_2O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：667.03；實驗值：668.7

*步驟 3*：乙酸 3-(5-溴-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1141】 向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.4 g, 2.098 mmol)及(*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪(353.04 mg, 2.518 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌混合物中添加 $Cs_2CO_3$ (3076.05 mg, 9.441 mmol)、BINAP (65.32 mg, 0.105 mmol)及 $Pd(OAc)_2$ (47.10 mg, 0.210 mmol)。將所得混合物在氬氣氣氛下在 90°C下攪拌隔夜。用 $H_2O$ (100 mL)淬滅反應物。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(1 g, 49%產率)。

$C_{33}H_{42}BrF_3N_4O_3$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：679.25；實驗值：679.5

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1142】　向乙酸 3-(5-溴-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1 g, 1.471 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(913.62 mg, 1.765 mmol)於甲苯(9 mL)中之攪拌混合物中添加二噁烷(6 mL)、$H_2O$ (3 mL)、$K_3PO_4$ (780.82 mg, 3.678 mmol)及 Pd(dtbpf)$Cl_2$ (95.90 mg, 0.147 mmol)，將所得混合物在氮氣氣氛下在 70°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.2 g, 74%產率)。$C_{53}H_{70}F_3N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：990.53；實驗值：990.8

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1143】　在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.2 g, 1.212 mmol)及 LiOH (252 mg, 10.523 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 $H_2O$ (6 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌隔夜。利用 1 N HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 7。用 DCM (3 × 30 mL)萃取水層。將合併的有機層

用 $H_2O$ (30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.2 g, 84%產率)。$C_{50}H_{66}F_3N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：934.51；實驗值：935.0

*步驟 6*：((6$^3$*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

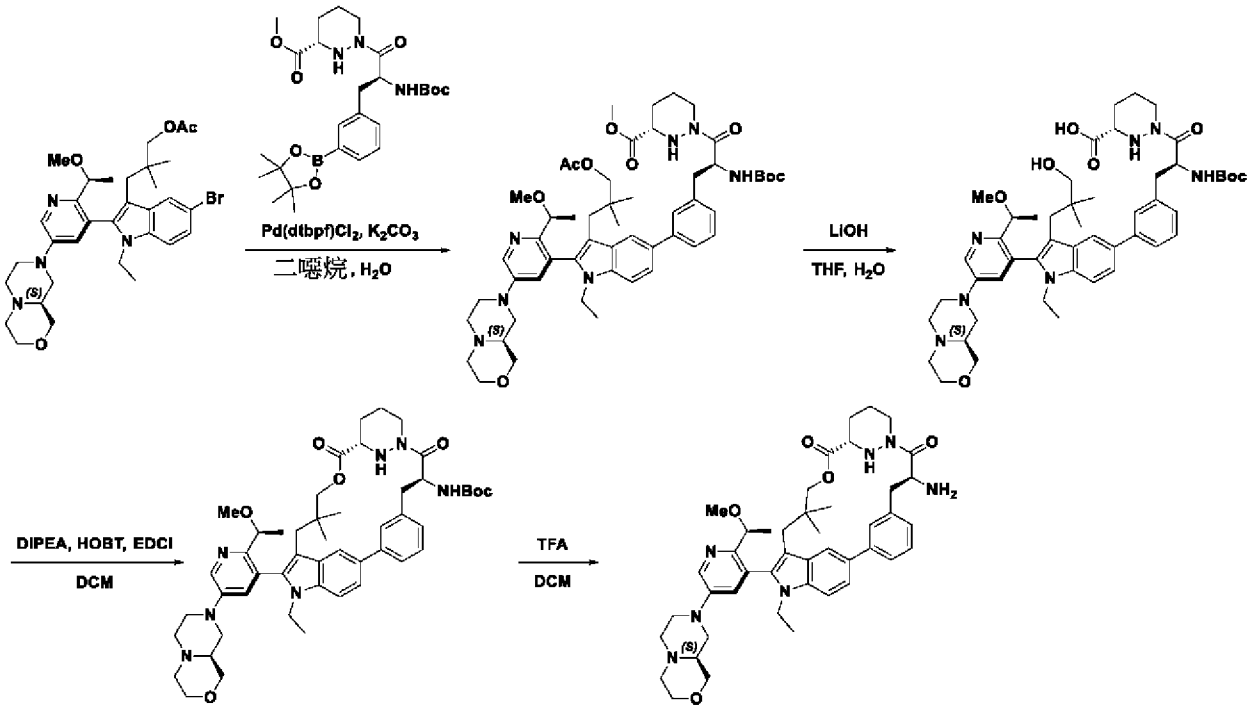
【1144】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.2 g, 1.285 mmol)及 DIPEA (7.83 mL, 44.975 mmol)於 DCM (100 mL)中之攪拌混合物中分多次添加 HOBt (0.87 g, 6.425 mmol)及 EDCI●HCl (5.58 g, 35.980 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌隔夜。用 DCM (30 mL)稀釋該混合物。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(850 mg, 65%產率)。$C_{50}H_{64}F_3N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：916.49；實驗值：917.0

*步驟 7*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1145】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1000 mg, 1.092 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌混合物中添

加 TFA (4 mL)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮所得混合物。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 30 mL) 萃取水層。使合併的有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(800 mg, 80%產率)。$C_{45}H_{56}F_3N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：816.44，實驗值：816.6

**中間體 F16：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1146】 在氬氣氣氛下在室溫下向 500 mL 3 頸圓底燒瓶中添加乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(14.2 g, 22.625 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫

嗒嗪-3-甲酸甲基酯(17.56 g, 33.938 mmol)、$H_2O$ (30 mL)、二噁烷(150 mL)、Pd(dtbpf)$Cl_2$ (1.47 g, 2.263 mmol)。將所得混合物在 65°C下攪拌 3 h，且接著冷卻至室溫。過濾該混合物，用 EtOAc (2 × 200 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，且接著用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 250 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3%→4% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(17.2 g, 81%產率)。$C_{52}H_{71}N_7O_9$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：938.54；實驗值：938.8

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1147】　在室溫下向 250 mL 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(17.2 g, 18.33 mmol)及 THF (175 mL)。在 0°C下向 LiOH (1.88 g, 78.343 mmol)於 $H_2O$ (78.34 mL, 4348.526 mmol)中之攪拌混合物中分多次。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h。利用 1 N HCl 將混合物酸化至 pH 5。用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗製混合物(17 g，粗製物)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{49}H_{67}N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：882.51；實驗值：882.8

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-11*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

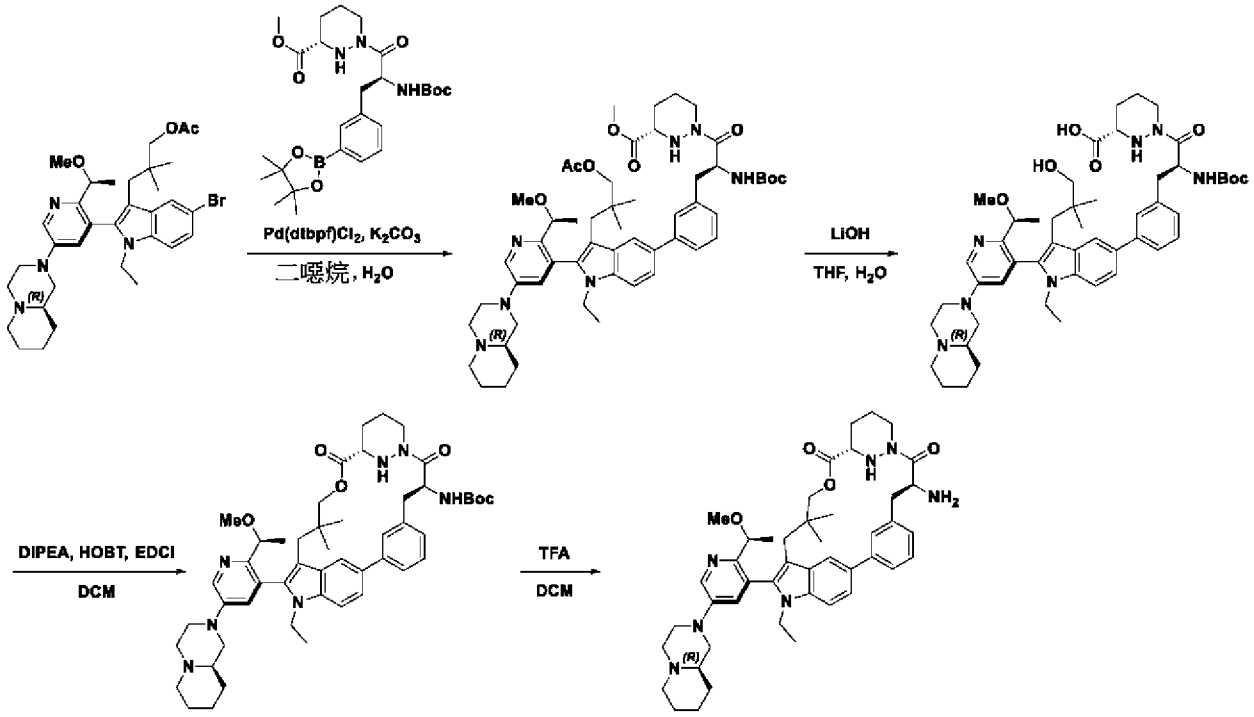
【1148】 在室溫下向 5 L 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(16.8 g, 19.045 mmol)及 DCM (2.52 L)。在 0°C下向上述混合物中分多次添加 DIPEA (98.46 g, 761.800 mmol)及 HOBt (25.73 g, 190.450 mmol)。將所得混合物在 0°C下再攪拌 30 min。之後在 0°C下分多次添加 EDCI (109.53 g, 571.350 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h，接著在減壓下濃縮。在 0°C下用冷 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠管柱層析(3%→4% MeOH/DCM)進行純化，得到呈固體之產物(13.4 g, 81%產率)。$C_{49}H_{65}N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：864.50；實驗值：864.8

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1149】 向 100 mL 圓底燒瓶中添加(($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.347 mmol)及 DCM (3 mL)，在 0°C下向上述溶液中添加 TFA (1.5 mL)。1 h 後，利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 9。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(242 mg，粗製物)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{44}H_{57}N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：764.45；實驗值：764.4

**中間體 F17：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡**

**啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1150】　在室溫下向 40 mL 小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2 g, 3.196 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.98 g, 3.836 mmol)及 $H_2O$ (5 mL)。向上述混合物中分多次添加 $K_2CO_3$ (883 mg, 6.392 mmol)及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (208 mg, 0.32 mmol)。將所得混合物在 65°C下再攪拌 4 h，接著過濾，且用 EtOAc (2 × 200 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (50% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.11 g, 70%產率)。

$C_{53}H_{73}N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：936.56；實驗值：936.7

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1151】 在室溫下向 100 mL 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2.1 g, 2.245 mmol)及 THF (21 mL)。在 0°C下向上述混合物中分多次添加於 $H_2O$ (7 mL)中之 $LiOH●H_2O$ (283 mg, 6.735 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。利用 1 N HCl 將混合物酸化至 pH 5。用 EtOAc (3 × 150 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(1.8 g，粗製物)。$C_{50}H_{69}N_7O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：880.53；實驗值：880.8

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

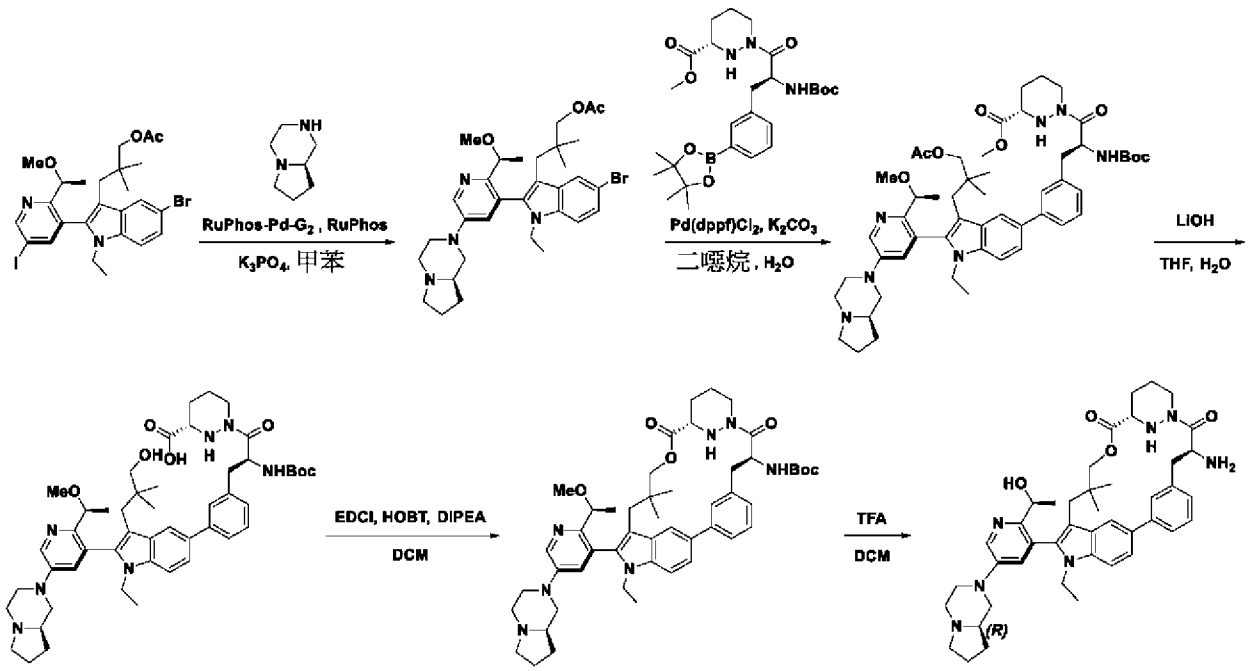
【1152】 在室溫下向 2 L 3 頸圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.8 g, 2.09 mmol)及 DCM (360 mL)，之後在 0°C下分多次添加 DIPEA (24.28 mL, 139.394 mmol)及 HOBt (4.71 g, 34.857 mmol)。將所得混合物在 0°C下再攪拌 30 min。在 0°C下經 5 min 向上述混合物中分多次添加 EDCI (8.67 g, 37.63 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，接著在減壓下濃縮。在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2

×250 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(623 mg, 34%產率)。$C_{51}H_{68}N_6O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：861.53；實驗值：862.8

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1153】　在 0°C下向 100 mL 圓底燒瓶中添加(($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.406 mmol)及 DCM (4 mL)。接著向上述混合物中添加 TFA (1 mL)。1 h 後，利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 9。用 DCM (3×5 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3×30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(300 mg，粗製物)。$C_{45}H_{59}N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：762.47；實驗值：762.3

**中間體 F18：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1154】 在室溫下向 100 mL 3 頸圓底燒瓶中添加於甲苯(100 mL)中之(*S*)-乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10 g, 16.304 mmol)、$K_3PO_4$ (8.65 g, 40.760 mmol)、(*R*)-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪(2.67 g, 21.195 mmol)。經 1 min 向上述混合物中分多次添加 RuPhos-Pd-G2 (2.53 g, 3.261 mmol)、RuPhos (2.28 g, 4.891 mmol)。將所得混合物在 90°C下再攪拌 3 h。藉由在室溫下添加 $H_2O$ (50 mL)淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 600 mL)萃取水層。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(12% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(7 g, 70%產率)。$C_{32}H_{43}BrN_4O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：611.26；實驗值：611.3

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1155】 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-

((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5 g, 8.175 mmol)及(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(5.07 g, 9.81 mmol)於二噁烷(125 mL)及 $H_2O$ (25 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$ (2824 mg, 20.438 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1196 mg, 1.635 mmol)。在氮氣氣氛下在 70°C下攪拌 2 h 後，藉由過濾收集沈澱固體，且用 EtOAc (3 × 100 mL)洗滌。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(13% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(4 g, 53%產率)。$C_{52}H_{71}N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：922.54；實驗值：922.6

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1156】 在 0°C下向 100 mL 圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(3 g, 3.2501 mmol)及 THF (30 mL)及 $LiOH\bullet H_2O$ (0.55 g, 13.012 mmol)。將所得混合物在氬氣氣氛下在室溫下攪拌隔夜。利用 HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取水層。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈固體之產物(2.96 g, 92%產率)。$C_{49}H_{67}N_7O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：866.52；實驗值：866.6

*步驟 4*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

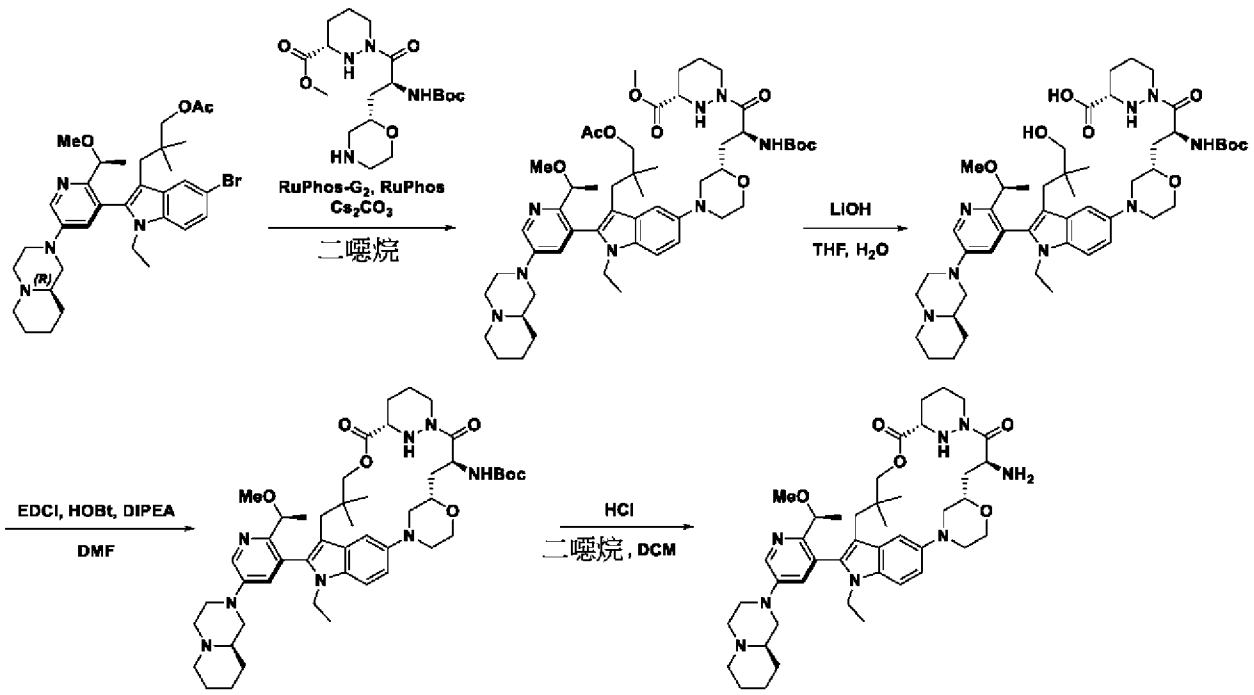
【1157】 在 0°C下向 500 mL 圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)

吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(2.9 g, 3.348 mmol)、DCM (200 mL)及 DIPEA (8.65 g, 66.960 mmol)。在 0°C下經 5 min 向上述混合物中分多次添加 HOBt (2.26 g, 16.740 mmol)、EDCI (6.42 g, 33.480 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。用 $H_2O$ (3 × 200 mL)洗滌所得混合物。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水層。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.2 g, 42%產率)。$C_{49}H_{65}N_7O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：848.51；實驗值：847.6

*步驟 5*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1158】　在 0°C下向 40 mL 小瓶中添加(($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.472 mmol)、DCM (8 mL)及 TFA (4 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈固體之產物(300 mg, 85%產率)。$C_{44}H_{57}N_7O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：747.4；實驗值：748.4

**中間體 F19：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)六氫吡啶-3-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1159】　在氮氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(13 g, 20.778 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(10.82 g, 27.011 mmol)於二噁烷(130 mL)中之攪拌溶液中添加氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (1.61 g, 2.078 mmol)、RuPhos (1.94 g, 4.156 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (13.54 g, 41.556 mmol)。將所得混合物在 80°C下攪拌 3 h。用 $H_2O$ (300 mL)稀釋所得混合物且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(18.8 g, 95%產率)。$C_{52}H_{78}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：945.58；實驗值：945.5

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲

基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1160】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)六氫吡啶-3-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(18.8 g, 19.890 mmol)於 THF (85 mL)及 $H_2O$ (85 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (4.17 g, 99.450 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌，接著用 $H_2O$ (300 mL)稀釋。用 MTBE (3 × 100 mL)洗滌所得混合物，且用 DCM (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用 $H_2O$ (200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(11.2 g，粗製物)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{48}H_{72}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：889.56；實驗值：889.5

*步驟 3*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

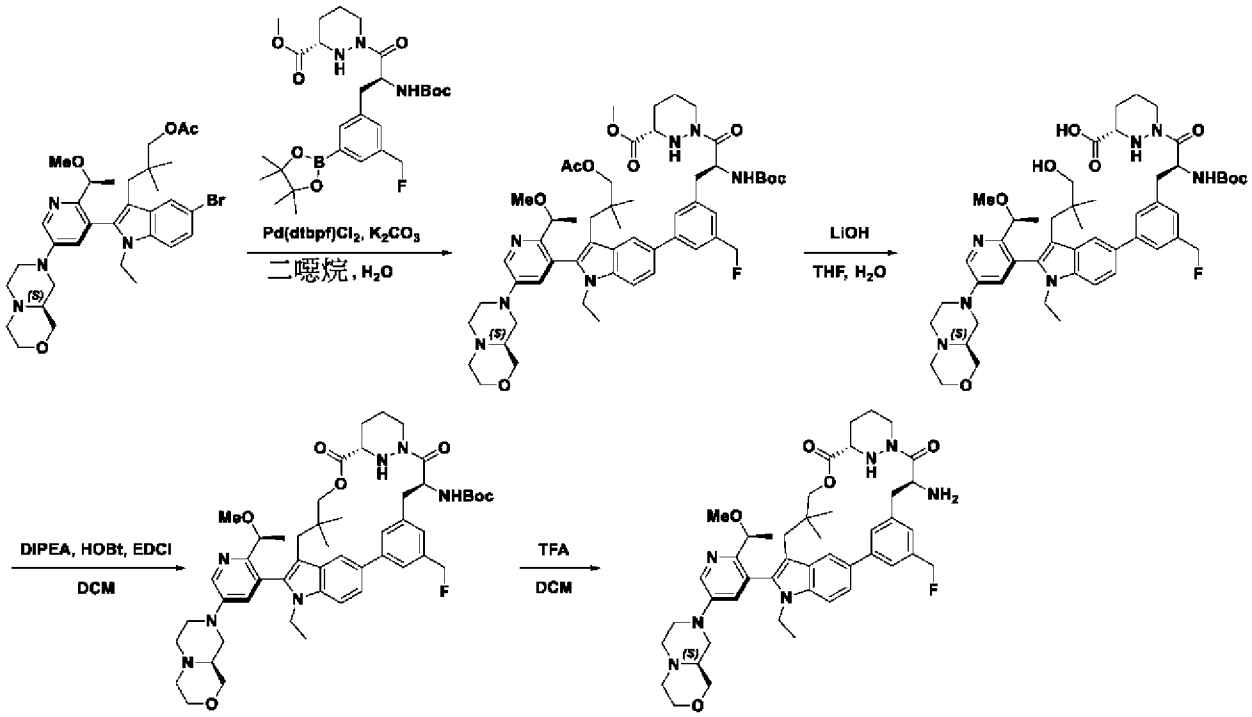
【1161】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(5.57 g, 6.264 mmol)及 DIPEA (64.77 g, 501.120 mmol)於 DMF (557 mL)中之攪拌溶液中添加 HOBt (33.86 g, 250.560 mmol)及 EDCI (72.05 g, 375.840 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。用 $H_2O$ (1 L)稀釋所得混合物。用 EtOAc (3 × 1 L)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(5 × 1 L)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘

物，得到呈固體之產物(4 g, 73%產率)。$C_{48}H_{70}N_8O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：871.54；實驗值：871.6

*步驟 4*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1162】　在 0°C下向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(750 mg, 0.861 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 HCl (4 M 於二噁烷中) (5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，接著在減壓下濃縮。此產生呈固體之產物(830 mg，粗製物)。$C_{43}H_{62}N_8O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：771.49；實驗值：771.7

**中間體 F20：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$2^5$-(氟甲基)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1163】　在氮氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(700 mg, 1.115 mmol)、$K_3PO_4$ (592 mg, 2.788 mmol)及(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.225 g, 2.230 mmol)於甲苯(6 mL)、二噁烷(4 mL)及 $H_2O$ (2 mL)中之溶液中添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (73 mg, 0.112 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮該混合物，用 $H_2O$ (200 mL)稀釋，且用(DCM:MeOH 10%) (4 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.062 g, 98%產率)。$C_{53}H_{72}FN_7O_9$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：970.55；實驗值：970.4

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并

[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1164】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1 g, 1.031 mmol)於 THF (5 mL)及 $H_2O$ (5 mL)中之溶液中添加 LiOH (0.12 g, 5.155 mmol)。將所得混合物攪拌隔夜。利用 0.5 N HCl (水溶液)將混合物調整至 pH 7。用 10% MeOH/DCM (4 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(5 × 20 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(810 mg, 86%產率)。$C_{50}H_{68}FN_7O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：914.52；實驗值：914.4

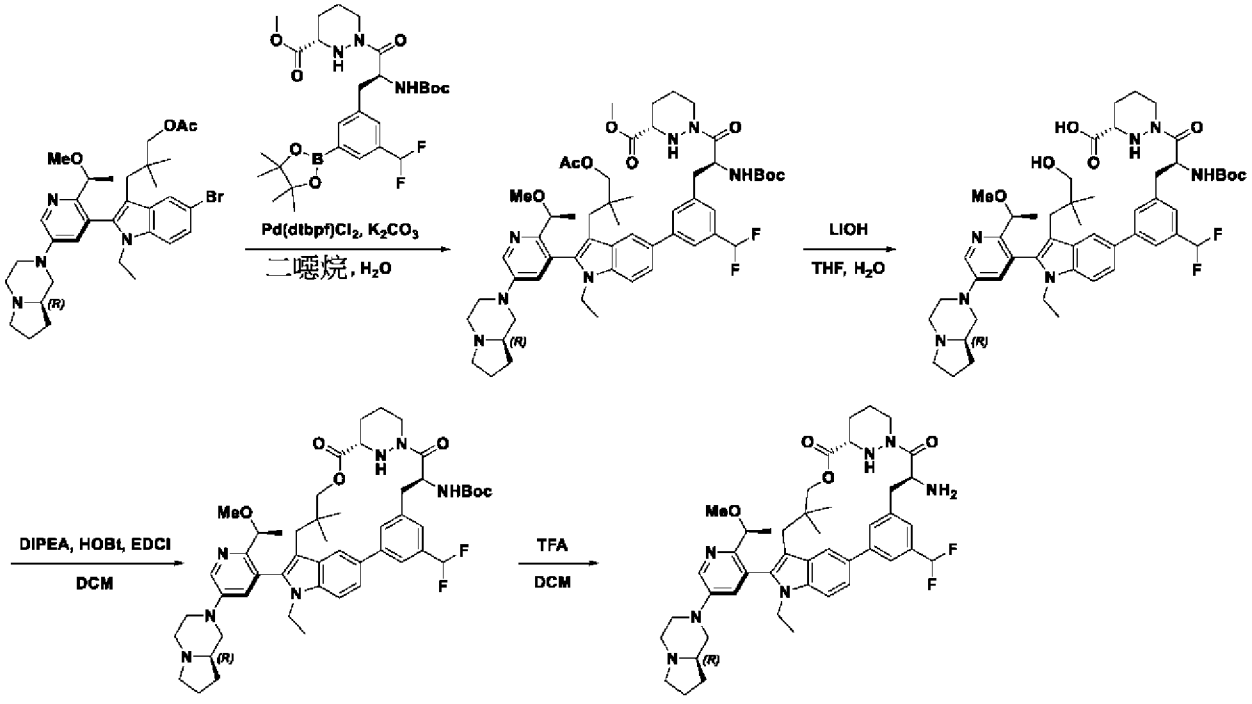
*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-16-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1165】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(620 mg, 0.678 mmol)及 DIPEA (3068 mg, 23.730 mmol)於 DCM (60 mL)中之溶液中添加 EDCI (3640.55 mg, 18.984 mmol)及 HOBt (458 mg, 3.390 mmol)。將所得混合物攪拌隔夜。用鹽水(5 × 20 mL)洗滌該混合物，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$, 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(420 mg, 69%產率)。$C_{50}H_{66}FN_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：896.51；實驗值：896.7

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$2^5$-(氟甲基)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1166】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-16-(氟甲基)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(420 mg, 0.468 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 TFA (2.5 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮該混合物，且利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液酸化至 pH 7。用 10% MeOH/DCM (4 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(400 mg, 95%產率)。$C_{45}H_{58}FN_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：796.46；實驗值：796.2

**中間體 F21：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-25-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**



*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1167】　在氬氣氣氛下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2 g, 3.270 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2.78 g, 4.905 mmol)、$K_3PO_4$ (2.08 g, 9.810 mmol)及 $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0.43 g, 0.654 mmol)之攪拌溶液中添加二噁烷(50 mL)及 $H_2O$ (10 mL)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。使混合物冷卻至室溫，藉由添加冷 $H_2O$ (30 mL)淬滅且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(1.70 g, 53%產率)。$C_{53}H_{71}F_2N_7O_8$ 之 LCMS (ESI) [M + H]計算值：972.54；實驗值：973.1

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1168】　在 0°C下向 100 mL 圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.30 g, 1.316 mmol)、$LiOH\bullet H_2O$ (0.33 g, 7.896 mmol)、$H_2O$ (15 mL)及 THF (15 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。過濾反應混合物，將濾液在減壓下濃縮。在 0°C下利用 1 M HCl 將混合物調整至 pH 7 至 8。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗

滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.96 g, 78%產率)。$C_{50}H_{67}F_2N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：916.51；實驗值：916.5

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

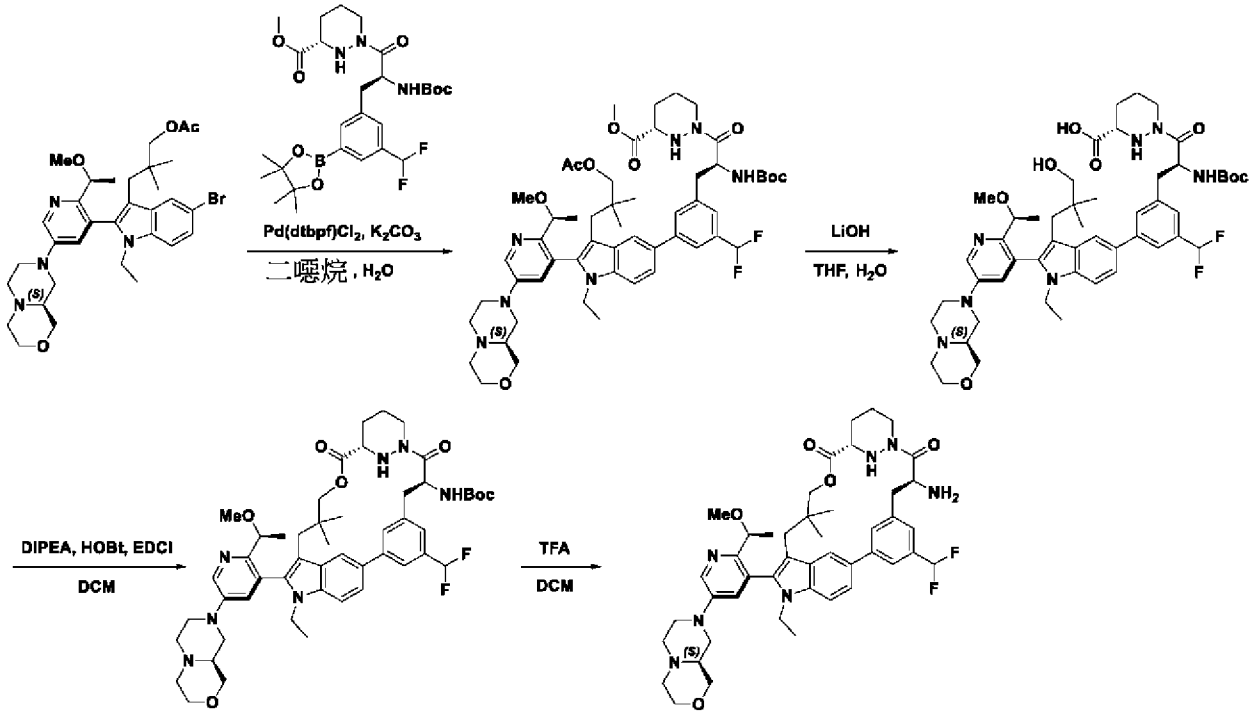
【1169】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.2 g, 1.310 mmol)及 DIPEA (5.93 g, 45.850 mmol)於 DCM (130 mL)中之溶液中添加 HOBt (0.88 g, 6.550 mmol)及 EDCl (7.03 g, 36.680 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(16% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.915 g, 78%產率)。$C_{50}H_{65}F_2N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：898.50；實驗值：898.1

*步驟 4*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1170】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 1.002 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加

TFA (5 mL)。將最終反應混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。接著藉由在 0°C 下添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)淬滅混合物，且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(586 mg，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{45}H_{57}F_2N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：798.45；實驗值：798.2

**中間體 F22：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1171】　在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并

[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.00 g, 1.593 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.36 g, 2.389 mmol)、$K_3PO_4$ (1.01 g, 4.779 mmol)及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (207.69 mg, 0.319 mmol)之攪拌溶液中逐滴添加二噁烷(10 mL)及 $H_2O$ (2 mL)。將所得混合物在 70°C下攪拌 3 h。接著使混合物冷卻至室溫，藉由添加冷 $H_2O$ (30 mL)淬滅，且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(16% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.30 g, 83%產率)。$C_{53}H_{71}F_2N_7O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：988.54；實驗值：988.6

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1172】　向 100 mL 圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.30 g, 1.316 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液，之後在 0°C下添加 $LiOH\bullet H_2O$ (0.33 g, 7.896 mmol)於 $H_2O$ (10 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0°C下利用 0.5 M HCl 將混合物酸化至 pH 7 至 8。用 15% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(15% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.20 g，粗製物)。$C_{50}H_{67}F_2N_7O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：932.51；實驗值：932.6

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-

8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

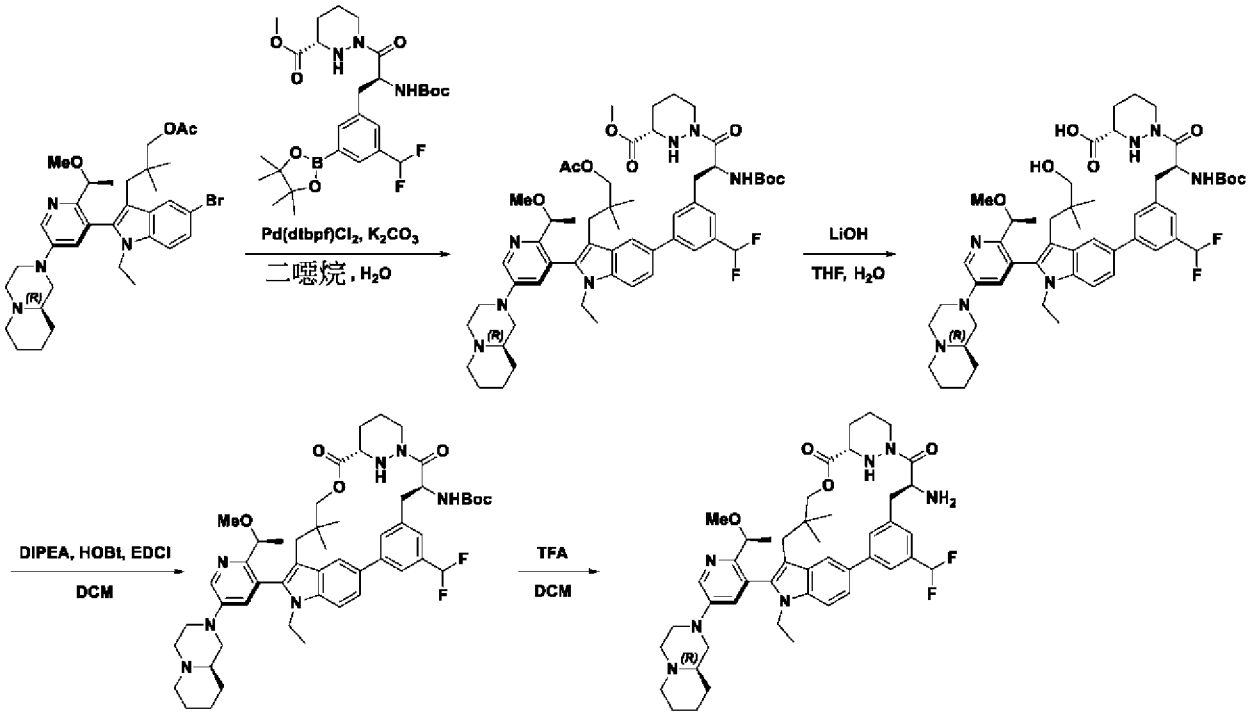
【1173】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.40 g, 1.502 mmol)及 DIPEA (6.79 g, 52.570 mmol)於 DCM (140 mL)中之溶液中添加 HOBt (1.01 g, 7.510 mmol)及 EDCl (8.06 g, 42.056 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌隔夜。用 DCM 萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(579 mg, 42%產率)。$C_{50}H_{65}F_2N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：914.50；實驗值：914.5

*步驟 4*：($6^3$*S*,4*S*)-4-胺基-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1174】 在0°C下向(($6^3$*S*,4*S*)-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(579.0 mg, 0.633 mmol)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加 TFA (3 mL)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著在減壓下濃縮該混合物且藉由在0°C下添加飽和$NaHCO_3$水溶液調整至pH 8，並用100 mL (10% MeOH/DCM)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之粗產物(500 mg，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{45}H_{57}F_2N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：

814.45；實驗值：814.8

**中間體 F23：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1175】 在氬氣氣氛下向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1.50 g, 2.397 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(2.04 g, 3.595 mmol)、$K_3PO_4$ (1.53 g, 7.191 mmol)及 $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0.31 g, 0.479 mmol)之攪拌溶液中添加二噁烷(20 mL)及 $H_2O$ (4 mL)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。使混合物冷卻至室溫，藉由添加冷 $H_2O$ (30 mL)淬滅且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過

濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(1.20 g, 51%產率)。$C_{54}H_{73}F_2N_7O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：986.56；實驗值：986.5

*步驟 2：*(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1176】 在 0°C下向 100 mL 圓底燒瓶中添加(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-5-(二氟甲基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.20 g, 1.217 mmol)、$LiOH\bullet H_2O$ (0.31 g, 7.302 mmol)、$H_2O$ (15 mL)及 THF (15 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。過濾反應混合物，將濾液在減壓下濃縮。在 0°C下利用 1 M HCl 將混合物調整至 pH 7 至 8，且用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.98 g，粗製物)。$C_{51}H_{69}F_2N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：930.53；實驗值：930.3

*步驟 3：*((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

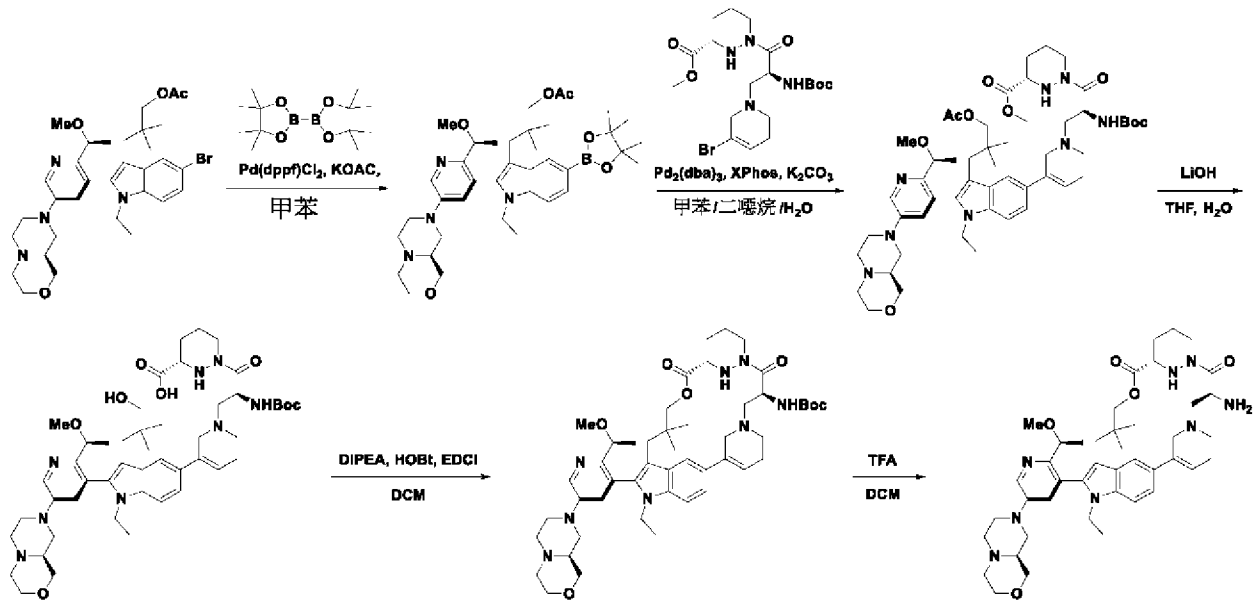
【1177】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(二氟甲基)-5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(980 mg, 1.054 mmol)及 DIPEA (4.09 g, 31.620 mmol)於 DCM (200 mL)中之溶液中添

加 HOBt (711.82 mg, 5.270 mmol)及 EDCl (5.05 g, 26.350 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(14% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(869 mg, 90%產率)。$C_{51}H_{67}F_2N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：912.52；實驗值：912.6

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1178】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*)-$2^5$-(二氟甲基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(869 mg, 0.953 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (5 mL)。將最終反應混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。藉由在 0°C下添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)淬滅混合物，且用 EtOAC (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(706 mg，粗製物)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{46}H_{59}F_2N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：812.47；實驗值：812.4

**中間體 F24：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1179】 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2.16 g, 3.45 mmol)於甲苯(40 mL)中之攪拌溶液中添加 KOAc (0.78 g, 7.967 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷(1.314 g, 5.175 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.23 g, 0.319 mmol, 0)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 90°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2 g, 86%產率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：675.43；實驗值：675.5

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之

合成

【1180】　向乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(2 g, 2.964 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(2.25 g, 4.742 mmol)於甲苯(12.5 mL)、二噁烷(8.3 mL)及 $H_2O$ (4.1 mL)中之攪拌溶液中添加 $K_2CO_3$ (1.02 g, 7.410 mmol)、X-Phos (0.57 g, 1.186 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (0.81 g, 0.889 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 70°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.7 g, 55%產率)。$C_{51}H_{74}N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：943.57；實驗值：943.7

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1181】　在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.7 g, 1.802 mmol)於 THF (9 mL)及 $H_2O$ (9 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH (0.19 g, 8.109 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h。利用濃 HCl 將混合物酸化至 pH 6。接著用 DCM (3 × 50 mL)萃取混合物，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之粗產物(1.2 g, 67%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{48}H_{70}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計

算值：887.54；實驗值：887.6

*步驟 4*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

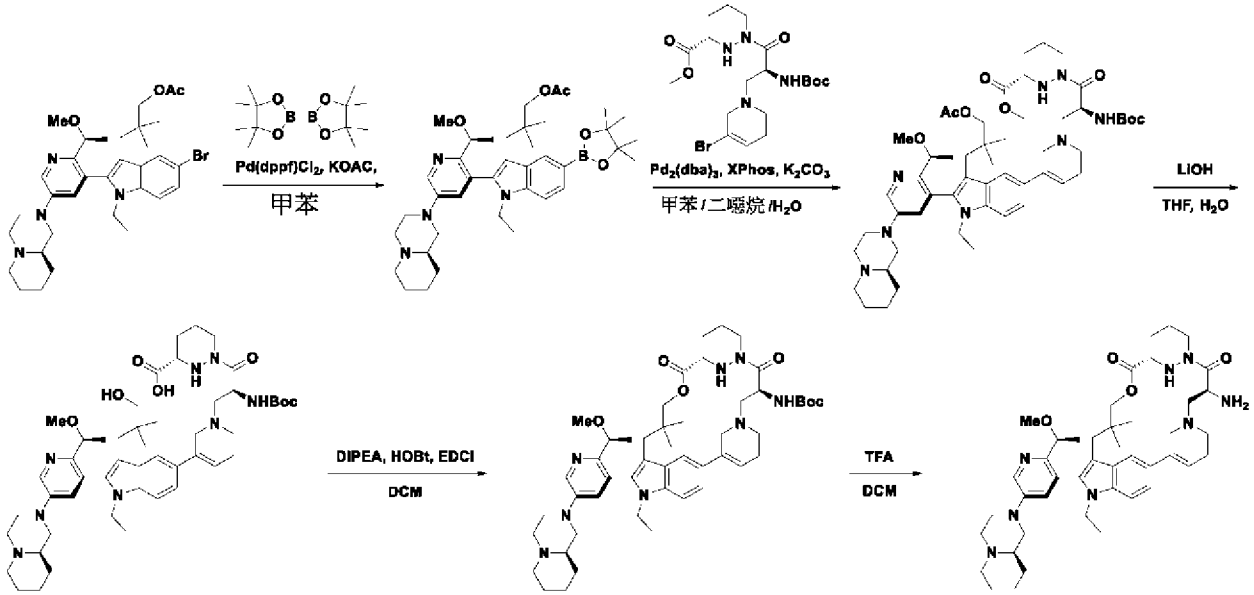
【1182】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.2 g, 1.353 mmol)及 HOBt (0.91 g, 6.765 mmol)於 DCM (120 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 EDC●HCl (7.26 g, 37.884 mmol)及 DIPEA (6.12 g, 47.355 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(880 mg, 67%產率)。$C_{48}H_{68}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：869.53；實驗值：869.4

*步驟 5*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1183】 在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(880 mg, 1.013 mmol)於 DCM (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (8 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的

有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之粗產物(720 mg, 83%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{43}H_{60}N_8O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：769.48；實驗值：769.6

**中間體 F25：(6³*S*,4*S*)-4-胺基-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-十氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：乙酸 3-(1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1184】 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1 g, 1.598 mmol)及 $B_2Pin_2$ (0.81 g, 3.196 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加 KOAc (0.39 g, 3.995 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.16 mmol)。將混合物在氮氣氣氛下在 90°C下攪拌 2 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 40 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化

殘餘物，得到呈固體之產物(0.9 g, 83%產率)。$C_{39}H_{57}BN_4O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：673.45；實驗值：673.6

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1185】　向乙酸 3-(1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(0.9 g, 1.338 mmol)、(3*S*)-1-[(2*S*)-3-(3-溴-5,6-二氫-2*H*-吡啶-1-基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯基]-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(1.02 g, 2.141 mmol)、$K_2CO_3$ (0.46 g, 3.345 mmol)及 X-Phos (0.26 g, 0.535 mmol)於甲苯(13.5 mL)、二噁烷(90 mL)及 $H_2O$ (4.5 mL)中之攪拌溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.37 g, 0.401 mmol)。將混合物在氮氣氣氛下在 70°C下攪拌 2 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.1 g, 87%產率)。$C_{52}H_{76}N_8O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.59；實驗值：941.8

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1186】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.1 g, 1.169 mmol)於 THF (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添

加 LiOH (0.14 g, 5.845 mmol)於 $H_2O$ (8 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 16 h。接著利用濃 HCl 使混合物酸化至 pH 6。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.0 g, 96%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{49}H_{72}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：885.56；實驗值：885.5

*步驟 4*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

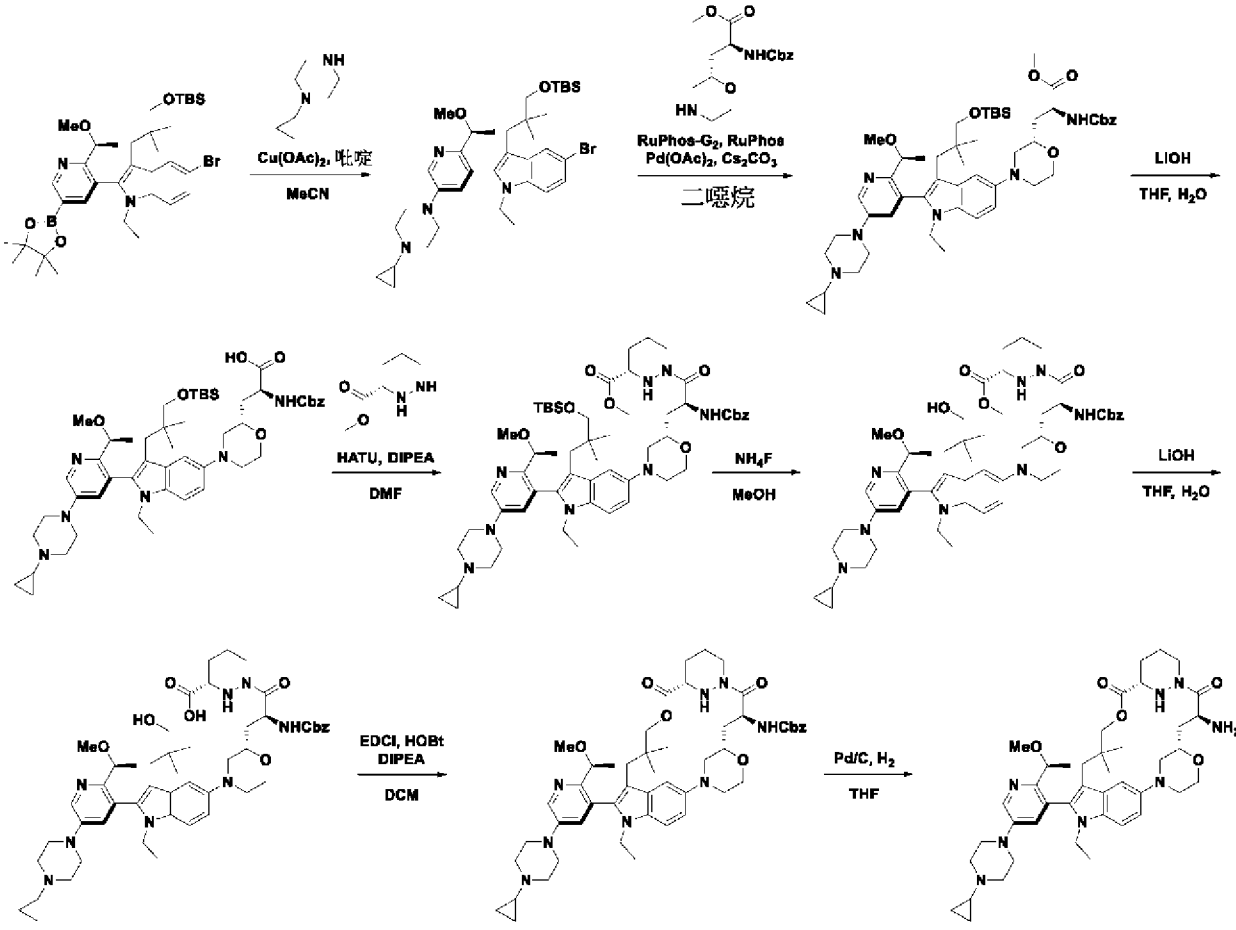
【1187】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.0 g, 1.13 mmol)及 HOBt (0.76 g, 5.65 mmol)於 DCM (100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 EDC●HCl (6.06 g, 31.64 mmol)及 DIPEA (5.11 g, 39.55 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(650 mg, 66%產率)。$C_{49}H_{70}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：867.55；實驗值：867.5

*步驟 5*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1188】 在氮氣氣氛下在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-十氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.346 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。接著利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌並經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(260 mg, 98%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{44}H_{62}N_8O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：767.50；實驗值：767.2

**中間體 F26：($2^2S,6^3S,4S$)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙

基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚之合成

【1189】 向(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚(20 g, 29.2 mmol)於 MeCN (100 mL)中之溶液中添加 1-環丙基六氫吡嗪(5.53 g, 43.8 mmol)、吡啶(6.93 g, 87.6 mmol)及 $Cu(OAc)_2$ (10.61 g, 58.4 mmol)，之後添加 4 Å MS (20 g)。將反應物在 $O_2$ 下在 60°C下攪拌 16 h。接著過濾混合物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/石油醚 2:1，接著 EtOAc/MeOH 10:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(6 g, 30%產率)。$C_{36}H_{55}BrN_4O_2Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：683.34；實驗值：683.3。

*步驟 2*：(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙酸甲基酯之合成

【1190】 向(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚(4 g, 5.8 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中添加(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙酸甲基酯(2.8 g, 8.7 mmol)、RuPhos (0.81 g, 1.7 mmol)、$Cs_2CO_3$ (5.67 g, 17.4 mmol)、Ruphos Pd G2 (0.45 g, 0.6 mmol)及 $Pd(OAc)_2$ (0.13 g, 0.6 mmol)。將反應物在 $N_2$ 下在 105°C下攪拌 4 h。將混合物在減壓下濃縮且藉由管柱層析(鹼性 $Al_2O_3$，EtOAc/石油醚 1:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(2 g, 38%產率)。$C_{52}H_{76}N_6O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：925.56；實驗值：925.5。

*步驟 3*：(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙酸之合成

【1191】 在 0°C下向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二

甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙酸甲基酯(2 g, 2.2 mmol)於THF (20 mL)及 $H_2O$ (6 mL)中之溶液中添加 LiOH (0.26 g. 11 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。利用 1 N HCl 將混合物調整至 pH 6，且用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之(1.8 g 粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{51}H_{74}N_6O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：911.55；實驗值：911.5。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1192】　在 0°C下向(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙酸(1.8 g, 2.0 mmol)於 DMF (15 mL)中之溶液中添加(3*S*)-1,2-二嗪烷-3-甲酸甲基酯(0.43 g, 3 mmol)及 DIPEA (1.3 g, 10 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液，之後添加 HATU (0.91 g, 2.4 mmol)。將反應物在 0°C下攪拌 2 h。用 EtOAc (40 mL)稀釋混合物且用 $H_2O$ (30 mL)淬滅。將有機層用 $H_2O$ (2 × 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由正相管柱層析(EtOAc/MeOH 20:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(1.8 g, 85%產率)。$C_{57}H_{84}N_8O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M/2 + H]計算值：519.32；實驗值：519.4。

*步驟 5*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1193】　向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(3-(3-((第三丁基二甲

基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.8 g, 1.7 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 $NH_4F$ (2.52 g, 67.9 mmol)。將反應物在 80°C下攪拌 16 h。在減壓下濃縮混合物，且用 DCM (30 mL)稀釋殘餘物。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.7 g 粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{51}H_{70}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：923.54；實驗值：923.4。

*步驟 6*：(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1194】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.8 g, 1.9 mmol)於 THF (20 mL)及 $H_2O$ (5 mL)中之溶液中添加 LiOH (0.23 g, 9.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。利用 1 N HCl 將混合物調整至 pH 約 7。將所得溶液在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.8 g 粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{50}H_{68}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：909.53；實驗值：909.5。

*步驟 7*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯之合成

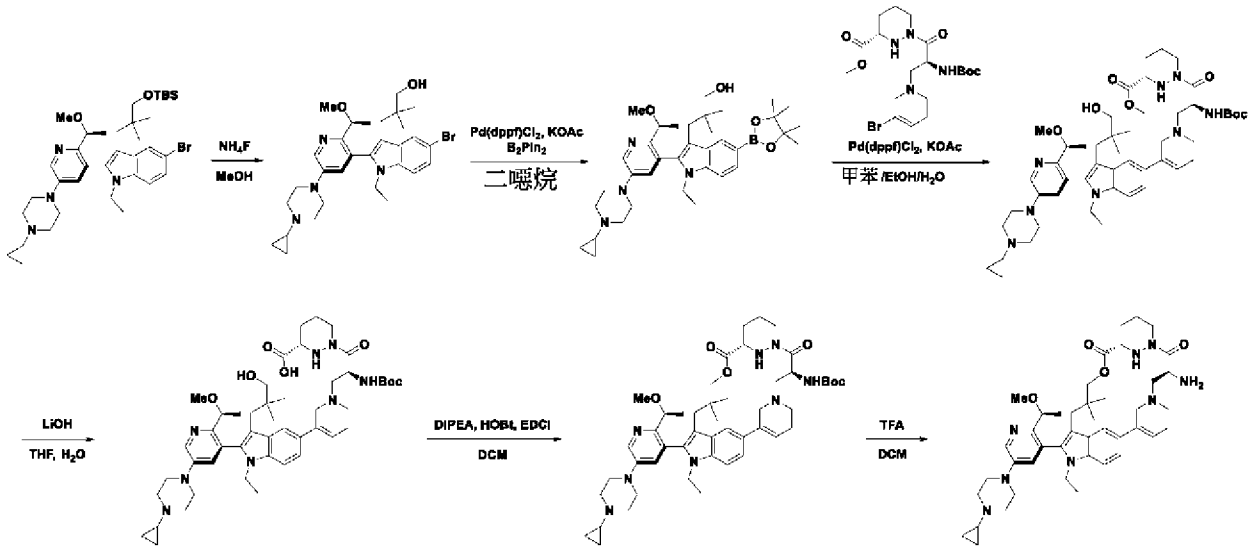
【1195】 向(*S*)-1-((*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(1.6 g, 1.8 mmol)於 DCM (160 mL)中之溶液中添加 DIPEA (6.98 g, 54 mmol)、HOBt (2.43 g, 18 mmol)及 EDCI

(10.4 g, 54 mmol)。將反應物在 30°C下攪拌 16 h。在減壓下濃縮混合物，用 EtOAc (50 mL)稀釋殘餘物。將有機層用 $H_2O$ (2 × 40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由正相管柱層析(EtOAc/MeOH 10:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(0.8 g, 50%產率)。$C_{50}H_{66}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：891.52；實驗值：891.6。

*步驟 8*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1196】 向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸苄基酯(700 mg, 0.79 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 10% Pd/C (350 mg)。將反應物在 $H_2$ (1 atm)下攪拌 6 h。過濾混合物且在減壓下濃縮。藉由正相管柱層析(EtOAc (1% $NH_3H_2O$)/MeOH (1% $NH_3H_2O$) 10:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(420 mg, 71%產率)。$C_{42}H_{60}N_8O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：757.48；實驗值：757.5。

**中間體 F27：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成

【1197】　將(*S*)-5-溴-3-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚(3 g, 4 mmol)及 $NH_4F$ (6.5 g, 176 mmol, 40 當量)於 MeOH (30 mL)中之溶液在 80°C下攪拌 16 h。用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且用 $H_2O$ (2 × 50 mL)洗滌。將有機相在減壓下濃縮，得到(4.2 g, 95%產率)，其呈固體。$C_{30}H_{41}BrN_4O_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：569.25；實驗值：569.3。

*步驟 2*：(*S*)-3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇之合成

【1198】　向(*S*)-3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(3 g, 5.3 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(1.5 g, 5.8 mmol)於 1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加 KOAc (1 g, 10.5 mmol)，之後在 $N_2$ 氣氛下添加 $Pd(dppf)Cl_2$●DCM (860 mg, 1.1 mmol)。將所得混合物在 85°C下攪拌 6 小時。在壓力下濃縮該混合物，得到殘餘物。藉由正相管柱層析(EtOAc/石油醚 5:1)純化

殘餘物，得到呈油狀物之期望產物(2 g, 61%產率)。$C_{36}H_{53}BN_4O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：617.43；實驗值：617.3。

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1199】　向(*S*)-3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.7 g, 2.8 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-3-(5-溴-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.4 g, 3 mmol)於甲苯(20 mL)、EtOH (4 mL)及 $H_2O$ (1 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$ (1.2 g, 8.4 mmol)，之後在 $N_2$ 氣氛下添加 Pd(dppf)$Cl_2$●DCM (230 mg, 0.28 mmol)。將所得混合物在 $N_2$ 氣氛下在 85°C下攪拌 6 小時。在減壓下濃縮該混合物，得到殘餘物。藉由正相管柱層析(EtOAc/石油醚 5:1)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(1 g, 40%產率)。$C_{49}H_{72}N_8O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：885.56；實驗值：885.5。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1200】　向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(900 mg, 1 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(260 mg, 6.1 mmol)於 $H_2O$ (1 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌 3 小時。在 0°C下用 1 N HCl 將反應混合物處理成 pH 至 4。用 DCM (2 × 20 mL)萃取混合物，且將有機層用鹽水洗滌。將溶液在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.0 g)，其直接用於下一步驟中。$C_{48}H_{70}N_8O_7$之

LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：871.55；實驗值：871.5。

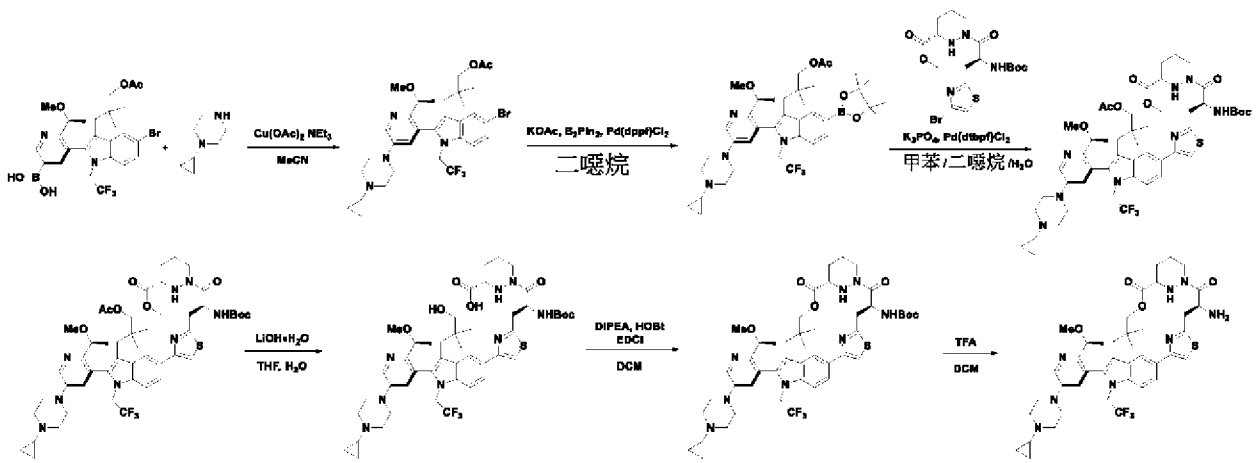
*步驟 5*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1201】 向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(900 mg, 1 mmol)及DIPEA (4 g, 30 mmol)於 DCM (100 mL)中之攪拌溶液中添加 EDCI (5.9 g, 30 mmol)及 HOBt (1.4 g, 10 mmol)。將所得混合物在氬氣氣氛下在 35°C下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮所得混合物且藉由正相管柱層析(石油醚/EtOAc/$NH_3$●$H_2O$(1:5:0.05)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(450 mg, 53%產率)。$C_{48}H_{68}N_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：853.54；實驗值：853.4。

*步驟 6*：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1202】 向((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.024 mmol)於 DCM (1.5 mL)中之溶液中添加 TFA (0.5 mL)。將溶液攪拌 1 h 且接著在減壓下濃縮，得到期望產物(280 mg)。$C_{43}H_{60}N_8O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：753.48；實驗值：753.5。

**中間體 F28：(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**



*步驟 1*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1203】　在氧氣氣氛下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(40 g, 61.514 mmol)及 $NEt_3$ (12.45 g, 123.028 mmol)於 MeCN (1000 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 4 Å MS (8 g)及 1-環丙基六氫吡嗪(38.82 g, 307.570 mmol)。將所得混合物在氧氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。向上述混合物中添加 $Cu(OAc)_2$ (22.35 g, 123.028 mmol)，且接著將容器抽真空，用氧氣回填，且接著在室溫下攪拌隔夜。過濾所得混合物且在減壓下濃縮。用 EtOAc (300 mL)稀釋殘餘物，且將有機層用 $NH_3{\bullet}H_2O$ (4 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(23.7 g, 56%產率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 665.23；實驗值：666.0。

*步驟 2*：(*S*)-乙酸 3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1204】　向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26 g, 39.063 mmol)及 KOAc (13.42 g, 136.721 mmol)於二噁烷(260 mL)中之溶液中添加 $B_2Pin_2$

(37.7 g,148.4mmol)及 Pd(dppf)$Cl_2$ (2.86 g, 3.906 mmol)。將所得混合物抽真空且用氬氣回填，接著在 90°C下攪拌 3 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (2 × 200 mL)洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(80% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(17 g, 61%產率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 713.41；實驗值：713.3。

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1205】 在氬氣氣氛下向(*S*)-乙酸 3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(17 g, 23.854 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(13.66 g, 28.625 mmol)及 $K_3PO_4$ (12.66 g, 59.635 mmol)於甲苯(170 mL)、二噁烷(57 mL)及 $H_2O$ (57 mL)中之溶液中分多次添加 1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(1.55 g, 2.385 mmol)。向混合物中添加。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。過濾該混合物，用 EtOAc (3 × 100 mL)洗滌濾餅。用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(20.4 g, 87%產率)。$C_{49}H_{65}F_3N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 983.47；實驗值：983.6。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1206】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環

丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(20 g, 20.343 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.56 g, 61.029 mmol)於 $H_2O$ (61 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著利用 1 N HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6，且接著用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物(18.8 g)，其不經純化即直接用於下一步驟中。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 927.44；實驗值：927.3。

*步驟* 5：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

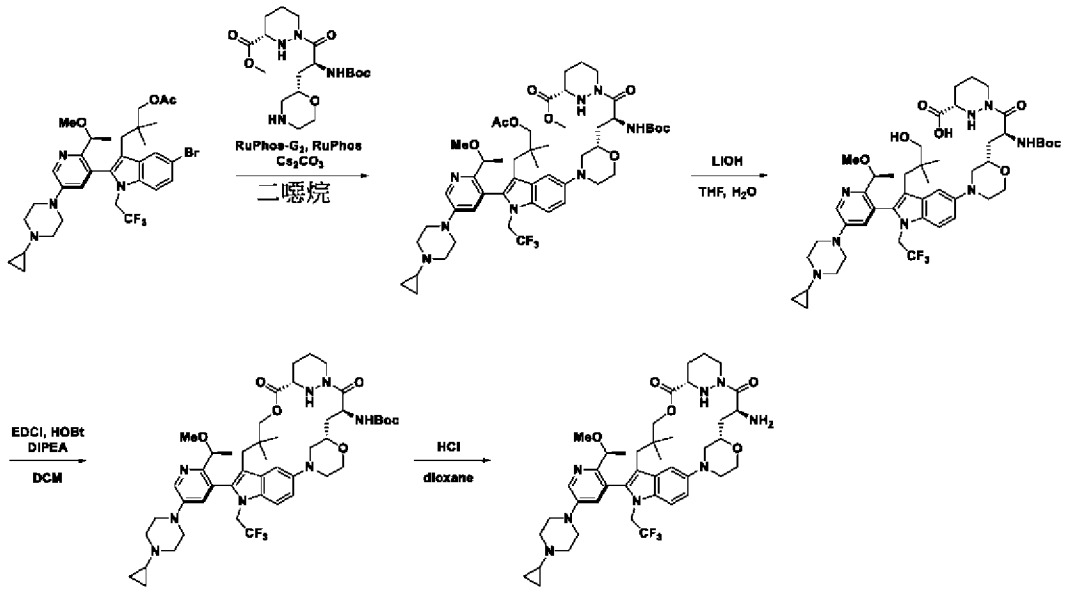
【1207】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(15 g, 16.179 mmol)、DIPEA (112.73 mL, 647.160 mmol)及 HOBt (43.72 g, 323.580 mmol)於 DCM (768 mL)中之溶液中添加 EDCI (93.05 g, 485.370 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加冷 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應混合物。用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(7.5 g, 51%產率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 909.43；實驗值：909.3。

*步驟* 6：(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-

2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1208】　在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.2 g, 9.02 mmol)於 DCM (80 mL)中之溶液中添加 TFA (40 mL, 538.52 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。接著將混合物在減壓下濃縮，且利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物調整至 pH 8。用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(8.0 g, 98%產率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 809.38；實驗值：809.5。

**中間體 F29：(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1209】 向 3(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(65.0 g, 97.66 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(78.2 g, 0.195 mol)於二噁烷(650 mL)中之溶液中添加 RuPhos (27.3 g, 58.60 mmol)、RuPhos-G2-Pd (22.7 g, 29.30 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (95.5 g, 0.29 mol)。將所得混合物在 80°C下攪拌隔夜。接著過濾反應混合物，用 EtOAc (3 × 300 mL)洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(63 g, 65%產率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 985.54；實驗值：985.8。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1210】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(79 g, 80.19 mmol)於 THF (700 mL)中之溶液中添加 $LiOH●H_2O$ (16.7 g, 0.398 mol)於 $H_2O$ (150 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 5 h。接著利用 1 M HCl 將混合物酸化至 pH 5。用 DCM (3 × 500 mL)萃取水層，且使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(70 g，粗製物)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 929.51；實驗值：929.4。

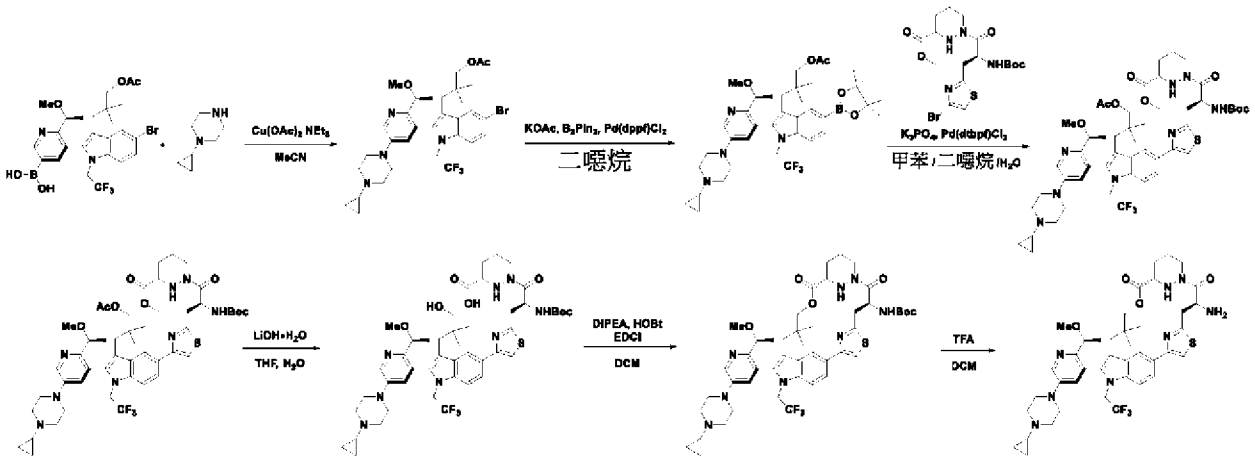
*步驟 3*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲唑-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1211】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(55.7 g, 59.95 mmol)及 DIPEA (208.8 mL, 1.199 mol)於 DCM (6500 mL)中之溶液中添加 EDCI (229.9 g, 1.199 mol)及 HOBt (40.5 g, 0.299 mol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加冷 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應混合物，且用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(35.0 g, 64%產率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 911.50；實驗值：911.3。

*步驟 4*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1212】 在 0°C下向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(33 g, 36.07 mmol)於 DCM (180 mL)中之溶液中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (180 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，且接著在減壓下濃縮該混合物，得到呈固體之期望產物(33 g，粗製物)。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 811.45；實驗值：811.3。

**中間體 30：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**



*步驟 1*：(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1213】　在氧氣氣氛下向(*S*)-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(40 g, 61.514 mmol)及 $NEt_3$ (12.45 g, 123.028 mmol)於 MeCN (1000 mL)中之溶液中分多次添加 4 Å MS (8 g)及 1-環丙基六氫吡嗪(38.82 g, 307.570 mmol)。將所得混合物在氧氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。向上述混合物中添加 $Cu(OAc)_2$ (22.35 g, 123.028 mmol)，且接著將容器抽真空，用氧氣回填，且接著在室溫下攪拌隔夜。過濾所得混合物且在減壓下濃縮。用 EtOAc (300 mL)稀釋殘餘物，且將有機層用 $NH_3\bullet H_2O$ (4 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(23.7 g, 56%產率)。$C_{32}H_{40}BrF_3N_4O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 665.23；實驗值：666.0。

*步驟 2*：(*S*)-乙酸 3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1214】　向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26 g, 39.063 mmol)及 KOAc (13.42 g, 136.721 mmol)於二噁烷(260 mL)中之溶液中添加 $B_2Pin_2$

(37.7 g,148.4mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.86 g, 3.906 mmol)。將所得混合物抽真空且用氬氣回填，接著在 90°C下攪拌 3 h。過濾所得混合物，用 EtOAc (2 × 200 mL)洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(80% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(17 g, 61%產率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 713.41；實驗值：713.3。

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1215】 在氬氣氣氛下向(*S*)-乙酸 3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(17 g, 23.854 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(13.66 g, 28.625 mmol)及 $K_3PO_4$ (12.66 g, 59.635 mmol)於甲苯(170 mL)、二噁烷(57 mL)及 $H_2O$ (57 mL)中之溶液中分多次添加 1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(1.55 g, 2.385 mmol)。向混合物中添加。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。過濾該混合物，用 EtOAc (3 × 100 mL)洗滌濾餅。用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(20.4 g, 87%產率)。$C_{49}H_{65}F_3N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 983.47；實驗值：983.6。

*步驟 4*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1216】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環

丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(20 g, 20.343 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中添加 LiOH (2.56 g, 61.029 mmol)於 $H_2O$ (61 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著利用 1 N HCl (水溶液)將混合物酸化至 pH 6，且接著用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物(18.8 g)，其不經純化即直接用於下一步驟中。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 927.44；實驗值：927.3。

*步驟* 5：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

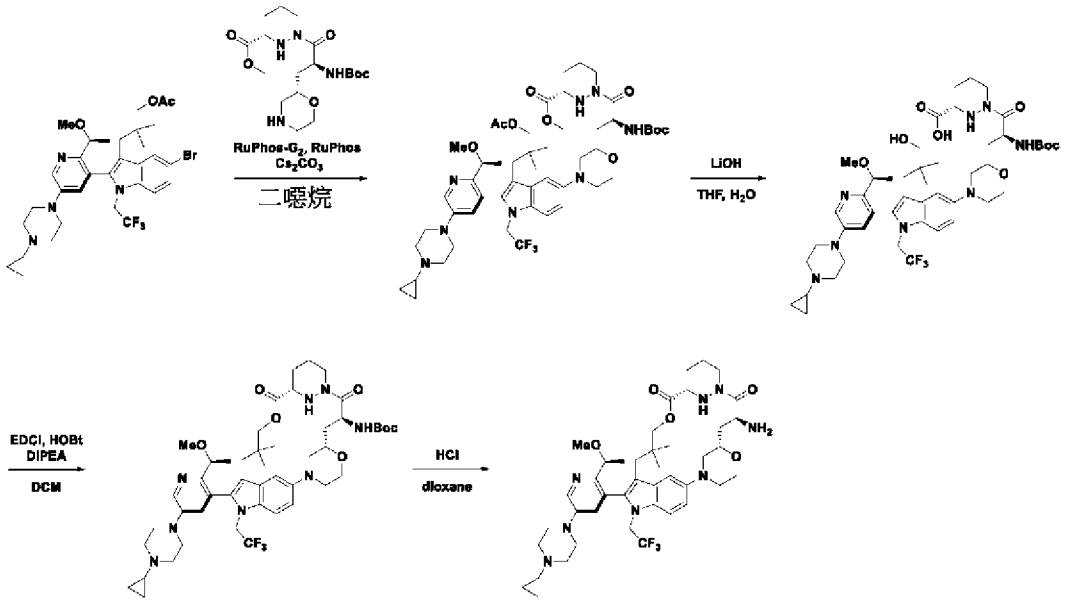
【1217】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(15 g, 16.179 mmol)、DIPEA (112.73 mL, 647.160 mmol)及 HOBt (43.72 g, 323.580 mmol)於 DCM (768 mL)中之溶液中添加 EDCI (93.05 g, 485.370 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加冷 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應混合物。用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(7.5 g, 51%產率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 909.43；實驗值：909.3。

*步驟* 6：(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-

2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1218】　在 0°C下向((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(8.2 g, 9.02 mmol)於 DCM (80 mL)中之溶液中添加 TFA (40 mL, 538.52 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。接著將混合物在減壓下濃縮，且利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將殘餘物調整至 pH 8。用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(8.0 g, 98%產率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 809.38；實驗值：809.5。

**中間體 F31：(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1219】 向 3(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(65.0 g, 97.66 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(78.2 g, 0.195 mol)於二噁烷(650 mL)中之溶液中添加 RuPhos (27.3 g, 58.60 mmol)、RuPhos-G2-Pd (22.7 g, 29.30 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (95.5 g, 0.29 mol)。將所得混合物在 80°C下攪拌隔夜。接著過濾反應混合物，用 EtOAc (3 × 300 mL)洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(63 g, 65%產率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 985.54；實驗值：985.8。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1220】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(79 g, 80.19 mmol)於 THF (700 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (16.7 g, 0.398 mol)於 $H_2O$ (150 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 5 h。接著利用 1 M HCl 將混合物酸化至 pH 5。用 DCM (3 × 500 mL)萃取水層，且使有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(70 g，粗製物)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 929.51；實驗值：929.4。

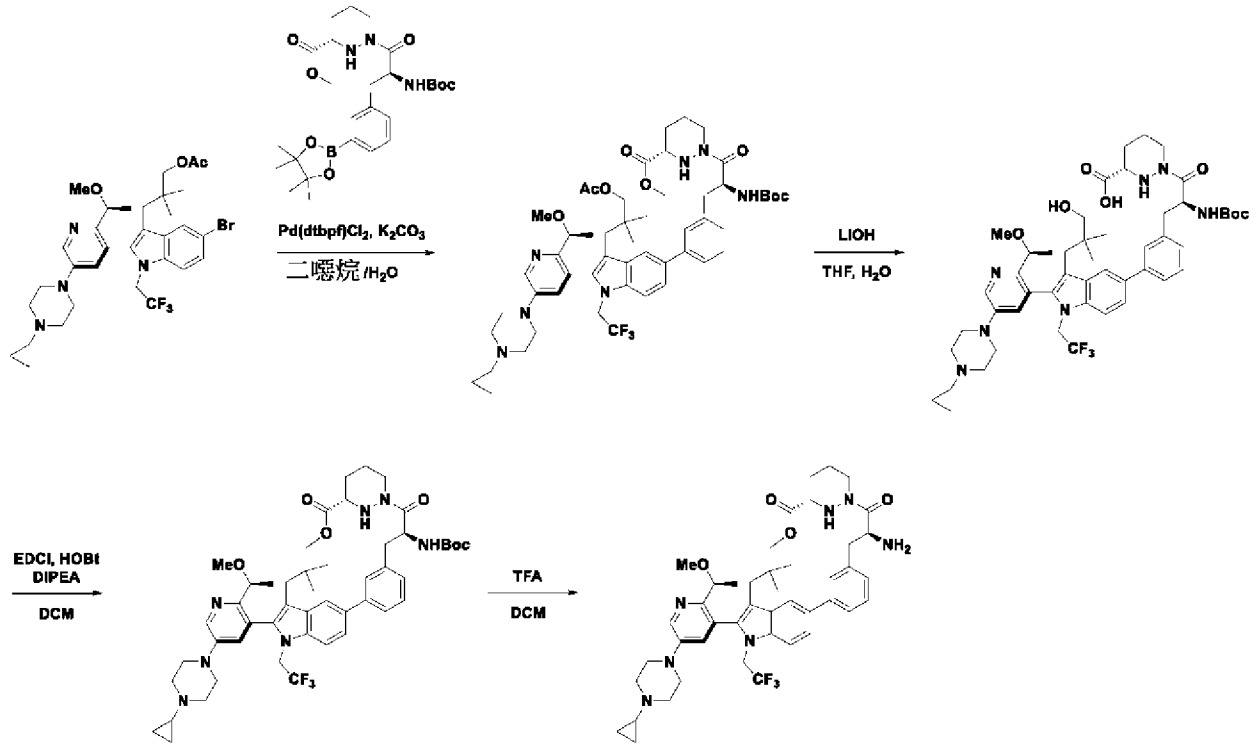
*步驟 3*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲唑-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1221】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(55.7 g, 59.95 mmol)及 DIPEA (208.8 mL, 1.199 mol)於 DCM (6500 mL)中之溶液中添加 EDCI (229.9 g, 1.199 mol)及 HOBt (40.5 g, 0.299 mol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加冷 $H_2O$ (500 mL)淬滅反應混合物，且用 EtOAc (3 × 800 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(35.0 g, 64%產率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 911.50；實驗值：911.3。

*步驟 4*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1222】 在 0°C下向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(33 g, 36.07 mmol)於 DCM (180 mL)中之溶液中添加於 1,4-二噁烷中之 HCl (180 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，且接著在減壓下濃縮該混合物，得到呈固體之期望產物(33 g，粗製物)。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 811.45；實驗值：811.3。

**中間體 F32：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1223】　向 3(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(1 g, 1.502 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(1.14 g, 2.253 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 $H_2O$ (2 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$ (415.28 mg, 3.004 mmol)及 Pd(dtbpf)$Cl_2$ (97.92 mg, 0.150mmol)。將所得混合物在 65°C下攪拌 3 h。藉由過濾收集沈澱固體且用 DCM (30 mL)洗滌。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(860 mg, 90%產率)。$C_{52}H_{68}F_3N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 976.52；實驗值：976.9。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1224】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(6.8 g, 6.963 mmol)於 THF (68 mL)中之溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (4.096 mmol)於 $H_2O$ (13.9 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌隔夜，且接著利用 1 M HCl 酸化至 pH 5。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(6 g, 90%產率)。$C_{49}H_{64}F_3N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 920.49；實驗值：920.9。

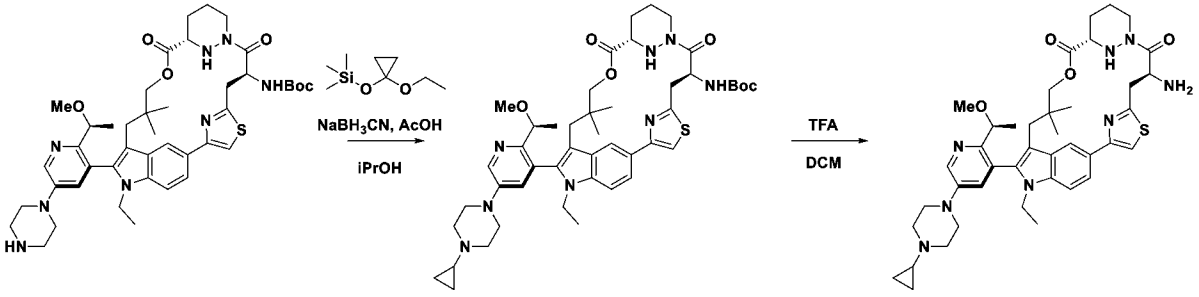
*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1225】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(5 g, 5.434 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加 DIPEA (28.09 g, 217.360 mmol)及 HOBt (7.34 g, 54.34 mmol)。向混合物中添加 EDCI (31.25 g, 163.020 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮，且使殘餘物吸收於 EtOAc (100 mL)中。將有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(4.2 g, 79%產率)。$C_{49}H_{62}F_3N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 902.48；實驗值：902.1。

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1226】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.8 g, 1.995 mmol)於 DCM (16 mL)中之溶液中添加 TFA (4 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，且接著利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將混合物中和至 pH 7。用 DCM (100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.5 g, 89%產率)。$C_{44}H_{54}F_3N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 802.43；實驗值：802.8。

**中間體 F33：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

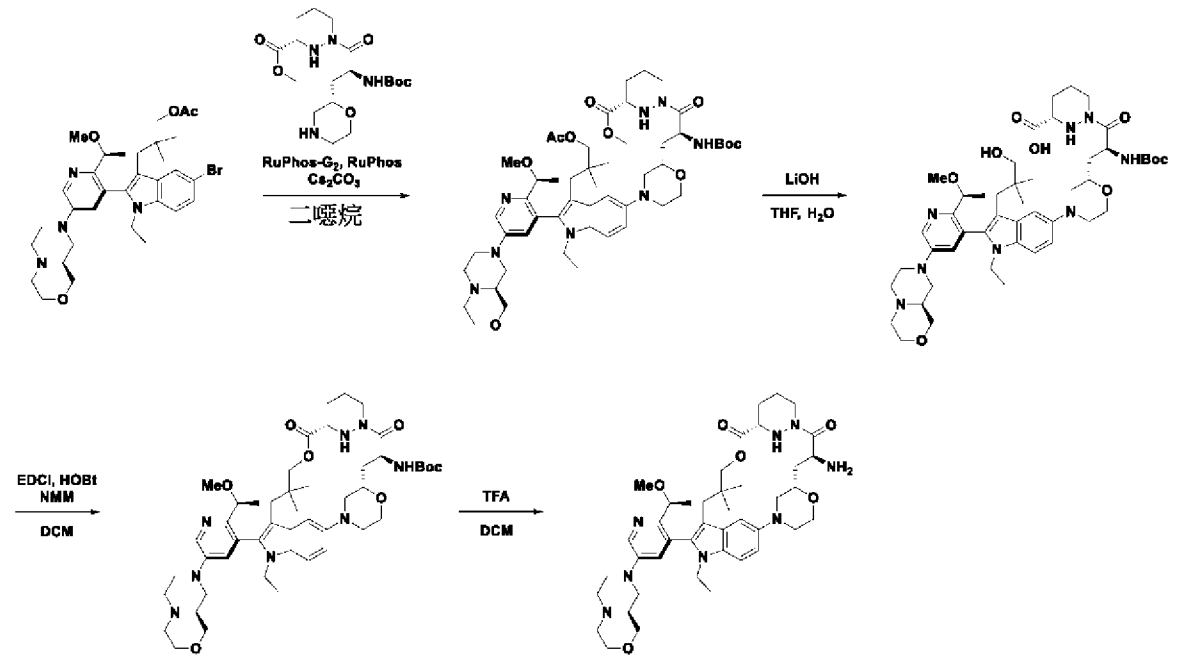
【1227】 在室溫下向(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(2 g,

2.454 mmol)及(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(0.86 g, 4.908 mmol)於 2-丙醇(20 mL)中之溶液中添加 $NaBH_3CN$ (0.46 g, 7.362 mmol)及 AcOH (0.28 mL, 4.908 mmol)。將所得混合物在 50°C下攪拌 16 h，且接著使反應混合物冷卻至 0°C並添加飽和 $NH_4Cl$ (30 mL)。用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(1.5 g, 71%產率)。$C_{46}H_{62}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 855.46；實驗值：856.4。

*步驟 2*：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1228】　將(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.56 g, 1.824 mmol)及 TFA (4 mL)於 DCM (16 mL)中之溶液在室溫下攪拌 2 h，且接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc (30 mL)中，且利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 40 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.36 g，粗製物)。$C_{41}H_{54}N_8O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 755.41；實驗值：755.3。

**中間體 F34：($2^2S$,$6^3S$,4S)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1229】　向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(15 g, 23.900 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(12.44 g, 31.070 mmol)於二噁烷(150 mL)中之溶液中添加 RuPhos (2.23 g, 4.780 mmol)、RuPhos-G2-Pd (1.86 g, 2.390 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (3.64 g, 47.800 mmol)。將所得混合物在 90°C下攪拌隔夜。接著過濾反應混合物，用 EtOAc (3 × 100 mL)洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(9% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(15.3 g, 33%產率)。$C_{50}H_{74}N_8O_{10}$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 947.56；實驗值：947.4。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1230】 向(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(7.6 g, 8.024 mmol)於 THF (34 mL)及 $H_2O$ (34)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (0.96 g, 40.120 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著利用 HCl (1 M)將混合物酸化至 pH 5。用 DCM (3 × 100 mL)萃取水層，且將有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(6.4 g, 89%產率)。$C_{47}H_{70}N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 891.54；實驗值：891.5。

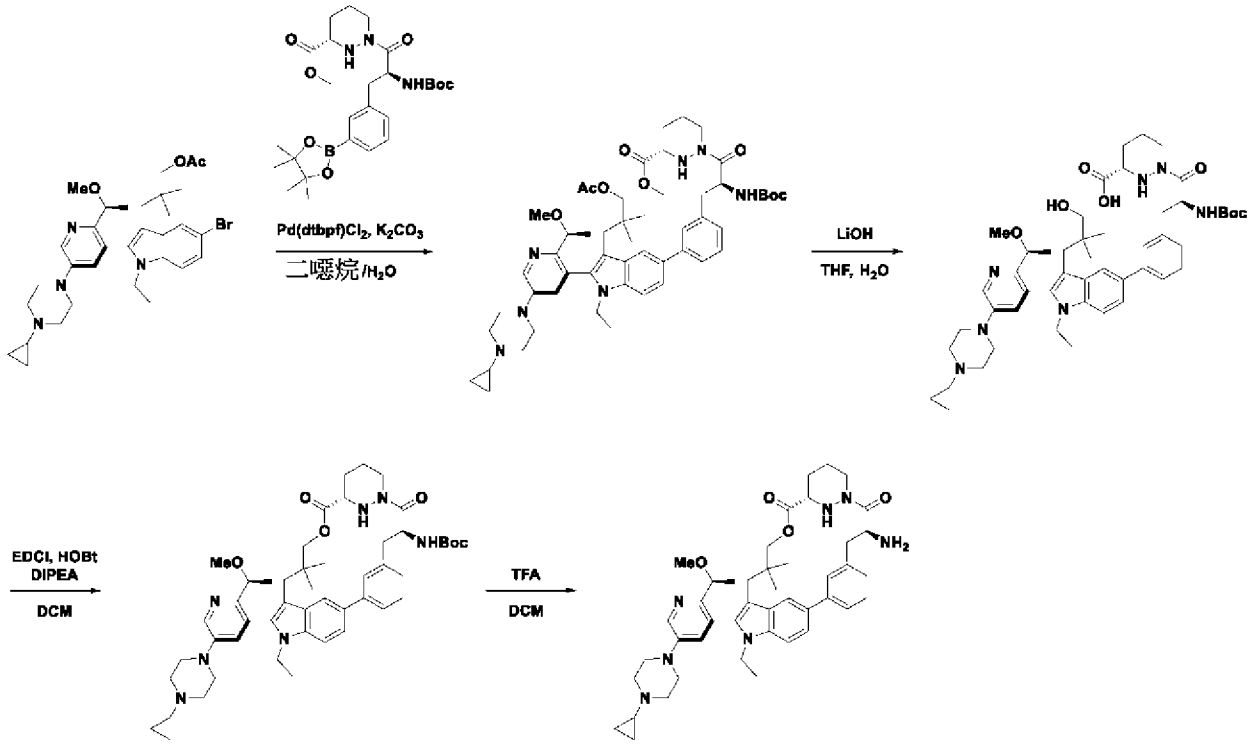
*步驟 3*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

【1231】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(1-乙基-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(6.4 g, 7.182 mmol)及 NMM (58.11 g, 574.560 mmol)於 DCM (640 mL)中之溶液中添加 EDCI (82.61 g, 430.920 mmol)及 HOBt (14.6 g, 75.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮且吸收於 EtOAc (3 × 300 mL)中。將有機層用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(3.2 g, 51%產率)。$C_{47}H_{68}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 873.53；實驗值：873.4。

*步驟 4*：(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1232】 在 0°C下向((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1 g, 1.145 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h，且接著在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物。$C_{42}H_{60}N_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 773.47；實驗值：773.5。

**中間體 F35：(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1233】 向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(10 g, 16.350 mmol)及(*S*)-1-

((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(12.69 g, 24.525 mmol)於 1,4-二噁烷(110 mL)及 $H_2O$ (20 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$ (4.52 g, 32.700 mmol)及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (1.07 g, 1.635 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 3 h。藉由過濾收集沈澱固體且用 DCM (2 × 200 mL)洗滌。用 EtOAc (100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(8.5 g, 56%產率)。$C_{52}H_{71}N_7O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 922.55；實驗值：922.7。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1234】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-吲哚-5-基)苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(7 g, 7.591 mmol)於 THF (70 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (0.96 g, 22.773)於 $H_2O$ (22 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌隔夜，且接著利用 1 M HCl 酸化至 pH 6。用 DCM (2 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物。$C_{49}H_{67}N_7O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 866.52；實驗值：866.4。

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1$^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

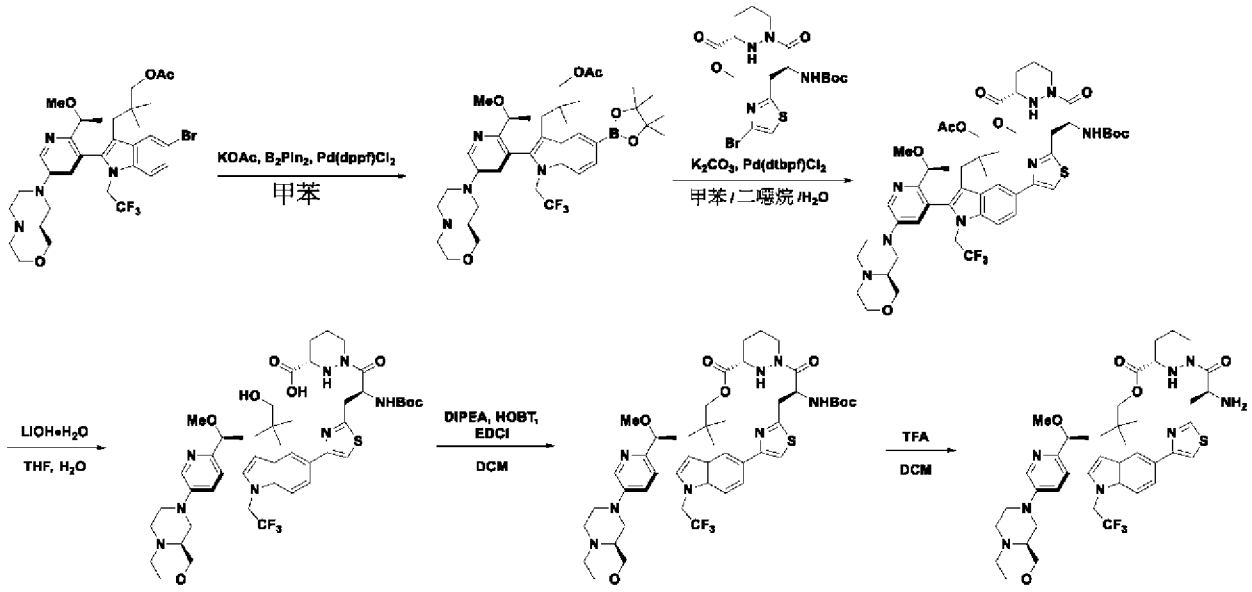
【1235】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙

基)-1*H*-吲哚-5-基)苯基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(6 g, 6.927 mmol)於 DCM (240 mL)中之溶液中添加 DIPEA (35.81 g, 277.080 mmol)及 HOBt (9.36 g, 69.270 mmol)。向混合物中添加 EDCI (39.84 g, 207.810 mmol)於 DCM (240 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮，且使殘餘物吸收於 EtOAc (200 mL)中。將有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(43.8 g, 64%產率)。$C_{49}H_{65}N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 848.51；實驗值：848.7。

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1236】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-$1^1$-乙基-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.5 g, 1.769 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 TFA (7 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，且接著利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將混合物中和至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物。$C_{44}H_{57}N_7O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 748.45；實驗值：748.4。

**中間體 F36：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：乙酸 3-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1237】 在氬氣氣氛下在室溫下向乙酸 3-(5-溴-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(26.5 g, 38.879 mmol)、KOAc (9.54 g, 97.197 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(19.75 g, 77.758 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中分多次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.84 g, 3.888 mmol)。將所得混合物在 90°C下攪拌 3 h。過濾所得混合物，用 DCM (3 × 500 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(325 g, 83%產率)。$C_{38}H_{52}BF_3N_4O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：729.40；實驗值：729.5。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1238】 向乙酸 3-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(25 g, 34.310 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(19.65 g, 41.172 mmol)及 $K_2CO_3$ (11.85 g, 85.775 mmol)於甲苯(200 mL)中之攪拌混合物中添加二噁烷(100 mL)及 $H_2O$ (50 mL)，添加 Pd(dtbpf)$Cl_2$ (2.24 g, 3.431 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h。過濾所得混合物，用 DCM (3 × 500 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。用 DCM (3 × 200 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(32 g, 84%產率)。$C_{49}H_{65}F_3N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：999.46；實驗值：999.8。

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1239】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(32 g, 32.027 mmol)於 THF (320 mL)及 $H_2O$ (300 mL)中之溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (5.38 g, 128.108 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。利用 HCl (水溶液)將混合物中和至 pH 7。用 DCM (3 × 500 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(30 g, 89%產率)。$C_{46}H_{61}F_3N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：943.43；實驗值：943.8

*步驟 4*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧

基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

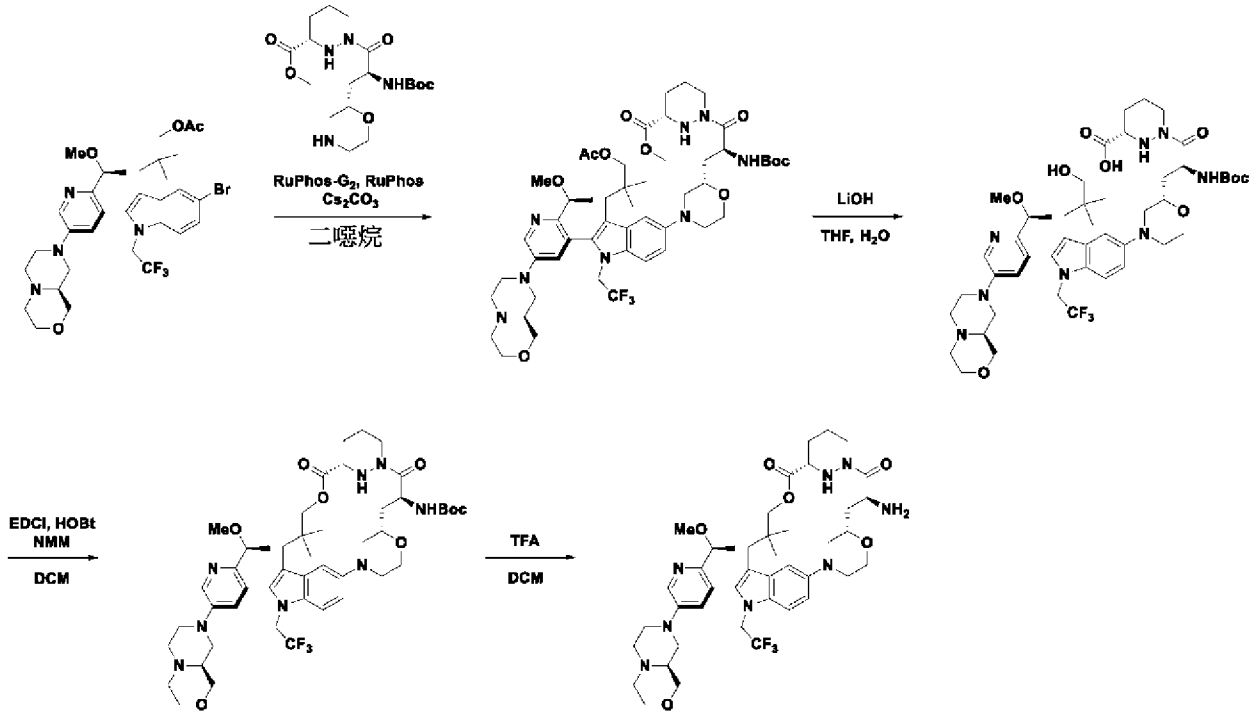
【1240】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(30 g, 31.810 mmol)、HOBt (25.79 g, 190.860 mmol)及 DIPEA (164.45 g, 1272.400 mmol)於 DCM (3 L)中之溶液中添加 EDCI (182.94 g, 954.300 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著添加冷 $H_2O$ (5 L)。接著用 DCM (3 × 1 L)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 1 L)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(20 g, 64%產率)。$C_{46}H_{59}F_3N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：925.43；實驗值：925.5

*步驟 5*：($6^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1241】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(($6^3$*S*,4*S*,*Z*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(977 mg, 0.843 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中逐滴添加 TFA (8 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(766 mg, 88%產率)。$C_{41}H_{51}F_3N_8O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M

+ H]計算值：825.38；實驗值：825.6。

**中間體 F37：(2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-胺基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1242】　向乙酸 3-(5-溴-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9.5 g, 13.938 mmol)及(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(11.16 g, 27.876 mmol)於二噁烷(95 mL)中之溶液中添加 RuPhos (1.30 g, 2.788 mmol)、RuPhos-G2-Pd (1.08 g, 1.394 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (9.08 g, 27.876 mmol)。將所得混合物在 80°C下 3 h。接著過濾反應混合物，用

EtOAc (3 × 300 mL)洗滌濾餅，且將濾液用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(10 g, 70%產率)。$C_{50}H_{71}F_3N_8O_{10}$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 1001.53；實驗值：1001.7。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1243】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(10 g, 9.988 mmol)於 THF (50 mL)及 $H_2O$ (50 mL)中之溶液中添加 $LiOH{\bullet}H_2O$ (2.10 g, 49.940 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著添加 $H_2O$ (100 mL)。用 MTBE (3 × 300 mL)萃取水層，且接著利用 HCl (1 M)將水層酸化至 pH 6 並用 DCM (3 × 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(7.1 g)。$C_{47}H_{67}F_3N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 945.51；實驗值：945.3。

*步驟 3*：((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

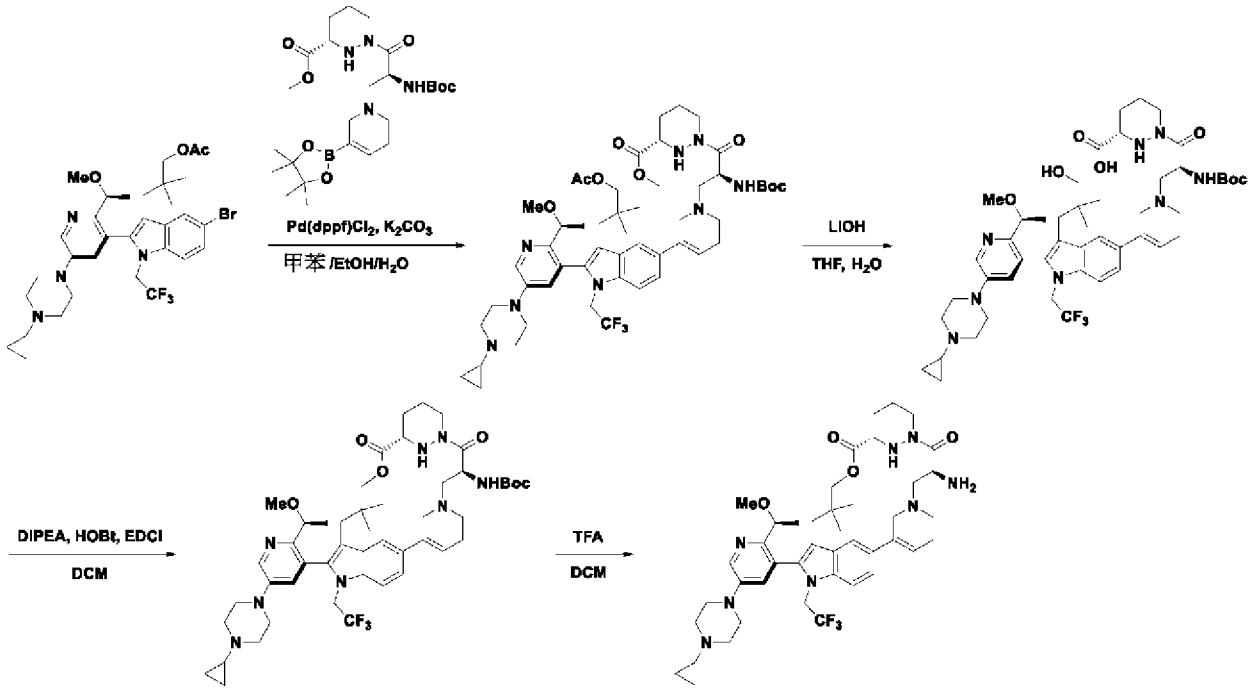
【1244】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((*S*)-4-(2-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)嗎啉-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(7.1 g, 7.512 mmol)及 NMM (12.16 g, 120.192 mmol)於 DCM (710 mL)中之

溶液中添加 EDCI (11.52 g, 60.096 mmol)及 HOBt (4.06 g, 30.048 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著添加 $H_2O$ (500 mL)。用 DCM (3 × 500 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 1 L)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(3 g, 48%產率)。$C_{47}H_{65}F_3N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 927.50；實驗值：927.3。

*步驟 4*：($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1245】　在 0°C下向(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(3 g, 3.236 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 TFA (15 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h，且接著利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物。$C_{42}H_{57}F_3N_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 827.45；實驗值：827.5。

**中間體 F38：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成**




*步驟 1*：(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1246】　向(*S*)-乙酸 3-(5-溴-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(9 g, 13.522 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(7.14 g, 16.226 mmol)及 $K_2CO_3$ (8.41 g, 60.849 mmol)於甲苯(90 mL)、二噁烷(60 mL)及 $H_2O$ (30 mL)中之溶液中添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (2.97 g, 4.057 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 3 h，且接著添加冷 $H_2O$ (1 L)。用 DCM (3 × 500 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 300 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(9 g, 67%產率)。$C_{51}H_{71}F_3N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：981.54；實驗值：981.3。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-

2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1247】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(5-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(9 g, 9.173 mmol)於 THF (70 mL)及 $H_2O$ (50 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (0.88 g, 36.692 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著利用 HCl (水溶液)中和至 pH 7。用 DCM (3 × 200 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(7.5 g, 88%產率)。$C_{48}H_{67}F_3N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：925.52；實驗值：925.6。

*步驟 3*：((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

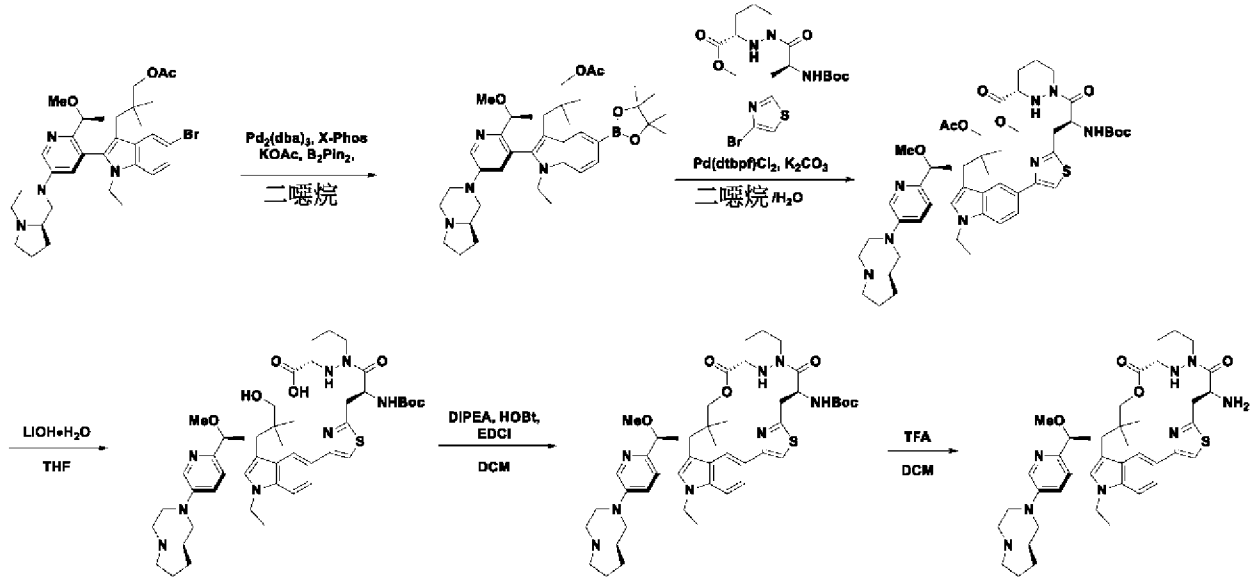
【1248】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(5-(2-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲哚-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸(7.5 g, 8.107 mmol)及 DIPEA (41.91 g, 324.280 mmol)於 DCM (750 mL)中之溶液中添加 EDCI (46.62 g, 243.210 mmol)及 HOBt (16.57 g, 48.642 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著添加冷 $H_2O$ (1 L)。用 DCM (3 × 500 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(6 g, 73%產率)。$C_{48}H_{65}F_3N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：

907.51；實驗值：907.6

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1249】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*)-$1^2$-(5-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(2 g, 2.205 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 TFA (15 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h，且接著利用飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(1.65 g, 83%產率)。$C_{43}H_{57}F_3N_8O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：807.46；實驗值：807.7。

**中間體 F39：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成**



*步驟 1*：乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯之合成

【1250】 向乙酸 3-(5-溴-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(7 g, 11.445 mmol)、KOAc (2.81 g, 28.613 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(5.81 g, 22.890 mmol)於二噁烷(70 mL)中之溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (2.10 g, 2.289 mmol)及 X-Phos (2.18 g, 4.578 mmol)。將所得混合物在 80°C下攪拌 3 h，且接著添加冷 $H_2O$ (50 mL)。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(5.2 g, 69%產率)。$C_{38}H_{55}BN_4O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值 659.44；實驗值：659.7。

*步驟 2*：(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯之合成

【1251】 向乙酸 3-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基酯(5.2 g, 7.894 mmol)、(*S*)-1-((*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(47.11 mg, 0.099 mmol)及 $K_2CO_3$ (2.73 g, 19.735 mmol)於二噁烷(52 mL)及 $H_2O$ (11 mL)中之攪拌混合物中添加 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0.51 g, 0.789 mmol)。將所得混合物在 70°C下攪拌 2 h，且接著添加 $H_2O$。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物(3 g, 74%產率)。$C_{49}H_{68}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計

算值 929.50；實驗值：930.1。

*步驟 3*：(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸之合成

【1252】 在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(3-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸甲基酯(3 g, 3.2501 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (0.55 g, 13.012 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。利用 HCl (水溶液)將混合物中和至 pH 7。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(2.96 g, 92%產率)。$C_{46}H_{64}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：873.47；實驗值：873.6。

*步驟 4*：((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之合成

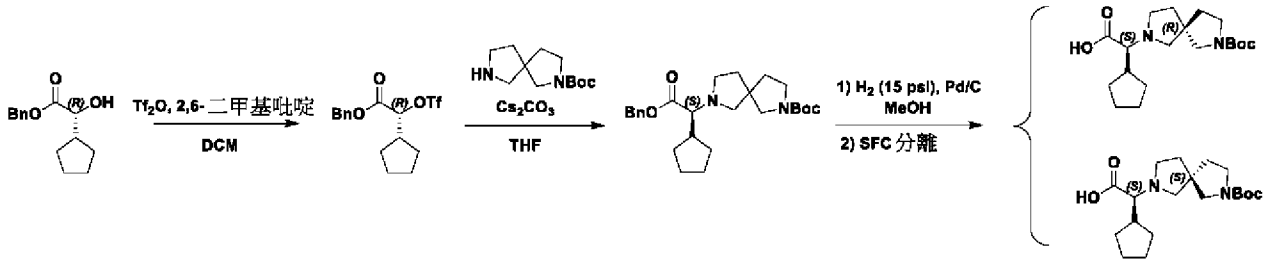
【1253】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(*S*)-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-(1-乙基-2-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙醯基)六氫嗒嗪-3-甲酸 (2.9 g, 3.348 mmol)、HOBt (2.26 g, 16.740 mmol)及 DIPEA (8.65 g, 66.960 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 EDCI (6.42 g, 33.480 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且接著添加冷 $H_2O$ (40 mL)。用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之期望產物

(900 mg, 37%產率)。$C_{46}H_{62}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：855.46；實驗值：855.1

*步驟 5*：($6^3S$,4*S*,*Z*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1254】 在 0°C下向(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 1.052 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加 TFA (4 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之期望產物(850 mg, 81%產率)。$C_{41}H_{54}N_8O_4S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：755.41；實驗值：755.5。

**中間體 A-1 及 A-2：(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸之合成**




*步驟 1*：(*R*)-2-環戊基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)乙酸苄基酯之合成

【1255】 在 $N_2$ 下在 0°C下向(*R*)-2-環戊基-2-羥基乙酸苄基酯(3 g, 12.8 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 $Tf_2O$ (3.79 g, 13.44 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(1.51 g,

14.09 mmol)，且將混合物在 0°C下攪拌 2 h。用 **$H_2O$ (30** mL)稀釋殘餘物且用 **DCM** (3 × **50** mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × **50** mL)洗滌，經 **$Na_2SO_4$** 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮得到產物，其不經進一步純化即直接使用。

*步驟 2*：7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

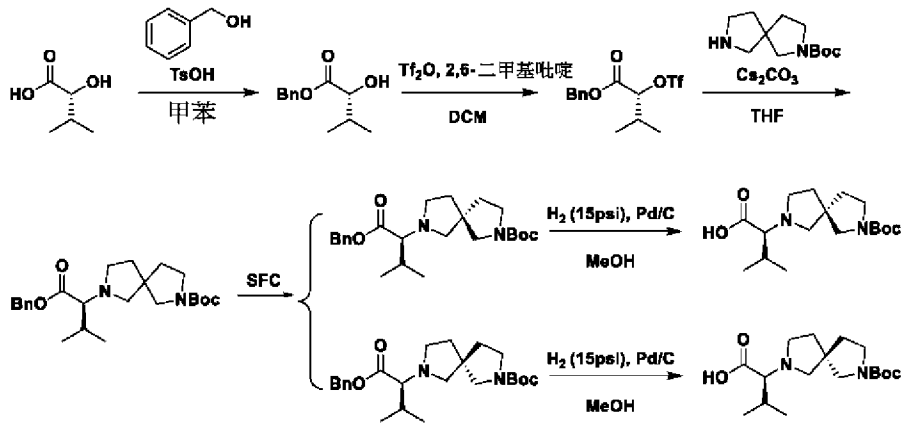
【1256】　向(*R*)-2-環戊基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)乙酸苄基酯(4.86 g, 13.26 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(2 g, 8.84 mmol)及 $Cs_2CO_3$ (8.64 g, 26.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。用 **$H_2O$ (30** mL)稀釋殘餘物並用 **EtOAc** (3 × **30** mL)萃取，且將合併的有機層用**鹽水**(2 × **40** mL)洗滌，經 **$Na_2SO_4$** 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20%→**100% EtOAc/石油醚**)純化殘餘物，得到呈固體之產物(2.6 g, 66%產率)。$C_{26}H_{38}N_2O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：443.3；實驗值：443.2。

*步驟 3*：(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸之合成

【1257】　在 $N_2$ 氣氛下向 7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(2.6 g, 5.87 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加 Pd/C (0.5 g，碳載 10% w/w)。使懸浮液脫氣且用 $H_2$ 吹掃。將混合物在 $H_2$ (**15** psi)下在室溫下攪拌 4 h。過濾該混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物溶解於 EtOAc (5 mL)中，且將混合物攪拌 10 min。接著過濾該混合物，且使濾餅在減壓下乾燥。藉由 SFC 分離($CO_2$/MeOH (0.1% $NH_4O$))純化固體，得到(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(450 mg, 22%產率)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(450 mg, 22%產率)。

**中間體 A-3 及 A-4：(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-**

**甲基丁酸及(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7 二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸**




*步驟 1*：(*R*)-2-羥基-3-甲基丁酸苄基酯之合成

【1258】　在 $N_2$ 下在室溫下向苄醇(19.22 g, 177.77 mmol)於甲苯(200 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 TsOH●$H_2O$ (2.92 g, 16.93 mmol)。將混合物在 80°C下攪拌 30 min，接著使混合物冷卻至室溫且添加(*R*)-2-羥基-3-甲基丁酸(20 g, 169.30 mmol, 1 當量)。將所得混合物在 80°C下攪拌 3 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之粗產物。藉由矽膠管柱層析(20%→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈油狀物之產物(25 g, 71%產率)。

*步驟 2*：(*R*)-3-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁酸苄基酯之合成

【1259】　使(*R*)-2-羥基-3-甲基丁酸苄基酯(15 g, 72.03 mmol)於 DCM (225 mL)中之溶液冷卻至 0°C，且接著在 $N_2$ 下用 $Tf_2O$ (21.34 g, 75.63 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(8.49 g, 79.23 mmol)處理。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。將反應混合物添加至 $H_2O$ (300 mL)中。用 DCM (3 × 100 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(400 mL)洗滌，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(5%→10% EtOAc/石油醚: EtOAc)純化粗產物，得到呈油狀物之產物(20 g, 82%產率)。

*步驟 3*：7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1260】 在 0℃下向(*R*)-3-甲基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丁酸苄基酯(20 g, 58.77 mmol)及 2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(11.08 g, 48.97 mmol)、$Cs_2CO_3$ (47.87 g, 146.92 mmol)於 THF (300 mL)中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。過濾反應混合物，且用 THF (3 × 100 mL)洗滌濾餅。接著將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之粗產物。藉由矽膠管柱層析(10%→30% EtOAc/石油醚)純化該油狀物，得到產物(13.2 g, 64%產率)。$C_{24}H_{37}N_2O_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：417.27；實驗值：417.2

*步驟 4*：(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯及(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1261】 藉由 SFC 分離純化 7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(10 g)，得到(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(3.4 g)及(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(3.9 g)。

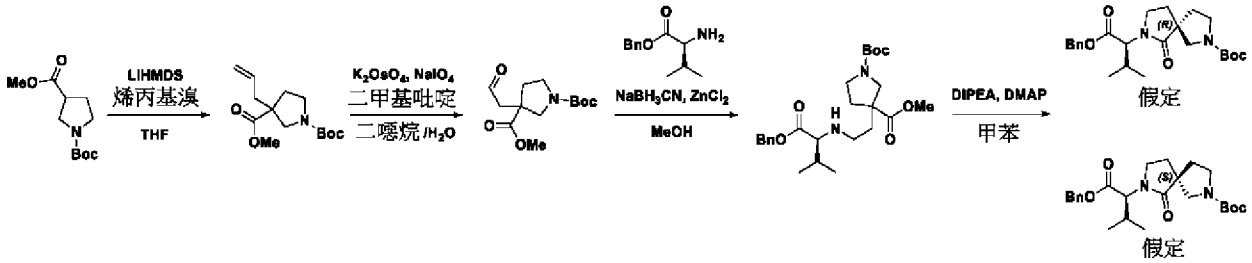
*步驟 5*：(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸之合成

【1262】 在 Ar 下向(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(2.5 g, 6.00 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1.5 g, 10%純度)。使懸浮液在減壓下脫氣且用 $H_2$ 吹掃若干次。將混合物在 $H_2$ (15 psi)下在室溫下攪拌 1 h。過濾反應混合物且接著將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.9 g，粗製物)。

*步驟 6*：(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸之合成

【1263】　在 Ar 下向(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(3 g, 7.20 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1 g, 10%純度)。使懸浮液在減壓下脫氣且用 $H_2$ 吹掃若干次。將混合物在 $H_2$ (15 psi)下在室溫下攪拌 1 h。過濾反應混合物且接著將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(2.3 g, 98%產率)。

**中間體 A-5 及 A-6：(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯及(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成**




*步驟 1*：3-烯丙基吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯之合成

【1264】　在-78°C下向吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(10 g, 43.616 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加 1 M LiHMDS (65.42 mL, 65.424 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌 1 h，且接著經 10 min 逐滴添加烯丙基溴(7.91 g, 65.423 mmol)於 THF 中之溶液。將所得混合物在-78°C下再攪拌 2 h，且接著藉由在 0°C下添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液淬滅。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(2 × 80 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)進行純化得到期望產物(10 g, 76%產率)。

*步驟 2*：3-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯之合成

【1265】　在 0°C下向 3-烯丙基吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(11.0 g, 40.84 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(8.75 g, 81.68 mmol)於二噁烷(190 mL)及 $H_2O$ (19

mL)中之混合物中添加 $K_2OsO_4$●$2H_2O$ (0.75 g, 2.04 mmol)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 15 min，且接著分多次添加 $NaIO_4$ (34.94 g, 163.36 mmol)。使混合物升溫至室溫且再攪拌 3 h，接著藉由在 0°C下添加飽和 $Na_2S2O_3$ 水溶液淬滅。用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由反相層析(0→40% MeCN/$H_2O$, 0.1% $HCO_2H$)進行純化得到期望產物(6.4 g, 51%產率)。

*步驟 3*：3-(2-(((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯之合成

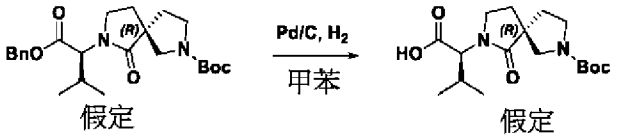
【1266】 在 0°C下向 3-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(6.30 g, 23.220 mmol)及 *L*-纈胺酸苄基酯(7.22 g, 34.831 mmol)於 MeOH (70 mL)中之混合物中添加 $ZnCl_2$ (4.75 g, 34.831 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌 30 min，接著冷卻至 0°C。分多次添加 $NaBH_3CN$ (2.92 g, 46.441 mmol)，接著使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液淬滅反應物，且接著用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(33% EtOAc/石油醚)進行純化得到期望產物(6.4 g, 53%產率)。$C_{25}H_{38}N_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：463.28；實驗值：463.3。

*步驟 4*：(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯及(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1267】 向 3-(2-(((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(4.50 g, 9.728 mmol)及 DIPEA (16.6 mL, 97.28 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物中添加 DMAP (1.19 g, 9.728 mmol)，且接著將混合物加熱至 80°C。24 h 後，使反應物冷卻至室溫並在減壓下濃縮，且藉

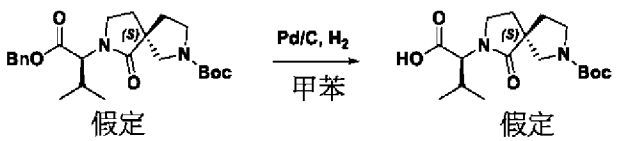
由反相層析(10%→50% MeCN/$H_2O$, 0.1% $HCO_2H$)純化殘餘物。接著藉由手性製備型 SFC (30% EtOH/$CO_2$)分離非鏡像異構物，得到(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 32%產率，$C_{24}H_{34}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：431.26；實驗值：431.2)及(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 32%產率，$C_{24}H_{34}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：431.26；實驗值：431.2)。

**中間體 A-7：(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸之合成**




【1268】 向(*R*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.4 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 Pd/C (120 mg, 1.1 mmol)。將反應混合物在 50°C下加熱且在氫氣氣氛(1 atm)下攪拌 3 h。過濾混合物，且用 MeOH (3 × 20 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(550 mg，粗製物)。$C_{17}H_{28}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M - H]計算值：339.19；實驗值：339.1。

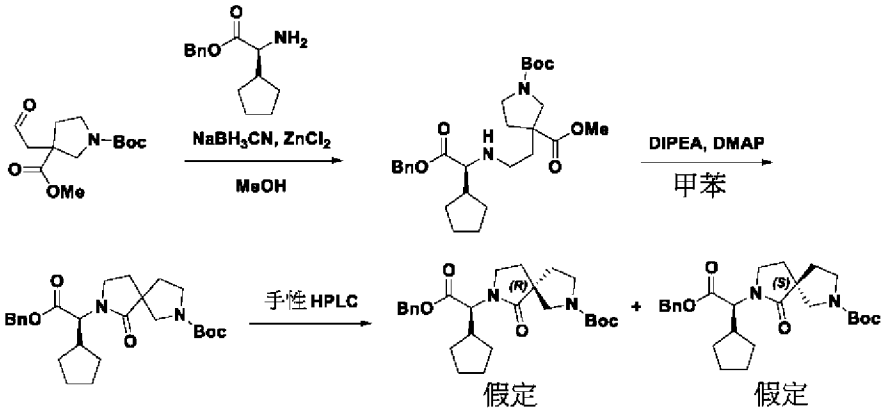
**中間體 A-8：(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸之合成**




【1269】 向(*S*)-7-((*S*)-1-(苄基氧基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(550 mg, 1.3 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加 Pd/C (120 mg, 1.1 mmol)。將反應混合物在 50°C下加熱且在氫氣氣氛(1 atm)

下攪拌 3 h。過濾混合物，且用 MeOH (3 × 20 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(550 mg，粗製物)。$C_{17}H_{28}N_2O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M - H]計算值：339.19；實驗值：339.2。

**中間體 A-9 及 A-10：(*R*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯及(*S*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成**




*步驟 1*：3-(2-(((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)胺基)乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯之合成

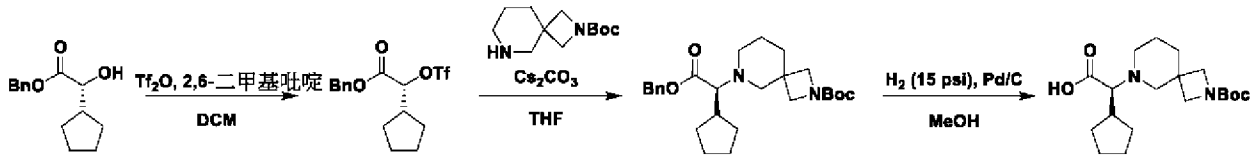
【1270】　在 0°C下向 3-(2-側氧基乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(9.60 g, 35.4 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加(*S*)-2-胺基-2-環戊基乙酸苄基酯(12.38 g, 53.075 mmol)及氯化鋅(7.23 g, 53.1 mmol)。30 min 後，添加 $NaBH_3CN$ (4.45 g, 70.8 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌 2 h，在減壓下濃縮且用 $H_2O$ (150 mL)稀釋殘餘物。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/石油醚)進行純化得到期望產物(11.1 g, 64%產率)。$C_{27}H_{40}N_2O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：489.30；實驗值：489.3。

*步驟 2*：(*R*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯及(*S*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-

6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1271】　向 3-(2-(((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)胺基)乙基)吡咯啶-1,3-二甲酸 1-(第三丁基)酯 3-甲基酯(11.1 g, 22.7 mmol)於甲苯(120 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (39.6 mL, 227 mmol)及 DMAP (2.78 g, 22.7 mmol)。將所得混合物在 80°C下攪拌 2 天，且接著在減壓下濃縮。藉由反相層析(20%→70% MeCN/$H_2O$, 0.1% $HCO_2H$)進行純化得到期望產物之混合物。藉由製備型 SFC (30% EtOH/$CO_2$)分離非鏡像異構物，得到(*R*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(3.73 g, 44%產率) $C_{26}H_{36}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：457.27；實驗值：457.3 及(*S*)-7-((*S*)-2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(3.87 g, 46%產率)) $C_{26}H_{36}N_2O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：457.27；實驗值：457.3。

**中間體 A-11：(*S*)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-2-環戊基乙酸之合成**




*步驟 1*：(*R*)-2-環戊基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)乙酸苄基酯之合成

【1272】　使(*R*)-2-環戊基-2-羥基乙酸苄基酯(500 mg, 2.13 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液冷卻至 0°C，且在 $N_2$下用 $Tf_2O$ (632.22 mg, 2.24 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(251.54 mg, 2.35 mmol)處理。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。將反應混合物添加至 $H_2O$ (10 mL)中。接著用 DCM (3 × 5 mL)萃取混合物且進行分離。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，過濾且在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀物之產物(880 mg，粗製物)。

*步驟 2*：(*S*)-6-(2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲

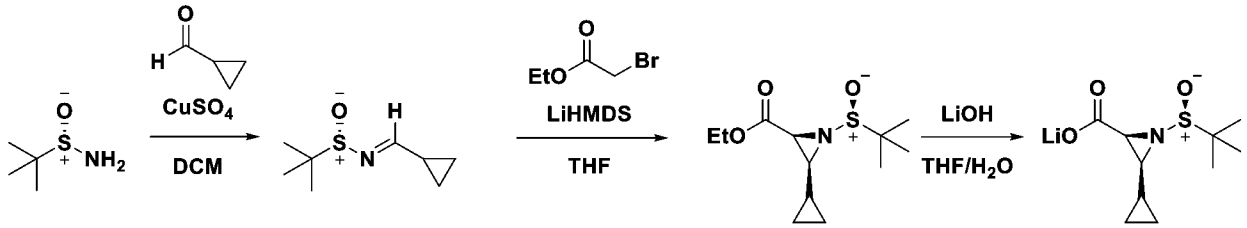
酸第三丁基酯之合成

【1273】 在 0℃下向(*R*)-2-環戊基-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)乙酸苄基酯(880 mg, 2.11 mmol)及 2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(367.99 mg, 1.63 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $Cs_2CO_3$ (1.59 g, 4.88 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。過濾反應混合物，且用 THF (3 × 20 mL)洗滌濾餅。接著將濾液在減壓下濃縮，得到呈無色油狀物之粗產物。藉由矽膠管柱層析(0→30% EtOAc/石油醚)純化粗製油狀物，得到呈油狀物之產物(505 mg, 70%產率)。$C_{26}H_{39}N_2O_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：443.3；實驗值：443.3。

*步驟 3*：(*S*)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-2-環戊基乙酸之合成

【1274】 在 Ar 下向(*S*)-6-(2-(苄基氧基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.13 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd/C (300 mg, 10%純度)。使懸浮液在減壓下脫氣且用 $H_2$ 吹掃若干次。將混合物在 $H_2$ (15 psi)下在室溫下攪拌 2 h。經由矽藻土墊過濾懸浮液，且用 MeOH (5 × 30 mL)洗滌濾餅。將合併的濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(380 mg, 95%產率)，其直接用於下一步驟中。

**中間體 B-1：(2*S*,3*S*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成**




*步驟 1*：(*E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之合成

【1275】 向(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.0 g, 33.0 mmol)及 $CuSO_4$ (15.80 g, 99.01 mmol)於 DCM (200.0 mL)中之懸浮液中添加環丙烷甲醛(4.63 g, 66.0 mmol)。將所得混合物攪拌隔夜且接著過濾，用 DCM (3 × 100 mL)洗滌濾餅，且

將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(3.5 g, 61%產率)。$C_8H_{15}NOS$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：174.10；實驗值：174.1。

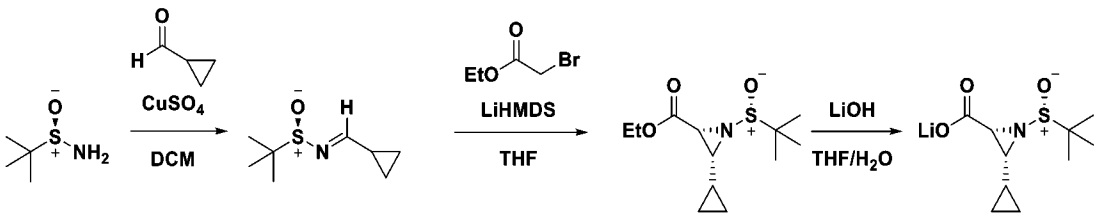
*步驟 2*：(2*S*,3*S*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成

【1276】　在-78°C下向溴乙酸乙酯(481.91 mg, 2.886 mmol)於 THF (5.0 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (2.90 mL, 2.90 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌 2 h，且接著添加(*E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之溶液(250.0 mg, 1.443 mmol)。將所得混合物在-78°C下攪拌 2 h，且接著在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取水層，且使合併的有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (17% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(250 mg, 67%產率)。$C_{12}H_{21}NO_3S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：260.13；實驗值：260.1。

*步驟 3*：(2*S*,3*S*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成

【1277】　在 0°C下向(2*S*,3*S*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(500.0 mg, 1.928 mmol)於 THF (2.0 mL)及 $H_2O$ (2.0 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (121.34 mg, 2.89 mmol)。將反應混合物攪拌 1 h，且接著利用 1 M HCl (水溶液)酸化至 pH 6。用 EtOAc (2 × 10 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(400 mg, 90%產率)。$C_{10}H_{17}NO_3S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：232.10；實驗值：232.0。

**中間體 B-2. (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成**



*步驟 1*：(*R*,*E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之合成

【1278】 在室溫下向(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0 g, 8.25 mmol)及環丙烷甲醛(1.16 g, 16.55 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 $CuSO_4$ (3.95 g, 24.75 mmol)。將所得混合物攪拌隔夜。接著過濾反應混合物，用 EtOAc 洗滌濾餅，且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (17% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(1.4 g, 98%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_8H_{15}NOS$ 之[M + H]計算值：174.10；實驗值 174.1。

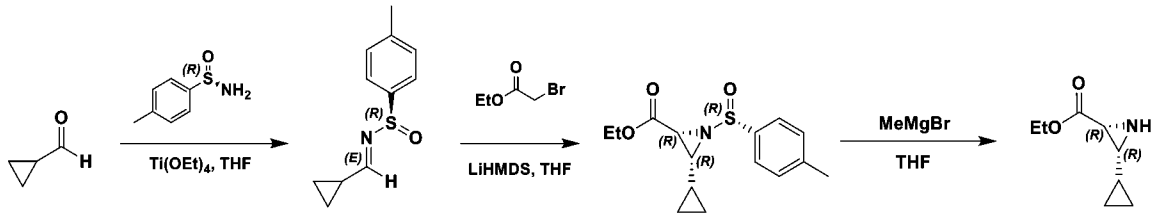
*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成

【1279】 在-78°C下向 1 M LiHMDS (23 mL, 23 mmol)於 THF (50.0 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(3.83 g, 22.95 mmol)。使所得混合物升溫至-70°C且攪拌 1 h。接著向反應混合物中添加(*R*,*E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.0 g, 11.48 mmol)。將所得混合物在-70°C下攪拌 1 h。使反應混合物升溫至 0°C且用 $H_2O$ 淬滅。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (25% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到期望產物(1.8 g, 61%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{12}H_{21}NO_3S$ 之[M + H]計算值：306.14；實驗值 260.13。

*步驟 3*：(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成

【1280】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(900.0 mg, 3.47 mmol)於 THF (3.0 mL)及 $H_2O$ (3.0 mL)中之溶液中添加 $LiOH\bullet H_2O$ (218.4 mg, 5.21 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h，且接著藉由 $H_2O$ 淬滅。用 EtOAc (3 × 50)萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到期望粗產物(400 mg, 30%產率)。LCMS (ESI) *m/z*：$C_{10}H_{17}NO_3S$ 之[M + H]計算值：232.10；實驗值 232.1。

**中間體 B-3：(2R,3R)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成**




*步驟 1*：(*R,E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-4-甲基苯亞磺醯胺之合成

【1281】　在 $N_2$ 下在室溫下向環丙烷甲醛(6 g, 85.60 mmol)於 THF (120 mL)中之溶液中添加(*R*)-4-甲基苯亞磺醯胺(13.29 g, 85.60 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (39.05 g, 171.21 mmol)。將混合物在 75°C下攪拌 2 h。在 0°C-15°C下將反應混合物傾倒至鹽水/$H_2O$ (1:1, 600 mL)中。經由矽藻土墊過濾混合物，且將墊用 EtOAc (6 × 200 mL)洗滌。用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取合併的濾液。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→10% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(14.6 g, 82%產率)。

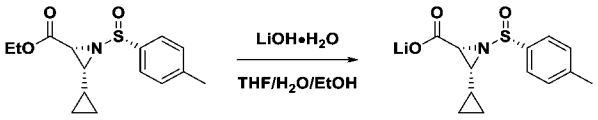
*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成

【1282】　在 $N_2$ 下在-70°C下經 10 min 向 2-溴乙酸乙基酯(23.52 g, 140.86 mmol)於 THF (700 mL)中之溶液中添加 LiHMDS (1 M, 140.86 mL)。將混合物在-70°C下攪拌 20 min。將(*R,E*)-*N*-(環丙基亞甲基)-4-甲基苯亞磺醯胺(14.6 g, 70.43 mmol)於 THF (150 mL)中之溶液在-70°C下添加至反應溶液中持續 10 min。接著將混合物在 $N_2$ 下在-70°C下攪拌 1 h 20 min。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (1.2 L)中且在室溫下攪拌 5 min。用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→10% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈油狀物之產物(11 g, 53%產率)。$C_{15}H_{20}NO_3S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：294.11；實驗值：294.1。

*步驟 3*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成

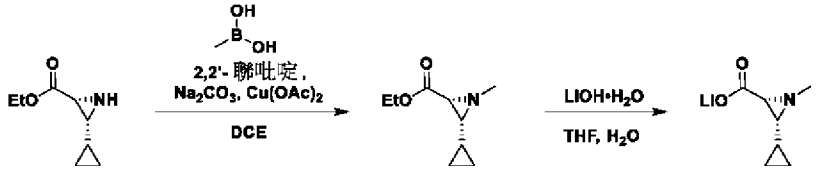
【1283】 將(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-對甲苯基亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(6 g, 20.45 mmol)溶解於無水 THF (300 mL)中。在 $N_2$ 下在-65℃下經 40 min 逐滴添加 MeMgBr (3 M, 13.63 mL)。將反應混合物攪拌 5 min。在-65℃下逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(90 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。添加 EtOAc (300 mL)，且分離有機層並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAC/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物。

**中間體 B-4：(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸鋰之合成**




【1284】 在 0℃下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(380 mg, 1.30 mmol)於 THF (1.6 mL)、$H_2O$ (1.2 mL)及 EtOH (1.2 mL)中之溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (163.06 mg, 3.89 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 $H_2O$ (5 mL)，且將反應混合物直接凍乾，得到呈固體之產物(430 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{13}H_{16}NO_3S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M +H]計算值：266.08；實驗值：266.1

**中間體 B-5：(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成**




*步驟 1*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯

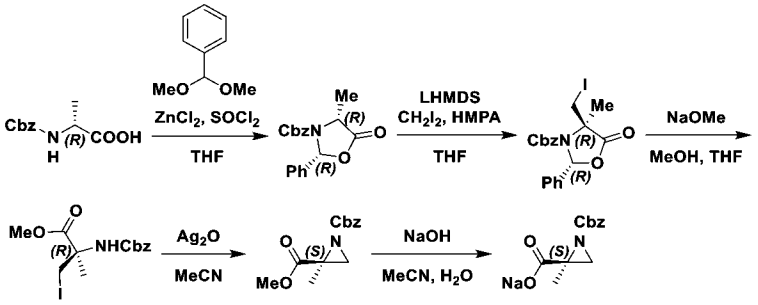
【1285】 向(2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(400 mg, 2.58 mmol)於 DCE (8 mL)中之溶液中添加甲基硼酸(462.85 mg, 7.73 mmol)、2,2'-聯吡啶(402.54 mg, 2.58 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (468.14 mg, 2.58 mmol)及 $Na_2CO_3$ (819.54 mg, 7.73 mmol)。將反應混合物在 45℃下攪拌 40 h。將混合物傾倒至 $NH_4Cl$ 水溶液(15 mL)

中且用 DCM (3 × 15 mL)萃取，將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(230 mg, 53%產率)。$C_9H_{16}NO_2$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：170.1；實驗值：170.1。

*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸

【1286】　向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(230 mg, 1.36 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 LiOH●$H_2O$ (114.07 mg, 2.72 mmol)於 $H_2O$ (1 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下利用 0.5 N HCl 將 pH 調整至約 8，且將溶液直接凍乾，得到呈固體之產物(230 mg，粗製物)。

**中間體 B-6：(*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成**




*步驟 1*：(2*R*,4*R*)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯之合成

【1287】　在 0°C下向((苄基氧基)羰基)-*D*-丙胺酸(5 g, 22.40 mmol)及(二甲氧基甲基)苯(3.75 g, 24.64 mmol)於 THF (35 mL)中之混合物中一次性添加 $SOCl_2$ (2.93 g, 24.64 mmol)。將混合物攪拌 10 min 後，向溶液中添加 $ZnCl_2$ (3.36 g, 24.64 mmol)。接著將混合物在 0°C下攪拌 4 h。藉由逐滴添加冷 $H_2O$ 淬滅反應混合物，且利用飽和 $NaHCO_3$水溶液調整至 pH 5，接著用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將有機層用飽和 $NaHCO_3$水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(3.19 g, 46%產率)。$C_{18}H_{18}NO_4$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：311.14；實驗值：312.1。

*步驟 2*：(2*R*, 4*R*)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯之合成

【1288】 在 $N_2$ 下在室溫下向 THF (50 mL)、HMPA (8.50 g, 47.44 mmol)之混合物中添加 LiHMDS (1 M, 10.55 mL)。使此溶液冷卻至-70°C，且逐滴添加(2*R*, 4*R*)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基-噁唑啶-3-甲酸苄基酯(3.19 g, 10.25 mmol)於 THF (14 mL)中之溶液。再攪拌 30 min 後，逐滴添加二碘甲烷(8.23 g, 30.74 mmol)於 THF (14 mL)中之溶液。將混合物在-70°C下攪拌 90 min。在 0°C下向反應混合物中添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(50 mL)，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(3.03 g, 66%產率)。$C_{19}H_{19}INO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：451.26；實驗值：452.0。

*步驟 3*：(*R*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯之合成

【1289】 在 $N_2$ 下在-40°C下經 10 min 向(2*R*, 4*R*)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基-噁唑啶-3-甲酸苄基酯(3 g, 6.65 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加於 MeOH (22.5 mL)中之 NaOMe (2.39 g, 13.30 mmol)。將混合物在-40°C下攪拌 2 h，接著升溫至室溫且攪拌 30 min。藉由添加 $H_2O$ (50 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(2.04 g, 81%產率)。$C_{13}H_{17}INO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：377.18；實驗值：378.0。

*步驟 4*：(*S*)-2-甲基氮雜環丙烷-1,2-二甲酸 1-苄基酯 2-甲基酯之合成

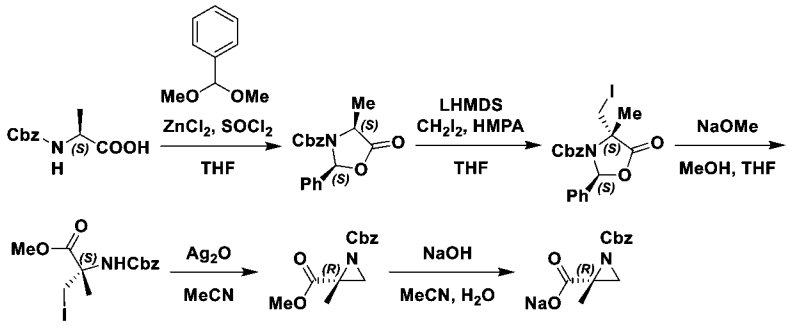
【1290】 在室溫下向(*R*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯(1 g, 2.65 mmol)於 MeCN (100 mL)中之溶液中添加 $Ag_2O$ (1.84 g, 7.95 mmol)。將混合物在 90°C下加熱 30 min。使反應物冷卻至室溫後，經由矽藻土過濾混合物且將濾液在減壓下濃縮。用 EtOAc (100 mL)萃取此殘餘物，且經由矽藻土過濾有

機層並在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(630 mg，粗製物)。$C_{13}H_{16}NO_4$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：249.27；實驗值：250.1。

*步驟 5*：(*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成

【1291】　在 0°C下向(*S*)-2-甲基氮雜環丙烷-1,2-二甲酸 1-苄基酯 2-甲基酯(630 mg, 2.53 mmol)於 MeCN (3.2 mL)中之溶液中添加 NaOH (151.65 mg, 3.79 mmol)於 $H_2O$ (3.2 mL)中之溶液。將混合物在 0°C下攪拌 30 min。用 $H_2O$ (10 mL)稀釋反應混合物並凍乾，得到呈固體之產物(652.65 mg，粗製物)。

**中間體 B-7：(*R*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成**




*步驟 1*：(2*S*,4*S*)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯之合成

【1292】　在 0°C下向((苄基氧基)羰基)-*L*-丙胺酸(5 g, 22.40 mmol)及(二甲氧基甲基)苯(3.51 g, 23.07 mmol)於 THF (36 mL)中之溶液中一次性添加 $SOCl_2$ (2.93 g, 24.64 mmol)。將混合物攪拌 10 min，且接著添加 $ZnCl_2$ (1.15 mL, 24.64 mmol)。接著將混合物在 0°C下攪拌 4 h。藉由逐滴添加冷 $H_2O$ 淬滅反應混合物，利用飽和 $NaHCO_3$ 調整至 pH 5，接著用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機相用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(3.7 g, 53%產率)。

*步驟 2*：(2*S*,4*S*)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯之合成

【1293】　將 HMPA (9.33 g, 52.05 mmol)及 LiHMDS (1 M, 11.58 mL)於 THF (52 mL)中之混合物在 $N_2$ 下在室溫下攪拌，且接著冷卻至-70°C。逐滴添加(2*S*,4*S*)-4-

甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯(3.5 g, 11.24 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液。攪拌 30 min 後，逐滴添加二碘甲烷(9.03 g, 33.73 mmol)於 THF (7 mL)中之溶液。將混合物在-70°C下攪拌 90 min，接著在 0°C下向反應混合物中添加飽和 $NH_4Cl$ (50 mL)，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取溶液。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(2.39 g, 47%產率)。

*步驟 3*：(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-碘-2-甲基丙酸甲基酯之合成

【1294】 在 $N_2$ 下在-40°C下經 10 min 向(2*S*,4*S*)-4-(碘甲基)-4-甲基-5-側氧基-2-苯基噁唑啶-3-甲酸苄基酯(2.39 g, 5.30 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加於 MeOH (19 mL)中之 NaOMe (1.91 g, 10.59 mmol)。將混合物在-40°C下攪拌 2 h，接著升溫至-20°C且攪拌 0.5 h。藉由添加 $H_2O$ (50 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(1.37 g, 69%產率)。

*步驟 4*：(*R*)-2-甲基氮雜環丙烷-1,2-二甲酸 1-苄基酯 2-甲基酯之合成

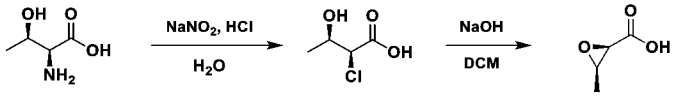
【1295】 在室溫下向(2*S*)-2-(苄基氧基羰基胺基)-3-碘-2-甲基-丙酸甲基酯(1.37 g, 3.63 mmol)於 MeCN (14 mL)中之混合物中一次性添加 $Ag_2O$ (2.53 g, 10.90 mmol)。將混合物在 90°C下攪拌 30 min，接著經由矽藻土真空過濾混合物且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(790 mg, 87%產率)。LCMS：$C_{13}H_{16}NO_4$ 之(ESI) *m/z* [M+ H]計算值：250.10；實驗值 250.1。

*步驟 5*：(*R*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸之合成

【1296】 在 $N_2$ 下在 0°C下向(*R*)-2-甲基氮雜環丙烷-1,2-二甲酸 1-苄基酯 2-甲基酯(790 mg, 3.17 mmol)於 MeCN (7.6 mL)及 $H_2O$ (7.6 mL)中之混合物中一次性添加 NaOH (126.77 mg, 3.17 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 0.5 h。向反應物中添

加 $H_2O$ (8 mL)並凍乾，得到呈白色固體之(*R*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸(850 mg，粗製物，Na)。

**中間體 B-8：(2*R*,3*R*)-3-甲基氧雜環丙烷-2-甲酸之合成**



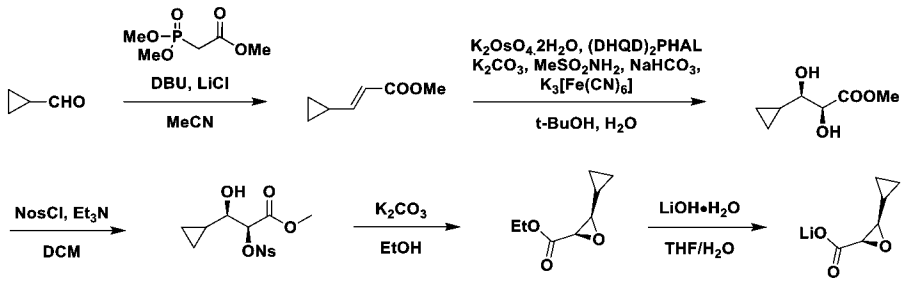

*步驟 1*：(2*S*,3*R*)-2-氯-3-羥基丁酸之合成

【1297】　在 0°C下向(2*S*,3*R*)-2-胺基-3-羥基-丁酸(25 g, 209.87 mmol)於 HCl (148.50 g, 1.55 mol)及 $H_2O$ 中之混合物中添加 $NaNO_2$ (54.30 g, 314.81 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 3 h，且接著用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(27 g，粗製物)，其直接用於下一步驟。$C_4H_6ClO_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M - H]計算值：137.01；實驗值：137.0。

*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-3-甲基氧雜環丙烷-2-甲酸之合成

【1298】　在 10°C下向(2*S*,3*R*)-2-氯-3-羥基-丁酸(27 g, 194.88 mmol)於 DCM (300 mL)中之混合物中添加 NaOH (48.99 g, 428.73 mmol)。將混合物在 10°C下攪拌 3 h。用 DCM (2 × 50 mL)萃取水層。藉由添加 25% HCl 將水層之 pH 調整至約 1-2，且接著用 EtOAc (4 × 100 mL)萃取。將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(6 g, 30%產率)，其直接用於下一步驟。$C_4H_5O_3$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M - H]計算值：101.03；實驗值：101.0

**中間體 B-9：(2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-甲酸鋰之合成**



*步驟 1*：(*E*)-3-環丙基丙烯酸甲基酯之合成

【1299】 在 0°C下向 2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲基酯(31.18 g, 171.21 mmol)於 MeCN (100 mL)中之混合物中添加 DBU (26.06 g, 171.21 mmol)及 LiCl (9.07 g, 214.01 mmol)，之後添加環丙烷甲醛(10 g, 142.67 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 12 h，接著用 $H_2O$ (300 mL)淬滅且用 EtOAc (2 × 150 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→20% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(9 g, 50%產率)。

*步驟 2*：(2*S*,3*R*)-3-環丙基-2,3-二羥基丙酸甲基酯之合成

【1300】 將 $K_3[Fe(CN)_6]$ (27.40 g, 83.23 mmol)、$K_2CO_3$ (11.50 g, 83.23 mmol)、$MeSO_2NH_2$ (2.64 g, 27.74 mmol)、$NaHCO_3$ (6.99 g, 83.23 mmol)於 *t*-BuOH (210 mL)及 $H_2O$ (140 mL)中之混合物在室溫下攪拌 10 min。接著添加 $K_2OsO_4.2H_2O$ (40.89 mg, 110.98 μmol)及$(DHQD)_2PHAL$ (216.12 mg, 277.44 μmol)。將混合物在下攪拌 30 min，接著冷卻至 0°C。向混合物中添加於 *t*-BuOH (70 mL)中之(*E*)-3-環丙基丙烯酸甲基酯(3.5 g, 27.74 mmol, 1 當量)且在室溫下攪拌 15 h。用飽和 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)淬滅混合物，且接著用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→50% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.2 g, 47%產率)。

*步驟 3*：(2*S*,3*R*)-3-環丙基-3-羥基-2-(((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)丙酸甲基酯之合成

【1301】 在 0°C下向(2*S*,3*R*)-3-環丙基-2,3-二羥基丙酸甲基酯(4 g, 24.97 mmol)及 $Et_3N$ (3.79 g, 37.46 mmol)於 DCM (40 mL)中之混合物中逐滴添加於 DCM (10 mL)中之 4-硝基苯磺醯氯(6.09 g, 27.47 mmol)，且在室溫下攪拌 12 h。將混合物

傾倒至 $H_2O$ (50 mL)中且用 DCM (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(5.82 g, 68%產率)。

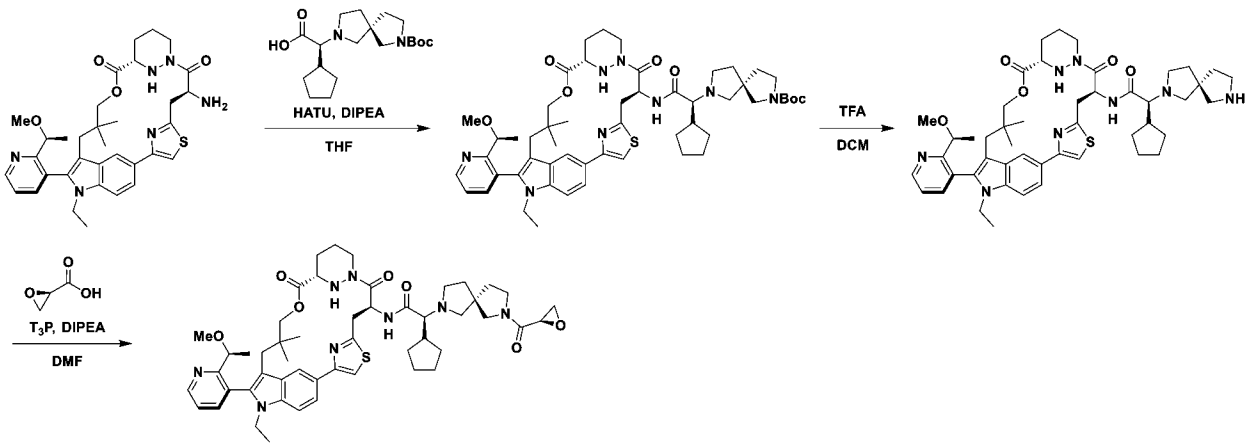
*步驟 4*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-甲酸乙基酯之合成

【1302】 向(2*S*,3*R*)-3-環丙基-3-羥基-2-(((4-硝基苯基)磺醯基)氧基)丙酸甲基酯(1 g, 2.90 mmol)於 EtOH (20 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$ (800.44 mg, 5.79 mmol)。將混合物在 15°C下攪拌 12 h。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)中且用 DCM (3 × 40 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→30% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈油狀物之產物(0.3 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。

*步驟 5*：(2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-甲酸鋰之合成

【1303】 向(2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-甲酸乙基酯(300 mg, 1.92 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加於 $H_2O$ (1.5 mL)中之 $LiOH{\bullet}H_2O$ (161.20 mg, 3.84 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 1 h。添加 $H_2O$ (20 mL)，且將混合物直接凍乾，得到呈固體之產物(200 mg，粗製物)。$C_6H_7O_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M - H]計算值：127.0；實驗值：127.0。

**(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1304】　在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(239.71 mg, 680.09 μmol)於 THF (6.6 mL)中之溶液中添加 HATU (278.48 mg, 732.41 μmol)及 DIPEA (202.84 mg, 1.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，且接著添加(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(330 mg, 523.15 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (30 mL)中，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物，其直接用於下一步驟中。$C_{53}H_{73}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：965.5；實驗值：965.6

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1305】　在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-

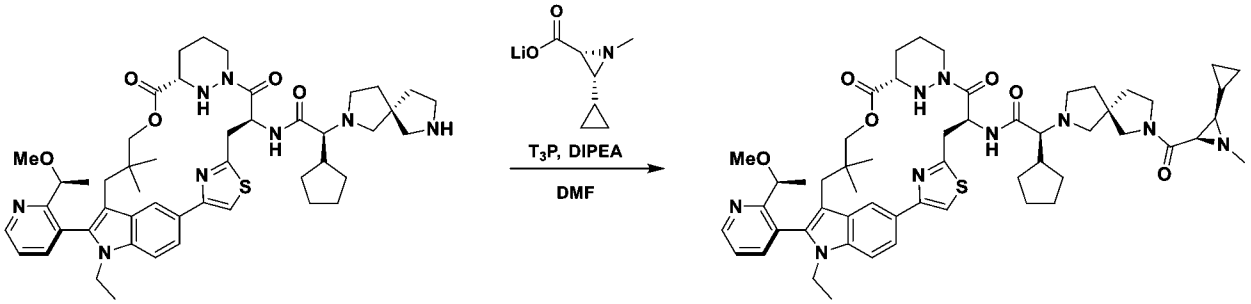
甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(700 mg, 725.20 μmol)於 DCM (7 mL)中之溶液中添加 TFA (1.65 g, 14.50 mmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物在 0°C下逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)中。用 DCM (3 × 30 mL)萃取混合物，且將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(400 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{48}H_{65}N_8O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：865.5；實驗值：865.5。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1306】　在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(400 mg, 416.12 μmol)及(*R*)-氧雜環丙烷-2-甲酸(105.83 mg, 832.24 μmol, K)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 DIPEA (376.46 mg, 2.91 mmol)及 $T_3P$ (317.76 mg, 499.34 μmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 1 h。將反應物傾倒至冷 $H_2O$ (50 mL)中，且用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮且藉由反相層析(45%→70% MeCN/$H_2O$, 0.1% $NH_4HCO_3$)進行純化，得到呈固體之產物(40.83 mg, 10%產率)。$C_{51}H_{67}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：935.49；實驗值：935.4。

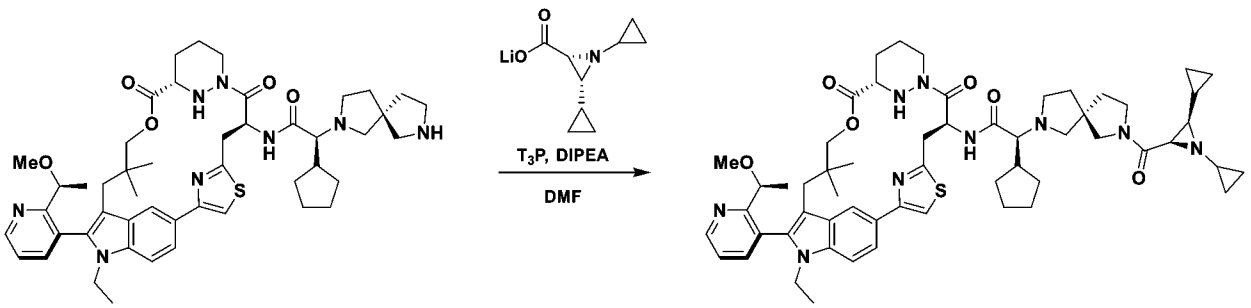
**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜**

**螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**



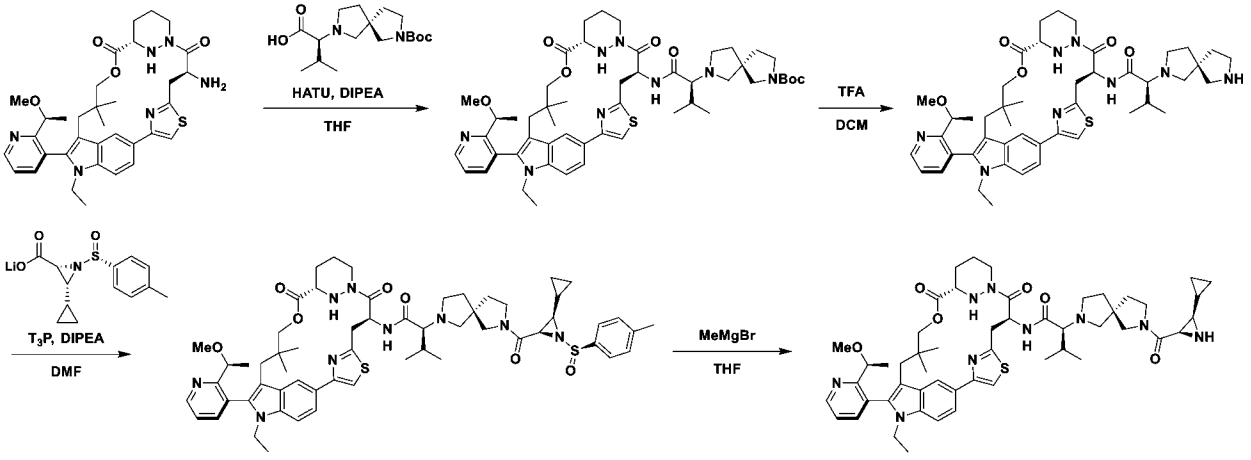

【1307】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(250 mg, 288.97 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸(64.20 mg, 346.77 μmol Li)於 DMF (2.5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (261.43 mg, 2.02 mmol)、$T_3P$ (239.06 mg, 375.66 μmol)，接著將反應物在 $N_2$ 下在室溫下攪拌 1 h。將反應物傾倒至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)中，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由反相層析(50%→80% MeCN/$H_2O$, 0.1% $NH_4HCO_3$)純化該粗產物，得到呈固體之產物(57.50 mg, 20%產率)。$C_{55}H_{74}N_9O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：988.55；實驗值：988.5。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1,3-二環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




【1308】 向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(350 mg, 404.56 μmol)於 THF (7 mL)中之溶液中添加(2*R*,3*R*)-1,3-二環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸(84.54 mg, 485.47 μmol, Li)、$T_3P$ (334.68 mg, 525.93 μmol)及 DIPEA (366.01 mg, 2.83 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物傾倒至 $NH_4Cl$ 水溶液(10 mL)中並用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取，且將合併的有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(50%→85% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(51.7 mg, 12%產率)。$C_{57}H_{76}N_9O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1014.57；實驗值：1014.5。

**(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**



*步驟 1*：(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1309】 在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(6.21 g, 19.02 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 DIPEA (6.15 g, 47.56 mmol)及 HATU (7.53 g, 19.82 mmol)，接著將混合物在 0°C下攪拌 20 min，且添加(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(10 g, 15.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h 30 min。將混合物添加至飽和 $NH_4Cl$ (500 mL)中，且用 EtOAc (3 × 150 mL)萃取混合物。將合併的有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。接著藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(14.0 g, 80%產率)。

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1310】 在 0°C下向(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(14 g, 12.68 mmol)於 DCM (35 mL)中之溶液中添加 TFA (43.38 g, 380.47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。接著在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物吸收於 DCM (80 mL)中。在 0°C下將混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ (400 mL)中。用 DCM (3 × 150 mL)萃取混合物，

且將合併的有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(10.5 g, 85%產率)，其直接用於下一步驟中。

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

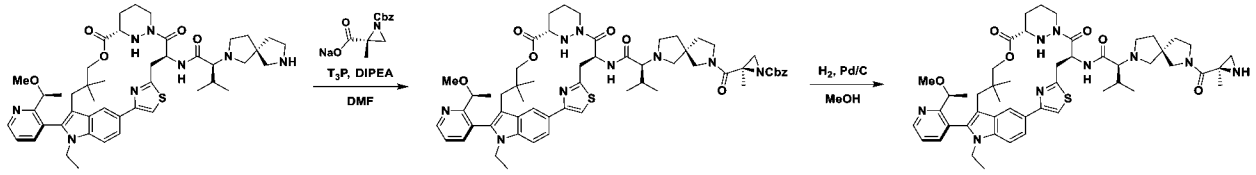
【1311】 在 0°C下向(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(9.5 g, 11.32 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(4.01 g, 14.72 mmol, Li)於 DMF (95 mL)中之溶液中添加 DIPEA (8.78 g, 67.93 mmol)及 $T_3P$ (10.81 g, 16.98 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。將混合物添加至飽和 $NH_4Cl$ (500 mL)中，且用 EtOAc (3 × 200 mL)萃取混合物。將合併的有機相用鹽水(3 × 180 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(6.89 g, 54%產率)。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1312】 在 $N_2$ 下在-78°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯

胺(6.89 g, 6.34 mmol)於 THF (68.9 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 16.91 mL)。將混合物在-78°C下攪拌 1 h。接著在 0°C下將反應混合物添加至飽和 $NH_4Cl$ (50 mL)中，且接著用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→20% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈固體之產物(4.4 g, 70%產率)。$C_{52}H_{70}N_9O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+ H]計算值：948.52；實驗值：948.6。

**(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-2-甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(2*R*)-2-((5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-1-甲酸苄基酯之合成

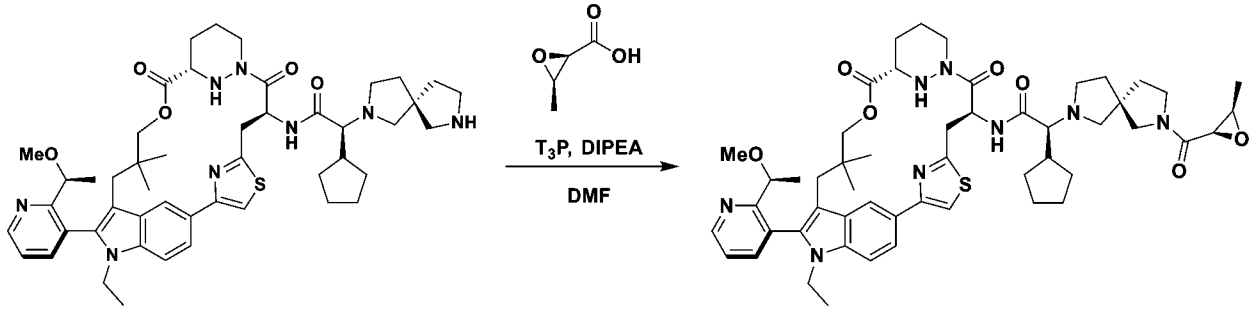
【1313】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(250 mg, 288.97 μmol)及(*R*)-1-((苄基氧基)羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸(81.57 mg, 315.89 μmol, Na)於 DMF (2.5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (186.74 mg, 1.44 mmol)及 $T_3P$ (183.89 mg, 288.97 μmol)，將混合物在室溫下攪拌 1 h，接著在 0°C下添加飽和 $NH_4Cl$ (20 mL)。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗

產物。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈固體之產物(160 mg, 51%產率)。$C_{60}H_{76}N_9O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+ H]計算值：1082.55；實驗值：1082.6。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-2-甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

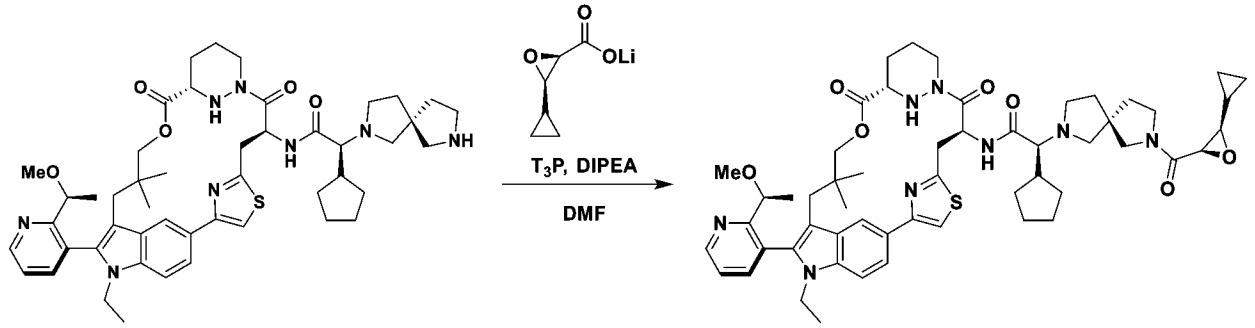
【1314】　向(2*R*)-2-((5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基)-2-甲基氮雜環丙烷-1-甲酸苄基酯(160 mg, 147.83 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 Pd/C (160 mg)。使懸浮液在減壓下脫氣且用 $H_2$ 吹掃若干次。將混合物在 $H_2$ (15 psi)下在室溫下攪拌 1 h。經由矽藻土過濾反應物，且將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(40%→70% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(56.07 mg, 40%產率)。LCMS：$C_{52}H_{70}N_9O_6S$ 之(ESI) *m/z* [M+ H]計算值：948.52；實驗值：948.3。

**(2S)-2-環戊基-N-((6$^3$S,4S,Z)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((2*R*,3*R*)-3-甲基氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**



【1315】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(0.2 g, 231.18 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-甲基氧雜環丙烷-2-甲酸(47.20 mg, 462.36 μmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 DIPEA (89.63 mg, 693.53 μmol)及 $T_3P$ (294.23 mg, 462.36 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著添加 $H_2O$ (5 mL)且用 EtOAc (3 × 5 mL)萃取混合物。將有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→85% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(105 mg, 48%產率)。$C_{52}H_{69}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：949.50；實驗值：949.5。

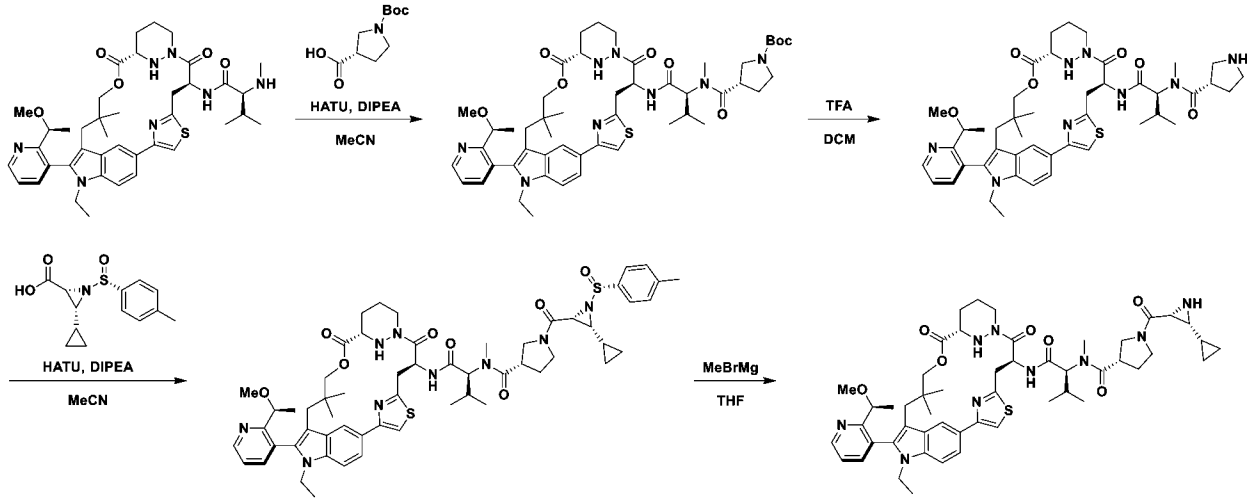
**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




【1316】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基氧雜環丙烷-2-甲酸鋰(81.49 mg, 577.94 μmol)及(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(250 mg, 288.97 μmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 $T_3P$ (367.78 mg, 577.94 μmol)及 DIPEA (112.04 mg, 866.91 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ (10 mL)淬

減反應物，接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(85.23 mg, 30%產率)。$C_{54}H_{71}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：975.25；實驗值：975.5。

**(3*S*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：(3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯之合成

【1317】 在 0°C下向(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(0.25 g, 336.04 μmol)於 MeCN (7 mL)中之溶液中添加(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-甲酸(216.99 mg, 1.01 mmol)、HATU (383.32 mg, 1.01 mmol)及 DIPEA (130.29 mg, 1.01

mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。使反應混合物在 **DCM (15** mL)與 **$H_2O$ (10** mL)之間分配。分離有機相，用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 **$Na_2SO_4$** 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(**50%→100% EtOAc/石油醚**)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.283 g, 89%產率)。$C_{50}H_{69}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.5；實驗值：941.4。

*步驟 2*：(3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1318】　在 0°C下向(3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(0.283 g, 300.68 μmol)於 DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (980.59 mg, 8.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30 min。藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物調整至 pH 8。使反應混合物在 DCM (15 mL)與 $H_2O$ (10 mL)之間分配。分離有機相，用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(0.18 g, 71%產率)，其直接用於下一步驟中。$C_{45}H_{61}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：841.4；實驗值：841.4。

*步驟 3*：(3*S*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1319】　在 0°C下向(3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙

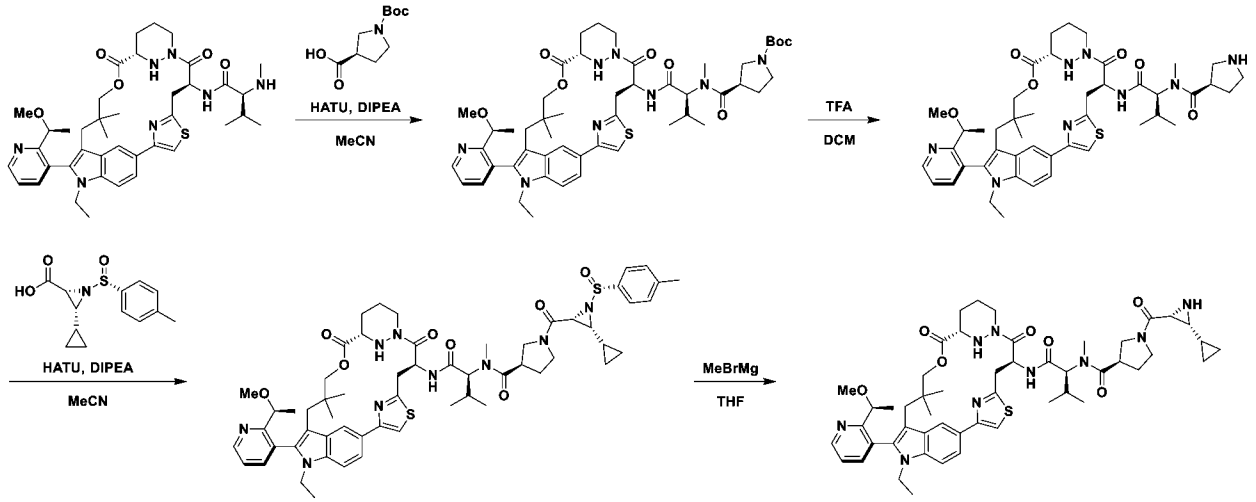
基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(0.13 g, 154.56 μmol)於 MeCN (5 mL)中之溶液中添加(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(102.53 mg, 386.41 μmol, *Li*)、HATU (146.93 mg, 386.41 μmol)及 DIPEA (49.94 mg, 386.41 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min。使反應混合物在 **DCM (15 mL)**與 **$H_2O$ (10 mL)之間分配。**分離有機相，用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 **$Na_2SO_4$**乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(**50%→100% EtOAc/石油醚**)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.12 g, 71%產率)。

*步驟 4*：(3*S*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1320】　向(3*S*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(0.08 g, 73.50 μmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (1 M, 294.01 μL)。將混合物在-78°C下攪拌 1 h。使反應混合物在 **DCM (15** mL)與 **$H_2O$** (10 mL)之間分配。分離有機相，用**鹽水**(2 × 5 mL)洗滌，經 **$Na_2SO_4$**乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由反相管柱層析(30%→60% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.016 g, 23%產率)。$C_{51}H_{68}N_9O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：950.50；實驗值：950.5。

**(3*R*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-乙基-1²-**

**(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：(3*R*)-3-(((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯之合成

【1321】　在 0°C下向(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁醯胺(200 mg, 268.83 μmol)於 MeCN (3 mL)中之溶液中添加(3*R*)-1-第三丁氧基羰基吡咯啶-3-甲酸(69.44 mg, 322.60 μmol)、HATU (153.33 mg, 403.25 μmol)及 DIPEA (104.23 mg, 806.50 μmol)，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。用 $H_2O$ (5 mL)稀釋混合物且用 DCM (3 × 5 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(180 mg, 71%產率)。$C_{50}H_{69}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.5；實驗值：941.4。

*步驟 2*：(3*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-

10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1322】 在 0°C下向(3*R*)-3-(((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(180 mg, 191.25 μmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (0.4 mL, 5.40 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物調整至 pH 8。接著用 $H_2O$ (5 mL)稀釋混合物，且用 DCM (3 × 5 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(110 mg, 68%產率)。$C_{45}H_{61}N_8O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：841.4；實驗值：841.5。

*步驟 3*：(3*R*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

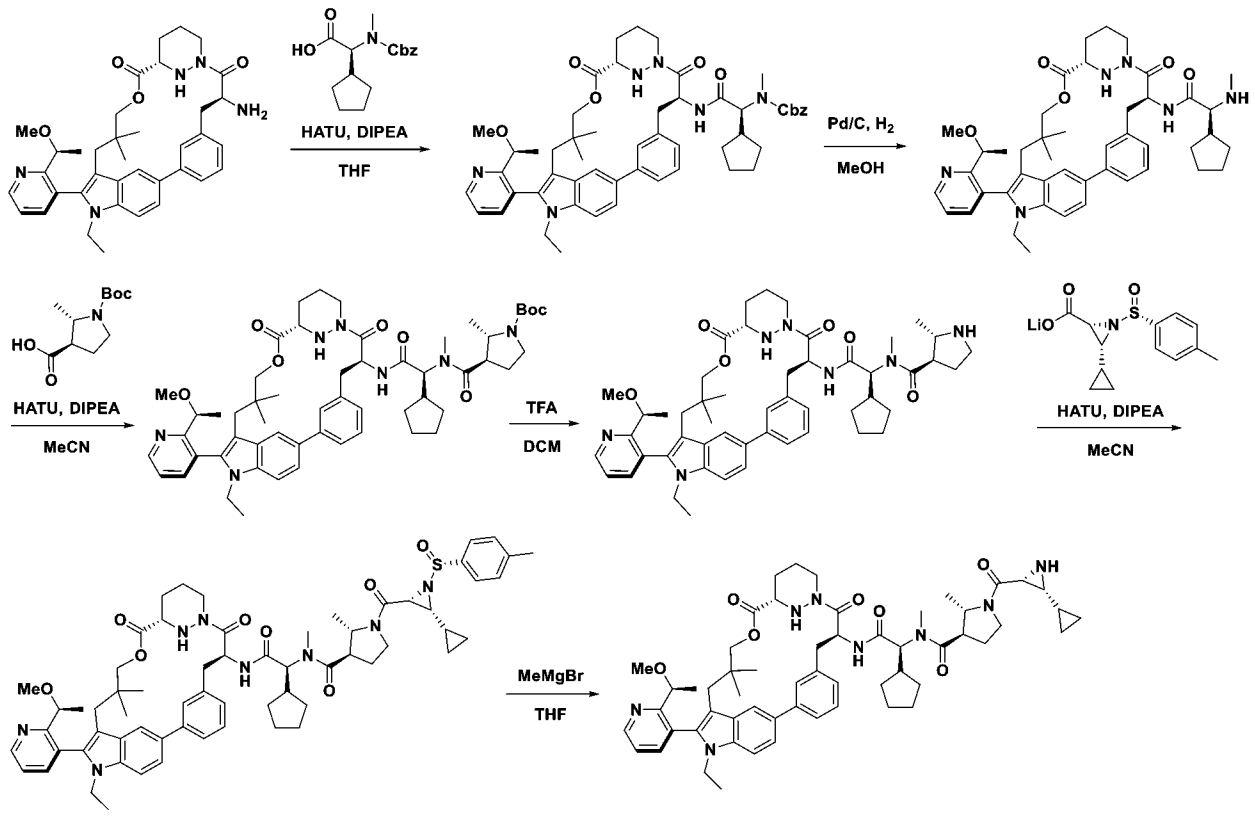
【1323】 在 0°C下向(3*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(110 mg, 130.79 μmol)於 MeCN (2 mL)中之溶液中添加(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(89.02 mg, 326.96 μmol, Li)、HATU (74.59 mg, 196.18 μmol)及 DIPEA (50.71 mg, 392.36 μmol)，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。用 $H_2O$ (5 mL)稀釋該混合物且用 DCM (3 × 5 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 5 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾

且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(100 mg, 70%產率)。$C_{58}H_{74}N_9O_8S_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1088.5；實驗值：1088.6。

*步驟 4*：(3*R*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1324】 在-78°C下向(3*R*)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-*N*-甲基吡咯啶-3-甲醯胺(140 mg, 128.63 μmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (1 M, 514.52 μL)，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。用 $H_2O$ (2 mL)稀釋該混合物且用 DCM (3 × 2 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2 × 3 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由反相層析(30%→60% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物。$C_{51}H_{68}N_9O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：950.50；實驗值：950.5。

**(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸苄基酯之合成

【1325】　在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(2.56 g, 3.18 mmol)及(*S*)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-環戊基乙酸(1.11 g, 3.81 mmol)於 THF (21.2 mL)中之溶液中添加 DIPEA (2.76 mL, 15.9 mmol)及 HATU (1.57 g, 4.13 mmol)。2 h 後，使所得混合物升溫至室溫隔夜，且接著用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋。用 EtOAc 萃取水層，且將合併的有機層用 0.2 N 檸檬酸、$H_2O$、飽和 $NaHCO_3$、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→75% EtOAc/己烷)進行純化得到期望產物(2.22 g, 78%產率)。$C_{53}H_{64}N_6O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：897.49；實驗值：897.9。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$_1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-

嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺之合成

【1326】 向((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基甲酸苄基酯(1.77 g, 1.97 mmol)於 MeOH (19.7 mL)中之溶液中添加 10 wt% Pd/C (180 mg)。將所得混合物在氫氣氣氛下在室溫下攪拌 4 h，經由矽藻土過濾，且用 MeOH 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(1.42 g，粗製物)，其不經純化即使用。$C_{45}H_{58}N_6O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：763.46；實驗值：763.7。

*步驟 3*：(2*S*,3*R*)-3-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯之合成

【1327】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$_1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$_5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(475 mg, 0.623 mmol)、(2*S*,3*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶-3-甲酸(185 mg, 0.809 mmol)及 DIPEA (540 mL, 3.11 mmol)於 MeCN (3.1 mL)中之溶液中添加 HATU (331 mg, 0.871 mmol)。1 h 後，使所得混合物升溫至室溫，且再在 2 h 後用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋。將有機相用 0.2 N 檸檬酸、$H_2O$、飽和 $NaHCO_3$、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→77% EtOAc/己烷)進行純化得到期望產物(478 mg, 79%產率)。$C_{56}H_{75}N_7O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：974.58；實驗值：974.9。

*步驟 4*：(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚

-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1328】 在 0°C下向(2*S*,3*R*)-3-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(478 mg, 0.491 mmol)於 DCM (4.89 mL)中之溶液中添加 TFA (1.87 mL, 24.5 mmol)。1 h 後，藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及固體 $NaHCO_3$ 淬滅反應物，且接著用 $H_2O$ 稀釋。用 DCM 萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到期望產物(445 mg，粗製物)，其不經進一步純化即使用。$C_{51}H_{67}N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：874.53；實驗值：874.9。

*步驟 5*：(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

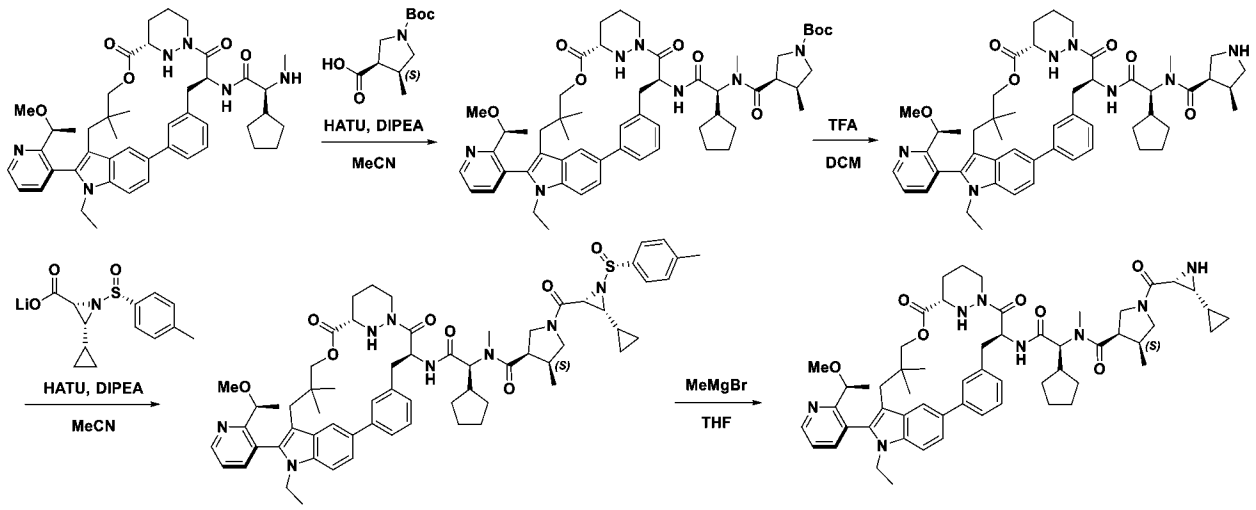
【1329】 在 0°C下向(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺(440 mg, 0.503 mmol)、(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(177 mg, 0.654 mmol)及 DIPEA (260 mL, 1.50 mmol)於 MeCN (2.51 mL)中之溶液中添加 HATU (286 mg, 0.754 mmol)。再添加 MeCN (2.0 mL)，且使反應物升溫至室溫。1.5 h 後，用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋反應混合物。用 EtOAc 萃取水層，且將合併的有機層用 $H_2O$、飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水

洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→5% MeOH/DCM)進行純化得到期望產物(425 mg, 75%產率)。$C_{64}H_{80}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1121.59；實驗值：1121.9。

*步驟 6*：(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,66-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1330】 在-78°C下向(2*S*,3*R*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,2-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺(425 mg, 0.379 mmol)於 THF (7.55 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (667 mL, 2.27 mmol, 3.4 M 於 2-MeTHF 中)。30 min 後，藉由添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(7.0 mL)淬滅反應物，升溫至室溫，且用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋。用 EtOAc 萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(10%→99% MeCN/$H_2O$)進行純化得到期望產物(181 mg, 49%產率)。$C_{57}H_{74}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：983.58；實驗值：983.5。

**(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：(3*R*,4*S*)-3-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸苄基酯之合成

【1331】　在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$_1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-(甲基胺基)乙醯胺(481 mg, 0.623 mmol)、(3*R*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲基吡咯啶-3-甲酸(215 mg, 0.817 mmol)及 DIPEA (545 mL, 3.14 mmol)於 MeCN (3.1 mL)中之溶液中添加 HATU (334 mg, 0.880 mmol)。1 h 後，使所得混合物升溫至室溫隔夜，且再添加(3*R*,4*S*)-1-((苄基氧基)羰基)-4-甲基吡咯啶-3-甲酸(49 mg, 0.186 mmol)及 HATU (71 mg, 0.186 mmol)。4 h 後，用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋反應混合物。將有機相用 0.2 N 檸檬酸、$H_2O$、飽和 $NaHCO_3$、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→77% EtOAc/己烷)進行純化得到期望產物(379 mg, 60%產率)。$C_{59}H_{73}N_7O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1008.56；實驗值：1008.9。

*步驟 2*：(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚

-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1332】 向(3*R*,4*S*)-3-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,65,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸苄基酯(366 mg, 0.366 mmol)於 MeOH (18 mL)中之溶液中添加 10 wt% Pd/C (38 mg)。將所得混合物在氫氣氣氛下在室溫下攪拌 3 h，經由矽藻土過濾，且用 MeOH 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，得到期望產物(318 mg，粗製物)，其不經純化即使用。$C_{51}H_{67}N_7O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：874.53；實驗值：875.0。

*步驟 3*：(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

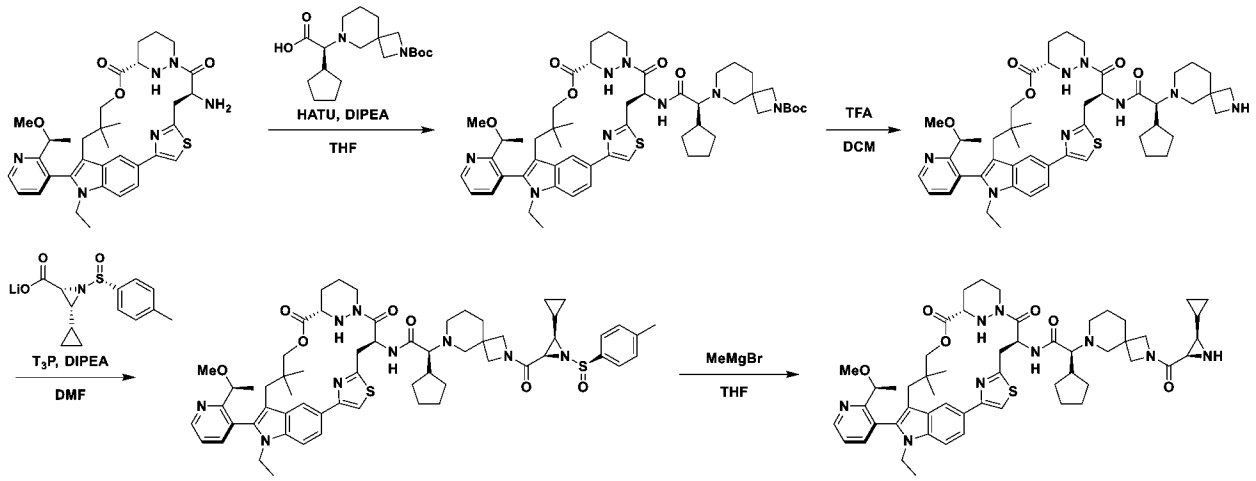
【1334】 在 0°C下向(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-N,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺(318 mg, 0.364 mmol)、(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(128 mg, 0.472 mmol)及 DIPEA (188 mL, 1.09 mmol)於 MeCN (1.81 mL)中之溶液中添加 HATU (207 mg, 0.545 mmol)。再添加 MeCN (2.0 mL)，且使反應物升溫至室溫。16 h 後，用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋反應混合物。用 EtOAc 萃取水層，且將合併的有機層用 $H_2O$、飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗

滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→5% MeOH/DCM)進行純化得到期望產物(203 mg, 50%產率)。$C_{64}H_{80}N_8O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1121.59；實驗值：1121.6。

*步驟 4*：(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺之合成

【1335】 在-78°C下向(3*R*,4*S*)-*N*-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-1-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-*N*,4-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺(202 mg, 0.181 mmol)於 THF (3.59 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (317 mL, 1.08 mmol, 3.4 M 於 2-MeTHF 中)。30 min 後，藉由添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(7.0 mL)淬滅反應物，升溫至室溫，且用 EtOAc 及 $H_2O$ 稀釋。用 EtOAc 萃取水層，且將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(10%→99% MeCN/$H_2O$)進行純化得到期望產物(67 mg, 38%產率)。$C_{57}H_{74}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：983.58；實驗值：983.9。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：6-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1336】 在 0°C下向(*S*)-2-(2-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-2-環戊基乙酸(363.20 mg, 1.03 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 HATU (421.94 mg, 1.11 mmol)及 DIPEA (307.32 mg, 2.38 mmol)，之後添加(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(500 mg, 792.65 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物傾倒至冷的飽和 $NH_4Cl$ (30 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{53}H_{73}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：965.5；實驗值：965.6；

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-(2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)乙醯胺之合成

【1337】 在 0°C下向 6-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧

基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(1 g, 808.08 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (1.84 g, 16.16 mmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 2 h。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至 100 mL 飽和 $NaHCO_3$ 中。用 DCM (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到固體(800 mg, 94%產率)，其直接用於下一步驟中。$C_{48}H_{65}N_8O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：865.5；實驗值：865.5；

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

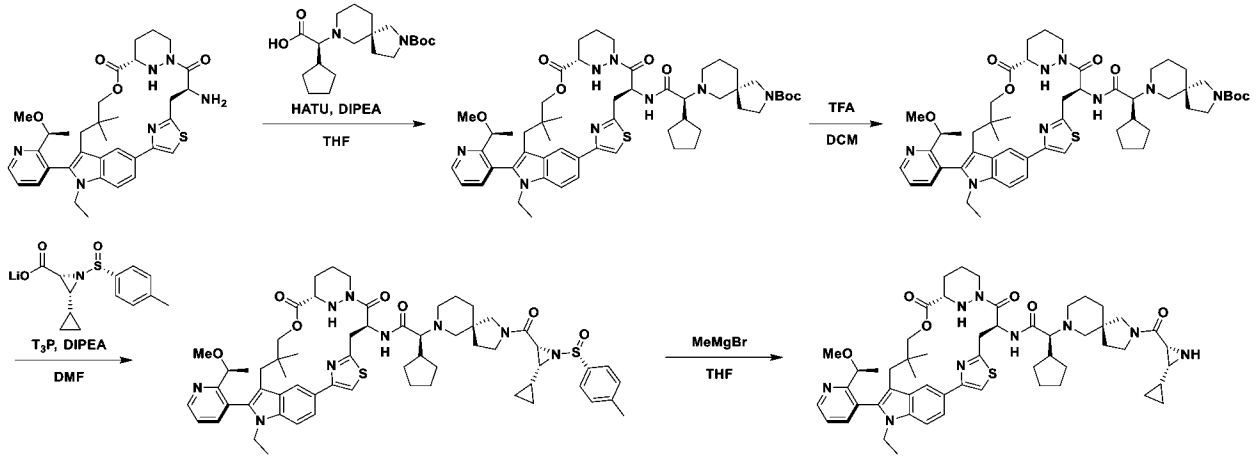
【1338】 向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-(2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)乙醯胺(800 mg, 924.71 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(302.12 mg, 1.11 mmol, Li)於 DMF (8 mL)中之溶液中添加 DIPEA (836.57 mg, 6.47 mmol)及 $T_3P$ (706.14 mg, 1.11 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。接著將反應物傾倒至飽和 $NH_4Cl$ (100 mL)中。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(30%→100% EtOAc/石油醚至 0→20% MeOH/EtOAc)純化該粗產物，得到呈固體之產物(350 mg, 33.%產率)。$C_{61}H_{78}N_9O_7S_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1112.5；實驗值：1112.5

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺

[3.5]壬-6-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1339】 在 $N_2$ 下在-70°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(280 mg, 251.70 μmol)於 THF (4.2 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 671.19 μL)。將混合物在-70°C下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮且藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)進行純化，得到呈固體之產物(69.17 mg, 28%產率)。$C_{54}H_{72}N_9O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：974.53；實驗值：974.5。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*R*)-2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*R*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶

-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1340】 向(*S*)-2-((*R*)-2-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)-2-環戊基乙酸(270.16 mg, 737.16 μmol)於 THF (3.1 mL)中之溶液中添加 HATU (298.98 mg, 786.31 μmol)及 DIPEA (254.06 mg, 1.97 mmol)。將溶液攪拌 30 min，且接著添加(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(310 mg, 491.44 μmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 1.5 h，且接著添加飽和 $NH_4Cl$ (10 mL)。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，接著藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(420 mg, 87%產率)。$C_{54}H_{75}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：979.30；實驗值：979.5。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)乙醯胺之合成

【1341】 在 0°C下向(5*R*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁基酯(420 mg, 428.89 μmol)於 DCM (4.2 mL)中之溶液中添加 TFA (978.04 mg, 8.58 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 2 h。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ (25 mL)中。接著用 DCM (3 × 15 mL)萃取混合物，且將合併的有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(350 mg，粗製物)。$C_{49}H_{67}N_8O_5S$ 之 LCMS

(ESI) *m/z* [M + H]計算值：879.18；實驗值：879.5。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*R*)-2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

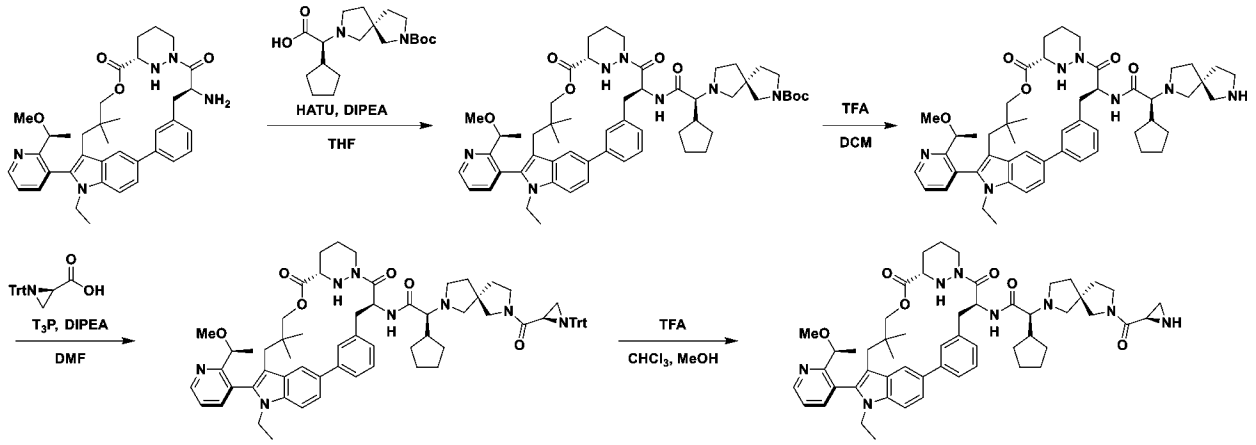
【1342】　向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)乙醯胺(350 mg, 398.11 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-對甲苯基亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸(216.78 mg, 796.21 μmol, Li)於 DMF (3.5 mL)中之溶液中添加 $T_3P$ (380.01 mg, 597.16 μmol)及 DIPEA (411.61 mg, 3.18 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 $H_2O$ (15 mL)，且用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取混合物。將合併的有機層用 $NH_4Cl$ 水溶液(25 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(435 mg，粗製物)。$C_{62}H_{80}N_9O_7S_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1126.49；實驗值：1126.6。

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*R*)-2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1343】　在-70°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*R*)-2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-7-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(435 mg, 386.16 μmol)於 THF (4.5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 1.03 mL)，且將

混合物在-70°C下攪拌 2 h。在-70°C下逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ (15 mL)，且接著使混合物升溫至室溫。添加 EtOAc (3 × 15 mL)，且分離有機層並在減壓下濃縮。藉由反相層析(50%→80% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(107 mg, 28%產率)。$C_{55}H_{74}N_9O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：988.55；實驗值：988.5。

**(2*S*)-2-((*S*)-7-((*R*)-氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1344】　在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(609.69 mg, 1.73 mmol)及(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(830 mg, 1.33 mmol)於 THF (16 mL)中之溶液中添加 HATU (708.30 mg, 1.86 mmol)及 DIPEA (515.91 mg, 3.99 mmol)，接

著將反應物在室溫下攪拌 2.5 h。將殘餘物傾倒至冷卻的飽和 $NH_4Cl$ (50 mL)中，用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(1.2 g, 94%產率)，其直接用於下一步驟中。$C_{56}H_{76}N_7O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：958.6；實驗值：958.7。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1345】 向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(1.2 g, 1.25 mmol)於 DCM (12 mL)中之溶液中添加 TFA (2.86 g, 25.05 mmol)。在 0°C下攪拌混合物，且接著升溫至室溫並攪拌 2 h。將混合物傾倒至冷的飽和 $NaHCO_3$ (40 mL)中，且用 DCM (3 × 20 mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(850 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{51}H_{68}N_7O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：858.5；實驗值：858.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-1-三苯甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1346】 在 0°C下向(*R*)-1-三苯甲基氮雜環丙烷-2-甲酸(438.69 mg, 932.27 μmol)及(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-

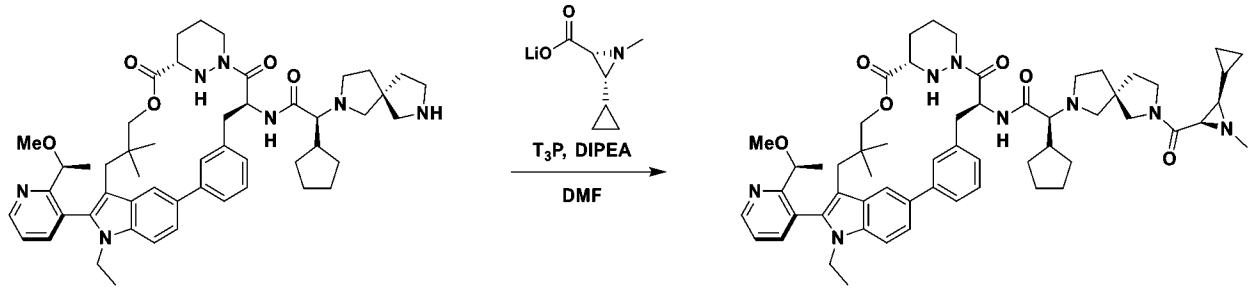
嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(400 mg, 466.14 μmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 DIPEA (421.71 mg, 3.26 mmol)及 $T_3P$ (444.95 mg, 699.20 μmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 2 h。將殘餘物傾倒至冷卻的飽和 $NH_4Cl$ (40 mL)中，用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(30%→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(300 mg, 55%產率)。$C_{73}H_{85}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1169.7；實驗值：1169.8。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((*R*)-氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1347】　向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-1-三苯甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(300 mg, 256.52 μmol)於 MeOH (2 mL)及 $CHCl_3$ (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1.75 g, 15.39 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h，且接著添加至飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)中。用 DCM (3 × 10 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，之後藉由反相層析(55%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)進行第二次純化，得到呈固體之產物(55.34 mg, 23%產率)。$C_{54}H_{71}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：927.55；實驗值：927.6。

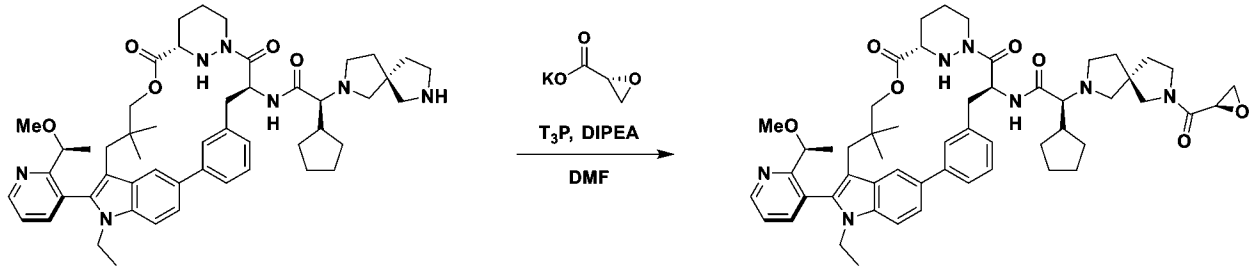
**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-**

**基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**



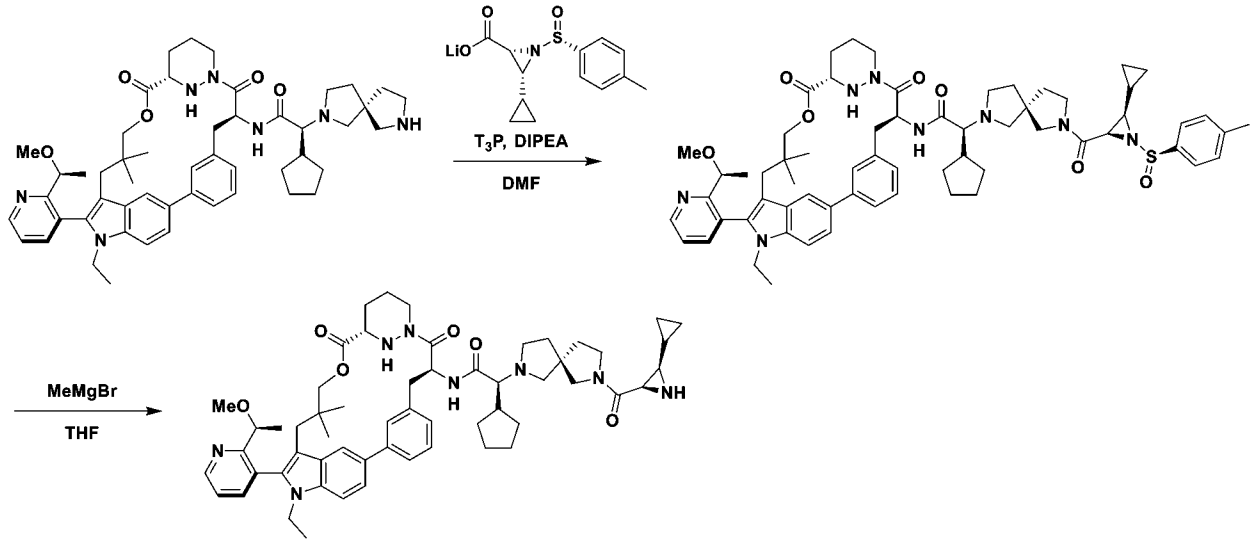

【1348】 向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(200 mg, 229.33 μmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-甲基氮雜環丙烷-2-甲酸(40.76 mg, 275.20 μmol, Li)、DIPEA (296.39 mg, 2.29 mmol)及 $T_3P$ (189.72 mg, 298.13 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，接著傾倒至飽和 $NH_4Cl$ (10 mL)中，用 DCM (3 × 10 mL)萃取，且將合併的有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(75.89 mg, 33%產率)。$C_{58}H_{75}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：995.58；實驗值：995.5。

**(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**



【1349】 在 0℃下向(*R*)-氧雜環丙烷-2-甲酸(103.73 mg, 815.74 μmol, K)及(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(350 mg, 407.87 μmol)於 DMF (3.5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (316.29 mg, 2.45 mmol)及 $T_3P$ (311.46 mg, 489.44 μmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 2 h。將殘餘物傾倒至冷的飽和 $NH_4Cl$ (30 mL)中，用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(68.44 mg, 17%產率)。$C_{54}H_{70}N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：928.54；實驗值：928.5。

**(2S)-2-環戊基-2-((S)-7-((2R,3R)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-

1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

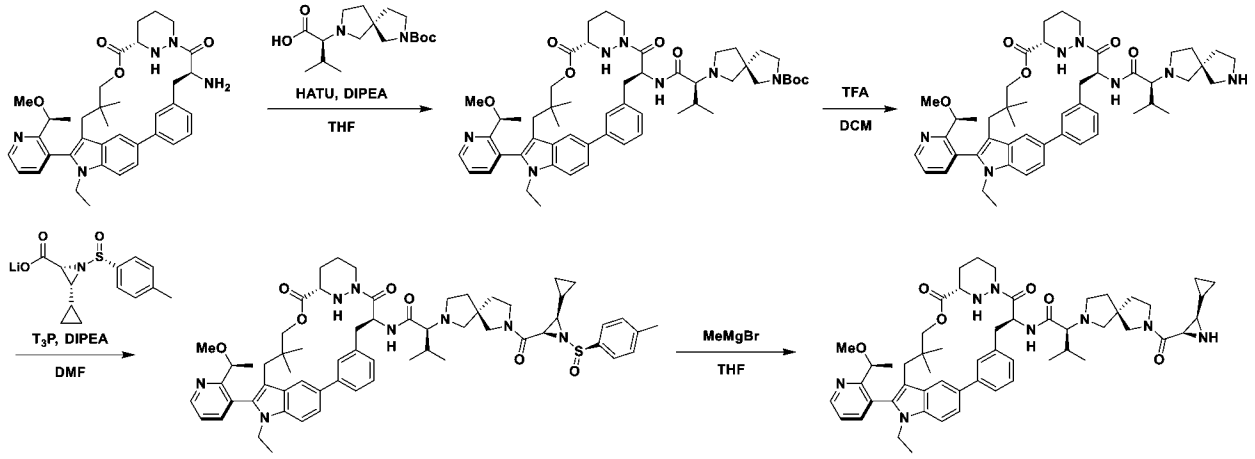
【1350】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(252.65 mg, 751.64 μmol, Li)於 DMF (4.5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (323.81 mg, 2.51 mmol)及 $T_3P$ (350.77 mg, 551.21 μmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下用 $H_2O$ (10 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(370 mg, 67%產率)。$C_{64}H_{81}N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1105.59，實驗值：1105.7。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1351】 在-70°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(190 mg, 171.88 μmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 458.34 μL)，接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在-70°C下向反應混合物中逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ (10 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(72.17 mg, 43%產率)。$C_{57}H_{75}N_8O_6$ 之

LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：967.58；實驗值：967.5。

**(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3) 苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1352】　向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(289.81 mg, 887.81 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 DIPEA (176.52 mg, 1.37 mmol)及 HATU (272.65 mg, 717.08 μmol)，接著將混合物攪拌 20 min，之後添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(426 mg, 682.93 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，接著添加飽和 $NH_4Cl$ (20 mL)。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取溶液，且將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(636 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{54}H_{74}N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：932.56；

實驗值：932.6。

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1353】 在 0°C下向(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(857 mg, 919.33 μmol)於 DCM (9.3 mL)中之溶液中添加 TFA (2.10 mg, 18.39 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 3.5 h。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ (30 mL )中。用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物，且將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(764 mg，粗製物)。$C_{49}H_{66}N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：832.50；實驗值：832.5。

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

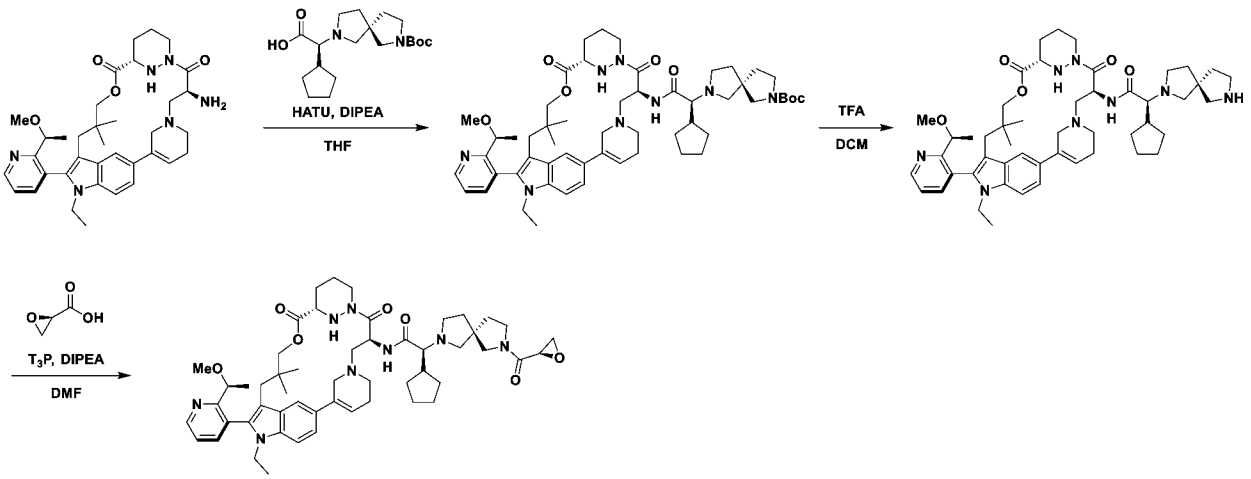
【1354】 向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸鹽(89.98 mg, 331.70 μmol *Li*)及(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(184 mg, 221.13 μmol)於 DMF (1.9 mL)中之溶液中添加 DIPEA (114.32 mg, 884.53 μmol)及 $T_3P$ (154.79 mg, 243.25 μmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 $NH_4Cl$ (10 mL)，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽

水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(0→100% MeOH/EtOAc)純化粗產物，得到呈固體之產物(170 mg, 71%產率)。$C_{62}H_{78}N_8O_7S/2+H$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M/2 + H]計算值：540.78；實驗值：540.7。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1355】　在-70°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(255 mg, 236.24 μmol)於 THF (2.6 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 628.98 μL)。接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在-70°C下逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ (20 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。添加 EtOAc (3 × 10 mL)，且分離有機層並在減壓下濃縮。藉由反相層析(35%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(71.7 mg, 32%產率)。$C_{55}H_{73}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.57；實驗值：941.6。

**(2S)-2-環戊基-N-((6$^3$S,4S)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((S)-7-((R)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1356】　在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(215.81 mg, 612.28 μmol)於 MeCN (3.5 mL)中之溶液中添加 HATU (243.39 mg, 640.11 μmol)及 DIPEA (179.84 mg, 1.39 mmol)。將混合物攪拌 30 min，之後添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮(350 mg, 556.61 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。藉由冷的飽和 $NH_4Cl$ (50 mL)淬滅反應混合物，用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取，且將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(680 mg，粗製物)。$C_{55}H_{79}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：963.6；實驗值：963.7。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

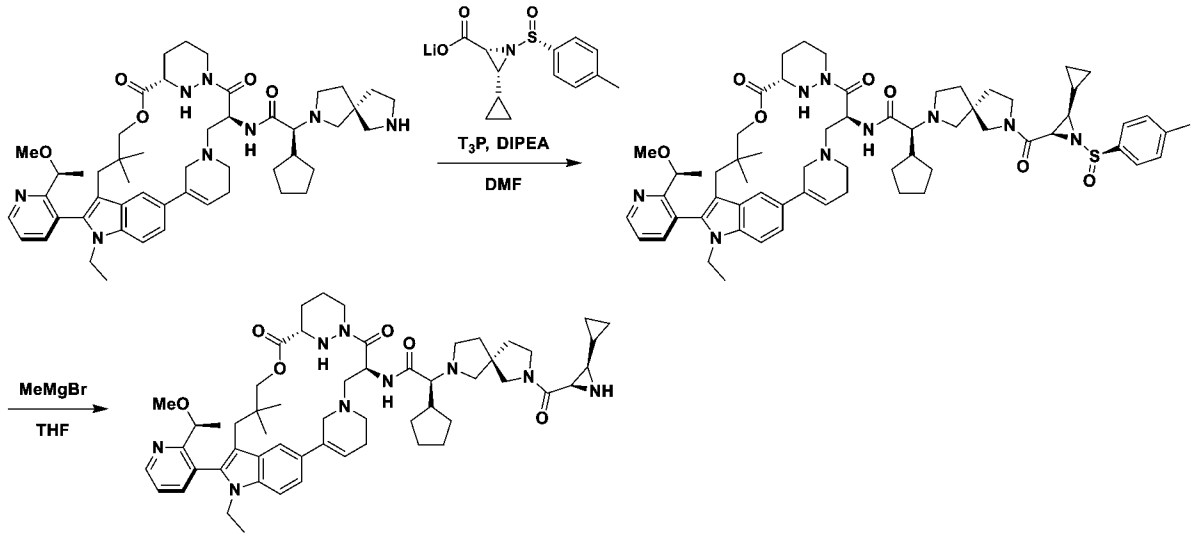
【1357】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(680 mg, 705.94 μmol)於 DCM (7 mL)中之溶液中添加 TFA (2.41 g, 21.18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ (10 mL)中，用 DCM (3 × 3 mL)萃取，且將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(510 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{50}H_{71}N_8O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：863.5；實驗值：863.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1358】 向(*R*)-氧雜環丙烷-2-甲酸(147.32 mg, 1.16 mmol K)及(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(500 mg, 579.28 μmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (748.66 mg, 5.79 mmol)及 $T_3P$ (737.27 mg, 1.16 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。用 $H_2O$ (50 mL)淬滅反應混合物，用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取，且將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(184.4 mg, 33%產率)。$C_{53}H_{73}N_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：933.56；實驗值：933.6

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]**

**壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

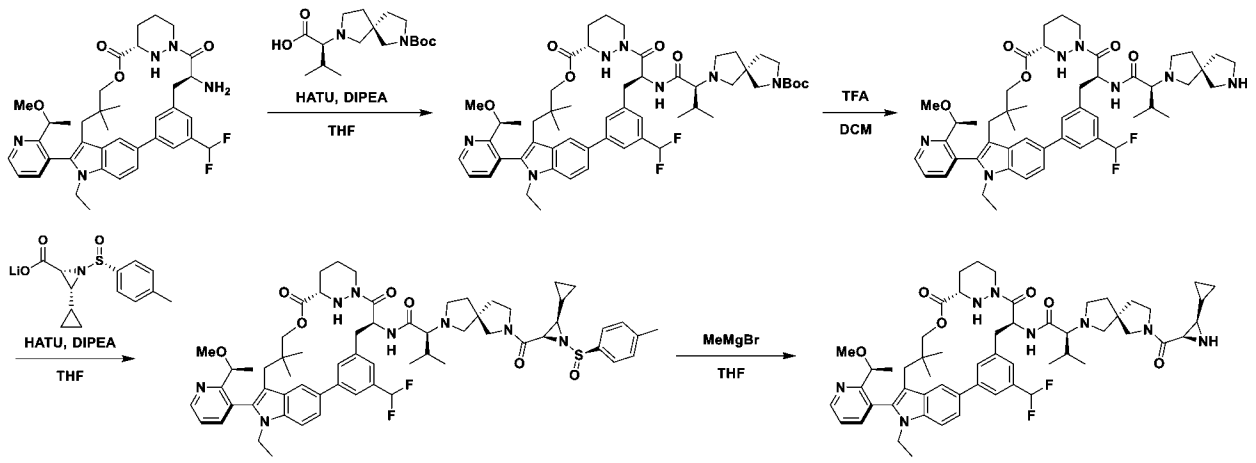
【1359】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(400 mg, 463.42 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(252.35 mg, 926.85 μmol, Li)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 DIPEA (299.47 mg, 2.32 mmol)及 $T_3P$ (294.91 mg, 463.42 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ (20 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/EtOAc)純化粗產物，得到呈固體之產物(180 mg, 34%產率)。$C_{63}H_{84}N_9O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+ H]計

算值：1110.61；實驗值：1110.8。

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1360】　向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺(200 mg, 180.11 μmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 480.29 μL)。將反應混合物在-78°C下攪拌 1 h。將反應混合物添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ (20 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化產物，得到呈固體之產物(66.36 mg, 38%產率)。LCMS：$C_{56}H_{78}N_9O_6$之(ESI) *m/z* [M+ H]計算值：972.61；實驗值：972.5。

**(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1361】　在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(290.68 mg, 890.49 μmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 HATU (338.59 mg, 890.49 μmol)及 DIPEA (230.17 mg, 1.78 mmol)。攪拌 5 min 後，在 0°C下添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(0.4 g, 593.66 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。用 EtOAc (30 mL)稀釋所得混合物，且用 $H_2O$ (20 mL)淬滅。接著用 EtOAc 120 mL (4 × 30 mL)萃取水層。將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，且經 $Na_2SO_4$ 乾燥。將溶劑在減壓下濃縮，得到呈油狀物之產物(0.5 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{55}H_{74}F_2N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：982.5；實驗值：982.5。

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1362】 在室溫下向(5*R*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(0.5 g, 509.06 μmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (3.85 g, 33.77 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下去除溶劑，且用 $H_2O$ (15 mL)淬滅殘餘物。用 MTBE (2 × 15 mL)萃取水層。接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將水層處理至 pH 7-8，接著用 EtOAc (5 × 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，且經 $Na_2SO_4$ 乾燥。在減壓下去除溶劑，得到呈固體之產物(0.45 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{50}H_{66}F_2N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：882.50；實驗值：882.4。

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

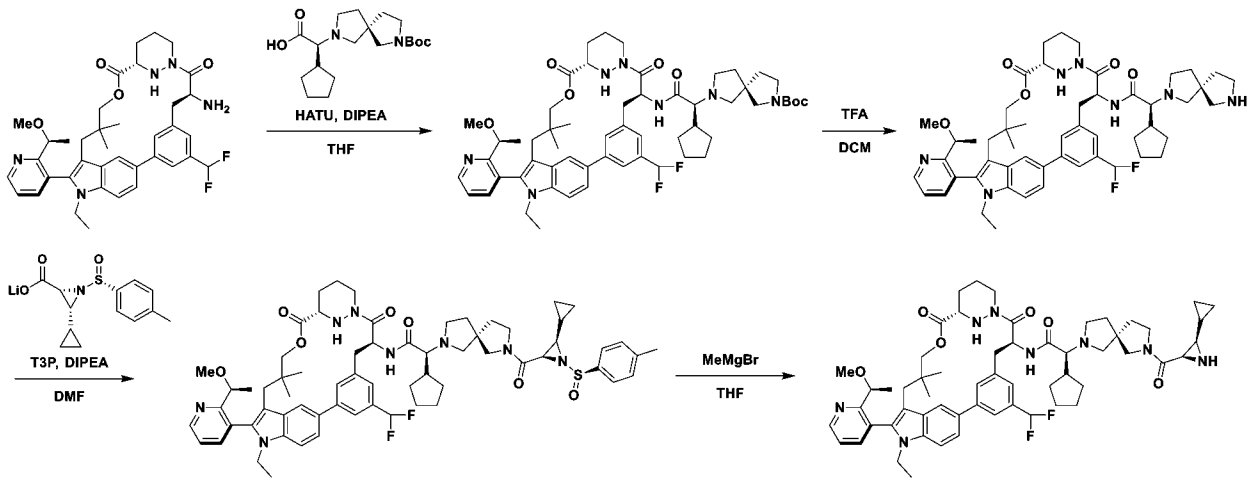
【1363】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(270.71 mg, 1.02 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 DIPEA (197.80 mg, 1.53 mmol)及 HATU (290.96 mg, 765.23 μmol)。攪拌 5 min 後，在 0°C下添加(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(0.45 g, 510.15 μmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。接著在減壓下去除溶劑，且用 EtOAc (15 mL)稀釋所得混合物並用 $H_2O$ (15 mL)洗滌。接著用 EtOAc (4 × 15 mL)萃取水層。將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，且經 $Na_2SO_4$ 乾燥。在減壓下去除溶劑。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/DCM)純化粗產物，得到呈油狀物之產物

(0.4 g, 69%產率)。$C_{63}H_{79}F_2N_8O_7S/2+1$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M/2+H]計算值：565.3；實驗值：565.7。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1364】 在-78°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(0.4 g, 354.17 μmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 472.23 μL)。將反應混合物在-78°C下攪拌 30 min。接著在 0°C下向反應物中添加 $H_2O$ (10 mL)。用 EtOAc (4 × 15 mL)萃取水層且將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌且經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由反相層析(40%→70% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(0.094 g, 27%產率)。$C_{56}H_{73}F_2N_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：991.56；實驗值：992.2。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1365】　在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(313.87 mg, 890.49 μmol)於 THF (0.4 mL)中之溶液中添加 HATU (338.59 mg, 890.49 μmol)及 DIPEA (230.17 mg, 1.78 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，之後添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(400 mg, 593.66 μmol)於 THF (0.4 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，且接著傾倒至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)中。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(800 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{57}H_{76}F_2N_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1008.6；實驗值：1008.7

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺

之合成

【1366】　在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(800 mg, 595.10 μmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加 TFA (1.36 g, 11.90 mmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)中。用 DCM (3 × 10 mL)萃取混合物，且將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(630 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{52}H_{68}F_2N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：908.5；實驗值：908.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

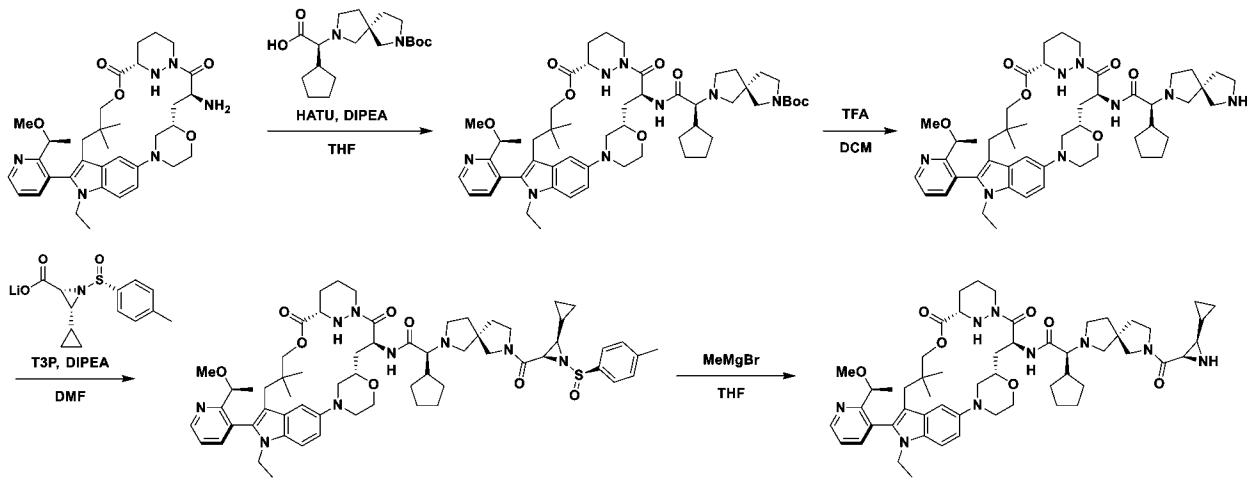
【1367】　在 0°C下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(350.60 mg, 1.32 mmol)、(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(600 mg, 660.70 μmol)及 DIPEA (512.33 mg, 3.96 mmol)於 DMF (6 mL)中之溶液中添加 $T_3P$ (504.53 mg, 792.84 μmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 1 h。將殘餘物傾倒至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(60 mL)中。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10%→50% MeOH/DCM)進行純化，

得到呈固體之產物(560 mg, 57%產率)。$C_{65}H_{81}F_2N_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1155.6；實驗值：1155.7。

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1368】 在 $N_2$ 下在-70°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(500 mg, 432.74 μmol)於 THF (7.5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 1.15 mL)。將混合物在-70°C下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)淬滅反應混合物。接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(40%→70% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(105.94 mg, 24%產率)。$C_{58}H_{75}F_2N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1017.58；實驗值：1017.4。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1369】　向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(310 mg, 879.51 μmol)於 MeCN (4 mL)中之溶液中添加 HATU (334.42 mg, 879.51 μmol)及 DIPEA (227.34 mg, 1.76 mmol)，將混合物在室溫下攪拌 30 min，之後在室溫下添加(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(371.03 mg, 586.34 μmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物傾倒於 $H_2O$ (20 mL)中，用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取，將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/EtOAc)純化粗製殘餘物，得到呈固體之產物(400 mg, 71%產率)。$C_{54}H_{79}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：966.59；實驗值：967.7。

*步驟2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1370】　在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-

甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(400 mg, 413.55 μmol)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (943.08 mg, 8.27 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)中，用 DCM (3 × 20 mL)萃取，接著用鹽水(20 mL)洗滌且使有機相經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(220 mg, 61%產率)。$C_{49}H_{71}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：866.54；實驗值：867.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-異丙基吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

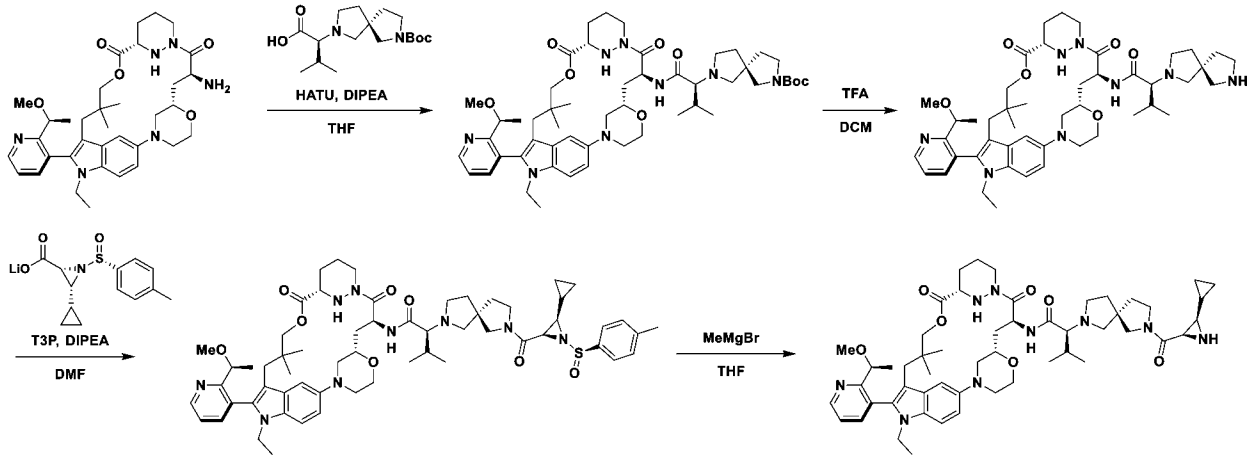
【1371】　在室溫下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(320 mg, 369.03 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(209.82 mg, 553.55 μmol)於 DMF (3.5 mL)中之溶液中添加 $T_3P$ (258.32 mg, 405.94 μmol)及 DIPEA (190.78 mg, 1.48 mmol)，接著將反應物攪拌 1 h。將混合物傾倒於 $H_2O$ (20 mL)中，用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取，且用鹽水(20 mL)洗滌。使有機相經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(230 mg, 56%產率)。$C_{62}H_{84}N_9O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1113.61；實驗值：1114.7

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-

10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1372】　在-78°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-異丙基吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(230 mg, 206.38 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 550.35 μL)，接著將混合物在-78°C下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物。用 DCM (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(35%→60% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗製物，得到呈固體之產物(70.34 mg, 35%產率)。$C_{55}H_{78}N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：976.61；實驗值：976.6。

**(2*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*R*)-7-((2*S*)-1-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-

吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1373】 在 0°C下向(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(346.66 mg, 1.06 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 DIPEA (257.35 mg, 1.99 mmol)及 HATU (403.79 mg, 1.06 mmol)，接著將混合物攪拌 30 min，之後添加($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(420 mg, 663.73 μmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。向混合物中添加 $H_2O$ (20 mL)並用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取混合物，且將有機相用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(780 mg，粗製物)。$C_{52}H_{77}N_8O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：941.58；實驗值：941.5

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-(($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*R*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1374】 在 0°C下向(5*R*)-7-((2*S*)-1-((($2^2S$,$6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(620 mg, 658.73 μmol)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加 TFA (1.50 g, 13.17 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物逐滴添加至 100 mL 冷的飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中，接著用 DCM (3 × 50 mL)萃取混合物。將合併的有機相在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(520 mg, 73%產率)。$C_{47}H_{69}N_8O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：841.53；實驗值：841.4

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

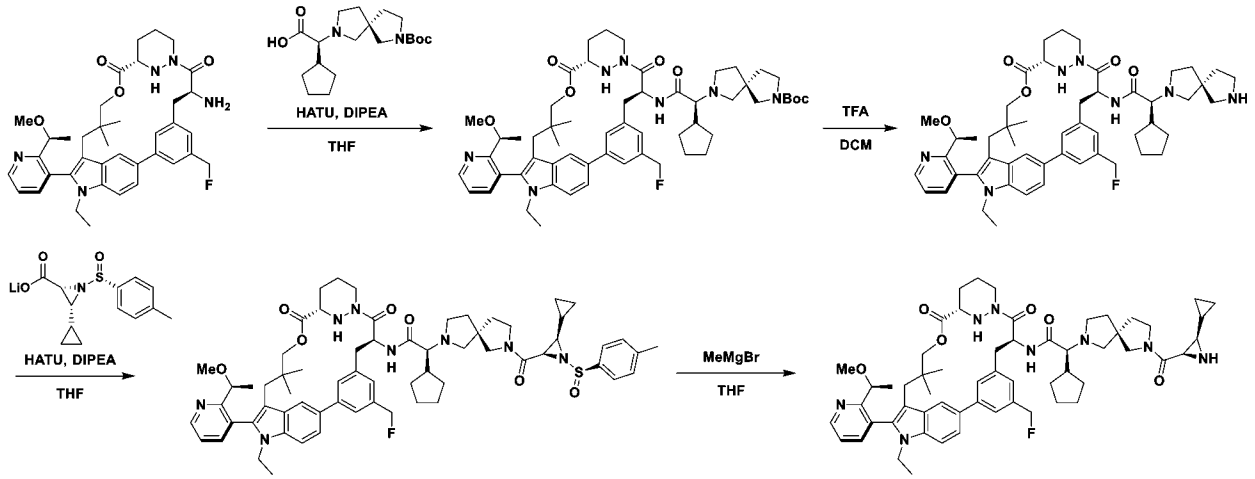
【1375】　在室溫下向(2*S*)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*R*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(420 mg, 499.35 μmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(226.60 mg, 599.22 μmol, Li)，之後添加 DIPEA (258.15 mg, 2.00 mmol)及 $T_3P$ (349.55 mg, 549.29 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。向混合物中添加 $H_2O$ (50 mL)，用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，且將有機相用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚，接著 0→20% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈固體之產物(370 mg, 61%產率)。$C_{60}H_{82}N_9O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1088.59；實驗值：1088.7

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1376】　在-78°C下向(2*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(440 mg, 404.26 μmol)於 THF (4.5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 1.08 mL)，

接著將混合物在 $N_2$ 下在-78℃下攪拌 1 h。將混合物逐滴添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(40 mL)中，接著用 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機相在減壓下濃縮。藉由反相層析(35%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗製物，得到呈固體之產物(109.2 mg, 28%產率)。$C_{53}H_{76}N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：950.59；實驗值：950.6

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1377】 在 0℃下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(362.79 mg, 1.03 mmol)於 THF (4.5 mL)中之溶液中添加 HATU (391.36 mg, 1.03 mmol)及 DIPEA (266.05 mg, 2.06 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，接著添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-

6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(450 mg, 686.19 μmol)於 THF (4.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 1 h。將殘餘物傾倒至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)中。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(900 mg，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{57}H_{77}FN_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：990.6；實驗值：990.6。

*步驟 2*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1378】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(900 mg, 636.20 μmol)於 DCM (9 mL)中之溶液中添加 TFA (1.45 g, 12.72 mmol)，接著將反應物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下將反應混合物逐滴添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)中。用 DCM (3 × 30 mL)萃取混合物，且將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(700 mg, 88%產率)。$C_{52}H_{69}FN_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：890.5；實驗值：890.7。

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1379】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-

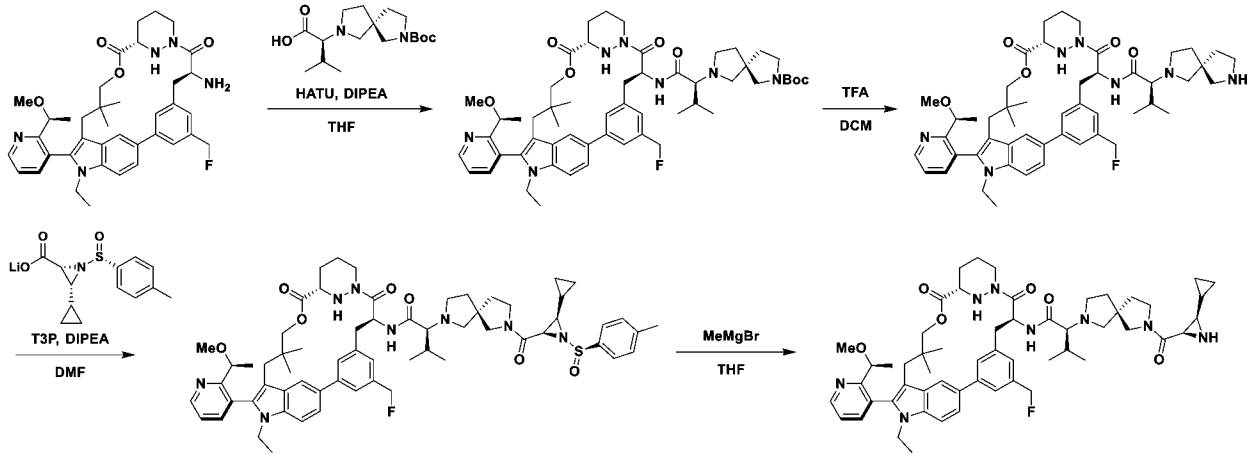
2-甲酸(320.11 mg, 1.18 mmol, Li)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 HATU (406.40 mg, 1.07 mmol)及 DIPEA (207.21 mg, 1.60 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 30 min。添加(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(670 mg, 534.41 μmol)於 THF (6 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 1 h。將殘餘物傾倒至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)中。用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(0 →100% EtOAc/石油醚，接著 50% MeOH/EtOAc)純化該粗產物，得到固體(330 mg, 52% 產率)。$C_{65}H_{82}FN_8O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1137.6；實驗值：1137.7。

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1380】 在 $N_2$ 下在-70°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(400 mg, 351.66 μmol)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 937.77 μL)。接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)淬滅反應混合物。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由反相層析(40%→70% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(72 mg,

20%產率)。$C_{58}H_{76}FN_8O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：999.59；實驗值：999.5

**(2*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**




*步驟1*：(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1381】 在 0°C下向(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(440 mg, 1.35 mmol)及 HATU (580.85 mg, 1.53 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(589.31 mg, 898.61 μmol)及 DIPEA (290.35 mg, 2.25 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)中。接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.27

g，粗製物)。$C_{55}H_{75}FN_7O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+ H]計算值：964.56；實驗值：964.7。

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1382】 在 0°C下向(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(1.27 g, 1.32 mmol)於 DCM (12 mL)中之溶液中添加 TFA (4.51 g, 39.51 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物添加至冷的飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)中。接著用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(890 mg，粗製物)。$C_{50}H_{67}FN_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M+ H]計算值：864.51；實驗值：864.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1383】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(397.01 mg, 1.46 mmol, Li)及(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(840 mg, 972.11 μmol)於 DMF (9 mL)中之溶液中添加

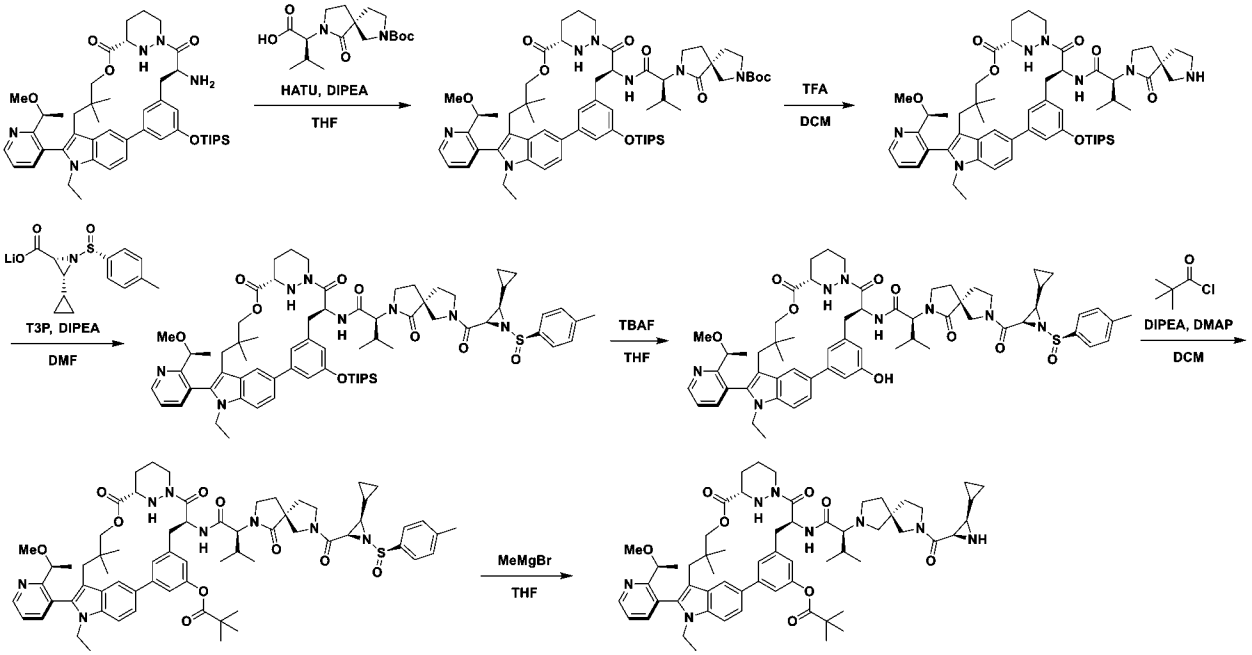
DIPEA (628.19 mg, 4.86 mmol)及 $T_3P$ (309.31 mg, 972.11 μmol)，將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)中。接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/EtOAc)純化粗產物，得到呈固體之產物(700 mg, 65%產率)。$C_{63}H_{80}FN_8O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1111.58；實驗值：1111.8。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1384】　在-78°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(350 mg, 314.92 μmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 839.77 μL)，接著將混合物在-78°C下攪拌 1 h。將反應混合物添加至冷的飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)中。接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化產物，得到呈固體之產物(107.96 mg, 18%產率)。LCMS：$C_{56}H_{74}FN_8O_6$ 之(ESI) *m/z* [M + H]計算值：973.57；實驗值：973.5。

**(6$^3$*S*,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-((*R*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚**

**-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成**




*步驟 1*：(5*R*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1385】　向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(0.55 g, 690.85 μmol)於 THF (5.5 mL)中之溶液中添加(*S*)-2-((*R*)-7-(第三丁氧基羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(246.93 mg, 725.39 μmol)、DIPEA (446.44 mg, 3.45 mmol)及 HATU (315.22 mg, 829.02 μmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (50 mL)中且攪拌 5 min。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.82 g，粗製物)。$C_{63}H_{92}N_7O_9Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1118.66；實驗值：1118.7。

*步驟 2*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10, 10-二甲

基-5,7-二側氧基-$2^5$-((三異丙基矽基)氧基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1386】 在 0°C下向(5*R*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^5$-((三異丙基矽基)氧基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-6-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(0.89 g, 795.69 μmol)於 DCM (9 mL)中之溶液中添加 TFA (2.27 g, 19.89 mmol)，接著將混合物在 $N_2$ 下在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下將混合物滴加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(60 mL)中且中和至 pH 7-8。用 DCM (2 × 20 mL)萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(0.7 g，粗製物)。$C_{58}H_{84}N_7O_7Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1018.61；實驗值：1018.6。

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^5$-((三異丙基矽基)氧基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1387】 向(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^5$-((三異丙基矽基)氧基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(0.7 g, 687.35 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(246.20 mg, 904.27 μmol, Li)於 DMF (7 mL)中之溶液中添加 DIPEA (533.00 mg, 4.12 mmol)及 $T_3P$ (568.62 mg, 893.55 μmol)，接

著將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (80 mL)中且攪拌 5 min。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取水相，且將合併的有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.7 g, 81%產率)。

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1388】　向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(0.7 g, 553.05 μmol)於 THF (7 mL)中之溶液中添加 TBAF (1 M, 1.66 mL)，且將混合物在 $N_2$ 下在室溫下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液/$H_2O$ (1:1, 70 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(0.54 g, 88%產率)。

*步驟 5*：(6$^3$*S*,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成

【1389】　在 0°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-

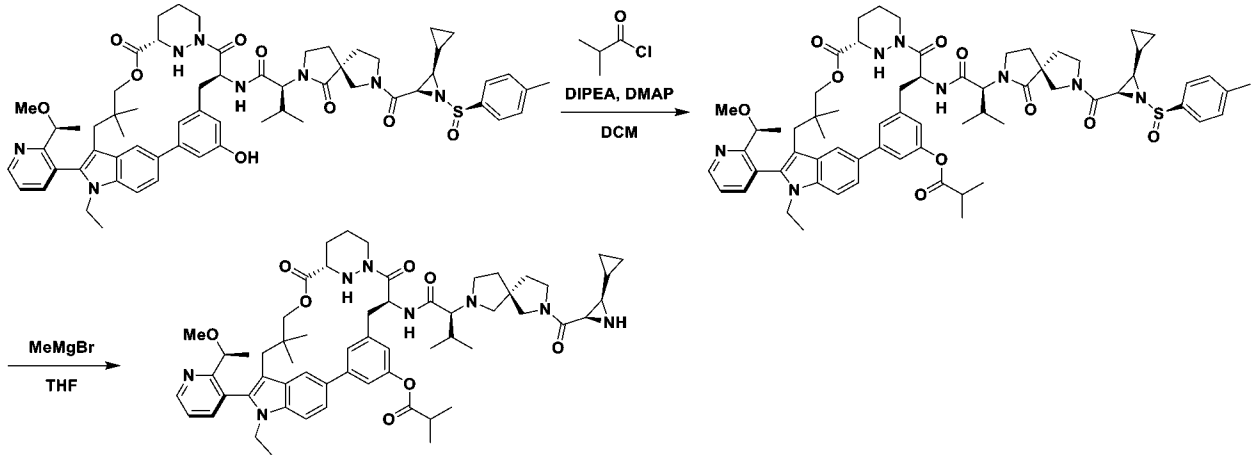
羥基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(0.54 g, 486.76 μmol)及 DIPEA (188.73 mg, 1.46 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加 2,2-二甲基丙醯氯(76.30 mg, 632.79 μmol)及 DMAP (5.95 mg, 48.68 μmol)，將混合物在 $N_2$ 下在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (100 mL)中，且用 DCM (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(0.51 g, 88%產率)。

*步驟 6*：($6^3$*S*,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-25-基酯之合成

【1390】 在-78°C下向($6^3$*S*,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯(0.49 g, 410.56 μmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 615.84 μL)，接著將混合物在 $N_2$ 下在-78°C下攪拌 30 min。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(60 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(232.42 mg, 53%產率)。$C_{60}H_{79}N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1055.60；實驗值：1055.5。

**($6^3$*S*,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-**

**1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-25-基酯之合成**




*步驟 1*：(6$^3$*S*,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-25-基酯之合成

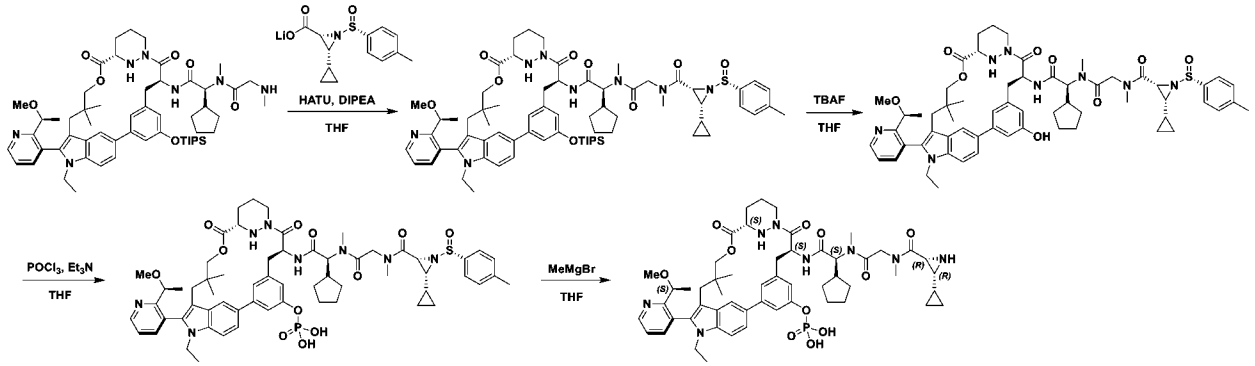
【1391】　在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(750 mg, 660.55 μmol)及 DIPEA (256.12 mg, 1.98 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加 2-甲基丙醯氯(91.50 mg, 858.72 μmol)及 DMAP (8.07 mg, 66.06 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物添加至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)中，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物並分離。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(0→10% MeOH/EtOAc)純化產物，得到呈固體之產物(500 mg, 63%產

率)。LCMS：$C_{68}H_{85}N_8O_{10}S$ 之(ESI) *m/z* [M+ H]計算值：1025.60；實驗值：1025.6。

*步驟 2*：($6^3S$,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-25-基酯之合成

【1392】　在-78°C下向($6^3S$,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-1-側氧基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-25-基酯(400 mg, 331.81 μmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 884.83 μL)，且攪拌 1 h。將混合物添加至飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)中。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物，且將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由反相層析(45%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物且將溶析液凍乾，得到呈固體之產物(103.15 mg, 29 %產率)。LCMS：$C_{61}H_{79}N_8O_9$ 之(ESI) *m/z* [M+ H]計算值：1067.60；實驗值：1067.6。

**($6^3S$,4*S*)-磷酸二氫 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯之合成**



*步驟 1*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-噻噻-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

【1393】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-噻噻-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-(*N*-甲基-2-(甲基胺基)乙醯胺基)乙醯胺(0.2 g, 198.73 μmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸(113.91 mg, 317.97 μmol, Li)於 THF (3.5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (115.58 mg, 894.28 μmol)及 HATU (113.34 mg, 298.09 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (30 mL)中且用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(0.2 g, 80%產率)。$C_{70}H_{97}N_8O_9SSi$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1253.7；實驗值：1253.7。

*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-噻噻-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

【1394】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三異丙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-噻噻-2(1,3)-苯環十一蕃-

4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(0.2 g, 159.53 μmol)於 THF (1.5 mL)中之溶液中添加 TBAF (1 M, 191.43 μL)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液/$H_2O$ (1:1, 20 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (10 × 3 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(0.14 g, 80%產率)。$C_{61}H_{76}N_8O_9S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1097.5；實驗值：1097.5。

*步驟 3*：($6^3S$,4*S*)-磷酸二氫 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯之合成

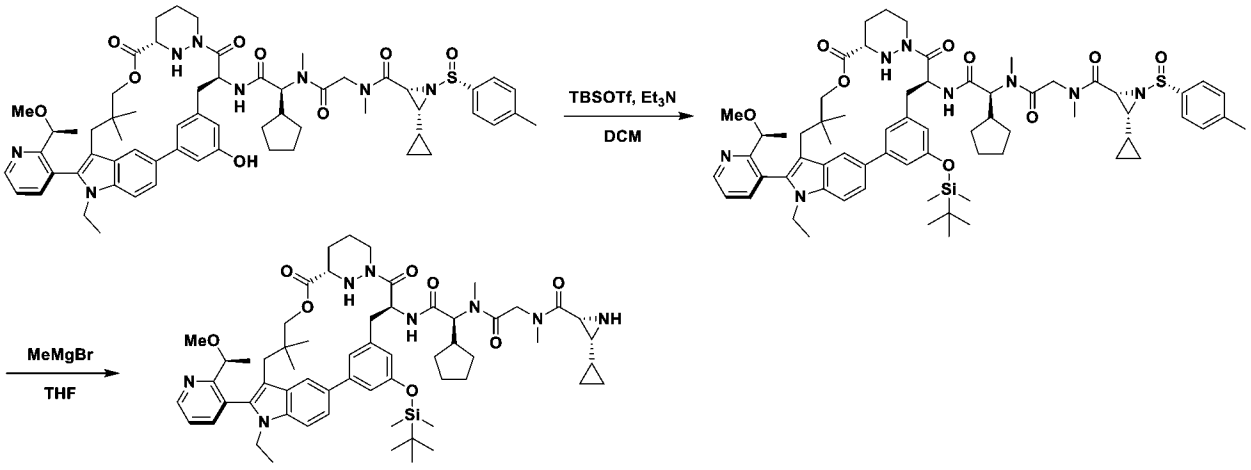
【1395】　在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$2^5$-羥基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(1 g, 911.27 μmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加 $Et_3N$ (1.90 mL, 13.67 mmol)，之後添加 $POCl_3$ (127.02 μL, 1.37 mmol)，接著將混合物在 0°C下攪拌 30 min。添加 $Na_2CO_3$ (20 mL)，且將所得混合物在室溫下攪拌 4 h。利用 1 N HCl 將混合物調整至 pH 7，且接著用 DCM (5 × 30 mL)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(1.07 g，粗製物)，其直接用於下一步驟中。$C_{61}H_{78}N_8O_{12}PS$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1177.51；實驗值 1177.6。

*步驟 4*：($6^3S$,4*S*)-磷酸二氫 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲

哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯之合成

【1396】　在-78°C下向($6^3S$,4*S*)-磷酸二氫 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯(400 mg, 339.75 μmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 905.99 μL)，接著將混合物在-78°C下攪拌 1 h。用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物，接著用 DCM (3 × 20 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(25%→55% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(31.60 mg, 8%產率)。$C_{54}H_{72}N_8O_{11}P$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1039.51；實驗值：1039.5。

**(2R,3R)-N-(2-(((1S)-2-(((6$^3$S,4S)-2$^5$-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-N-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-

六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

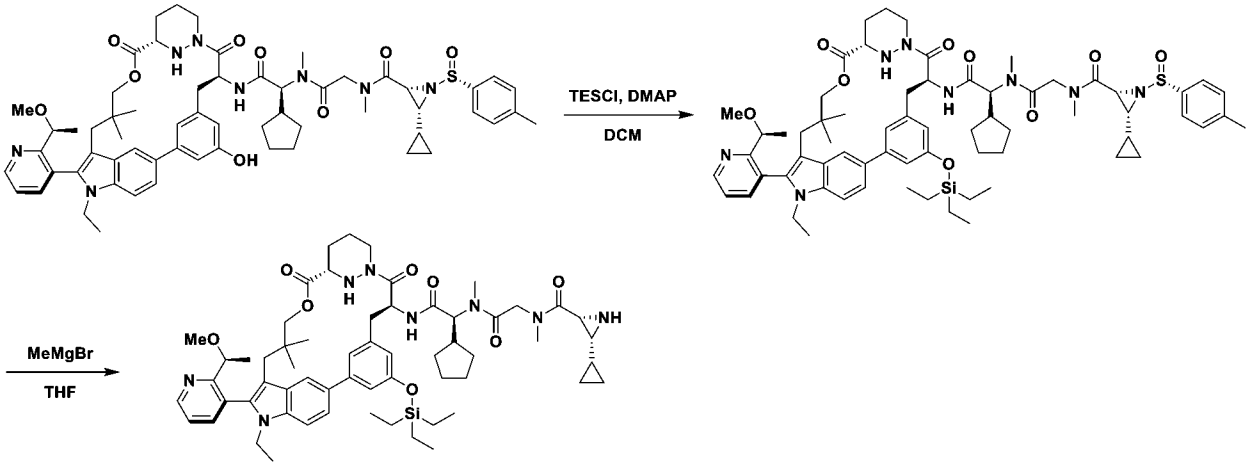
【1397】 在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(200 mg, 182.25 μmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 $Et_3N$ (55.33 mg, 546.76 μmol)及 TBSOTf (96.35 mg, 364.51 μmol)，接著將混合物在 30°C 下攪拌 2 h。在 0°C下用 $H_2O$ (30 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型 TLC (10% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈固體之產物(150 mg, 57%產率)。$C_{67}H_{91}N_8O_9SSi$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1211.6；實驗值：1211.7。

*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

【1398】 在-70°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-1-環戊基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(300 mg, 247.60 μmol)於 THF (3

mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 660.27 µL)。將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在 0°C下藉由飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)淬滅反應物，且用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由反相層析(80%→98% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物並凍乾，得到呈固體之產物(56.05 mg, 76%產率)。$C_{60}H_{85}N_8O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1073.63；實驗值：1073.6

**(2R,3R)-N-(2-(((1S)-1-環戊基-2-(((6³S,4S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2⁵-((三乙基矽基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-N-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成**




*步驟 1*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2⁵-((三乙基矽基)氧基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

【1399】 向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-2⁵-羥基-1²-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙

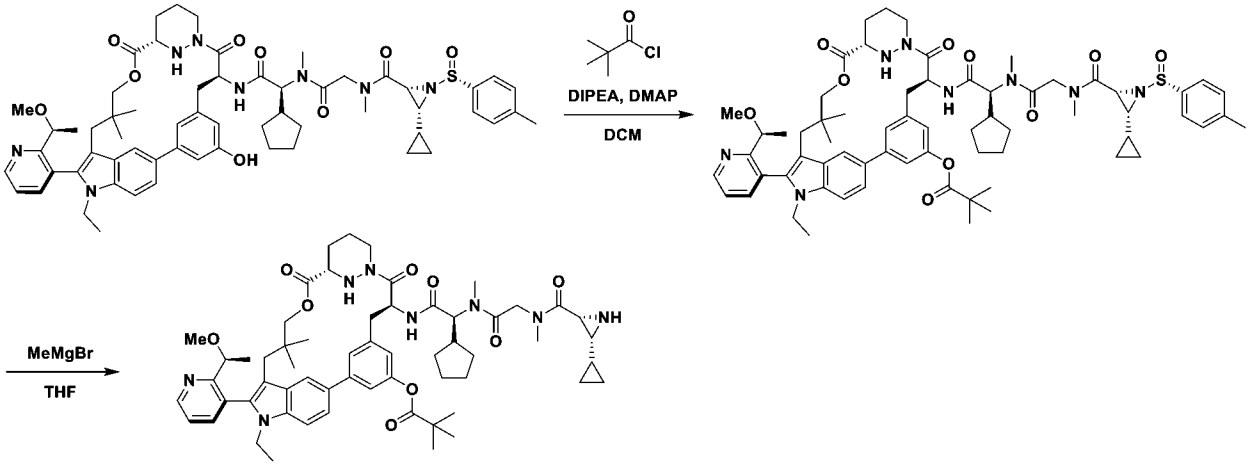
基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(500 mg, 455.64 μmol)及 DMAP (244.11 mg, 2.28 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加氯(三乙基)矽烷(206.02 mg, 1.37 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 12 h。在 0°C下用 $H_2O$ (10 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(280 mg, 36%產率)。$C_{67}H_{91}N_8O_9SSi$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M +H]計算值：1211.63；實驗值：1211.8。

*步驟 2*：(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三乙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺之合成

【1400】　在-70°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^5$-((三乙基矽基)氧基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(260 mg, 214.59 μmol)於 THF (2.5 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 286.12 μL)，接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在-70°C下向反應混合物中逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(10 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層在減壓下濃縮。藉由反相層析(75%→98% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(40.27 mg, 17%產率)。$C_{60}H_{85}N_8O_8Si$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1073.63；實驗值：1073.5。

**(6$^3$S,4S)-新戊酸 4-((S)-2-環戊基-2-(2-((2R,3R)-3-環丙基-N-甲基氮雜環丙烷-2-甲**

**醯胺基)-N-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成**



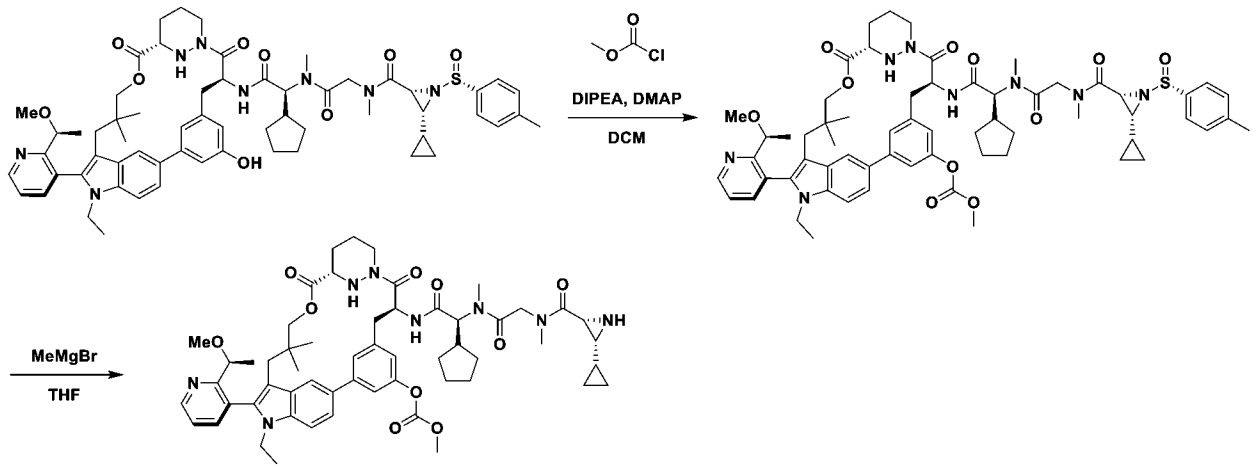

*步驟 1*：(6$^3$*S*,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成

【1401】　在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(500 mg, 455.64 μmol)及 DIPEA (176.66 mg, 1.37 mmol)於 DCM (7.5 mL)中之溶液中添加 2,2-二甲基丙醯氯(71.42 mg, 592.33 μmol)及 DMAP (5.57 mg, 45.56 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下用 $H_2O$ (10 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (3 × 15 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(450 mg, 76%產率)。$C_{66}H_{85}N_8O_{10}S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M +H]計算值：1181.60；實驗值：1181.6。

步驟 2：($6^3S$,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯

【1402】　在-70°C下向($6^3S$,4*S*)-新戊酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯(330 mg, 279.31 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 744.83 μL)，接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在-70°C下向反應混合物中逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(10 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層在減壓下濃縮。藉由反相層析(55%→85% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物並凍乾，得到呈固體之產物(120 mg, 41%產率)。$C_{59}H_{79}N_8O_9$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1043.60；實驗值：1043.6。

**($6^3$S,4S)-碳酸 4-((S)-2-環戊基-2-(2-((2R,3R)-3-環丙基-N-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-N-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$H-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯甲基酯之合成**




*步驟 1*：($6^3S$,4*S*)-碳酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯甲基酯之合成

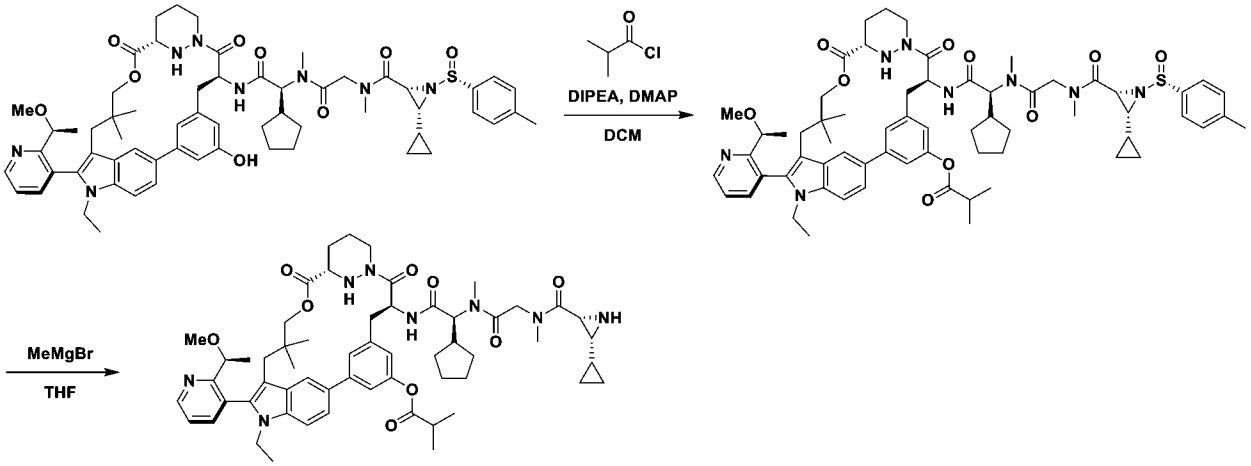
【1403】　在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$2^5$-羥基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(500 mg, 455.64 μmol)及 DIPEA (176.66 mg, 1.37 mmol)於 DCM (7.5 mL)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(55.97 mg, 592.33 μmol)及 DMAP (5.57 mg, 45.56 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。在 0°C下用 $H_2O$ (10 mL)淬滅反應混合物，且接著用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 15 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化殘餘物，得到呈固體之產物(450 mg, 82%產率)。$C_{63}H_{79}N_8O_{11}S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M +H]計算值：1155.55；實驗值：1155.6。

*步驟 2*：($6^3S$,4*S*)-碳酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-

6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯甲基酯之合成

【1404】 在-70°C下向($6^3S$,4*S*)-碳酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯甲基酯(170 mg, 147.13 μmol)於 THF (1.7 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 392.36 μL)，接著將混合物在-70°C下攪拌 1 h。在-70°C下向反應混合物中逐滴添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(10 mL)。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物，且將合併的有機層在減壓下濃縮。藉由反相層析(35%→65% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(50.12 mg, 33%產率)。$C_{56}H_{73}N_8O_{10}$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1017.55；實驗值：1017.5。

**($6^3S$,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯之合成**




*步驟 1*：($6^3S$,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-

12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成

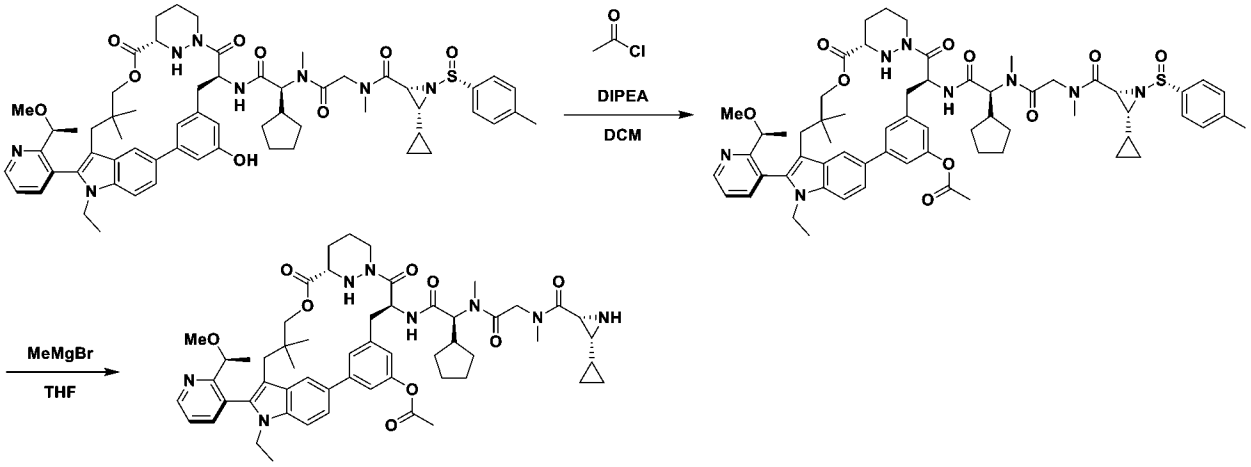
【1405】　在0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$S,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(7.8 g, 7.11 mmol)及 DIPEA (2.76 g, 21.32 mmol)於 DCM (120 mL)中之溶液中添加 2-甲基丙醯氯(984.56 mg, 9.24 mmol)及 DMAP (86.84 mg, 710.79 μmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (360 mL)中且用 DCM (3 × 120 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(6.7 g, 81%產率)。$C_{65}H_{83}N_8O_{10}S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M/2 + H]計算值：584.7；實驗值：584.7。

*步驟 2*：(6$^3$*S*,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成

【1406】　在-70°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-異丁酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯(6.2 g, 5.31 mmol)於 THF (75 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 7.97 mL)。將混合物在-70°C下攪拌 30 min。藉由在-70°C下添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(80 mL)淬滅反應混合物，且接著用 $H_2O$ (80 mL)稀釋並用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併

的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由反相層析(35%→70% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物。將溶析液凍乾，得到呈固體之產物(4.77 g, 83%產率)。$C_{58}H_{77}N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1029.58；實驗值：1029.6

**(6$^3$*S*,4*S*)-乙酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成**




*步驟 1*：(6$^3$*S*,4*S*)-乙酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-2$^5$-基酯之合成

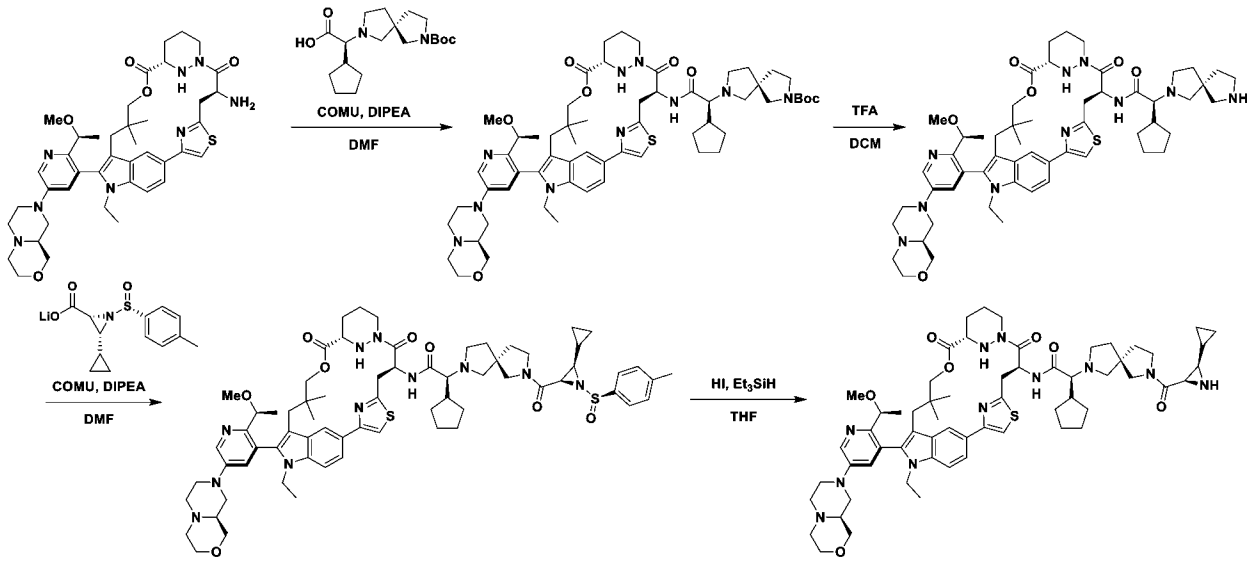
【1407】　在 0°C下向(2*R*,3*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-羥基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺(110 mg, 100.24 μmol)及 DIPEA (38.87 mg, 300.72 μmol)於 DCM (1.1 mL)中之溶液中添加乙醯氯(9.44 mg, 120.29 μmol)。將混合物在室溫下

攪拌 1 h。將反應混合物傾倒至冷 $H_2O$ (20 mL)中，且用 DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(0→100% EtOAc/石油醚)純化粗產物，得到呈固體之產物(105 mg, 92%產率)。$C_{64}H_{79}N_8O_{10}S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1139.6；實驗值：1139.6。

*步驟 2*：($6^3S$,4*S*)-乙酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯之合成

【1408】　在-70°C下向($6^3S$,4*S*)-乙酸 4-((*S*)-2-環戊基-2-(2-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-*N*-甲基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲醯胺基)-*N*-甲基乙醯胺基)乙醯胺基)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-$2^5$-基酯(100 mg, 87.77 μmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 MeMgBr (3 M, 146.28 μL)。將混合物在-70°C下攪拌 1 h。藉由在-70°C下添加飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(2 mL)淬滅反應混合物，且接著用 $H_2O$ (20 mL)稀釋並用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由反相層析(45%→75% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$))純化粗產物，得到呈固體之產物(20.8 mg, 24%產率)。$C_{56}H_{73}N_8O_9$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1001.55；實驗值：1001.5。

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-(($6^3S$,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1409】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(715 mg, 0.936 mmol)、DIPEA (4840.19 mg, 37.440 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(429.01 mg, 1.217 mmol)於 DMF (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DMF (0.5 mL)中之 COMU (441.07 mg, 1.030 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(632 mg, 60%產率)。$C_{60}H_{84}N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1105.63；實驗值：1105.8

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((63*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1410】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(659 mg)於 DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。粗產物混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{55}H_{76}N_{10}O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1005.57；實驗值：1005.8

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1411】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((63*S*,4*S*,*Z*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(445 mg, 0.429 mmol)、DIPEA (2215.52 mg, 17.160 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(152.51 mg, 0.643 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DMF(1 mL)中之 COMU (220.24 mg, 0.515 mmol)。將所得

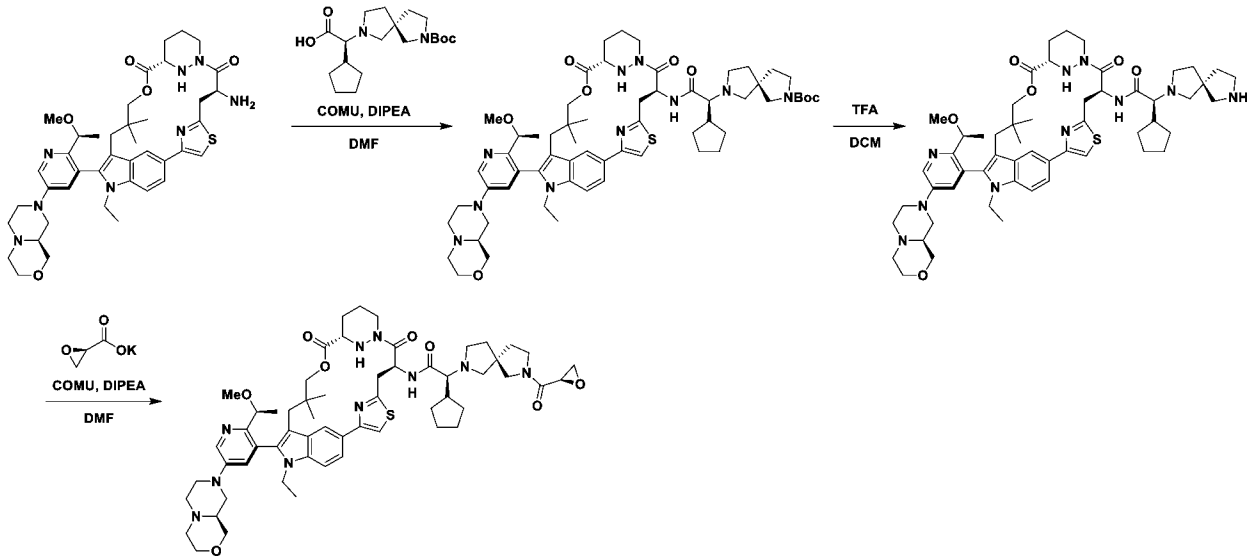
混合物在室溫下攪拌 2 h。在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(410 mg, 69%產率)。$C_{65}H_{91}N_{11}O_8S_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1218.66；實驗值：1218.9

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-塔嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1412】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-塔嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(600 mg, 0.492 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (572.50 mg, 4.920 mmol)及 HI (629.78 mg, 4.920 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 30 min。在 0°C下利用於 EtOAc (100 mL)中之 DIPEA (600 mg)淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(200 mg, 36%產率)。$C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1114.63；實驗值：1113.0

**(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-**

**$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1413】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(229 mg, 0.297 mmol)及 DIPEA (1.54 g, 11.880 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(314.08 mg, 0.891 mmol)及 COMU (254.41 mg, 0.594 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 4 h。用 EtOAc (1 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。在減壓下濃縮所得混合物。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(158 mg, 48 %產率)。$C_{60}H_{84}N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：1105.6；實驗值：1106.0

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

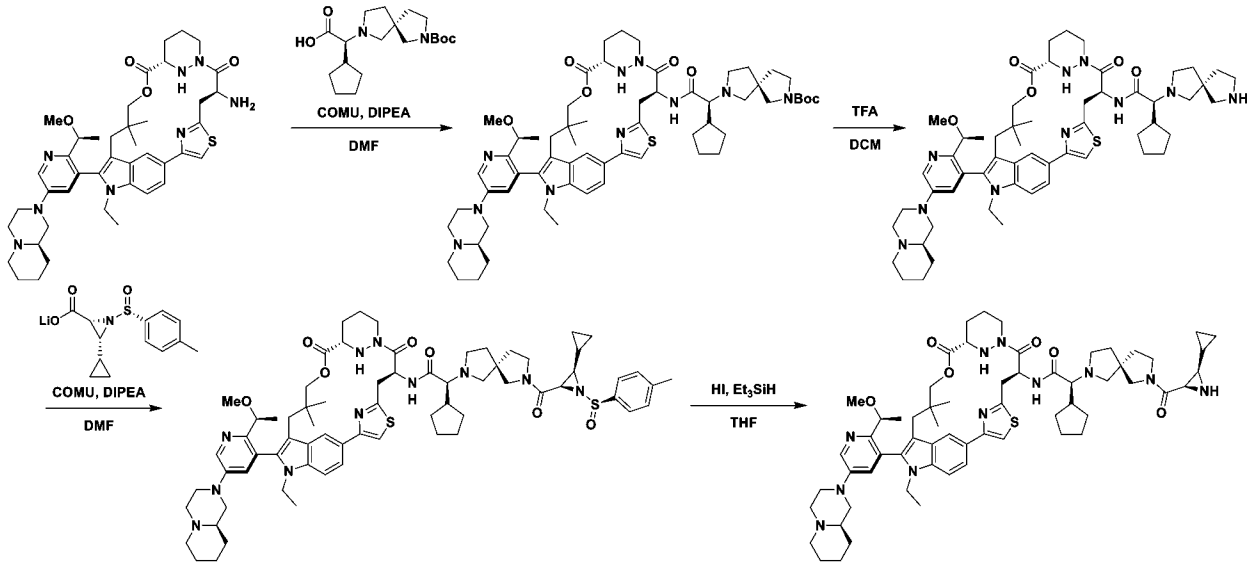
【1414】 將(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(158 mg, 0.143 mmol)及 TFA (0.8 mL, 8.161 mmol)於 DCM (1.6 mL)中之混合物在氬氣氣氛下在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮所得混合物，且用 EtOAc (100 mL)稀釋。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液使混合物中和至 pH 7，將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(158 mg，粗製物)。$C_{55}H_{76}N_{10}O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1005.57；實驗值：1005.8

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-7-((*R*)-氧雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1415】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(146 mg, 0.145 mmol)及 DIPEA (750.77 mg, 5.800 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加(2*R*)-氧雜環丙烷-2-甲酸鉀(54.96 mg, 0.435 mmol)及 COMU (124.39 mg, 0.290

mmol)。將最終反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用 EtOAc (50 mL)稀釋所得混合物。將所得混合物用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(38%→54% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(31.7 mg, 20%產率)。$C_{58}H_{78}N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1075.58；實驗值：1076.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1416】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(720 mg, 0.936 mmol)、DIPEA (4840.19 mg, 37.440 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-

(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(429.01 mg, 1.217 mmol)於 DMF (8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DMF (0.5 mL)中之 COMU (441.07 mg, 1.030 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc 萃取所得混合物，且將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(620 mg, 60%產率)。$C_{61}H_{86}N_{10}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1103.65；實驗值：1103.9

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1417】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(620 mg)於 DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8，用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(500 mg，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{56}H_{78}N_{10}O_5S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1003.60；實驗值：1003.8

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*,*Z*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側

氧基-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

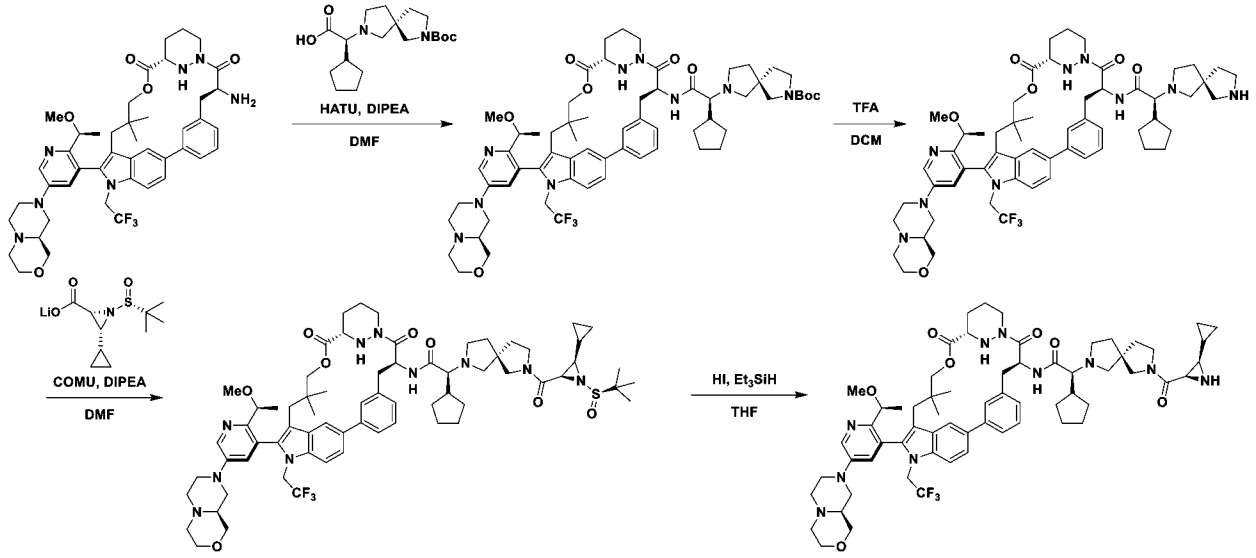
【1418】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6[3]*S*,4*S*,*Z*)-1[1]-乙基-1[2]-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(430 mg, 0.429 mmol)、DIPEA (2215.52 mg, 17.160 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(152.51 mg, 0.643 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於 DMF (1 mL)中之 COMU (220.24 mg, 0.515 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。在 0°C下用 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc 萃取所得混合物，將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(400 mg, 69%產率)。$C_{66}H_{93}N_{11}O_7S_2$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1216.68；實驗值：1217.0

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6[3]*S*,4*S*,*Z*)-1[1]-乙基-1[2]-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1419】 在氬氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6[3]*S*,4*S*,*Z*)-1[1]-乙基-1[2]-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-2(4,2)-噻唑-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(480 mg, 0.395 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (458.74 mg, 3.950 mmol)及 HI

(504.64 mg, 3.950 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 30 min。在 0°C下利用於 EtOAc (100 mL)中之 DIPEA (500 mg)淬滅反應物，且用 EtOAc (200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物 (123 mg, 28%產率)。$C_{62}H_{85}N_{11}O_6S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1112.65；實驗值：1113.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1420】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-

c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(380 mg, 0.465 mmol)、DIPEA (2398 mg, 18.595 mmol)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(253.81 mg, 0.721 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 HATU (229.64 mg, 0.605 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1.5 h，接著用 $H_2O$ 稀釋。用 DCM 萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(560 mg，粗製物)。$C_{63}H_{84}F_3N_9O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1152.65；實驗值：1152.4

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-11-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1421】　在氬氣氣氛下在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(680 mg, 0.590 mmol)於 DCM (14 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3.5 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物鹼化至 pH 8，用 EtOAc 萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(620 mg，粗製物)。$C_{58}H_{76}F_3N_9O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1052.59；實驗值：1052.8

*步驟 3*：((1*S*,2*R*,3*R*)-2-((5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基)-3-環丙基氮雜環丙烷-1-鎓-1-基)-l3-磺胺酸第三丁基酯之合成

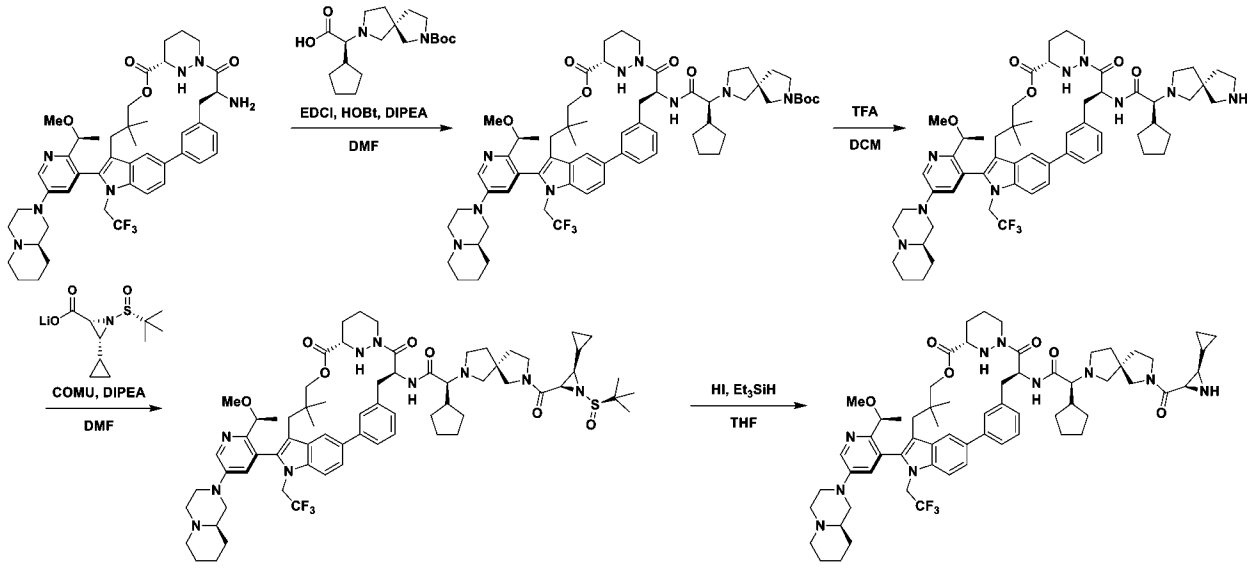
【1422】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-11-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(500 mg, 0.475 mmol)、DIPEA (2456.40 mg, 19.00 mmol)及(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(146.54 mg, 0.617 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 COMU (244.19 mg, 0.570 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ 稀釋所得混合物且用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (6% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(400 mg, 66%產率)。$C_{68}H_{92}F_3N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1266.69；實驗值：1265.9

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1423】 在氬氣氣氛下在 0°C下向((1*S*,2*R*,3*R*)-2-((5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-

1[1]*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基)-3-環丙基氮雜環丙烷-1-鎓-1-基)-l3-磺胺酸第三丁基酯(460 mg, 0.364 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (422 mg, 3.640 mmol)。在 0°C下向上述混合物中逐滴添加 HI (278 mg, 2.184 mmol)。將所得混合物再攪拌 30 min。在 0°C下藉由添加 EtOAc (20 mL，含有 470 mg DIPEA)淬滅反應物。用冷 $H_2O$ 稀釋所得混合物且用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% DCM/MeOH，含有 0.1% $Et_3N$)純化殘餘物，得到固體(149.5 mg, 35%產率)。$C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1161.65；實驗值：1162.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6[3]*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1[1]-(2,2,2-三氟乙基)-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6[3]*S*,4*S*)-1[2]-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1[1]-(2,2,2-三氟乙基)-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-六氫-1[1]*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一

蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1424】 在 0°C下向($6^3S$,4*S*)-4-胺基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(800 mg, 0.980 mmol)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(518.36 mg, 1.470 mmol)於 DCM (16 mL)中之攪拌混合物中添加 DIPEA (3.02 mL, 17.326 mmol)、HOBt (1324.77 mg, 9.800 mmol)及 EDCI●HCl (913.20 mg, 5.880 mmol)。將所得混合物攪拌 2 h。用 DCM (30 mL)稀釋混合物。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (6% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(600 mg, 47%產率)。$C_{64}H_{86}F_3N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1150.67；實驗值：1151.1

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-(($6^3S$,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1425】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((($6^3S$,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(600 mg, 0.522 mmol)於 DCM (6 mL)中之攪拌混合物中添加及 TFA (6 mL)。將所得混合物攪拌 1 h。在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 DCM (5 mL)中。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將殘餘物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 30 mL)萃取水層，用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下

濃縮，得到呈固體之產物(580 mg, 95%產率)。$C_{59}H_{78}F_3N_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1050.62；實驗值：1051.0

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

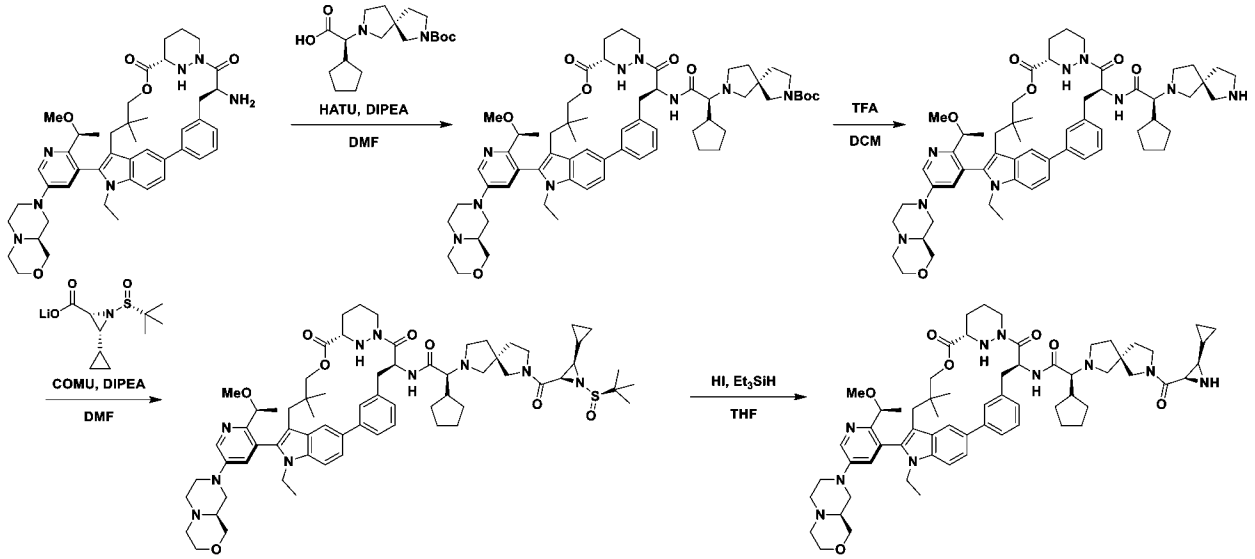
【1426】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(580 mg, 0.552 mmol)及(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(366.82 mg, 1.546 mmol)於 DMF (8 mL)中之攪拌混合物中添加 DIPEA (1 mL, 5.741 mmol)及 COMU (307 mg)。將所得混合物攪拌 1 h。用 $H_2O$ (30 mL)稀釋混合物。用 DCM (3 × 30 mL)萃取水層。將合併的有機層用 $H_2O$ (3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(540 mg, 69%產率)。$C_{69}H_{93}F_3N_{10}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1263.70；實驗值：1264.5

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1427】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮

雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(540 mg, 0.427 mmol)及 $Et_3SiH$ (745.35 mg, 6.405 mmol)於 THF (12 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 HI (546.63 mg, 4.270 mmol)。將所得混合物攪拌 30 min。將反應溶液添加至冷的 DIPEA (9 g)於 EtOAc (100 mL)中之溶液中。將所得混合物用鹽水(7 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在室溫下在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(140 mg, 27%產率)。$C_{65}H_{85}F_3N_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1159.67；實驗值：1160.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-

基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1428】 在氮氣氣氛下在 0°C下向($6^3S$,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(200 mg, 0.262 mmol)及 DIPEA (1361.14 mg, 10.54 mmol)於 MeCN (3 mL)中之攪拌混合物中分多次添加(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(157.08 mg, 0.446 mmol)及 HATU (149.31 mg, 0.393 mmol)。2 h 後，用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(260 mg, 90%產率)。$C_{63}H_{87}N_9O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1098.68；實驗值：1098.9

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-(($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1429】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((($6^3S$,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(250 mg, 0.246 mmol)於 DCM (2.6 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 TFA (1.3 mL)。1 h 後，利用飽和 $Na_2CO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 40 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(180 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{58}H_{79}N_9O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：

998.62；實驗值：998.7

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

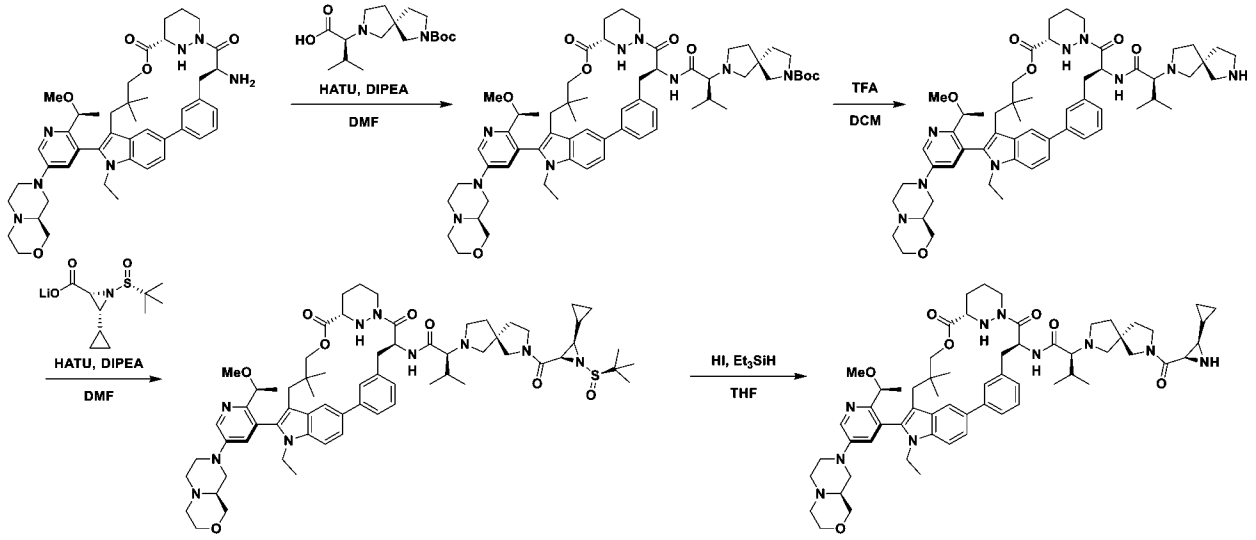
【1430】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((S)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(160mg, 0.160 mmol)及 DIPEA (833.51 mg, 6.438 mmol)於 MeCN (2 mL)中之攪拌混合物中分多次添加(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(52.3 mg, 0.220 mmol)及 COMU (102.96 mg, 0.240 mmol)。2 h 後，用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(100 mg, 51%產率)。$C_{68}H_{94}N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：1211.71；實驗值：1211.3

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1431】 在 0°C下向 40 mL 小瓶中添加(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧

基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(75 mg, 0.062 mmol)及THF (2 mL)。接著逐滴添加三乙基矽烷(71.98 mg, 0.620 mmol)及HI (79.18 mg, 0.620 mmol)。30 min後，在0°C下將混合物添加至DIPEA (80.5 mg, 0.620 mmol)及EtOAc (4 mL)之混合物中。將合併的有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(3.2 mg, 5%產率)。LCMS (ESI) *m/z*；$C_{64}H_{86}N_{10}O_7$之計算值：1107.68；實驗值：1107.9

**(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成**




*步驟1*：(6³*S*,4*S*)-4-胺基-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮之合成

【1432】 在0°C下向((6³*S*,4*S*)-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(700 mg, 0.810 mmol)於 DCM (7 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(600 mg, 96%產率)。$C_{44}H_{57}N_7O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：764.45；實驗值：764.6

*步驟 2*：(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1433】　在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(600 mg, 0.785 mmol)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-3-甲基丁酸(384.55 mg, 1.177 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 DIPEA (4060.08 mg, 31.400 mmol)及 HATU (447.92 mg, 1.177 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h，接著用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(600 mg, 71%產率)。$C_{61}H_{85}N_9O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1072.66；實驗值：1072.9

*步驟 3*：(2*S*)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺之合成

【1434】 在 0°C下向(5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(600 mg, 0.559 mmol)於 DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(450 mg, 82%產率)。$C_{56}H_{77}N_9O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：972.61；實驗值：972.8

*步驟 4*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

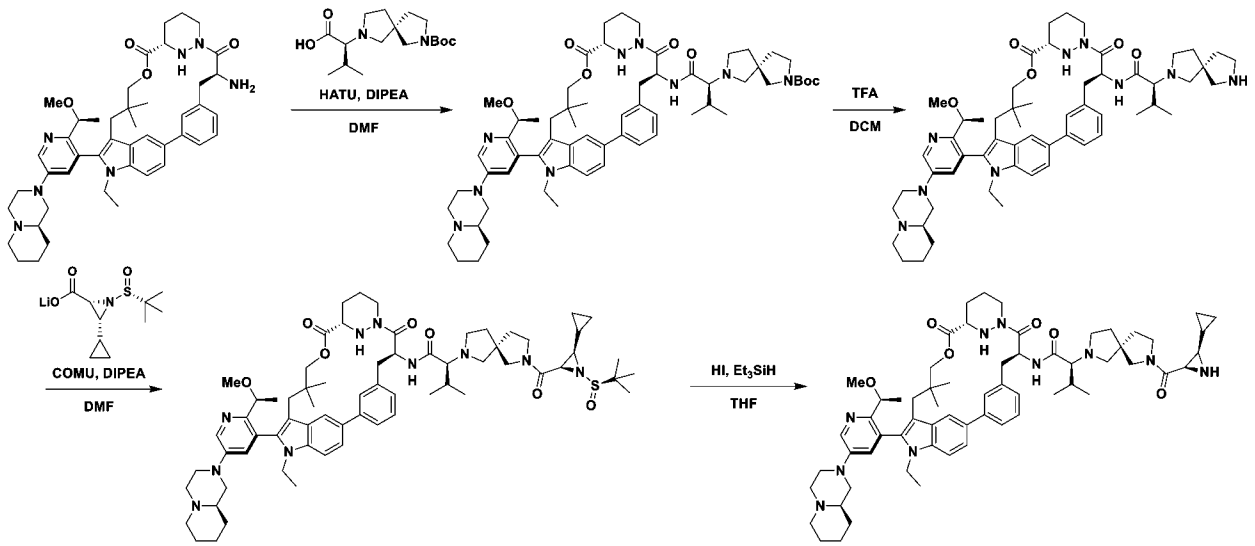
【1435】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丁醯胺(439 mg, 0.452 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(156.66 mg, 0.678 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 DIPEA (2334.19 mg, 18.080 mmol)及 HATU (257.52 mg, 0.678 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(300 mg, 56%產率)。$C_{66}H_{92}N_{10}O_8S$

之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1185.69；實驗值：1186.0

*步驟 5*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺之合成

【1436】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-3-甲基丁醯胺(425 mg, 0.358 mmol)於 THF 中之攪拌溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (416.82 mg, 3.580 mmol)及 HI (458.53 mg, 3.580 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 20 min。在 0°C下用 EtOAc (200 mL)及 DIPEA (1.85 g, 14.32 mmol)稀釋所得混合物。將所得混合物用鹽水(3 × 300 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(100 mg, 25%產率)。$C_{62}H_{84}N_{10}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1081.66；實驗值：1082.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1437】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(300 mg, 0.394 mmol)及 DIPEA (2035 mg, 15.760 mmol)於 MeCN (5 mL)中之攪拌混合物中分多次添加(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(277.53 mg, 0.788 mmol)及 HATU (224.54 mg)。2 h 後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(270 mg, 62%產率)。$C_{64}H_{89}N_9O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1096.70；實驗值：1096.4

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1438】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(270 mg, 0.246 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 TFA (1.5 mL)。1 h 後，利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到產物(180 mg，粗製物)。$C_{59}H_{81}N_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：996.64；實驗值：996.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

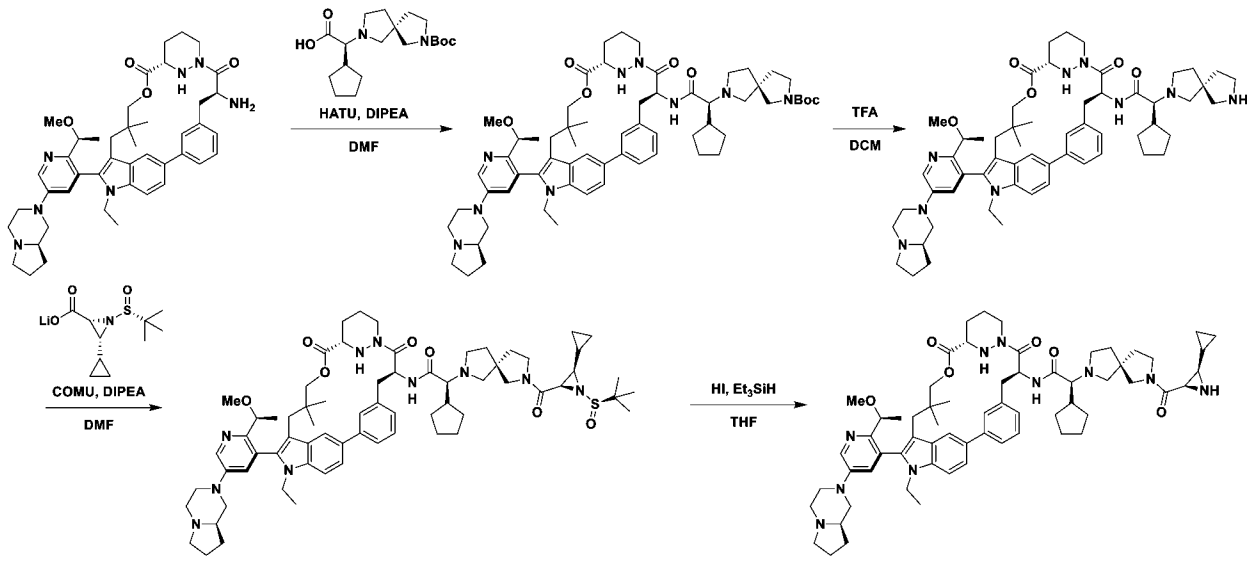
【1439】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(180 mg, 0.181 mmol)及 DIPEA (937.69 mg, 7.269 mmol)於 MeCN (2 mL)中之攪拌混合物中分多次添加(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(47.5 mg, 0.200 mmol)及 COMU (64.3 mg, 0.150 mmol)。2 h 後，用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(100 mg, 45%產率)。$C_{69}H_{96}N_{10}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]

計算值：1209.73；實驗值：1210.0

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1440】　在 0°C下向 40 mL 小瓶中添加(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(75 mg, 0.062mmol)及 THF (2 mL)。接著逐滴添加三乙基矽烷(72.09 mg, 0.620 mmol)及 HI (79.31 mg, 0.620 mmol)。30 min 後，將上述溶液添加至 DIPEA (225 mg, 0.620 mmol)及 EtOAc (5 mL)之混合物中。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (4% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(1.6 mg, 3%產率)。$C_{65}H_{88}N_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 計算值：1105.70；實驗值：1106.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1441】 在 0°C下向 100 mL 圓底燒瓶中添加(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(226 mg, 0.642 mmol)、DMF (8 mL)、DIPEA (345 mg, 2.675 mmol)、HATU (610 mg, 1.605 mmol)。用 $H_2O$ (100 mL)稀釋所得混合物。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(400 mg, 69%產率)。$C_{63}H_{87}N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1082.68；實驗值：1082.5

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1442】 在 0°C下向 40 mL 小瓶中添加(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.370 mmol)及 DCM (8 mL)、TFA (4 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 h，接著在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(300 mg, 82%產率)。$C_{58}H_{79}N_9O_5$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：982.63；實驗值：982.8

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

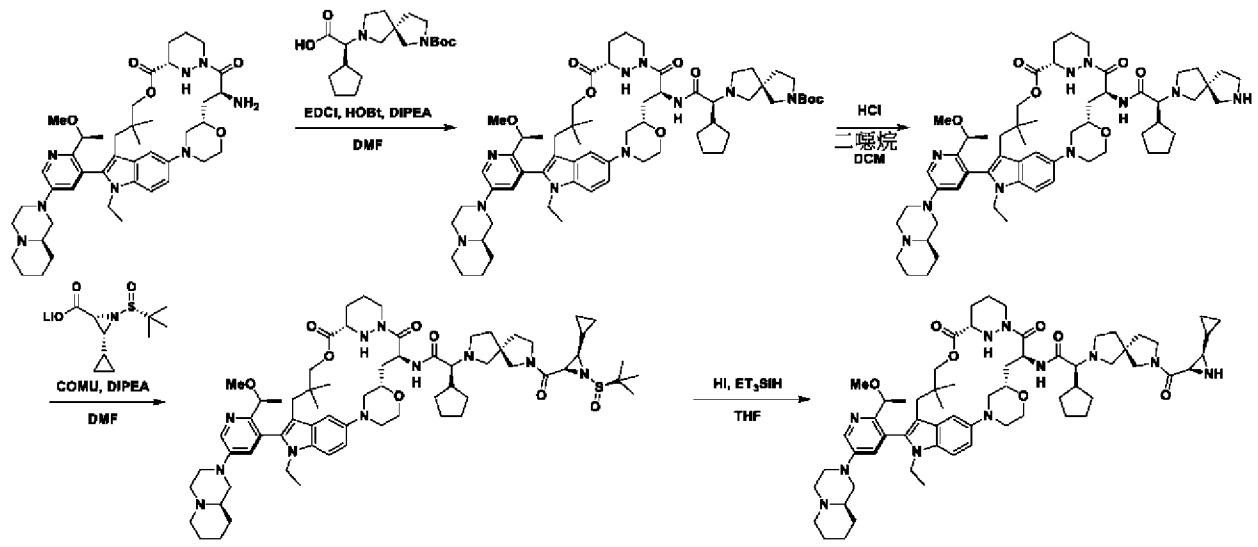
【1443】 在 0°C下向 50 mL 圓底燒瓶中添加(2*S*)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(300 mg, 0.305 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸(141 mg, 0.610 mmol)、COMU (156.85 mg, 0.366 mmol)、DIPEA (394 mg, 3.050 mmol)及 DMF (6 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 3 h，接著用 $H_2O$ (100 mL)稀釋。用 EtOAc (2 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(200 mg, 54%產率)。$C_{68}H_{94}N_{10}O_7S$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1195.71；實驗值：1195.6

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜

螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1444】 在 0°C下向 40 mL 小瓶中添加(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(200 mg, 0.167 mmol)、THF (4 mL)及 $Et_3SiH$ (155.47 mg, 1.336 mmol)。在 0°C下向上述混合物中逐滴添加 HI (171.03 mg, 1.336 mmol)。將所得混合物攪拌 20 min。在 0°C下利用於 EtOAc (40 mL)中之 DIPEA (1 mL)稀釋所得混合物。用鹽水(2 × 40 mL)洗滌所得混合物。在減壓下濃縮所得混合物。藉由製備型 TLC (7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(20 mg, 10%產率)。$C_{64}H_{86}N_{10}O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1091.68；實驗值：1092.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1445】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(800 mg, 1.038 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(438.87 mg, 1.246 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中分多次添加 DIPEA (2.71 mL, 15.57 mmol)及 EDCl (1610.76 mg, 10.38 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由在室溫下添加 $H_2O$ (100 mL)淬滅反應物，接著用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(830 mg, 72%產率)。$C_{62}H_{92}N_{10}O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1105.72；實驗值：1106.0

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-

$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1446】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(800 mg, 0.724 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 HCl (4 M 於二噁烷中，5 mL)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物，得到固體(830 mg，粗製物)。$C_{57}H_{84}N_{10}O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1005.67；實驗值：1005.9

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

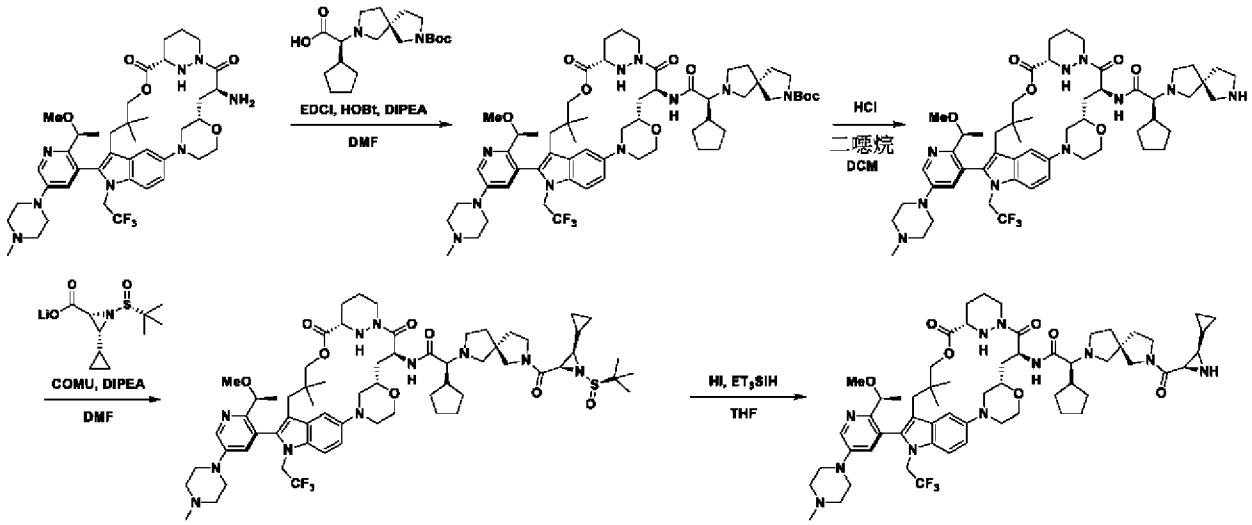
【1447】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1H$-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(830 mg, 0.826 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(293.79 mg, 1.239 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (4267.99 mg, 33.04 mmol)及 COMU (459.67 mg, 1.074 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。用 $H_2O$ (10 mL)淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓

下濃縮。藉由製備型 TLC (7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(760 mg, 75%產率)。$C_{67}H_{99}N_{11}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1218.75；實驗值：1219.0

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1448】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(600 mg, 0.492 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三乙基矽烷(572.49 mg, 4.92 mmol)及 HI (629.77 mg, 4.92 mmol)。將所得混合物攪拌 30 min。藉由在 0°C下添加 EtOAc (200 mL)與 DIPEA (3.5 mL)之混合物淬滅反應物。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(155 mg, 28%產率)。$C_{63}H_{91}N_{11}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1114.72；實驗值：1115.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1449】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-5,7-二酮(200 mg, 0.255 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(134.72 mg, 0.383 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (1.78 mL, 10.219 mmol)、HOBt (172.15 mg, 1.275 mmol)及 EDCl (488.46 mg, 2.550 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 EtOAc (100 mL)稀釋。將有機層用鹽水(250 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(130 mg, 45%產率)。$C_{59}H_{85}F_3N_{10}O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1119.66；實驗值：1120.0

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-

$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1450】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.128 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加 HCl (4 M 於二噁烷中) (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮所得混合物。此產生呈固體之產物(130 mg，粗製物)。$C_{54}H_{77}F_3N_{10}O_6$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1019.61；實驗值：1019.8

*步驟 3*：(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

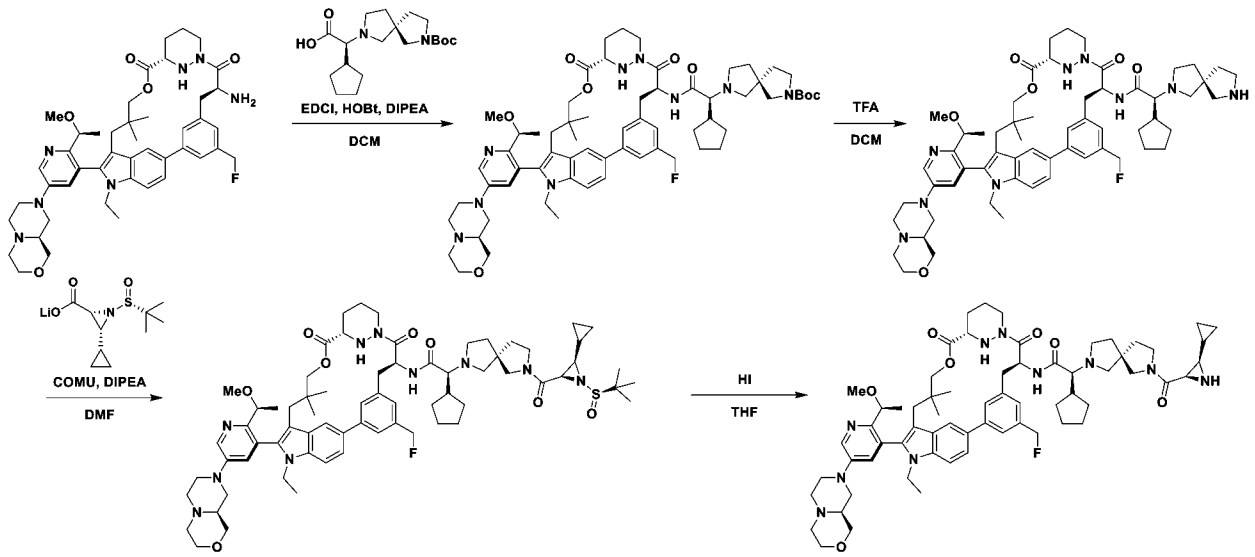
【1451】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-$1^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$1^1$-(2,2,2-三氟乙基)-$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-六氫-$1^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(140 mg, 0.137 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(65.17 mg, 0.274 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DIPEA (0.96 mL, 5.480 mmol)及 COMU (76.48 mg, 0.178 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h。在室溫下用 $H_2O$ 淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃

縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(130 mg, 76%產率)。$C_{64}H_{92}F_3N_{11}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1232.69；實驗值：1232.9

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1452】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((2$^2$*S*,6$^3$*S*,4*S*)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-1$^1$-(2,2,2-三氟乙基)-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-2(4,2)-嗎啉-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪環十一蕃-4-基)乙醯胺(116 mg, 0.094 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加三乙基矽烷(109.43 mg, 0.940 mmol)及 HI (120.38 mg, 0.940 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 40 min。藉由在 0°C下添加 EtOAc (200 mL)及 DIPEA (0.64 mL)淬滅反應物。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(45 mg, 42%產率)。$C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$ 之 LMCS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1128.66；實驗值：1129.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1453】　在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(250 mg, 0.314 mmol)、DIPEA (1217 mg, 9.420 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(166 mg, 0.471 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 HOBt (424 mg, 3.140 mmol)及 EDCI (361 mg, 1.884 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h。用鹽水(5 × 20 mL)洗滌所得混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物。得到呈固體之產物(275 mg, 77%產率)。$C_{64}H_{88}FN_9O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1130.68；實驗值：1130.2

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-

基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1454】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(275 mg, 0.243 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (1.5 mL)。將所得混合物攪拌 1 h。在減壓下濃縮混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化至 pH 7。用 10% DCM/MeOH (4 × 100 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(230 mg, 92%產率)。$C_{59}H_{80}FN_9O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1030.63；實驗值：1030.2

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

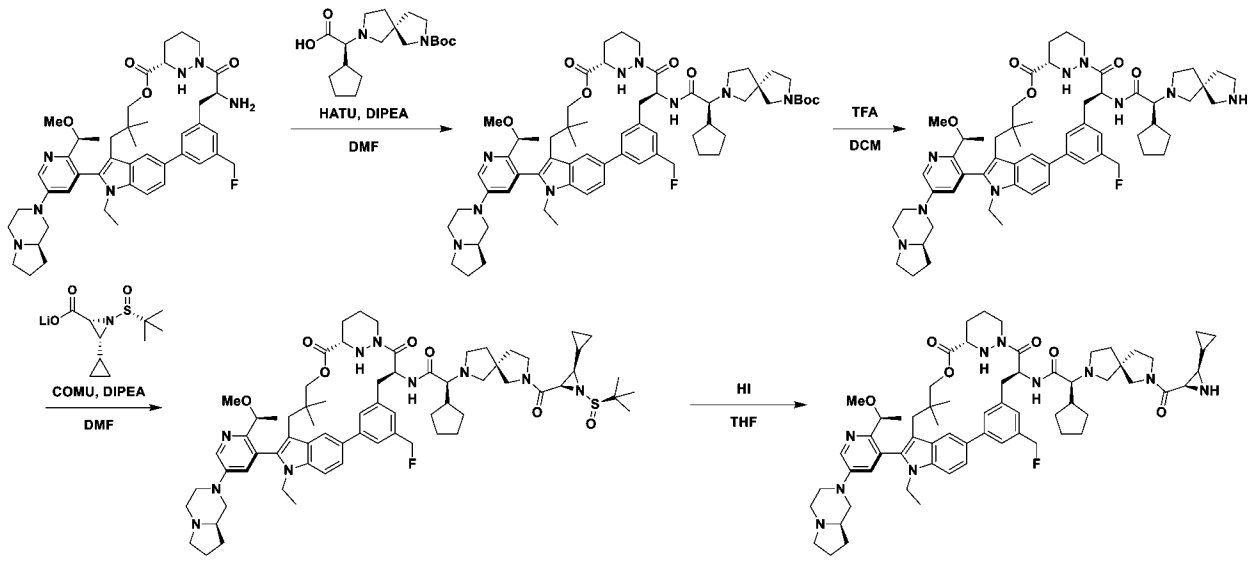
【1455】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(250 mg, 0.243 mmol)、DIPEA (313 mg, 2.430 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(173 mg, 0.729 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中分多次添加 COMU (125 mg, 0.292 mmol)。將所得混合物攪拌 1 h。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(210 mg,

69%產率)。$C_{69}H_{95}FN_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1243.71；實驗值：1243.3

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1456】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(600 mg, 0.482 mmol)於 THF (90 mL)中之溶液中添加於 THF (3 mL)中之 HI (370 mg, 2.892 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 30 min。將反應物添加至 DIPEA (9 g)於冷 EtOAc (100 mL)中之溶液中。將所得混合物用鹽水(7 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在室溫下在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(121.9 mg, 20%產率)。$C_{65}H_{87}FN_{10}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1139.68；實驗值：1140.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1457】 在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^6$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(600 mg, 0.769 mmol)、DIPEA (994.18 mg, 7.690 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(406.70 mg, 1.153 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加 HATU (438.73 mg, 1.153 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(465 mg, 54%)。$C_{64}H_{88}FN_9O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1114.69；實驗值：1114.5

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1458】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(460 mg, 0.413 mmol)於 DCM (6 mL)中之溶液中添加 TFA (3 mL)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 7-8。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到呈固體之產物(340 mg，粗製物)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{59}H_{80}FN_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1014.63；實驗值：1014.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

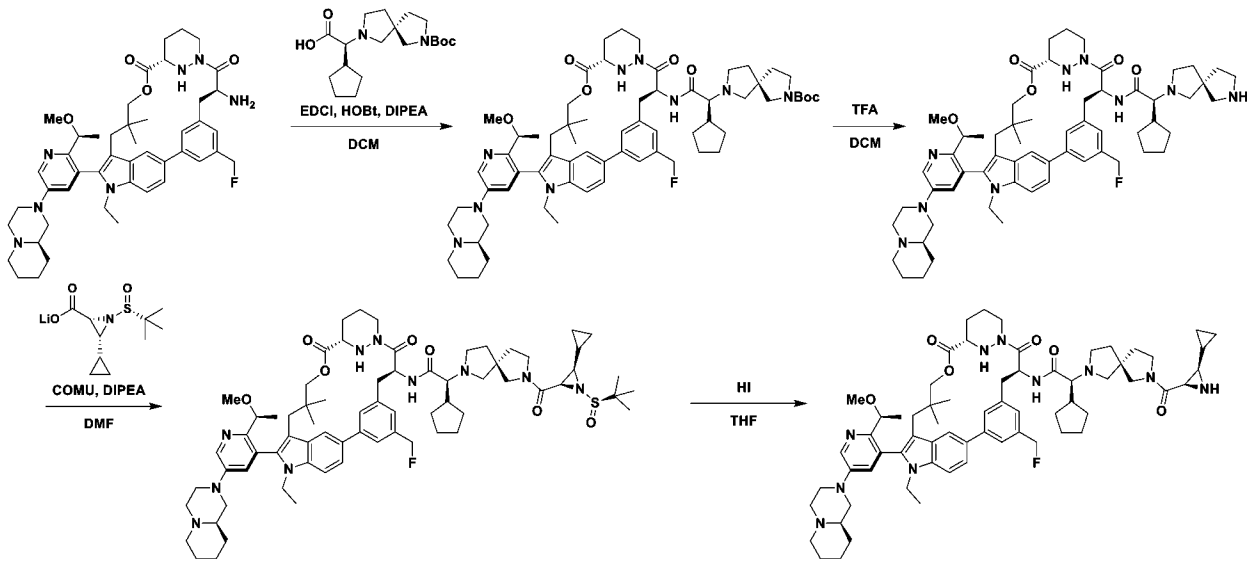
【1459】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(500 mg, 0.486 mmol)、DIPEA (628.39 mg, 4.860 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(346.04 mg, 1.458 mmol)於 DMF 中之溶液中添加 COMU (249.72 mg, 0.583 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(480 mg, 80%)。$C_{69}H_{95}FN_{10}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1227.72；實

驗值：1227.7

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1460】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(310 mg, 0.253 mmol)於 THF (45 mL)中之溶液中添加 HI (193.80 mg, 1.518 mmol)於 THF (0.5 mL)中之溶液。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 20 min。藉由在 0°C下添加 DIPEA (300 mg)於 EtOAc (50 mL)中之溶液淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(94.9 mg, 32%)。$C_{65}H_{87}FN_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1123.69；實驗值：1124.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1461】　在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^6$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(500 mg, 0.630 mmol)、DIPEA (2.44 g, 18.90 mmol)及(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(266.34 mg, 0.756 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 HOBt (255.26 mg, 1.890 mmol)及 EDCI (1.81 g, 9.450 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮該混合物。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(523 mg, 83%)。$C_{65}H_{90}FN_9O_7$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1128.70；實驗值：1128.6

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-

基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1462】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(187 mg, 0.166 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 7-8。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(154 mg，粗製物)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{60}H_{82}FN_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1028.65；實驗值：1028.7

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

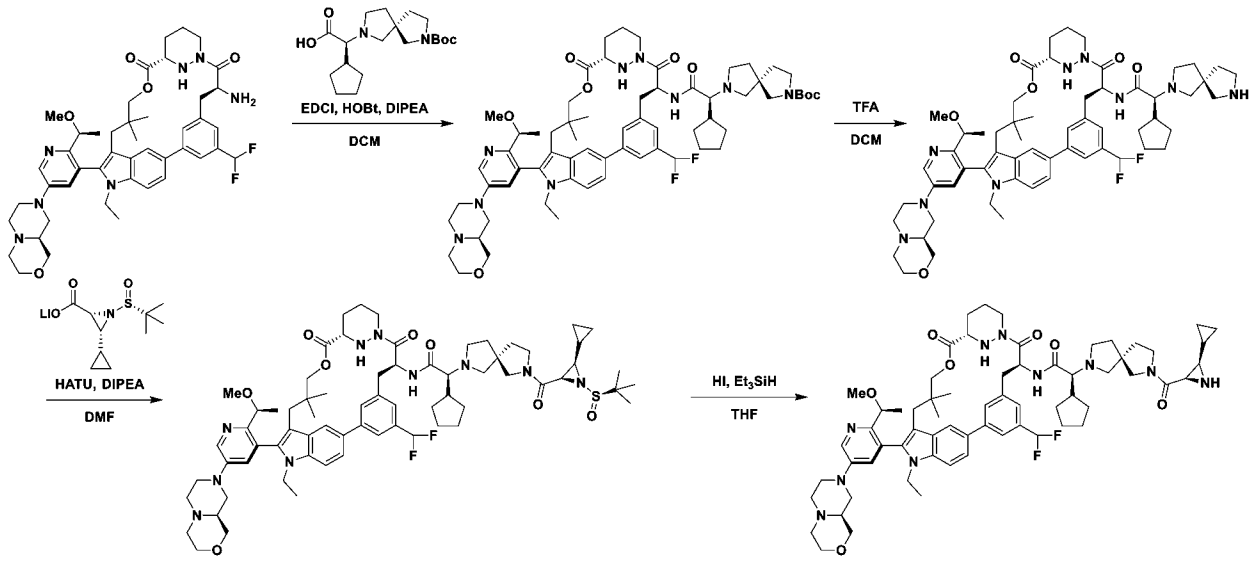
【1463】 在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(178 mg, 0.173 mmol)、DIPEA (223.71 mg, 1.730 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(123.19 mg, 0.519 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 COMU (88.90 mg, 0.208 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在室溫下攪拌 1 h，得到固體(140 mg, 65%)。LCMS (ESI) *m/z* [M + Na]；$C_{70}H_{97}FN_{10}O_7S$ 之計算值：

1263.71；實驗值：1263.7

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1464】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-2$^5$-(氟甲基)-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(420 mg, 0.338 mmol)於 THF (45 mL)中之溶液中添加 HI (607 mg, 2.704 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 30 min。藉由在 0°C下添加於冷卻 EtOAc (50 mL)中之 DIPEA (300 mg)淬滅反應物。用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(125 mg, 31%)。$C_{66}H_{89}FN_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1137.71；實驗值：1138.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1465】　向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 DCM (5 mL)中之((6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(500 mg, 0.614 mmol)、(*S*)-[(5*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基](環戊基)乙酸(649.53 mg, 1.842 mmol)、DIPEA (2.38 g, 18.420 mmol)、HOBt (415.00 mg, 3.070 mmol)及 EDCI (3.30 g, 17.192 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h，接著用 DCM 稀釋所得溶液且用鹽水(2 × 50 mL)洗滌。使混合物經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 SFC 層析(0→89% MeOH/$CO_2$)純化殘餘物，得到呈固體之產物(501 mg, 71%)。$C_{64}H_{87}F_2N_9O_8$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1148.67；實驗值：1148.4

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二

側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1466】 在 0°C下向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 DCM (6 mL)及 TFA (3 mL)中之(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6³*S*,4*S*)-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(700 mg, 0.610 mmol)。將所得溶液在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮該混合物，且藉由在 0°C下添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液調整至 pH 8，並用 100 mL (10% MeOH/DCM)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(613 mg，粗製物)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{59}H_{79}F_2N_9O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1048.62；實驗值：1048.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6³*S*,4*S*)-2⁵-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

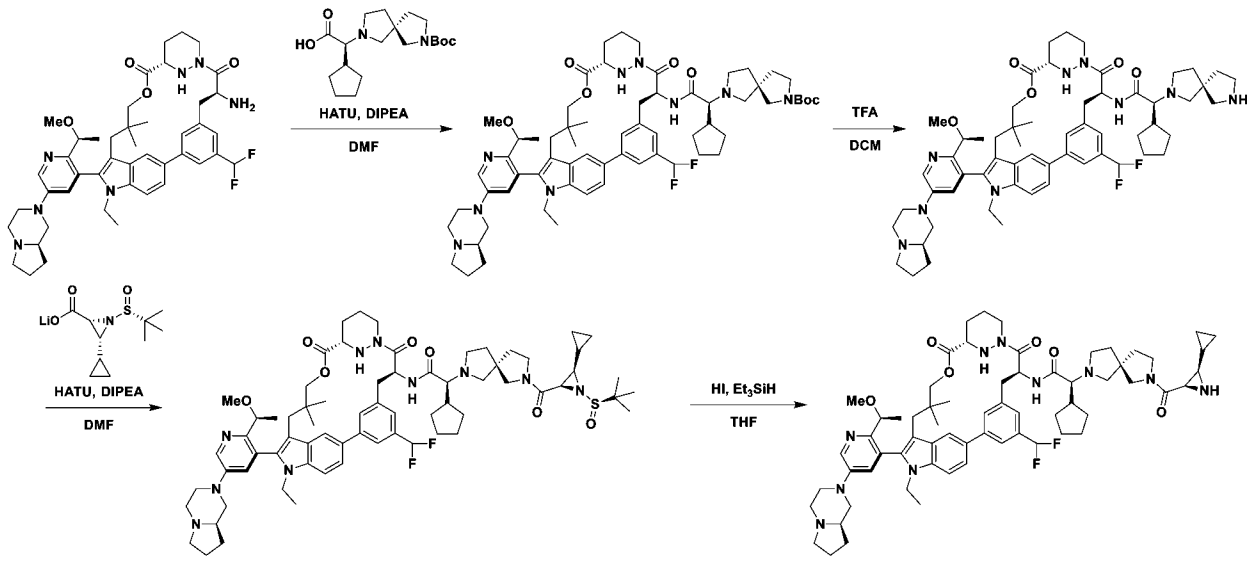
【1467】 將(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6³*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1¹-乙基-1²-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氫-1¹*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(590 mg, 0.563 mmol)、(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(173.57 mg, 0.732 mmol)、DIPEA (1.45 g, 11.260 mmol)及 HATU (235.39 mg, 0.619 mmol)於

DMF (6 mL)中之混合物在 0°C下攪拌 1 h。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化所得混合物，得到呈固體之產物(290 mg, 41%產率)。$C_{69}H_{94}F_2N_{10}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1261.70；實驗值：1261.3

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1468】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(290 mg, 0.230 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (267.28 mg, 2.30 mmol)及 HI (235.22 mg, 1.84 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 20 min。將反應物添加至含 DIPEA (600 mg)之 EtOAc (100 mL)中。將所得混合物用鹽水(7 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在室溫下在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(71.7 mg, 24%產率)。$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1157.68；實驗值：1158.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1469】　向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 MeCN (6 mL)中之(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(560 mg, 0.702 mmol)、(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(296.82 mg, 0.842 mmol)、DIPEA (1.36 g, 10.53 mmol)及 HATU (293.51 mg, 0.772 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ (10 mL)稀釋所得溶液且用 EtOAc (100 mL)萃取，將有機層用鹽水(2 × 50 mL)洗滌。使有機層經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(18% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(594 mg, 75%產率)。$C_{64}H_{87}F_2N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1132.68；實驗值：1132.3

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-

基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1470】　向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 DCM (6 mL)中之(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(580 mg, 0.512 mmol)，及 TFA (3 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)淬滅混合物，且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 40 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(509 mg，粗製物)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{59}H_{79}F_2N_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1032.63；實驗值：1032.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1471】　將(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(499 mg, 0.483 mmol)、(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(149.08 mg, 0.628 mmol)、DIPEA (937.08 mg, 7.245 mmol)及 HATU (202.17 mg, 0.531 mmol)於 DMF (6 mL)中之混合物在氬氣氣氛下在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮所得混合物，接著用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$

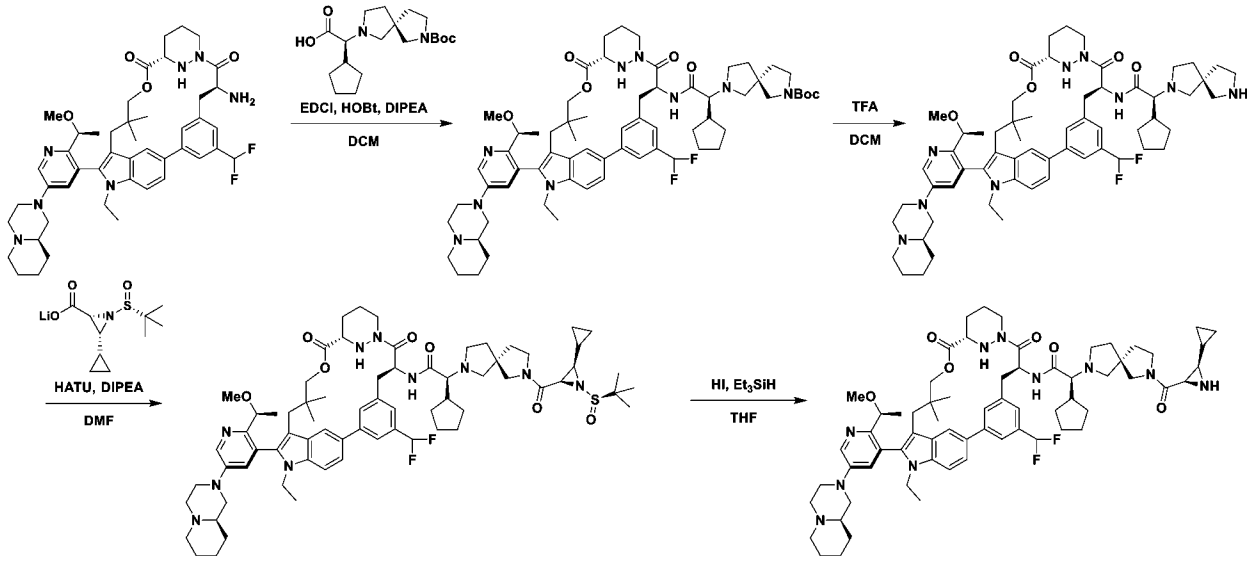
乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(0→100% MeCN/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(406 mg, 67%產率)。$C_{69}H_{94}F_2N_{10}O_7S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1245.71；實驗值：1245.8

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1472】 在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-N-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*R*)-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(406 mg, 0.326 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (378.99 mg, 3.260 mmol)及 HI (750.45 mg, 5.868 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 20 min。在 0°C下利用 DIPEA (0.3 mL)將混合物鹼化至 pH 7 至 8。用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(140 mg, 38%產率)。$C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1141.68；實驗值：1142.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)**

乙醯胺之合成




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1473】　向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 DCM (8 mL)中之(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-5,7-二酮(598 mg, 0.736 mmol)、(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(311.49 mg, 0.883 mmol)、DIPEA (2.86 g, 22.080 mmol)、HOBt (497.55 mg, 3.680 mmol)及 EDCl (3.53 g, 18.400 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h。用 $H_2O$ (10 mL)稀釋所得溶液且用 EtOAc (100 mL)萃取，接著用鹽水(2 × 50 mL)洗滌。使混合物經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(16% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(568 mg, 67%產率)。$C_{65}H_{89}F_2N_9O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1146.69；實驗值：1146.5

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙

基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1474】 向 50 mL 圓底燒瓶中添加於 DCM (6 mL)中之(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(560 mg, 0.488 mmol)，及 TFA (3 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h。藉由在 0°C下添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)淬滅混合物，且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(416 mg, 81%產率)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{60}H_{81}F_2N_9O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1046.64；實驗值：1046.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((63*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-11-乙基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-61,62,63,64,65,66-六氫-11*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1475】 將(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(400 mg, 0.382 mmol)、(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(117.90 mg, 0.497 mmol)、DIPEA (247.03 mg, 1.910 mmol)及 HATU (159.89 mg, 0.420 mmol)於 DMF (4 mL)

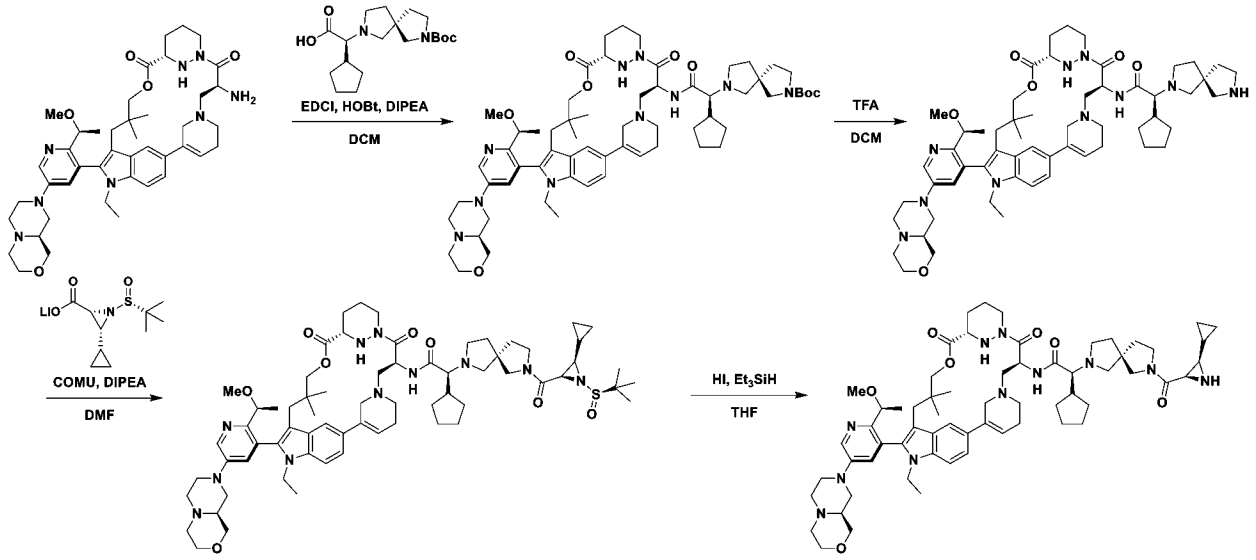
中之混合物在氬氣氣氛下在 0°C下攪拌 1 h。在減壓下濃縮所得混合物。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由反相層析(0→100% MeOH/$H_2O$ 0.1% $NH_4HCO_3$)純化粗產物，得到呈固體之產物(463 mg, 96%產率)。$C_{70}H_{96}F_2N_{10}O_7S$ 之 LCMS(ESI) *m/z* [M + H]計算值：1259.72；實驗值：1259.5

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-2$^5$-(二氟甲基)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-六氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1476】　在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((63*S*,4*S*)-25-(二氟甲基)-11-乙基-12-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-61,62,63,64,65,66-六氫-11*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(1,3)-苯環十一蕃-4-基)乙醯胺(360 mg, 0.286 mmol)於 THF(4 mL)中之溶液中逐滴添加 $Et_3SiH$ (332.31 mg, 2.86 mmol)及 HI (658.01 mg, 5.148 mmol)。將所得混合物在氮氣氣氛下在 0°C下攪拌 20 min。用 DIPEA (0.3 mL)將混合物鹼化至 pH 7 至 8，且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(102 mg, 31%產率)。$C_{66}H_{88}F_2N_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1155.70；實驗值：1156.1

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-**

**((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-$1^1$-乙基-$1^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1477】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-$1^1$-乙基-12-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-$2^1$,$2^2$,$2^3$,$2^6$,$6^1$,$6^2$,$6^3$,$6^4$,$6^5$,$6^6$-十氫-$1^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮(720 mg, 0.936 mmol)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(495.02 mg, 1.404 mmol)於 DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 EDC●HCl (1076.92 mg, 5.616 mmol)及 HOBt (1265.13 mg, 9.360 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱

層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(670 mg, 58%產率)。$C_{62}H_{90}N_{10}O_8$之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1103.70；實驗值：1104.0

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1478】 在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(670 mg, 0.607 mmol)於 DCM (7 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (7 mL)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(640 mg, 84%產率)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{57}H_{82}N_{10}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1003.65；實驗值：1003.7

*步驟 3*：(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1479】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-

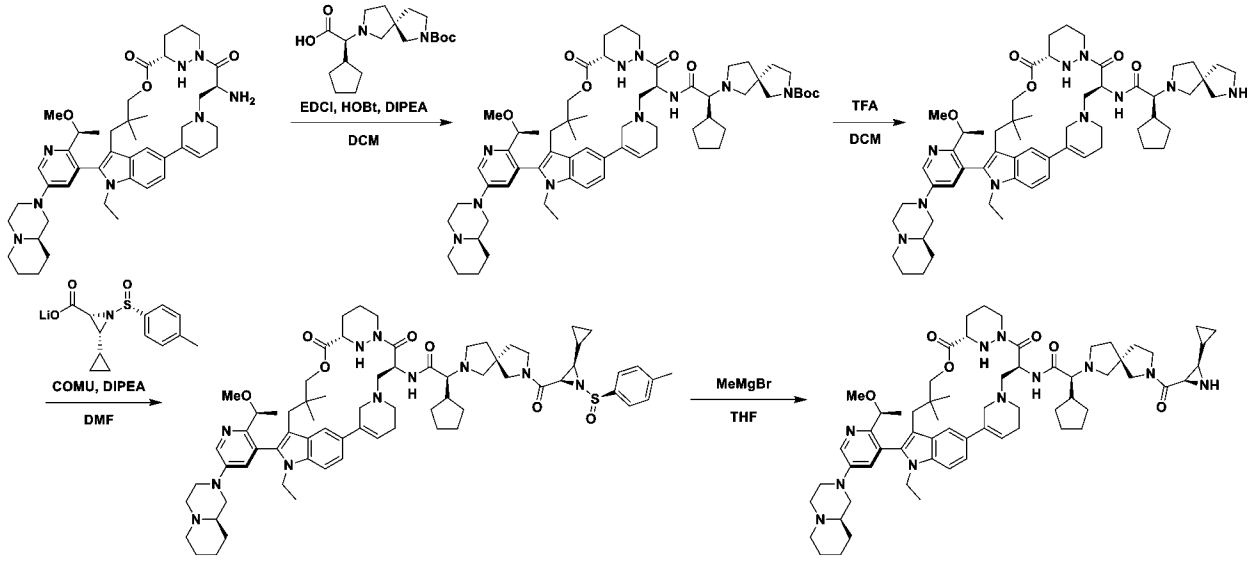
6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(640 mg, 0.638 mmol)及(2*R*,3*R*)-1-((*R*)-第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(378.32 mg, 1.595 mmol)於 DMF (12 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DIPEA (824.40 mg, 6.380 mmol)及 COMU (355.13 mg, 0.829 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (6% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(490 mg, 57%產率)。$C_{67}H_{97}N_{11}O_8S$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1216.73；實驗值：1217.1

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1480】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(第三丁基亞磺醯基)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(5-((*S*)-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺(490 mg, 0.403 mmol)及 $Et_3SiH$ (702.45 mg, 6.045 mmol)於 THF (12 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 HI (515.17 mg, 4.030 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 30 min。用 DIPEA 將混合物鹼化至 pH 8。用 EtOAc (3 × 15 mL)萃取所得混合物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(150 mg, 32%產率)。$C_{63}H_{89}N_{11}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M +

H]計算值：1112.70；實驗值：1113.0

**(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成**




*步驟 1*：(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯之合成

【1481】　在氮氣氣氛下在 0°C下向(6$^3$*S*,4*S*)-4-胺基-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-5,7-二酮(260 mg, 0.339 mmol)及(*S*)-2-((*S*)-7-(第三丁氧基羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-環戊基乙酸(179 mg, 0.509 mmol)於 DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DIPEA (876 mg, 6.78 mmol)及 EDC●HCl (390 mg, 2.034 mmol)及

HOBt (458 mg, 3.390 mmol)持續 2 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(280 mg, 75%產率)。$C_{63}H_{92}N_{10}O_7$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1101.72；實驗值：1102.1

*步驟 2*：(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺之合成

【1482】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(5*S*)-7-((1*S*)-1-環戊基-2-(((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁基酯(280 mg, 0.254 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 TFA (3 mL)持續 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。呈固體之粗產物(240 mg, 94%產率)不經進一步純化即直接用於下一步驟中。$C_{58}H_{84}N_{10}O_5$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1001.67；實驗值：1001.6

*步驟 3*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1483】 在氮氣氣氛下在 0°C下向(2*S*)-2-環戊基-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)-2-((*S*)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)乙醯胺(150 mg, 0.15 mmol)及(2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-甲酸鋰(102 mg, 0.375 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 COMU (83 mg, 0.195 mmol)及 DIPEA (194 mg, 1.50 mmol)，且攪拌 1 h。利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將混合物鹼化至 pH 8。用 DCM (3 × 50 mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥。過濾後，將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC (DCM / MeOH 6%)純化殘餘物，得到呈固體之產物(140 mg, 75%產率)。LCMS (ESI) *m/z* [M + H]/2；$C_{71}H_{97}N_{11}O_7S$ 之計算值：1248.74；實驗值：625.2

*步驟 4*：(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺之合成

【1484】 在 $N_2$ 下在-78°C下向(2*S*)-2-環戊基-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-環丙基-1-((*R*)-對甲苯基亞磺醯基)氮雜環丙烷-2-羰基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-*N*-((6$^3$*S*,4*S*)-1$^1$-乙基-1$^2$-(2-((*S*)-1-甲氧基乙基)-5-((*R*)-八氫-2*H*-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二側氧基-2$^1$,2$^2$,2$^3$,2$^6$,6$^1$,6$^2$,6$^3$,6$^4$,6$^5$,6$^6$-十氫-1$^1$*H*-8-氧雜-1(5,3)-吲哚-6(1,3)-嗒嗪-2(5,1)-吡啶環十一蕃-4-基)乙醯胺(90 mg, 0.072 mmol)於 THF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 MeMgBr (1 M, 0.576 mL)。接著將混合物在-78°C下攪拌 1 h。在 0°C下用飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)淬滅反應混合物。接著用 EtOAc (3

× 15 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型 TLC (8% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈固體之產物(55 mg, 66%產率)。$C_{64}H_{91}N_{11}O_6$ 之 LCMS (ESI) *m/z* [M + H]計算值：1110.73；實驗值：1111.1

**表 F6：藉由本發明之方法製備的例示性化合物**

| 實例編號 | 分子式 | 計算 MW | 觀察 MW<br>LCMS (ESI) *m/z* |
|---|---|---|---|
| **FA1** | $C_{51}H_{66}N_8O_7S$ | [M + H] = 935.49 | [M + H] = 935.4 |
| **FA2** | $C_{55}H_{73}N_9O_6S$ | [M + H] = 988.55 | [M + H] = 988.5 |
| **FA3** | $C_{57}H_{75}N_9O_6S$ | [M + H] = 1014.57 | [M + H] = 1014.5 |
| **FA4** | $C_{52}H_{69}N_9O_6S$ | [M + H] = 948.52 | [M + H] = 948.6 |
| **FA5** | $C_{52}H_{69}N_9O_6S$ | [M + H] = 948.52 | [M + H] = 948.3 |
| **FA6** | $C_{52}H_{68}N_8O_7S$ | [M + H] = 949.50 | [M + H] = 949.5 |
| **FA7** | $C_{54}H_{70}N_8O_7S$ | [M + H] = 975.52 | [M + H] = 975.5 |
| **FA8** | $C_{54}H_{71}N_9O_6S$ | [M + H] = 974.53 | [M + H] = 974.5 |
| **FA9** | $C_{55}H_{73}N_9O_6S$ | [M + H] = 988.55 | [M + H] = 988.5 |
| **FA10** | $C_{54}H_{70}N_8O_6$ | [M + H] = 927.55 | [M + H] = 927.6 |
| **FA11** | $C_{58}H_{74}N_8O_7$ | [M + H] = 995.58 | [M + H] = 995.5 |
| **FA12** | $C_{54}H_{69}N_7O_7$ | [M + H] = 928.54 | [M + H] = 928.5 |
| **FA13** | $C_{57}H_{74}N_8O_6$ | [M + H] = 967.58 | [M + H] = 967.5 |
| **FA14** | $C_{55}H_{72}N_8O_6$ | [M + H] = 941.57 | [M + H] = 941.6 |
| **FA15** | $C_{53}H_{72}N_8O_7$ | [M + H] = 933.56 | [M + H] = 933.6 |
| **FA16** | $C_{56}H_{77}N_9O_6$ | [M + H] = 972.61 | [M + H] = 972.5 |
| **FA17** | $C_{56}H_{72}F_2N_8O_6$ | [M + H] = 991.56 | [M + H] = 992.2 |
| **FA18** | $C_{58}H_{74}F_2N_8O_6$ | [M + H] = 1017.58 | [M + H] = 1017.4 |
| **FA19** | $C_{55}H_{77}N_9O_7$ | [M + H] = 976.61 | [M + H] = 976.6 |
| **FA20** | $C_{53}H_{75}N_9O_7$ | [M + H] = 950.59 | [M + H] = 950.6 |
| **FA21** | $C_{58}H_{75}FN_8O_6$ | [M + H] = 999.59 | [M + H] = 999.5 |
| **FA22** | $C_{56}H_{73}FN_8O_6$ | [M + H] = 973.57 | [M + H] = 973.5 |
| **FA23** | $C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1114.63 | [M + H] = 1013.0 |
| **FA24** | $C_{58}H_{78}N_{10}O_8S$ | [M + H] = 1075.58 | [M + H] = 1076.1 |
| **FA25** | $C_{62}H_{85}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1112.65 | [M + H] = 1113.0 |
| **FA26** | $C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_7$ | [M + H] = 1161.65 | [M + H] = 1162.1 |
| **FA27** | $C_{65}H_{85}F_3N_{10}O_6$ | [M + H] = 1159.67 | [M + H] = 1160.0 |
| **FA28** | $C_{64}H_{86}N_{10}O_7$ | [M + H] = 1107.68 | [M + H] = 1107.9 |
| **FA29** | $C_{62}H_{84}N_{10}O_7$ | [M + H] = 1081.66 | [M + H] = 1082.0 |
| **FA30** | $C_{65}H_{88}N_{10}O_6$ | [M + H] = 1105.70 | [M + H] = 1106.1 |
| **FA31** | $C_{64}H_{86}N_{10}O_6$ | [M + H] = 1091.68 | [M + H] = 1092.1 |
| **FA32** | $C_{63}H_{91}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1114.72 | [M + H] = 1115.0 |
| **FA33** | $C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1128.66 | [M + H] = 1129.0 |
| **FA34** | $C_{65}H_{87}FN_{10}O_7$ | [M + H] = 1139.68 | [M + H] = 1140.1 |
| **FA35** | $C_{65}H_{87}FN_{10}O_6$ | [M + H] = 1123.69 | [M + H] = 1124.1 |
| **FA36** | $C_{66}H_{89}FN_{10}O_6$ | [M + H] = 1137.71 | [M + H] = 1138.1 |

| 實例編號 | 分子式 | 計算 MW | 觀察 MW<br>LCMS (ESI) *m/z* |
|---|---|---|---|
| **FA37** | $C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_7$ | [M + H] = 1157.68 | [M + H] = 1158.1 |
| **FA38** | $C_{65}H_{86}F_2N_{10}O_6$ | [M + H] = 1141.68 | [M + H] = 1142.1 |
| **FA39** | $C_{66}H_{88}F_2N_{10}O_6$ | [M + H] = 1155.70 | [M + H] = 1156.1 |
| **FA40** | $C_{63}H_{89}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1112.70 | [M + H] = 1113.0 |
| **FA41** | $C_{64}H_{91}N_{11}O_6$ | [M + H] = 1110.73 | [M + H] = 1111.1 |
| **FA42** | $C_{56}H_{75}N_9O_6S$ | [M + H] = 1002.57 | [M + H] = 1002.9 |
| **FA43** | $C_{54}H_{71}N_9O_6S$ | [M + H] = 974.54 | [M + H] = 974.6 |
| **FA44** | $C_{51}H_{67}N_9O_6S$ | [M + H] = 934.50 | [M + H] = 934.5 |
| **FB1** | $C_{60}H_{87}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1074.69 | [M + H] = 1074.8 |
| **FB2** | $C_{64}H_{93}N_{11}O_8$ | [M + H] = 1144.73 | [M + H] = 1144.9 |
| **FB3** | $C_{60}H_{87}N_{11}O_8$ | [M + H] = 1090.68 | [M + H] = 1091.0 |
| **FB4** | $C_{62}H_{81}F_3N_{10}O_7$ | [M + H] = 1135.63 | [M + H] = 1135.6 |
| **FB5** | $C_{61}H_{80}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1168.60 | [M + H] = 1168.8 |
| **FB6** | $C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1028.51 | [M + H] = 1028.5 |
| **FB7** | $C_{58}H_{79}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1074.60 | [M + H] = 1075.0 |
| **FB8** | $C_{64}H_{86}N_{10}O_7$ | [M + H] = 1107.68 | [M + H] = 1108.1 |
| **FB9** | $C_{61}H_{83}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1114.63 | [M + H] = 1114.9 |
| **FB10** | $C_{62}H_{89}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1100.71 | [M + H] = 1100.5 |
| **FB11** | $C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_8$ | [M + H] = 1144.66 | [M + H] = 1145.0 |
| **FB12** | $C_{62}H_{86}F_3N_{11}O_8$ | [M + H] = 1170.67 | [M + H] = 1171.0 |
| **FB13** | $C_{59}H_{81}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1088.61 | [M + H] = 1088.9 |
| **FB14** | $C_{63}H_{89}N_{11}O_6$ | [M + H] = 1096.71 | [M + H] = 1097.1 |
| **FB15** | $C_{62}H_{89}N_{11}O_8$ | [M + H] = 1116.70 | [M + H] = 1117.0 |
| **FB16** | $C_{52}H_{69}N_9O_6S$ | [M + H] = 948.52 | [M + H] = 948.5 |
| **FB17** | $C_{58}H_{78}N_{10}O_7S$ | [M + H] = 1059.59 | [M + H] = 1059.6 |
| **FB18** | $C_{58}H_{79}N_9O_7S$ | [M + H] = 1046.59 | [M + H] = 1046.5 |
| **FB19** | $C_{61}H_{83}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1098.64 | [M + H] = 1099.0 |
| **FB20** | $C_{53}H_{66}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 1030.49 | [M + H] = 1030.4 |
| **FB21** | $C_{51}H_{64}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 1004.47 | [M + H] = 1004.5 |
| **FB22** | $C_{50}H_{62}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 990.46 | [M + H] = 990.3 |
| **FB26** | $C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1028.51 | [M + H] = 1028.5 |
| **FB27** | $C_{52}H_{66}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1002.49 | [M + H] = 1002.4 |
| **FB28** | $C_{51}H_{64}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 988.48 | [M + H] = 988.5 |
| **FB29** | $C_{56}H_{70}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 1070.52 | [M + H] = 1070.5 |
| **FB30** | $C_{54}H_{68}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 1044.50 | [M + H] = 1044.5 |
| **FB31** | $C_{57}H_{72}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1068.54 | [M + H] = 1068.5 |
| **FB32** | $C_{55}H_{70}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1042.52 | [M + H] = 1042.4 |
| **FB33** | $C_{54}H_{68}F_3N_9O_6S$ | [M + H] = 1028.51 | [M + H] = 1028.5 |
| **FB34** | $C_{53}H_{66}F_3N_9O_7S$ | [M + H] = 1030.49 | [M + H] = 1030.4 |
| **FB37** | $C_{61}H_{83}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1098.64 | [M + H] = 1098.8 |
| **FB38** | $C_{60}H_{81}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1100.61 | [M + H] = 1100.9 |
| **FB39** | $C_{61}H_{83}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1082.66 | [M + H] = 1082.6 |
| **FB40** | $C_{54}H_{68}F_3N_9O_7$ | [M + H] = 1012.53 | [M + H] = 1012.7 |
| **FB41** | $C_{55}H_{74}F_3N_9O_6$ | [M + H] = 1014.58 | [M + H] = 1014.8 |
| **FB42** | $C_{64}H_{85}FN_{10}O_6$ | [M + H] = 1109.67 | [M + H] = 1109.8 |
| **FB44** | $C_{53}H_{66}F_3N_9O_8$ | [M + H] = 1014.51 | [M + H] = 1014.6 |
| **FB45** | $C_{54}H_{72}F_3N_9O_7$ | [M + H] = 1016.56 | [M + H] = 1016.7 |

| 實例編號 | 分子式 | 計算 MW | 觀察 MW<br>LCMS (ESI) *m/z* |
|---|---|---|---|
| **FB46** | $C_{63}H_{83}FN_{10}O_7$ | [M + H] = 1111.65 | [M + H] = 1111.7 |
| **FB47** | $C_{62}H_{85}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1128.65 | [M + H] = 1129.0 |
| **FB48** | $C_{60}H_{83}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1102.63 | [M + H] = 1102.7 |
| **FB49** | $C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1182.62 | [M + H] = 1183.0 |
| **FB50** | $C_{60}H_{80}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1156.60 | [M + H] = 1156.7 |
| **FB52** | $C_{60}H_{82}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1126.65 | [M + H] = 1126.8 |
| **FB55** | $C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_7$ | [M + H] = 1121.62 | [M + H] = 1121.7 |
| **FB56** | $C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1128.57 | [M + H] = 1128.8 |
| **FB58** | $C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_6$ | [M + H] = 1124.67 | [M + H] = 1125.0 |
| **FB59** | $C_{60}H_{84}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1128.66 | [M + H] = 1128.7 |
| **FB60** | $C_{62}H_{81}F_3N_{10}O_6$ | [M + H] = 1119.64 | [M + H] = 1119.8 |
| **FB61** | $C_{59}H_{78}F_3N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1126.59 | [M + H] = 1126.7 |
| **FB62** | $C_{63}H_{86}F_3N_{11}O_6$ | [M + H] = 1150.68 | [M + H] = 1150.7 |
| **FB63** | $C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1140.66 | [M + H] = 1140.8 |
| **FB64** | $C_{61}H_{87}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1086.69 | [M + H] = 1087.2 |
| **FB65** | $C_{63}H_{86}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1166.68 | [M + H] = 1166.7 |
| **FB67** | $C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_9$ | [M + H] = 1146.64 | [M + H] = 1146.9 |
| **FB68** | $C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_8$ | [M + H] = 1137.61 | [M + H] = 1137.8 |
| **FB69** | $C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_8S$ | [M + H] = 1144.57 | [M + H] = 1144.8 |
| **FB71** | $C_{64}H_{84}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1208.63 | [M + H] = 1208.9 |
| **FB72** | $C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1182.62 | [M + H] = 1182.8 |
| **FB73** | $C_{62}H_{85}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1128.65 | [M + H] = 1128.7 |
| **FB74** | $C_{64}H_{87}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1154.66 | [M + H] = 1154.9 |
| **FB75** | $C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_8$ | [M + H] = 1130.64 | [M + H] = 1130.9 |
| **FB76** | $C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_7$ | [M + H] = 1121.62 | [M + H] = 1121.9 |
| **FB77** | $C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1128.57 | [M + H] = 1128.8 |
| **FB84** | $C_{62}H_{86}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1154.68 | [M + H] = 1154.8 |
| **FB85** | $C_{64}H_{83}F_3N_{10}O_6$ | [M + H] = 1145.66 | [M + H] = 1145.9 |
| **FB86** | $C_{61}H_{80}F_3N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1152.61 | [M + H] = 1152.8 |
| **FB87** | $C_{59}H_{85}N_{11}O_8$ | [M + H] = 1076.67 | [M + H] = 1077.1 |
| **FB88** | $C_{61}H_{82}N_{10}O_7$ | [M + H] = 1067.65 | [M + H] = 1067.9 |
| **FB89** | $C_{59}H_{78}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1142.59 | [M + H] = 1142.8 |
| **FB90** | $C_{62}H_{89}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1100.70 | [M + H] = 1101.1 |
| **FB91** | $C_{60}H_{78}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1154.59 | [M + H] = 1154.8 |
| **FB92** | $C_{63}H_{81}F_3N_{10}O_7$ | [M + H] = 1147.63 | [M + H] = 1147.9 |
| **FB94** | $C_{60}H_{78}F_3N_{11}O_8S$ | [M + H] = 1170.58 | [M + H] = 1171.1 |
| **FB95** | $C_{63}H_{81}F_3N_{10}O_8$ | [M + H] = 1163.63 | [M + H] = 1163.9 |
| **FB96** | $C_{61}H_{84}F_3N_{11}O_9$ | [M + H] = 1172.65 | [M + H] = 1172.9 |
| **FB100** | $C_{59}H_{79}F_3N_{12}O_8S$ | [M + H] = 1173.59 | [M + H] = 1173.9 |
| **FB101** | $C_{62}H_{82}F_3N_{11}O_8$ | [M + H] = 1166.64 | [M + H] = 1166.9 |
| **FB106** | $C_{60}H_{81}F_3N_{12}O_7S$ | [M + H] = 1171.61 | [M + H] = 1171.7 |
| **FB113** | $C_{57}H_{74}F_3N_{11}O_8S$ | [M + H] = 1130.55 | [M + H] = 1130.5 |
| **FB114** | $C_{60}H_{77}F_3N_{10}O_8$ | [M + H] = 1123.60 | [M + H] = 1124.1 |
| **FB115** | $C_{58}H_{80}F_3N_{11}O_9$ | [M + H] = 1132.62 | [M + H] = 1132.7 |
| **FB116** | $C_{58}H_{75}F_3N_{10}O_7S$ | [M + H] = 1113.56 | [M + H] = 1113.5 |
| **FB117** | $C_{57}H_{73}F_3N_{10}O_8S$ | [M + H] = 1115.54 | [M + H] = 1115.5 |
| **FB118** | $C_{55}H_{71}F_3N_{10}O_7S$ | [M + H] = 1073.53 | [M + H] = 1073.5 |

| 實例編號 | 分子式 | 計算 MW | 觀察 MW<br>LCMS (ESI) *m/z* |
|---|---|---|---|
| **FB119** | $C_{54}H_{69}F_3N_{10}O_8S$ | [M + H] = 1075.51 | [M + H] = 1075.6 |
| **FC1** | $C_{60}H_{78}N_8O_9$ | [M + H] = 1055.60 | [M + H] = 1055.5 |
| **FC2** | $C_{61}H_{78}N_8O_9$ | [M + H] = 1067.60 | [M + H] = 1067.6 |
| **FC3** | $C_{54}H_{71}N_8O_{11}P$ | [M + H] = 1039.51 | [M + H] = 1039.5 |
| **FC4** | $C_{60}H_{84}N_8O_8Si$ | [M + H] = 1073.63 | [M + H] = 1073.6 |
| **FC5** | $C_{60}H_{84}N_8O_8Si$ | [M + H] = 1073.63 | [M + H] = 1073.5 |
| **FC6** | $C_{59}H_{78}N_8O_9$ | [M + H] = 1043.60 | [M + H] = 1043.6 |
| **FC7** | $C_{56}H_{72}N_8O_{10}$ | [M + H] = 1017.55 | [M + H] = 1017.5 |
| **FC8** | $C_{58}H_{76}N_8O_9$ | [M + H] = 1029.58 | [M + H] = 1029.6 |
| **FC9** | $C_{56}H_{72}N_8O_9$ | [M + H] = 1001.55 | [M + H] = 1001.5 |
| **FD1** | $C_{51}H_{67}N_9O_7S$ | [M + H] = 950.50 | [M + H] = 950.5 |
| **FD2** | $C_{51}H_{67}N_9O_7S$ | [M + H] = 950.50 | [M + H] = 950.5 |
| **FD3** | $C_{57}H_{74}N_8O_7$ | [M + H] = 983.58 | [M + H] = 983.5 |
| **FD4** | $C_{57}H_{74}N_8O_7$ | [M + H] = 983.58 | [M + H] = 983.9 |
| **FF1** | $C_{56}H_{77}N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1048.58 | [M + H] = 1048.6 |
| **FF2** | $C_{56}H_{74}F_3N_{11}O_7S$ | [M + H] = 1102.55 | [M + H] = 1102.6 |
| **FF3** | $C_{59}H_{82}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1114.65 | [M + H] = 1114.7 |
| **FF4** | $C_{58}H_{80}F_3N_{11}O_6$ | [M + H] = 1084.63 | [M + H] = 1084.7 |
| **FF5** | $C_{57}H_{80}F_3N_{11}O_7$ | [M + H] = 1088.63 | [M + H] = 1088.7 |
| **FF6** | $C_{59}H_{80}N_{10}O_6$ | [M + H] = 1025.64 | [M + H] = 1025.7 |
| **FF7** | $C_{61}H_{82}N_{10}O_6$ | [M + H] = 1051.65 | [M + H] = 1051.9 |
| **FF8** | $C_{56}H_{77}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1032.59 | [M + H] = 1032.7 |
| **FF9** | $C_{58}H_{79}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1058.60 | [M + H] = 1058.7 |
| **FF10** | $C_{59}H_{85}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1060.67 | [M + H] = 1060.7 |
| **FF11** | $C_{56}H_{74}F_3N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1086.56 | [M + H] = 1086.9 |
| **FF12** | $C_{59}H_{81}N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1072.62 | [M + H] = 1072.7 |
| **FF13** | $C_{60}H_{87}N_{11}O_7$ | [M + H] = 1074.69 | [M + H] = 1074.7 |
| **FF14** | $C_{60}H_{82}F_3N_{11}O_6$ | [M + H] = 1110.65 | [M + H] = 1111.1 |
| **FF15** | $C_{61}H_{79}F_3N_{10}O_6$ | [M + H] = 1105.62 | [M + H] = 1105.7 |
| **FF16** | $C_{58}H_{76}F_3N_{11}O_6S$ | [M + H] = 1112.58 | [M + H] = 1112.6 |

**實例 15. 表 F1、F2、F3、F4 及 F6 之化合物之生物分析**

【1485】 在下文關於 AsPC-1 (K-Ras G12D)所闡述之 pERK 效能分析中，表 F1、F2、F3、F4 及 F6 中之所有化合物(四種化合物 FA5、FA17、FA18 及 FC18 除外)均展現出 8 μM 或更小之 $IC_{50}$。在下文關於 AsPC-1 (K-Ras G12D)所闡述之細胞存活率分析中，本文所有化合物均展現出 7 μM 或更小之 $IC_{50}$。

***效能分析：pERK***

【1486】 此分析之目的在於量測測試化合物抑制細胞中之 K-Ras 之能力。活化之 K-Ras 誘導 ERK 在蘇胺酸 202 及酪胺酸 204 處之磷酸化(pERK)增加。此程

序量測細胞 pERK 因應於測試化合物之降低。下文以 NCI-H358 細胞闡述之程序適用於 K-Ras G12C。

【1487】 *注意：本方案可改用其他細胞株執行以表徵其他 RAS 變異體之抑制劑，包括例如 AsPC-1 (K-Ras G12D)、Capan-1 (K-Ras G12V)或 NCI-H1355 (K-Ras G13C)。*

【1488】 使用 ATCC 推薦之培養基及程序使 NCI-H358 細胞生長及維持。在添加化合物前一天，將細胞平鋪於 384 孔細胞培養板(每孔 40 µl)中且使其在 37°C、5% $CO_2$ 培育器中生長隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 10 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM。分析當天，使用 Echo550 液體處置器(LabCyte®)將 40 nL 測試化合物添加至細胞培養板之每一孔中。一式兩份對測試化合物之濃度進行測試。添加完化合物後，在 37°C、5% CO2 下培育細胞 4 小時。培育後，取出培養基且用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次。

【1489】 在一些實驗中，使用 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 分析套組(PerkinElmer)測定細胞 pERK 水準。在室溫下，在以 600 RPM 振盪下，將細胞溶解於 25 µL 溶解緩衝液中。將溶解物(10 µL)轉移至 384 孔 Opti 板(PerkinElmer)中，且添加 5 µL 受體混合物。在暗處培育 2 小時後，添加 5 µL 供體混合物，將板密封，且在室溫下培育 2 小時。在 Envision 讀板儀(PerkinElmer)上，使用標準 AlphaLISA 設定來讀取信號。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1490】 在其他實驗中，藉由 In-Cell Western 測定細胞 pERK。在化合物處理後，將細胞用 200 µL tris 緩衝鹽水(TBS)洗滌兩次，且用 150 µL 含 4%甲醛之 TBS 固定 15 分鐘。將經固定之細胞用含 0.1% Triton X-100 之 TBS (TBST)洗滌 4 次持續 5 分鐘，且接著在室溫下用 100 µL Odyssey 封阻緩衝液(LI-COR)封阻 60 分

鐘。將一級抗體(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)以 1:200 稀釋於封阻緩衝液中，且取 50 µL 添加至每一孔中並在 4°C下培育隔夜。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。添加二級抗體(IR-800CW 兔，LI-COR，1:800 稀釋)及 DNA 染色劑 DRAQ5 (LI-COR，1:2000 稀釋)，且在室溫下培育 1-2 小時。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。在 Li-COR Odyssey CLx 成像儀上掃描各板。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1491】 關於 G13C，另一 pERK 分析方案如下。

【1492】 *注意：本方案可改用其他細胞株執行以表徵其他 RAS 變異體之抑制劑，包括例如 AsPC-1 (K-Ras G12D)、Capan-1 (K-Ras G12V)或 NCI-H358 (K-Ras G12C)。*

【1493】 使用 ATCC 推薦之培養基及程序使 MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 細胞生長及維持。在添加化合物前一天，將細胞平鋪於 384 孔細胞培養板(每孔 40 µl，8,000 個細胞)中且使其在 37°C、5% $CO_2$ 培育器中生長隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 10 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM、1 mM 或 0.1 mM。分析當天，使用 Echo550 液體處置器(LabCyte®)將 40 nL 測試化合物添加至細胞培養板之每一孔中。一式兩份對測試化合物之濃度進行測試。添加完化合物後，在 37°C、5% $CO_2$ 下培育細胞 4 小時。培育後，取出培養基且用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次。

【1494】 在一些實驗中，使用 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 分析套組(PerkinElmer)測定細胞 pERK 水準。在室溫下，在以 600 RPM 振盪下，將細胞溶解於 25 µL 溶解緩衝液中。將溶解物(10 µL)轉移至 384 孔 Opti 板(PerkinElmer)中，且添加 5 µL 受體混合物。在暗處培育 2 小時後，添加 5 µL 供體混合物，將板密封，且在室溫下培育 2 小時。在 Envision 讀板儀(PerkinElmer)上，使用標準

AlphaLISA 設定來讀取信號。在 Genedata Screener 及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。藉由以下計算對數據進行正規化：((樣品信號-平均低對照)/(平均 DMSO -平均低對照))*100。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

【1495】　在其他實驗中，藉由 In-Cell Western 測定細胞 pERK。在化合物處理後，將細胞用 200 μL tris 緩衝鹽水(TBS)洗滌兩次，且用 150 μL 含 4%甲醛之 TBS 固定 15 分鐘。將經固定之細胞用含 0.1% Triton X-100 之 TBS (TBST)洗滌 4 次持續 5 分鐘，且接著在室溫下用 100 μL Odyssey 封阻緩衝液(LI-COR)封阻 60 分鐘。將一級抗體(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)以 1:200 稀釋於封阻緩衝液中，且取 50 μL 添加至每一孔中並在 4°C下培育隔夜。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。添加二級抗體(IR-800CW 兔，LI-COR，1:800 稀釋)及 DNA 染色劑 DRAQ5 (LI-COR，1:2000 稀釋)，且在室溫下培育 1-2 小時。將細胞用 TBST 洗滌 4 次，持續 5 分鐘。在 Li-COR Odyssey CLx 成像儀上掃描各板。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據之分析。將信號對化合物濃度的以 10 為底之對數作圖，且藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型確定 $IC_{50}$。

***測定 RAS 突變型癌細胞株之細胞存活率***

方案：CellTiter-Glo®細胞存活率分析

【1496】　*注意：以下方案闡述用於監測 K-Ras 突變型癌細胞株因應於本發明化合物之細胞存活率的程序。可採用其他 RAS 同種型，但接種之細胞數量將基於所用細胞株而變化。*

【1497】　此細胞分析之目的在於測定測試化合物在 5 天處理期內對三種人類癌細胞株(NCI-H358 (K-Ras G12C)、AsPC-1 (K-Ras G12D)及 Capan-1 (K-Ras G12V))之增殖的效應，其係藉由使用 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(Promega)對在終點時存在的 ATP 之量進行定量來實施。

【1498】 將細胞以 250 個細胞/孔接種於 384 孔分析板中之 40 μL 生長培養基中並在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育隔夜。分析當天，先用 100% DMSO 將測試化合物之 10 mM 原液稀釋成 3 mM 溶液。將充分混合之化合物溶液(15 μL)轉移至含有 30 μL 100% DMSO 的下一孔中，並重複操作，直至製備出 9 種濃度之 3 倍連續稀釋液(起始分析濃度為 10 μM)。將測試化合物(132.5 nL)直接分配至含有細胞之分析板中。將該等板以 300 rpm 振盪 15 秒，離心且在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育 5 天。第 5 天，使分析板及其內含物平衡至室溫，保持大約 30 分鐘。添加 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(25 μL)，且將板內含物在定軌振盪器上混合 2 分鐘，之後在室溫下培育 10 分鐘。使用 PerkinElmer Enspire 量測發光。藉由以下對數據進行正規化：(樣品信號/平均 DMSO)*100。使用四參數邏輯斯蒂擬合來擬合數據。

【1499】 關於 MIA PaCa-2 KRAS G13C A12 (特定而言 K-Ras G13C)所採用之另一 CTG 分析方案如下。*注意：可採用其他 RAS 同種型(例如 NCI-H358 (K-Ras G12C)、AsPC-1 (K-Ras G12D)及 Capan-1 (K-Ras G12V))，但接種之細胞數量將基於所用細胞株而變化。*

【1500】 此細胞分析之目的在於測定測試化合物在 5 天處理期內對人類癌細胞株之增殖的效應，其係藉由使用 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(Promega)對在終點時存在的 ATP 之量進行定量來實施。

【1501】 將細胞以 250 個細胞/孔接種於 384 孔分析板中之 40 μL 生長培養基中並在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育隔夜。在 DMSO 中製備測試化合物之 9 點 3 倍稀釋液，其中高濃度為 10 mM、1 mM 或 0.1 mM。分析當天，將測試化合物(40 nL)直接分配至含有細胞之分析板中。將該等板以 300 rpm 振盪 15 秒，離心且在含 5% $CO_2$ 之潮濕氣氛中在 37°C下培育 5 天。第 5 天，使分析板及其內含物平衡至室溫，保持大約 30 分鐘。添加 CellTiter-Glo® 2.0 試劑(25

μL)，且將板內含物在定軌振盪器上混合 2 分鐘，之後在室溫下培育 10 分鐘。使用 PerkinElmer Enspire 量測發光。藉由以下對數據進行正規化：(樣品信號/平均 DMSO)*100。使用四參數邏輯斯蒂擬合來擬合數據。

***本發明化合物破壞 B-Raf Ras 結合結構域(BRAF$^{RBD}$)與 K-Ras 之相互作用(亦稱為 FRET 分析或 MOA 分析)***

【1502】 *注意：以下方案闡述用於監測本發明化合物對 K-Ras G12C (GMP-PNP)與 BRAF$^{RBD}$ 之結合之破壞的程序。本方案亦可改用其他 Ras 蛋白或核苷酸(諸如 K-Ras G12D 及 K-Ras G13D)來執行。*

【1503】 此生物化學分析之目的在於量測測試化合物促進在載有核苷酸之 K-Ras 同種型與親環素 A 之間形成三元複合物的能力；由此得到的三元複合物破壞與 BRAF$^{RBD}$ 構築體之結合，抑制 K-Ras 經由 RAF 效應子進行之信號傳導。數據係以 IC50 值報告。

【1504】 在含有 25 mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100 mM NaCl 及 5 mM $MgCl_2$ 之分析緩衝液中，將無標記之親環素 A、His6-K-Ras-GMPPNP 及 GST-BRAF$^{RBD}$ 分別以 25 μM、12.5 nM 及 50 nM 之最終濃度組合於 384 孔分析板中。化合物以 30 μM 之最終濃度起始，以 10 點 3 倍稀釋系列存在於板孔中。在 25°C下培育 3 小時後，接著將抗 His Eu-W1024 及抗 GST 別藻藍蛋白之混合物分別以 10 nM 及 50 nM 之最終濃度添加至分析樣品孔中，且使反應再培育 1.5 小時。在微量板讀數儀(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)上讀取 TR-FRET 信號。促進破壞 K-Ras:RAF 複合物之化合物被鑑別為使 TR-FRET 比率相對於 DMSO 對照孔降低之彼等化合物。

***Ras 蛋白與本發明化合物交聯形成結合物***

【1505】 以下交聯分析闡述測定本發明化合物與 Ras 蛋白形成共價加合物之方法。

【1506】 *注意：以下方案闡述用於監測 K-Ras G12C (GMP-PNP)與本發明化合物之交聯的程序。本方案亦可改用其他 Ras 蛋白或核苷酸(諸如 K-Ras G12D 及 K-Ras G13D)來執行。*

【1507】 此生物化學分析之目的在於量測測試化合物共價標記載有核苷酸之 K-Ras 同種型的能力。在含有 12.5 mM HEPES pH 7.4、75 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$、1 mM BME、5 μM 親環素 A 及 2 μM 測試化合物之分析緩衝液中，將 5 μM 載有 GMP-PNP 之 K-Ras (1-169) G12C 之原液稀釋 10 倍達到 0.5 μM 之最終濃度；最終樣品體積為 100 μL。

【1508】 使樣品在 25°C下培育至多 24 小時之時期，之後藉由添加 10 μL 5% 甲酸淬滅。淬滅之樣品在台式離心機中以 15000 rpm 離心 15 分鐘，之後將 10 μL 等分試樣注射至反相 C4 管柱上且用移動相中遞增之乙腈梯度溶析至質譜儀中。使用 Waters MassLynx MS 軟體進行原始數據之分析，其中結合%係由經標記及未經標記 K-Ras 之解卷積蛋白質峰計算。

**活體外細胞增殖研究**

【1509】 可在 CrownBio 使用標準方法評價抑制細胞生長之效能。簡言之，在適當培養基中培養細胞株，且接著平鋪於 3D 甲基纖維素中。在與遞增濃度之化合物一起培養 5 天後，藉由 CellTiter-Glo®測定細胞生長抑制。化合物效能係以 50%抑制濃度(絕對 IC50)報告。該分析歷時 7 天。第 1 天，在對數生長期間，收穫 2D 培養之細胞，且將其以 1×105 個細胞/毫升懸浮於培養基中。基於先前之最佳化，一些細胞株使用更高或更低的細胞密度。將 3.5 ml 細胞懸浮液與含 1% 甲基纖維素之 6.5%生長培養基混合，得到於 0.65%甲基纖維素中之細胞懸浮液。將 90 μl 此懸浮液分配於 2 個 96 孔板之各孔中。一個板用於第 0 天讀數，且 1 個板用於終點實驗。使板在 37°C及 5% CO2 下培育隔夜。第 2 天，取出一個板(用於 t0 讀數)，且向每一孔中添加 10 μl 生長培養基加 100 μl CellTiter-Glo®試劑。

在混合及 10 分鐘培育後，在 EnVision 多標記讀數儀(Perkin Elmer)上記錄發光。在生長培養基中稀釋在 DMSO 中之化合物，使得化合物之最終、最大濃度為 10 μM，且實施連續 4 倍稀釋以產生 9 點濃度系列。將 10 μl 之 10 倍最終濃度之化合物溶液添加至第二板之各孔中。接著使板在 37°C及 5% CO2 下培育 120 小時。第 7 天，取出各板，且向每一孔中添加 100 μl CellTiter-Glo®試劑，且在混合及 10 分鐘培育後，在 EnVision 多標記讀數儀(Perkin Elmer)上記錄發光。將數據導出至 GeneData Screener 且以 S 形濃度反應模型建模，以測定化合物反應之 IC50。

【1510】　由於外排轉運蛋白之差異性表現、生長對 RAS 路徑活化之不同依賴性或其他原因，並非所有帶有給定 RAS 突變之細胞株均可對靶向該突變之 RAS 抑制劑同等地敏感。此已由細胞株 KYSE-410 及細胞株 SW1573 例示，細胞株 KYSE-410 儘管具有 KRAS G12C 突變，但對 KRAS G12C (OFF)抑制劑 MRTX-849 不敏感(Hallin 等人，Cancer Discovery 10:54-71 (2020))，且細胞株 SW1573 對 KRAS G12C (OFF)抑制劑 AMG510 不敏感(Canon 等人，Nature 575:217-223 (2019))。

## 其他實施例

【1511】　儘管本揭示案已結合其具體實施例進行闡述，但應理解，本揭示案能夠進一步修改，且本申請案意欲涵蓋本揭示案之任何變化、用途或更改(通常遵循本揭示案之原理且包括自本揭示案之此等背離)，該等變化、用途或更改在本揭示案所屬領域內之已知或慣用實踐內且可應用于上文所陳述之基本特徵且在申請專利範圍之範圍內。其他實施例在申請專利範圍內。

# 【發明申請專利範圍】

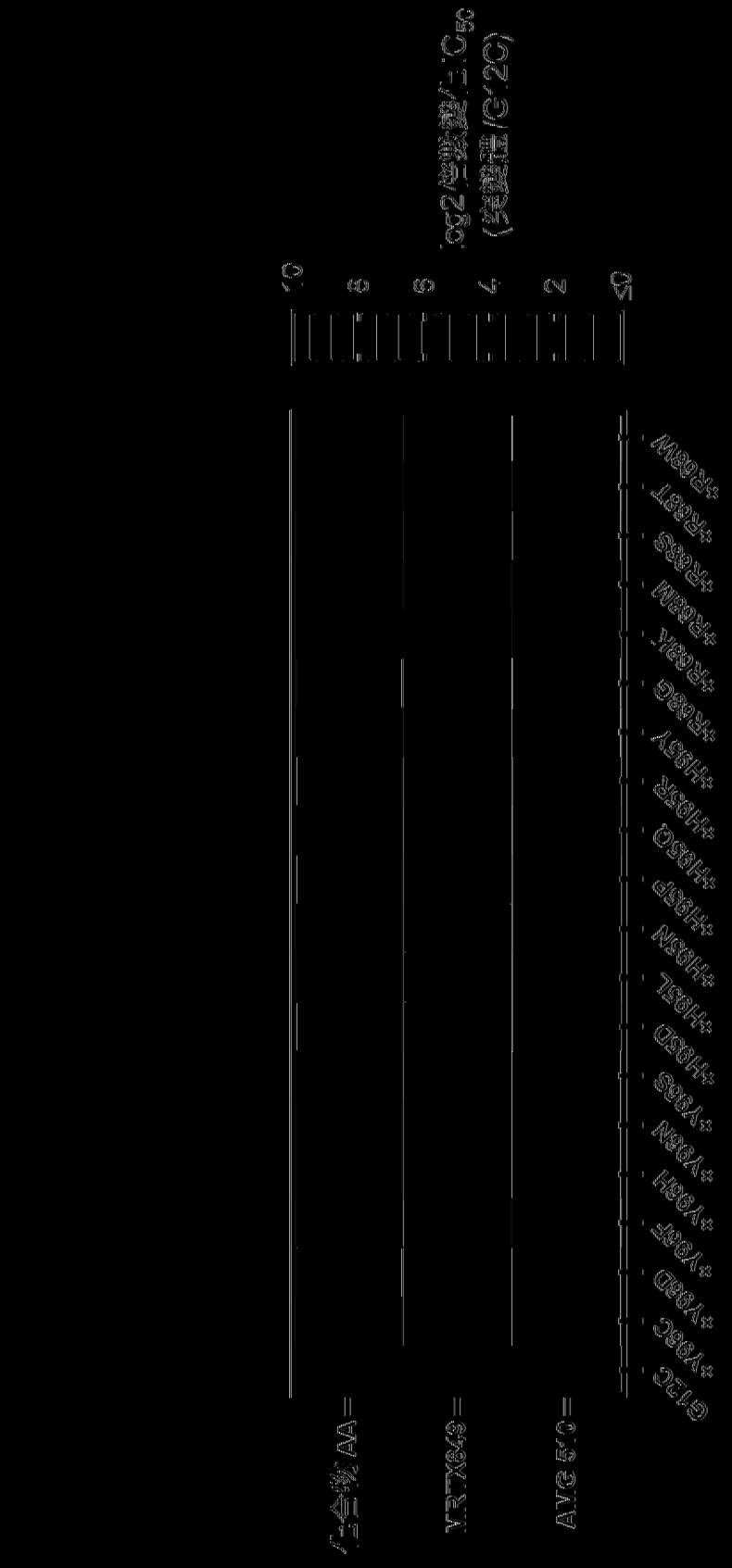
【請求項 1】　一種治療有需要之個體之癌症的方法，其中該癌症包含：

(a)　為 G12C 之第一 RAS 突變及在選自由 H95、R68、G13 及 Q61 組成之群的位置處之第二 RAS 突變或選自由 Y96C、Y96F、Y96H、Y96N、Y96S 組成之群的第二 RAS 突變；或

(b)　在位置 G12 處的第一 RAS 突變，該突變選自由以下組成之群：G12H、G12I、G12K、G12M、G12N、G12P、G12Q、G12T、G12W 及 G12Y，

其中該癌症對 RAS(OFF)抑制劑治療有抗性，該方法包括向該個體投與 RAS(ON)抑制劑。

（發明圖式）


(22)申請日：112.09.20
(22)申請日：112.09.20
(51)Int.Cl.
G06F 3/0488
G06F 3/0481
G06F 3/0484
G06F 3/0485
G06F 3/0486
G06F 3/0487
G06F 3/0488
G06F 3/0489
G06F 3/04895
G06F 3/04897
G06F 3/04898
G06F 3/04899
G06F 3/0490
G06F 3/04905
G06F 3/04907
G06F 3/04909
G06F 3/0491
G06F 3/04911
G06F 3/04913
G06F 3/04915
G06F 3/04917
G06F 3/04919
G06F 3/04921
G06F 3/04923
G06F 3/04925
G06F 3/04927
G06F 3/04929
G06F 3/04931
G06F 3/04933
G06F 3/04935
G06F 3/04937
G06F 3/04939
G06F 3/04941
G06F 3/04943
G06F 3/04945
G06F 3/04947
G06F 3/04949
G06F

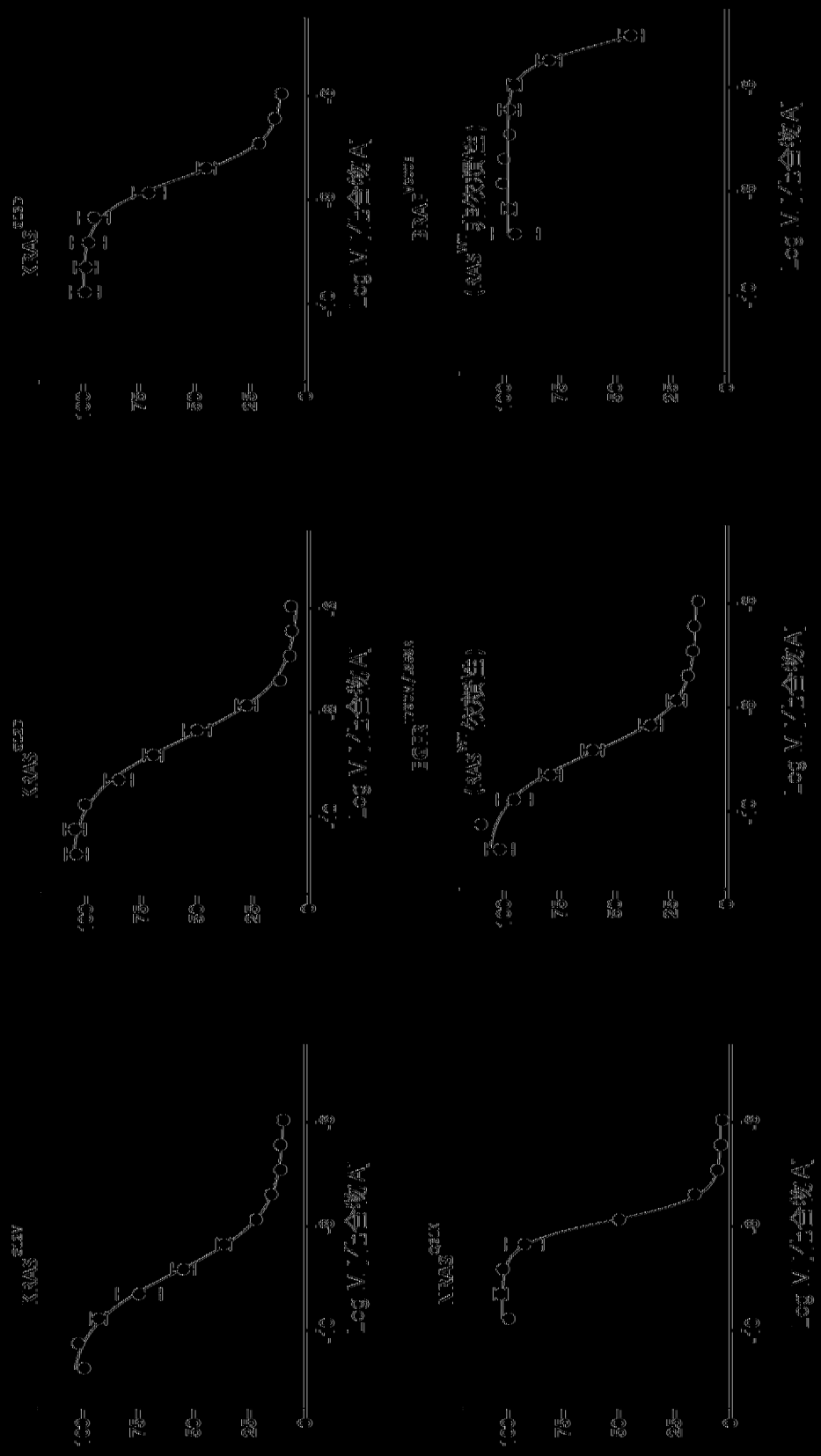
| 化合物 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |

(室温(℃):20)
(恒温槽(℃):32)
(恒温槽(℃):68)
G1A
G1B
G1C
G1D
G1E
G1F
G1G
G1H
G1J
G1K
G1L
G1M
G1N
G1P
G1Q
G1R
G1S
G1T
G1V
G1W
G1Y
(入射光)

[図2A]

| 化合物A | 0.72 | 0.00 | 0.25 | 1.52 | 0.90 | 1.44 | 1.02 | 1.20 | 1.47 | 1.45 | 0.87 | 0.85 | 1.00 | 1.38 | 1.33 | 1.04 | 0.76 | 0.70 | 1.38 | 1.54 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G'ZA | G'ZC | G'ZD | G'ZE | G'ZF | G'ZG | G'ZH | G'ZI | G'ZJ | G'ZK | G'ZL | G'ZM | G'ZN | G'ZO | G'ZP | G'ZQ | G'ZR | G'ZS | G'ZW | G'ZY |

[(圖 2B)]



(※翻譯不加標點)

[圖 3]