202400138

(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 202400138 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112114722 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
*A61K31/357 (2006.01)* *A61K31/55 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/21 美國 63/333,347
2022/06/20 美國 63/353,726
2022/12/08 美國 63/386,651

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：後補後補 DAI, CHAODI (CN) ；桂烈羅 尤安 A GUERRERO, JUAN A. (US) ；甘尼 泰茲坎 GUNEY, TEZCAN (TR) ；郭洪燕 GUO, HONGYAN (CN) ；加登 達里爾 KATO, DARRYL (US) ；奇布魯 艾琳 N KIBURU, IRENE N. (US) ；拉澤威斯 史考特 LAZERWITH, SCOTT E. (US) ；麥可金利 潔西卡 L MCKINLEY, JESSICA L. (US) ；梅得利 強納森 威廉 MEDLEY, JONATHAN WILLIAM (US) ；邊 衡正 PYUN, HYUNG-JUNG (US) ；後補後補 TIAN, MAOQUN (CN) ；崔 曉薇 TSUI, VICKIE H. (US) ；瓦特金恩斯 威廉 J WATKINS, WILLIAM J. (GB) ；瑞德利克 亞當 D ZAJDLIK, ADAM D. (CA) ；張 弱非 ZHANG, JENNIFER R. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：118 項 圖式數：0 共 904 頁

(54)名稱

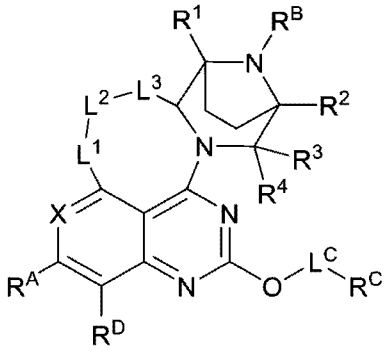
ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ調節化合物

(57)摘要

本文提供可用作為 KRAS G12D 及/或 KRAS G12C 抑制劑之化合物及其醫藥上可接受之鹽、製造及使用其等（單獨或與額外藥劑組合）之方法、及其醫藥組成物。

Provided herein are compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as KRAS G12D and/or KRAS G12C inhibitors, methods of making and using the same (singly or in combination with additional agents), and pharmaceutical compositions thereof.

特徵化學式：




式I

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】　KRAS G12D調節化合物

【英文發明名稱】　KRAS G12D MODULATING COMPOUNDS

【中文】

本文提供可用作為KRAS G12D及/或KRAS G12C抑制劑之化合物及其醫藥上可接受之鹽、製造及使用其等（單獨或與額外藥劑組合）之方法、及其醫藥組成物。

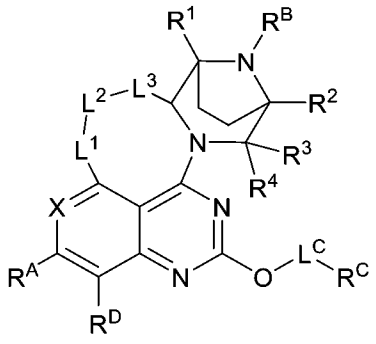
【英文】

Provided herein are compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as KRAS G12D and/or KRAS G12C inhibitors, methods of making and using the same (singly or in combination with additional agents), and pharmaceutical compositions thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



式I

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】　KRAS G12D調節化合物

【英文發明名稱】　KRAS G12D MODULATING COMPOUNDS

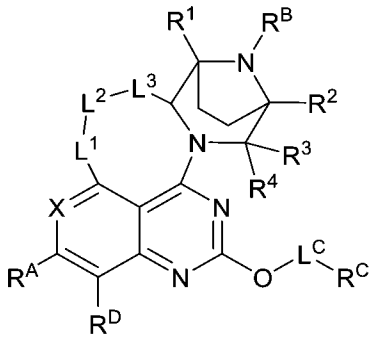
【技術領域】

【先前技術】

【0001】　KRAS蛋白（Kirsten大鼠肉瘤2病毒致癌基因同源物，「KRAS」）係GTP酶。在一些病況中觀察到KRAS基因突變，包括例如胰臟癌、子宮內膜癌、肺腺癌、結腸直腸癌、直腸癌、膽囊癌、甲狀腺癌、膽管癌、小細胞肺癌、及非小細胞肺癌(NSCLC)。因此，需要用於抑制KRAS（例如KRAS G12C及/或KRAS G12D）及治療相關癌症之化合物、醫藥組成物、及方法。

【發明內容】

【0002】　在一個實施例中，本揭露提供一種式I之化合物：




式I、

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$L^1$係O、S、或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

替代地，$L^2$係O或S，且$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{3a}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2b}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、

$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-(C_0$-$C_3$烷基)-$SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至14員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至14員雜環基)、$C_6$-$C_{14}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{14}$芳基)、5至14員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至14員雜芳基)，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、鹵基、-CN、-OH、或$-N(R^{A4a})(R^{A4b})$；

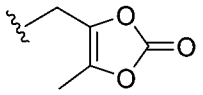
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1$-$C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、$-C(O)R^{B1}$、或$-C(O)OR^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-OC(O)$R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或

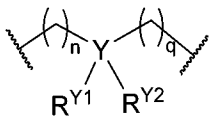

,

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或


；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-$NH_2$、-$NHR^{C1}$、-$N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、3、或4個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、-$C(O)R^{C3a}$、-$C(O)OR^{C3a}$、-$C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、-$OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、=$CH_2$、=$CF_2$、側氧基、-$OR^{C3a}$、-$SR^{C3a}$、-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、-$C(O)OR^{C3a1}$、-$C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$OR^{C3a1}$、-$SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

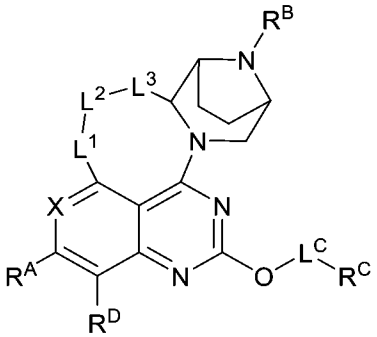
替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

【0003】　在一個實施例中，本揭露提供一種式I-A之化合物：



式I-A，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$L^1$係O、S、或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

替代地，$L^2$係O或S，且$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{3a}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2b}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、

$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、-

$OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-(C_0\text{-}C_3$烷基$)\text{-}SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3\text{-}C_8$環烷基、$-(C_1\text{-}C_6$烷基$)\text{-}(C_3\text{-}C_8$環烷基$)$、3至14員雜環基、$-(C_1\text{-}C_6$烷基$)\text{-}($3至14員雜環基$)$、$C_6\text{-}C_{14}$芳基、$-(C_1\text{-}C_6$烷基$)\text{-}(C_6\text{-}C_{14}$芳基$)$、5至14員雜芳基、或$-(C_1\text{-}C_6$烷基$)\text{-}($5至14員雜芳基$)$，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1\text{-}C_{10}$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、或$C_3\text{-}C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3\text{-}C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1\text{-}C_{10}$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、或$C_3\text{-}C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1\text{-}C_6$烷氧基、$C_1\text{-}C_6$羥烷基、$C_2\text{-}C_6$烷氧基烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷氧基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷硫基、$C_3\text{-}C_8$環烷基、$-(C_1\text{-}C_6$烷基$)\text{-}(C_6\text{-}C_{10}$芳基$)$、鹵基、-CN、-OH、或$-N(R^{A4a})(R^{A4b})$；

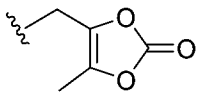
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3\text{-}C_{10}$環烷基、$C_6\text{-}C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、$-C(O)R^{B1}$、或$-C(O)OR^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、$C_3\text{-}C_8$環烷基、$C_6\text{-}C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3\text{-}C_8$環烷基、$C_6\text{-}C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-OC(O)$R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或

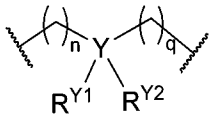

,

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或


；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-$NH_2$、-$NHR^{C1}$、-$N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、-$C(O)R^{C3a}$、-$C(O)OR^{C3a}$、-$C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、-$OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、=$CH_2$、=$CF_2$、側氧基、-$OR^{C3a}$、-$SR^{C3a}$、-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、-$C(O)OR^{C3a1}$、-$C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$OR^{C3a1}$、-$SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

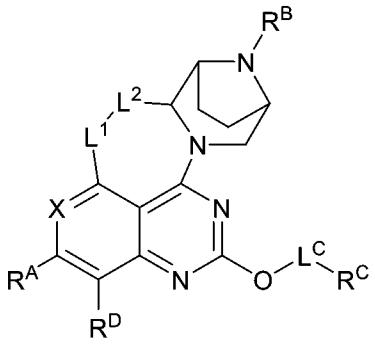
替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

【0004】　在一個實施例中，本揭露提供一種式II之化合物：



式II，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$L^1$係O或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、-($C_0$-$C_3$烷基)-$SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至14員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至14員雜環基)、$C_6$-$C_{14}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{14}$芳基)、5至14員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至14員雜芳基)，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、鹵基、-CN、-OH、或$-N(R^{A4a})(R^{A4b})$；

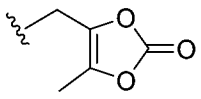
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1$-$C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、$-C(O)R^{B1}$、或$-C(O)OR^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-$OC(O)R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或

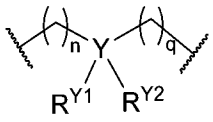

，

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或



；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-$NH_2$、-$NHR^{C1}$、-$N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、-$C(O)R^{C3a}$、-$C(O)OR^{C3a}$、-$C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、-$OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、=$CH_2$、=$CF_2$、側氧基、-$OR^{C3a}$、-$SR^{C3a}$、-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-

($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、-$C(O)OR^{C3a1}$、-$C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$OR^{C3a1}$、-$SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

【0005】 在另一實施例中，本揭露提供醫藥組成物，其包含本揭露之化合物、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0006】 在另一實施例中，本揭露提供抑制有需要之對象之KRAS G12D蛋白質之方法，該方法包含向對象投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本揭露之醫藥組成物。

【0007】 在另一實施例中，本揭露提供治療有需要之對象之癌症之方法，該方法包含向對象投予治療有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或本揭露之醫藥組成物。

【0008】 在另一實施例中，本揭露提供用於製造用於治療有需要之對象之癌症的藥劑之方法，其特徵在於使用本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 在另一實施例中，本揭露提供用於製造用於抑制有需要之對象之癌症轉移的藥劑之方法，其特徵在於使用本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0010】 在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療對象之癌症的藥劑之用途。

【0011】 在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於抑制對象之癌症轉移的藥劑之用途。

【0012】 在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療有需要之對象之癌症。

【0013】 在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於抑制有需要之對象之癌症轉移。

【0014】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於療法。

【0015】　本文亦揭示式I、I-A、及II之子式，諸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)的化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

【0016】　**相關申請案之交互參照**

【0017】　本申請案主張於2022年4月21日提出申請之美國臨時專利申請案第63/333,347號、於2022年6月20日提出申請之美國臨時專利申請案第63/353,726號、及於2022年12月8日提出申請之美國臨時專利申請案第63/386,651號之優先權，其等全文出於所有目的併入本文中。

## I.　概述

【0018】　本揭露大致上關於用於抑制$KRAS^{G12D}$及/或$KRAS^{G12C}$之方法及化合物、及其醫藥上可接受之鹽。以下描述闡述例示性方法、參數、及類似者。然而，應認識到，此類描述並不意欲作為對本揭露之範疇的限制，而是作為例示性實施例之描述而提供。

## II.　定義

【0019】 如本說明書中所使用，下列字組、片語、及符號通常意欲具有如下所闡述之含義，除非在使用彼等之上下文中另有指示的情況下。

【0020】 不在兩個字母或符號之間的破折號（「-」）用於指示取代基之附接點。例如，-$CONH_2$透過碳原子附接。化學基團前面或末端之破折號係為了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。透過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫或命名順序不會指示或暗示方向性。

【0021】 例如，如下所示，化學基團上之波浪線  指示附接點，亦即，其顯示該基團藉其連接至另一所述基團之斷鍵。

【0022】 如本文中所使用，「本揭露之化合物」可意指式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。同樣地，片語「式（數字）之化合物(a compound of Formula (number))」意指該式之化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【0023】 前綴「$C_u$-$C_v$」指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「$C_1$-$C_8$烷基」指示烷基具有1至8個碳原子。

【0024】 「烷基(alkyl)」係指非支鏈或支鏈飽和烴鏈。例如，烷基可具有1至20個碳原子（亦即$C_1$-$C_{20}$烷基）、1至8個碳原子（亦即$C_1$-$C_8$烷基）、1至6個碳原子（亦即$C_1$-$C_6$烷基）、或1至3個碳原子（亦即$C_1$-$C_3$烷基）。合適烷基之實例包括但不限於甲基（Me、-$CH_3$）、乙基（Et、-$CH_2CH_3$）、1-丙基（*n*-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$）、2-丙基（*i*-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$）、1-丁基（*n*-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-甲基-1-丙基（*i*-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$）、2-丁基（*s*-Bu、二級丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、2-甲基-2-丙基（*t*-Bu、三級丁基、-$C(CH_3)_3$）、1-戊基

（正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、及3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)。其他烷基包括但不限於庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基、十五基、十六基、十七基、及十八基。

【0025】 「烯基(alkenyl)」係指含有至少兩個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之非支鏈或支鏈烴鏈。如本文中所使用，烯基可具有2至20個碳原子（亦即$C_{2-20}$烯基）、2至8個碳原子（亦即$C_{2-8}$烯基）、2至6個碳原子（亦即$C_{2-6}$烯基）、或2至4個碳原子（亦即$C_{2-4}$烯基）。烯基可包括任何數目的碳，諸如$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$、$C_{12}$、$C_{13}$、$C_{14}$、$C_{15}$、$C_{16}$、$C_{17}$、$C_{18}$、$C_{19}$、$C_{20}$、或其中任何範圍。烯基可具有任何合適數目的雙鍵，包括但不限於1、2、3、4、5、或更多。烯基之實例包括但不限於乙烯基(vinyl/ethenyl)、丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、異戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基、或1,3,5-己三烯基。

【0026】 「炔基(alkynyl)」係指含有至少一個碳-碳參鍵之非支鏈或支鏈烴鏈。例如，炔基可具有2至20個碳原子（亦即$C_{2-20}$炔基）、2至8個碳原子（亦即$C_{2-8}$炔基）、2至6個碳原子（亦即$C_{2-6}$炔基）、或2至4個碳原子

（亦即$C_{2-4}$炔基）。用語「炔基(alkynyl)」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。$C_{2-6}$炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-4-炔基、及戊-1,4-二炔基。

【0027】 「烷氧基(alkoxy)」意指具有式-O-烷基之基團，其中烷基（如上所定義）係經由氧原子附接至親體分子。烷氧基之烷基部分可具有1至20個碳原子（亦即$C_1$-$C_{20}$烷氧基）、1至12個碳原子（亦即$C_1$-$C_{12}$烷氧基）、1至8個碳原子（亦即$C_1$-$C_8$烷氧基）、1至6個碳原子（亦即$C_1$-$C_6$烷氧基）、或1至3個碳原子（亦即$C_1$-$C_3$烷氧基）。合適烷氧基之實例包括但不限於甲氧基（-O-$CH_3$或-OMe）、乙氧基（-O$CH_2CH_3$或-OEt）、異丙氧基(-O-$CH(CH_3)_2$)、三級丁氧基（-O-$C(CH_3)_3$或-OtBu）、及類似者。合適烷氧基之其他實例包括但不限於二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、己氧基、及類似者。

【0028】 「烷氧基烷基(alkoxyalkyl)」係指連接至烷基之烷氧基，該烷基係連接至化合物之其餘部分。烷氧基烷基可具有任何合適數目的碳，諸如2至6個（$C_{2-6}$烷氧基烷基）、2至5個（$C_{2-5}$烷氧基烷基）、2至4個（$C_{2-4}$烷氧基烷基）、或2至3個（$C_{2-3}$烷氧基烷基）。烷氧基及烷基係如上所定義。「烷氧基烷基(alkoxyalkyl)」之實例包括但不限於甲氧基甲基($CH_3OCH_2$-)、及甲氧基乙基($CH_3OCH_2CH_2$)。

【0029】 「橋聯(bridged)」意指其中環上之不相鄰原子藉由二價取代基（諸如伸烷基或雜伸烷基或單一雜原子）連接之環系統。

【0030】 「羥烷基(hydroxyalkyl)」係指連接至烷基之羥基(-OH)，該烷基係連接至化合物之其餘部分，使得烷基係二價。羥烷基可具有任何合適數目的碳，諸如1至8個（$C_{1-8}$羥烷基）、1至6個（$C_{1-6}$羥烷基）、2至6個（$C_{2-6}$羥烷基）、2至4個（$C_{2-4}$羥烷基）、或2至3個（$C_{2-3}$羥烷基）。烷基係如上所定義，其中烷基係二價。

【0031】 如本文中所使用，「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」係指氟基(-F)、氯基(-Cl)、溴基(-Br)、及碘基(-I)。

【0032】 「鹵烷基(haloalkyl)」係一種烷基（如上所定義），其中該烷基之一或多個氫原子經鹵素原子置換。鹵烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子（亦即$C_1$-$C_{20}$鹵烷基）、1至12個碳原子（亦即$C_1$-$C_{12}$鹵烷基）、1至8個碳原子（亦即$C_1$-$C_8$鹵烷基）、1至6個碳原子（亦即$C_1$-$C_6$烷基）、或1至3個碳原子（亦即$C_1$-$C_3$烷基）。烷基可經1、2、3、4、5、6、7、8、9、或更多個鹵素取代。合適鹵烷基之實例包括但不限於-$CF_3$、-$CHF_2$、-$CFH_2$、-$CH_2CF_3$、氟氯甲基、二氟氯甲基、1,1,1-三氟乙基、及五氟乙基。

【0033】 「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一些或全部氫原子經鹵素原子取代的烷氧基。如同烷基，鹵烷氧基可具有任何合適數目的碳原子，諸如$C_{1\text{-}6}$。烷氧基可經1、2、3、4、5、6、7、8、9、或更多個鹵素取代。當所有氫被鹵素置換時，例如被氟，化合物經全取代，例如全氟化。鹵烷氧基包括但不限於三氟甲氧基、2,2,2,-三氟乙氧基、全氟乙氧基等。

【0034】 「硫烷基(thioalkyl)」係指連接至烷基之硫基，該烷基係連接至化合物之其餘部分，使得烷基係二價。硫烷基可具有任何合適數目的碳，諸如1至8個（$C_{1\text{-}8}$硫烷基）、1至6個（$C_{1\text{-}6}$硫烷基）、2至6個（$C_{2\text{-}6}$硫烷基）、2至4個（$C_{2\text{-}4}$硫烷基）、或2至3個（$C_{2\text{-}3}$硫烷基）。烷基係如上所定義，其中烷基係二價。

【0035】 「鹵烷硫基(haloalkylthio)」係一種烷硫基（如上所定義），其中該烷基之一或多個氫原子經鹵素原子置換。鹵烷硫基之烷基部分可具有1至20個碳原子（亦即$C_1$-$C_{20}$鹵烷硫基）、1至12個碳原子（亦即$C_1$-$C_{12}$鹵烷硫基）、1至8個碳原子（亦即$C_1$-$C_8$鹵烷硫基）、1至6個碳原子（亦即$C_1$-$C_6$

烷硫基）、或1至3個碳原子（亦即$C_1$-$C_3$烷硫基）。烷硫基可經1、2、3、4、5、6、7、8、9、或更多個鹵素取代。

【0036】 「雜烷基(heteroalkyl)」係指含有1至4個雜原子之非支鏈或支鏈飽和烴鏈。

【0037】 「氰烷基(cyanoalkyl)」係指連接至烷基之氰基，該烷基係連接至化合物之其餘部分，使得烷基係二價。氰烷基可具有任何合適數目的碳，諸如1至8個（$C_{1-8}$氰烷基）、1至6個（$C_{1-6}$氰烷基）、2至6個（$C_{2-6}$氰烷基）、2至4個（$C_{2-4}$氰烷基）、或2至3個（$C_{2-3}$氰烷基）。烷基係如上所定義，其中烷基係二價。

【0038】 「環烷基(cycloalkyl)」係指具有單環或多個環（諸如2、3、4、或更多個）之飽和或部分飽和環狀烷基，其中多個環可經稠合、橋聯、螺環接、或其任何組合。如本文中所使用，環烷基具有3至20個環碳原子（亦即$C_{3-20}$環烷基）、3至12個環碳原子（亦即$C_{3-12}$環烷基）、3至10個環碳原子（亦即$C_{3-10}$環烷基）、3至8個環碳原子（亦即$C_{3-8}$環烷基）、或3至6個環碳原子（亦即$C_{3-6}$環烷基）。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。環烷基亦包括含有一或多個雙鍵之部分不飽和環系統，包括具有一個芳族環及一個非芳族環之稠環系統，但不包括全芳族環系統。

【0039】 用語「稠合(fused)」係指在系統中之二或更多個環共用一對相鄰環原子之環系統。

【0040】 「螺(spiro)」係指至少兩個環藉由一個共同原子連接在一起。「螺(spiro)」亦指藉由在相同碳原子處之兩個鍵接合的環取代基。螺基(spiro group)之實例包括但不限於1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二噁唻、及4-苄基-4-甲基哌啶，其中環戊烷及哌啶分別係螺取代基。

【0041】 「烷基-環烷基(alkyl-cycloalkyl)」係指具有烷基組分及環烷基組分之自由基，其中烷基組分將環烷基組分連接至附接點。烷基組分係如上所定義，惟烷基組分係至少二價（亦即伸烷基），以連接至環烷基組分及附接點。在一些情況下，烷基組分可不存在。烷基組分可包括任何數目的碳，諸如$C_{1-6}$、$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、及$C_{5-6}$。環烷基組分係如內文所定義。例示性烷基-環烷基包括但不限於甲基-環丙基、甲基-環丁基、甲基-環戊基、及甲基-環己基。

【0042】 「雜環(heterocycle)」或「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環烷基(heterocycloalkyl)」係指飽和或不飽和環狀烷基，其中一或多個環雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、及矽。雜環基可係單環或多個環（諸如2、3、4、或更多個），其中多個環可經稠合、橋聯、螺環接、或其任何組合。如本文中所使用，雜環基具有3至20個環原子（亦即3至20員雜環基）、3至12個環原子（亦即3至12員雜環基）、3至10個環原子（亦即3至10員雜環基）、3至8個環原子（亦即3至8員雜環基）、4至12個環碳原子（亦即4至12員雜環基）、4至8個環原子（亦即4至8員雜環基）、或4至6個環原子（亦即4至6員雜環基）。雜環基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、氧呾基(oxetanyl)、二氧雜環戊烷基(dioxolanyl)、吖呾基(azetidinyl)、及味啉基。

【0043】 「烷基-雜環烷基(alkyl-heterocycloalkyl)」係指具有烷基組分及雜環烷基組分之自由基，其中烷基組分將雜環烷基組分連接至附接點。烷基組分係如上所定義，惟烷基組分係至少二價（亦即伸烷基），以連接至雜環烷基組分及附接點。烷基組分可包括任何數目的碳，諸如$C_{0-6}$、$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{1-6}$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、及$C_{5-6}$。在一些情況下，烷基組分可不存在。雜環烷基組分係如上所定義。

【0044】 「芳基(aryl)」意指藉由自母芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子衍生的芳族烴自由基。例如，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、或6至10個碳原子。例示性芳基包括但不限於衍生自苯（例如苯基）、萘、蒽、聯苯、及類似者之自由基。

【0045】 「烷基-芳基」係指具有烷基組分及芳基組分之基團，其中烷基組分將芳基組分至附接點。烷基組分係如上所定義，惟烷基組分係至少二價（亦即伸烷基），以連接至芳基組分及附接點。烷基組分可包括任何數目的碳，諸如$C_{0-6}$、$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{1-6}$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、及$C_{5-6}$。在一些情況下，烷基組分可不存在。芳基組分係如上所定義。烷基-芳基之實例包括但不限於苄基及乙基-苯。

【0046】 「雜芳基(heteroaryl)」係指芳族基團，包括具有芳族互變異構物或共振結構之基團，其具有單環、多個環、或多個稠環，環中具有至少一個雜原子，亦即一或多個獨立地選自氮、氧、及硫之環雜原子，其中氮或硫可經氧化。因此，用語包括具有一或多個環形O、N、S、S(O)、$S(O)_2$、及N-氧化物基團之環。該用語包括具有一或多個環形C(O)基團之環。如本文所用，雜芳基包括5至20個環原子（亦即，5至20員雜芳基）、5至12個環原子（亦即，5至12員雜芳基）、或5至10個環原子（亦即，5至10員雜芳基）、及1至5個獨立地選自氮、氧、及硫之雜原子、及雜原子之氧化形式。雜芳基之實例包括但不限於吡啶-2(1H)-酮、嗒吩-3(2H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、喹啉-2(1H)-酮、嘧啶基、噁唑基、吡啶基、嗒吩基、苯并噻唑基、及吡唑基。雜芳基並未涵蓋如上所定義之芳基或與其重疊。

【0047】 「烷基-雜芳基(alkyl-heteroaryl)」係指具有烷基組分及雜芳基組分之自由基，其中烷基組分將雜芳基組分連接至附接點。烷基組分係如上所定義，惟烷基組分係至少二價（亦即伸烷基），以連接至雜芳基組分及

附接點。烷基組分可包括任何數目的碳，諸如$C_{0-6}$、$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{1-6}$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、及$C_{5-6}$。在一些情況下，烷基組分可不存在。雜芳基組分係如內文所定義。

【0048】 「KRAS G12D」係指KRAS蛋白質之G12D突變，其中天冬胺酸置換在胺基酸位置12之甘胺酸。

【0049】 「KRAS G12D抑制劑(KRAS G12D inhibitor)」係指本揭露之化合物，包括式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物。化合物調節或抑制KRAS G12D之一些或全部活性。

【0050】 「KRAS G12D相關疾病或病症(KRAS G12D-associated disease or disorder)」係指與KRAS G12D突變相關、或由KRAS G12D突變所介導、或具有KRAS G12D突變之疾病或病症。代表性疾病或病症包括但不限於KRAS G12D相關癌症。

【0051】 「側氧基(oxo)」係指基團(=O)或(O)。

【0052】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、配方、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0053】 本文所述之化合物可經製備及/或調配為醫藥上可接受之鹽或游離鹼（當適當時）。醫藥上可接受之鹽係化合物之游離鹼形式的無毒性鹽，其具備游離鹼之所欲藥理活性。此等鹽可衍生自無機或有機酸或鹼。例如，含有鹼性氮之化合物可藉由使化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥

上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸酯、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、及杏仁酸鹽。其他合適的醫藥上可接受之鹽之清單係見於REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

【0054】　本文所揭示之化合物的「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」的實例包括衍生自適當的鹼之鹽，適當的鹼諸如鹼金屬（例如鈉、鉀）、鹼土金屬（例如鎂）、銨、及$NX_4^+$（其中X係$C_1$-$C_4$烷基）。亦包括鹼加成鹽，諸如鈉或鉀鹽。

【0055】　亦提供本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物，其中附接至碳原子之1至n個氫原子可被氘原子或D置換，其中n係分子中之氫原子數。如所屬技術領域中已知，氘原子係氫原子之非放射性同位素。當投予至哺乳動物時，此類化合物可增加對代謝之抗性，並因此可用於增加本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的半衰期。參見例如Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 TRENDS PHARMACOL.SCI., 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係

藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫原子已被氘置換的起始材料。

【0056】　可併入所揭示化合物的同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘之同位素，諸如分別為$^{2}H$、$^{3}H$、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{13}N$、$^{15}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$、$^{123}I$、及$^{125}I$。用發射正子的同位素（諸如$^{11}C$、$^{18}F$、$^{15}O$、及$^{13}N$）進行之取代可用於正子發射斷層造影(Positron Emission Topography, PET)研究中，以用於檢查受質受體佔有率。經同位素標示的式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物通常可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的習知技術或藉由類似於如下所提出之實例中所述之程序，使用適當的經同位素標示之試劑代替先前所採用之未經標示試劑來製備。

【0057】　本文所揭示之實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-、或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本揭露意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-、或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用例如層析法及分段結晶之習知技術解析。用於製備/單離個別鏡像異構物的習知技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high-pressure liquid chromatography, HPLC)，由合適的光學純前驅物進行掌性合成或解析外消旋物（或鹽或衍生物的外消旋物）。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有指明，否則意指該等化合物包括E及Z幾何異構物兩者。同樣地，亦意欲包括所有互變異構形式。當化合物以其掌性形式表示時，應理解的是實施例涵蓋但不限於特定的

非鏡像異構或鏡像異構富集形式。當掌性未指定但存在時，應理解的是實施例係關於特定的非鏡像異構或鏡像異構富集形式；或此種（此類）化合物之外消旋或非外消混合物。如本文中所使用，「非外消旋混合物(scalemic mixture)」係立體異構物之比例非1:1之混合物。

【0058】 「外消旋物(racemate)」係指鏡像異構物之混合物。此混合物可包含等量或不等量的各鏡像異構物。

【0059】 「立體異構物(stereoisomer/stereoisomers)」係指一或多個立體中心之掌性有所不同的化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。若化合物具備一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵，則其等可以立體異構形式存在，並因而可生產為個別立體異構物或混合物。除非另有指明，此描述意欲包括個別立體異構物及混合物。用於判定立體化學之方法及用於分離立體異構物之方法在所屬技術領域中係熟知的（參見例如第4章，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th ed., J.March, John Wiley & Sons, New York, 1992）。

【0060】 「對象(subject)」或「患者(patient)」意欲描述人類或脊椎動物，包括狗、貓、口袋寵物、犰、馬、牛、豬、綿羊、山羊、大象、長頸鹿、雞、獅、猴、貓頭鷹、大鼠、松鼠、蜂猴屬(slender loris)、及小鼠。「口袋寵物(pocket pet)」係指能夠裝入寬大衣服口袋的一組脊椎動物，諸如例如倉鼠、絨鼠、雪貂、大鼠、天竺鼠、沙鼠、兔、及蜜袋鼯鼠。

【0061】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者一般理解的意義相同。化學基團前面或末端之破折號係為了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。透過結構中之線繪製之波浪線指示基團之附接點。虛線表示可選的鍵。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫順序或

其附接至分子其餘部分之點非指示或暗示方向性。例如，基團「$-SO_2CH_2-$」等同於「$-CH_2SO_2-$」，且兩者皆可以任一方向連接。同樣地，「芳基烷基(arylalky)」例如可在基團之芳基或烷基部分附接至分子之其餘部分。諸如「$C_u$-$C_v$」或「($C_u$-$C_v$)」之前綴指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「$C_{1-6}$烷基」及「$C_1$-$C_6$烷基」皆指示烷基具有1至6個碳原子。

【0062】　除非另有說明，式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物之碳原子意欲具有四價。若在一些化學結構表示方式中，碳原子未附接有足夠數目的變項以產生四價，則提供四價所需之其餘碳取代基應假定為氫。

【0063】　「治療(treatment/treating)」係用於獲得包括臨床結果之有益或所欲結果之方法。有益或所欲臨床結果可包括下列中之一或多者：(a)抑制疾病或病況（例如，降低起因於疾病或病況之一或多個症狀、及/或縮小疾病或病況的程度）；(b)減緩或阻止與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展（例如，使疾病或病況穩定、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展、及/或預防或延遲疾病或病況之擴散（例如，轉移））；及/或(c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消退（例如，改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或總體緩解、增強另一藥物之效應、延遲疾病之進展、提高生活品質、及/或延長存活期。

【0064】　如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係本文所揭示之化合物存在於本文所述之配方中的量，該量係在待治療對象之呼吸道及肺的分泌物及組織中、或替代地在血流中提供所欲水平的藥物所需的，以在藉由所選投予途徑投予此配方時，給予預期的生理反應或所欲的生物效應。確切的量將取決於數個因素，例如具體的本文所揭示

之化合物、配方之具體活性、所採用之遞送裝置、配方之物理特性、其預期用途、以及對象考量，諸如疾病狀態之嚴重性、對象配合度等，且可由所屬技術領域中具有通常知識者基於本文所提供之資訊輕易判定。用語「治療有效量」或「有效量(effective amount)」亦意指消除或減少對象之病毒負荷及/或病毒貯庫的量。

【0065】 「投予」係指口服投予、作為栓劑投予、局部接觸、腸胃外、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內、或皮下投予、鞘內投予、或植入緩釋裝置（例如微型滲透壓幫浦）至對象。投予可根據指定投予頻率、投予劑量、及其他因素之時程來進行。

【0066】 如本文中所使用，「共投予(co-administration)」係指在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後，投予單位劑量的本文所揭示之化合物，例如在投予一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘、或數小時內投予本文所揭示之化合物。例如，在一些實施例中，先投予單位劑量的本揭露之化合物，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本揭露之化合物。在一些實施例中，先投予單位劑量的本揭露之化合物，接著在數小時（例如，1至12小時）期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（例如，1至12小時）期間之後，投予單位劑量的本揭露之化合物。本文所揭示之化合物與一或多種額外治療劑之共投予通常係指同時或依序投予本文所揭示之化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量的各藥劑存在於患者體內。

【0067】 「對象(subject)」係指諸如哺乳動物之動物，包括但不限於靈長動物（例如，人類）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、及類似者。在一些實施例中，對象係人類。

【0068】 「疾病(disease)」或「病況(condition)」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組成物、或方法來治療的狀態或患者或對象健康狀態。疾病可係自體免疫、發炎性、癌症、傳染性（例如病毒感染）、代謝、發育、心血管、肝臟、腸、內分泌、神經、或其他疾病。在一些實施例中，疾病係癌症（例如肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、子宮頸癌、肝癌、腎癌、皮膚癌（例如Merkel氏細胞癌）、睪丸癌、白血病、淋巴瘤、頭頸癌、結直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、黑色素瘤、乳癌、神經母細胞瘤）。

【0069】 「癌症(cancer)」係指在哺乳動物中發現之所有類型的癌症、贅瘤(neoplasm)、或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、神經內分泌腫瘤、癌(carcinoma)、及肉瘤。可用本文提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦腫瘤、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌（例如三陰性、ER陽性、ER陰性、化療抗性、Herceptin抗性、HER2陽性、阿黴素(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、導管癌、小葉癌、原發性、轉移性）、卵巢癌、胰腺癌、肝癌（例如肝細胞癌）、肺癌（例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤）、多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、前列腺癌、去勢抵抗性前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、肺癌、鱗狀細胞癌（例如頭、頸或食管）、結直腸癌、白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

【0070】 額外實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、食道癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌、或髓母細胞瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病灶、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、惡性高血鈣症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、胰臟內分泌或外分泌贅瘤、甲狀腺髓質癌(medullary thyroid cancer)、甲狀腺髓質癌(medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、結腸直腸癌、乳突狀甲狀腺癌、肝細胞癌、乳頭柏哲氏病(Paget's Disease)、葉狀瘤、小葉癌、管癌、胰腺星狀細胞癌、肝臟星狀細胞癌、或前列腺癌。

【0071】 「白血病(leukemia)」泛指造血器官之進行性惡性疾病，且通常以血液及骨髓中白血球及其前驅物之扭曲增生及發育為特徵。白血病通常在臨床上基於以下進行分類：(1)疾病之持續時間及特徵-急性或慢性；(2)所涉及之細胞類型；骨髓樣（骨髓性）、淋巴樣（淋巴源性）、或單核球性；及(3)血液中異常細胞數目之增加或不增加-白血病或非白血病（白血球缺乏性）。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物、或方法治療之例示性白血病包括例如急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髓細胞性白血病、成人T細胞白血病、非白血病性白血病(aleukemic leukemia)、白血球性白血病(leukocythemic leukemia)、嗜鹼性球白血病、胚細胞白血病、牛白血病、慢性骨髓性白血病、皮膚白血病、胚胎性白血病、嗜酸性球白血病、葛氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、血母細胞性白血病(hemoblastic leukemia)、血母

細胞性白血病(hemocytoblastic leukemia)、組織細胞白血病、幹細胞白血病、急性單核球白血病、白血球減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、淋巴源性白血病(lymphogenous leukemia)、淋巴樣白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小骨髓母細胞性白血病、單核球白血病、骨髓母細胞性白血病、骨髓性白血病、骨髓顆粒球性白血病、骨髓單核球白血病、Naegeli氏白血病、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血病、前骨髓細胞性白血病、Rieder氏細胞白血病、Schilling氏白血病、幹細胞白血病、白血球缺乏性白血病、或未分化細胞白血病。

【0072】 「肉瘤(sarcoma)」通常係指由類似胚胎結締組織之物質組成的腫瘤，且通常係由嵌入纖維狀或均質物質中之緊密排列的細胞構成。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物、或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑色素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、Abemethy氏肉瘤、脂肪肉瘤(adipose sarcoma)、脂肉瘤(liposarcoma)、肺泡狀軟組織肉瘤、釉質母細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠色瘤肉瘤(chloroma sarcoma)、絨毛膜癌、胚胎肉瘤、威爾姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、基質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、顆粒球性肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素沉著出血性肉瘤、B細胞之免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞之免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫佛氏細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞氏肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤、或毛細管擴張性肉瘤。

【0073】 「黑色素瘤(melanoma)」被認為係意指由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統產生之腫瘤。可用本文提供之化合物、醫藥組成物、或方法治療之黑色素瘤包括例如肢端雀斑樣痣黑色素瘤、無黑色素性黑色素瘤、良性幼年性黑色素瘤、克勞德曼黑色素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑色素瘤、哈帕二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、幼年性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、惡性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、甲下黑色素瘤、或淺表擴散性黑色素瘤。

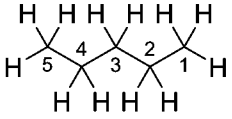
【0074】 「癌(carcinoma)」係指由傾向於浸潤周圍組織並引起轉移之上皮細胞組成的惡性新生長。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物、或方法治療之例示性癌包括例如甲狀腺髓質癌、家族性甲狀腺髓質癌、腺泡癌(acinar carcinoma)、腺泡癌(acinous carcinoma)、腺囊癌、腺樣囊性癌、腺瘤性癌、腎上腺皮質癌、肺泡癌、肺泡細胞癌、基底細胞癌(basal cell carcinoma)、基底細胞癌(carcinoma basocellulare)、基底樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌、支氣管癌、腦狀癌、膽管細胞癌、絨毛膜癌、膠狀癌、粉刺癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、皮膚癌、柱狀癌、柱狀細胞癌、管癌(duct carcinoma)、管癌(ductal carcinoma)、硬癌(carcinoma durum)、胚胎性癌、腦樣癌(encephaloid carcinoma)、表皮樣癌、腺狀上皮癌、外植癌(exophytic carcinoma)、潰瘍性癌、纖維癌、膠樣癌(gelatiniforni carcinoma)、膠質癌(gelatinous carcinoma)、巨細胞癌(giant cell carcinoma)、巨細胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、顆粒細胞癌、毛基質癌(hair-matrix carcinoma)、血樣癌、肝細胞癌、何氏細胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻質狀癌、腎上腺樣癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、Krompecher氏癌、Kulchitzky細胞癌、大細胞癌、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤癌、小葉癌、淋巴上皮癌、

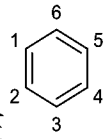
髓質癌(carcinoma medullare)、髓質癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、軟癌、黏液癌(mucinous carcinoma)、黏液癌(carcinoma muciparum)、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏膜癌(carcinoma mucosum)、黏膜癌(mucous carcinoma)、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、乳突狀癌、門脈周癌、未侵襲癌、棘細胞癌、糜爛性癌(pultaceous carcinoma)、腎臟腎細胞癌、儲備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌(scirrhous carcinoma)、陰囊癌、印戒細胞癌、單純癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭狀細胞癌、髓狀癌、鱗狀癌、鱗狀細胞癌、繩捆癌(string carcinoma)、毛細管擴張癌(carcinoma telangiectaticum)、毛細管擴張癌(carcinoma telangiectodes)、移行細胞癌、塊狀癌、管狀癌、結節性癌、疣狀癌、或絨毛狀癌。

【0075】 「轉移(metastasis)」、「轉移性(metastatic)」、及「轉移性癌症(metastatic cancer)」可互換使用，且係指增生性疾病或病症（例如癌症）自一個器官或另一不相鄰器官或身體部分之擴散。癌症在起源部位（例如乳房）發生，此部位稱為原發性腫瘤（例如原發性乳癌）。原發性腫瘤或起源部位中之一些癌細胞取得滲透及浸潤局部區域中之周圍正常組織的能力及/或滲透淋巴系統或血管系統之壁通過該系統循環至身體其他部位及組織的能力。由原發性腫瘤之癌細胞形成的繼發性臨床可偵測腫瘤稱為轉移性或繼發性腫瘤。當癌細胞轉移時，假設轉移性腫瘤及其細胞與原始腫瘤類似。因此，若肺癌轉移至乳房，則乳房部位之繼發性腫瘤係由異常肺細胞及非異常乳房細胞所組成。乳房中之繼發性腫瘤稱為轉移性肺癌。因此，詞組轉移性癌症係指其中對象具有或曾經具有原發性腫瘤且具有一或多種繼發性腫瘤之疾病。詞組非轉移性癌症或患有非轉移性癌症之對象係指其中對象具有原發性腫瘤但不具有一或多種繼發性腫瘤之疾病。例如，轉移性肺癌係指具有

原發性肺腫瘤或具有原發性肺腫瘤之病史且在第二位置或多個位置（例如在乳房中）具有一或多種繼發性腫瘤之對象的疾病。

【0076】　在與疾病（例如糖尿病、癌症（例如前列腺癌、腎癌、轉移性癌症、黑色素瘤、去勢抗性前列腺癌、乳癌、三陰性乳癌、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、肺癌、鱗狀細胞癌（例如頭部、頸部、或食道）、結腸直腸癌、白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、或多發性骨髓瘤））相關之物質或物質活性或功能的背景下，「相關(associated)」或「與…相關(associated with)」意指該疾病（例如肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、子宮頸癌、肝癌、腎癌、皮膚癌（例如Merkel氏細胞癌）、睪丸癌、白血病、淋巴瘤、頭頸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、黑色素瘤、乳癌、神經母細胞瘤）係（全部或部分）由該物質或物質活性或功能造成，或該疾病之症狀係（全部或部分）由該物質或物質活性或功能造成。

【0077】　如本文中所使用，用語「相鄰碳(adjacent carbons)」係指彼此直接附接之連續碳原子。例如，在 

中，$C_1$及$C_2$係相鄰碳，$C_2$及$C_3$係相鄰碳，$C_3$及$C_4$係相鄰碳，且$C_4$及$C_5$係相鄰碳。同樣地，在 

中，$C_1$及$C_2$係相鄰碳，$C_2$及$C_3$係相鄰碳，$C_3$及$C_4$係相鄰碳，且$C_4$及$C_5$係相鄰碳，$C_5$及$C_6$係相鄰碳且$C_6$及$C_1$係相鄰碳。

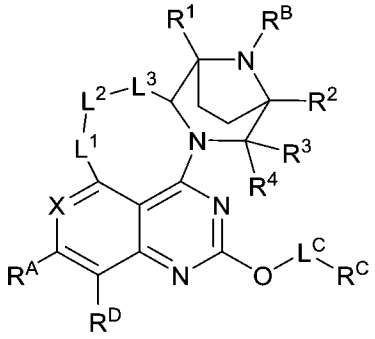
【0078】　如本文中所使用，「溶劑合物(solvate)」係指溶劑與化合物之交互作用的結果。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

【0079】　如本文中所使用，「前藥(prodrug)」係指在投予至人體後，根據某種化學或酶途徑轉化為母體藥物的藥物之衍生物。

【0080】 如本文中所使用，「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括但不限於任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、及其組合。醫藥上可接受之載劑及醫藥上可接受之賦形劑於醫藥活性物質之使用係所屬技術領域中熟知的。除非任何習知介質或劑與活性成分不相容，否則設想到其於治療配方中之使用。亦可將補充活性成分併入配方中。（多種）載劑必須是「可接受的」，其意義是與配方之其他成分相容且對其接受者無害。

## III. 化合物

【0081】 除其他外，本文揭示式I、I-A、II、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物。在一些實施例中，本揭露提供一種式I之化合物：




式I、

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$L^1$係O、S、或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

替代地，$L^2$係O或S，且$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{3a}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2b}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、-

$OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-(C_0-C_3$烷基$)-SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3-C_8$環烷基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_3-C_8$環烷基$)$、3至14員雜環基、$-(C_1-C_6$烷基$)-($3至14員雜環基$)$、$C_6-C_{14}$芳基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_6-C_{14}$芳基$)$、5至14員雜芳基、或$-(C_1-C_6$烷基$)-($5至14員雜芳基$)$，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1-C_{10}$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、或$C_3-C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3-C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1-C_{10}$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、或$C_3-C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1-C_6$烷氧基、$C_1-C_6$羥烷基、$C_2-C_6$烷氧基烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$C_1-C_6$鹵烷氧基、$C_1-C_6$鹵烷硫基、$C_3-C_8$環烷基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_6-C_{10}$芳基$)$、鹵基、-CN、-OH、或$-N(R^{A4a})(R^{A4b})$；

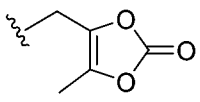
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1-C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3-C_{10}$環烷基、$C_6-C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、$-C(O)R^{B1}$、或$-C(O)OR^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$(C_1-C_6$烷基$)-OC(O)R^{B3}$、$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或

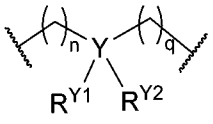


其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或



Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-$NH_2$、-$NHR^{C1}$、-$N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14

員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、3、或4個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、$-C(O)R^{C3a}$、$-C(O)OR^{C3a}$、$-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、$-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、$=CH_2$、$=CF_2$、側氧基、$-OR^{C3a}$、$-SR^{C3a}$、$-N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、$-C(O)OR^{C3a1}$、$-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、$-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-OR^{C3a1}$、$-SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環

基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

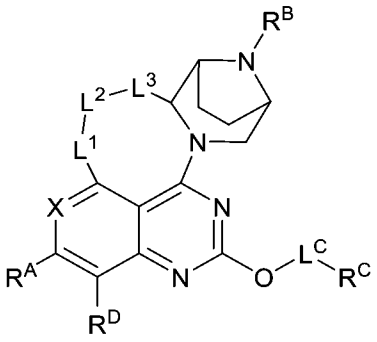
$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自獨立地係H或甲基。在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$中之一或二者係甲基。在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物，其中$R^1$及$R^2$係甲基。在一些實施例中，本揭露提供式I之化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自係H。

【0082】　在一些實施例中，本揭露提供一種式I-A之化合物：




式I-A，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$L^1$係O、S、或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

替代地，$L^2$係O或S，且$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{3a}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2b}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、-

$S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-(C_0-C_3$烷基$)-SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3-C_8$環烷基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_3-C_8$環烷基$)$、3至14員雜環基、$-(C_1-C_6$烷基$)-($3至14員雜環基$)$、$C_6-C_{14}$芳基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_6-C_{14}$芳基$)$、5至14員雜芳基、或$-(C_1-C_6$烷基$)-($5至14員雜芳基$)$，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1-C_{10}$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、或$C_3-C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3-C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1-C_{10}$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、或$C_3-C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1-C_6$烷氧基、$C_1-C_6$羥烷基、$C_2-C_6$烷氧基烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$C_1-C_6$鹵烷氧基、$C_1-C_6$鹵烷硫基、$C_3-C_8$環烷基、$-(C_1-C_6$烷基$)-(C_6-C_{10}$芳基$)$、鹵基、-CN、-OH、或$-N(R^{A4a})(R^{A4b})$；

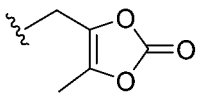
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1-C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3-C_{10}$環烷基、$C_6-C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、$-C(O)R^{B1}$、或$-C(O)OR^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1-C_6$烷基、$C_1-C_6$鹵烷基、$(C_1-C_6$烷基$)-OC(O)R^{B3}$、$C_3-C_8$環烷基、$C_6-C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或



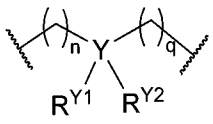
，

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或




；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-$NH_2$、-$NHR^{C1}$、-$N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、$-C(O)R^{C3a}$、$-C(O)OR^{C3a}$、$-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、$-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、$=CH_2$、$=CF_2$、側氧基、$-OR^{C3a}$、$-SR^{C3a}$、$-N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、$-C(O)OR^{C3a1}$、$-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、$-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-OR^{C3a1}$、$-SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基

-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

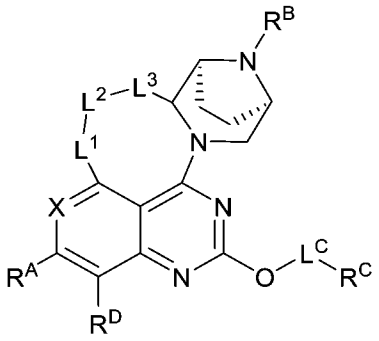
替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

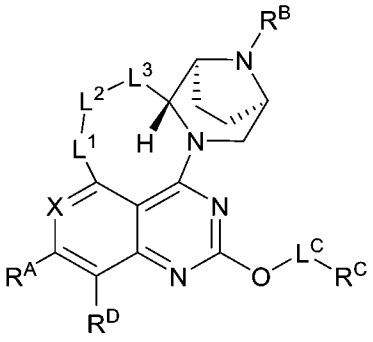
各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

【0083】 在一些實施例中，本揭露提供式I或I-A之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-1)之結構：



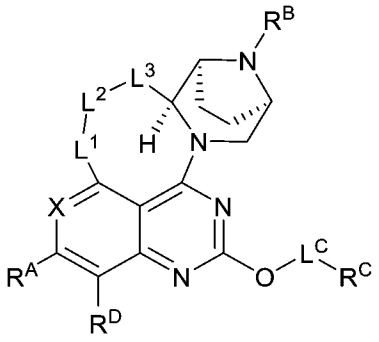
(I-1)。

【0084】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、或I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-2)之結構：



(I-2)。

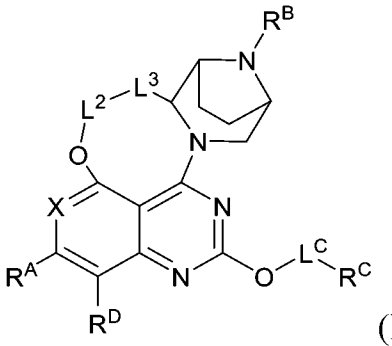
【0085】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、或I-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-3)之結構：



(I-3)。

【0086】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係N。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係$(CH_2)_mCN$，且m係0、1、2、或3。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係$CH_2CN$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係鹵基。

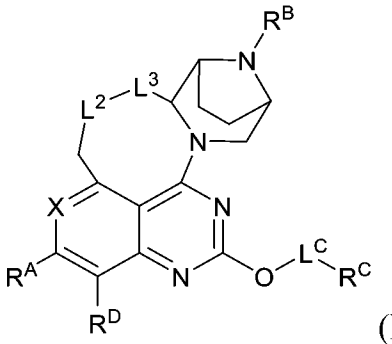
【0087】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係O。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ia)之結構：



(Ia)。

【0088】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CHR^{1b}$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH_2$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH(CH_3)$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、或鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係$C_1$-$C_3$烷基或鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H或甲基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係甲基。

【0089】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、或I-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib)之結構：

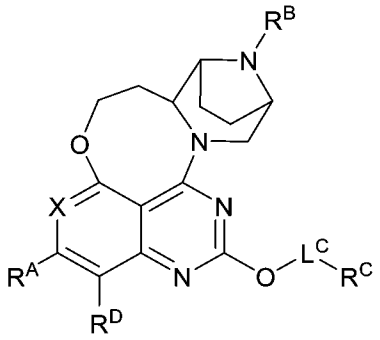


(Ib)。

【0090】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、或$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^2$係$CHR^{2b}$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H或$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係甲基。

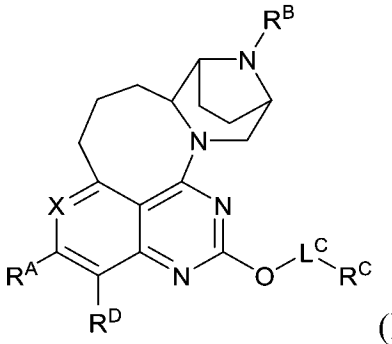
【0091】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^3$係$CR^{3a}R^{3b}$。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia)、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{3a}$及$R^{3b}$係H。

【0092】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ia-1)之結構：



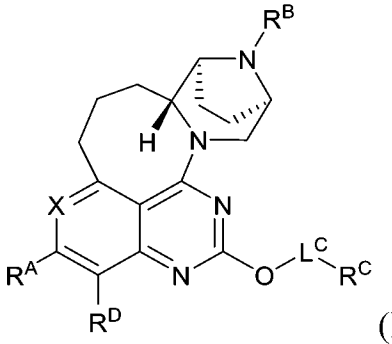
(Ia-1)。

【0093】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、或(Ib)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-1)之結構：



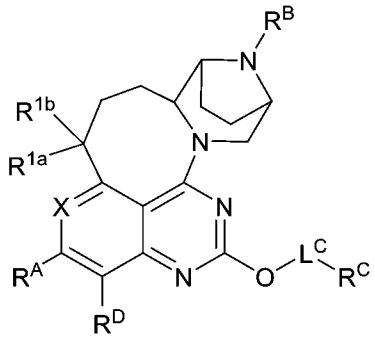
(Ib-1)。

【0094】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、Ib、或Ib-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-2)之結構：



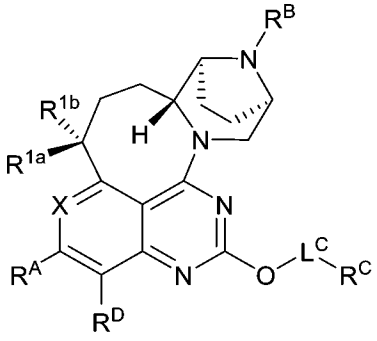
(Ib-2)。

【0095】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、Ib、或Ib-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-3)之結構：

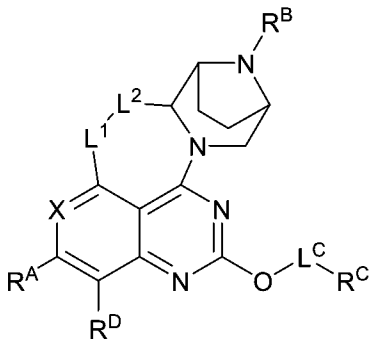


(Ib-3)。

【0096】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、I-1、I-2、I-3、Ib、或Ib-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-4)之結構：



【0097】 (Ib-4)。除其他外，本文揭示式II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物。在一些實施例中，本揭露提供一種式II之化合物：



式II，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$L^1$係O或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-(C_0$-$C_3$烷基$)-SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、$-(C_1$-$C_6$烷基$)-(C_3$-$C_8$環烷基)、3至14員雜環基、$-(C_1$-$C_6$烷基$)-$(3至14員雜環基)、$C_6$-$C_{14}$芳基、$-(C_1$-$C_6$烷基$)-(C_6$-$C_{14}$芳基)、5至14員雜芳基、或$-(C_1$-$C_6$烷基$)-$(5至14員雜芳基)，其中各烷基、烯

基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、-$OR^{A3a}$、-$SR^{A3a}$、-N($R^{A3a}$)($R^{A3b}$)、$C_3$-$C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、鹵基、-CN、-OH、或-N($R^{A4a}$)($R^{A4b}$)；

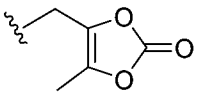
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1$-$C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、-C(O)$R^{B1}$、或-C(O)O$R^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-OC(O)$R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或

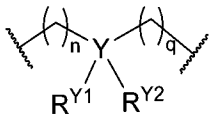

,

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或



；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$-NH_2$、$-NHR^{C1}$、$-N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-CN、-$C(O)R^{C3a}$、-$C(O)OR^{C3a}$、-$C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、-$OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、=$CH_2$、=$CF_2$、側氧基、-$OR^{C3a}$、-$SR^{C3a}$、-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、-$N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、-$C(O)OR^{C3a1}$、-$C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、-$OR^{C3a1}$、-$SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、

及烷基-雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

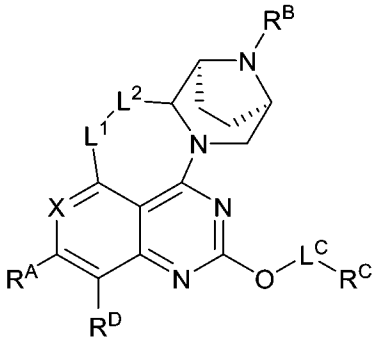
替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；及

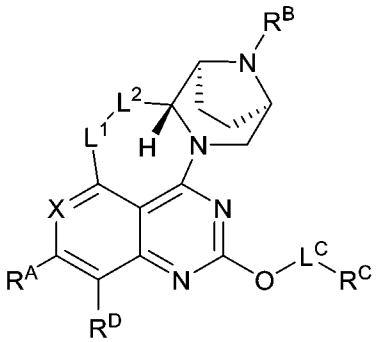
各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

【0098】 在一些實施例中，本揭露提供式II之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(II-1)之結構：



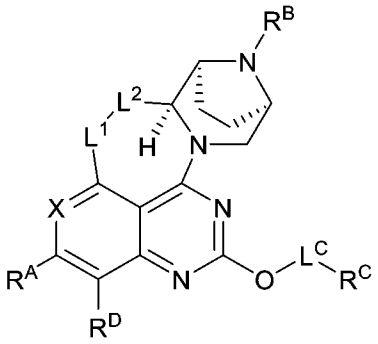
(II-1)。

【0099】 在一些實施例中，本揭露提供式II或II-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(II-2)之結構：



(II-2)。

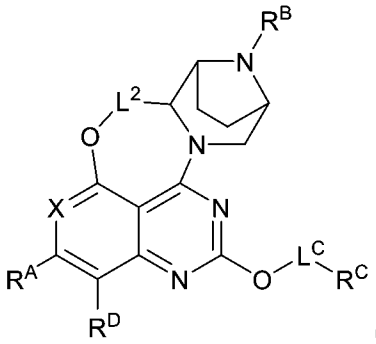
【0100】 在一些實施例中，本揭露提供式II或II-1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(II-3)之結構：



(II-3)。

【0101】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係N。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係$(CH_2)_mCN$，且m係0、1、2、或3。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係$CH_2CN$。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係$CR^x$，其中$R^x$係鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係C-Cl。

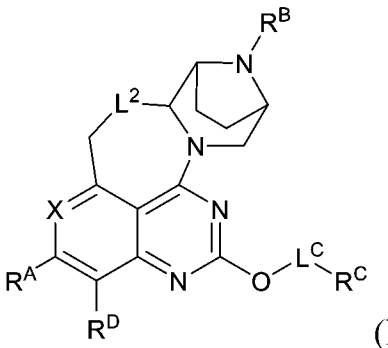
【0102】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係O。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa)之結構：



(IIa)。

【0103】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CHR^{1b}$。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH_2$。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH(CH_3)$。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、或鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係$C_1$-$C_3$烷基或鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係甲基。

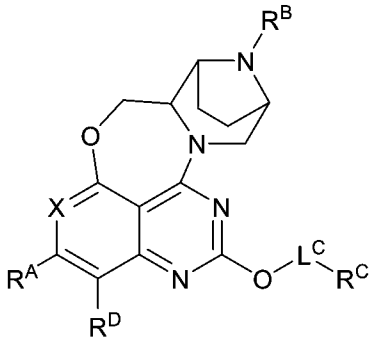
【0104】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、或II-3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb)之結構：



(IIb)。

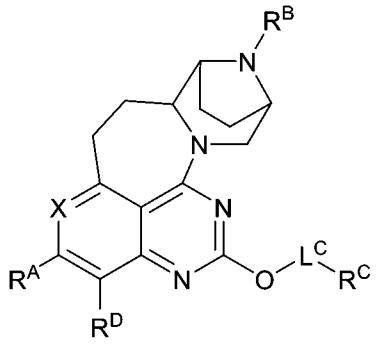
【0105】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、或$C_1$-$C_6$鹵烷基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^2$係$CHR^{2b}$。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H或$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係$C_1$-$C_3$烷基。在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係甲基。

【0106】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、或(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa-1)之結構：



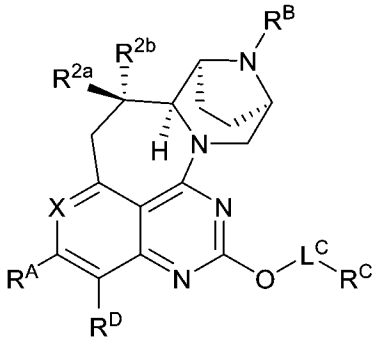
(IIa-1)。

【0107】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、或(IIb)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb-1)之結構：



(IIb-1)。

【0108】 在一些實施例中，本揭露提供式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、(IIb)、或(IIb-1)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb-2)之結構：



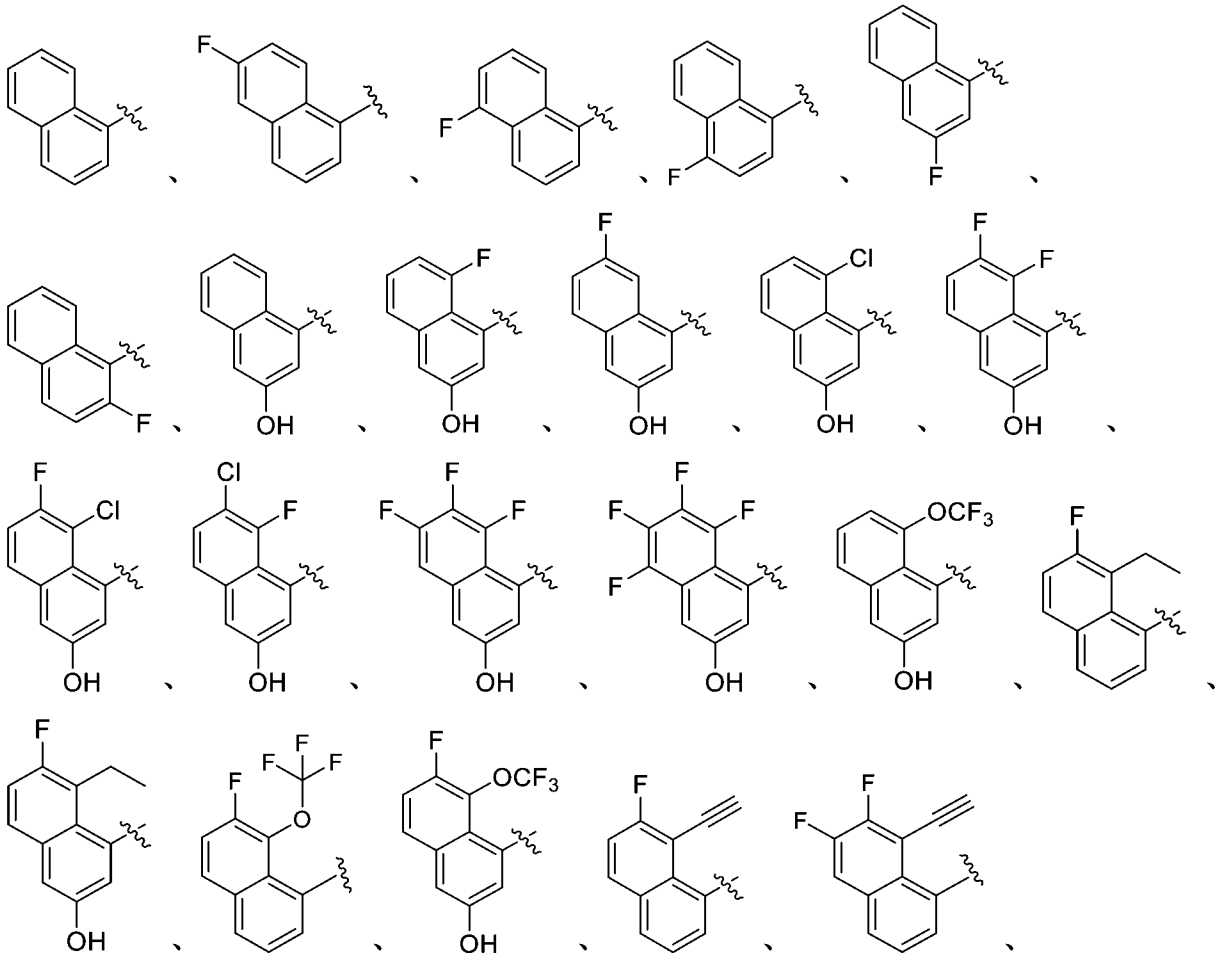
(IIb-2)。

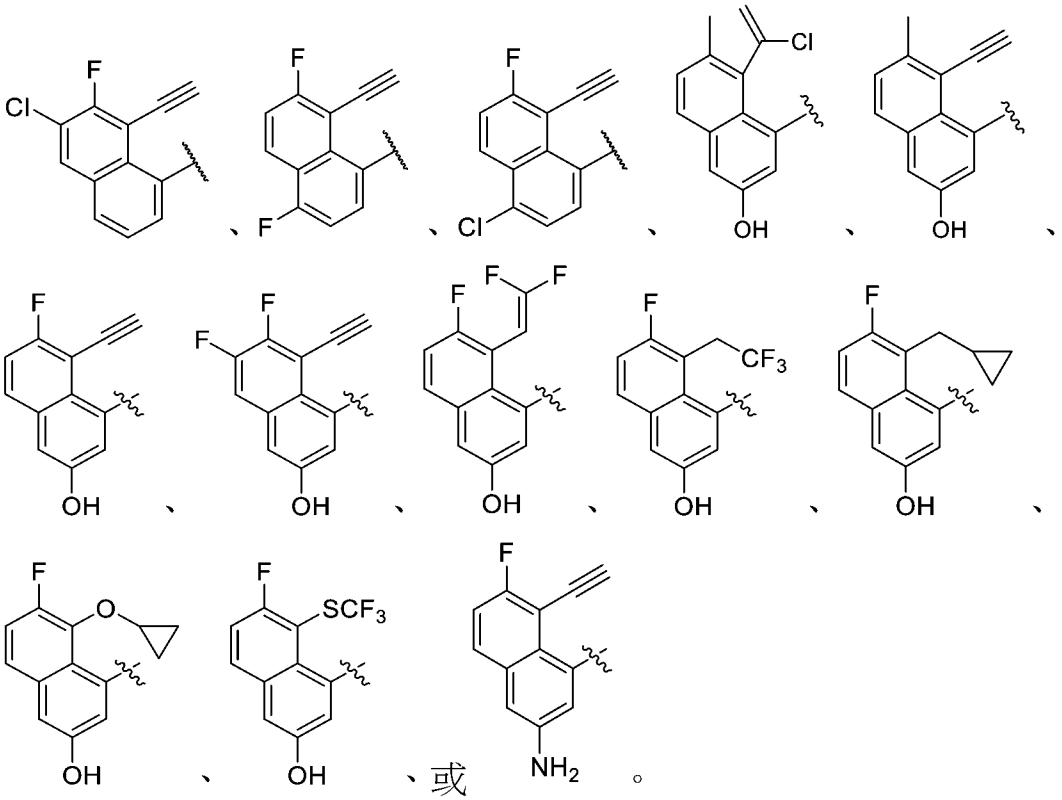
【0109】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代之苯基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代之萘基。

【0110】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各$R^{A2}$獨立地

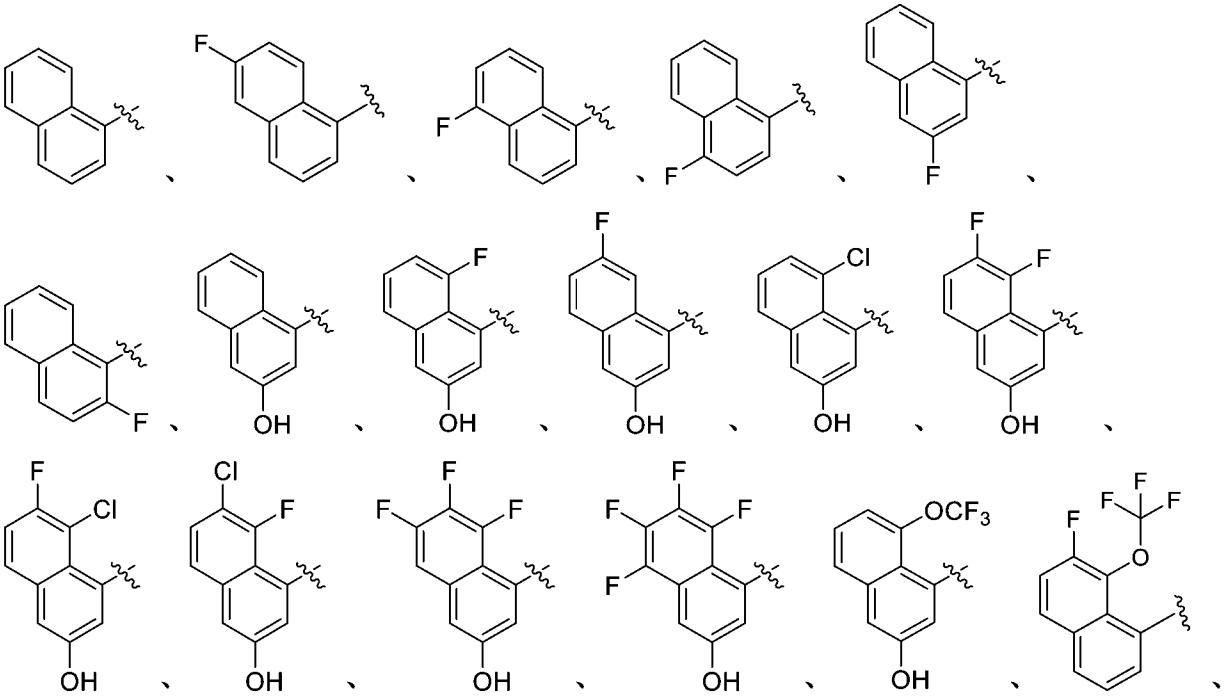
係$C_1$-$C_6$烷基、-OH、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-$OR^{A2a}$、-$SR^{A2a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中各烯基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代；各$R^{A2a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；且各$R^{A3}$獨立地係鹵基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各$R^{A2}$獨立地係Me、-OH、、-C(Cl)=$CH_2$、-CH=$CHF_2$、-C≡CH、F、Cl、-$CH_2CF_3$、-$OCF_3$、-O-環丙基、-$SCF_3$、或-$CH_2$-環丙基。

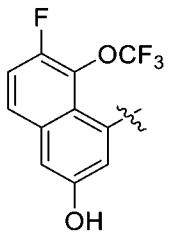
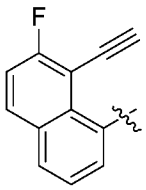
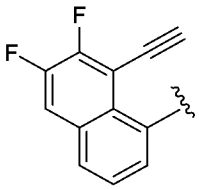
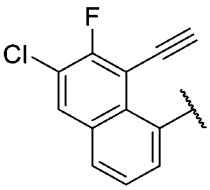
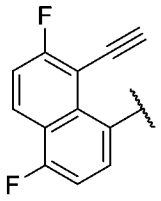
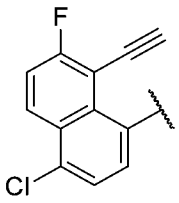
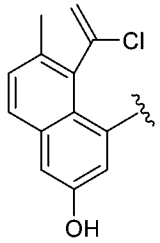
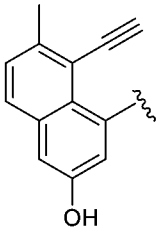
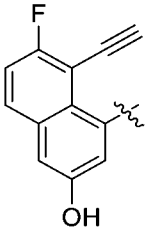
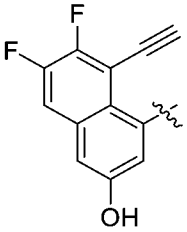
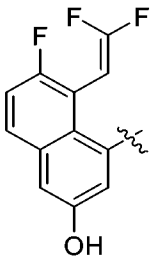
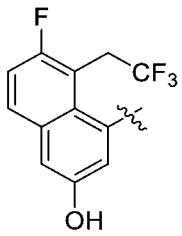
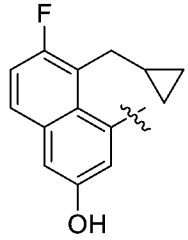
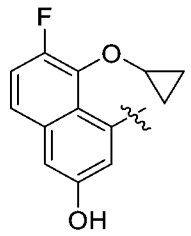
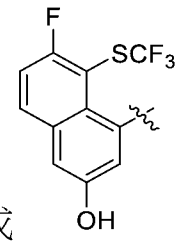
【0111】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



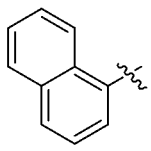
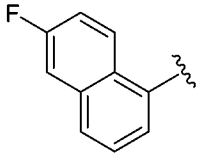
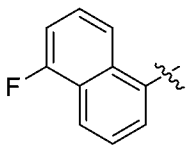
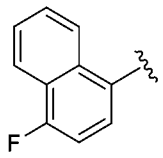
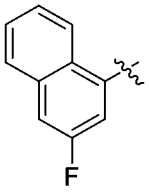
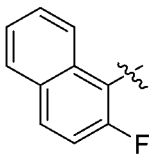
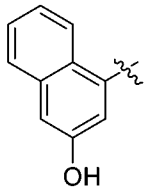
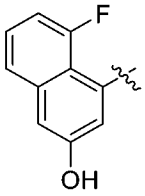
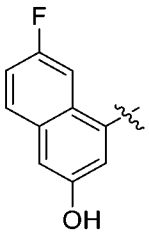
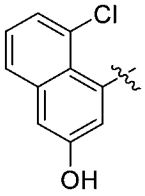
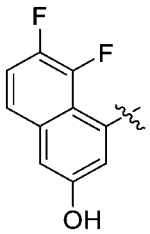
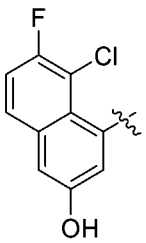
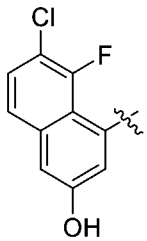
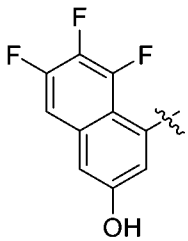
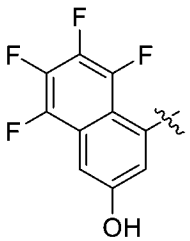
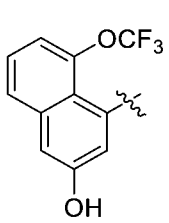
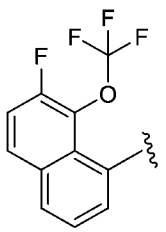


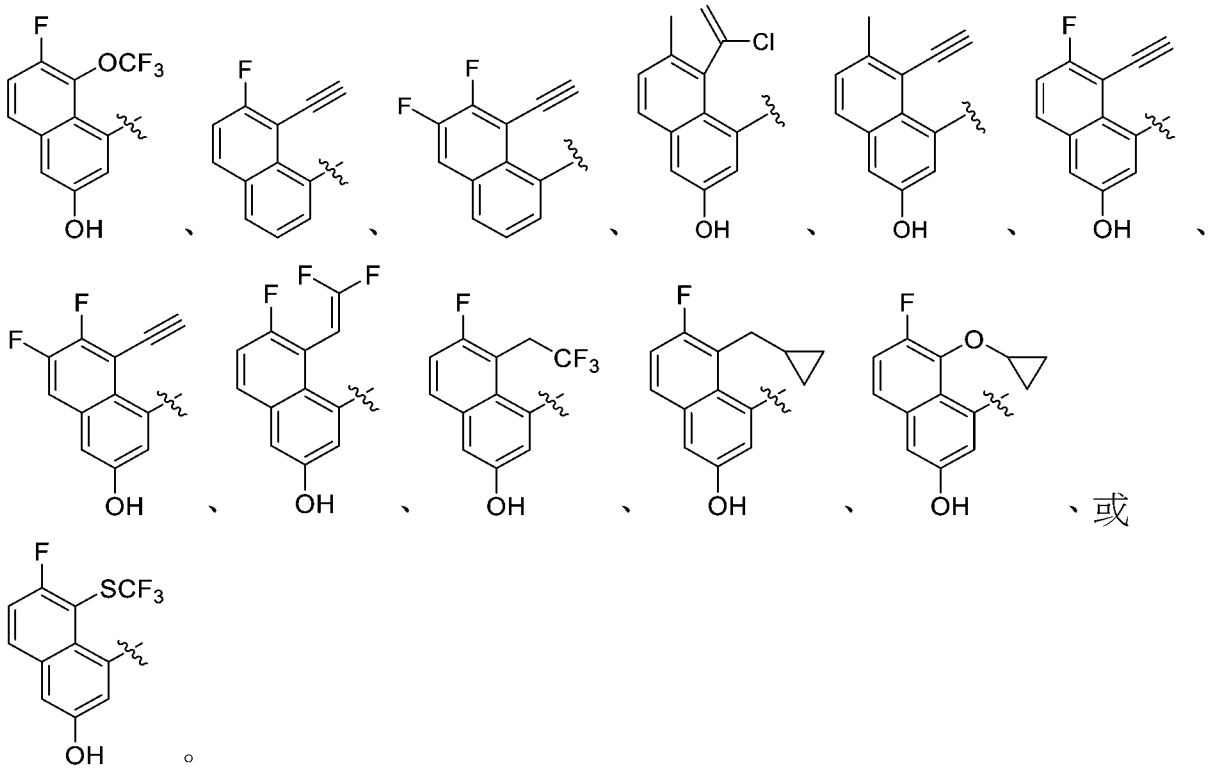
【0112】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



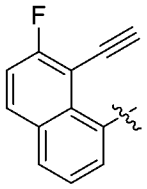

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、或 
。

【0113】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、




【0114】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係




。

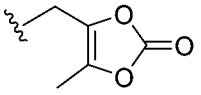
【0115】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^B$係H。

【0116】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^B$係-C(O)$R^{B1}$、或-C(O)O$R^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-OC(O)$R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或



，

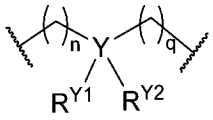
其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；及

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基。

【0117】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係鍵。

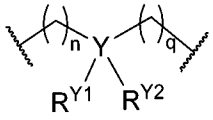
【0118】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係



；

Y係C或Si；n係0或1；q係0或1；$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；且$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基。

【0119】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係



；

Y係C或Si；n係0或1；q係0或1；$R^{Y1}$係H或Me；且$R^{Y2}$係H或Me；替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成環丙基。

【0120】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^C$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經1個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；及

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基，其中各芳基或雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【0121】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^C$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；

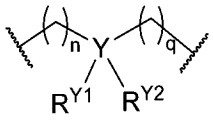
各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$=CH_2$、$-OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經1個$-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；及

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_6$-$C_{10}$芳基，其中各芳基經1個$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【0122】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係



；

Y係C；n係0；q係0；$R^{Y1}$係H；且$R^{Y2}$係H。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、

(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係-$CH_2$-。

【0123】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^C$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之8至14員雜環基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，

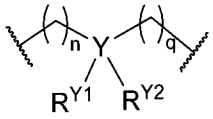
其中各烷基經1個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；及

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_6$-$C_{10}$芳基，其中各芳基經1個$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【0124】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係



；

Y係C或Si；n係1；q係1；$R^{Y1}$係Me；且$R^{Y2}$係Me；替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成環丙基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^C$係經

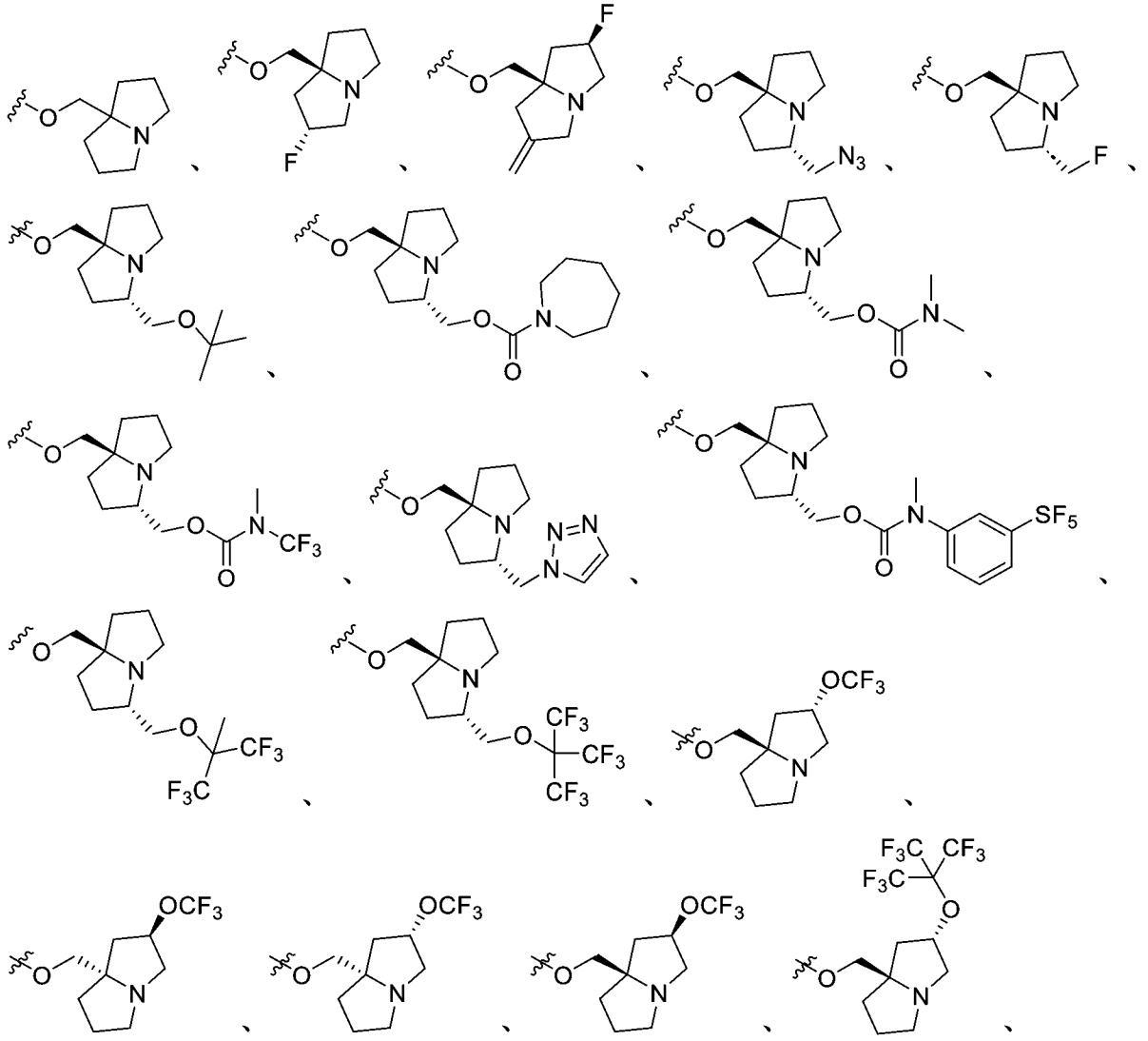
0、1、或2個$R^{C3}$取代之3至7員雜環基；且各$R^{C3}$獨立地係鹵基或$C_1$-$C_6$鹵烷基。

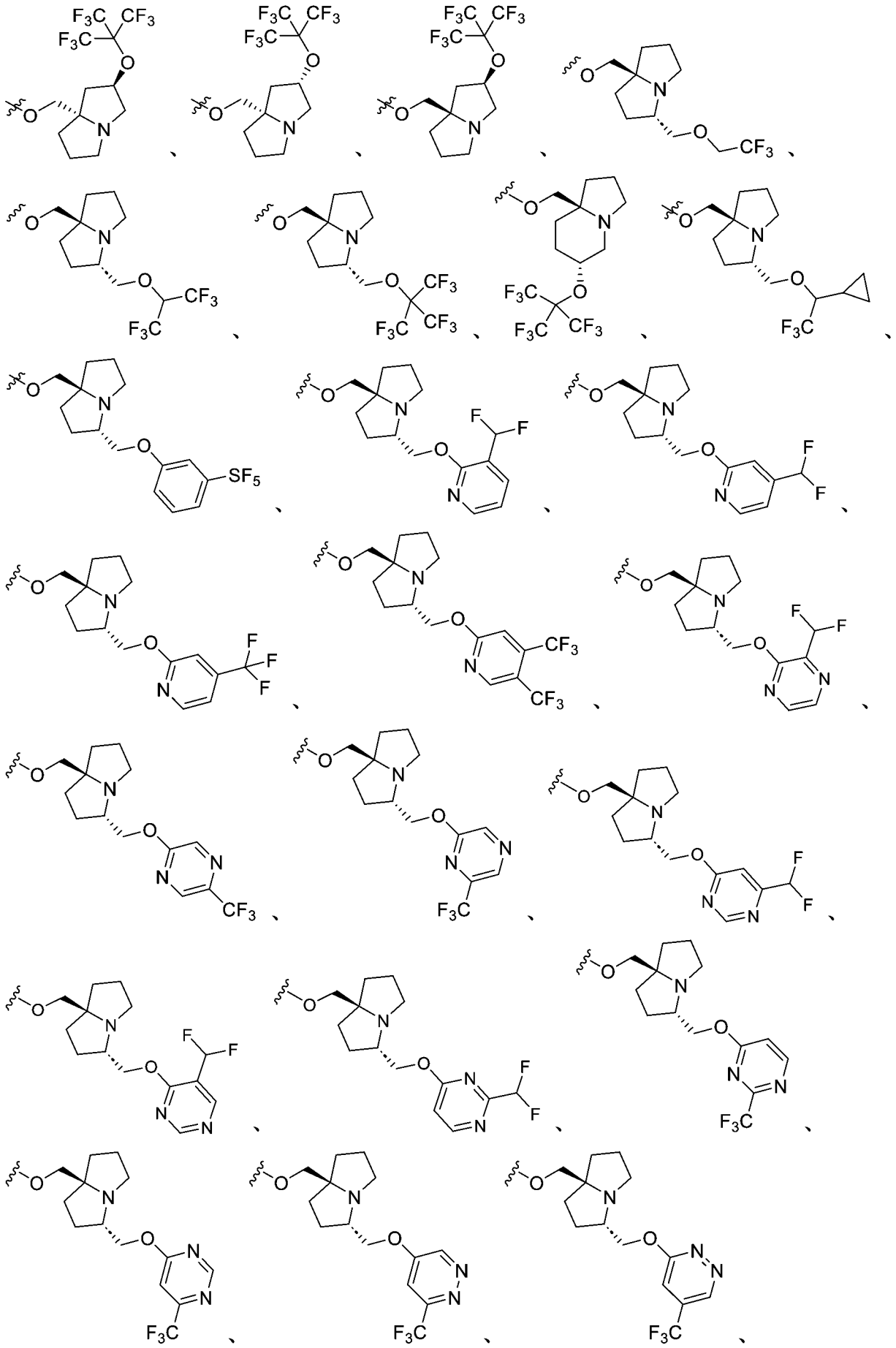
【0125】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H或甲基；$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$或F；且$R^{C3a1}$係經一個鹵基或$C_1$-$C_2$鹵烷基取代之5至6員雜芳基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H或甲基；且$R^{C3}$係F。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H或甲基；$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$；且$R^{C3a1}$係經一個$C_1$鹵烷基取代之6員雜芳基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係H或甲基；$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$；且$R^{C3a1}$係嗒咿、嘧啶、或吡咿，其中嗒咿、嘧啶、或吡咿經一個$CF_3$取代。

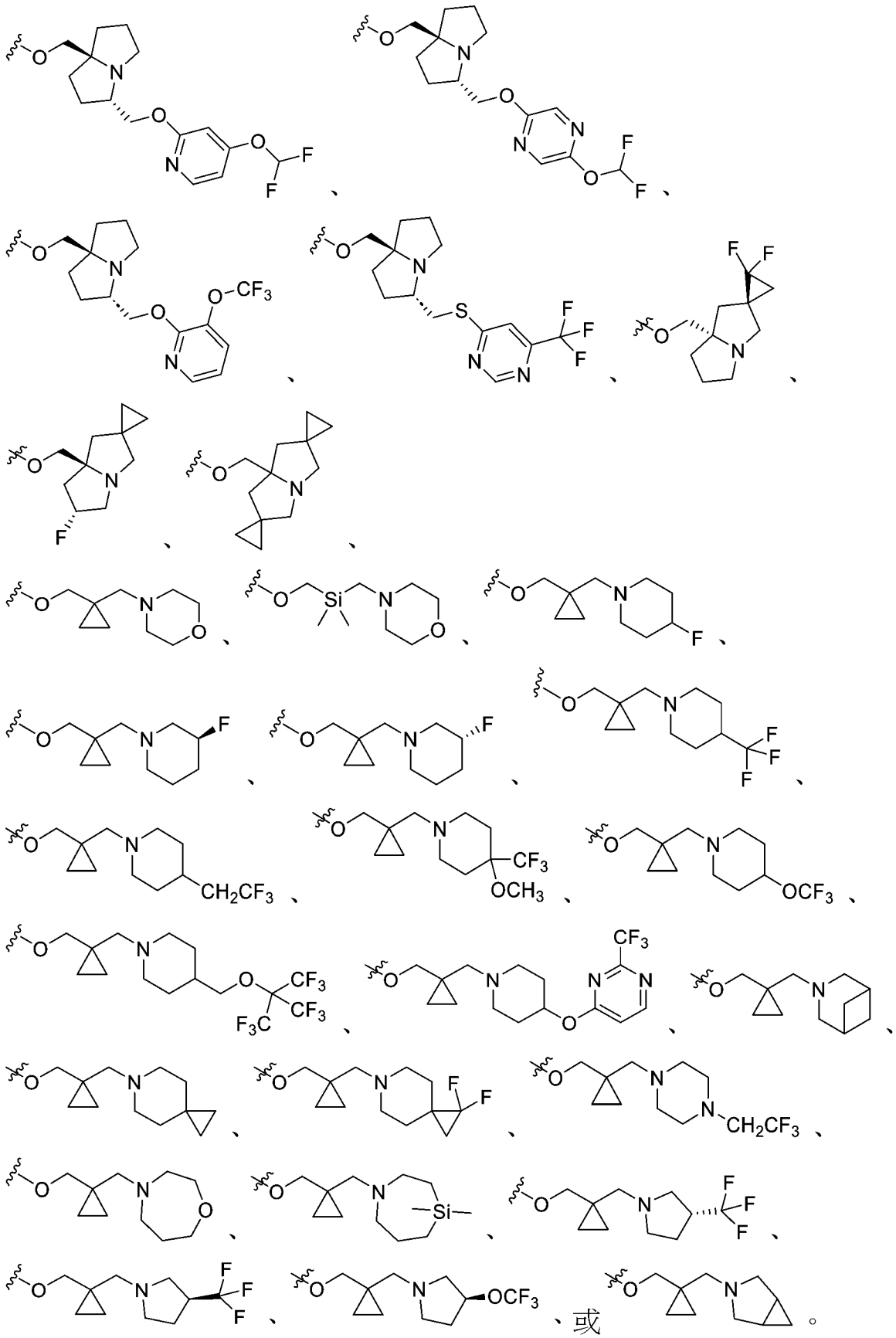
【0126】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係-$CH_2$-；$R^C$係經1個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；$R^{C3}$係經一個-$OR^{C3a1}$或-$SR^{C3a1}$取代之$C_1$-$C_6$烷基；且$R^{C3a1}$係經0、1、或2個$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$鹵烷氧基取代之5至10

員雜芳基。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係-$CH_2$-；$R^C$係經1個$R^{C3}$取代之4至8員雜環基；$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$；且$R^{C3a1}$係嘧啶，其中該嘧啶經1個三氟甲基取代。

【0127】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-O-$L^C$-$R^C$部份係

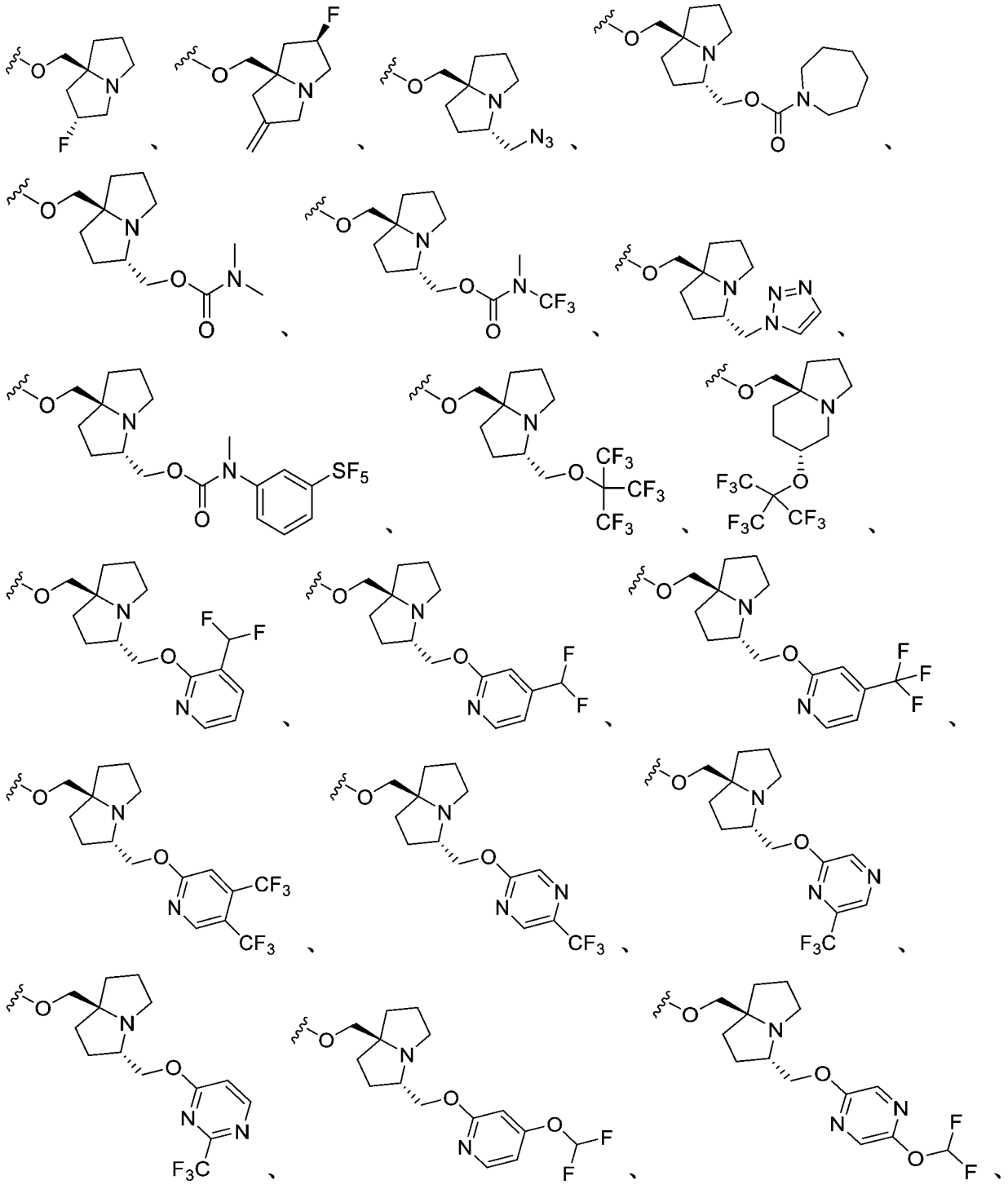


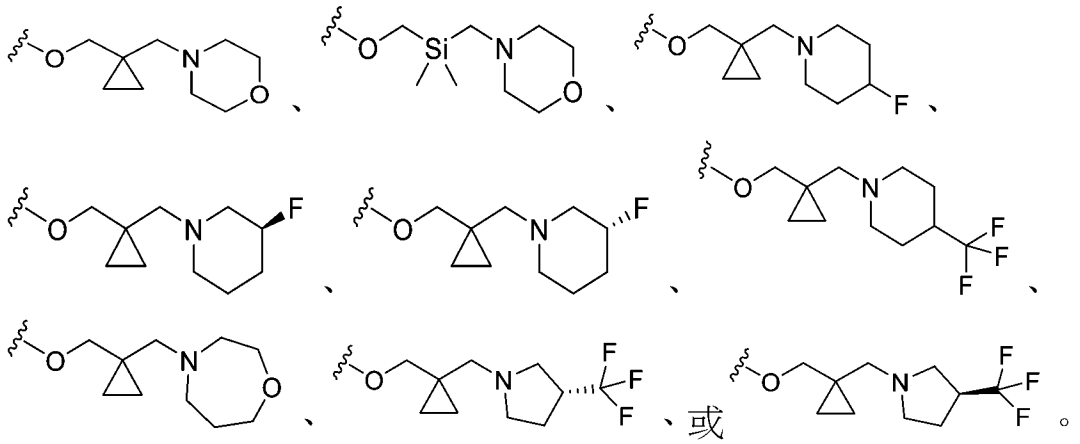




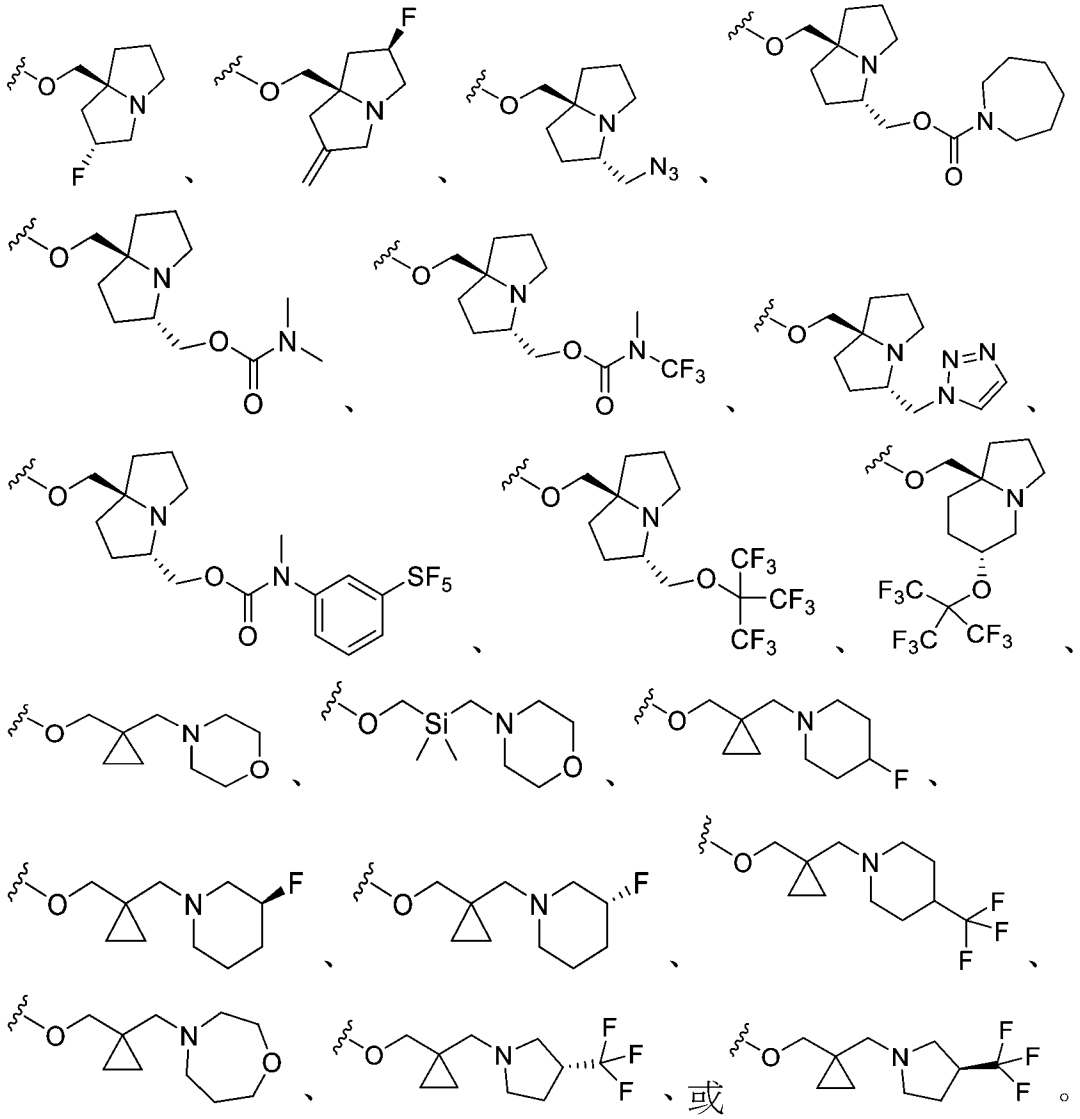
【0128】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、

(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-O-$L^C$-$R^C$部份係

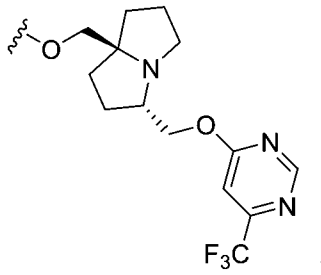
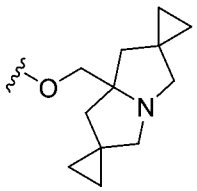
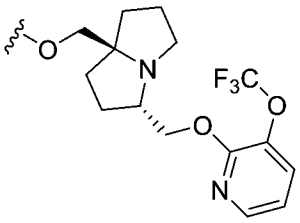
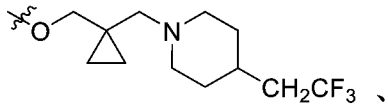
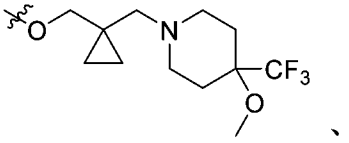
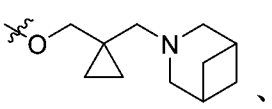
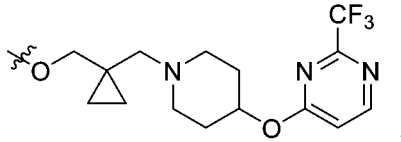
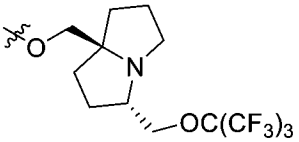
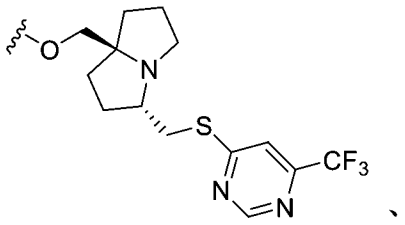
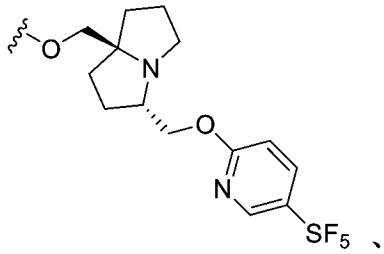
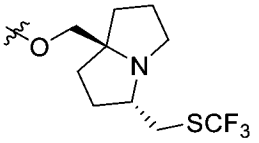
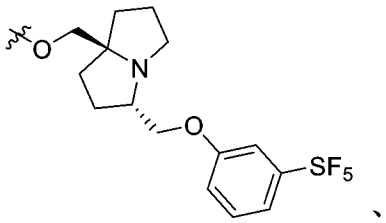
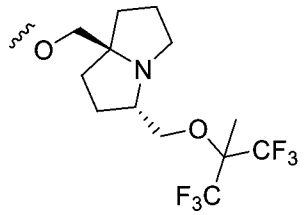
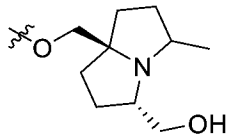
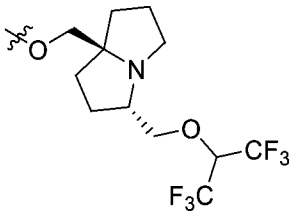
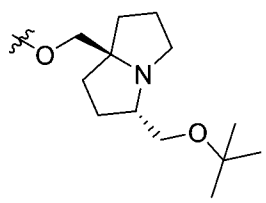
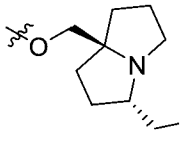
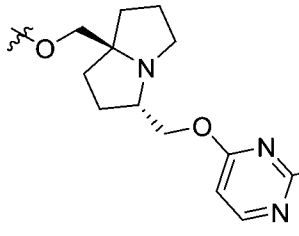




【0129】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-O-$L^C$-$R^C$部份係



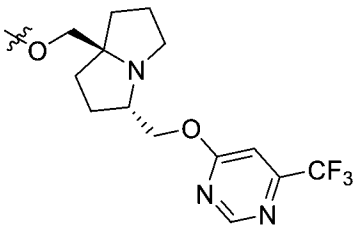
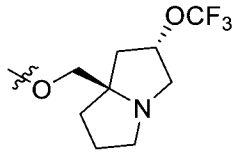
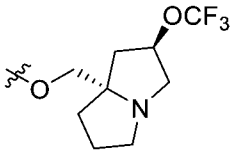
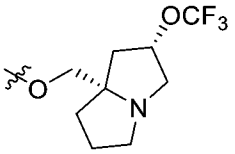
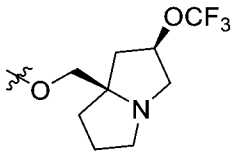
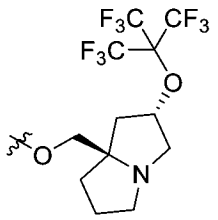
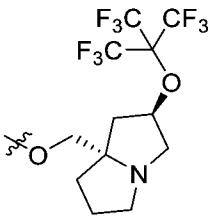
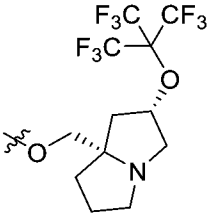
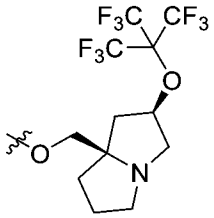
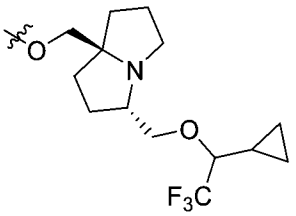
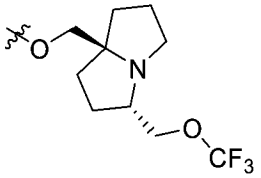
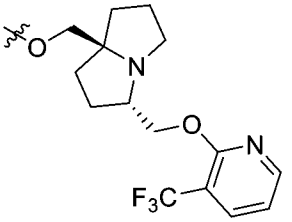
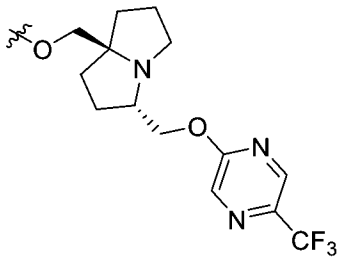
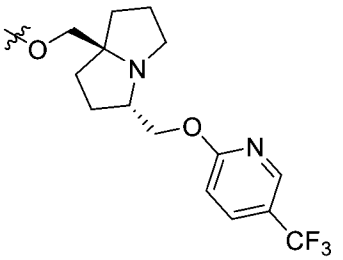
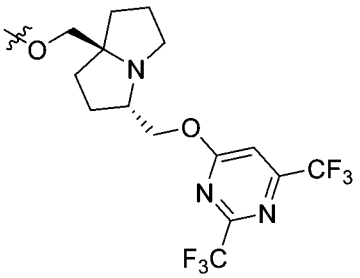
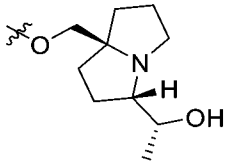
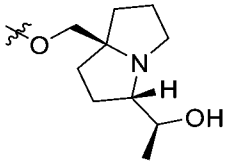
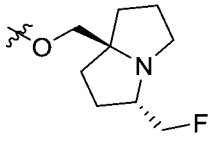
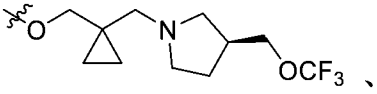
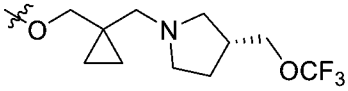
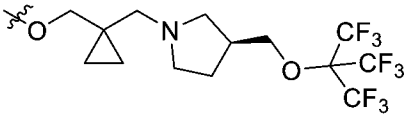
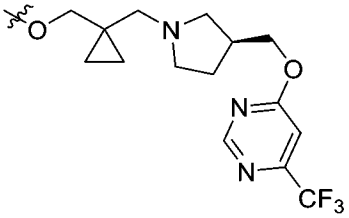
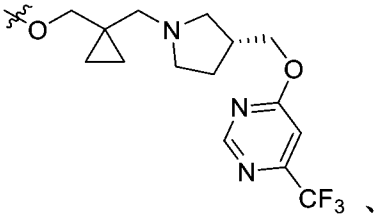
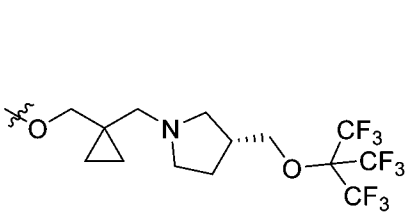
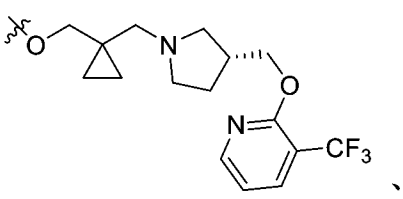
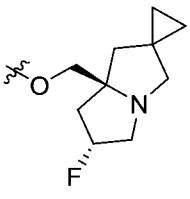
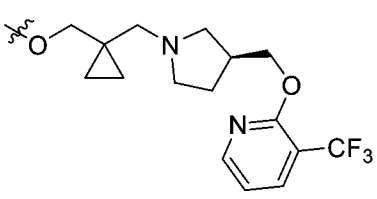
【0130】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-O-$L^C$-$R^C$部份係


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

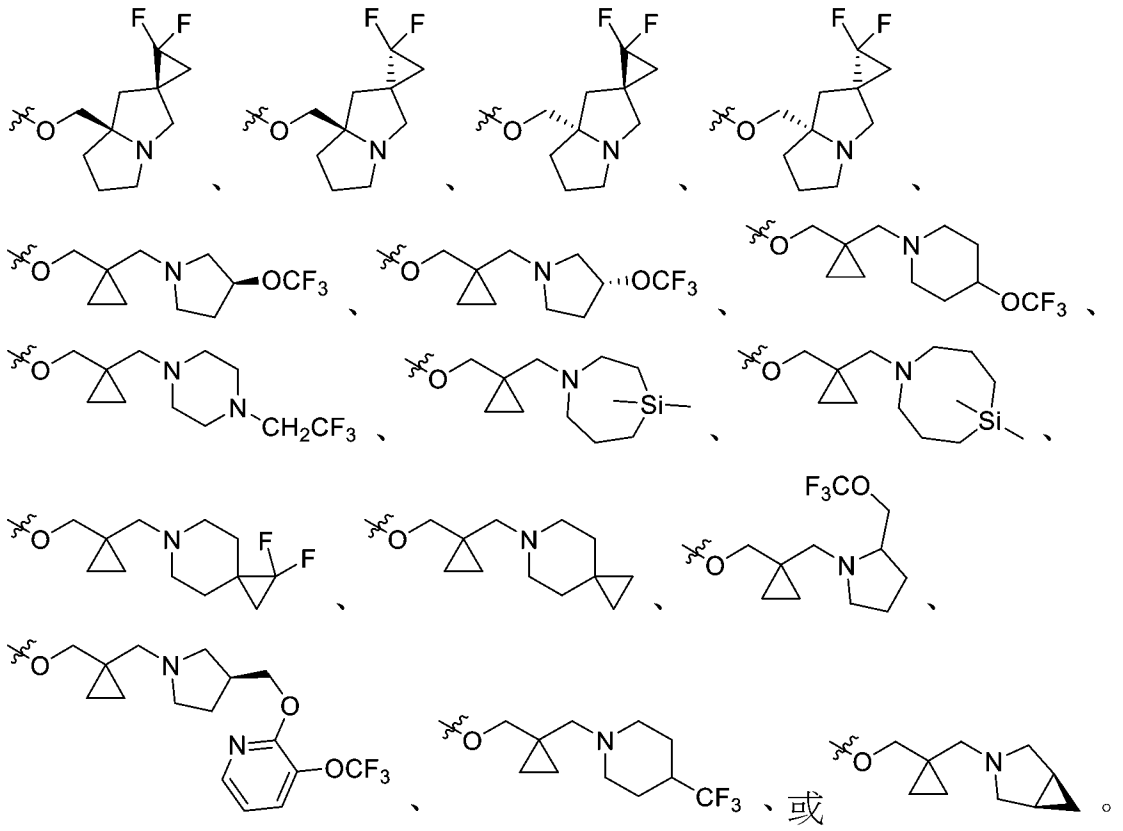
、

、

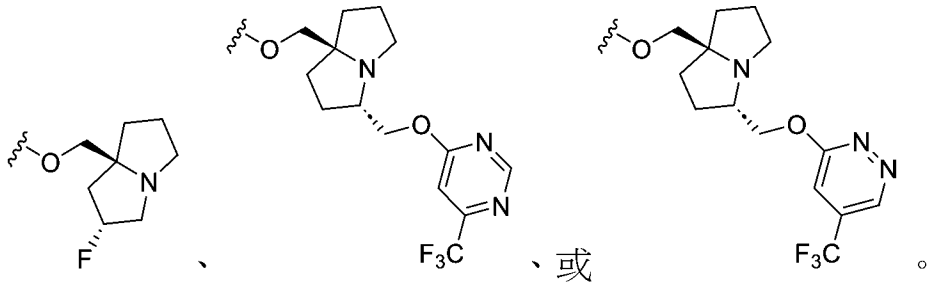
、

、

、



【0131】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-O-$L^C$-$R^C$部份係



【0132】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^D$係F或Cl。在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^D$係F。

【0133】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、或(I-3)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係鹵基；

$L^1$係O或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、或鹵基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$R^A$係萘基，其中$R^A$係經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_3$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基、

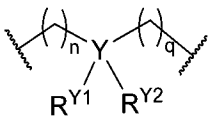
$C_1$-$C_6$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、及鹵烷基係經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基；

$R^B$係H；

$L^C$係鍵或



；

Y係C或Si；

n係0或1；

q係0或1；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_8$環烷基；

$R^C$係3至14員雜環基，其中各3至14員雜環基經0、1、2、3、或4個$R^{C3}$取代；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$=CH_2$、$-OR^{C3a}$，其中各烷基係經0、1、2、或3個-$OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-OR^{C3a1}$、$-SR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

$R^{C3a}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或5至10員雜芳基，其中該雜芳基係經1個$R^{C3a2}$取代；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基，其中該芳基或雜芳基係經1或2個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；及

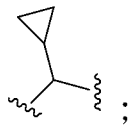
$R^D$係F。

【0134】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、或(I-3)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或C-Cl；

$L^1$係O、$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、CHF、或$CF_2$；

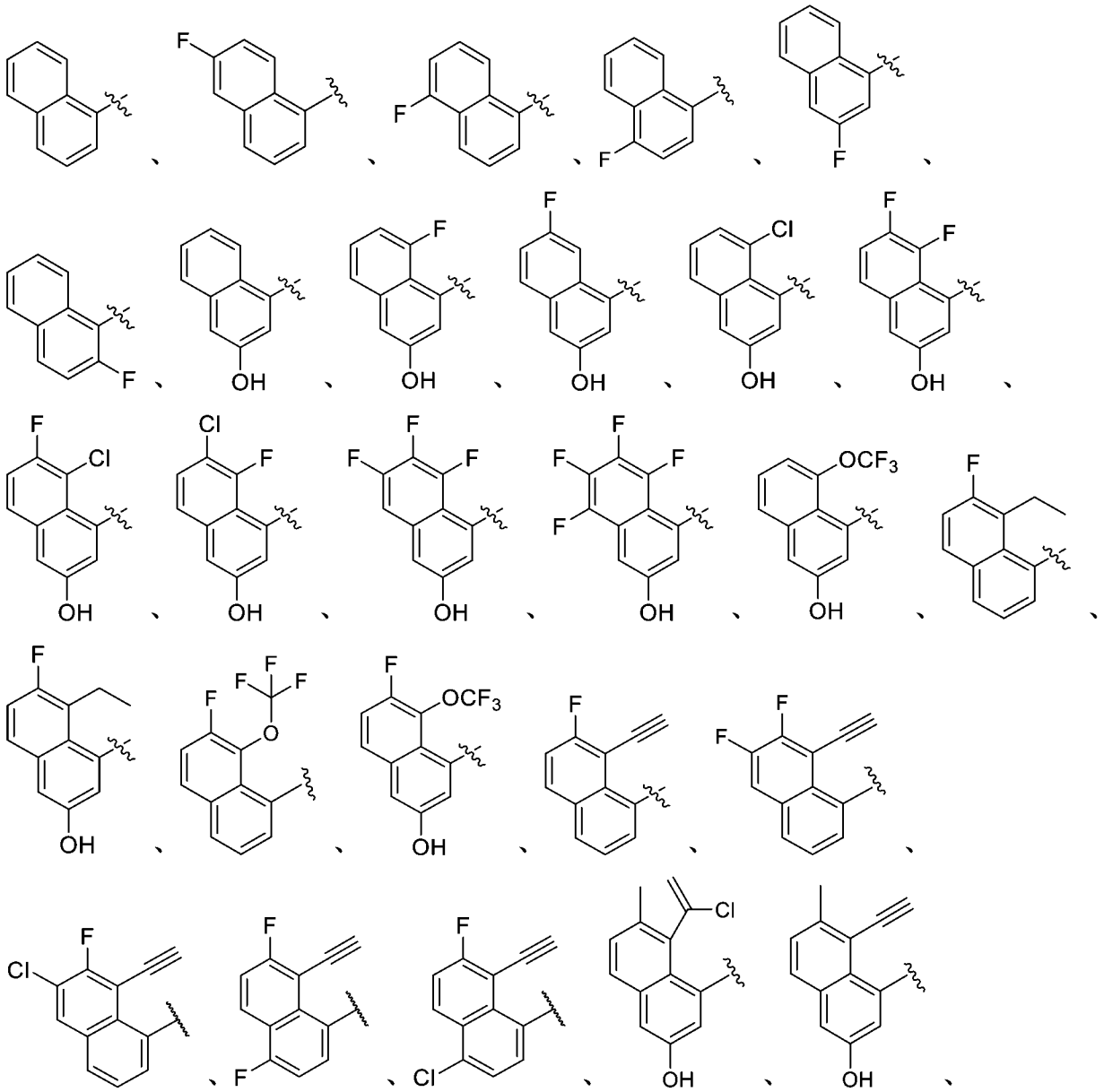
$L^2$係$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、$CHCHF_2$、或

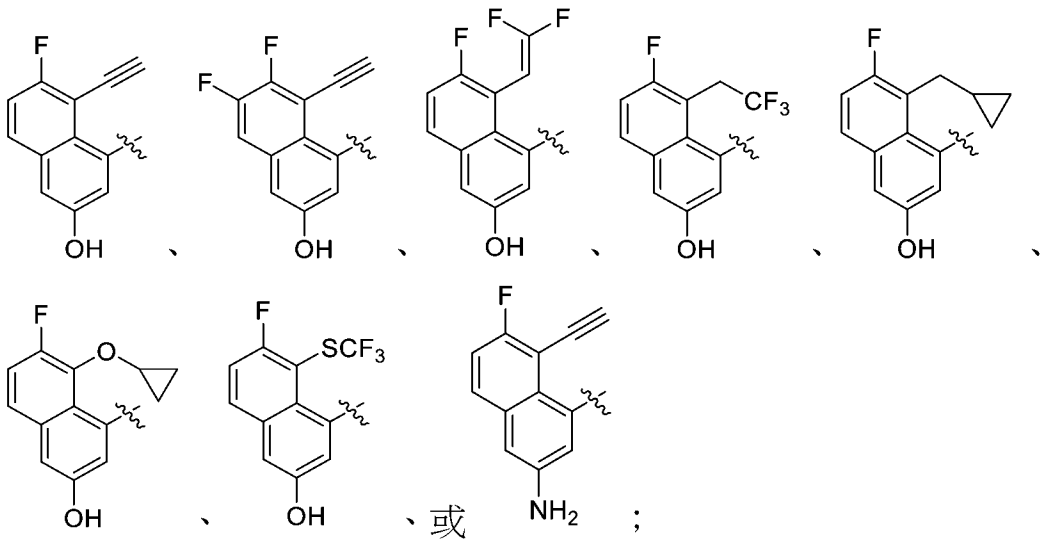
 ；

$L^3$係鍵、$CH_2$、或$CHCH_3$；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

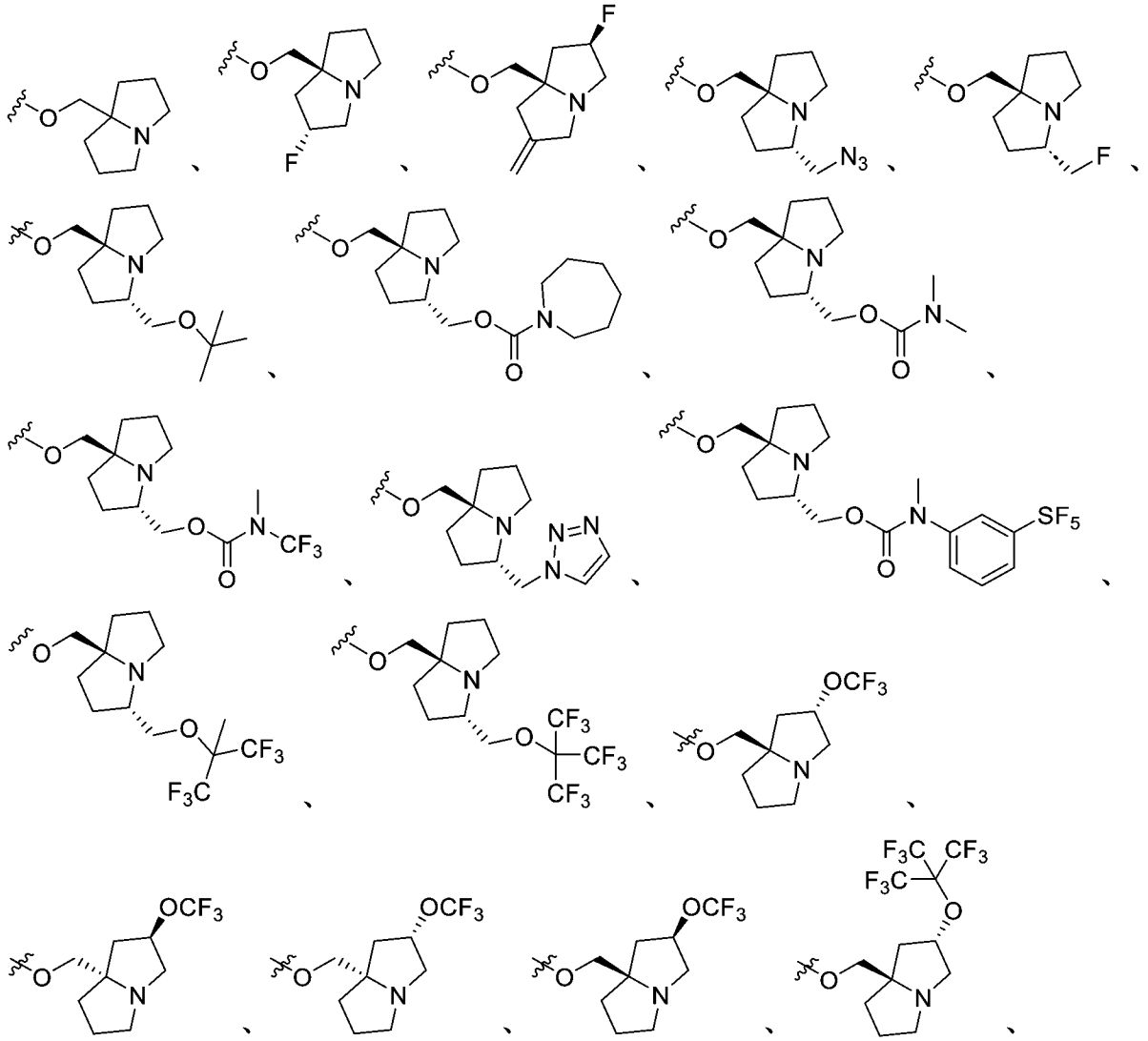
$R^A$係

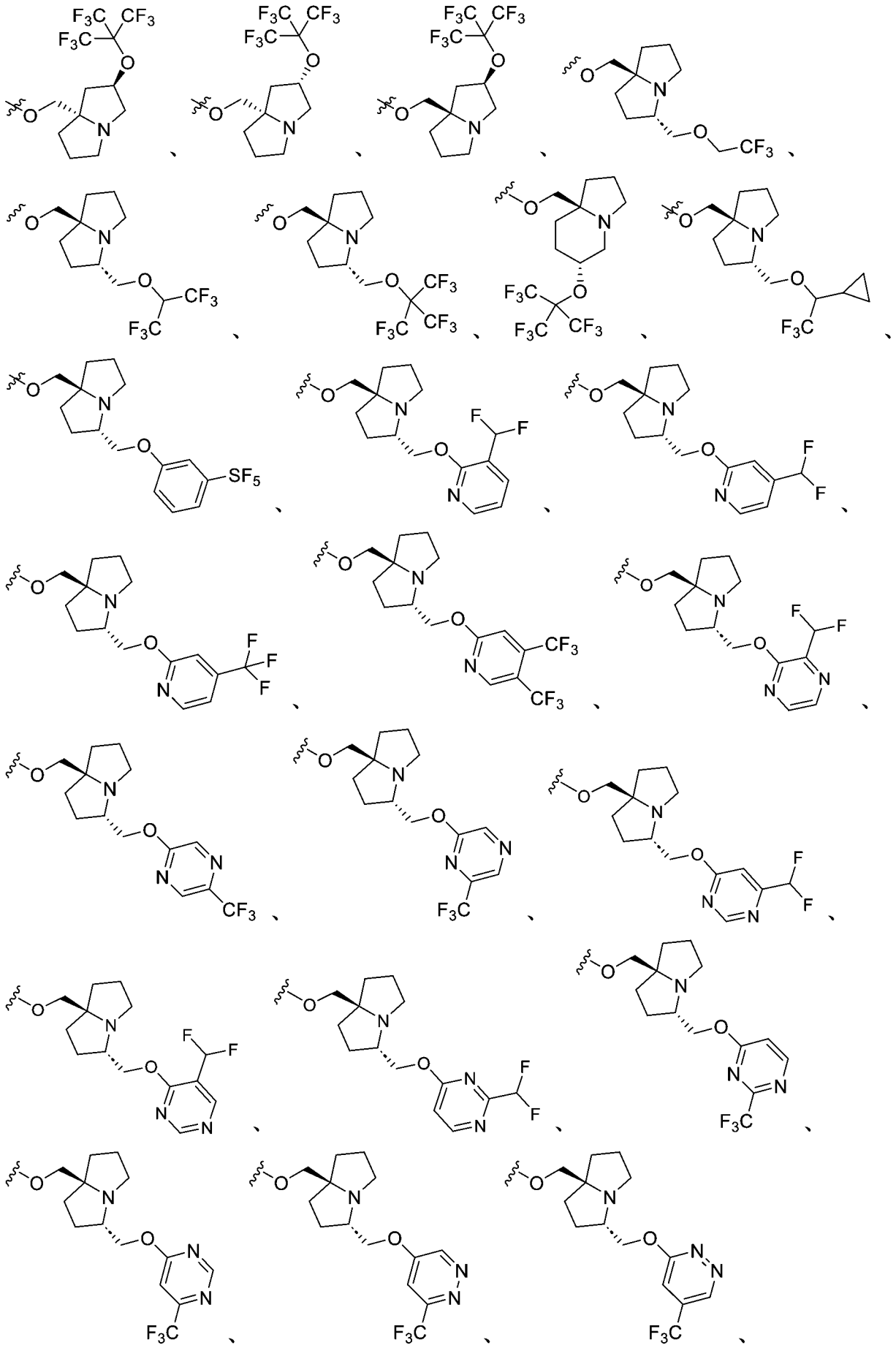


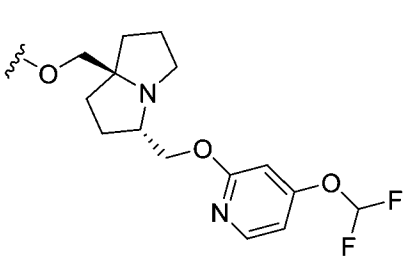
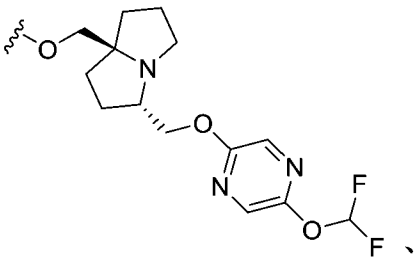
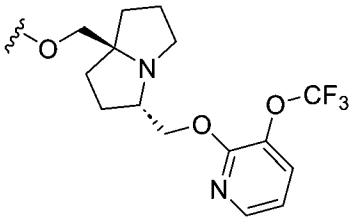
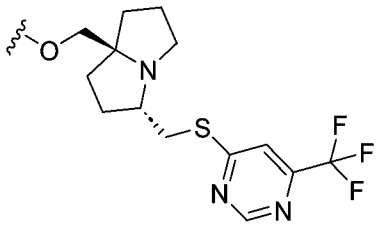
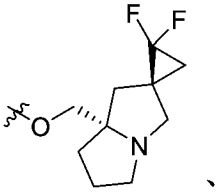
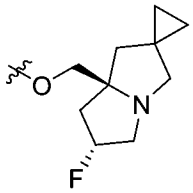
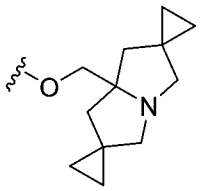
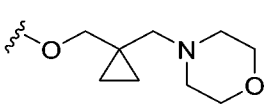
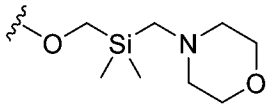
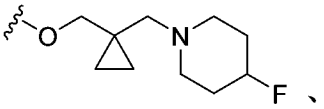
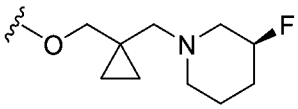
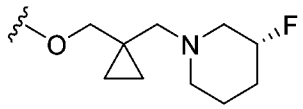
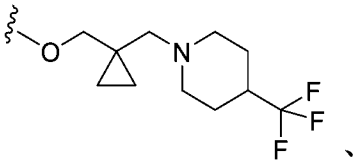
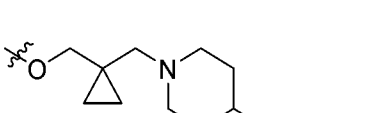
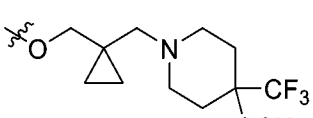
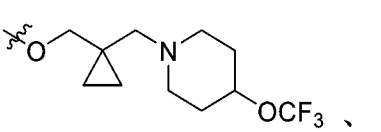
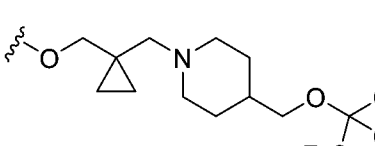
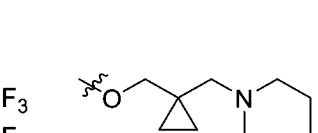
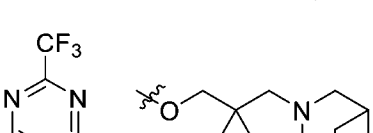
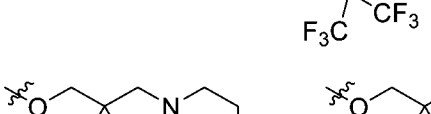
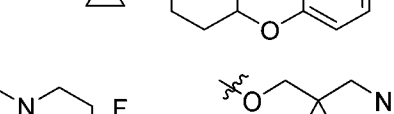
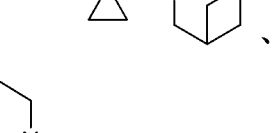
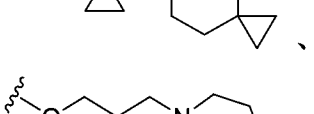
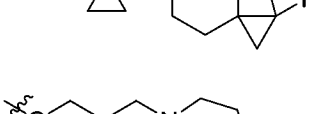
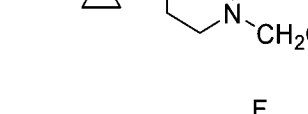
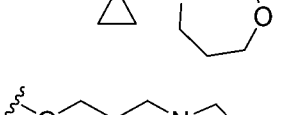
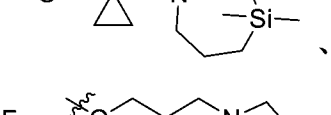
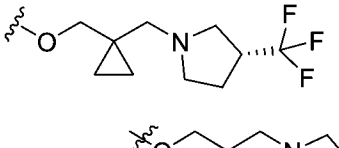
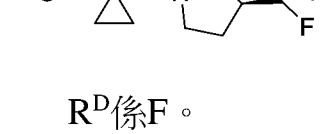
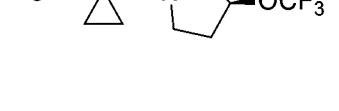
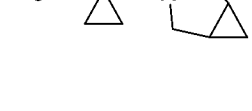


$R^B$係H；

該-O-$L^C$-$R^C$部份係





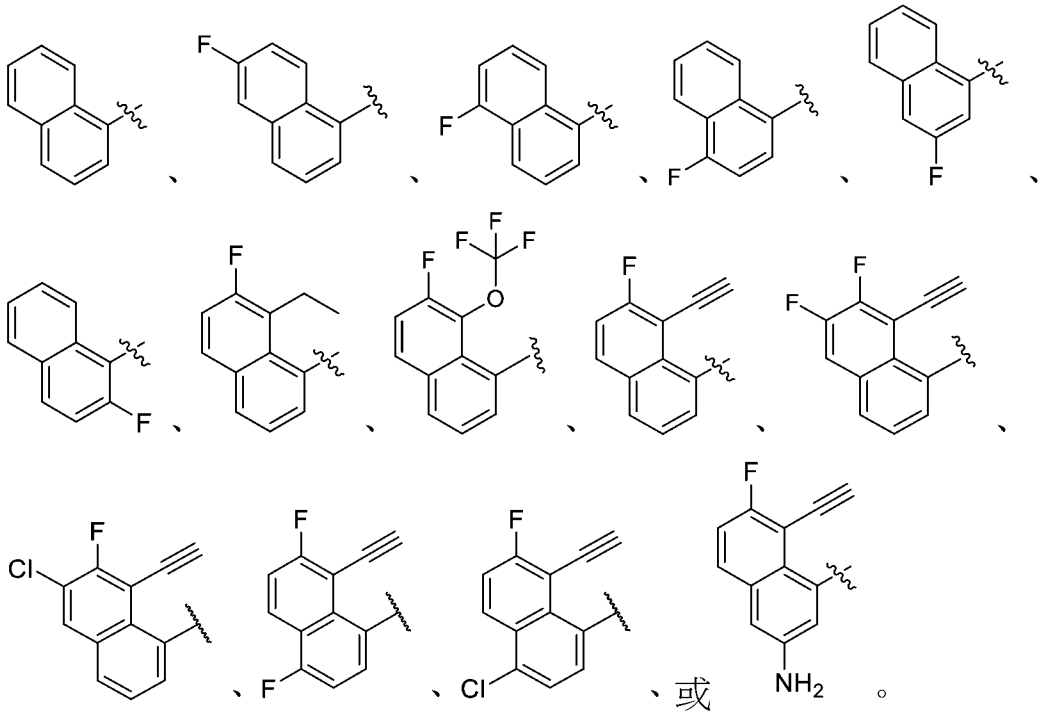
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、或；及

$R^D$係F。

【0135】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、CHF、或$CF_2$。

【0136】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^3$係$CH_2$或$CHCH_3$。

【0137】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



【0138】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、或(I-3)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各係H；

$L^3$係$CR^{3a}R^{3b}$；

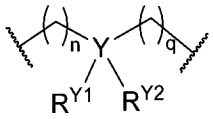
$R^{3a}$及$R^{3b}$各係H；

$R^A$係萘基，其中$R^A$係經2個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係$C_2$-$C_6$炔基或鹵基；

$R^B$係H；

$L^C$係



；

Y係C；

n係0；

q係0；

$R^{Y1}$係H；

$R^{Y2}$係H；

$R^C$係3至14員雜環基，其中該3至14員雜環基經1個$R^{C3}$取代；

$R^{C3}$係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、或$C_1$-$C_6$鹵烷基，其中該烷基係經1個-$OR^{C3a1}$取代；

$R^{C3a1}$係5至10員雜芳基，其中該雜芳基係經1個$C_1$-$C_3$鹵烷基取代；及

$R^D$係F。

【0139】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、或(I-3)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N；

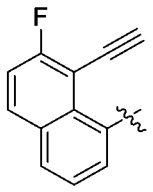
$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$L^1$係$CH_2$或$CHCH_3$；

$L^2$係$CH_2$；

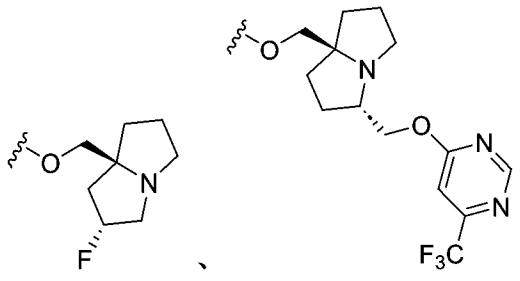
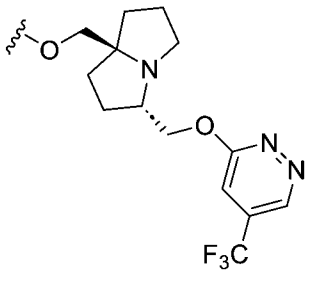
$L^3$係$CH_2$；

$R^A$係


；

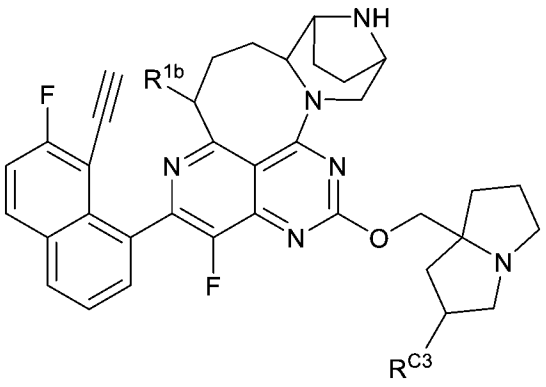
$R^B$係H；

該-O-$L^C$-$R^C$部份係

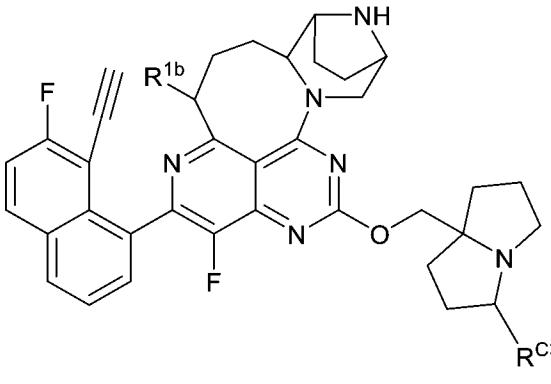

、
、或 
；及

$R^D$係F。

【0140】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有式(Ib-5)或式(Ib-6)之結構：



(Ib-5)、



(Ib-6)，

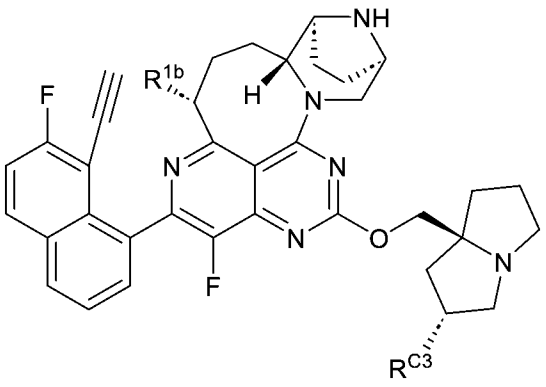
其中

$R^{1b}$係H或甲基；

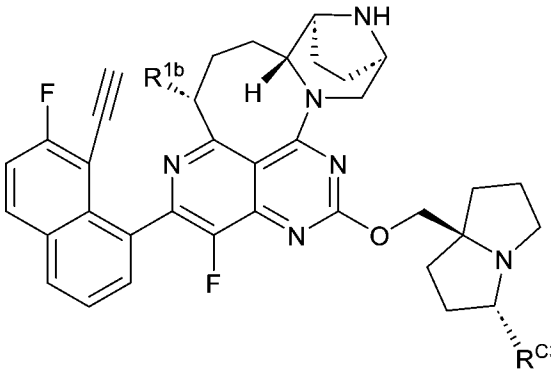
$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$或F；及

$R^{C3a1}$係經一個鹵基或$C_1$-$C_2$鹵烷基取代之5至6員雜芳基。

【0141】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有式(Ib-7)或式(Ib-8)之結構：



(Ib-7)、



(Ib-8)，

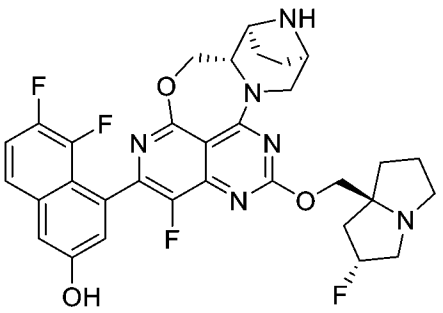
其中

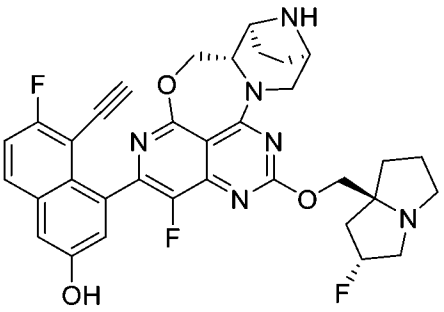
$R^{1b}$係H或甲基；

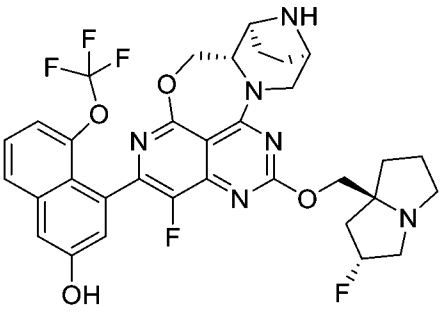
$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$或F；及

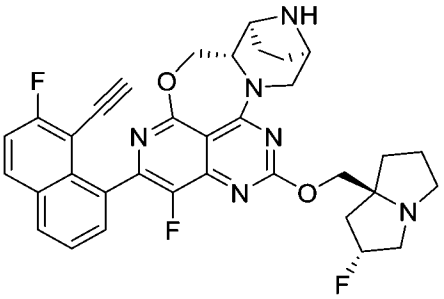
$R^{C3a1}$係經一個鹵基或$C_1$-$C_2$鹵烷基取代之5至6員雜芳基。

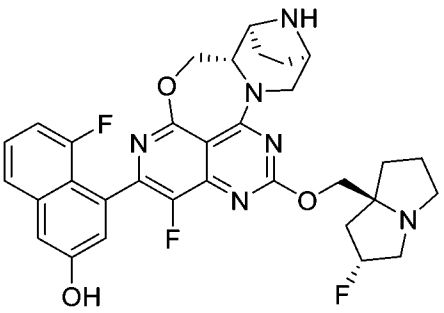
【0142】　在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：

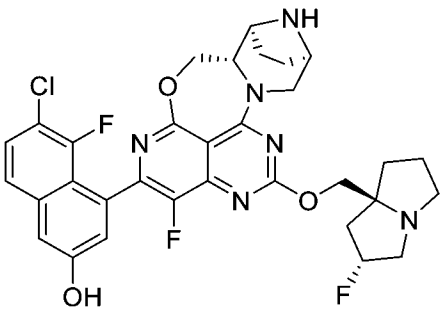


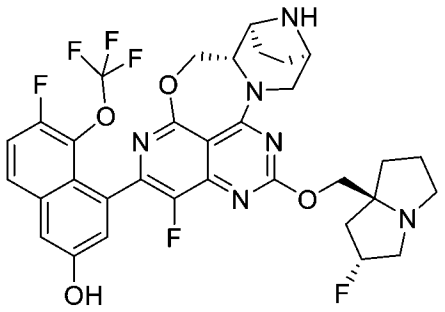


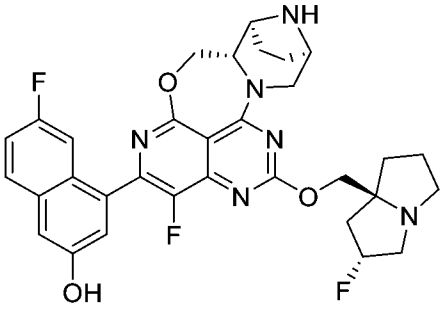


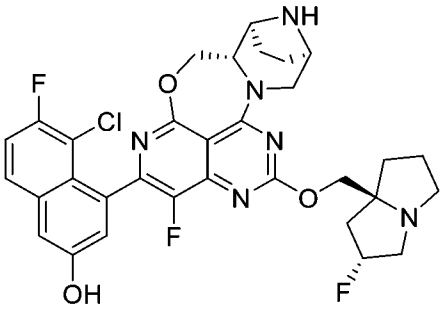


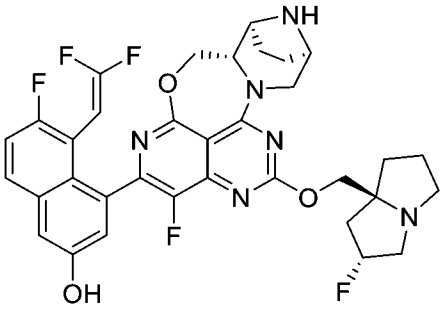


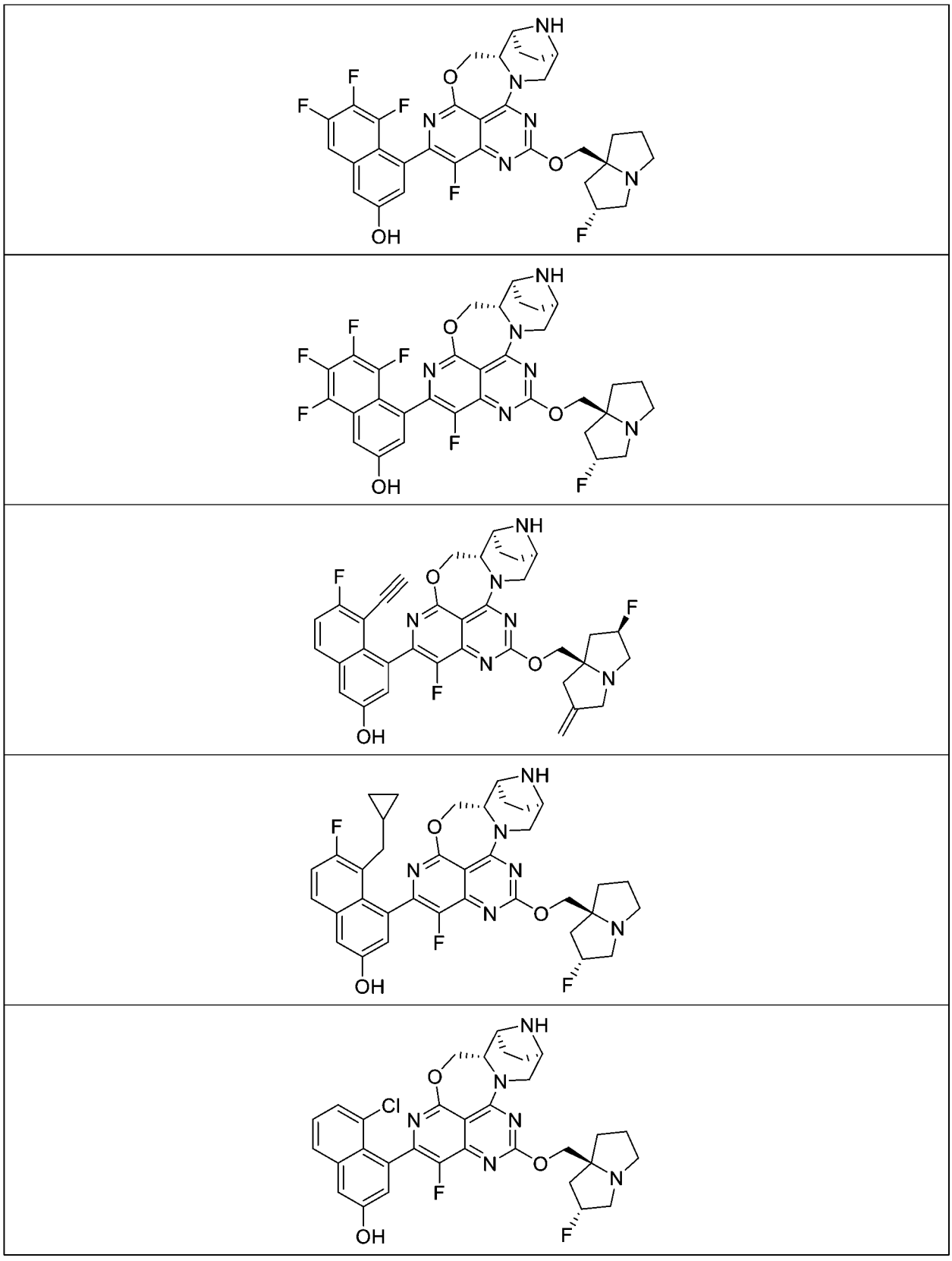


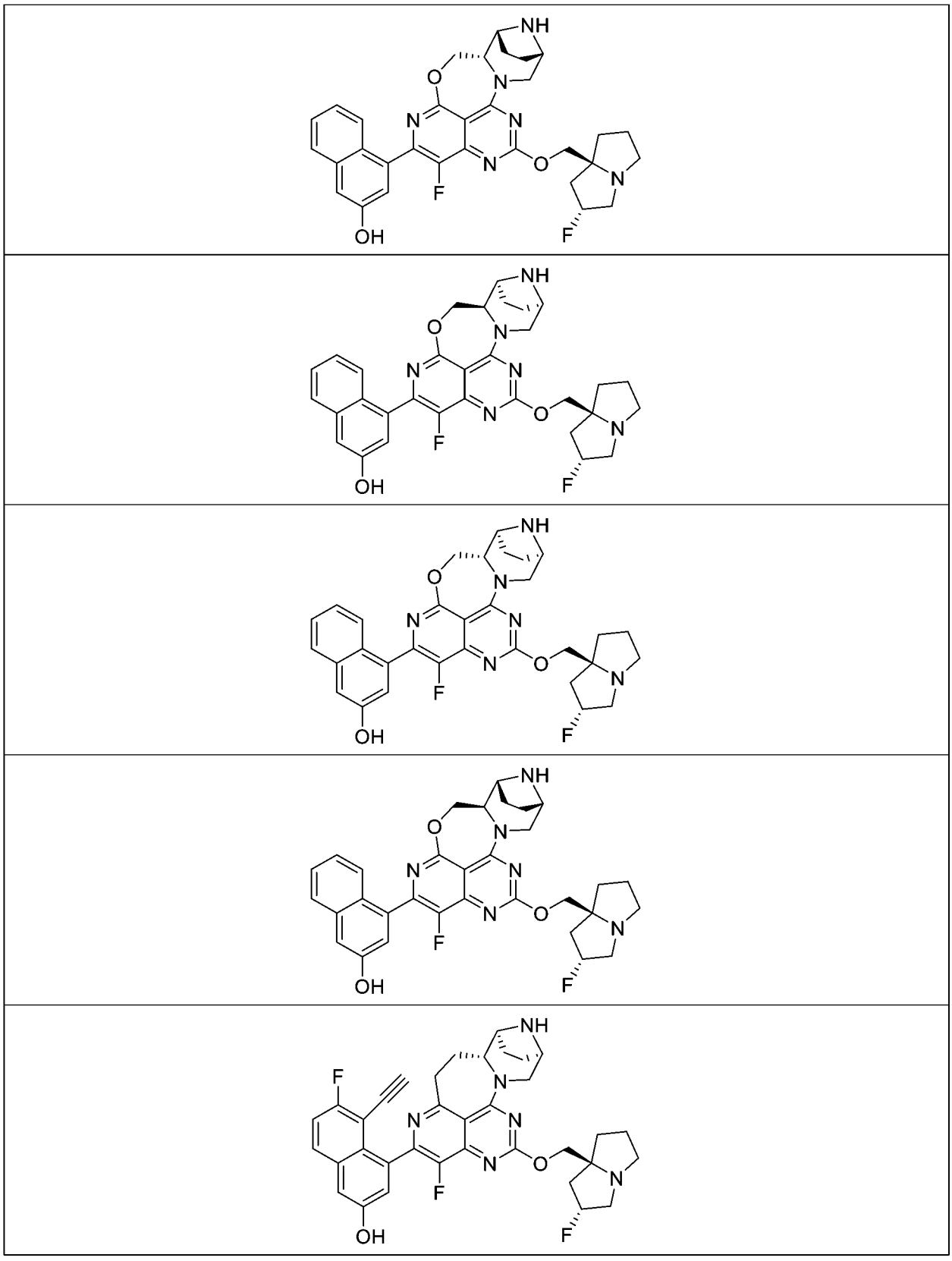


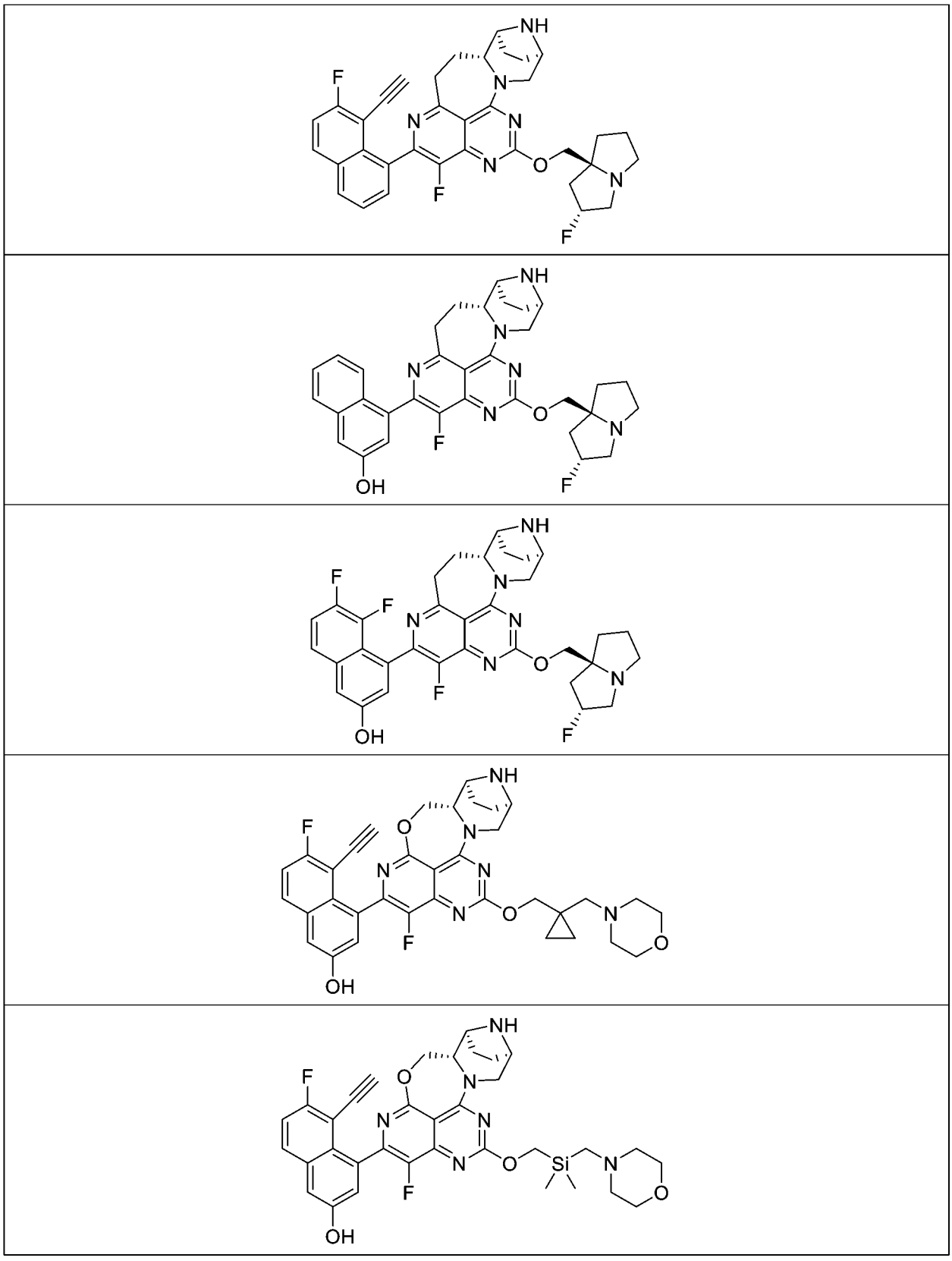


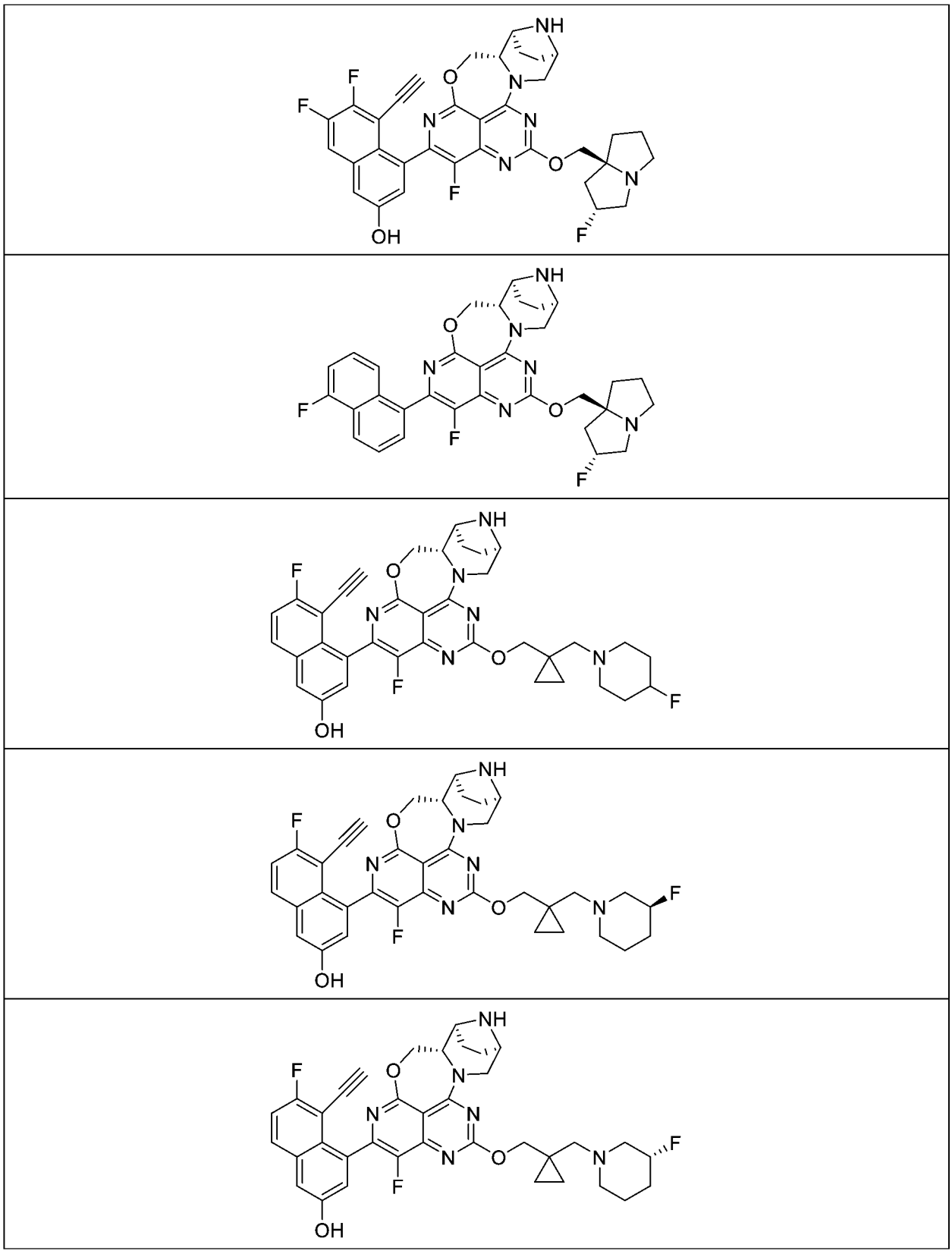


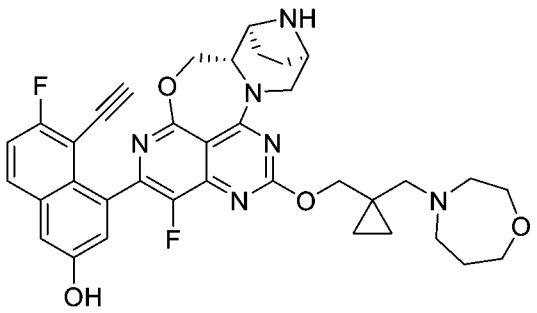


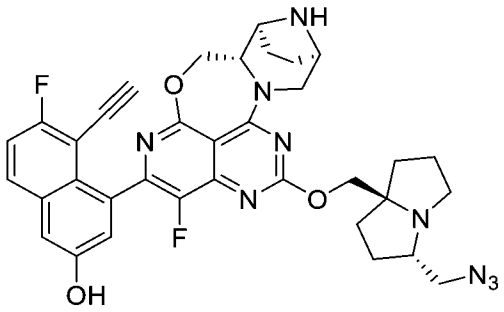


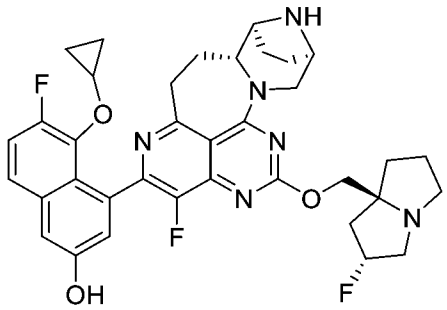


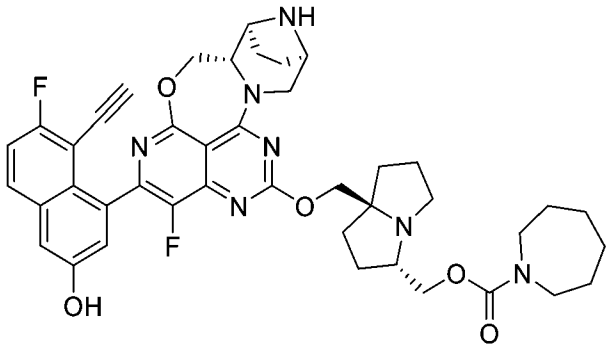


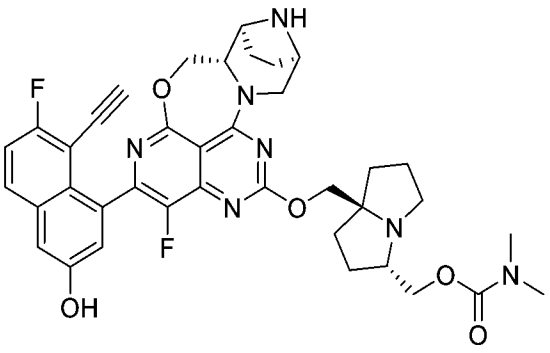


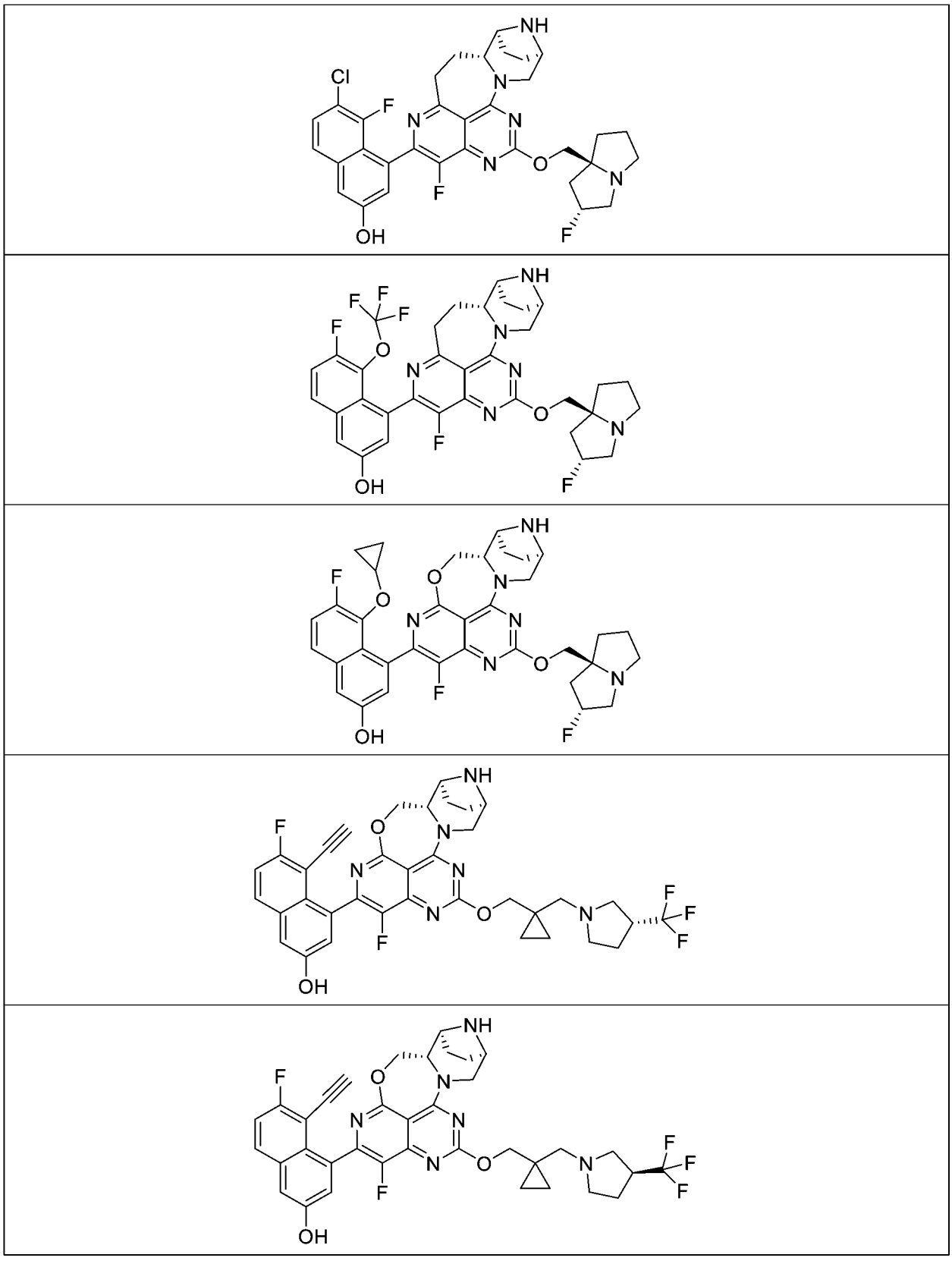


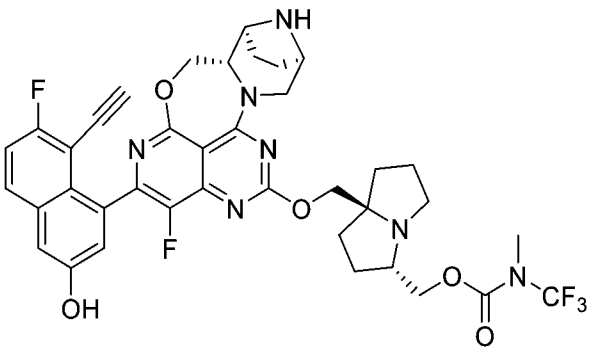


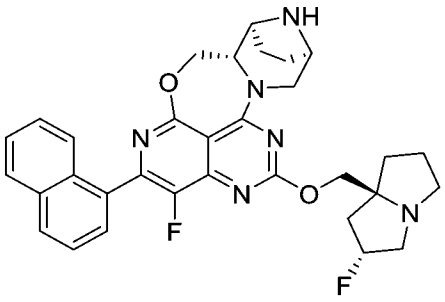


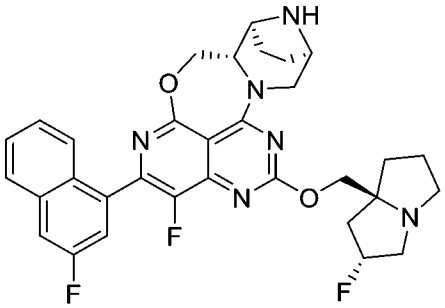


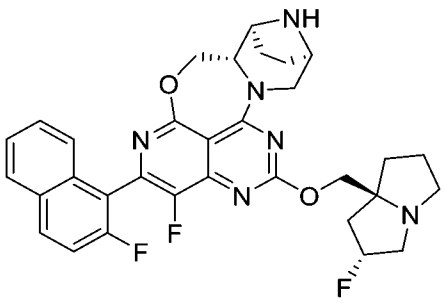


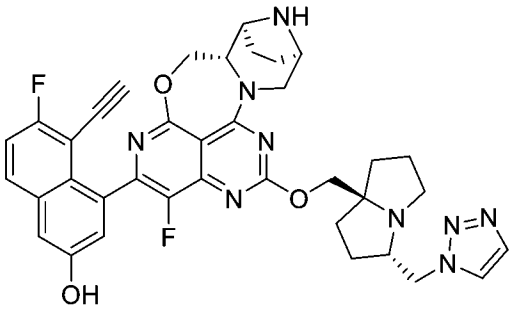


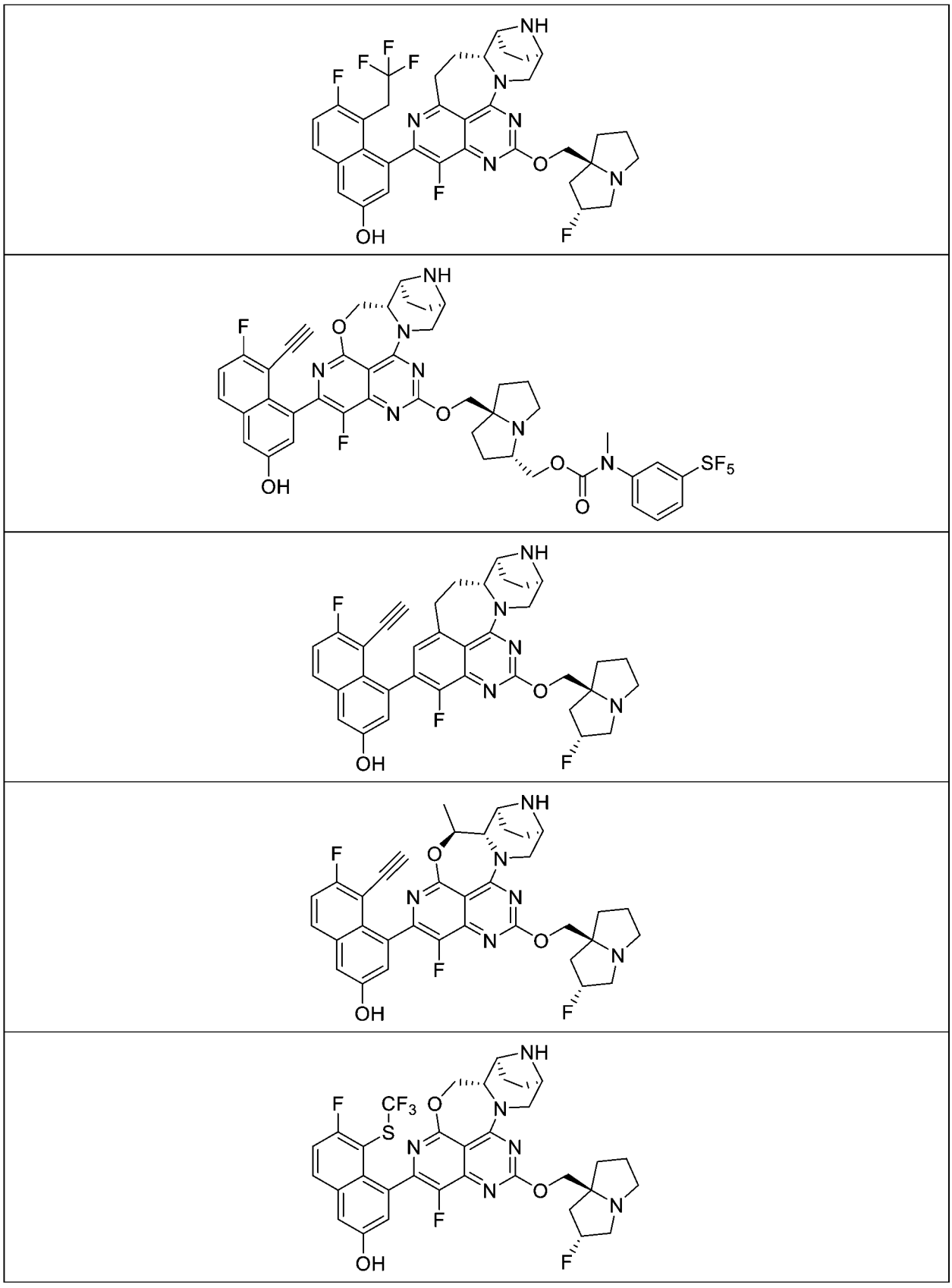


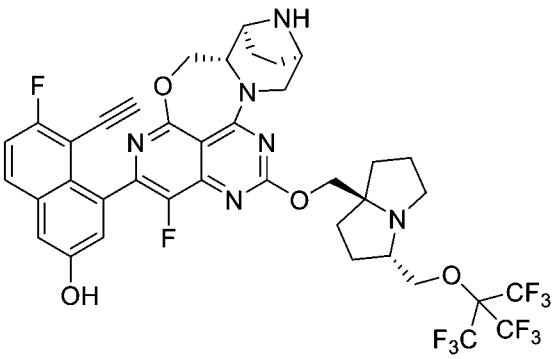


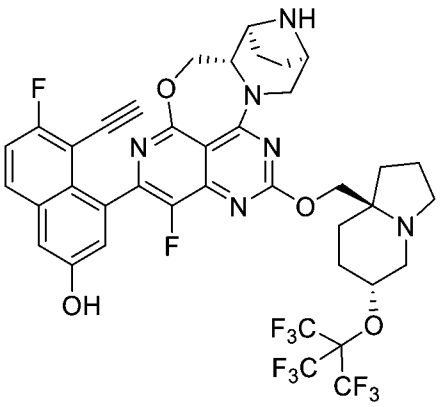


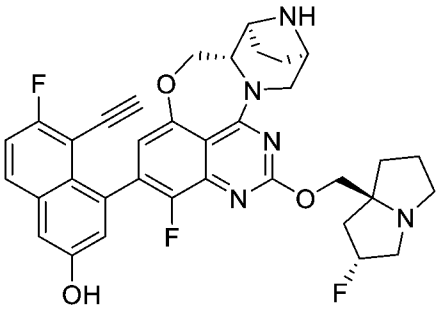


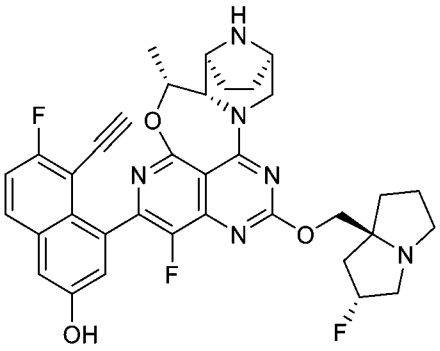


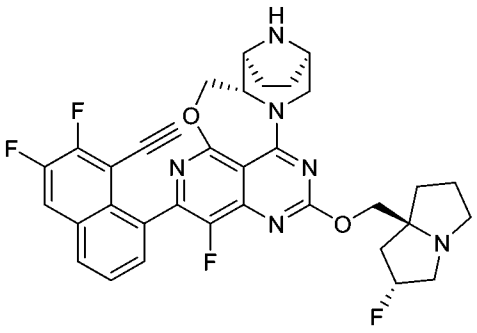


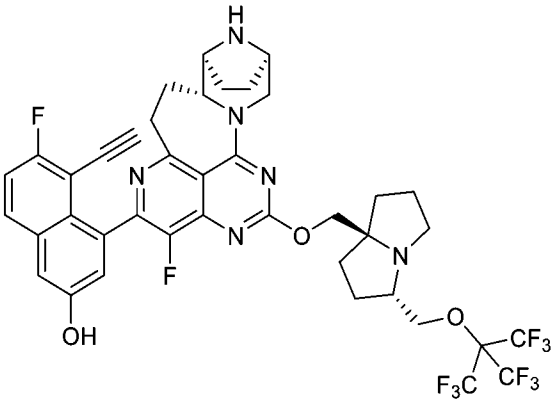


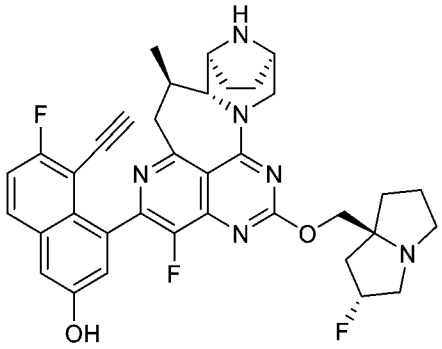


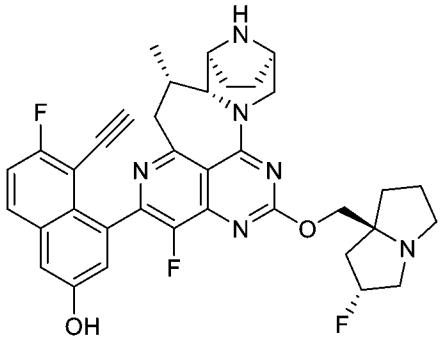


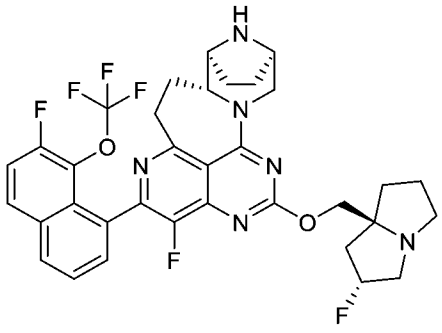


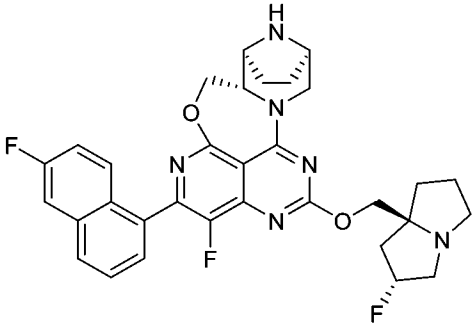


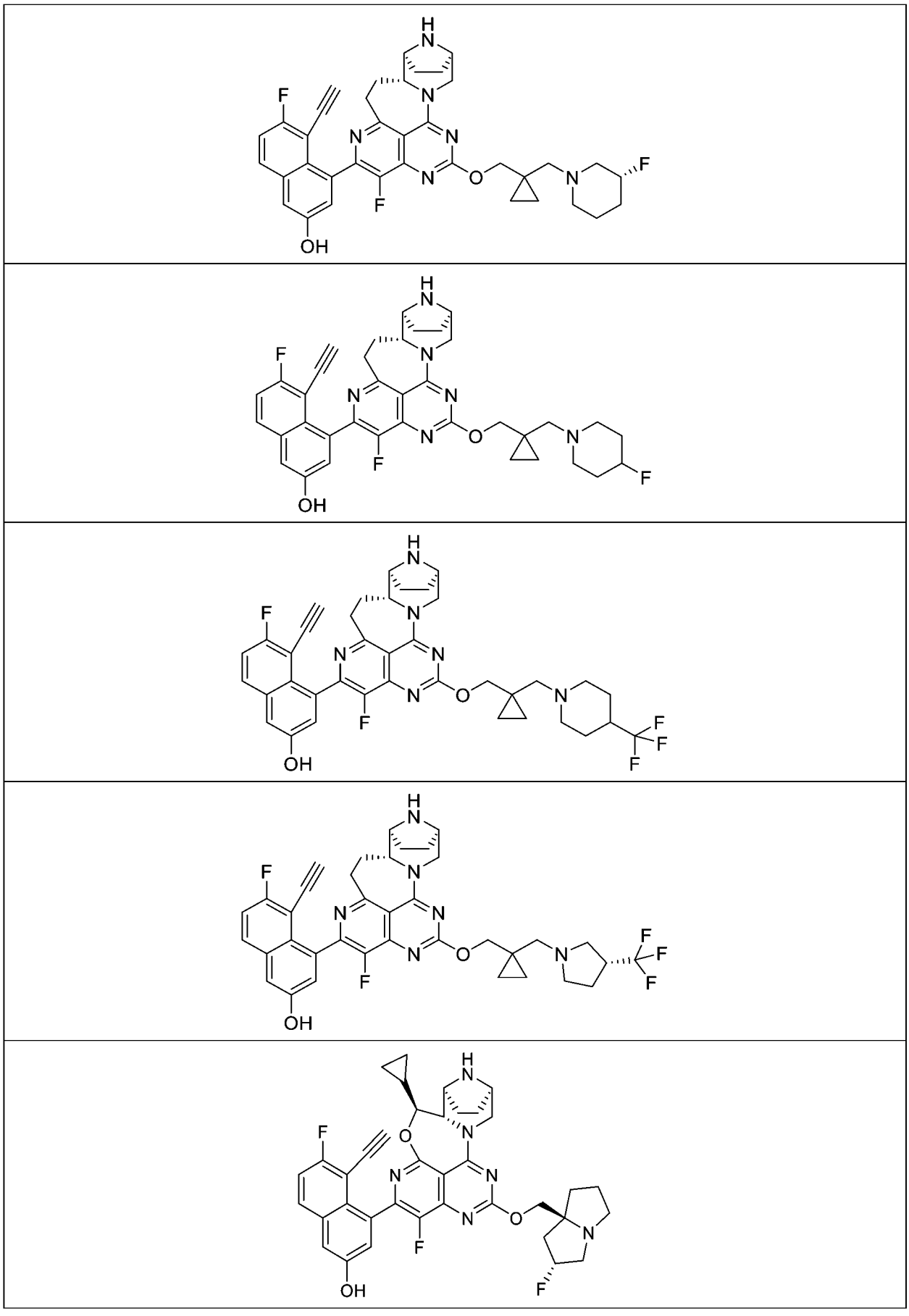


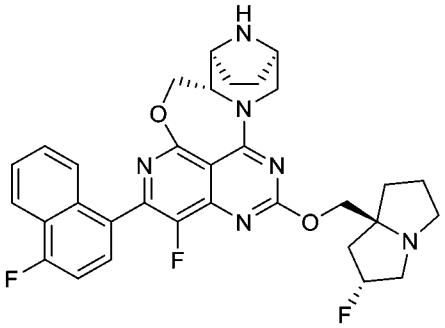


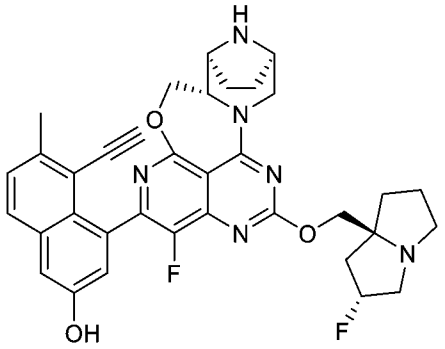


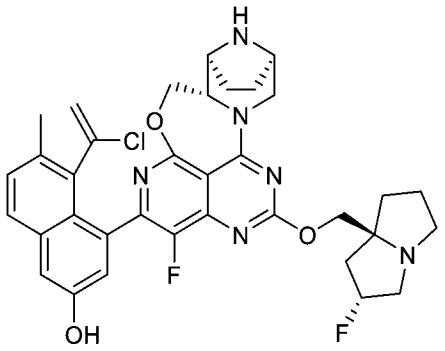


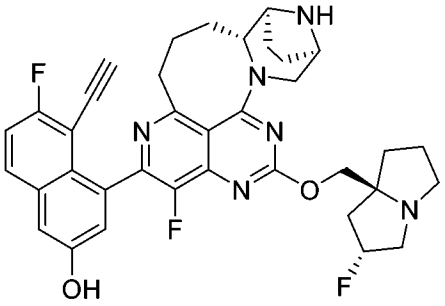


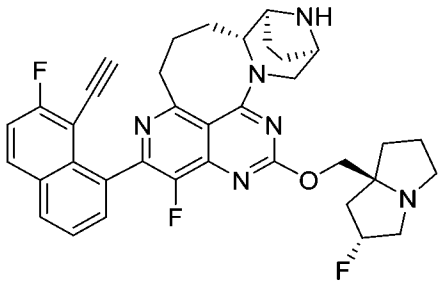


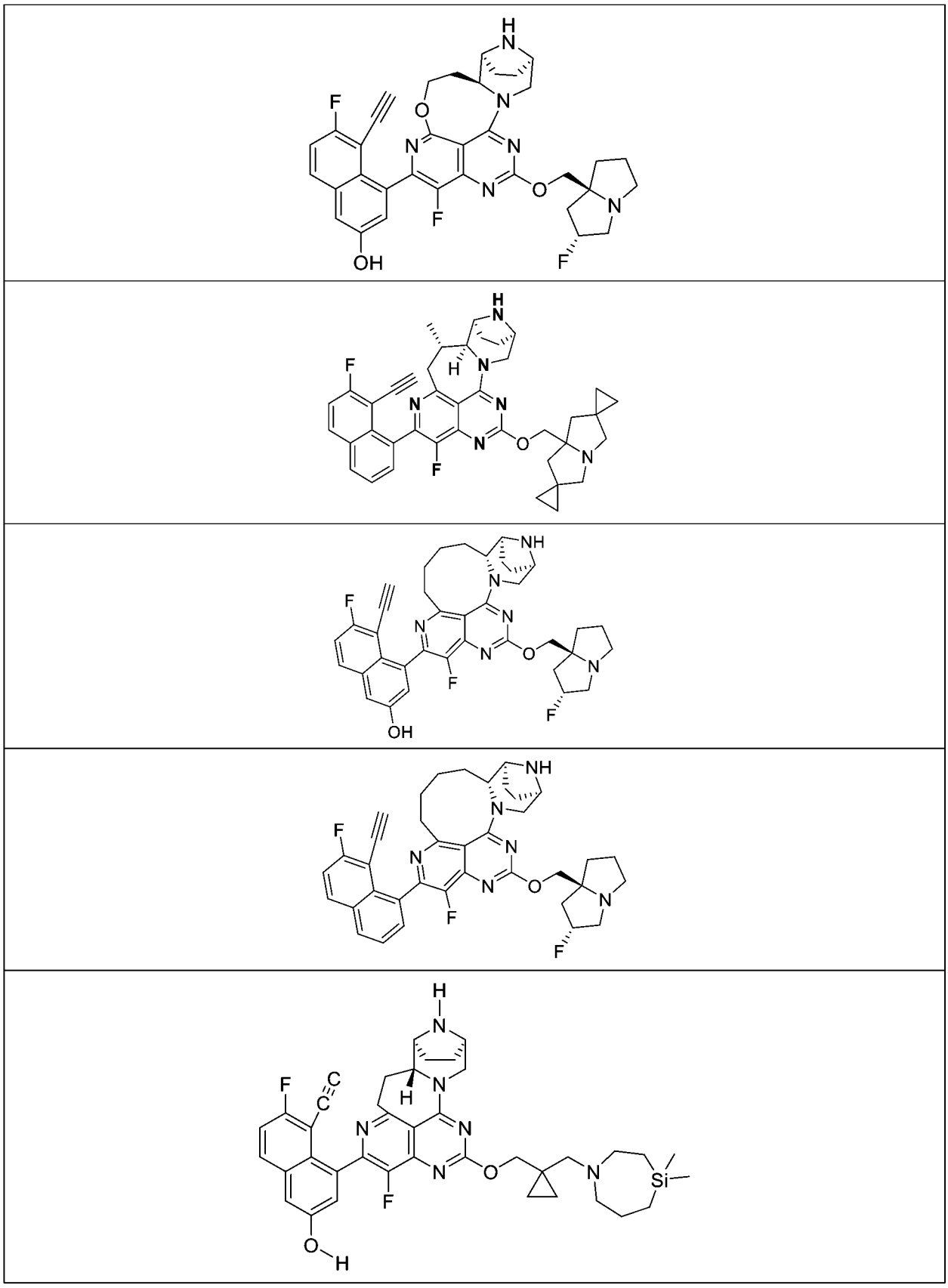


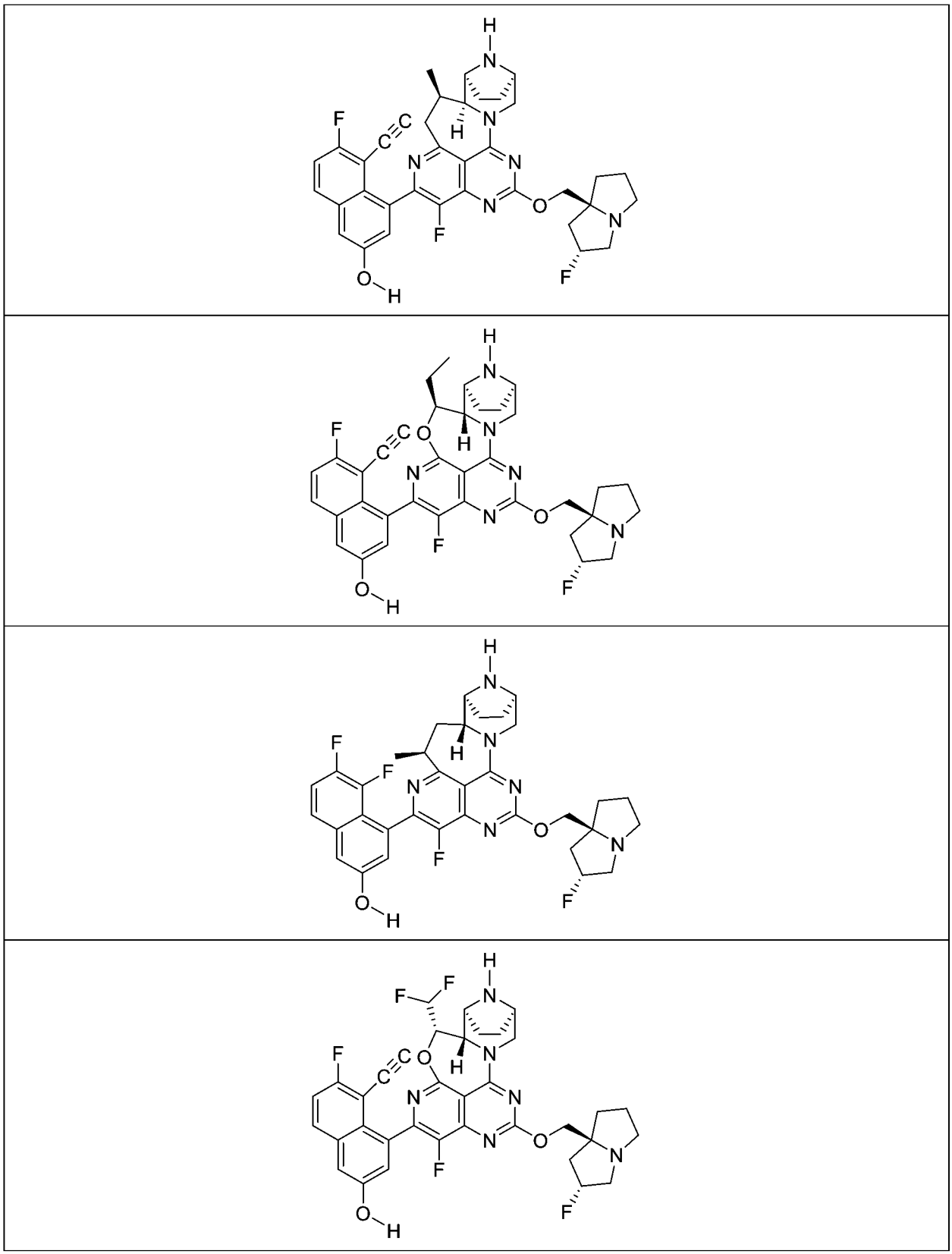


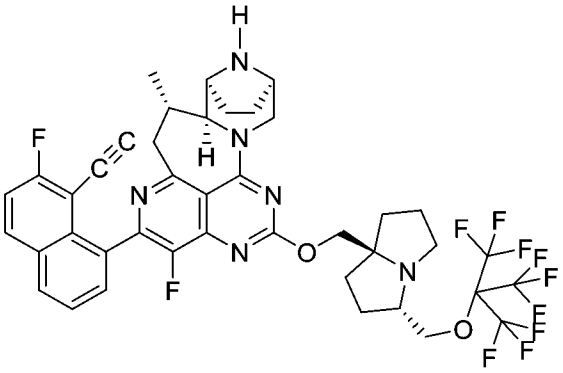


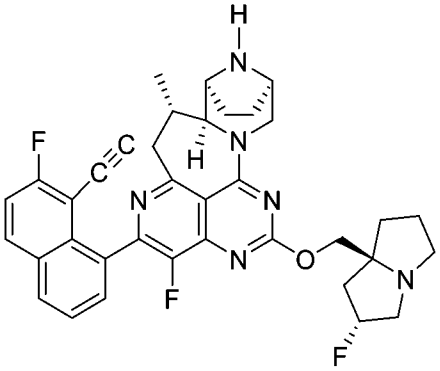


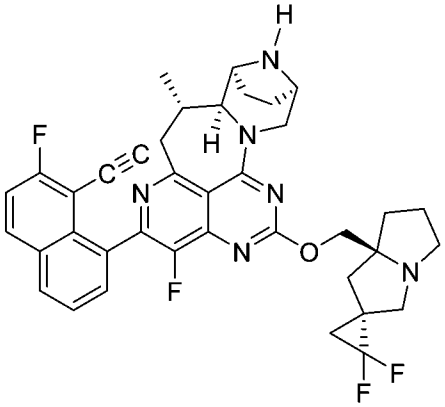


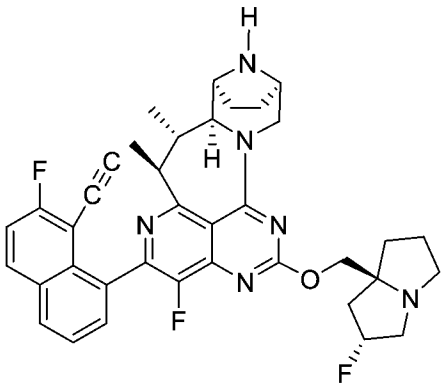


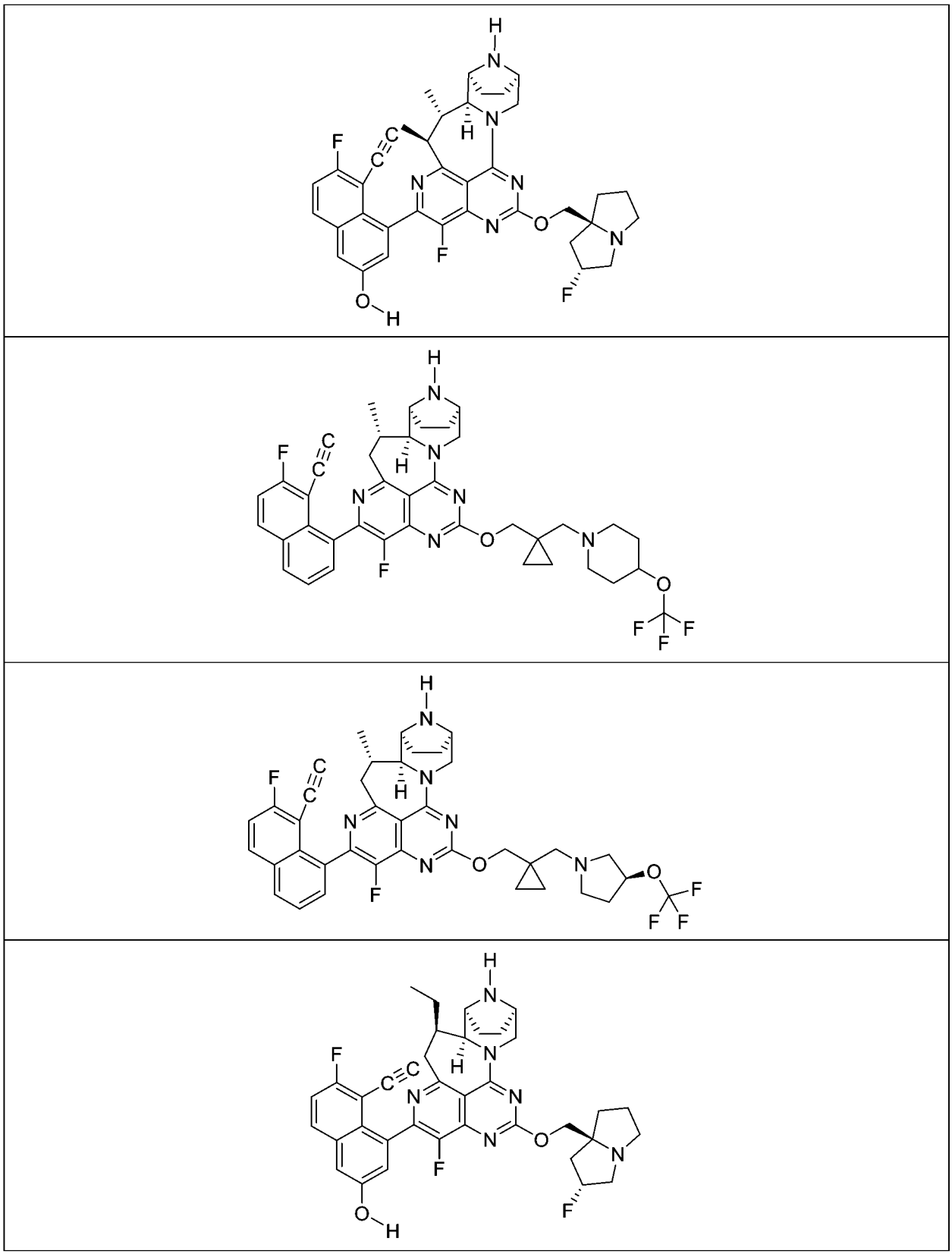


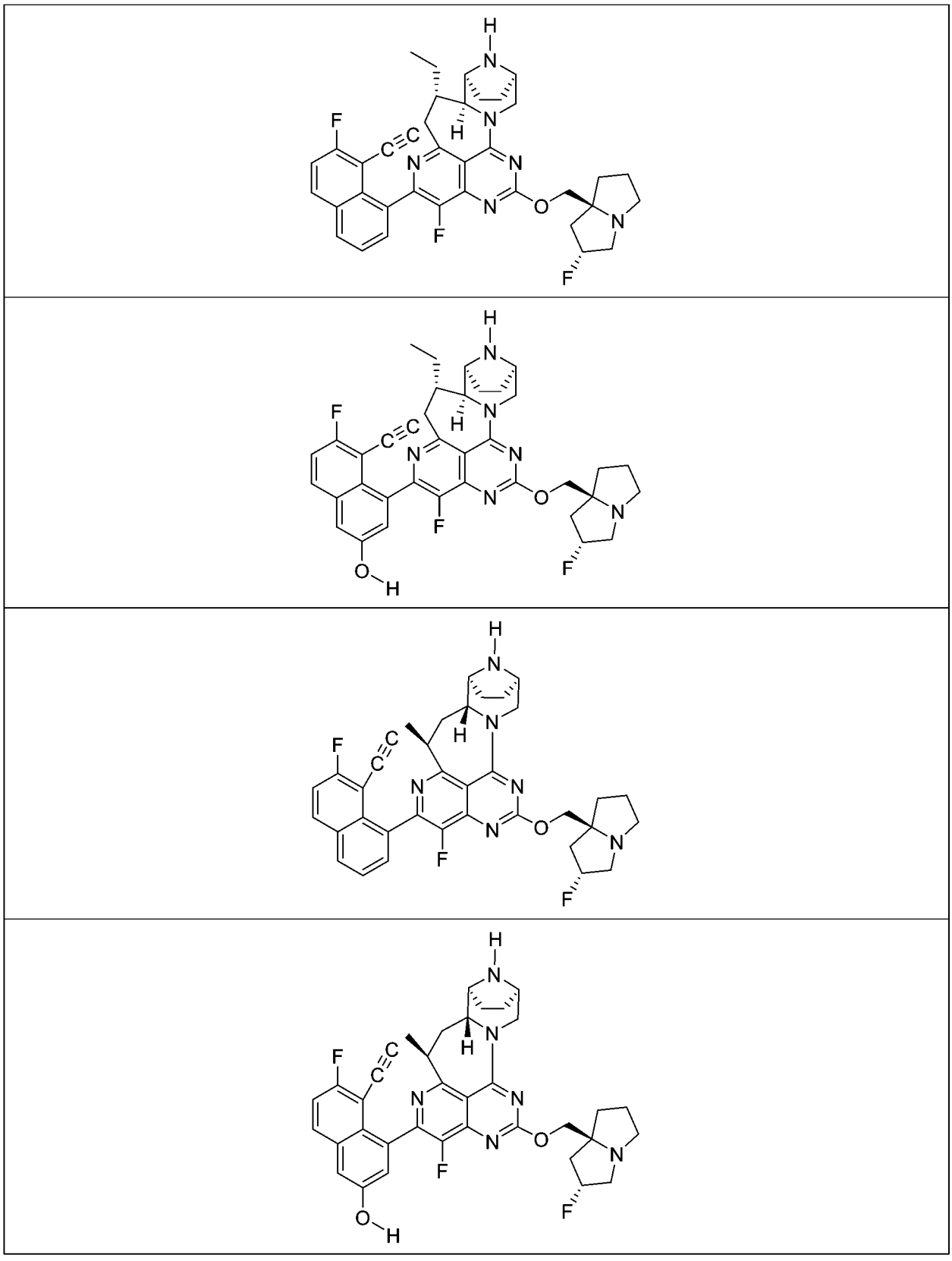


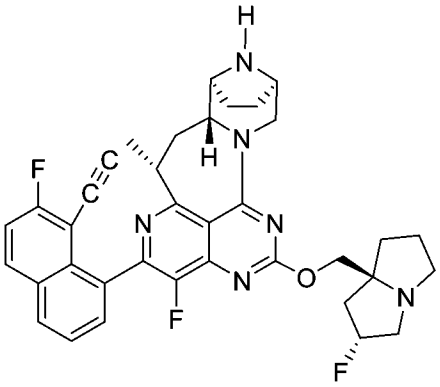


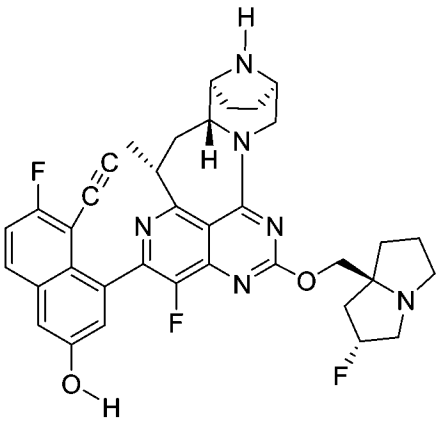


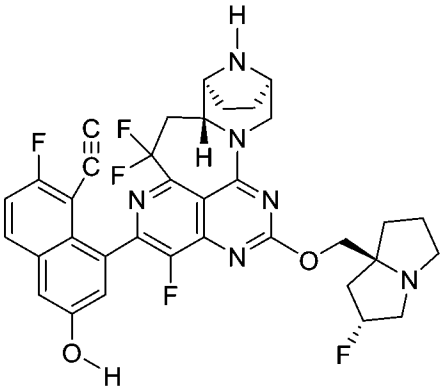


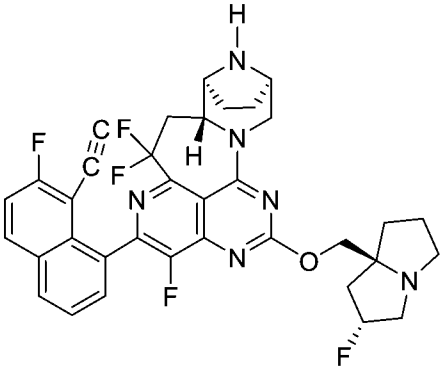


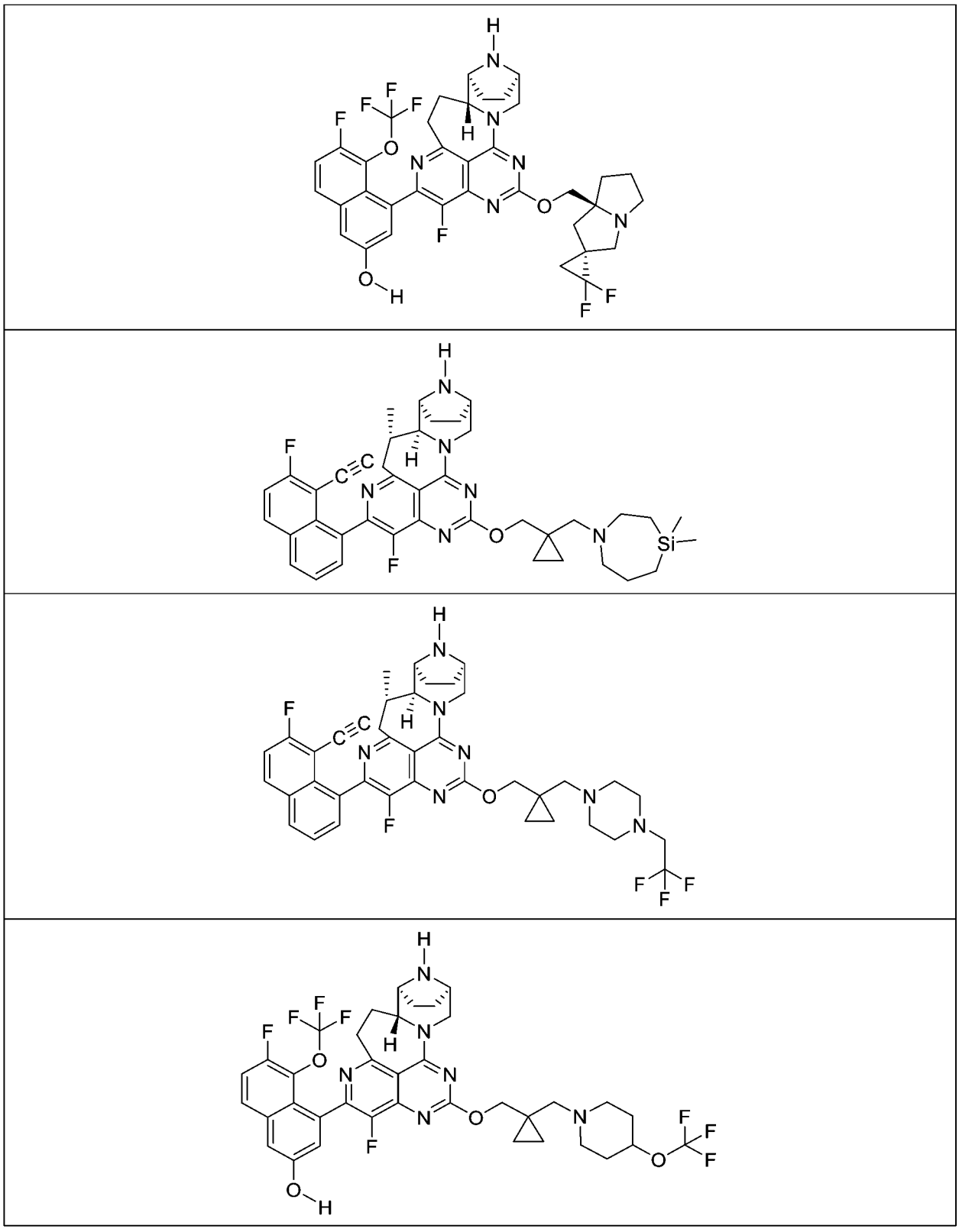


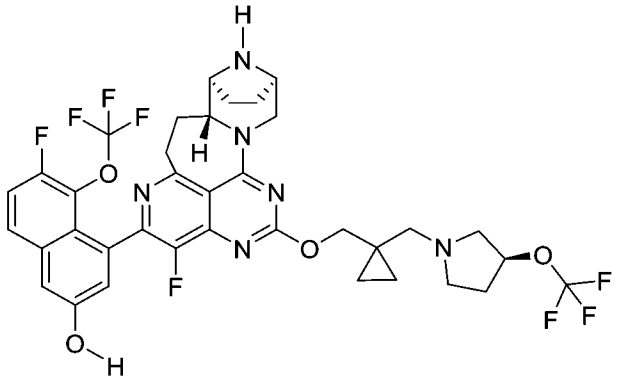


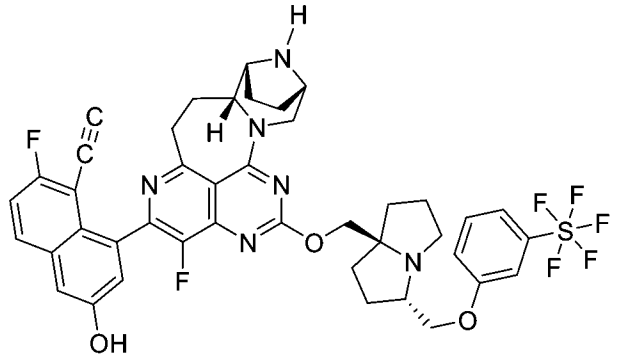


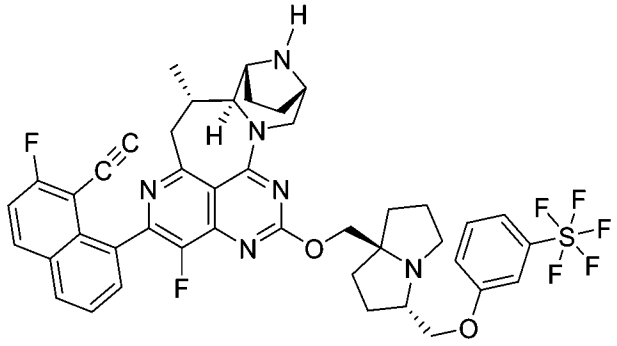


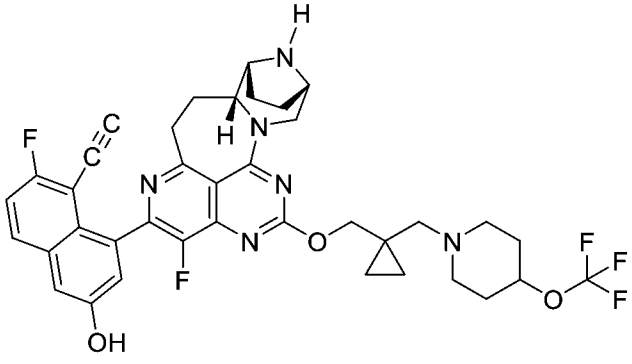


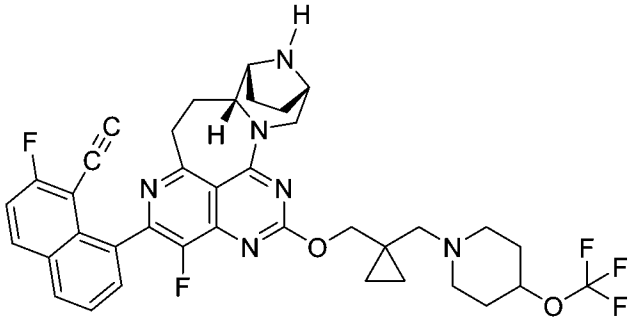


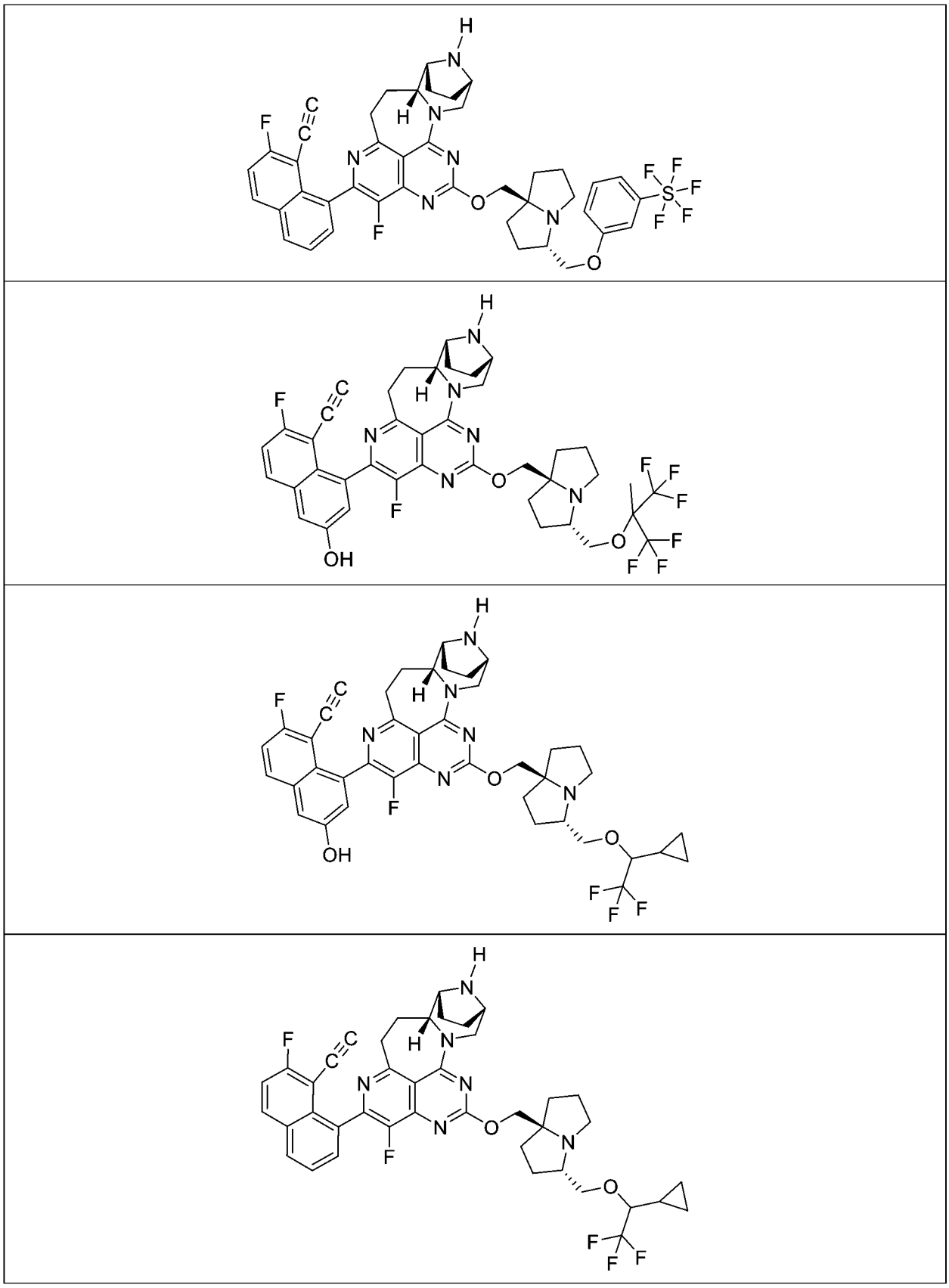


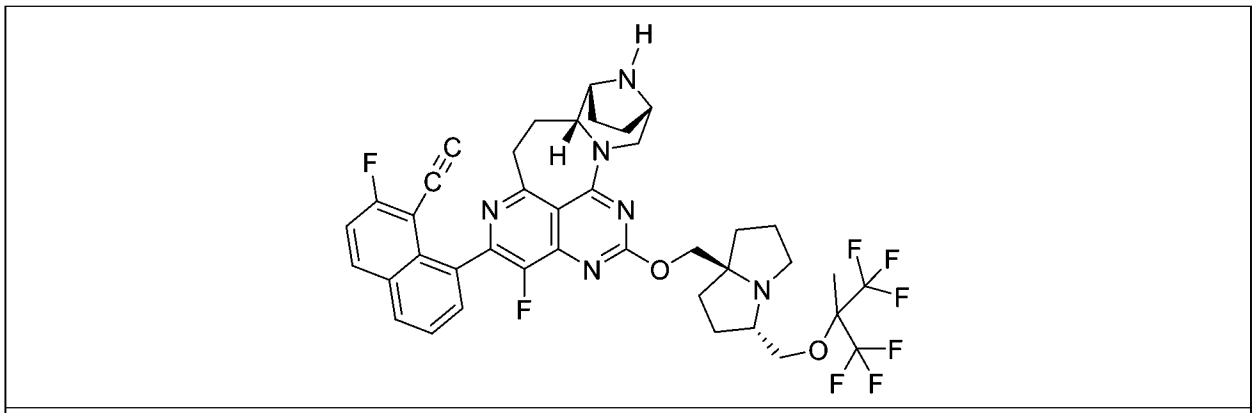


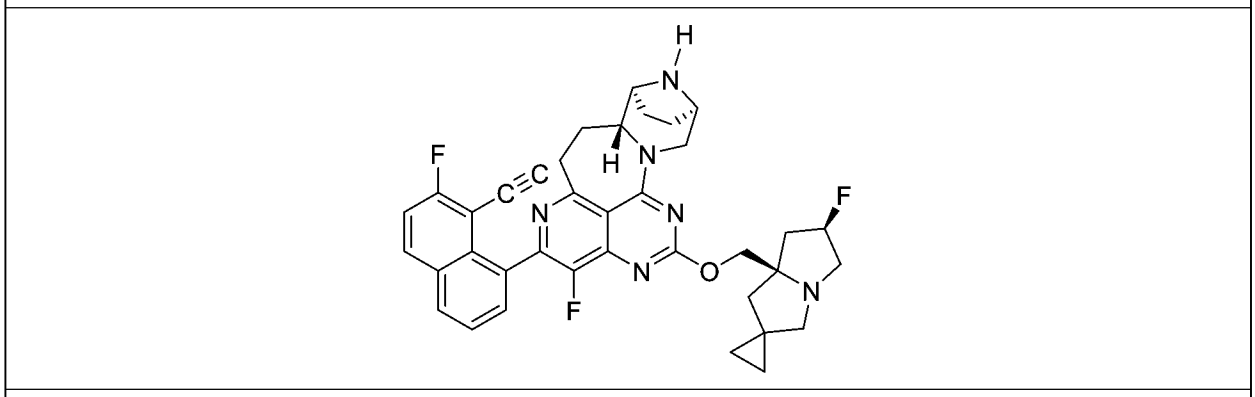


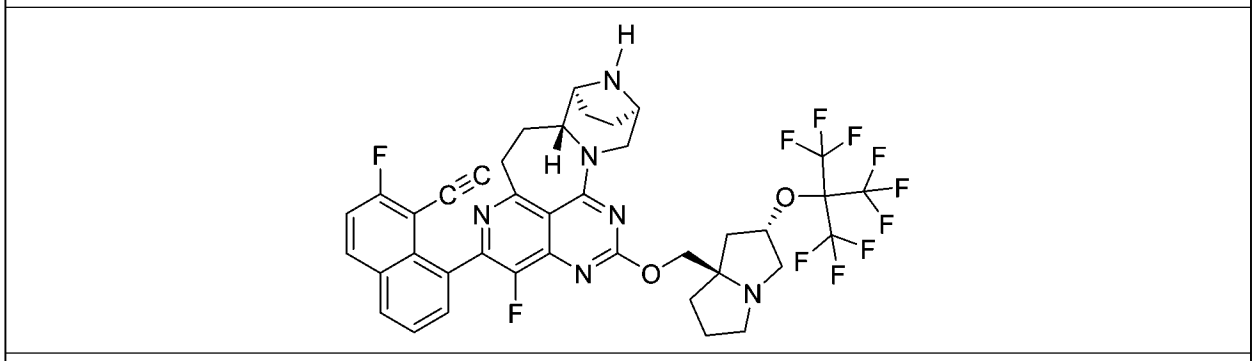


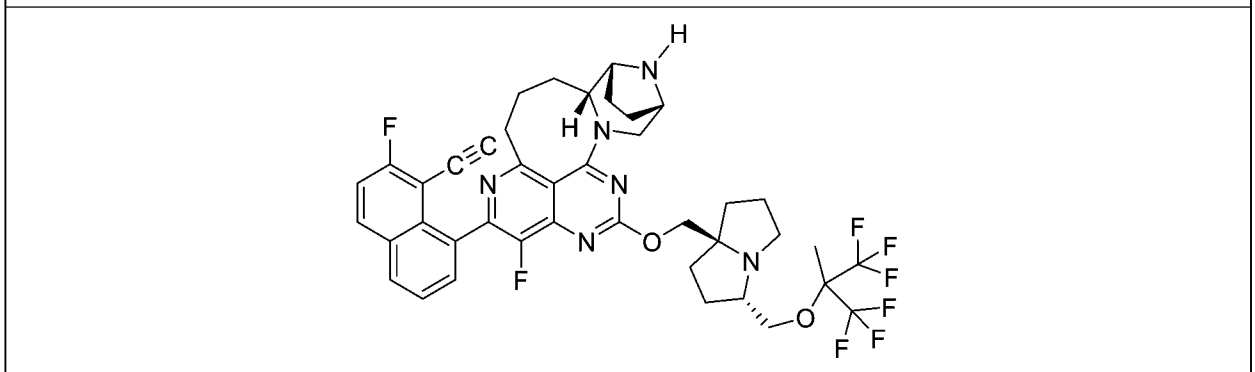


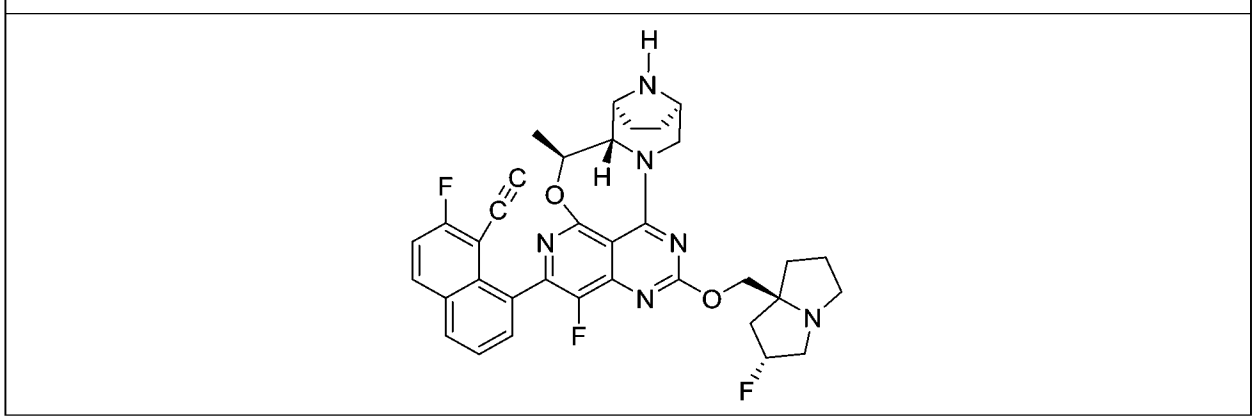


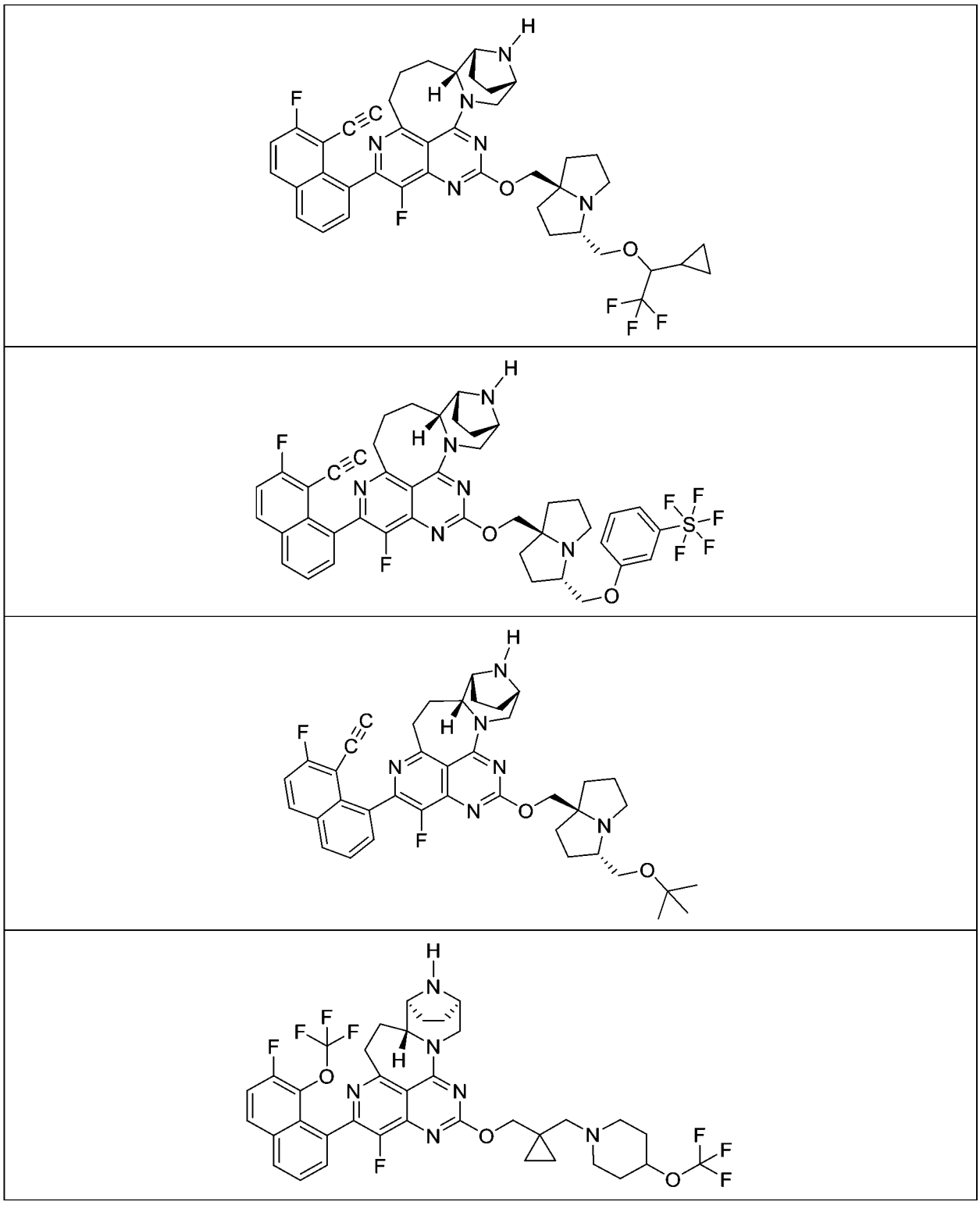


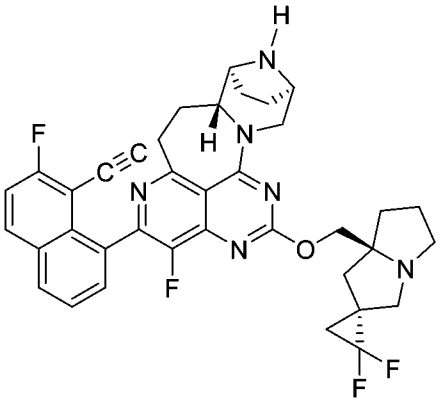


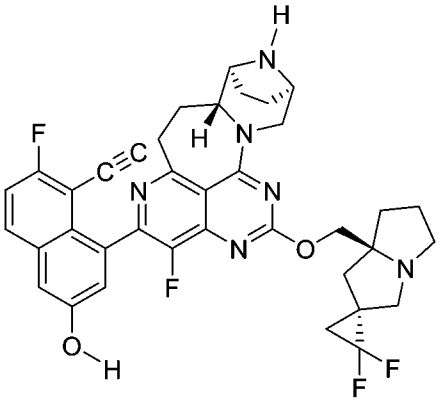


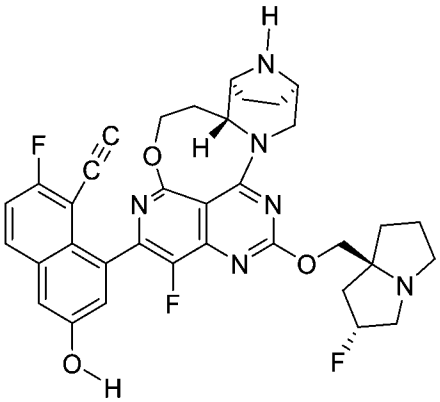


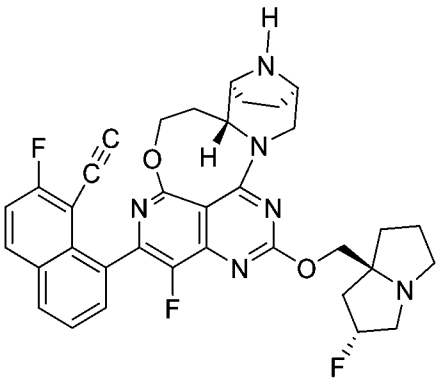


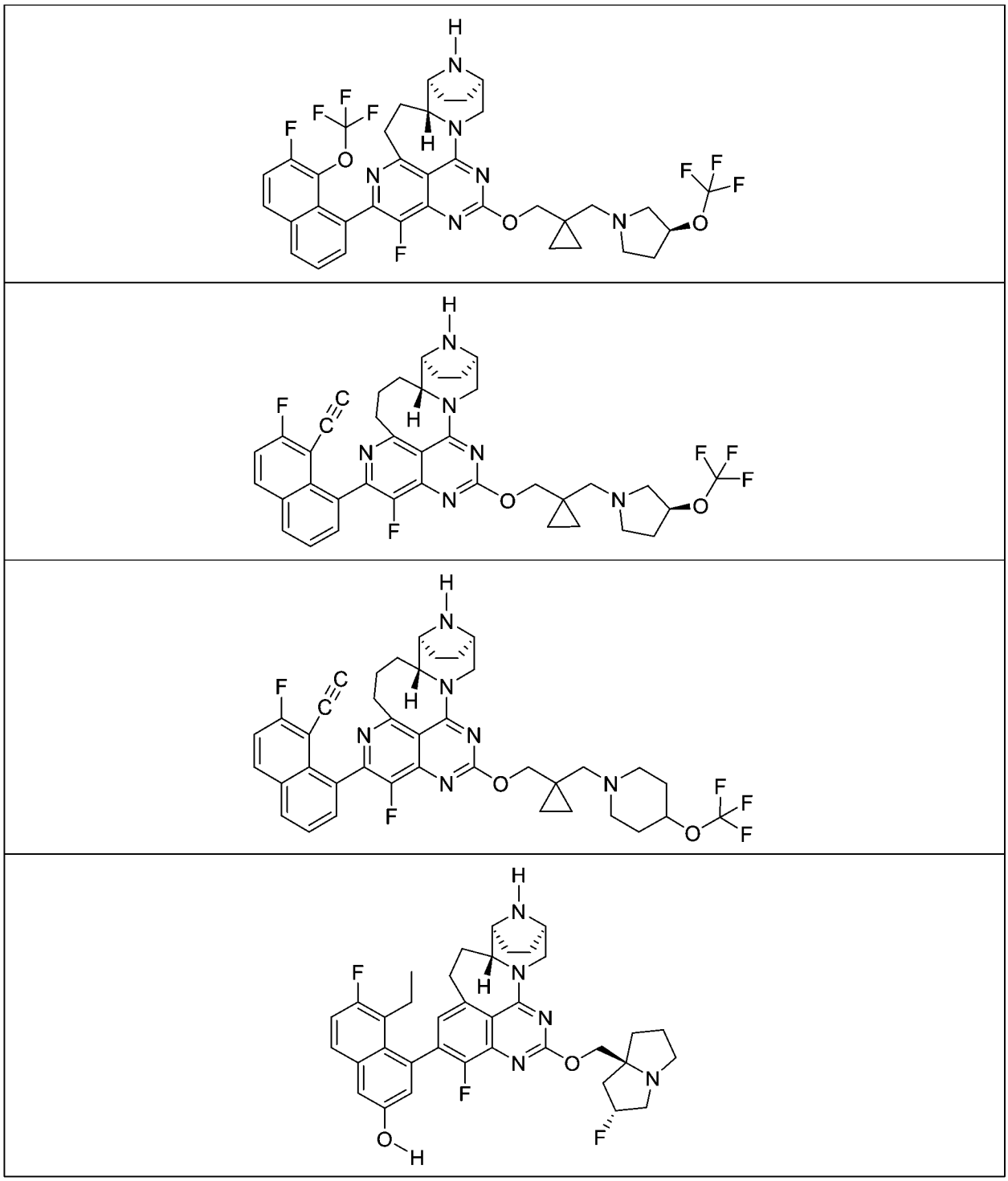


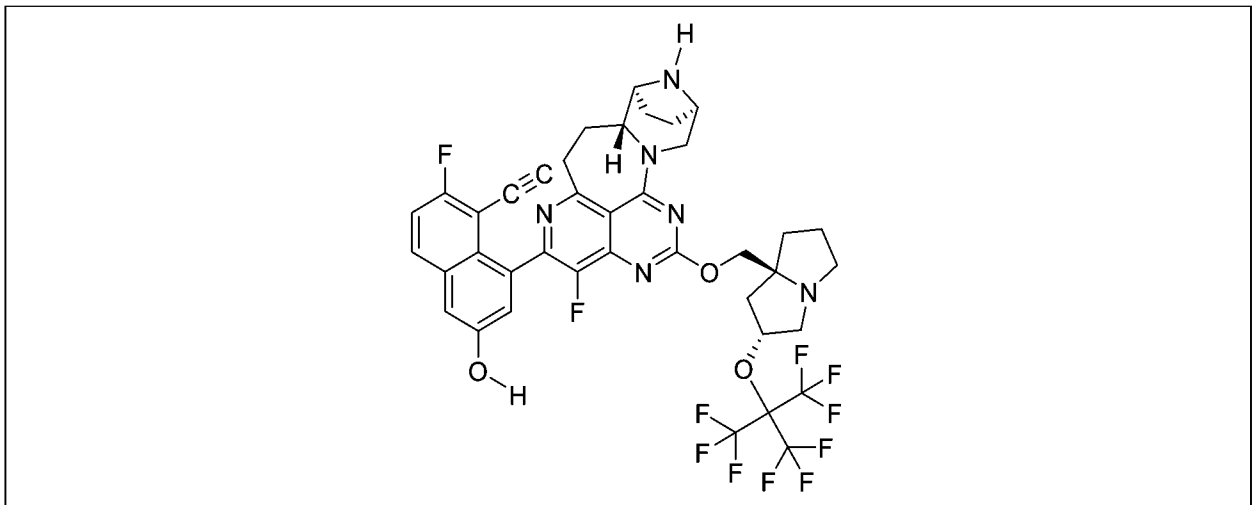


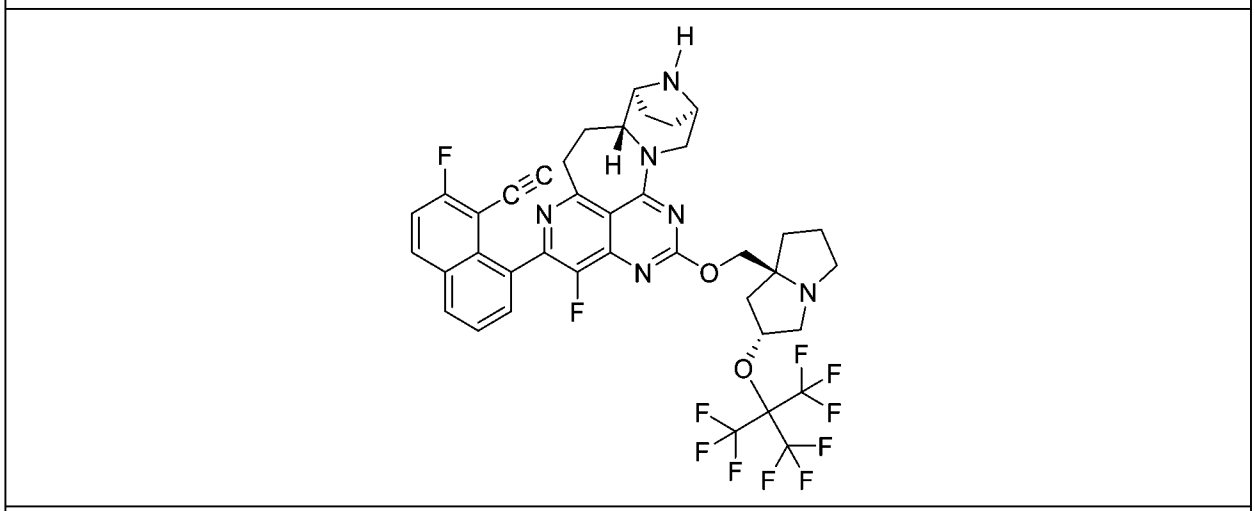


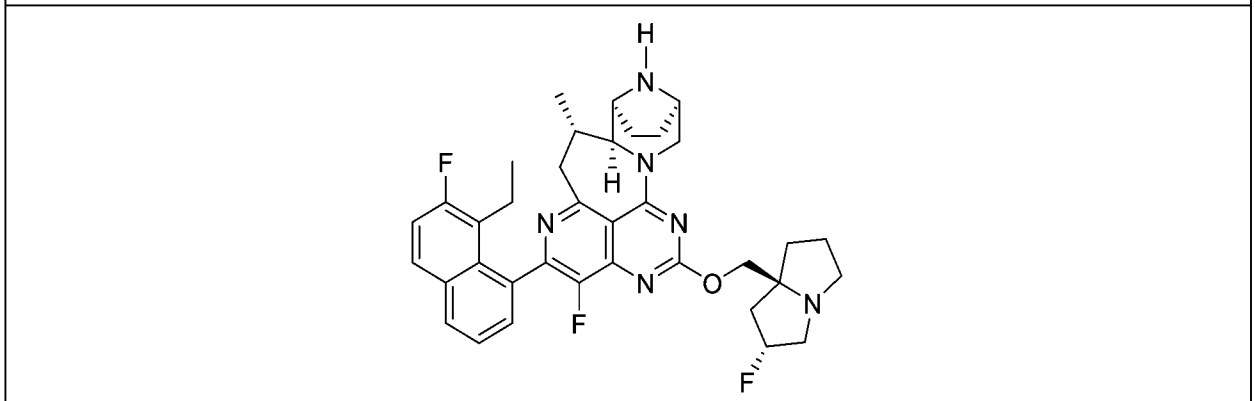


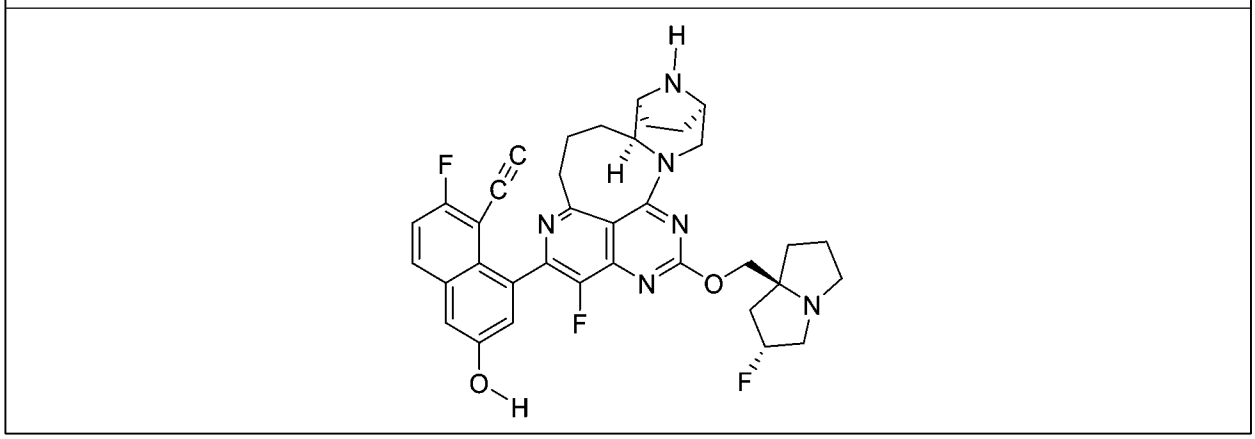


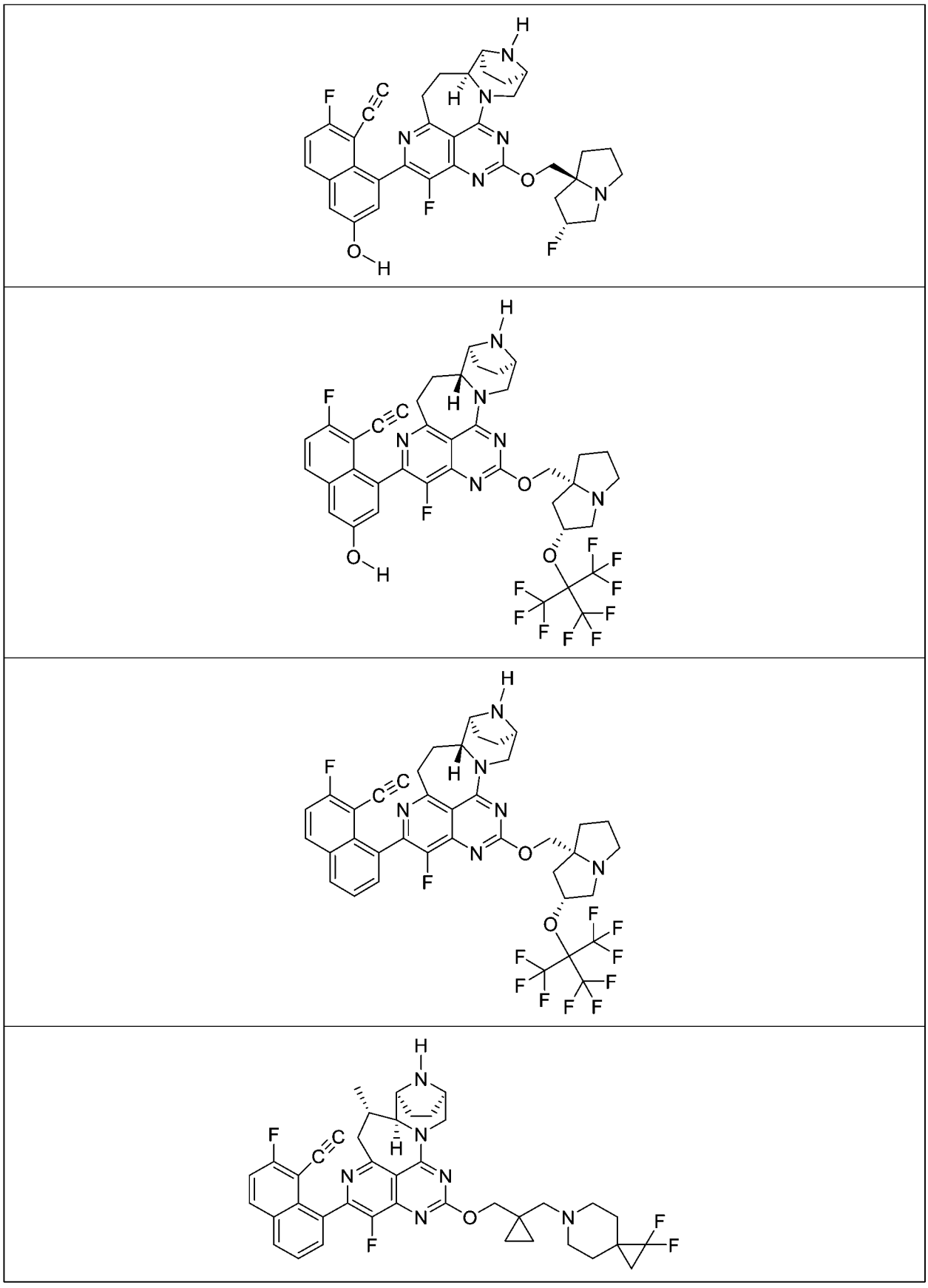


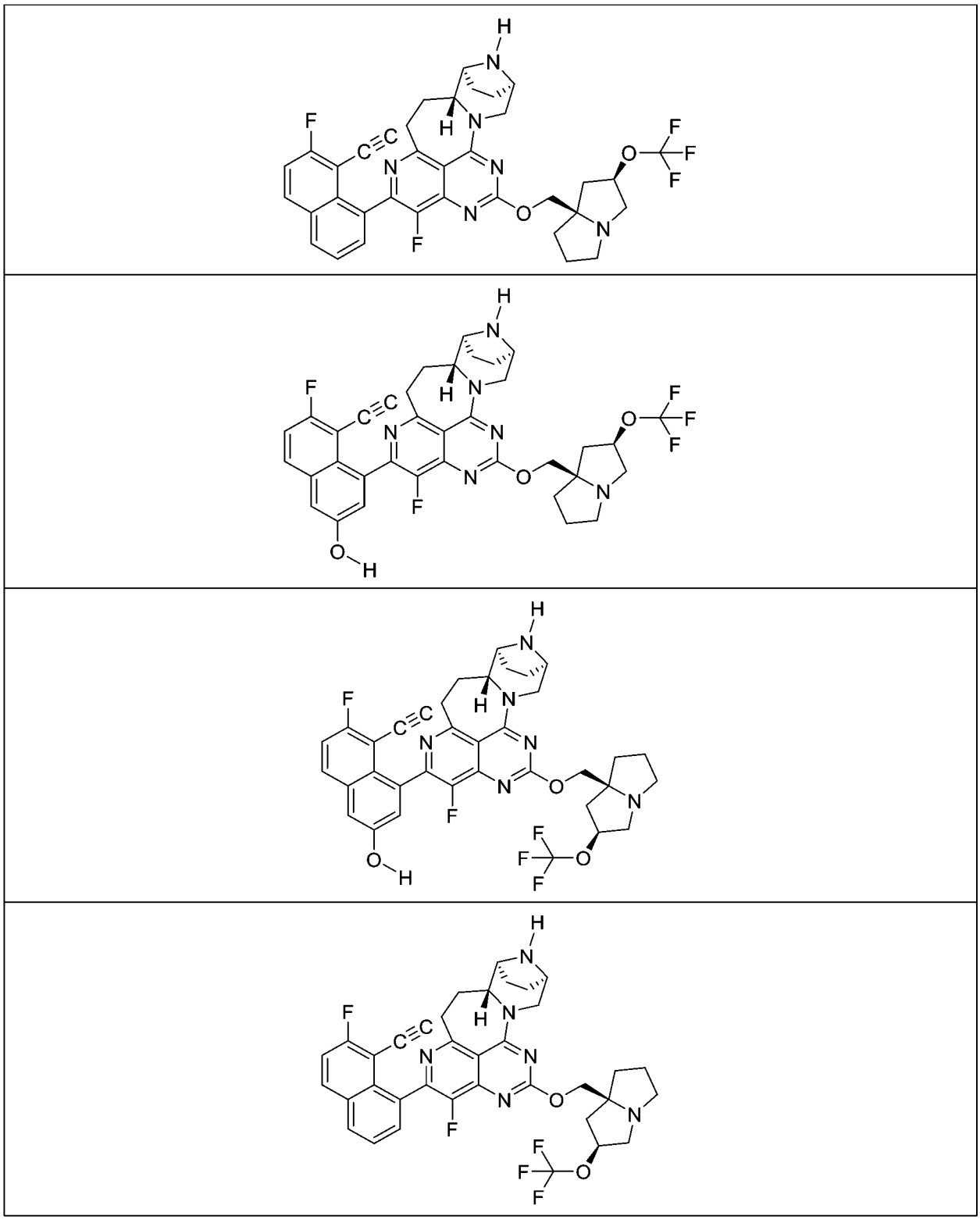


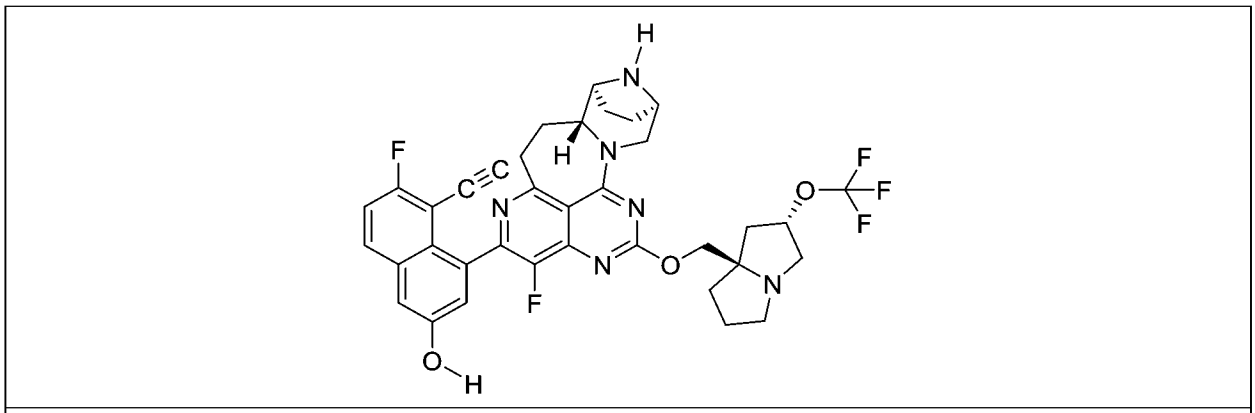


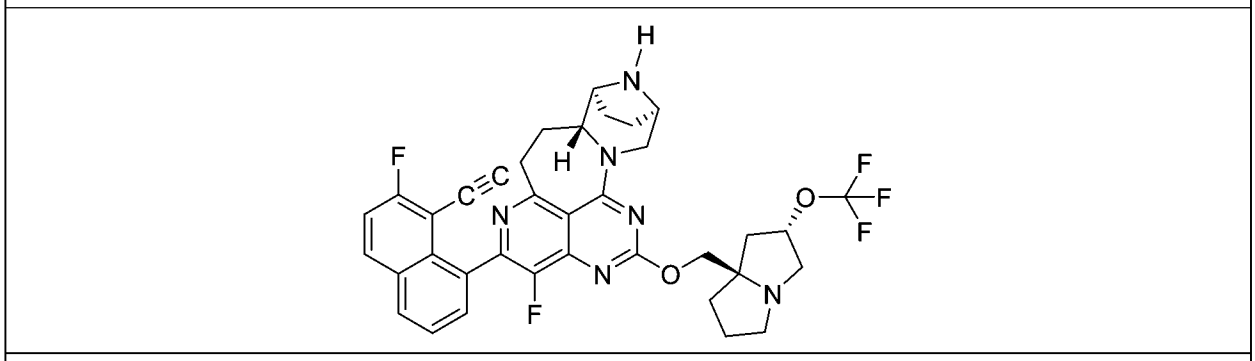


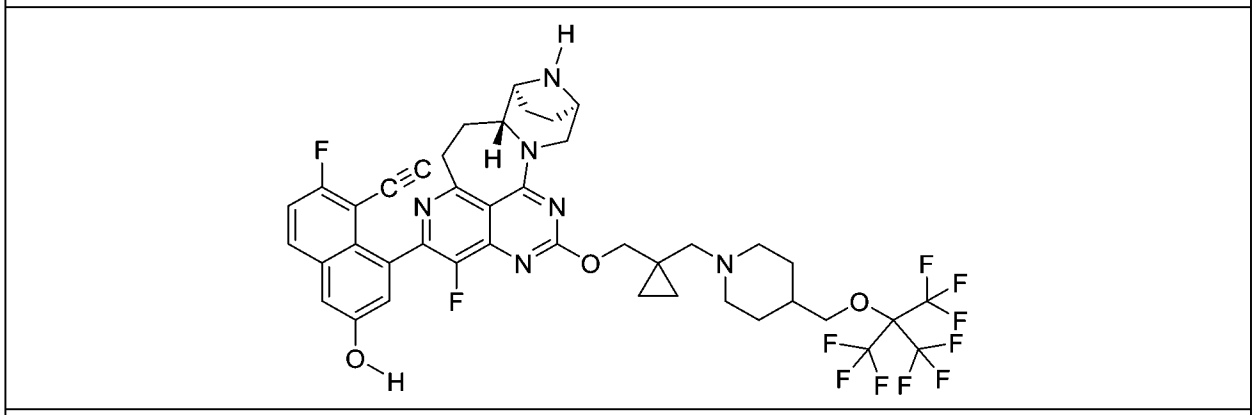


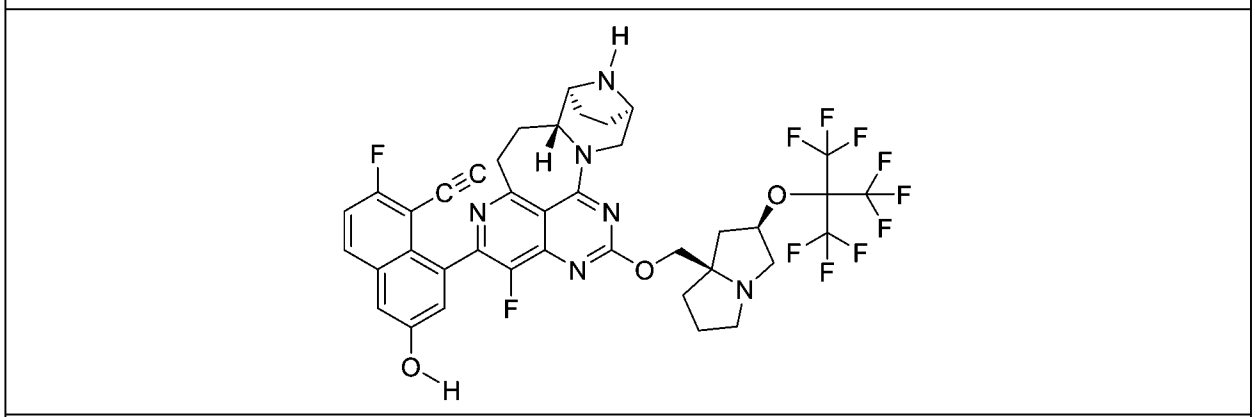


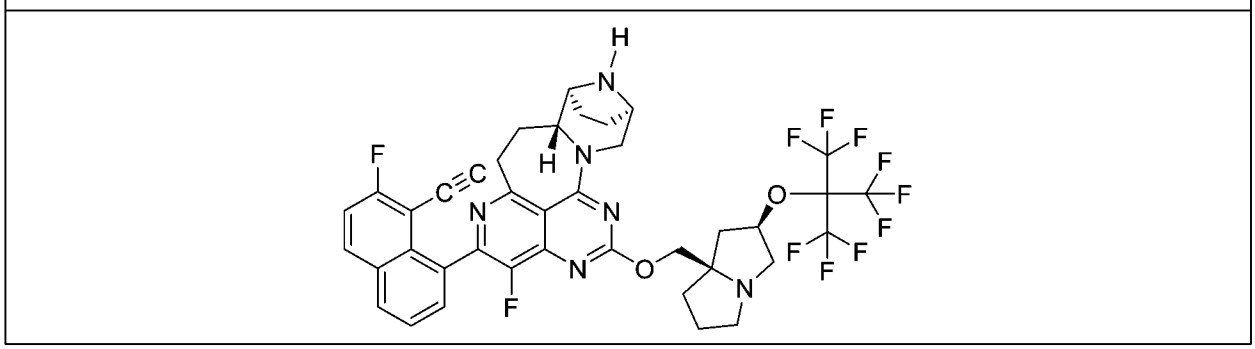


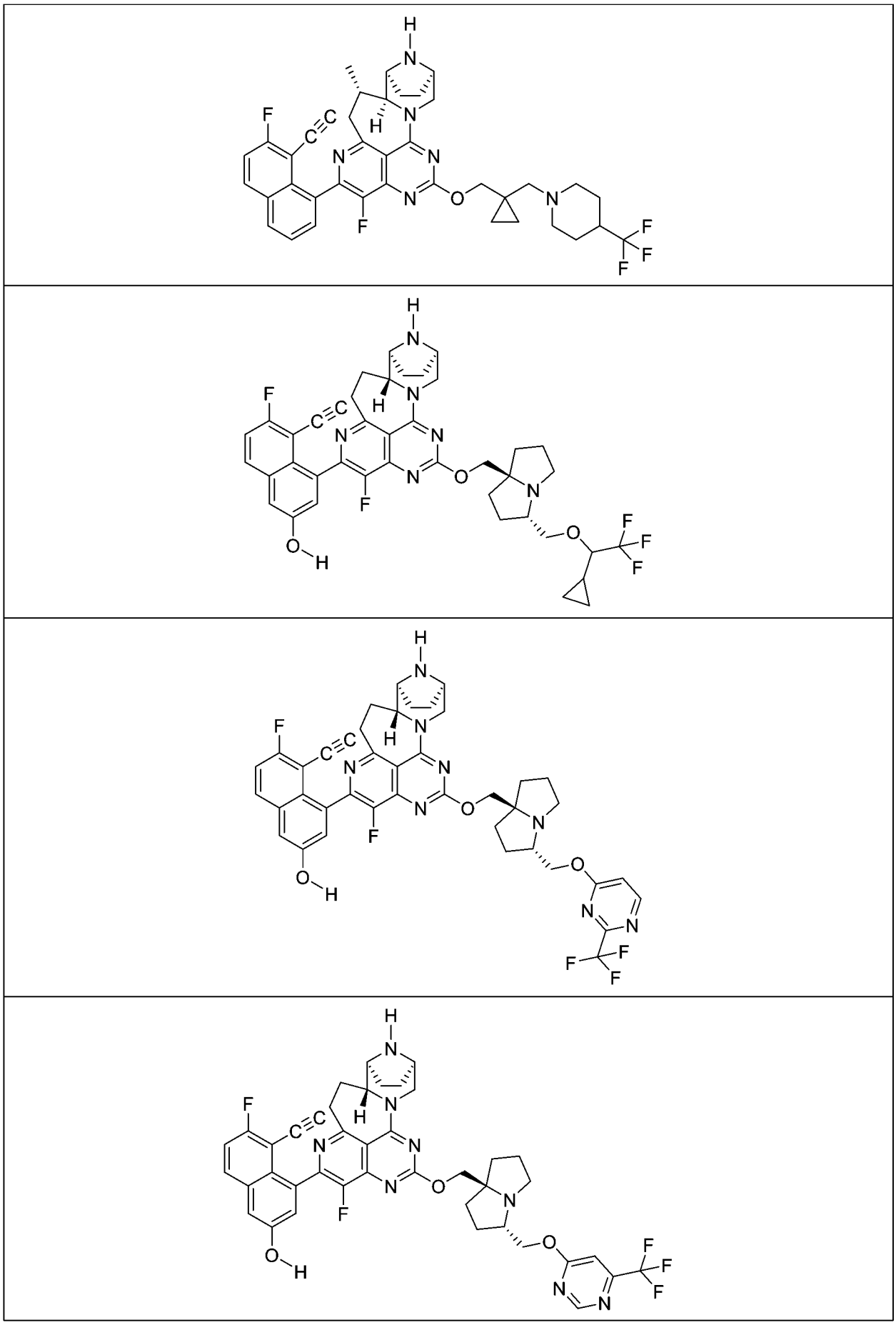


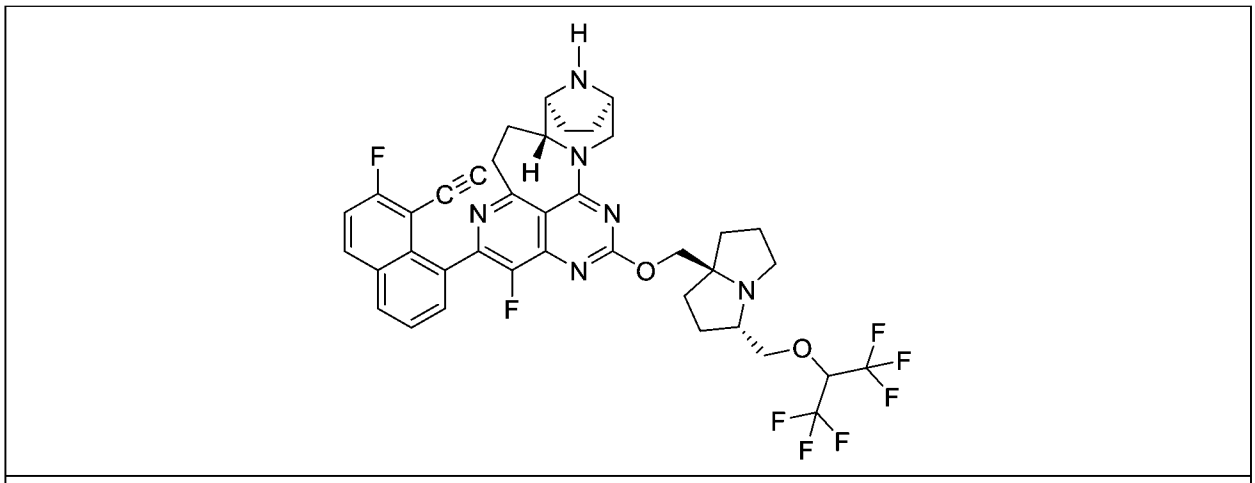


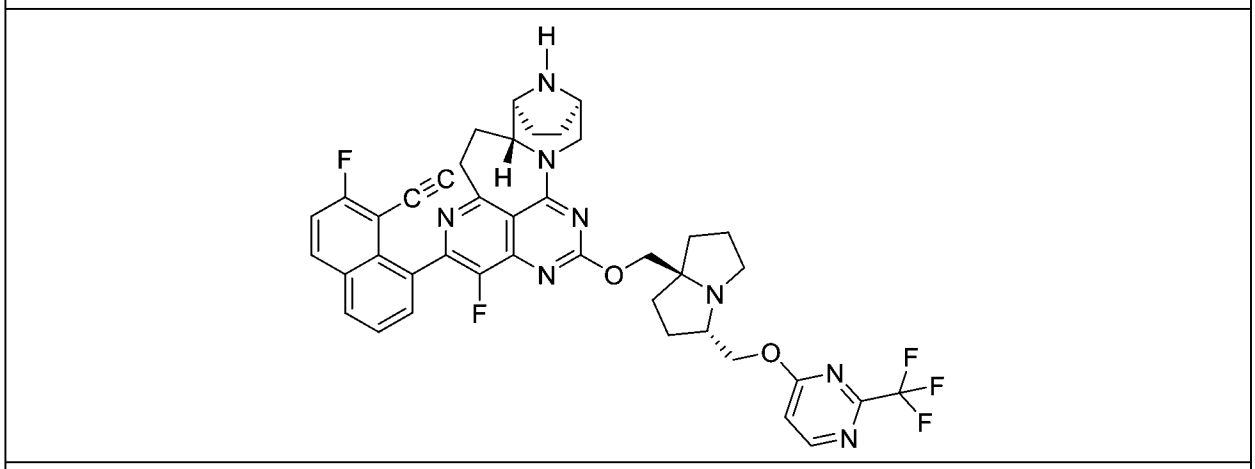


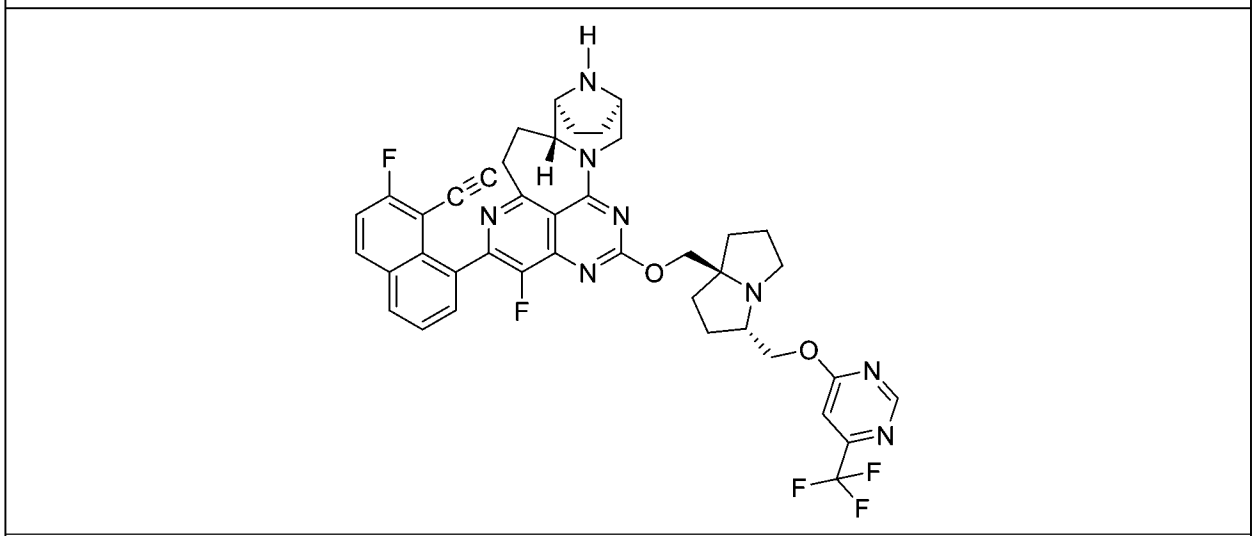


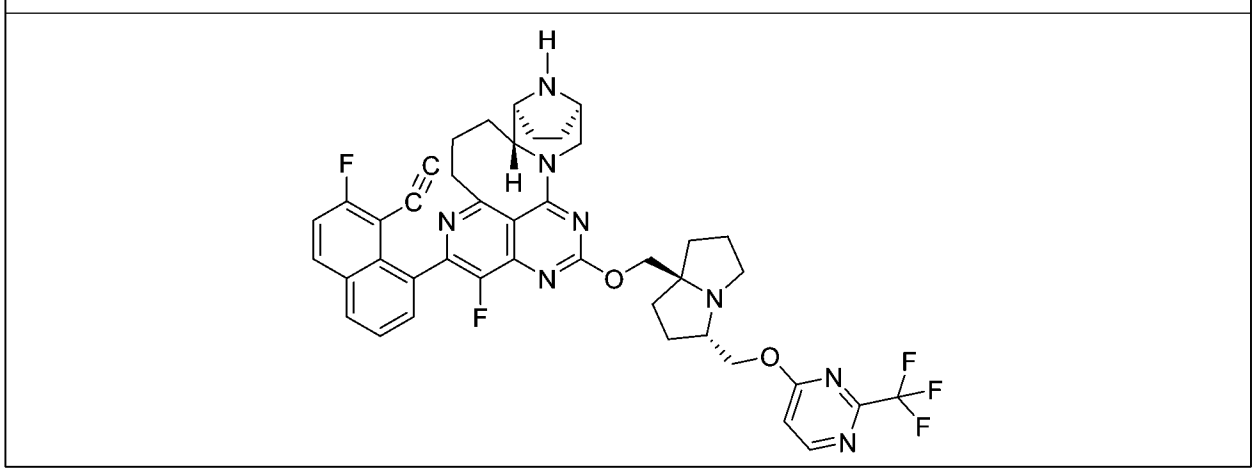


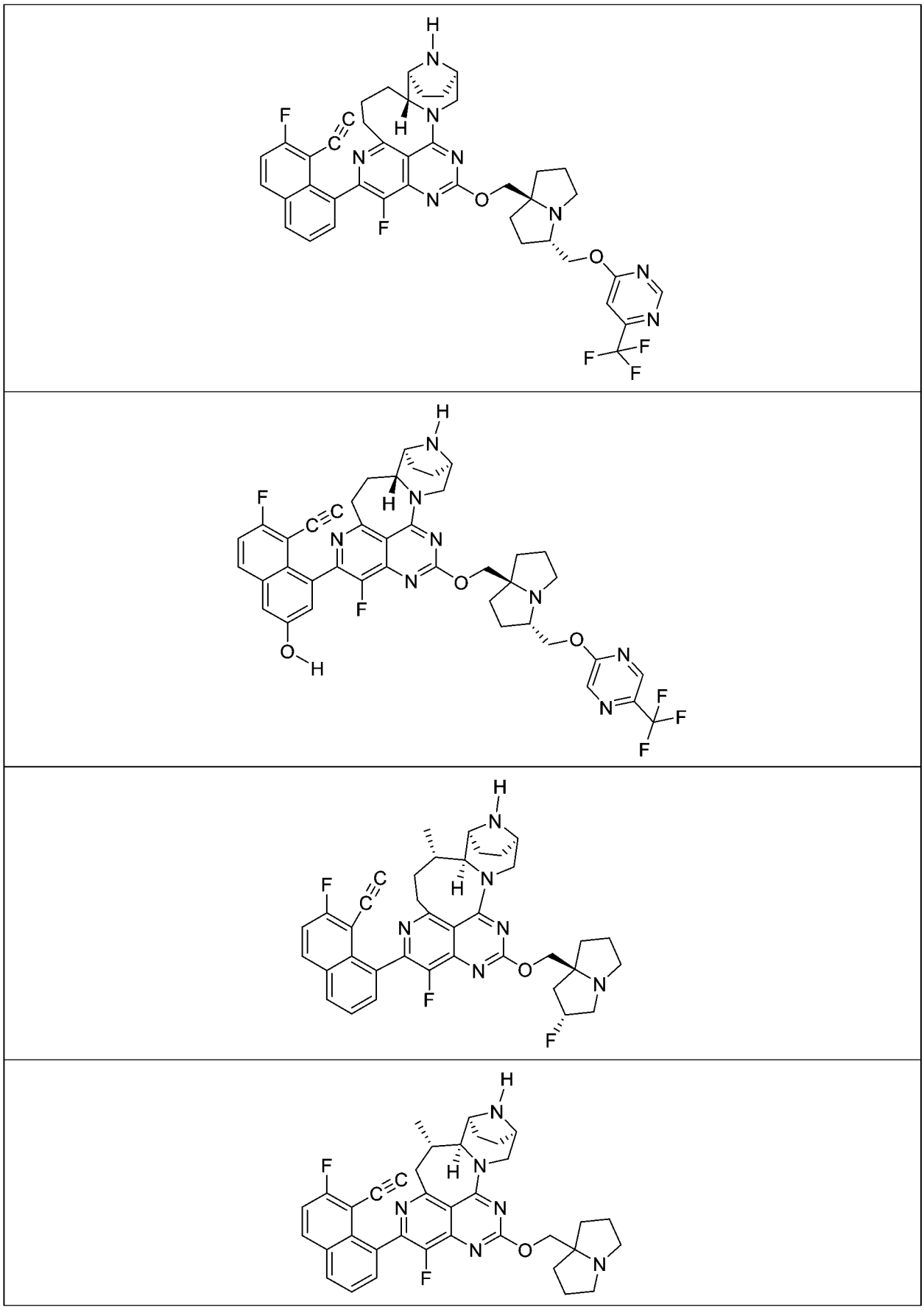


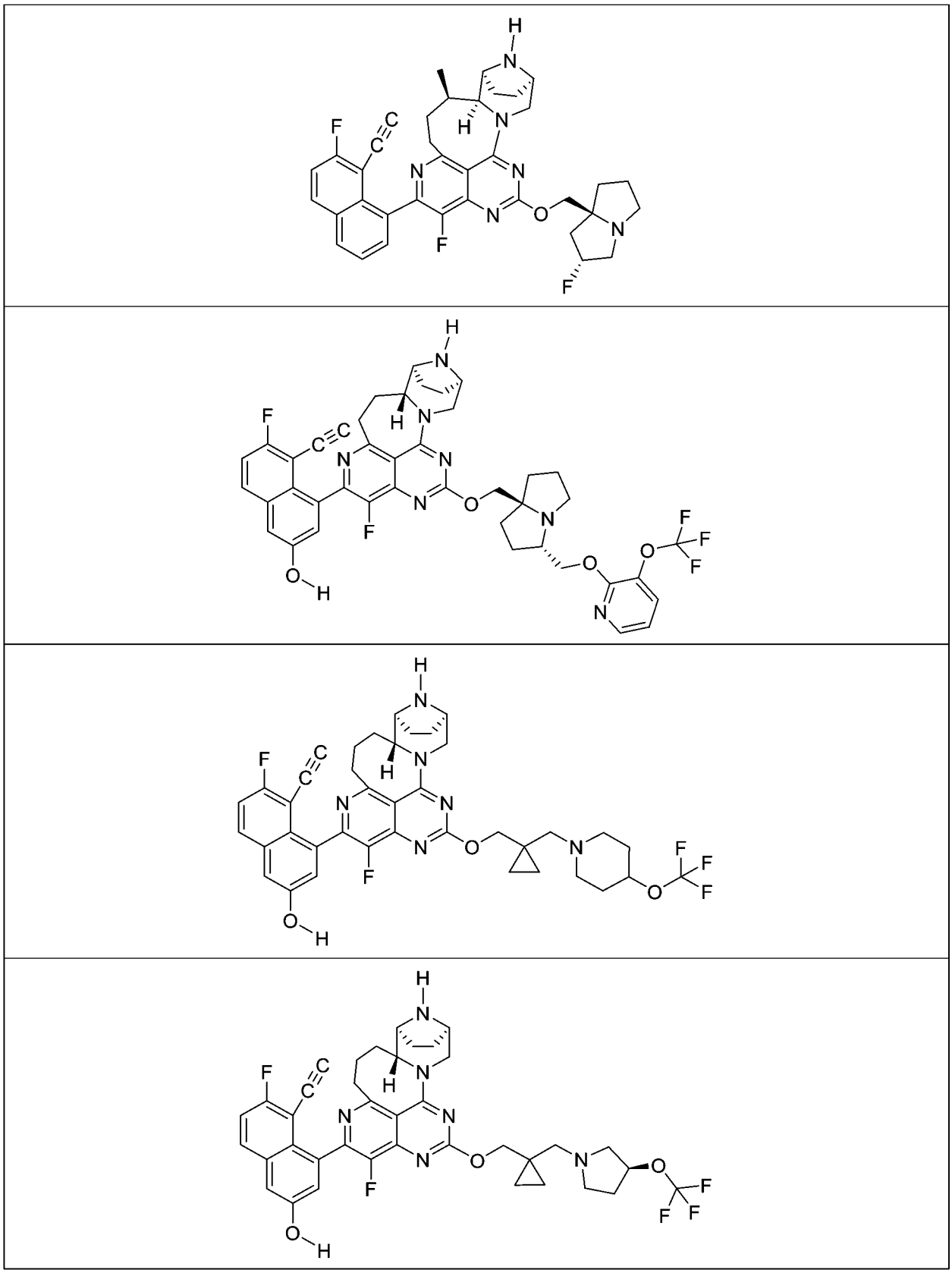


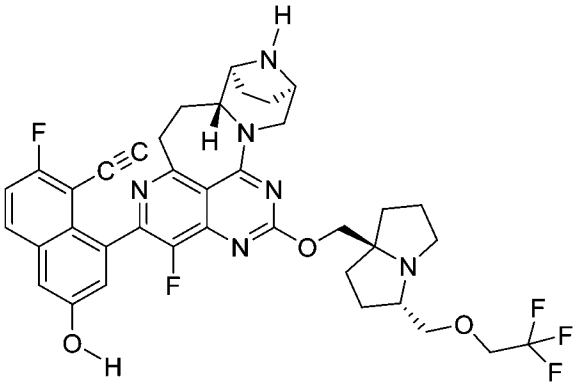


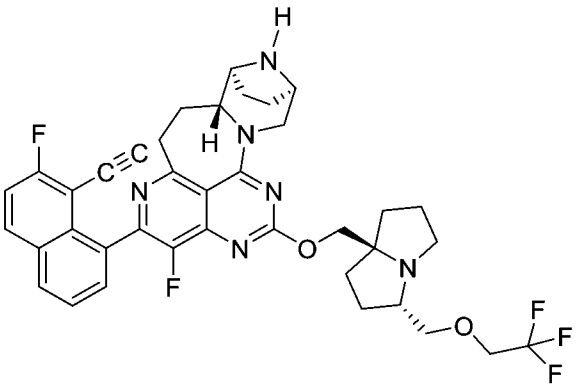


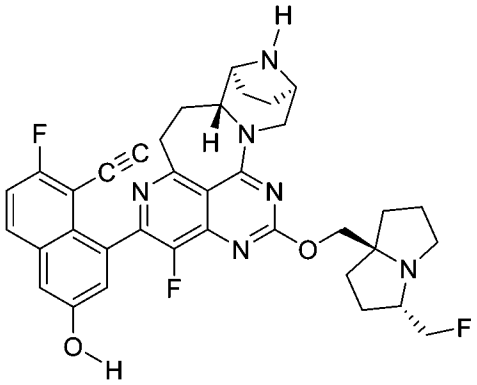


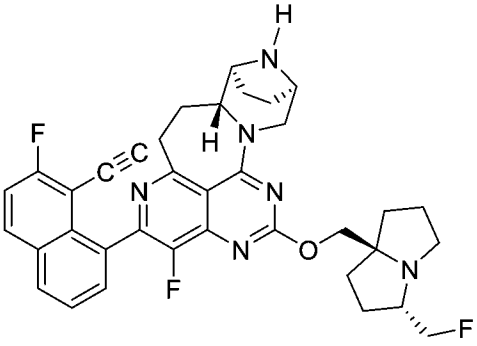


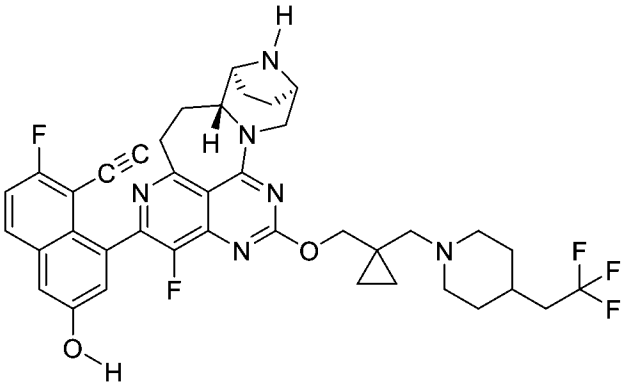


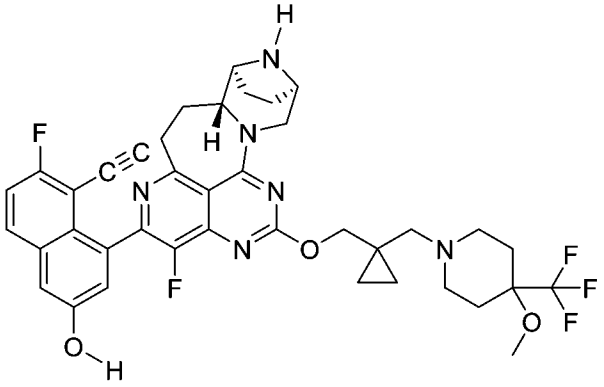


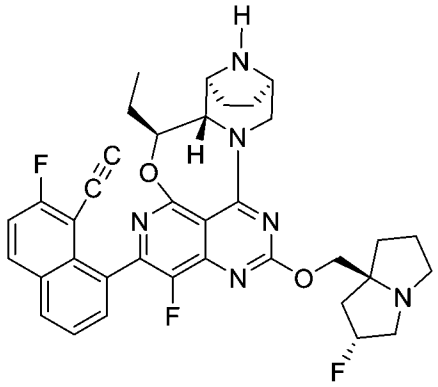


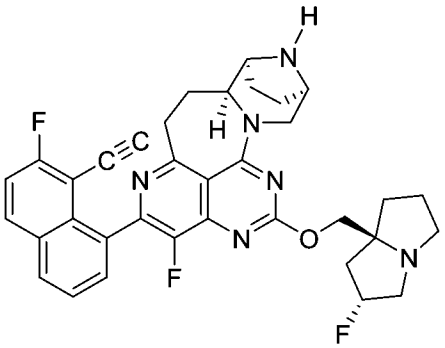


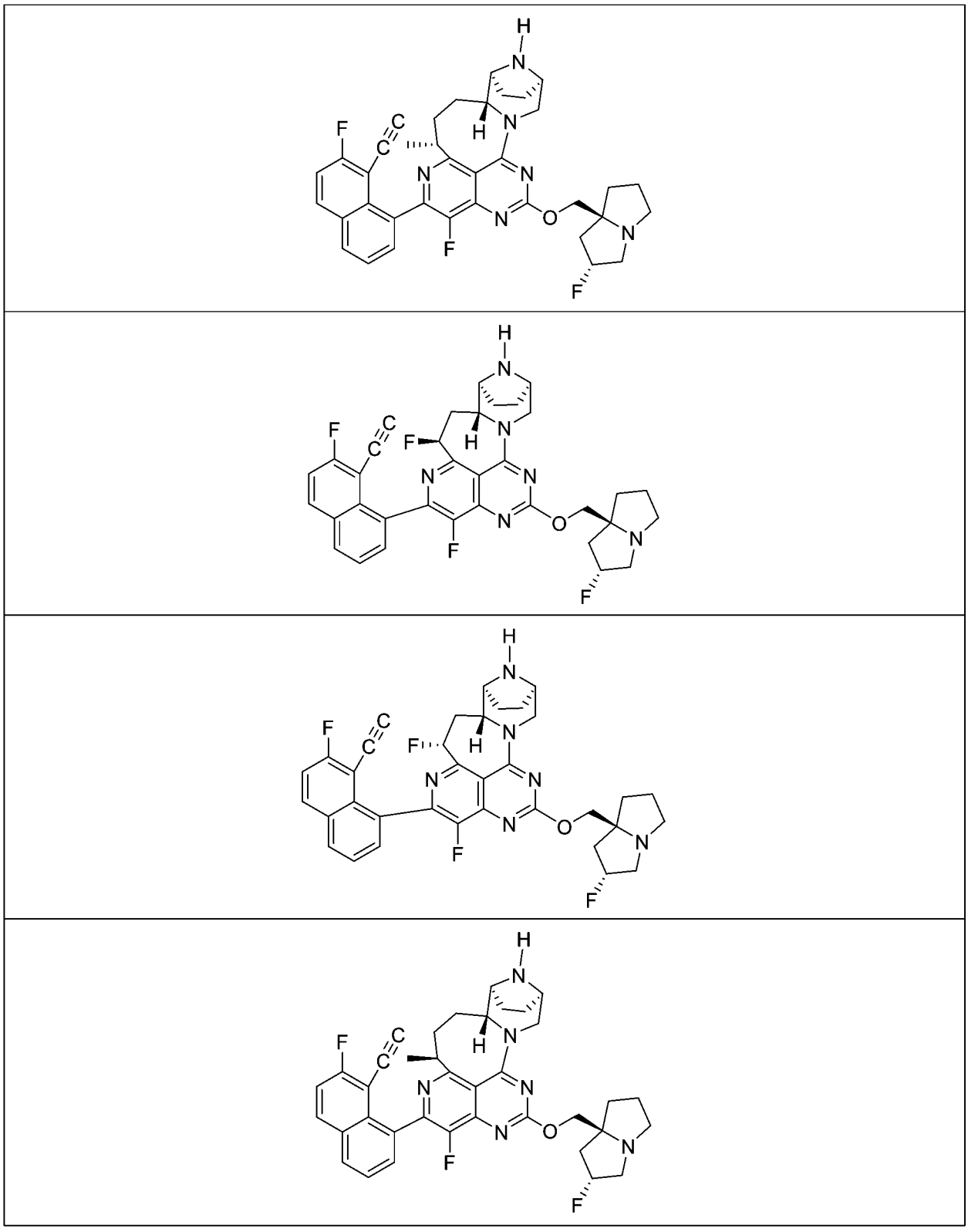


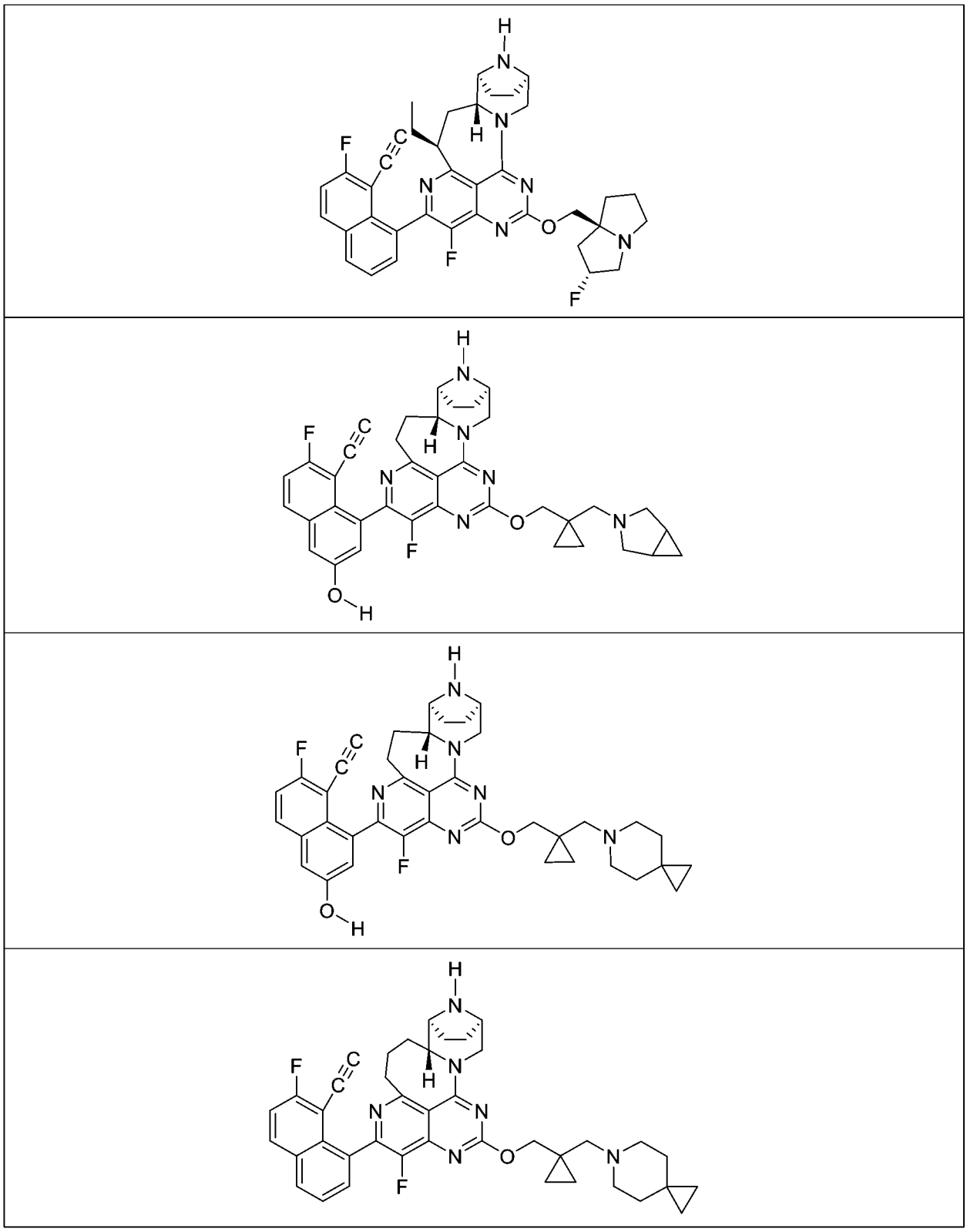


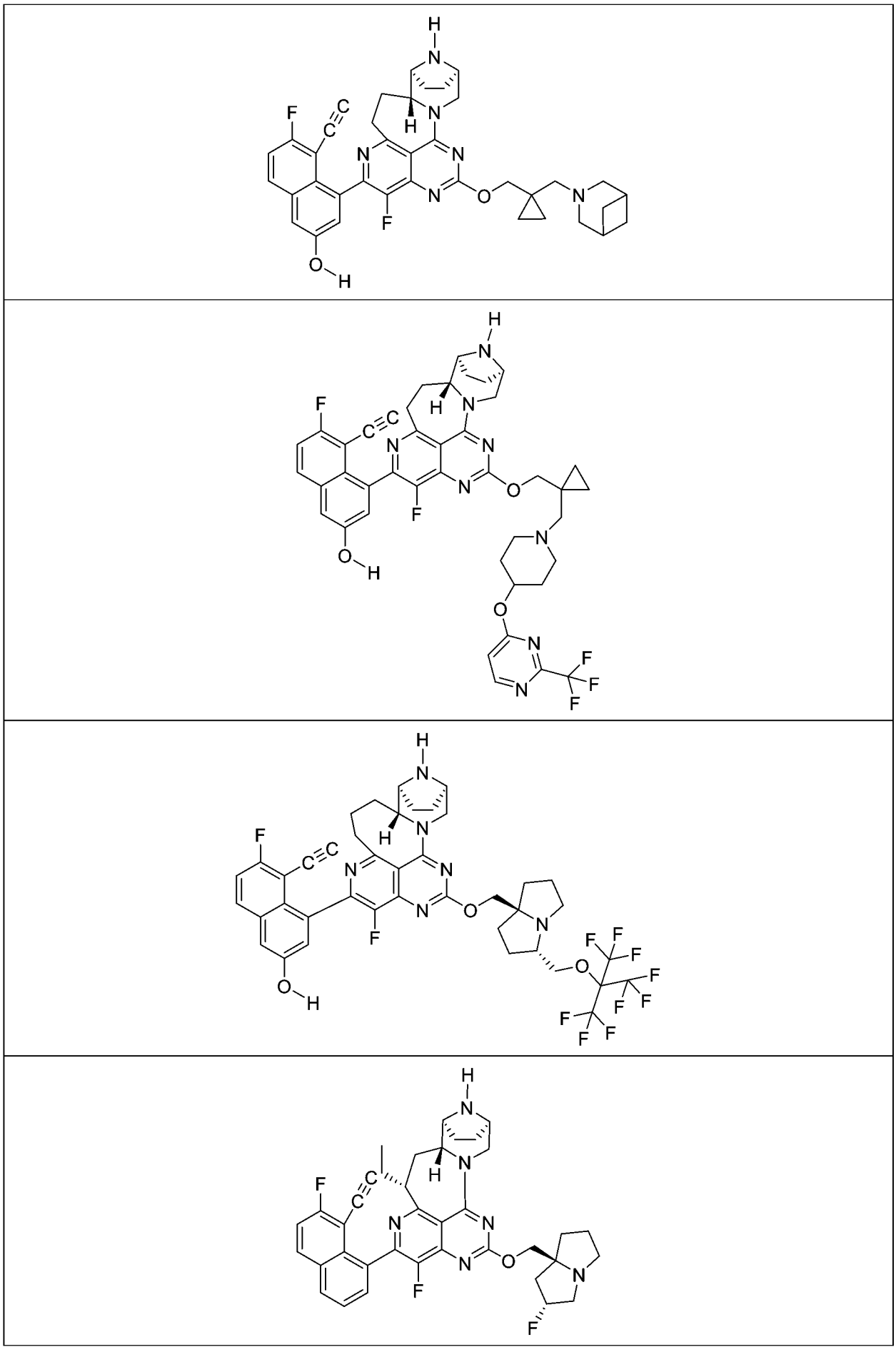


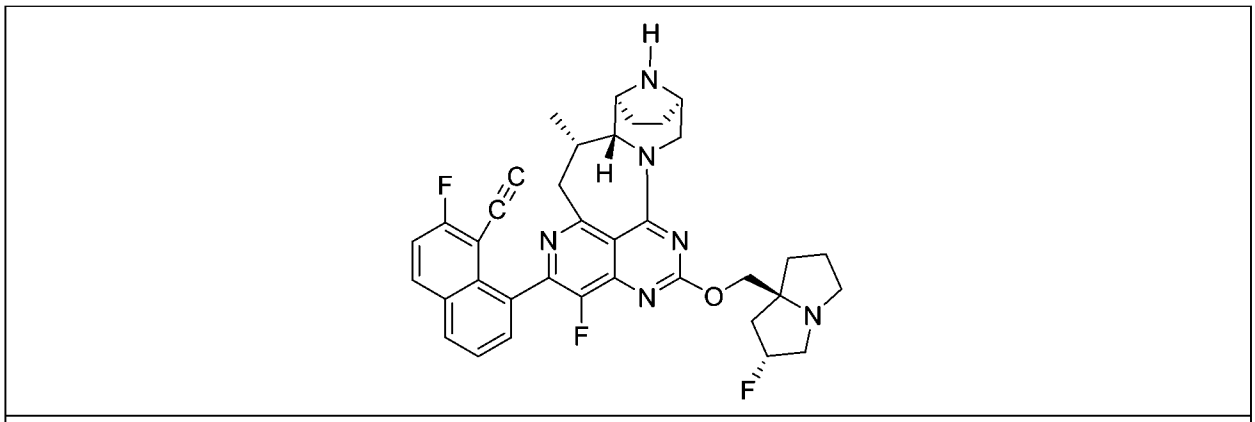


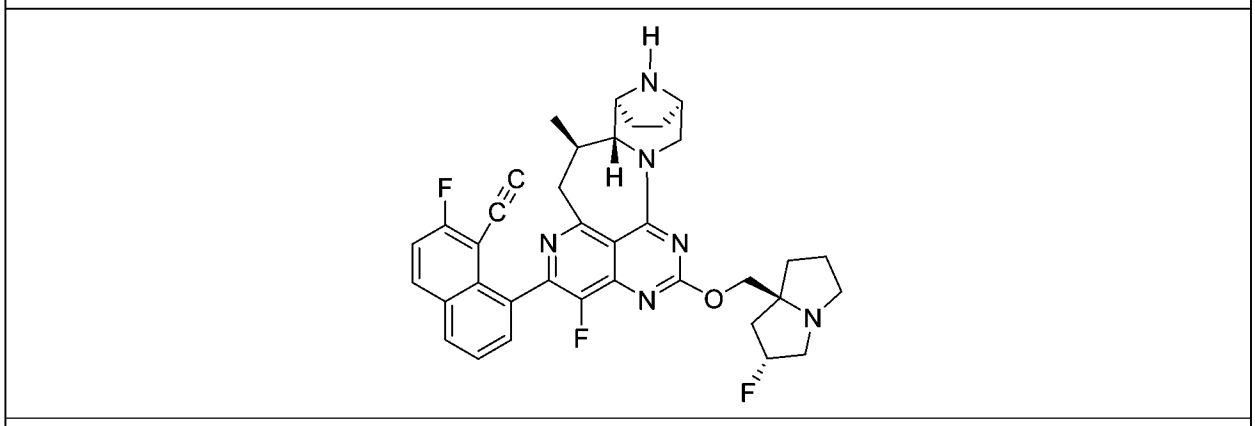


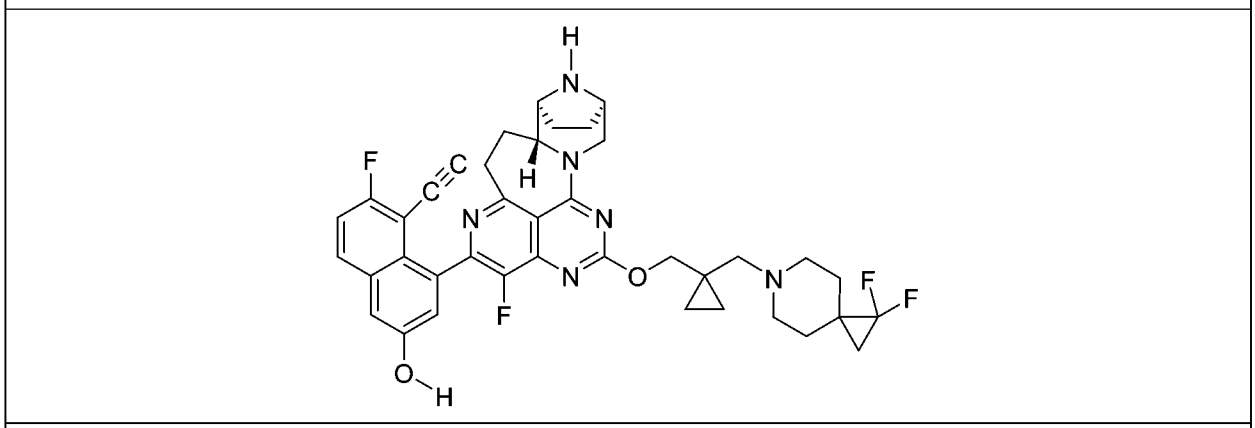


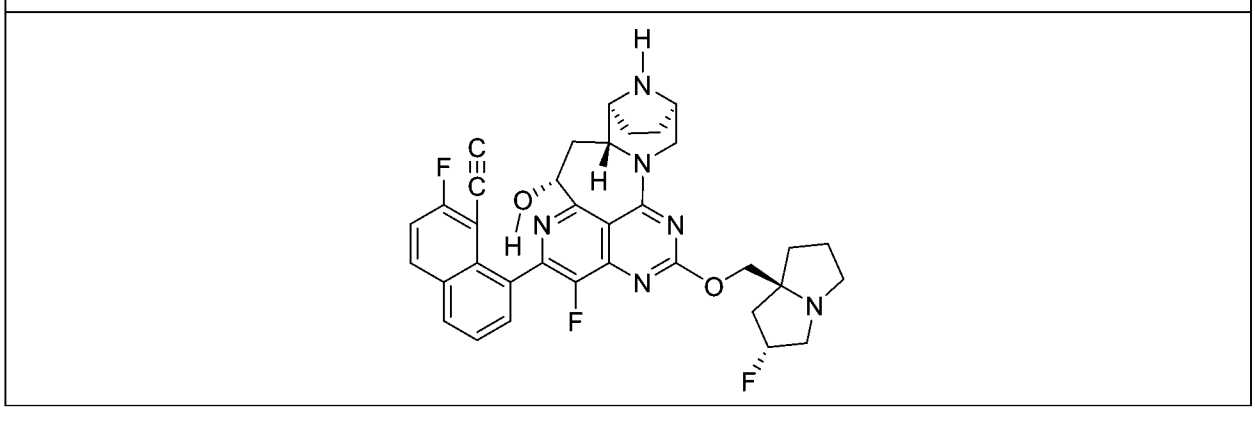


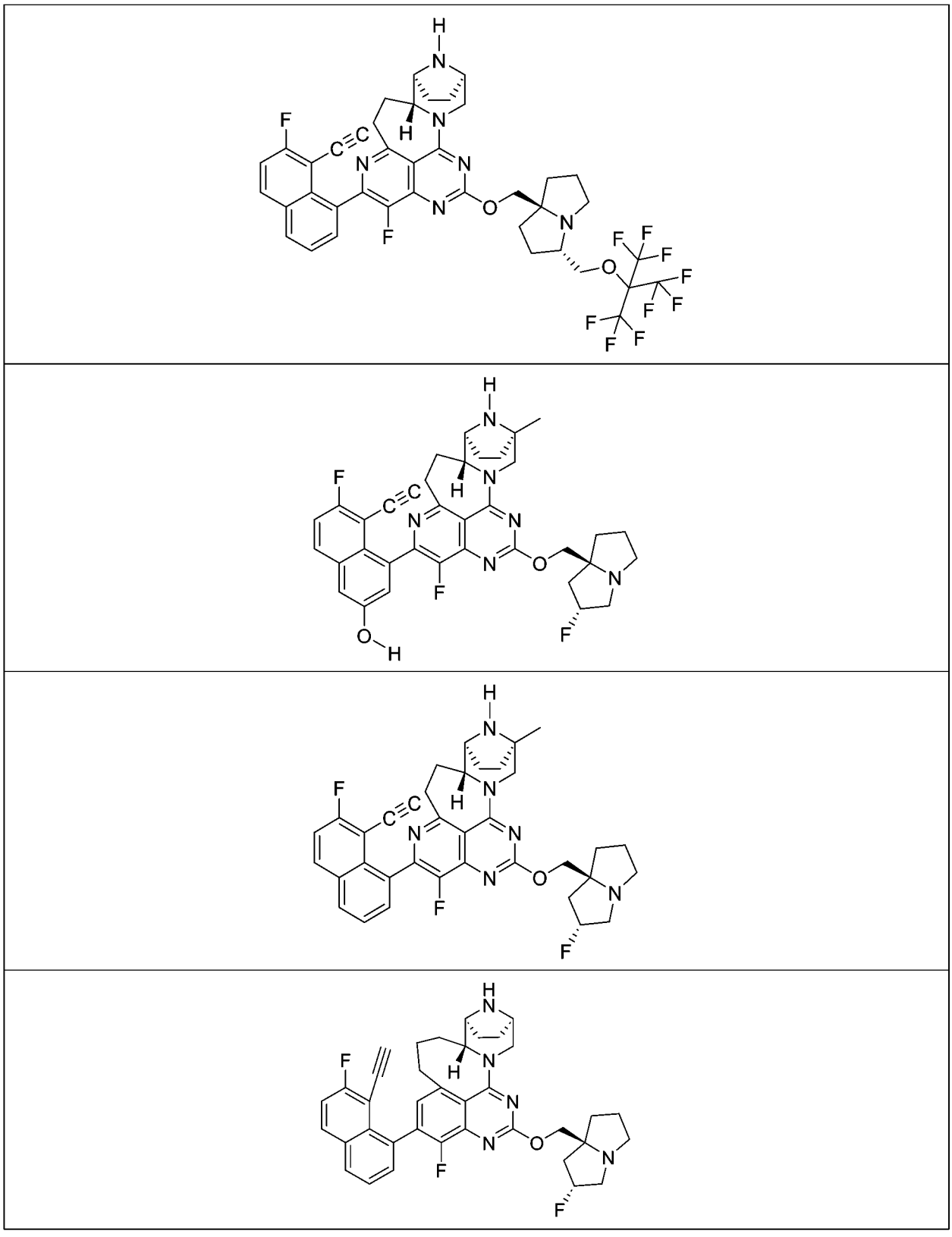


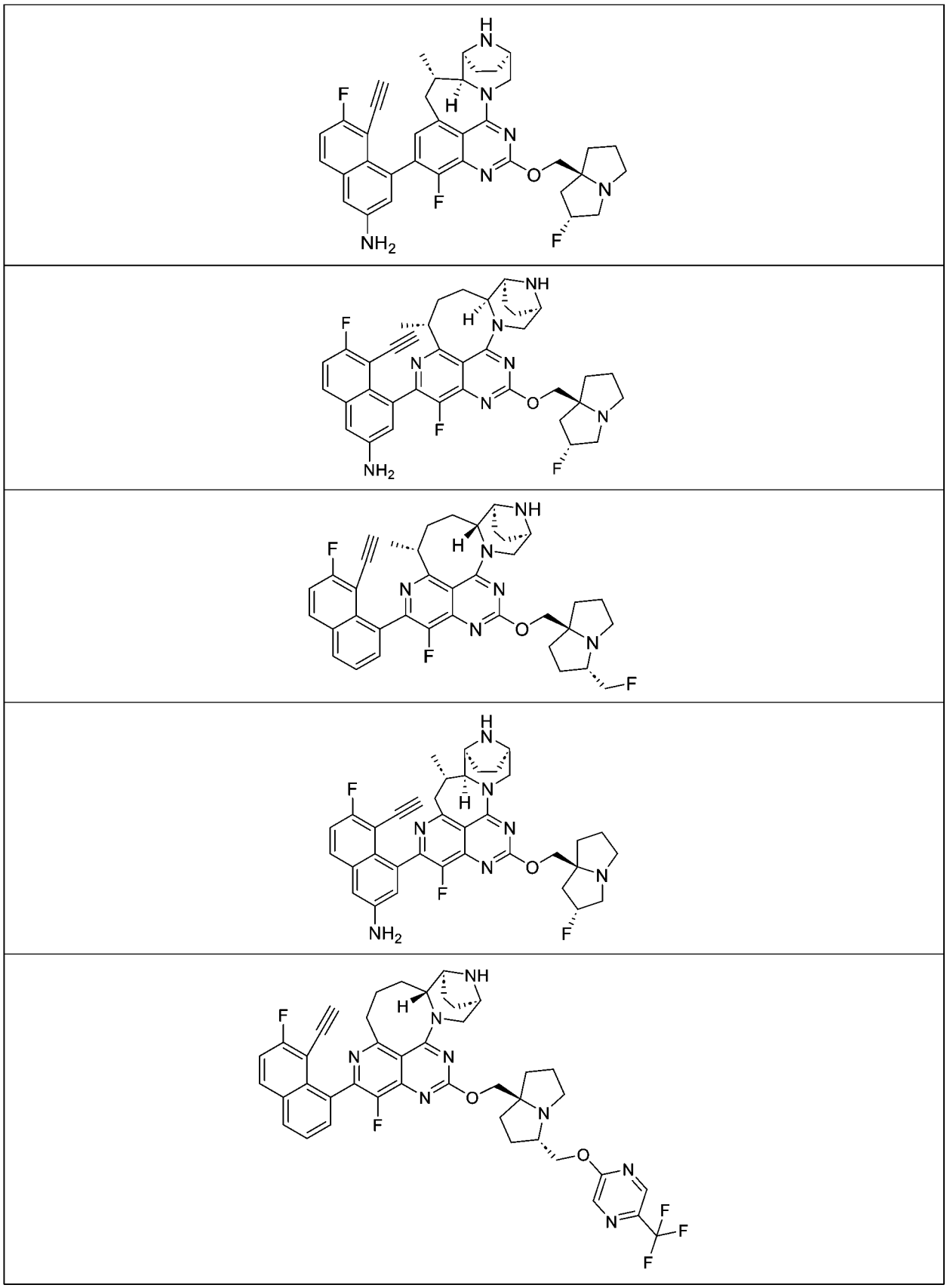


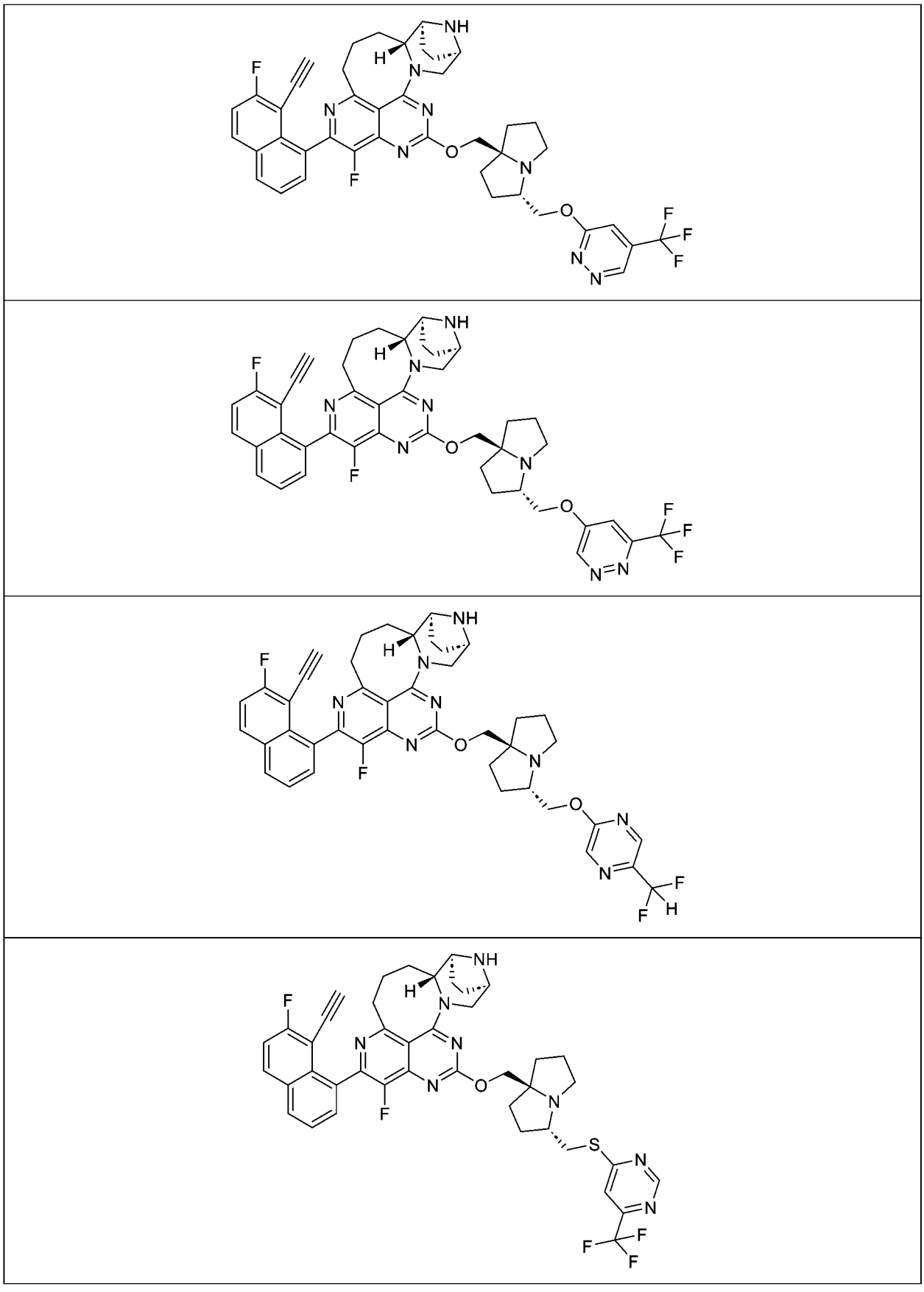


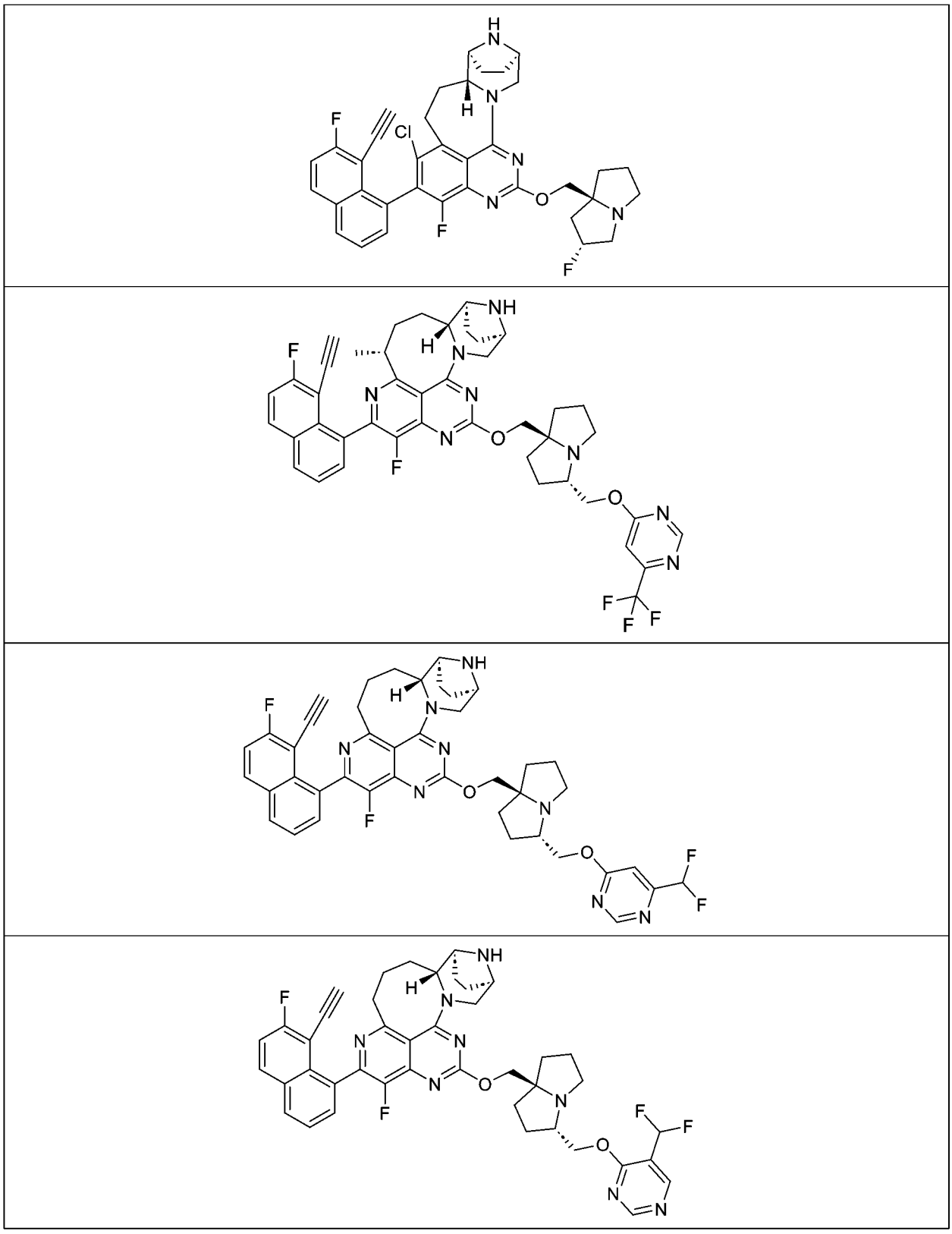


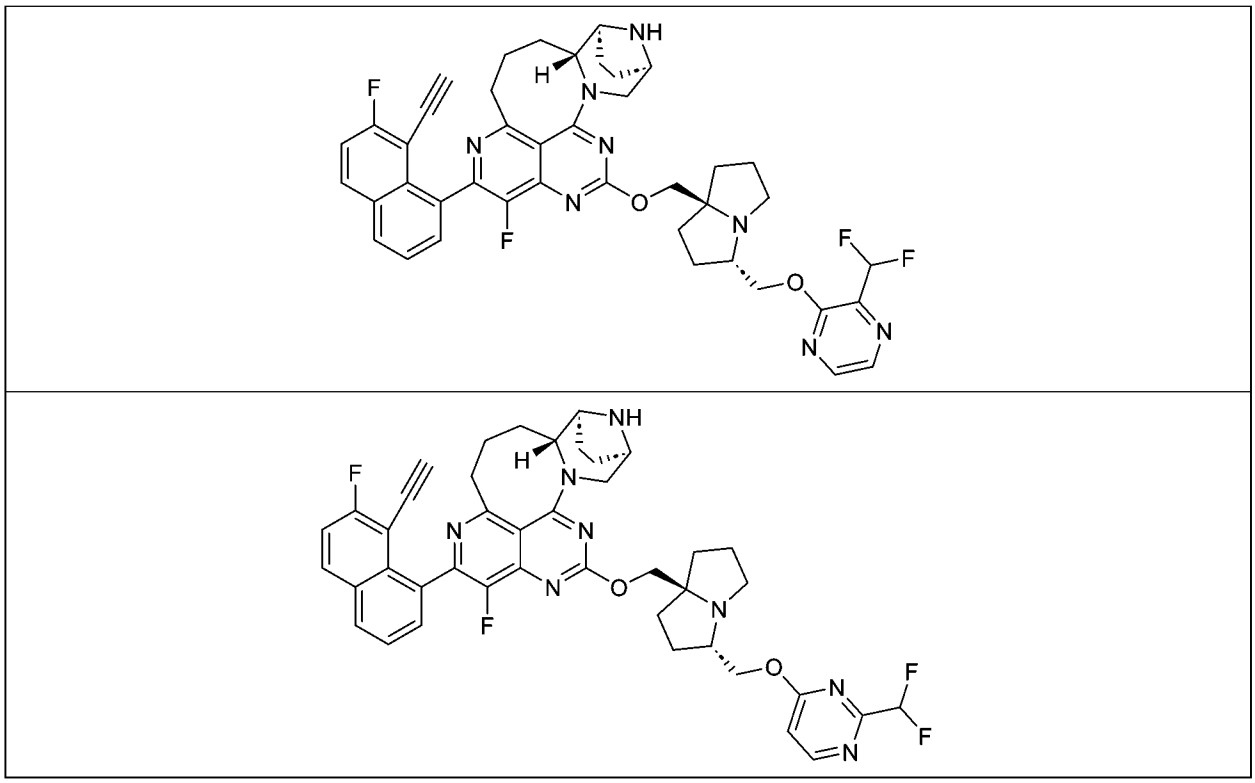




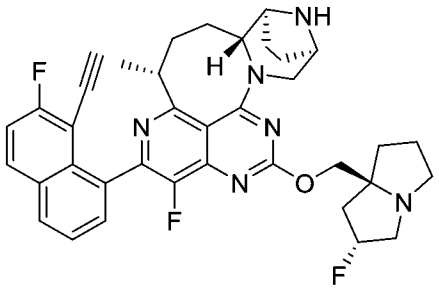








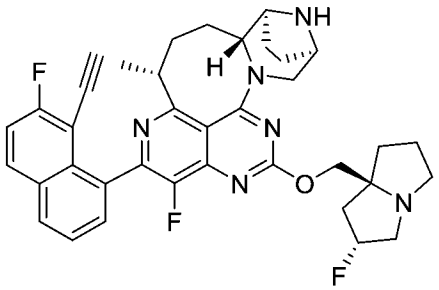
【0143】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：



。

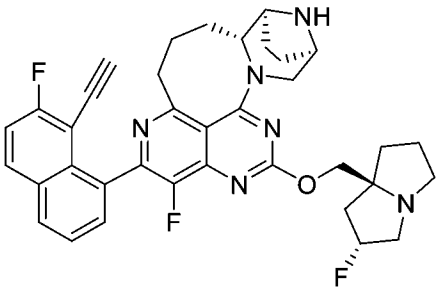
【0144】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-

8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物，其中化合物具有以下結構：



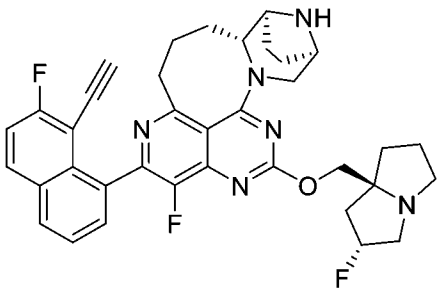
。

【0145】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：

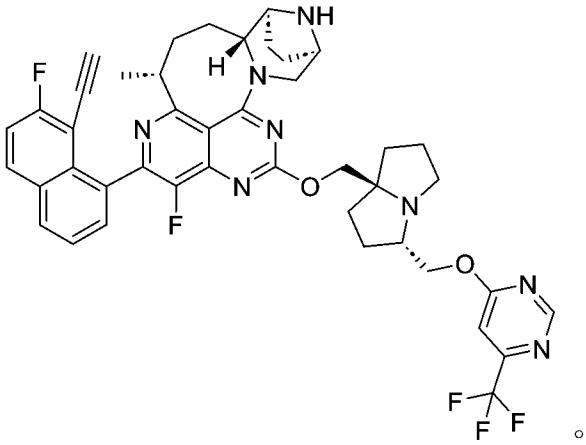


。

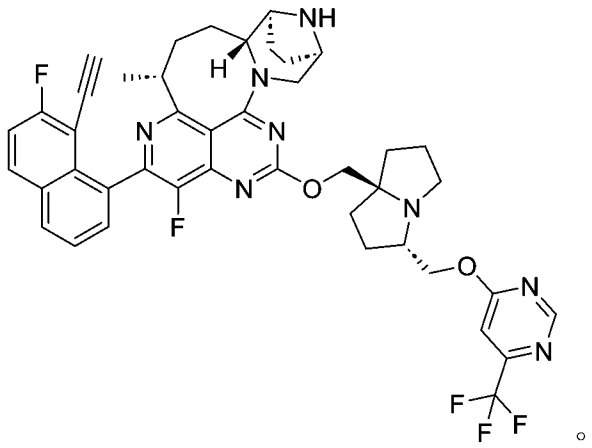
【0146】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物，其中化合物具有以下結構：



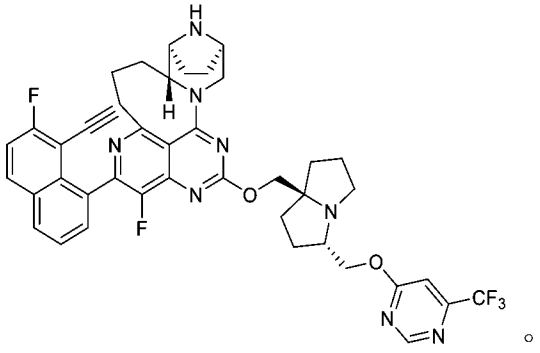
【0147】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：



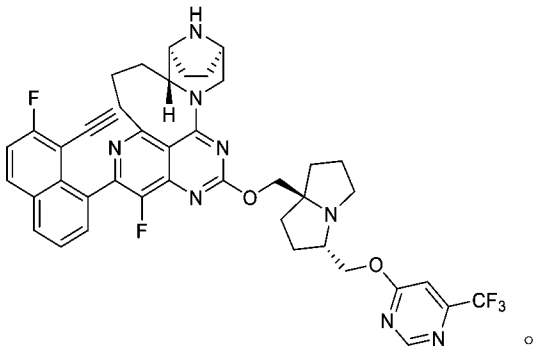
【0148】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物，其中化合物具有以下結構：



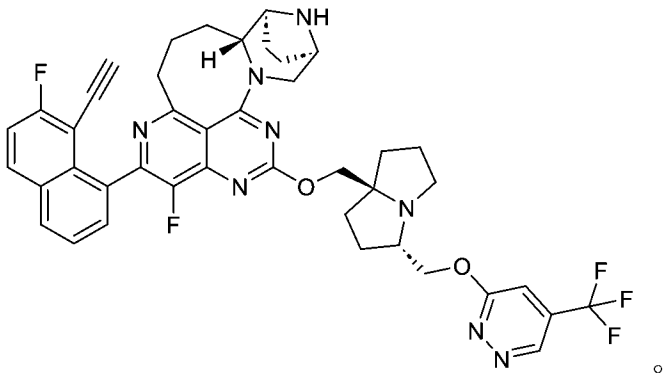
【0149】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：



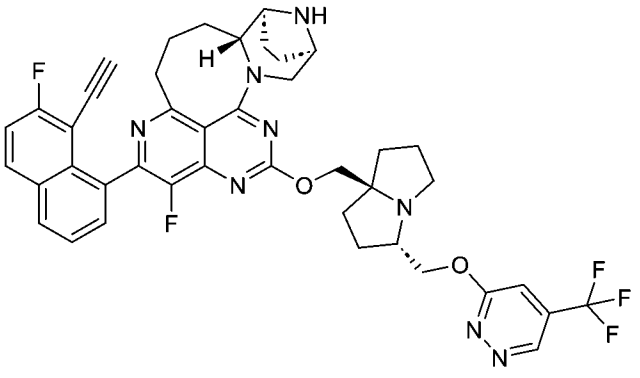
【0150】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物，其中化合物具有以下結構：



【0151】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物具有以下結構：



【0152】 在一些實施例中，本揭露提供式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物，其中化合物具有以下結構：



【0153】 本文所述之化合物的體內代謝產物亦落入本文之範疇內。此類產物可產生自例如投予的化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化、及類似者，主要是由酶程序所致。因此，包括藉由包含以下之程序產生之新穎且不顯而易見的化合物：使化合物與哺乳動物接觸達一段足以產出其代謝產物的時間。此類產物一般係藉由以下方式識別：製備經放射標示（例如$^{14}C$或$^{3}H$）之化合物，將其以可偵測劑量（例如大於約0.5 mg/kg）向動物（諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、或人類）腸胃外投予，允許足夠的時間進行代謝（一般約30秒至30小時），並自尿液、血液、或其他生物樣本中單離其轉化產物。此等產品可容易地單離，因為彼等經標示（其他者係藉由使用能夠結合代謝物中存活之表位的抗體來單離）。代謝物結構係以習知方式判定，例如藉由MS或NMR分析。通常而言，代謝物之分析係以與習知藥物代謝研究相同的方式進行。轉化產物，只要其未於體內發現，即使其本身不具有HSV抗病毒活性，仍可用於該化合物之治療劑量的診斷分析。

【0154】 用於確定替代胃腸道分泌中化合物之穩定性的處方及方法係已知的。化合物在本文中係定義為在胃腸道中係穩定的，其中在37℃下培育1小時時，替代腸或胃液中小於約50莫耳百分比的經保護基團被去保護。僅因為化合物在胃腸道穩定並不意味著其等不能在體內水解。前藥通常在消化系統中係穩定的，但可能在消化腔、肝臟、肺、或其他代謝器官中、或細胞

中實質上水解成母藥。如本文所用，前藥係理解為經化學設計以在通過口服遞送之生物障壁後，有效地釋放母藥之化合物。

## IV. 醫藥組成物

【0155】 本文亦揭示醫藥組成物，其包含醫藥有效量的本揭露之化合物（例如式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物）、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。本文亦提供一種醫藥組成物，其包含醫藥有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0156】 本文所揭示之化合物可與習知載劑及賦形劑一起調配。錠劑可含有例如賦形劑、滑動劑、填充劑、黏合劑、或其組合。水性配方係以無菌形式製備，且當意欲藉由口服投予以外之方式遞送時通常會是等張的。例示性賦形劑包括但不限於「醫藥賦形劑手冊(HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS)」(1986)中所闡述之賦形劑。賦形劑可包括例如抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑（諸如EDTA）、碳水化合物（諸如右旋糖酐、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素）、硬脂酸、及其組合。在一些實施例中，配方係鹼性。在一些實施例中，配方係酸性。在一些實施例中，配方具有中性pH。在一些實施例中，配方之pH係2至11（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2至3、2至4、2至5、2至6、2至7、2至8、2至9、2至10、3至4、3至5、3至6、3至7、3至8、3至9、3至10、4至5、4至6、4至7、4至8、4至9、4至10、4至11、5至6、5至7、5至8、5至9、5至10、5至11、6至7、6至8、6至9、6至10、6至11、7至8、7至9、7至10、7至11、8至9、8至10、8至11、9至10、或9至11）。

【0157】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物具有適用於化合物之口服投予的藥物動力學性質（例如口服生體可用率）。適用於口服投予之配方可例如以下列形式呈現：離散單位，諸如膠囊、扁囊劑(cachet)、或錠劑，各含有預定量的活性成分；粉劑或粒劑；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成分亦可例如以大劑量(bolus)、舐劑(electuary)、或糊劑投予。

【0158】 錠劑可藉由壓製或模製、可選地至少與輔助成分一起製造。壓製錠劑可藉由在合適機器中壓製呈自由流動形式（諸如例如粉劑或粒劑）之活性成分來製備，其可選地與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑、分散劑、或其組合混合。模製錠劑可藉由在合適機器中將用惰性液體稀釋劑濕化之粉狀活性成分的混合物模製來製造。錠劑可以可選地進行包衣或刻痕，且可選地經調配，從而自其中提供活性成分的緩慢或控制釋放。

【0159】 針對眼睛或其他外部組織（例如口腔及皮膚）之感染，配方可作為含有（多種）活性成分之局部軟膏或乳膏施用，其量例如0.075至20% w/w（包括在0.1%至20%之範圍內的（多種）活性成分，增量為0.1% w/w，諸如0.6% w/w、0.7% w/w等）、0.2至15% w/w、或0.5至10% w/w。當以軟膏調配時，活性成分在一些實施例中可與石蠟或水混溶性軟膏基底一起採用。替代地，活性成分可調配成具有水包油乳膏基底之乳膏。

【0160】 在一些實施例中，乳膏基底之水相可包括例如30%至90%（例如35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%）w/w的多元醇，亦即具有二或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、及聚乙二醇（包括PEG 400）、及其混合物。在一些實施例中，乳膏基底可包括例如增強活性成分通過皮膚或其他受影響

區域之吸收或滲透的化合物。此類皮膚滲透增強劑之實例包括但不限於二甲基亞碸及相關類似物。在一些實施例中，乳膏或乳液不包括水。

【0161】 乳液之油相可以已知方式由已知成分構成。在一些實施例中，相僅包含乳化劑（亦稱為乳劑(emulgent)）。在一些實施例中，相包含至少一種乳化劑與脂肪、油、或其組合之混合物。在一些實施例中，一起包括親水性乳化劑係與作用為穩定劑之親脂性乳化劑。（多種）乳化劑（有或無（多種）穩定劑）可一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基底，其可形成乳膏配方之油性分散相。

【0162】 適用於配方中之乳劑及乳液穩定劑可包括但不限於TWEEN® 60、TWEEN® 80、SPAN® 80、鯨蠟硬脂醇、苄醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、及其組合。

【0163】 適用於配方之油或脂肪的選擇可基於達到所欲的妝飾性質。在一些實施例中，乳膏可係不油膩、不染色、且可清洗的產品，且具有合適稠度以避免從管子或其他容器中滲漏。在一些實施例中，可包括酯，諸如例如直鏈或支鏈、單元或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯、或稱為CRODAMOL® CAP之支鏈酯之摻合物、或其組合。在一些實施例中，可包括高熔點脂質，諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

【0164】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係單獨投予。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以醫藥組成物投予。在一些實施例中，醫藥組成物係用於動物醫藥用途。在一些實施例中，醫藥組成物係用於人類用途。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組成物包括至少一種額外治療劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組成物包括一或多種額外治療劑。在一

些實施例中，一或多種額外治療劑獨立地係化學治療劑、免疫治療劑、荷爾蒙劑、抗荷爾蒙劑、靶向療法劑、或抗血管生成劑。

【0165】 本文所揭示之醫藥組成物可呈任何適用於預期投予方法的形式。本文所揭示之醫藥組成物可以單位劑型呈現，且可藉由藥學技術領域中熟知的任何方法製備。例示性技術及配方可見於例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。此類方法可包括使本文所揭示之化合物與至少構成輔助成分之載體締合之步驟。通常，配方可藉由使活性成分與液體載劑或細分固體載劑或兩者均勻密切地締合來製備，接著若需要則將產物成形。

【0166】 當例如用於口服用途時，可製備錠劑、喉錠(troche)、口含錠(lozenge)、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒劑、乳液、硬或軟膠囊、溶液、糖漿、或酏劑。意欲用於口服用途之配方可根據醫藥組成物製造技術領域已知之任何方法製備，且此類配方可含有至少包括甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑之劑，以提供適口(palatable)製劑。含有與適用於製造錠劑的無毒性醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可例如係惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或鈉、乳糖、磷酸鈣或鈉；造粒及崩解劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。錠劑可未包衣或可藉由已知技術（包括微囊封）進行包衣，以延遲胃腸道中之崩解及吸收，藉以在較長期間內提供持續作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單獨單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟一起。

【0167】 用於口服用途之配方亦可以硬明膠膠囊呈現，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑混合，例如磷酸鈣或高嶺土，或以軟明膠膠囊呈現，其中活性成分係與水或油介質混合，諸如花生油、液體石蠟、或橄欖油。

【0168】 水性懸浮液可含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性材料。此類賦形劑可包括例如懸浮劑（諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠、及阿拉伯膠）及分散或潤濕劑（諸如天然存在磷脂質（例如卵磷脂）、氧化烯與脂肪酸之縮合產物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物（例如十七乙烯氧鯨蠟醇）、氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之部分酯之縮合產物（例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯））。水性懸浮液亦可至少含有例如防腐劑（諸如對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯）、一或多種著色劑、一或多種調味劑、一或多種甜味劑（諸如蔗糖或糖精）、或其組合。懸浮劑之進一步非限制性實例包括環糊精。在一些實施例中，懸浮劑係磺丁基醚β-環糊精(SEB-β-CD)，例如CAPTISOL®。

【0169】 油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於植物油（例如花生油、橄欖油、芝麻油、椰子油、或其組合）、礦物油（諸如液體石蠟）、或其組合中來調配。口服懸浮液可含有例如增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟、鯨蠟醇、或其組合。在一些實施例中，添加甜味劑（諸如以上所闡述者）及/或調味劑，以提供適口口服製劑。在一些實施例中，本文所揭示之配方係藉由添加抗氧化劑（諸如抗壞血酸）來保存。

【0170】 適用於藉由添加水來製備水性懸浮液的分散性粉劑及粒劑可提供與分散劑或潤濕劑、懸浮劑、防腐劑、及其組合混合的活性成分。合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑係由以上所揭示者例示。亦可存在額外賦形劑，例如甜味劑、調味劑、及著色劑。

【0171】 醫藥組成物亦可呈水包油乳液之形式。油相可係植物油（諸如橄欖油或花生油）、礦物油（諸如液體石蠟）、或此等之混合物。合適乳化劑包括天然存在膠（諸如阿拉伯膠及黃蓍膠）、天然存在磷脂質（諸如大

豆卵磷脂）、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯（諸如山梨醇酐單油酸酯）、及此等部分酯與氧化乙烯之縮合產物（諸如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯）。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿及酏劑可與甜味劑（諸如例如甘油、山梨醇、或蔗糖）一起調配。此類配方亦可含有例如緩和藥、防腐劑、調味劑、著色劑、或其組合。

【0172】 醫藥組成物可呈無菌可注射製劑或靜脈內製劑之形式，諸如無菌可注射水性或油質懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用以上已提及之合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑或靜脈內製劑亦可係於無毒性腸胃外可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液（諸如於1,3-丁二醇中之溶液）或製備為凍乾粉劑。可採用之可接受媒劑及溶劑係水、林格氏液(Ringer's solution)、及等張氯化鈉溶液。此外，可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，脂肪酸（諸如油酸）可同樣地用於製備可注射劑。可採用之可接受媒劑及溶劑包括但不限於水、林格氏液、等張氯化鈉溶液、及高張氯化鈉溶液。

【0173】 可與載劑材料組合以生產單劑型的活性成分之量將取決於所治療之宿主及具體投予模式而變化。例如，意欲用於口服投予至人類之延時釋放配方可含有與適當及便利量的載劑材料混配之大約1 mg至2000 mg的活性材料，載劑材料可在佔總配方之5%至95%（重量：重量）間變化。例如，意欲用於口服投予至人類之延時釋放配方可含有與適當及便利量的載劑材料混配之大約1 mg至1000 mg的活性材料，載劑材料可在佔總配方之5%至95%（重量：重量）間變化。可製備醫藥組成物以提供用於投予的可容易測量之量。例如，意欲用於靜脈內輸注之水溶液可含有每毫升溶液3 μg至500 μg的活性成分，使得可進行30 mL/hr之速率的合適體積輸注。

【0174】 適用於局部投予至眼睛之配方亦包括點眼劑，其中活性成分係溶於或懸浮於合適載劑（尤其是活性成分之水性溶劑）中。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以0.5%至20%（例如0.5%至10%、1.5%w/w）之濃度包括於本文所揭示之醫藥組成物中。

【0175】 適用於口中局部投予之配方包括口含錠，其可包含於調味基底（通常是蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠）中之活性成分（亦即本文所揭示之化合物及/或額外治療劑）；軟錠(pastille)，其包含於惰性基底（諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠）中之活性成分；及漱口藥水，其包含於合適液體載劑中之活性成分。

【0176】 用於直腸投予之配方可以具有合適基底（包含例如可可脂或水楊酸酯）之栓劑呈現。

【0177】 適用於陰道投予之配方可以子宮托、棉條、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫、或噴霧配方呈現，其除了活性成分外亦含有如所屬技術領域中已知適當之載劑。

【0178】 適用於腸胃外投予之配方包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑、及使配方與預期接受者之血液等張的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

【0179】 配方可存在於單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中且可儲存於冷凍乾燥(freeze-dried)（凍乾(lyophilized)）條件下，只需要在使用前立即添加無菌液體載劑（例如注射用水）。即時(extemporaneous)注射溶液及懸浮液係製備自先前所述種類之無菌粉劑、粒劑、及錠劑。較佳單位劑量配方係含有每日劑量或單位每日次劑量（如本文於上所述）或其適當部分的活性成分者。

【0180】 應理解的是，除了以上特別提及之成分外，配方可包括所屬技術領域中關於所討論配方類型之習知的其他藥劑，例如適用於口服投予者可包括調味劑。

【0181】 進一步提供動物醫藥配方，其包含本文所揭示之化合物與其動物醫藥載劑一起。

【0182】 動物醫藥載劑係可用於出於投予配方之目的之材料且可係固體、液體、或氣體材料，其不是惰性的就是在動物醫藥技術領域中係可接受的且與活性成分相容。此等動物醫藥配方可口服、腸胃外投予、或藉由任何其他所欲途徑投予。

【0183】 本文之化合物係用以提供含有作為活性成分之一或多種化合物的控制釋放醫藥組成物（「控制釋放配方」），其中活性成分之釋放可受到控制及調控，以允許較低頻率給藥或改善給定活性成分之藥物動力學或毒性概況。

【0184】 活性成分之有效劑量至少取決於待治療病況之本質、毒性、化合物係用於疾病預防（較低劑量）或對抗活性病毒感染、遞送方法、及醫藥組成物，且將由臨床醫師使用習知劑量增量研究判定。在一些實施例中，有效劑量係每天0.0001至100 mg/kg體重；例如，每天10至30 mg/kg體重；每天15至25 mg/kg體重；每天10至15 mg/kg體重；或每天20至30 mg/kg體重。例如，針對體重大約70 kg成年人類之每日候選劑量可在1 mg至2000 mg（例如5 mg至500 mg、500 mg至1000 mg、1000 mg至1500 mg、1500 mg至2000 mg）之範圍內，且可採取單次或多次劑量之形式。例如，針對體重大約70 kg成年人類之每日候選劑量可在1 mg至1000 mg（例如5 mg至500 mg）之範圍內，且可採取單次或多次劑量之形式。

## V. 套組

【0185】 本文亦提供包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽的套組。在一些實施例中，本文所述之套組可包含化合物於治療有需要之對象（例如人類）的疾病或病況中之標籤及/或使用說明。在一些實施例中，疾病或病況係病毒感染。

【0186】 在一些實施例中，套組亦可包含一或多種額外治療劑及/或額外治療劑與本文所揭示之化合物之組合在治療有需要之對象（例如人類）的疾病或病況中之使用說明。

【0187】 在一些實施例中，本文所提供之套組包含個別劑量單位的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、同質多形體、假同質多形體、非晶形式、水合物、或溶劑合物。個別劑量單位之實例可包括丸劑、錠劑、膠囊、預填充式注射器或注射器匣、IV袋、吸入器、霧化器(nebulizer)等，各包含治療有效量的所討論化合物或其醫藥上可接受之鹽、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、同質多形體、假同質多形體、非晶形式、水合物、或溶劑合物。在一些實施例中，套組可含有單一劑量單位，而在其他情況下則存在多個劑量單位，諸如指定方案或期間所需的劑量單位數目。

【0188】 亦提供製品，其包括本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物之混合物、或互變異構物；及容器。在一些實施例中，製品之容器係小瓶、罐子(jar)、安瓿、預載注射器、泡殼包裝、錫罐(tin)、罐頭(can)、瓶子、盒子、靜脈內袋、吸入器、或霧化器。

## VI. 投予

【0189】 式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物中之一或多者（在本文中稱為活性成分）係藉由任何適用於待治療之病況的途徑來投予。合適途徑包括口服、直腸、鼻、肺部、局部（包括經頰及舌下）、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，途徑可隨例如接受者之病況而變化。本文之化合物的優點在於其等係口服生體可用的且可口服給藥。

【0190】 本揭露之化合物（在本文中亦稱為活性成分）可藉由適用於待治療病況的任何途徑投予。

【0191】 合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，途徑可隨例如接受者之病況而變化。本文所揭示之某些化合物的優點在於其等係口服生體可用的且可口服給藥。

【0192】 本揭露之化合物可根據有效給藥方案向個體投予一段所欲的時間或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、或至少約12個月或更久。在一些實施例中，在個體壽命之期間，以每日或間歇性排程投予化合物。

【0193】 本揭露之化合物之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷調整。

【0194】 化合物可以有效量向個體（例如人類）投予。在一些實施例中，化合物係每天投予一次。

【0195】 化合物可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如靜脈內）投予。化合物之治療有效量可包括每天約0.00001

mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，諸如每天約0.0001 mg/kg體重至每天約10 mg/kg體重，或諸如每天約0.001 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重，或諸如每天約0.01 mg/kg體重至每天約1 mg/kg體重，或諸如每天約0.05 mg/kg體重至每天約0.5 mg/kg體重，或諸如每天約0.3 mg至約30 mg，或諸如每天約30 mg至約300 mg。

【0196】 本揭露之化合物可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物（例如約1 mg至約1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括每劑量約1 mg至每劑量約1000 mg，諸如每劑量約50 mg至每劑量約500 mg，或諸如每劑量約100 mg至每劑量約400 mg，或諸如每劑量約150 mg至每劑量約350 mg，或諸如每劑量約200 mg至每劑量約300 mg。本揭露之化合物之其他治療有效量係每劑量約100、約125、約150、約175、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約425、約450、約475、或約500 mg。本揭露之化合物之其他治療有效量係每劑量約100 mg、或每劑量約125、約150、約175、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約425、約450、或約500 mg。單次劑量可每小時、每天、或每週投予。例如，單次劑量可約每1小時、約2、約3、約4、約6、約8、約12、約16投予一次、或約每24小時投予一次。單次劑量亦可約每1天、約2、約3、約4、約5、約6投予一次、或約每7天投予一次。單次劑量亦可約每1週、約2、約3投予一次、或約每4週投予一次。在一些實施例中，單次劑量可約每週投予一次。單次劑量亦可約每月投予一次。

【0197】 本揭露之化合物之其他治療有效量係每劑量約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、或約100 mg。

【0198】 本揭露之化合物之劑量的頻率可由個別患者的需求判定，且可係例如每天一次、或每天兩次或更多次。只要治療疾病或病況需要，持續投予化合物。例如，可向患有癌症之人類投予化合物達約20天至約180天的期間、或例如達約20天至約90天的期間、或例如達約30天至約60天的期間。

【0199】 投予可係間歇性的，其中在數天或更多天的期間內，患者接受每日劑量的本揭露之化合物，接著在數天或更多天的期間內，患者並未接受每日劑量的化合物。例如，患者可每隔一天、或每週三次接受一定劑量的化合物。再次舉實例而言，患者可每天接受一定劑量的化合物達約1至約14天的期間，接著在約7至約21天的期間內，患者並未接受一定劑量的化合物，接著在後續的期間（例如約1至約14天）內，患者再次接受每日劑量的化合物。依臨床上所需治療患者時，可重複投予化合物、接著不投予化合物之交替期。

【0200】 在一些實施例中，提供醫藥組成物，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑、及醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【0201】 在一些實施例中，提供套組，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、與一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑之組合。

【0202】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一、二、三、四、或更多種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與三種額外治療劑組合。在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與四種額外治療劑組合。

一、二、三、四、或更多種額外治療劑可係選自相同類別的治療劑之不同治療劑，且/或其等可選自不同類別的治療劑。

【0203】 在一些實施例中，當本揭露之化合物係與一或多種如本文所述之額外治療劑組合時，該組成物之組分係以同時或依序方案投予。當依序投予時，組合可在二或更多次投予中投予。

【0204】 在一些實施例中，本揭露之化合物係與一或多種額外治療劑組合成單位劑型(unitary dosage form)，以同時投予至患者，例如作為用於口服投予之固體劑型。

【0205】 在一些實施例中，本揭露之化合物係與一或多種額外治療劑共投予。

【0206】 為了延長本揭露之化合物的效應，通常所欲的是減緩皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶材料之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率因而取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及晶形。替代地，腸胃外投予之化合物形式之延遲吸收係藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成。藉由在可生物降解聚合物（諸如聚乳酸-聚甘醇酸）中形成化合物之微囊基質來製造可注射貯劑(depot)形式。取決於化合物與聚合物之比率及所採用之具體聚合物之本質，可控制化合物釋放速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。貯劑可注射配方亦藉由將化合物包埋在與身體組織相容的微脂體或微乳液中來製備。

## VII. 使用方法

【0207】 本揭露進一步係關於本文所揭示之化合物用於藉由抑制KRAS G12D及/或G12C來治療及/或預防疾病及/或病況的用途。此外，本揭露係關於一種該等化合物用於製備用於治療及/或預防癌症之藥劑的用途。

【0208】 如本文中所指之藥劑可藉由習知程序製備，包括根據本揭露之化合物與醫藥上可接受之載劑的組合。

【0209】 在一些實施例中，本文提供抑制有需要之對象之KRAS G12D蛋白質之方法，該方法包含向對象投予治療有效量的式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包含式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物之醫藥組成物。

【0210】 在一些實施例中，本文提供治療有需要之對象之癌症，該方法包含向對象投予治療有效量的式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包含式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物之醫藥組成物。

【0211】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防癌症之方法。

【0212】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防KRAS G12D相關癌症之方法。

【0213】 在一些實施例中，本文提供減少細胞增生之方法，其包含使細胞與式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-

3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物接觸。

【0214】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況包括癌症。在一些實施例中，癌症係血液癌症。在一些實施例中，癌症包括實體腫瘤。在一些實施例中，癌症包括惡性腫瘤。在一些實施例中，癌症包括轉移性癌症。在一些實施例中，癌症對一或多種抗癌療法呈現抗性或難治性。在一些實施例中，大於約50%之癌細胞可偵測地表現一或多種細胞表面免疫檢查點受體（例如，所謂的「熱」癌症或腫瘤）。在一些實施例中，大於約1%且小於約50%之癌細胞可偵測地表現一或多種細胞表面免疫檢查點受體（例如，所謂的「溫」癌症或腫瘤）。在一些實施例中，小於約1%之癌細胞可偵測地表現一或多種細胞表面免疫檢查點受體（例如，所謂的「冷」癌症或腫瘤）。

【0215】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係血液癌症，例如白血病（例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、B細胞ALL、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、未分化白血病）、淋巴瘤（例如小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、Waldestrom氏巨球蛋白血症(WM)）、及/或骨髓瘤（例如多發性骨髓瘤(MM)）。

【0216】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係上皮腫瘤（例如癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、鱗狀上皮內腫瘤）、腺體腫瘤（例如腺癌、腺瘤、腺肌瘤）、間葉或軟組織腫瘤（例如肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤、皮膚纖維肉瘤、神經纖維肉瘤、纖維性組織細

胞瘤、血管肉瘤、血管黏液瘤、平滑肌瘤、軟骨瘤、軟骨肉瘤、肺泡狀軟組織肉瘤、上皮樣血管內皮瘤、Spitz氏腫瘤、滑膜肉瘤）、或淋巴瘤。

【0217】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況包括在或起源於諸如下列之組織或器官中之實體腫瘤：

- 骨（例如牙釉質瘤、動脈瘤樣骨性囊腫、血管肉瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、軟骨肉瘤、脊索瘤、去分化軟骨肉瘤、內生軟骨瘤、上皮樣血管內皮瘤、骨纖維性發育不良、骨巨細胞腫瘤、血管瘤及相關病灶、骨胚細胞瘤、骨軟骨瘤、骨肉瘤、骨樣骨瘤、骨瘤、骨膜軟骨瘤、硬纖維瘤、Ewing 氏肉瘤）；
- 唇及口腔（例如齒源性成釉細胞瘤、口腔白斑病、口腔鱗狀細胞癌、原發性口腔黏膜黑色素瘤）；唾液腺（例如唾液腺多形性腺瘤、唾液腺腺樣囊狀癌、唾液腺黏液表皮樣癌、唾液腺 Warthin 氏腫瘤）；
- 食道（例如 Barrett 氏食道、發育不良、及腺癌）；
- 胃腸道，包括胃（例如胃腺癌、原發性胃淋巴瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、轉移性沉積、胃類癌、胃肉瘤、神經內分泌癌、胃原發性鱗狀細胞癌、胃腺棘皮瘤）、小腸及平滑肌（例如靜脈內平滑肌瘤病）、結腸（例如結直腸腺癌）、直腸、肛門；
- 胰臟（例如漿液性贅瘤，包括小囊性或大囊性漿液性囊腺瘤、實體漿液性囊腺瘤、Von Hippel-Landau (VHL)相關漿液性囊狀贅瘤、漿液性囊腺癌；黏液性囊狀贅瘤(MCN)、管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、管內嗜酸性細胞乳頭狀贅瘤(IOPN)、管內管狀贅瘤、囊狀腺泡贅瘤，包括腺泡細胞囊腺瘤、腺泡細胞囊腺癌、胰腺癌、侵入性胰管腺癌，包括管狀腺癌、腺鱗癌、膠體癌、髓質癌、肝樣癌、

戒環細胞癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、腺泡細胞癌、神經內分泌贅瘤、神經內分泌微腺瘤、神經內分泌腫瘤(NET)、神經內分泌癌(NEC)，包括小細胞或大細胞 NEC、胰島素瘤、胃泌激素瘤、升糖素瘤、生產血清素之 NET、體抑素瘤、VIP瘤、實體偽乳頭狀贅瘤(SPN)、胰母細胞瘤）；

- 膽囊（例如膽囊及肝外膽管癌、肝內膽管癌）；
- 神經內分泌（例如腎上腺皮質癌、類癌瘤、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體腺瘤）；
- 甲狀腺（例如退行性（未分化）癌、髓質癌、嗜酸性細胞腫瘤、乳頭狀癌、腺癌）；
- 肝臟（例如腺瘤、合併肝細胞及膽管癌、纖維層狀癌、肝母細胞瘤、肝細胞癌、間葉、巢狀基質上皮腫瘤、未分化癌；肝細胞癌、肝內膽管癌、膽管囊腺癌、上皮樣血管內皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、橫紋肌肉瘤、孤立性纖維性腫瘤、畸胎瘤、卵黃囊腫瘤、癌肉瘤、橫紋肌樣腫瘤）；
- 腎（例如 ALK 重排腎細胞癌、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞腎細胞癌、透明細胞肉瘤、後腎腺瘤、後腎腺纖維瘤、黏液性管狀及梭狀細胞癌、腎瘤、腎胚細胞瘤（威爾姆氏瘤）、乳頭狀腺瘤、乳頭狀腎細胞癌、腎嗜酸性細胞瘤、腎細胞癌、琥珀酸鹽去氫酶缺乏型腎細胞癌、集合管癌）；
- 乳房（例如侵入性腺管癌，包括但不限於腺泡細胞癌、腺樣囊狀癌、頂漿腺癌、篩狀癌、富含肝醣/透明細胞、發炎性癌、富含脂質癌、髓質癌、組織變形性癌、微乳頭狀癌、黏液性癌、神經內分泌

癌、嗜酸性細胞癌、乳頭狀癌、皮脂腺癌、分泌性乳癌、管狀癌；小葉癌，包括但不限於多形性癌、戒環細胞癌；

- 腹膜（例如間皮瘤；原發性腹膜癌）；
- 女性性器官組織，包括卵巢（例如絨毛膜癌、上皮腫瘤、生殖細胞腫瘤、性索-基質腫瘤）、輸卵管（例如漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣腺癌、透明細胞腺癌、移行細胞癌、鱗狀細胞癌、未分化癌、Müllerian 氏腫瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖細胞腫瘤、絨毛膜癌、滋養層腫瘤）、子宮（例如子宮頸癌、子宮內膜息肉、子宮內膜增生、上皮內癌(EIC)、子宮內膜癌（例如子宮內膜樣癌、漿液性癌、透明細胞癌、黏液性癌、鱗狀細胞癌、移行細胞癌、小細胞癌、未分化癌、間葉腫瘤）、平滑肌瘤（例如子宮內膜基質結節、平滑肌肉瘤、子宮內膜基質肉瘤(ESS)、間葉腫瘤）、混合上皮及間葉腫瘤（例如腺纖維瘤、癌纖維瘤、腺肉瘤、癌肉瘤（惡性混合中胚層肉瘤- MMMT））、子宮內膜基質腫瘤、子宮內膜惡性密拉氏管混合腫瘤、妊娠性滋養層腫瘤（部分水囊狀胎塊、完全水囊狀胎塊、侵入性水囊狀胎塊、胎盤部位腫瘤））、外陰、陰道；
- 男性性器官組織，包括前列腺、睪丸（例如生殖細胞腫瘤、精母細胞精原細胞瘤）、陰莖；
- 膀胱（例如鱗狀細胞癌、泌尿上皮癌、膀胱泌尿上皮癌）；
- 腦（例如神經膠質瘤（例如星狀細胞瘤，包括非浸潤性、低惡性度、退行性神經膠質母細胞瘤；寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤）、腦脊髓膜瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤（神經鞘瘤）、顱咽

管瘤、脊索瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性 iNHL、腦下垂體腫瘤；

- 眼（例如視網膜瘤、視網膜胚細胞瘤、眼黑色素瘤、後葡萄膜黑色素瘤、虹膜錯構瘤）；
- 頭頸（例如鼻咽癌、內淋巴囊腫瘤(ELST)、表皮樣癌、包括鱗狀細胞癌(SCC)之喉癌（例如聲門癌、聲門上癌、聲門下癌、跨聲門癌）、原位癌、疣狀、梭狀細胞及基底樣 SCC、未分化癌、喉腺癌、腺樣囊狀癌、神經內分泌癌、喉肉瘤）、頭頸副神經節瘤（例如頸動脈體、頸骨、迷走神經）；
- 胸腺（例如胸腺瘤）；
- 心臟（例如心臟黏液瘤）；
- 肺部（例如小細胞癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)，包括鱗狀細胞癌(SCC)、腺癌、及大細胞癌、類癌（典型或非典型）、癌肉瘤、肺胚細胞瘤、巨細胞癌、梭狀細胞癌、胸膜肺母細胞瘤）；
- 淋巴（例如淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治性 iNHL、艾司坦-巴爾病毒(EBV)相關淋巴增生性疾病，包括 B 細胞淋巴瘤及 T 細胞淋巴瘤（例如伯基特氏淋巴瘤；大 B 細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、被套細胞淋巴瘤、惰性 B 細胞淋巴瘤、低惡性度 B 細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關瀰漫性大細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；漿母細胞淋巴瘤；結外鼻腔型 NK/T 細胞淋巴瘤；周邊 T 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞 T 細胞淋巴瘤；濾泡性 T 細胞淋巴瘤；全身性 T 細胞淋巴瘤）、淋巴管平滑肌瘤病）；

- 中樞神經系統(CNS)（例如神經膠質瘤，包括星狀細胞腫瘤（例如毛細胞型星狀細胞瘤、毛細胞黏液樣星狀細胞瘤、室管膜下巨細胞星狀細胞瘤、多形性黃星形細胞瘤、瀰漫性星狀細胞瘤、原纖維星狀細胞瘤、肥胖型星狀細胞瘤、原生質星狀細胞瘤、退行性星狀細胞瘤、神經膠質母細胞瘤（例如巨細胞神經膠質母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性神經膠質母細胞瘤）、及大腦神經膠質瘤病）、寡樹突神經膠質腫瘤（例如寡樹突神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤）、寡星狀細胞腫瘤（例如寡星狀細胞瘤、退行性寡星狀細胞瘤）、室管膜腫瘤（例如室管膜下瘤、黏液乳頭狀室管膜瘤、室管膜瘤（例如細胞性、乳頭狀、透明細胞、伸長細胞型）、退行性室管膜瘤）、視神經神經膠質瘤及非神經膠質瘤（例如脈絡叢腫瘤、神經元及混合神經元神經膠細胞性腫瘤、松果腺區腫瘤、胚胎性腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、生殖細胞腫瘤、腦下垂體腺瘤、顱及脊椎旁神經腫瘤、星區腫瘤）；神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、周邊神經鞘腫瘤、周邊神經胚細胞腫瘤（包括但不限於神經胚細胞瘤、神經節胚細胞瘤、神經節細胞瘤）、第 19 對三染色體症室管膜瘤）；
- 神經內分泌組織（例如副神經節系統，包括腎上腺髓質（嗜鉻細胞瘤）及腎上腺外副神經節（（腎上腺外）副神經節瘤）；
- 皮膚（例如透明細胞汗腺瘤、皮膚良性纖維性組織細胞瘤、圓柱瘤、汗腺瘤、黑色素瘤（包括皮膚黑色素瘤、黏膜黑色素瘤）、毛髮基質瘤、Spitz 氏腫瘤）；及
- 軟組織（例如侵略性血管黏液瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺泡軟組織肉瘤、血管纖維瘤、血管瘤樣纖維性組織細胞瘤、滑膜肉瘤、雙相滑

膜肉瘤、透明細胞肉瘤、皮膚纖維肉瘤隆凸、硬纖維瘤型纖維瘤病、小圓細胞腫瘤、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、彈力纖維瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、Ewing 氏腫瘤/原始神經外胚層腫瘤(PNET)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、脊椎旁肉瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、脂胚細胞瘤、脂瘤、軟骨狀脂瘤、脂肉瘤/惡性脂瘤性腫瘤、脂肉瘤、黏液樣脂肉瘤、纖維黏液樣肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、惡性肌上皮瘤、軟組織惡性黑色素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液發炎性纖維母細胞肉瘤、未分化肉瘤、周細胞瘤、橫紋肌肉瘤、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤(NRSTS)、軟組織平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、分化良好脂肉瘤。

【0218】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係選自肺癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、子宮頸癌、胰臟癌、及頭頸癌之癌症。在一些實施例中，癌症係轉移性的。

【0219】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係選自非小肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三陰性乳癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微小衛星體穩定性結腸直腸癌(mssCRC)、胸腺瘤、及胃腸道基質瘤(GIST)之癌症。在一些實施例中，癌症係轉移性的。

【0220】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、胃癌、膽管癌、睪丸癌、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨髓增生不良症候群、甲狀腺癌、或結腸癌之癌症。

【0221】 在一些實施例中，KRAS G12D相關疾病或病況係胰臟癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮內膜癌(endometrial cancer)、子宮內膜癌

(uterine endometrical carcinoma)、膽管癌、睪丸生殖細胞癌、子宮頸鱗狀癌、或骨髓增生不良症候群之癌症。

【0222】 在一些實施例中，癌症係骨髓增生不良症候群。在一些實施例中，癌症係高風險骨髓增生不良症候群或低風險骨髓增生不良症候群。在一些實施例中，癌症係高風險骨髓增生不良症候群。在一些實施例中，癌症係高風險骨髓增生不良症候群。

【0223】 在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係胰臟癌。在一些實施例中，癌症係子宮內膜癌。在一些實施例中，癌症係子宮內膜癌。在一些實施例中，癌症係睪丸生殖細胞癌。在一些實施例中，癌症係子宮頸鱗狀癌。在一些實施例中，癌症係膽管癌。

【0224】 所採用之活性成分的有效劑量可取決於所採用之特定化合物、投予模式、所欲治療之病況、及所欲治療之病況的嚴重性而異。所屬技術領域中具有通常知識者可容易地確定此類劑量。

【0225】 當治療或預防本揭露之化合物所適用之KRAS G12D相關疾病或病況時，當以每公斤動物體重約0.1毫克至約300毫克之每日劑量投予本揭露之化合物時，獲得大致上滿意之結果。在一些實施例中，本揭露之化合物係以單一每日劑量或以一天二至六次之分開劑量或以持續釋放形式給予。對於大多數大型哺乳動物，總每日劑量係約1毫克至約1000毫克、或約1毫克至約50毫克。以70 kg成人為例，總每日劑量通常為約0.1毫克至約200毫克。此劑量方案可經調整以提供最佳治療反應。在一些實施例中，總每日劑量係約1毫克至約900毫克、約1毫克至約800毫克、約1毫克至約700毫克、約1毫克至約600毫克、約1毫克至約400毫克、約1毫克至約300毫克、約1毫克至約

200毫克、約1毫克至約100毫克、約1毫克至約50毫克、約1毫克至約20毫克、或約1毫克至約10毫克。

【0226】 本申請案之化合物或其組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合物或用化合物治療可持續數天；例如，針對一個治療週期，通常治療將持續至少7天、14天、或28天。治療週期經常在週期之間以約1至28天、通常約7天或約14天的休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可係連續的。

【0227】 在一些實施例中，本文提供之方法包含向對象投予約1至800 mg之初始每日劑量的本文所述之化合物，並藉由增量增加劑量直到達成臨床療效。可使用約5、10、25、50、或100 mg之增量來增加劑量。劑量可每日增加、每隔一天增加、每週增加二次、或每週增加一次。

【0228】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑或治療方式組合投予。

【0229】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中一或多種額外治療劑或額外治療方式包含一、二、三、或四種額外治療劑及/或治療方式。

【0230】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中額外治療劑或治療方式係選自免疫檢查點調節劑、抗體-藥物接合物(ADC)、抗細胞凋亡劑、靶向抗癌治療劑、化學治療劑、手術、或放射療法。

【0231】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中免疫檢查點調節劑係選自抗PD-(L)1抗體、抗TIGIT抗體、抗CTLA4抗體、抗CCR8抗體、抗TREM1抗體、抗TREM2抗體、CD47抑制劑、DGKα抑制劑、HPK1抑制劑、FLT3促效劑、腺苷受體拮抗劑、CD39抑制劑、CD73抑制劑、IL-2變體(IL-2v)、及CAR-T細胞療法。

【0232】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中該抗PD-(L)1抗體係選自派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、柯希利單抗(cosibelimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、緹勒珠單抗(tislelizumab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)、巴替利單抗(balstilimab)、特瑞普利單抗(toripalimab)、西利單抗(cetrelimab)、傑諾珠單抗(genolimzumab)、帕洛利單抗(prolgolimab)、洛達利單抗(lodapolimab)、坎立珠單抗(camrelizumab)、布格利單抗(budigalimab)、阿維魯單抗(avelumab)、多斯利單抗(dostarlimab)、恩弗利單抗(envafolimab)、信迪利單抗(sintilimab)、及賽帕利單抗(zimberelimab)。

【0233】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中抗TIGIT抗體係選自替瑞利尤單抗(tiragolumab)、維博利單抗(vibostolimab)、多伐尼單抗(domvanalimab)、AB308、AK127、BMS-986207、及厄提吉利單抗(etigilimab)。

【0234】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中抗CTLA4抗體係選自伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、及澤弗利單抗(zalifrelimab)。

【0235】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中CD47抑制劑係選自馬格羅單抗(magrolimab)、來那普利單抗(letaplimab)、利佐帕單抗(lemzoparlimab)、AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及Q-1801。

【0236】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中腺苷受體拮抗劑係艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、塔米迪南(taminadenant)、TT-10、TT-4、或M1069。

【0237】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中CD39抑制劑係TTX-030。

【0238】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中CD73抑制劑係奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)、尤萊利單抗(uliledlimab)、木帕多禮單抗(mupadolimab)、ORIC-533、ATG-037、PT-199、AK131、NZV930、BMS-986179、或奧勒魯單抗(oleclumab)。

【0239】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中IL-2v係阿地介白素(aldesleukin) (Proleukin)、貝加德盧金(bempegaldesleukin) (NKTR-214)、內姆瓦盧金阿法(nemvaleukin alfa) (ALKS-4230)、THOR-202 (SAR-444245)、BNT-151、ANV-419、XTX-202、RG-6279 (RO-7284755)、NL-201、STK-012、SHR-1916、或GS-4528。

【0240】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中ADC係選自薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan)、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin)、及曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan)。

【0241】 在一些實施例中，本揭露提供醫藥組成物或方法，其中額外治療劑係選自依地利司(idealisib)、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、GS-1811 (JTX-1811)、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐尼單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、及布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)。

【0242】 在一些實施例中，方法包括投予一或多種額外治療劑。一或多種額外治療劑可為如下述之一或多種治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑獨立地係化學治療劑、免疫治療劑、荷爾蒙劑、抗荷爾蒙劑、靶向療法劑、或抗血管生成劑。

【0243】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療高風險骨髓增生不良症候群(HR MDS)、低風險骨髓增生不良症候群(LR MDS)、結腸直腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、或子宮內膜癌之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療高風險骨髓增生不良症候群(HR MDS)之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括阿扎胞苷(azacitidine) (Vidaza®)、地西他濱(decitabine) (Dacogen®)、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)、阿糖胞苷(cytarabine)、艾達黴素(idarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、阿糖胞苷+道諾黴素、阿糖胞苷+艾達黴素、佩沃塔特(pevonedistat)、維奈托克(venetoclax)、薩巴托利單抗(sabatolimab)、瓜達西他濱(guadecitabine)、瑞戈替布(rigosertib)、艾伏尼布(ivosidenib)、艾那尼布(enasidenib)、西林俄(selinexor)、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

【0244】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療低風險骨髓增生不良症候群(LR MDS)之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、洛達司他(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、依美德史塔(imetelstat)、LB-100、或瑞戈替布。

【0245】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療結腸直腸癌之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括貝伐單抗(bevacizumab)、卡培他濱(capecitabine)、西妥昔單抗(cetuximab)、氟尿嘧啶、伊立替康(irinotecan)、亞葉酸(leucovorin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕尼單抗(panitumumab)、ziv-阿柏西普(aflibercept)、貝伐單抗(Avastin®)、亞葉

酸、5-FU、奧沙利鉑(FOLFOX)、派姆單抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、朗斯弗(Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI、貝伐單抗+亞葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐單抗+ FOLFIRI、貝伐單抗+ FOLFOX、阿柏西普+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFIRI、貝伐單抗+ XELOX、貝伐單抗+ FOLFOXIRI、畢尼替尼+恩考非尼+西妥昔單抗、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、那帕布新+ FOLFIRI +貝伐單抗、或納武單抗+伊匹單抗。

【0246】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、阿特珠單抗、貝伐單抗、貝伐單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克唑替尼、達拉菲尼、多西紫杉醇、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、培美曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞濱、艾樂替尼(Alecensa®)、達拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奧希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、派姆單抗(Keytruda®)、卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、多西紫杉醇、貝伐單抗(Avastin®)、布格替尼、吉西他濱、順鉑、阿法替尼(Gilotrif®)、納武單抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)、達拉菲尼+曲美替尼、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、貝伐單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、順鉑+培美曲塞、貝伐單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、順鉑+吉西他濱、納武單抗+多西紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、或培

美曲塞+順鉑+卡鉑、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、德瓦魯單抗、卡那單抗、西米普利單抗、諾格介白素α、阿維魯單抗、替瑞利尤單抗、多伐尼單抗、維博利單抗、奧西伯利單抗、達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼、諾格介白素α(N-803)+派姆單抗、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、維博利單抗+派姆單抗、或奧西伯利單抗+緹勒珠單抗。

【0247】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療胰臟癌之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括5-FU、亞葉酸、奧沙利鉑、伊立替康、吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、FOLFIRINOX、5-FU +亞葉酸+奧沙利鉑+伊立替康、5-FU +奈米微脂體伊立替康、亞葉酸+奈米微脂體伊立替康、或吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇。

【0248】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括用於治療子宮內膜癌之治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括卡鉑、太平洋紫杉醇、順鉑、阿黴素、異環磷醯胺、黃體素、阿那曲唑(Arimidex®)、來曲唑(Femara®)、依西美坦(Aromasin®)、派姆單抗(Keytruda®)、樂伐替尼(Lenvima®)、或多斯利單抗(Jemperli®)。

【0249】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑獨立地係SNS-301、5-FU +亞葉酸(leucovorin) +奧沙利鉑(oxaliplatin) +伊立替康(irinotecan)、5-FU +奈米微脂體伊立替康、5-FU、阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®)、阿柏西普(aflibercept) (Zaltrap®)、阿柏西普+ FOLFIRI、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼(alectinib) (Alecensa®)、阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex®)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、阿扎胞苷(azacitidine)

(Vidaza®)、貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin®)、貝伐單抗+卡鉑(carboplatin) + 白蛋白結合型太平洋紫杉醇、貝伐單抗+卡鉑+培美曲塞(pemetrexed)、貝伐單抗+ FOLFIRI、貝伐單抗+ FOLFOX、貝伐單抗+ FOLFOXIRI、貝伐單抗+ 亞葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐單抗+ XELOX、貝伐單抗、BGB324、畢尼替尼(binimetinib) +恩考非尼(encorafenib) +西妥昔單抗(cetuximab)、布格替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、卡那單抗(canakinumab)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑、西米普利單抗、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®)、西妥昔單抗+ FOLFIRI、順鉑(cisplatin) +吉西他濱(gemcitabine)、順鉑+培美曲塞、順鉑、克唑替尼(crizotinib) (Xalkori®)、阿糖胞苷(cytarabine) +道諾黴素(daunorubicin)、阿糖胞苷+艾達黴素(idarubicin)、阿糖胞苷、達拉菲尼(dabrafenib) (Tafinlar®)、達拉菲尼+曲美替尼、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、道諾黴素、地西他濱(decitabine) (Dacogen®)、多西紫杉醇(docetaxel)、多伐尼單抗、多斯利單抗(Jemperli®)、阿黴素、DSP-7888、德瓦魯單抗+曲美木單抗、德瓦魯單抗、艾那尼布(enasidenib)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、恩曲替尼(entrectinib) (Tarceva®)、埃羅替尼(erlotinib)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane) (Aromasin®)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、FOLFIRI、FOLFIRINOX、FOLFOXIRI、吉非替尼(gefitinib) (Iressa®)、吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、吉西他濱、瓜達西他濱(guadecitabine)、艾達黴素、異環磷醯胺(ifosfamide)、依美德史塔(imetelstat)、伊立替康、艾伏尼布(ivosidenib)、LB-100、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)、來那度胺、樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®)、來曲唑(letrozole) (Femara®)、亞葉酸+奈米微脂體伊立替康、亞葉酸、朗斯弗(Lonsurf) (Orcantas®)、盧帕西普

(luspatercept)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、那帕布新(napabucasin) + FOLFIRI +貝伐單抗、納武單抗(Opdivo®)、納武單抗+多西紫杉醇(docetaxel)、納武單抗+伊匹單抗、諾格介白素α(nogapendekin alfa) (N-803) +派姆單抗、諾格介白素α、奧西伯利單抗(ociperlimab) +緹勒珠單抗、奧西伯利單抗(ociperlimab)、奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso®)、奧沙利鉑(FOLFOX)、太平洋紫杉醇、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(Keytruda®)、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼(olaparib)、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、培美曲塞+順鉑+卡鉑、佩沃塔特(pevonedistat)、黃體素、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、瑞戈非尼(regorafenib) (Stivarga®)、瑞戈替布(rigosertib)、洛達司他(roxadustat)、薩巴托利單抗(sabatolimab)、西林俄(selinexor)、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、替瑞利尤單抗、曲美替尼(trametinib) (Mekinist®)、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、曲妥珠單抗、凡德他尼(vandetanib)、維羅非尼(vemurafenib)、維奈托克(venetoclax)、維博利單抗+派姆單抗、維博利單抗、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、XELOX、或ziv-阿柏西普。

【0250】 在另一實施例中，本揭露提供用於製造用於治療有需要之對象之癌症的藥劑之方法，其特徵在於使用本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0251】 在另一實施例中，本揭露提供用於製造用於抑制有需要之對象之癌症轉移的藥劑之方法，其特徵在於使用本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0252】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療對象之癌症的藥劑之用途。

【0253】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於抑制對象之癌症轉移的藥劑之用途。

【0254】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療有需要之對象之癌症。

【0255】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於抑制有需要之對象之癌症轉移。

【0256】　在另一實施例中，本揭露提供本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於療法。

**VIII. 組合療法**

【0257】　在一些實施例中，本文所提供之式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑組合投予以治療或預防本文揭示之疾病或病況。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係一、二、三、或四種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係一種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係二種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係三種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係四種額外治療劑。

【0258】　在一些實施例中，本文所提供之醫藥組成物具有本文所提供之式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-

1)、或(IIb-2)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係一、二、三、或四種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係一種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係二種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係三種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係四種額外治療劑。

【0259】 在一些實施例中，額外治療劑包括例如抑制性免疫檢查點阻斷劑或抑制劑、刺激性免疫檢查點刺激劑、促效劑或活化劑、化學治療劑、抗癌劑、放射治療劑、抗贅瘤劑、抗增生劑、抗血管生成劑、消炎劑、免疫治療劑、治療性抗原結合分子（例如呈任何形式之單及多特異性抗體或其片段，諸如DART®、Duobody®、BiTE®、BiKE、TriKE、XmAb®、TandAb®、scFv、Fab、Fab衍生物）、雙特異性抗體、非免疫球蛋白抗體擬似物（例如包括阿德耐汀(adnectin)、親和抗體(affibody)、阿菲林(affilin)、黏合素(affimer)、阿非汀(affitin)、α抗體(alphabody)、抗運載蛋白(anticalin)、肽適體、犰狳重複蛋白(ARM)、阿去末(atrimer)、親和性多聚體(avimer)、經設計錨蛋白重複蛋白(DARPin®)、非諾莫(fynomer)、打結素(knottin)、Kunitz域肽、單抗體(monobody)、及nanoCLAMP）、抗體藥物接合物(ADC)、抗體-肽接合物）、溶瘤病毒、基因修飾劑或編輯器、包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞（例如包括T細胞免疫治療劑、NK細胞免疫治療劑、或巨噬細胞免疫治療劑）、包含經工程改造T細胞受體(TCR-T)之細胞、或其任何組合。

說明性目標

【0260】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如目標（例如多肽或多核苷酸）之抑制劑、促效劑、拮抗劑、配體、調節劑、刺激劑、阻

斷劑、活化劑、或抑制劑，該目標諸如：2'-5'-寡腺苷酸合成酶（OAS1；NCBI基因ID：4938）；5'-3'外切核醣核酸酶1（XRN1；NCBI基因ID：54464）；胞外5'-核苷酸酶（NT5E、CD73；NCBI基因ID：4907）；ABL原致癌基因1（非受體酪胺酸激酶）（ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL；NCBI基因ID：25）；黑色素瘤2中不存在（AIM2；NCBI基因ID：9447）；乙醯CoA醯基轉移酶2（ACAA2；NCBI基因ID：10499）；酸性磷酸酶3（ACP3；NCBI基因ID：55）；腺苷去胺酶（ADA、ADA1；NCBI基因ID：100）；腺苷受體（例如ADORA1 (A1)、ADORA2A (A2a, A2AR)、ADORA2B (A2b, A2BR)、ADORA3 (A3)；NCBI基因ID：134、135、136、137）；AKT絲胺酸/蘇胺酸激酶1（AKT1、AKT、PKB；NCBI基因ID：207）；丙胺醯基胺肽酶（膜）（ANPEP、CD13；NCBI基因ID：290）；ALK受體酪胺酸激酶（ALK、CD242；NCBI基因ID：238）；α胎兒蛋白（AFP；NCBI基因ID：174）；含銅胺氧化酶（例如AOC1 (DAO1)、AOC2、AOC3 (VAP1)；NCBI基因ID：26、314、8639）；雄性激素受體（AR；NCBI基因ID：367）；血管生成素（ANGPT1、ANGPT2；NCBI基因ID：284、285）；血管收縮素II受體1型（AGTR1；NCBI基因ID：185）；血管收縮素原（AGT；NCBI基因ID：183）；載脂蛋白A1（APOA1；NCBI基因ID：335）；細胞凋亡誘導因子粒線體相關1（AIFM1、AIF；NCBI基因ID：9131）；花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX5；NCBI基因ID：240）；天冬醯胺酶（ASPG；NCBI基因ID：374569）；星狀同源物1（ASTE1；NCBI基因ID：28990）；ATM絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATM；NCBI基因ID：472）；ATP結合匣亞家族B成員1（ABCB1、CD243、GP170；NCBI基因ID：5243）；ATP依賴性Clp蛋白酶（CLPP；NCBI基因ID：8192）；ATR絲胺酸/蘇胺酸激酶（ATR；NCBI基

因ID：545）；AXL受體酪胺酸激酶（AXL；NCBI基因ID：558）；B及T淋巴球相關（BTLA、CD272；NCBI基因ID：151888）；含桿狀病毒IAP重複序列之蛋白質（BIRC2 (cIAP1)、BIRC3 (cIAP2)、XIAP (BIRC4, IAP3)、BIRC5（生存素(survivin)）；NCBI基因ID：329、330、331、332）；basigin（Ok血型）（BSG、CD147；NCBI基因ID：682）；B細胞淋巴瘤2（BCL2；NCBI基因ID：596）；BCL2結合組分3（BBC3、PUMA；NCBI基因ID：27113）；BCL2樣（例如BCL2L1 (Bcl-x)、BCL2L2 (BIM)；Bcl-x；NCBI基因ID：598、10018）；β3-腎上腺素受體（ADRB3；NCBI基因ID：155）；骨γ-羧基麩胺酸蛋白（BGLAP；NCBI基因ID：632）；骨形成蛋白10配體（BMP10；NCBI基因ID：27302）；緩激肽受體（例如BDKRB1、BDKRB2；NCBI基因ID：623、624）；B-RAF（BRAF；NCBI基因ID：273）；斷點簇集區（BCR；NCBI基因ID：613）；布羅莫域(Bromodomain)及外域(BET)含布羅莫域蛋白（例如BRD2、BRD3、BRD4、BRDT；NCBI基因ID：6046、8019、23476、676）；布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶（BTK；NCBI基因ID：695）；鈣黏素（例如CDH3（p-鈣黏素）、CDH6（k-鈣黏素）；NCBI基因ID：1001、1004）；癌症/睪丸抗原（例如CTAG1A、CTAG1B、CTAG2；NCBI基因ID：1485、30848、246100）；大麻素受體（例如CNR1 (CB1)、CNR2 (CB2)；NCBI基因ID：1268、1269）；碳水化合物磺基轉移酶15（CHST15；NCBI基因ID：51363）；碳酸酐酶（例如CA1、CA2、CA3、CA4、CA5A、CA5B、CA6、CA7、CA8、CA9、CA10、CA11、CA12、CA13、CA14；NCBI基因ID：759、760、761、762、763、765、766、767、768、770、771、11238、23632、56934、377677）；癌胚抗原相關細胞黏附分子（例如CEACAM3 (CD66d)、CEACAM5 (CD66e)、CEACAM6 (CD66c)；NCBI基因ID：

1048、1084、4680）；酪蛋白激酶（例如CSNK1A1 (CK1)、CSNK2A1 (CK2)；NCBI基因ID：1452、1457）；凋亡蛋白酶（例如CASP3、CASP7、CASP8；NCBI基因ID：836、840、841、864）；連環蛋白β1（CTNNB1；NCBI基因ID：1499）；組織蛋白酶G（CTSG；NCBI基因ID：1511）；Cbl原致癌基因B（CBLB、Cbl-b；NCBI基因ID：868）；C-C模體趨化因子配體21（CCL21；NCBI基因ID：6366）；C-C模體趨化因子受體2（CCR2；NCBI基因ID：729230）；C-C模體趨化因子受體（例如CCR3 (CD193)、CCR4 (CD194)、CCR5 (CD195)、CCR8 (CDw198)；NCBI基因ID：1232、1233、1234、1237）；CCAAT增強子結合蛋白α（CEBPA、CEBP；NCBI基因ID：1050）；細胞黏附分子1（CADM1；NCBI基因ID：23705）；細胞分裂週期7（CDC7；NCBI基因ID：8317）；細胞通訊網路因子2（CCN2；NCBI基因ID：1490）；塞勒布隆（CRBN；NCBI基因ID：51185）；檢查點激酶（例如CHEK1 (CHK1)、CHEK2 (CHK2)；NCBI基因ID：1111、11200）；膽囊收縮素B受體（CCKBR；NCBI基因ID：887）；絨毛膜促體乳素荷爾蒙1（CSH1；NCBI基因ID：1442）；密連蛋白（例如CLDN6、CLDN18；NCBI基因ID：9074、51208）；分化簇標記（例如CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD3α (TRA)、CDβ (TRB)、CDγ (TRG)、CDδ (TRD)、CD4、CD8A、CD8B、CD19、CD20 (MS4A1)、CD22、CD24、CD25 (IL2RA, TCGFR)、CD28、CD33 (SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39 (ENTPD1)、CD40 (TNFRSF5)、CD44 (MIC4, PGP1)、CD47 (IAP)、CD48 (BLAST1)、CD52、CD55 (DAF)、CD58 (LFA3)、CD74、CD79a、CD79b、CD80 (B7-1)、CD84、CD86 (B7-2)、CD96 (TACTILE)、CD99 (MIC2)、CD115 (CSF1R)、CD116 (GMCSFR, CSF2RA)、CD122 (IL2RB)、CD123 (IL3RA)、CD128 (IL8R1)、

CD132 (IL2RG)、CD135 (FLT3)、CD137 (TNFRSF9, 4-1BB)、CD142 (TF, TFA)、CD152 (CTLA4)、CD160、CD182 (IL8R2)、CD193 (CCR3)、CD194 (CCR4)、CD195 (CCR5)、CD207、CD221 (IGF1R)、CD222 (IGF2R)、CD223 (LAG3)、CD226 (DNAM1)、CD244、CD247、CD248、CD276 (B7-H3)、CD331 (FGFR1)、CD332 (FGFR2)、CD333 (FGFR3)、CD334 (FGFR4)；NCBI基因ID：909、911、912、913、914、919、920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、945、951、952、953、958、960、961、962、965、972、973、974、1043、1232、1233、1234、1237、1436、1438、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、3480、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、3604、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10666、11126、50489、51744、80381、100133941）；群集素（CLU；NCBI基因ID：1191）；凝血因子（例如F7、FXA；NCBI基因ID：2155、2159）；IV型膠原蛋白α鏈（例如COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5；NCBI基因ID：1282、1284、1285、1286、1287）；膠凝素亞家族成員10（COLEC10；NCBI基因ID：10584）；群落刺激因子（例如CSF1 (MCSF)、CSF2 (GMCSF)、CSF3 (GCSF)；NCBI基因ID：1435、1437、1440）；補體因子（例如C3、C5；NCBI基因ID：718、727）；COP9信號小體次單元5（COPS5；NCBI基因ID：10987）；C型凝集素域家族成員（例如CLEC4C (CD303)、CLEC9A (CD370)、CLEC12A (CD371)；CD371；NCBI基因ID：160364、170482、283420）；C-X-C模體趨化因子配體12（CXCL12；NCBI基因ID：6387）；C-X-C模體趨化因子受體（CXCR1 (IL8R1, CD128)、CXCR2 (IL8R2, CD182)、CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R)、CXCR4 (CD184)；NCBI基因ID：2833、3577、3579、7852）；週期蛋白D1

（CCND1、BCL1；NCBI基因ID：595）；週期蛋白依賴性激酶（例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK12；NCBI基因ID：983、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1024、1025、8558、51755）；週期蛋白G1（CCNG1；NCBI基因ID：900）；細胞色素P450家族成員（例如CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP51A1；NCBI基因ID：1565、1576、1583、1585、1586、1588、1595）；細胞色素P450氧化還原酶（POR；NCBI基因ID：5447）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；DEAD-box解旋酶（例如DDX5、DDX6、DDX58；NCBI基因ID：1655、1656、23586）；δ樣典型Notch配體（例如DLL3、DLL4；NCBI基因ID：10683、54567）；diablo IAP結合粒線體蛋白（DIABLO、SMAC；NCBI基因ID：56616）；二醯基甘油激酶（例如DGKA、DGKZ；NCBI基因ID：1606、8525）；dickkopf WNT信號傳導路徑抑制劑（例如DKK1、DKK3；NCBI基因ID：22943、27122）；二氫葉酸還原酶（DHFR；NCBI基因ID：1719）；二氫嘧啶去氫酶（DPYD；NCBI基因ID：1806）；二肽基肽酶4（DPP4；NCBI基因ID：1803）；盤基蛋白域受體酪胺酸激酶（例如DDR1 (CD167)、DDR2；CD167；NCBI基因ID：780、4921）；DNA依賴性蛋白激酶（PRKDC；NCBI基因ID：5591）；DNA拓撲異構酶（例如TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B；NCBI基因ID：7150、7153、7155、7156、8940）；多巴色素互變異構酶（DCT；NCBI基因ID：1638）；多巴胺受體D2（DRD2；NCBI基因ID：1318）；DOT1樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶（DOT1L；NCBI基因ID：84444）；外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3（ENPP3、CD203c；NCBI基因

ID：5169）；EMAP樣4（EML4；NCBI基因ID：27436）；內皮糖蛋白（ENG；NCBI基因ID：2022）；內質網胺肽酶（例如ERAP1、ERAP2；NCBI基因ID：51752、64167）；zeste 2多梳蛋白抑制複合體2次單元之增強子（EZH2；NCBI基因ID：2146）；蝶素(ephrin)受體（例如EPHA1、EPHA2EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4；NCBI基因ID：1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050）；蝶素（例如EFNA1、EFNA4、EFNB2；NCBI基因ID：1942、1945、1948）；表皮生長因子受體（例如ERBB1 (HER1, EGFR)、ERBB1變體III (EGFRvIII)、ERBB2 (HER2, NEU, CD340)、ERBB3 (HER3)、ERBB4 (HER4)；NCBI基因ID：1956、2064、2065、2066）；上皮細胞黏附分子（EPCAM；NCBI基因ID：4072）；上皮促分裂原（EPGN；NCBI基因ID：255324）；真核轉譯延長因子（例如EEF1A2、EEF2；NCBI基因ID：1917、1938）；真核轉譯起始因子（例如EIF4A1、EIF5A；NCBI基因ID：1973、1984）；外輸蛋白-1（XPO1；NCBI基因ID：7514）；法尼醇X受體（NR1H4、FXR；NCBI基因ID：9971）；Fas配體（FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6；NCBI基因ID：356）；脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）；脂肪酸合成酶（FASN；FAS；NCBI基因ID：2194）；Ig受體之Fc片段（例如FCER1A、FCGRT、FCGR3A (CD16)；NCBI基因ID：2205、2214、2217）；Fc受體樣5（FCRL5、CD307；NCBI基因ID：83416）；纖維母細胞活化蛋白α（FAP；NCBI基因ID：2191）；纖維母細胞生長因子受體（例如FGFR1 (CD331)、FGFR2 (CD332)、FGFR3 (CD333)、FGFR4 (CD334)；NCBI基因ID：2260、2261、2263、2264）；纖維母細胞生長因子（例如FGF1 (FGFα)、FGF2 (FGFβ)、FGF4、FGF5；NCBI基因ID：2246、2247、2249、2250）；纖連蛋白1（FN1、MSF；NCBI基因ID：

2335）；fms相關受體酪胺酸激酶（例如FLT1 (VEGFR1)、FLT3 (STK1, CD135)、FLT4 (VEGFR2)；NCBI基因ID：2321、2322、2324）；fms相關受體酪胺酸激酶3配體（FLT3LG；NCBI基因ID：2323）；黏著斑激酶2（PTK2、FAK1；NCBI基因ID：5747）；葉酸水解酶1（FOLH1、PSMA；NCBI基因ID：2346）；葉酸受體1（FOLR1；NCBI基因ID：2348）；叉頭框蛋白M1（FOXM1；NCBI基因ID：2305）；FURIN（FURIN、PACE；NCBI基因ID：5045）；FYN酪胺酸激酶（FYN、SYN；NCBI基因ID：2534）；半乳糖凝集素（例如LGALS3、LGALS8 (PCTA1)、LGALS9；NCBI基因ID：3958、3964、3965）；糖皮質素受體（NR3C1、GR；NCBI基因ID：2908）；葡萄醣醛酸酶β（GUSB；NCBI基因ID：2990）；麩胺酸代謝型受體1（GRM1；NCBI基因ID：2911）；麩醯胺酸酶（GLS；NCBI基因ID：2744）；麩胱甘肽S-轉移酶Pi（GSTP1；NCBI基因ID：2950）；肝醣合成酶激酶3β（GSK3B；NCBI基因ID：2932）；磷脂肌醇聚糖3（GPC3；NCBI基因ID：2719）；促性腺激素釋放激素1（GNRH1；NCBI基因ID：2796）；促性腺激素釋放激素受體（GNRHR；NCBI基因ID：2798）；GPNMB醣蛋白nmb（GPNMB、骨活素(osteoactivin)；NCBI基因ID：10457）；生長分化因子2（GDF2、BMP9；NCBI基因ID：2658）；生長因子受體結合蛋白2（GRB2、ASH；NCBI基因ID：2885）；鳥苷酸環化酶2C（GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL，NCBI基因ID：2984）；H19母系印記表現轉錄物（H19；NCBI基因ID：283120）；HCK原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（HCK；NCBI基因ID：3055）；熱休克蛋白（例如HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78)、HSPB1 (HSP27)、HSP90B1 (GP96)；NCBI基因ID：3309、3315、7184）；血紅素加氧酶（例如HMOX1 (HO1)、HMOX2 (HO1)；NCBI基因ID：3162、3163）；乙醯肝素酶(heparanase)

（HPSE；NCBI基因ID：10855）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIM3、CD366；NCBI基因ID：84868）；肝細胞生長因子（HGF；NCBI基因ID：3082）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7-H7；NCBI基因ID：11148）；組織胺受體H2（HRH2；NCBI基因ID：3274）；組蛋白去乙醯酶（例如HDAC1、HDAC7、HDAC9；NCBI基因ID：3065、9734、51564）；HRas原致癌基因（GTP酶）（HRAS；NCBI基因ID：3265）；缺氧誘導因子（例如HIF1A、HIF2A (EPAS1)；NCBI基因ID：2034、3091）；I-κ-B激酶（IKKβ；NCBI基因ID：3551、3553）；IKAROS家族鋅指（IKZF1 (LYF1)、IKZF3；NCBI基因ID：10320、22806）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11；NCBI基因ID：152404）；吲哚胺2,3-二加氧酶（例如IDO1、IDO2；NCBI基因ID：3620、169355）；可誘導T細胞共刺激劑（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；可誘導T細胞共刺激劑配體（ICOSLG、B7-H2；NCBI基因ID：23308）；類胰島素生長因子受體（例如IGF1R、IGF2R；NCBI基因ID：3480、3482）；類胰島素生長因子（例如IGF1、IGF2；NCBI基因ID：3479、3481）；胰島素受體（INSR、CD220；NCBI基因ID：3643）；整合素次單元（例如ITGA5 (CD49e)、ITGAV (CD51)、ITGB1 (CD29)、ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1)、ITGB7；NCBI基因ID：3678、3685、3688、3695、3698）；細胞間黏附分子1（ICAM1、CD54；NCBI基因ID：3383）；介白素1受體相關激酶4（IRAK4；NCBI基因ID：51135）；介白素受體（例如IL2RA (TCGFR, CD25)、IL2RB (CD122)、IL2RG (CD132)、IL3RA、IL6R、IL13RA2 (CD213A2)、IL22RA1；NCBI基因ID：3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985）；介白素（例如IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6 (HGF)、IL7、IL8 (CXCL8)、IL10 (TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A (CTLA8)、

IL18、IL23A、IL24、IL-29 (IFNL1)；NCBI基因ID：3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618）；異檸檬酸去氫酶(NADP(+)1)（例如IDH1、IDH2；NCBI基因ID：3417、3418）；Janus激酶（例如JAK1、JAK2、JAK3；NCBI基因ID：3716、3717、3718）；血管舒緩素相關肽酶3（KLK3；NCBI基因ID：354）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、Ig域、及長細胞質尾（例如KIR2DL1 (CD158A)、KIR2DL2 (CD158B1)、KIR2DL3 (CD158B)、KIR2DL4 (CD158D)、KIR2DL5A (CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1 (CD158E1)、KIR3DL2 (CD158K)、KIR3DP1 (CD158c)、KIR2DS2 (CD158J)；NCBI基因ID：3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285）；殺手細胞凝集素樣受體（例如KLRC1 (CD159A)、KLRC2 (CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1 (CD94)、KLRG1、KLRK1 (NKG2D, CD314)；NCBI基因ID：3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914）；激酶插入域受體（KDR、CD309、VEGFR2；NCBI基因ID：3791）；驅動蛋白家族成員11（KIF11；NCBI基因ID：3832）；KiSS-1轉移抑制劑（KISS1；NCBI基因ID：3814）；KIT原致癌基因（受體酪胺酸激酶）（KIT、C-KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；KRAS原致癌基因（GTP酶）（KRAS；NCBI基因ID：3845）；乳運鐵蛋白（LTF；NCBI基因ID：4057）；LCK原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（LCK；NCBI基因ID：3932）；LDL受體相關蛋白1（LRP1、CD91、IGFBP3R；NCBI基因ID：4035）；含富白胺酸重複序列15（LRRC15；NCBI基因ID：131578）；白血球免疫球蛋白樣受體（例如LILRB1 (ILT2, CD85J)、LILRB2 (ILT4, CD85D)；NCBI基因ID：10288、10859）；白三烯A4水解酶（LTA4H；NCBI基因ID：4048）；用於活化T細

胞之連接子（LAT；NCBI基因ID：27040）；黃體成長荷爾蒙/絨毛膜促性腺激素受體（LHCGR；NCBI基因ID：3973）；含LY6/PLAUR域3（LYPD3；NCBI基因ID：27076）；淋巴球活化3（LAG3；CD223；NCBI基因ID：3902）；淋巴球抗原（例如LY9 (CD229)、LY75 (CD205)；NCBI基因ID：4063、17076）；LYN原致癌基因（Src家族酪胺酸激酶）（LYN；NCBI基因ID：4067）；淋巴球胞質液蛋白2（LCP2；NCBI基因ID：3937）；離胺酸去甲基酶1A（KDM1A；NCBI基因ID：23028）；溶血磷脂酸受體1（LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26；NCBI基因ID：1902）；離胺醯基氧化酶（LOX；NCBI基因ID：4015）；離胺醯基氧化酶樣2（LOXL2；NCBI基因ID：4017）；巨噬細胞移動抑制因子（MIF、GIF；NCBI基因ID：4282）；巨噬細胞刺激1受體（MST1R、CD136；NCBI基因ID：4486）；MAGE家族成員（例如MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10,MAGEA11、MAGEC1、MAGEC2,MAGED1、MAGED2；NCBI基因ID：4100、4101、4102、4103、4104、4105、4109、4110、9500、9947、10916、51438、266740）；主要組織相容性複合體（例如HLA-A、HLA-E、HLA-F、HLA-G；NCBI基因ID：3105、3133、3134、3135）；穹窿體主蛋白（MVP、VAULT1；NCBI基因ID：9961）；MALT1副凋亡蛋白酶(paracaspase)（MALT1；NCBI基因ID：10892）；MAPK活化蛋白激酶2（MAPKAPK2；NCBI基因ID：9261）；MAPK交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如MKNK1、MKNK2；NCBI基因ID：2872、8569）；基質金屬肽酶（例如MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP21、MMP24、MMP25、MMP26、MMP27、

MMP28；NCBI基因ID：4312、4313、4314、4316、4317、4318、4319、4320、4321、4322、4323、4324、4325、4326、4327、9313、10893、56547、64066、64386、79148、118856）；MCL1細胞凋亡調節劑（BCL2家族成員）（MCL1；NCBI基因ID：4170）；MDM2原致癌基因（MDM2；NCBI基因ID：4193）；p53之MDM4調節劑（MDM4；BMFS6；NCBI基因ID：4194）；雷帕黴素激酶之機械目標（MTOR、FRAP1；NCBI基因ID：2475）；melan-A（MLANA；NCBI基因ID：2315）；黑皮質素受體（MC1R、MC2R；NCBI基因ID：4157、4148）；MER原致癌基因（酪胺酸激酶）（MERTK；NCBI基因ID：10461）；間皮素（MSLN；NCBI基因ID：10232）；MET原致癌基因（受體酪胺酸激酶）（MET、c-Met、HGFR；NCBI基因ID：4233）；甲硫胺醯基胺肽酶2（METAP2、MAP2；NCBI基因ID：10988）；MHC第I型多肽相關序列（例如MICA、MICB；NCBI基因ID：4277、100507436）；促分裂原活化蛋白激酶（例如MAPK1 (ERK2)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MAPK9 (JNK2)、MAPK10 (JNK3)、MAPK11 (p38β)、MAPK12；NCBI基因ID：5594、5595、5599、5600、5601、5602、819251）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶（例如MAP3K5 (ASK1)、MAP3K8 (TPL2, AURA2)；NCBI基因ID：4217、1326）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）；促分裂原活化蛋白激酶激酶（例如MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2 (MEK2)、MAP2K7 (MEK7)；NCBI基因ID：5604、5605、5609）；MPL原致癌基因（血小板生成素受體）（MPL；NCBI基因ID：4352）；黏蛋白（例如MUC1（包括其剪接變體（例如，包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z、及REP））、MUC5AC、MUC16 (CA125)；NCBI基因ID：4582、4586、94025）；MYC原致癌基因

（bHLH轉錄因子）（MYC；NCBI基因ID：4609）；肌肉生長抑制素（MSTN、GDF8；NCBI基因ID：2660）；富肉豆蔻醯基化丙胺酸蛋白激酶C受質（MARCKS；NCBI基因ID：4082）；利鈉肽受體3（NPR3；NCBI基因ID：4883）；自然殺手細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7-H6；NCBI基因ID：374383）；神經細胞生長抑制因子(necdin)（MAGE家族成員）（NDN；NCBI基因ID：4692）；連接蛋白(nectin)細胞黏附分子（例如NECTIN2 (CD112, PVRL2)、NECTIN4 (PVRL4)；NCBI基因ID：5819、81607）；神經細胞黏附分子1（NCAM1、CD56；NCBI基因ID：4684）；神經纖毛蛋白(neuropilin)（例如NRP1 (CD304, VEGF165R)、NRP2 (VEGF165R2)；NCBI基因ID：8828、8829）；神經營養受體酪胺酸激酶（例如NTRK1 (TRKA)、NTRK2 (TRKB)、NTRK3 (TRKC)；NCBI基因ID：4914、4915、4916）；NFKB活化蛋白（NKAP；NCBI基因ID：79576）；NIMA相關激酶9（NEK9；NCBI基因ID：91754）；含NLR家族膿素域3（NLRP3、NALP3；NCBI基因ID：114548）；notch受體（例如NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4；NCBI基因ID：4851、4853、4854、4855）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；NCBI基因ID：4893）；核因子κB（NFKB1、NFKB2；NCBI基因ID：4790、4791）；核因子，類紅血球2樣2（NFE2L2；NRF2；NCBI基因ID：4780）；核受體亞家族4 A組成員1（NR4A1；NCBI基因ID：3164）；核仁素（NCL；NCBI基因ID：4691）；核仁磷酸蛋白1（NPM1；NCBI基因ID：4869）；含核苷酸結合寡聚域2（NOD2；NCBI基因ID：64127）；nudix水解酶1（NUDT1；NCBI基因ID：4521）；O-6-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶（MGMT；NCBI基因ID：4255）；類鴉片受體δ1（OPRD1；NCBI基因ID：4985）；鳥胺酸去羧酶1（ODC1；NCBI基因ID：4953）；側氧戊二酸去氫酶（OGDH；

NCBI基因ID：4967）；副甲狀腺激素（PTH；NCBI基因ID：5741）；PD-L1（CD274；NCBI基因ID：29126）；骨膜素(periostin)（POSTN；NCBI基因ID：10631）；過氧化體增殖活化受體（例如PPARA (PPAR α)、PPARD (PPAR δ)、PPARG (PPAR γ)；NCBI基因ID：5465、5467、5468）；磷酸酶及張力蛋白同源物（PTEN；NCBI基因ID：5728）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶（PIK3CA (PI3Kα)、PIK3CB (PI3Kβ)、PIK3CD (PI3Kδ)、PIK3CG (PI3Kγ)；NCBI基因ID：5290、5291、5293、5294）；磷脂酶（例如PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15；NCBI基因ID：5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647）；Pim原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（例如PIM1、PIM2、PIM3；NCBI基因ID：5292、11040、415116）；胎盤生長因子（PGF；NCBI基因ID：5228）；纖維蛋白溶酶原活化物，尿激酶（PLAU、u-PA、ATF；NCBI基因ID：5328）；血小板衍生生長因子受體（例如PDGFRA (CD140A, PDGFR2)、FDGFRB (CD140B, PDGFR1)；NCBI基因ID：5156、5159）；叢蛋白B1（PLXNB1；NCBI基因ID：5364）；小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；polo樣激酶1（PLK1；NCBI基因ID：5347）；聚(ADP-核糖)聚合酶（例如PARP1、PARP2、PARP3；NCBI基因ID：142、10038、10039）；多梳蛋白EED（EED；NCBI基因ID：8726）；豪豬O-醯基轉移酶（PORCN；NCBI基因ID：64840）；PRAME核受體轉錄調控子（PRAME；NCBI基因ID：23532）；前黑色素體蛋白（PMEL；NCBI基因ID：6490）；黃體素受體（PGR；NCBI基因ID：5241）；程式性細胞死亡1（PDCD1、PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；程式性細胞死亡1配體2（PDCD1LG2、

CD273、PD-L2；NCBI基因ID：80380）；凸素1 (prominin 1)（PROM1、CD133；NCBI基因ID：8842）；前骨髓細胞性白血病（PML；NCBI基因ID：5371）；鞘脂激活蛋白原（PSAP；NCBI基因ID：5660）；前列腺素E受體4（PTGER4；NCBI基因ID：5734）；前列腺素E合成酶（PTGES；NCBI基因ID：9536）；前列腺素-內過氧化物合成酶（PTGS1 (COX1)、PTGS2 (COX2)；NCBI基因ID：5742、5743）；蛋白酶體20S次單元β 9（PSMB9；NCBI基因ID：5698）；蛋白質精胺酸甲基轉移酶（例如PRMT1、PRMT5；NCBI基因ID：3276、10419）；蛋白激酶N3（PKN3；NCBI基因ID：29941）；蛋白質磷酸酶2A（PPP2CA；NCBI基因ID：5515）；蛋白酪質胺酸激酶7（非活性）（PTK7；NCBI基因ID：5754）；蛋白質酪胺酸磷酸酶受體（PTPRB (PTPB)、PTPRC (CD45R)；NCBI基因ID：5787、5788）；前胸腺素α（PTMA；NCBI基因ID：5757）；嘌呤核苷磷酸化酶（PNP；NCBI基因ID：4860）；嘌呤系受體(purinergic receptor) P2X 7（P2RX7；NCBI基因ID：5027）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；NCBI基因ID：79037）；Raf-1原致癌基因，絲胺酸/蘇胺酸激酶（RAF1、c-Raf；NCBI基因ID：5894）；RAR相關孤兒受體γ（RORC；NCBI基因ID：6097）；ras同源物家族成員C (RHOC)；NCBI基因ID：389）；Ras同源物，mTORC1結合（RHEB；NCBI基因ID：6009）；RB轉錄輔阻抑子1（RB1；NCBI基因ID：5925）；受體交互作用型絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶1（RIPK1；NCBI基因ID：8737）；ret原致癌基因（RET；NCBI基因ID：5979）；視黃酸早期轉錄物（例如RAET1E、RAET1G、RAET1L；NCBI基因ID：135250、154064、353091）；視黃酸受體α（例如，RARA、RARG；NCBI基因ID：5914、5916）；類視色素X受體（例如RXRA、RXRB、RXRG；NCBI基因ID：6256、6257、6258）；

含Rho相關捲曲螺旋之蛋白激酶（例如ROCK1、ROCK2；NCBI基因ID：6093、9475）；核糖體蛋白S6激酶B1（RPS6KB1、S6K-β 1；NCBI基因ID：6198）；指環蛋白128（RNF128、GRAIL；NCBI基因ID：79589）；ROS原致癌基因1（受體酪胺酸激酶）（ROS1；NCBI基因ID：6098）；圓環指引受體4（ROBO4；NCBI基因ID：54538）；RUNX家族轉錄因子3（RUNX3；NCBI基因ID：864）；S100鈣結合蛋白A9（S100A9；NCBI基因ID：6280）；分泌之捲曲相關蛋白2（SFRP2；NCBI基因ID：6423）；分泌之磷蛋白1（SPP1；NCBI基因ID：6696）；食道鱗癌分泌素家族1A成員1（SCGB1A1；NCBI基因ID：7356）；選擇素（例如SELE、SELL (CD62L)、SELP (CD62)；NCBI基因ID：6401、6402、6403）；信號素(semaphorin) 4D（SEMA4D；CD100；NCBI基因ID：10507）；唾液酸結合Ig樣凝集素（SIGLEC7 (CD328)、SIGLEC9 (CD329)、SIGLEC10；NCBI基因ID：27036、27180、89790）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；信號轉導及轉錄活化子（例如STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B；NCBI基因ID：6772、6774、6776、6777）；長壽蛋白-3（SIRT3；NCBI基因ID：23410）；信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM)家族成員（例如SLAMF1 (CD150)、SLAMF6 (CD352)、SLAMF7 (CD319)、SLAMF8 (CD353)、SLAMF9；NCBI基因ID：56833、57823、89886、114836）；SLIT及NTRK樣家族成員6（SLITRK6；NCBI基因ID：84189）；平滑化捲曲類型受體（SMO；NCBI基因ID：6608）；可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2；NCBI基因ID：2053）；溶質載體家族成員（例如SLC3A2 (CD98)、SLC5A5、SLC6A2、SLC10A3、SLC34A2、SLC39A6、SLC43A2 (LAT4)、SLC44A4；NCBI基因ID：6520、6528、6530、8273、10568、25800、80736、124935）；體抑素受體（例如，

SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5；NCBI基因ID：6751、6752、6753、6754、6755）；聲波刺蝟蛋白信號傳導分子（SHH；NCBI基因ID：6469）；Sp1轉錄因子（SP1；NCBI基因ID：6667）；神經鞘胺醇激酶（例如SPHK1、SPHK2；NCBI基因ID：8877、56848）；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體1（S1PR1、CD363；NCBI基因ID：1901）；脾臟相關酪胺酸激酶（SYK；NCBI基因ID：6850）；剪接因子3B因子1（SF3B1；NCBI基因ID：23451）；SRC原致癌基因（非受體酪胺酸激酶）（SRC；NCBI基因ID：6714）；穩定素1（STAB1、CLEVER-1；NCBI基因ID：23166）；STEAP家族成員1（STEAP1；NCBI基因ID：26872）；類固醇硫酸酯酶（STS；NCBI基因ID：412）；干擾素反應cGAMP互作蛋白刺激因子1（STING1；NCBI基因ID：340061）；超氧化物歧化酶1（SOD1、ALS1；NCBI基因ID：6647）；細胞介素信號傳導抑制劑（SOCS1 (CISH1)、SOCS3 (CISH3)；NCBI基因ID：8651、9021）；突觸蛋白3（SYN3；NCBI基因ID：8224）；多配體蛋白聚糖1（SDC1、CD138，多配體蛋白聚糖；NCBI基因ID：6382）；共核蛋白α（SNCA、PARK1；NCBI基因ID：6622）；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4（TIMD4、SMUCKLER；NCBI基因ID：91937）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；速激肽受體（例如，TACR1、TACR3；NCBI基因ID：6869、6870）；TANK結合激酶1（TBK1；NCBI基因ID：29110）；端錨聚合酶（TNKS；NCBI基因ID：8658）；TATA盒結合蛋白相關因子，RNA聚合酶I次單元B（TAF1B；NCBI基因ID：9014）；T盒轉錄因子T（TBXT；NCBI基因ID：6862）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PAPR7；NCBI基因ID：25976）；tec蛋白酪胺酸激酶（TEC；NCBI基因ID：7006）；TEK受體酪胺酸激酶（TEK、CD202B、TIE2；NCBI基因

ID：7010）；端粒酶反轉錄酶（TERT；NCBI基因ID：7015）；生腱蛋白C（TNC；NCBI基因ID：3371）；三素修復核酸外切酶（例如，TREX1、TREX2；NCBI基因ID：11277、11219）；凝血酶調節素（THBD、CD141；NCBI基因ID：7056）；胸苷激酶（例如TK1、TK2；NCBI基因ID：7083、7084）；胸苷磷酸化酶（TYMP；NCBI基因ID：1890）；胸苷酸合成酶（TYMS；NCBI基因ID：7298）；甲狀腺激素受體（THRA、THRB；NCBI基因ID：7606、7608）；促甲狀腺激素受體（TSHR；NCBI基因ID：7253）；TNF超家族成員（例如TNFSF4 (OX40L, CD252)、TNFSF5 (CD40L)、TNFSF7 (CD70)、TNFSF8 (CD153, CD30L)、TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L)、TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L)、TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE)、TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2)、TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257)、TNFSF14 (CD258, LIGHT)、TNFSF18 (GITRL)；NCBI基因ID：944、959、970、7292、8600、8740、8741、8743、8744、8995）；類鐸受體（例如TLR1 (CD281)、TLR2 (CD282)、TLR3 (CD283)、TLR4 (CD284)、TLR5、TLR6 (CD286)、TLR7、TLR8 (CD288)、TLR9 (CD289)、TLR10 (CD290)；NCBI基因ID：7096、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、81793）；運鐵蛋白（TF；NCBI基因ID：7018）；運鐵蛋白受體（TFRC、CD71；NCBI基因ID：7037）；轉形生長因子（例如TGFA、TGFB1；NCBI基因ID：7039、7040）；轉形生長因子受體（例如TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3；NCBI基因ID：7046、7048、7049）；轉形蛋白E7（E7；NCBI基因ID：1489079）；轉麩醯胺酸酶5（TGM5；NCBI基因ID：9333）；瞬時受體電位陽離子通道亞家族V成員1（TRPV1、VR1；NCBI基因ID：7442）；含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H、IGPR1；NCBI基因ID：

126259）；骨髓細胞表現之觸發受體（例如，TREM1 (CD354)、TREM2；NCBI基因ID：54209、54210）；滋養蛋白（TRO、MAGED3；NCBI基因ID：7216）；滋養層醣蛋白（TPBG；NCBI基因ID：7162）；色胺酸2,3-二加氧酶（TDO2；NCBI基因ID：6999）；色胺酸羥化酶（例如TPH1、TPH2；NCBI基因ID：7166、121278）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子（TNF；NCBI基因ID：7124）；腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族成員（例如TNFRSF1A (CD120a)、TNFRSF1B (CD120b)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF5 (CD40)、TNFRSF6（CD95、FAS受體）、TNFRSF7 (CD27)、TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (CD137, 4-1BB)、TNFRSF10A (CD261)、TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B (OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFR13C (CD268, BAFFR)、TNFRSF14 (CD270, LIGHTR)、TNFRSF16、TNFRSF17 (CD269, BCMA)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25；NCBI基因ID：355、608、939、943、958、3604、4804、4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55504）；腫瘤蛋白p53（TP53；NCBI基因ID：7157）；腫瘤抑制因子2，粒線體鈣調節因子（TUSC2；NCBI基因ID：11334）；TYRO3蛋白酪胺酸激酶（TYRO3；BYK；NCBI基因ID：7301）；酪胺酸酶（TYR；NCBI基因ID：7299）；酪胺酸羥化酶（TH；NCBI基因ID：7054）；具免疫球蛋白樣及EGF樣域1之酪胺酸激酶（例如TIE1、TIE1；NCBI基因ID：7075）；酪胺酸蛋白磷酸酶非受體11型（PTPN11、SHP2；NCBI基因ID：5781）；泛素接合酶E2 I（UBE2I、UBC9；NCBI基因ID：7329）；泛素C端水解酶L5（UCHL5；NCBI基因

ID：51377）；泛素特異性肽酶7（USP7；NCBI基因ID：7874）；泛素樣改質劑活化酶1（UBA1；NCBI基因ID：7317）；UL16結合蛋白（例如ULBP1、ULBP2、ULBP3；NCBI基因ID：79465、80328、80328）；含纈酪胺酸蛋白（VCP、CDC48；NCBI基因ID：7415）；血管細胞黏附分子1（VCAM1、CD106；NCBI基因ID：7412）；血管內皮生長因子（例如VEGFA、VEGFB；NCBI基因ID：7422、7423）；波形蛋白（VIM；NCBI基因ID：7431）；維生素D受體（VDR；NCBI基因ID：7421）；含V-set域T細胞活化抑制子1（TCN1、B7-H4；NCBI基因ID：79679）；V-set免疫調節受體（VSIR、VISTA、B7-H5；NCBI基因ID：64115）；WEE1 G2檢查點激酶（WEE1；NCBI基因ID：7465）；WRN RecQ樣解旋酶（WRN；RECQ；NCBI基因ID：7486）；WT1轉錄因子（WT1；NCBI基因ID：7490）；含WW域轉錄調節蛋白1（WWTR1；TAZ；NCBI基因ID：25937）；X-C模體趨化因子配體1（XCL1、ATAC；NCBI基因ID：6375）；X-C模體趨化因子受體1（XCR1、GPR5、CCXCR1；NCBI基因ID：2829）；Yes1相關轉錄調節劑（YAP1；NCBI基因ID：10413）；ζ鏈相關蛋白激酶70（ZAP70；NCBI基因ID：7535）。

【0261】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如靶向下列之藥劑：胞外5'-核苷酸酶（NT5E或CD73；NCBI基因ID：4907）；腺苷$A_{2A}$受體（ADORA2A；NCBI基因ID：135）；腺苷$A_{2B}$受體（ADORA2B；NCBI基因ID：136）；C-C模體趨化因子受體8（CCR8、CDw198；NCBI基因ID：1237）；含細胞介素誘導性SH2蛋白（CISH；NCBI基因ID：1154）；二醯基甘油激酶α（DGKA、DAGK、DAGK1、或DGK-α；NCBI基因ID：1606）；fms樣酪胺酸激酶3（FLT3、CD135；NCBI基因ID：2322）；整合素相關蛋白（IAP、CD47；NCBI基因ID：961）；介白素2（IL2；NCBI基

因ID：3558）；介白素2受體（IL2RA、IL2RB、IL2RG；NCBI基因ID：3559、3560、3561）；Kirsten大鼠肉瘤病毒（KRAS；NCBI基因ID：3845；包括突變，諸如KRAS G12C或G12D）；促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1)（亦稱為造血祖細胞激酶1 (HPK1)，NCBI基因ID：11184）；骨髓細胞白血病序列1細胞凋亡調節劑（MCL1；NCBI基因ID：4170）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元δ（PIK3CD；NCBI基因ID：5293）；程式性死亡配體1（PD-L1、CD274；NCBI基因ID：29126）；程式性細胞死亡蛋白1（PD-1、CD279；NCBI基因ID：5133）；原致癌基因c-KIT（KIT、CD117；NCBI基因ID：3815）；信號調節蛋白α（SIRPA、CD172A；NCBI基因ID：140885）；TCDD誘導性聚(ADP-核糖)聚合酶（TIPARP、PARP7；NCBI基因ID：25976）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；骨髓細胞表現之觸發受體1（TREM1；NCBI基因ID：54210）；骨髓細胞表現之觸發受體2（TREM2；NCBI基因ID：54209）；腫瘤相關鈣信號轉導子2（TACSTD2、TROP2、EGP1；NCBI基因ID：4070）；腫瘤壞死因子受體超家族成員4（TNFRSF4、CD134、OX40；NCBI基因ID：7293）；腫瘤壞死因子受體超家族成員9（TNFRSF9、4-1BB、CD137；NCBI基因ID：3604）；腫瘤壞死因子受體超家族成員18（TNFRSF18、CD357、GITR；NCBI基因ID：8784）；WRN RecQ樣解旋酶（WRN；NCBI基因ID：7486）；鋅指蛋白質Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）。

說明性作用機制

免疫檢查點調節劑

【0262】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑、或促效劑一起投予。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可正向調控T細胞或NK細胞活化並防止腫瘤微環境內之細胞免疫逃脫。活化或刺激刺激性免疫檢查點可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效應。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調控T細胞反應（例如綜述於Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110）。在一些實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應（例如綜述於Davis, *et al*., *Semin Immunol*.(2017) 31:64-75及Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*.(2018) 18(11):671-688）。調節T細胞(Treg)之抑制或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應之抑制且具有抗癌效應（例如綜述於Plitas and Rudensky, *Annu.Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J.Immunol.*(2019) 49:1140-1146）。

【0263】 免疫檢查點蛋白或受體之實例包括CD27（NCBI基因ID：939）、CD70（NCBI基因ID：970）；CD40（NCBI基因ID：958）、CD40LG（NCBI基因ID：959）；CD47（NCBI基因ID：961）、SIRPA（NCBI基因ID：140885）；CD48（SLAMF2；NCBI基因ID：962）、含跨膜及免疫球蛋白域2（TMIGD2、CD28H；NCBI基因ID：126259）、CD84（LY9B、SLAMF5；NCBI基因ID：8832）、CD96（NCBI基因ID：10225）、CD160（NCBI基因ID：11126）、MS4A1（CD20；NCBI基因ID：931）、CD244（SLAMF4；NCBI基因ID：51744）；CD276（B7H3；NCBI基因ID：80381）；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體（VSIR、B7H5、VISTA；NCBI基因ID：64115）；免疫球蛋白超家族成員11（IGSF11、VSIG3；NCBI基因ID：152404）；自然殺手

細胞細胞毒性受體3配體1（NCR3LG1、B7H6；NCBI基因ID：374383）；HERV-H LTR關聯2（HHLA2、B7H7；NCBI基因ID：11148）；可誘導T細胞共刺激劑（ICOS、CD278；NCBI基因ID：29851）；可誘導T細胞共刺激劑配體（ICOSLG、B7H2；NCBI基因ID：23308）；TNF受體超家族成員4（TNFRSF4、OX40；NCBI基因ID：7293）；TNF超家族成員4（TNFSF4、OX40L；NCBI基因ID：7292）；TNFRSF8（CD30；NCBI基因ID：943）、TNFSF8（CD30L；NCBI基因ID：944）；TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1；NCBI基因ID：8797）、TNFRSF9（CD137；NCBI基因ID：3604）、TNFSF9（CD137L；NCBI基因ID：8744）；TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2；NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10（TRAIL；NCBI基因ID：8743）；TNFRSF14（HVEM、CD270；NCBI基因ID：8764）、TNFSF14（HVEML；NCBI基因ID：8740）；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)；NCBI基因ID：151888）；TNFRSF17（BCMA、CD269；NCBI基因ID：608）、TNFSF13B（BAFF；NCBI基因ID：10673）；TNFRSF18（GITR；NCBI基因ID：8784）、TNFSF18（GITRL；NCBI基因ID：8995）；MHC第I型多肽相關序列A（MICA；NCBI基因ID：100507436）；MHC第I型多肽相關序列B（MICB；NCBI基因ID：4277）；CD274（CD274、PDL1、PD-L1；NCBI基因ID：29126）；程式性細胞死亡1（PDCD1、PD1、PD-1；NCBI基因ID：5133）；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4（CTLA4、CD152；NCBI基因ID：1493）；CD80（B7-1；NCBI基因ID：941）、CD28（NCBI基因ID：940）；連接蛋白細胞黏附分子2（NECTIN2、CD112；NCBI基因ID：5819）；CD226（DNAM-1；NCBI基因ID：10666）；小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子（PVR、CD155；NCBI基因ID：5817）；含PVR相關免疫球蛋白域（PVRIG、CD112R；

NCBI基因ID：79037）；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體（TIGIT；NCBI基因ID：201633）；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4 (TIMD4; TIM4；NCBI基因ID：91937）；A型肝炎病毒細胞性受體2（HAVCR2、TIMD3、TIM3；NCBI基因ID：84868）；半乳糖凝集素9（LGALS9；NCBI基因ID：3965）；淋巴球活化3（LAG3、CD223；NCBI基因ID：3902）；信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1（SLAMF1、SLAM、CD150；NCBI基因ID：6504）；淋巴球抗原9（LY9、CD229、SLAMF3；NCBI基因ID：4063）；SLAM家族成員6（SLAMF6、CD352；NCBI基因ID：114836）；SLAM家族成員7（SLAMF7、CD319；NCBI基因ID：57823）；UL16結合蛋白1（ULBP1；NCBI基因ID：80329）；UL16結合蛋白2（ULBP2；NCBI基因ID：80328）；UL16結合蛋白3（ULBP3；NCBI基因ID：79465）；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E; ULBP4；NCBI基因ID：135250）；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G; ULBP5；NCBI基因ID：353091）；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L; ULBP6；NCBI基因ID：154064）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1（KIR、CD158E1；NCBI基因ID：3811，例如立魯單抗(lirilumab) (IPH-2102, IPH-4102)）；殺手細胞凝集素樣受體C1（KLRC1、NKG2A、CD159A；NCBI基因ID：3821）；殺手細胞凝集素樣受體K1（KLRK1、NKG2D、CD314；NCBI基因ID：22914）；殺手細胞凝集素樣受體C2（KLRC2、CD159c、NKG2C；NCBI基因ID：3822）；殺手細胞凝集素樣受體C3（KLRC3、NKG2E；NCBI基因ID：3823）；殺手細胞凝集素樣受體C4（KLRC4、NKG2F；NCBI基因ID：8302）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1（KIR2DL1；NCBI基因ID：3802）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2（KIR2DL2；NCBI基因ID：3803）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig

域、及長細胞質尾3（KIR2DL3；NCBI基因ID：3804）；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1（KLRD1；NCBI基因ID：3824）；殺手細胞凝集素樣受體G1（KLRG1；CLEC15A、MAFA、2F1；NCBI基因ID：10219）；唾液酸結合Ig樣凝集素7（SIGLEC7；NCBI基因ID：27036）；及唾液酸結合Ig樣凝集素9（SIGLEC9；NCBI基因ID：27180）。

【0264】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投予。說明性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括CD274 (CD274, PDL1, PD-L1)；程式性細胞死亡1配體2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273)；程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制子1 (VTCN1, B7H4)；V-set免疫調節受體 (VSIR, B7H5, VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11, VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM, CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272（B及T淋巴球相關(BTLA)）；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG, CD112R)；具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴球活化3 (LAG3, CD223)；A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。說明性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括但不

限CD27、CD70；CD40、CD40LG；可誘導T細胞共刺激劑(ICOS, CD278)；可誘導T細胞共刺激劑配體(ICOSLG, B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4, OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4, OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；連接蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2, CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)、小兒麻痺病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR, CD155)。參見例如Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110。

【0265】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑一起投予。說明性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR, CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、二個Ig域、及長細胞質尾3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域、及長細胞質尾1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1, CD94)、殺手細胞凝集素樣受體G1 (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1)；唾液酸結合Ig樣凝集素7 (SIGLEC7)；及唾液酸結合Ig樣凝集素9 (SIGLEC9)。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑一起投予。說明性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4, SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1, NKG2D, CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis, *et al*., *Semin Immunol*.(2017) 31:64-75；Fang, *et al*., *Semin*

*Immunol*.(2017) 31:37-54；及Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*.(2018) 18(11):671-688。

【0266】 在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4、或TIGIT之有機小分子抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含LAG3之蛋白質（例如抗體或其片段、或抗體擬似物）抑制劑。

【0267】 可共投予的CTLA4之抑制劑之實例包括伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、澤弗利單抗(zalifrelimab) (AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002（伊匹單抗生物相似藥(biosimilar)）、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0268】 可共投予的PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、柯希利單抗(cosibelimab) (CK-301)、薩善利單抗(sasanlimab) (PF-06801591)、緹勒珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-

105、CS-1003、HLX-10、瑞弗利單抗(retifanlimab) (MGA-012)、BI-754091、巴替利單抗(balstilimab) (AGEN-2034)、AMG-404、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS-001)、西利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、帕洛利單抗(prolgolimab) (BCD-100)、洛達利單抗(lodapolimab) (LY-3300054)、SHR-1201、坎立珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、Sym-021、布格利單抗(budigalimab) (ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、阿維魯單抗(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、恩弗利單抗(envafolimab) (KN-035)、信迪利單抗(sintilimab) (IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、賽帕利單抗(zimberelimab) (AB122)、斯巴達珠單抗(PDR-001)、及揭示於WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、或WO2018195321中之化合物、以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、濱他福α (bintrafusp alpha)（M7824；PD-L1/TGFβ-EC域）、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係小分子抑制

劑，諸如CA-170、GS-4224、GS-4416、及拉澤替尼(lazertinib) (GNS-1480; PD-L1/EGFR)。

【0269】 可共投予的TIGIT之抑制劑之實例包括替瑞利尤單抗(tiragolumab) (RG-6058)、維博利單抗(vibostolimab)、多伐那利單抗(domvanalimab)、多伐那利單抗(AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902、或厄提吉利單抗(etigilimab)。

【0270】 可共投予的LAG3之抑制劑之實例包括雷拉米立單抗(leramilimab) (LAG525)。

【0271】 調節T細胞(Treg)活性之抑制或Treg除盡可減輕其對抗腫瘤免疫反應之抑制且具有抗癌效應。參見例如Plitas and Rudensky, *Annu.Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, *Eur.J.Immunol.*(2019) 49:1140-1146。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與Treg活性之一或多種抑制劑或Treg除盡劑一起投予。Treg抑制或除盡可放大免疫檢查點抑制劑在癌症治療劑中之效應。

【0272】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種Treg抑制劑一起投予。在一些實施例中，Treg抑制劑可抑制Treg至腫瘤微環境中之遷移。在一些實施例中，Treg抑制劑可降低Treg之免疫抑制功能。在一些實施例中，Treg抑制劑可調節細胞表型及誘導促發炎細胞介素之生產。例示性Treg抑制劑包括但不限於CCR4（NCBI基因ID：1233）拮抗劑及下列之降解劑：Ikaros鋅指蛋白（例如Ikaros（IKZF1；NCBI基因ID：10320）、Helios（IKZF2；NCBI基因ID：22807）、Aiolos（IKZF3；NCBI基因ID：22806）、及Eos（IKZF4；NCBI基因ID：64375）。

【0273】 可共投予的Helios降解劑之實例包括但不限於I-57 (Novartis)及揭示於WO2019038717、WO2020012334、WO20200117759、及WO2021101919中之化合物。

【0274】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種Treg除盡劑一起投予。在一些實施例中，Treg除盡劑係抗體。在一些實施例中，Treg除盡抗體具有抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係經Fc工程改造以具有增強ADCC活性。在一些實施例中，Treg除盡抗體係抗體藥物接合物(ADC)。Treg除盡劑之說明性目標包括但不限於CD25（IL2RA；NCBI基因ID：3559）、CTLA4（CD152；NCBI基因ID：1493）；GITR（TNFRSF18；NCBI基因ID：8784）；4-1BB（CD137；NCBI基因ID：3604）、OX-40（CD134；NCBI基因ID：7293）、LAG3（CD223；NCBI基因ID：3902）、TIGIT（NCBI基因ID：201633）、CCR4（NCBI基因ID：1233）、及CCR8（NCBI基因ID：1237）。

【0275】 在一些實施例中，可共投予的Treg抑制劑或Treg除盡劑包含選擇性結合至選自由下列所組成之群組的細胞表面受體之抗體或其抗原結合片段：C-C模體趨化因子受體4 (CCR4)、C-C模體趨化因子受體7 (CCR7)、C-C模體趨化因子受體8 (CCR8)、C-X-C模體趨化因子受體4 (CXCR4; CD184)、TNFRSF4 (OX40)、TNFRSF18 (GITR, CD357)、TNFRSF9 (4-1BB, CD137)、細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4, CD152)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD-1)、唾液酸Lewis × (CD15s)、CD27、胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1; CD39)、蛋白質酪胺酸磷酸酶受體C型(PTPRC; CD45)、神經細胞黏附分子1 (NCAM1; CD56)、選擇素L (SELL; CD62L)、整合素次單元αE (ITGAE; CD103)、介白素7受體(IL7R; CD127)、CD40配體(CD40LG; CD154)、葉酸受體α (FOLR1)、葉酸受體β (FOLR2)、含富白胺酸重複序列32

(LRRC32; GARP)、IKAROS家族鋅指2 (IKZF2; HELIOS)、可誘導T細胞共刺激(ICOS; CD278)、淋巴球活化3 (LAG3; CD223)、轉形生長因子β1 (TGFB1)、A型肝炎病毒細胞性受體2 (HAVCR2; CD366；TIM3)、具Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)、TNF受體超家族成員1B (CD120b;TNFR2)、IL2RA (CD25)、或其組合。

【0276】 可投予之Treg除盡抗CCR8抗體之實例包括但不限於JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences)、BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb)、S-531011 (Shionogi)、FPA157 (Five Prime Therapeutics)、SRF-114 (Surface Oncology)、HBM1022 (Harbor BioMed)、IO-1 (Oncurious)，及揭示於WO2021163064、WO2020138489、及WO2021152186中之抗體。

【0277】 可投予之Treg除盡性抗CCR4抗體之實例包括莫格利珠單抗。

【0278】 抑制、除盡、或重新編程腫瘤微環境中之非刺激性骨髓細胞可增強抗癌症免疫反應（參見例如，Binnewies *et al.*, *Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550；WO2016049641）。用於除盡或重編程非刺激性骨髓細胞之說明性目標包括骨髓細胞上表現之觸發受體TREM-1（CD354，NCBI基因ID：54210）及TREM-2（NCBI基因ID：54209）。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種骨髓細胞除盡或重編程劑一起投予，諸如抗TREM-1抗體（例如PY159；揭示於WO2019032624中之抗體）或抗TREM-2抗體（例如PY314；揭示於WO2019118513中之抗體）。

分化簇促效劑或活化劑

【0279】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與靶向分化簇(CD)標記之劑一起投予。可共投予的例示性CD標記靶向劑包括但不限於A6、AD-IL24、來那替尼(neratinib)、圖卡替尼(tucatinib) (ONT 380)、莫泊替尼(mobocertinib) (TAK-788)、特色瓦替尼(tesevatinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、曲妥珠單抗生物相似藥ㄋ(rastuzumab biosimimar) (HLX-02)、馬妥昔單抗(margetuximab)、BAT-8001、帕妥珠單抗(pertuzumab) (Perjeta)、培非司亭(pegfilgrastim)、RG6264、贊達單抗(zanidatamab) (ZW25)、卡瓦塔克(cavatak)、AIC-100、塔格索夫(tagraxofusp) (SL-401)、HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗、達沙替尼(dasatinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼甲磺酸鹽(lenvatinib mesylate)、奧巴-奧雷吶近(ofranergene obadenovec)、卡博替尼蘋果酸鹽(cabozantinib malate)、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、舒尼替尼蘋果酸鹽(sunitinib malate)、帕唑帕尼(pazopanib)衍生物、AGX-73、瑞巴替尼(rebastinib)、NMS-088、盧西替尼鹽酸鹽(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林(midostaurin)、西地尼布(cediranib)、多韋替尼(dovitinib)、斯特替尼(sitravatinib)、替沃紮尼(tivozanib)、馬賽替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、奧氟替尼二甲磺酸鹽(olverembatinib dimesylate) (HQP-1351)、卡博替尼(cabozantinib)、普納替尼(ponatinib)、及法米替尼L-蘋果酸鹽(famitinib L-malate)、CX-2029 (ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、阿蘇賽普(asunercept) (APG-101)、APO-010、及揭示於下列中之化合物：WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386、WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、

WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105、PCT/US2019/063091、WO19173692、WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、WO2018089628、WO2017096179、WO2018089628、WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、WO2018195321、WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、WO2020068752、Cancer Discov.2019 Jan 9(1):8；及Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5)。

【0280】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括小分子抑制劑，諸如PBF-1662、BLZ-945、培米替尼(pemigatinib) (INCB-054828)、羅加替尼(rogaratinib) (BAY-1163877)、AZD4547、羅利替尼(roblitinib) (FGF-401)、喹雜替尼(quizartinib)二鹽酸鹽、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、阿伐替尼(avapritinib) (BLU-285)、瑞普替尼(ripretinib) (DCC-2618)、甲磺酸伊馬替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、替拉替尼(telatinib)、沃羅拉尼(vorolanib)、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、莫替福泰(motixafortide) (BL-8040)、LY2510924、布利沙福(burixafor) (TG-0054)、X4P-002、馬沃瑞福(mavorixafor) (X4P-001-IO)、普樂沙福(plerixafor)、CTX-5861、或REGN-5678 (PSMA/CD28)。

【0281】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括小分子促效劑，諸如介白素2受體次單元γ、艾曲波帕(eltrombopag)、瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC (NSC-301463)、Riboxxon、Apoxxim、RIBOXXIM®、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、氟妥占敏α(eftozanermin alfa) (ABBV-621)、E-6887、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特(resiquimod)、賽爾甘托莫德(selgantolimod) (GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、庫比莫德(cobitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、利福莫特(lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、及PUL-042。

【0282】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括抗體，諸如他法替他單抗(tafasitamab) (MOR208; MorphoSys AG)、因比利單抗(Inebilizumab) (MEDI-551)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、IGN-002、利妥昔單抗(rituximab)生物相似藥(PF-05280586)、瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)、AFM-13 (CD16/CD30)、AMG330、奧特勒土珠單抗(otlertuzumab) (TRU-016)、伊沙妥單抗(isatuximab)、非乍單抗(felzartamab) (MOR-202)、TAK-079、TAK573、達拉單抗(daratumumab) (DARZALEX®)、TTX-030、塞立路單抗(selicrelumab) (RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、米佐利單抗(mitazalimab) (JNJ-64457107)、冷脂魯嗎(lenziluma)、阿能圖珠(alemtuzuma)、艾瑪圖單抗(emactuzumab)、AMG-820、FPA-008（卡比拉單抗(cabiralizumab)）、PRS-343 (CD-137/Her2)、AFM-13 (CD16/CD30)、貝蘭單抗莫福汀(belantamab mafodotin) (GSK-2857916)、AFM26 (BCMA/CD16A)、辛魯卡α (simlukafusp alfa) (RG7461)、烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373、ADG-

106、BT-7480、PRS-343 (CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、CDX-0158、CDX-0159及FSI-174、瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、飛利單抗(fianlimab) (REGN-3767)、INCAGN2385、恩斯單抗(encelimab) (TSR-033)、替普珠單抗(atipotuzumab)、BrevaRex (Mab-AR-20.5)、MEDI-9447（奧勒魯單抗(oleclumab)）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、立魯單抗(lirilumab) (IPH-2102)、拉庫單抗(lacutamab) (IPH-4102)、莫納珠單抗(monalizumab)、BAY-1834942、NEO-201 (CEACAM 5/6)、碘(131I)阿帕米單抗(apamistamab) (131I-BC8 (lomab-B))、MEDI0562（塔沃西單抗(tavolixizumab)）、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、迪諾單抗(denosumab)、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、培品單抗(pepinemab) (VX-15)、沃普瑞單抗(vopratelimab) (JTX-2011)、GSK3359609、考伯利單抗(cobolimab) (TSR-022)、MBG-453、INCAGN-2390、及揭示於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中之化合物。

【0283】 在一些實施例中，可共投予的CD標記靶向劑包括細胞療法，諸如CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、1 iso-cel、利基邁崙賽(lisocabtagene maraleucel) (JCAR-017)、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel) (KTE-C19, Yescarta®)、西卡思羅(KTE-X19)、US7741465、US6319494、UCART-19、肽貝魯塞(tabelecleucel) (EBV-CTL)、T替薩金魯-T (T tisagenlecleucel-T) (CTL019)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt-表現T細胞、CD19/4-1BBL武裝之CAR T細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζ T細胞、PCAR-019、MatchCART、

DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR T細胞療法（B細胞急性淋巴母細胞性白血病，Universiti Kebangsaan Malaysia）、抗CD19 CAR T細胞療法（急性淋巴母細胞性白血病/非霍奇金氏淋巴瘤，University Hospital Heidelberg）、抗CD19 CAR T細胞療法（靜默IL-6表現，癌症，Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、GC-197 (CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132 (CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、雙重抗CD19/抗CD20 CAR T細胞（慢性淋巴球性白血病/B細胞淋巴瘤）、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012 (CD19/APRIL)、GC-022 (CD19/CD22)、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt-表現Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、替薩金魯-T、CART-19、替薩金魯(CTL-019))、抗CD20 CAR T細胞療法（非霍奇金氏淋巴瘤）、MB-CART2019.1 (CD19/CD20)、WZTL-002雙重抗CD19/抗CD20 CAR-T細胞、ICG-132 (CD19/CD20)、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR.CD33、CD33CART、雙重抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053、PD-1剔除T細胞療法（食道癌/NSCLC）、AUTO-2、抗BCMA CAR T細胞療法、Descartes-011、抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、CYAD-01（NKG2D配體調節劑）、KD-045、PD-L1 t-haNK、BCMA-CS1 cCAR、MEDI5083、抗CD276 CART、及揭示於WO2012079000或WO2017049166中之療法。

分化簇47 (CD47)抑制劑

【0284】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：CD47（IAP、MER6、OA3；NCBI基因ID：961）。CD47抑制劑之實例包括抗CD47 mAb (Vx-1004)、抗人類CD47 mAb (CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗體或CD47阻斷劑、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX148、SG-404、SRF-231、及TTI-621。額外例示性抗CD47抗體包括CC-90002、馬格羅單抗(magrolimab) (Hu5F9-G4)、AO-176 (Vx-1004)、來那普利單抗(letaplimab) (IBI-188（來那普利單抗）、利佐帕單抗(lemzoparlimab) (TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、ALX-148、AK-117、TTI-621、TTI-622、或揭示於下列中之化合物：WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188、及

WO2020009725。在一些實施例中，CD47抑制劑係RRx-001、DSP-107、VT-1021、IMM-02、SGN-CD47M、或SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154)。在一些實施例中，CD47抑制劑係馬格羅單抗。

【0285】 在一些實施例中，CD47抑制劑係靶向CD47之雙特異性抗體，諸如IBI-322 (CD47/PD-L1)、IMM-0306 (CD47/CD20)、TJ-L1C4 (CD47/PD-L1)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA)、HMBD-004A (CD47/CD33)、TG-1801 (NI-1701)、或NI-1801。

SIRPa靶向劑

【0286】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列一起投予：SIRPa靶向劑（NCBI基因ID：140885；UniProt P78324）。SIRPa靶向劑之實例包括SIRPa抑制劑，諸如AL-008、RRx-001、及CTX-5861，及抗SIRPa抗體，諸如FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及Q-1801 (SIRPa/PD-L1)。所使用之額外SIRPα靶向劑係描述於例如WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、及WO2020068752中。

FLT3R促效劑

【0287】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與FLT3R促效劑一起投予。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與FLT3配體一起投予。在一些實施例中，本文所提供之化合物與例如描述於WO2020263830中之FLT3L-Fc融合蛋白一起投予。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與GS-3583、或CDX-301一起投予。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與GS-3583一起投予。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0288】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑一起投予，例如下列中之一或多者之促效劑：TNFRSF1A（NCBI基因ID：7132）、TNFRSF1B（NCBI基因ID：7133）、TNFRSF4（OX40、CD134；NCBI基因ID：7293）、TNFRSF5（CD40；NCBI基因ID：958）、TNFRSF6（FAS，NCBI基因ID：355）、TNFRSF7（CD27，NCBI基因ID：939）、TNFRSF8（CD30，NCBI基因ID：943）、TNFRSF9（4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604）、TNFRSF10A（CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797）、TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795）、TNFRSF10C（CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794）、TNFRSF10D（CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793）、TNFRSF11A（CD265、RANK，NCBI基因ID：8792）、TNFRSF11B（NCBI基因ID：4982）、TNFRSF12A（CD266，NCBI基因ID：51330）、TNFRSF13B（CD267，NCBI基因ID：23495）、TNFRSF13C（CD268，NCBI基因ID：115650）、TNFRSF16（NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804）、TNFRSF17（BCMA、CD269，NCBI基因ID：608）、

TNFRSF18（GITR、CD357，NCBI基因ID：8784）、TNFRSF19（NCBI基因ID：55504）、TNFRSF21（CD358、DR6，NCBI基因ID：27242）、及TNFRSF25（DR3，NCBI基因ID：8718）。

【0289】 可共投予的例示性抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括MEDI6469、MEDI6383、塔沃西單抗(MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、及WO2018089628中者。

【0290】 可共投予的例示性抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及ABBV-428。

【0291】 在一些實施例中，抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)係可共投予。

【0292】 可共投予的例示性抗TNFRSF9 (4-1BB, CD137)抗體包括烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN-2373、及ADG-106。

【0293】 在一些實施例中，共投予抗TNFRSF17 (BCMA)抗體GSK-2857916。

【0294】 可共投予的例示性抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、及描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189、及WO2018089628中者。在一些實施例中，共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)之抗體或其片段經共投予。此類抗體係描述於例如WO2017096179及WO2018089628。

【0295】 可共投予的靶向TNFRSF家族成員之雙特異性抗體包括PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、奧卓尼單抗(odronextamab) (REGN-1979; CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、普拉莫單抗(plamotamab) (XmAb-13676;CD3 /CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、及IMM-0306 (CD47/CD20)。

雙特異性T細胞銜接器

【0296】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與雙特異性T細胞銜接器（例如不具有Fc）或抗CD3雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予。可共投予的說明性抗CD3雙特異性抗體或BiTE包括度妥昔珠單抗(duvortuxizumab) (JNJ-64052781; CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、AMG-160 (PSMA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、PF-06671008（鈣黏素/CD3）、APVO436 (CD123/CD3)、弗圖珠單抗(flotetuzumab) (CD123/CD3)、奧卓尼單抗(REGN-1979; CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819（血基質/CD3）、JNJ-7564（CD3/血基質）、AMG-757 (DLL3-CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、AMG-427 (FLT3/CD3)、AMG-562 (CD19/CD3)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、AMG-673 (CD33/CD3)、AMG-701 (BCMA/CD3)、AMG-757 (DLL3/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、蘭妥莫單抗(blinatumomab) (CD19/CD3)、huGD2-BsAb (CD3/GD2)、ERY974 (GPC3/CD3)、GEMoab (CD3/PSCA)、RG6026 (CD20/CD3)、RG6194 (HER2/CD3)、PF-06863135 (BCMA/CD3)、SAR440234 (CD3/CDw123)、JNJ-9383 (MGD-015)、AMG-

424 (CD38/CD3)、替圖單抗(tidutamab) (XmAb-18087 (SSTR2/CD3))、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、MGD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、替圖單抗(XmAb-18087; SSTR2/CD3)、卡托莫西單抗(catumaxomab) (CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16 /CD3)、莫遜圖單抗(mosunetuzumab) (RG-7828;CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33)。視情況，抗CD3結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性T細胞銜接器靶向CD3及如本文所述之腫瘤相關抗原，包括例如CD19（例如蘭妥莫單抗）；CD33（例如AMG330）；CEA（例如MEDI-565）；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*.(2017) May 17; 6(7):e1326437)；PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*.2017 Aug 3; 8(35):57964-57980)；及EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*.2017 Sep 10; 403:224-230)。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞銜接器

【0297】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與針對下列之雙特異性NK細胞銜接器(bi-specific NK-cell engager, BiKE)或三特異性NK細胞銜接器(tri-specific NK-cell engager, TriKE)（例如不具有Fc）或雙特異性抗體（例如具有Fc）一起投予：NK細胞活化受體（例如CD16A）、C型凝集素受體（CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及NKG2F）、天然細胞毒性受體（NKp30、NKp44、及NKp46）、殺手細胞C型凝集素樣受體（NKp65、NKp80）、Fc受體FcγR（其介導抗體依賴性細胞毒性）、SLAM家族受體（例如2B4、SLAM6、及SLAM7）、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)

（KIR-2DS及KIR-3DS）、DNAM-1、及CD137 (41BB)。可共投予的說明性抗CD16雙特異性抗體、BiKE、或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。視情況，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投予的說明性雙特異性NK細胞銜接器靶向CD16及如本文所述之一或多種腫瘤相關抗原，包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神經節苷酯GD2、HER2/neu、HLA第II型、及FOLR1。BiKE及TriKE係描述於例如Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346；Fang, *et al.*, *Semin Immunol.*(2017) 31:37-54。

MCL1細胞凋亡調節劑（BCL2家族成員）(MCL1)抑制劑

【0298】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：MCL1細胞凋亡調控子、BCL2家族成員（MCL1、TM；EAT；MCL1L；MCL1S；Mcl-1；BCL2L3；MCL1-ES；bcl2-L-3；mcl1/EAT；NCBI基因ID：4170）。MCL1抑制劑之實例包括它普克雷斯(tapotoclax) (AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716、及描述於WO2018183418、WO2016033486、及WO2017147410中者。

SHP2抑制劑

【0299】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型（PTPN11；BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2；NCBI基因ID：5781）。SHP2抑制劑之實例包括TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、及描述於WO2018172984及WO2017211303中者。

造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑及降解劑

【0300】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1（MAP4K1、HPK1；NCBI基因ID：11184）之抑制劑一起投予。造血祖細胞激酶1 (HPK1)抑制劑之實例包括但不限於描述於WO2020092621、WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018049152、WO2020092528、WO2016205942、WO2016090300、WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152、及WO2016090300中者。

細胞凋亡信號調節激酶(ASK)抑制劑

【0301】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與ASK抑制劑一起投予，例如促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶5（MAP3K5；ASK1、MAPKKK5、MEKK5；NCBI基因ID：4217）。ASK1抑制劑之實例包括描述於WO2011008709 (Gilead Sciences)及WO 2013112741 (Gilead Sciences)中者。

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0302】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：布魯頓氏酪胺酸激酶（BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695）。BTK抑制劑之實例包括(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(BGB-3111)、CB988、HM71224、依魯替尼、M-2951（依伏替尼(evobrutinib)）、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼

(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、PCI-32765、及TAS-5315。

週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑

【0303】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：週期蛋白依賴性激酶1（CDK1、CDC2；CDC28A；P34CDC2；NCBI基因ID：983）；週期蛋白依賴性激酶2（CDK2、CDKN2；p33(CDK2)；NCBI基因ID：1017）；週期蛋白依賴性激酶3（CDK3；NCBI基因ID：1018）；週期蛋白依賴性激酶4（CDK4、CMM3；PSK-J3；NCBI基因ID：1019）；週期蛋白依賴性激酶6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI基因ID：1021）；週期蛋白依賴性激酶7（CDK7、CAK；CAK1；HCAK；MO15；STK1；CDKN7；p39MO15；NCBI基因ID：1022）、或週期蛋白依賴性激酶9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1；CDC2L4；PITALRE；NCBI基因ID：1025）。CDK 1、2、3、4、6、7、及/或9之抑制劑包括阿貝馬昔布(abemaciclib)、阿伏西地(alvocidib)（HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol)）、AT-7519、地那昔利(dinaciclib)、艾博蘭斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西尼(palbociclib)、山姆昔布(samuraciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、斯目瑟替(simurosertib)水合物(TAK931)、及TG-02。

盤基蛋白域受體(DDR)抑制劑

【0304】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑組合：盤基蛋白域受體酪胺酸激酶1（DDR1、CAK、CD167、DDR、

EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE；NCBI基因ID：780）；及/或盤基蛋白域受體酪胺酸激酶2（DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI基因ID：4921）。DDR抑制劑之實例包括達沙替尼及揭示於WO2014/047624 (Gilead Sciences)、US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical)、及WO2013/034933 (Imperial Innovations)中者。

靶向E3接合酶配體接合物

【0305】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與靶向E3接合酶配體接合物一起投予。此類接合物具有目標蛋白質結合部份及E3接合酶結合部份（例如細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)（例如XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce、及存活(surviving)）E3泛素接合酶結合部份、Von Hippel-Lindau E3泛素接合酶(VHL)結合部份、塞勒布隆E3泛素接合酶結合部份、小鼠雙微體2同源物(MDM2) E3泛素接合酶結合部份），且可例如經由泛素路徑用於促進或增加靶向蛋白質之降解。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合本文所述蛋白質之靶向或結合部份及E3接合酶配體或結合部份。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合選自下列之蛋白質之靶向或結合部份：Cbl原致癌基因B（CBLB；Cbl-b、Nbla00127、RNF56；NCBI基因ID：868）及缺氧誘導因子1次單元α（HIF1A；NCBI基因ID：3091）。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含激酶抑制劑（例如BTK之例如小分子激酶抑制劑及E3接合酶配體或結合部份）。見例如WO2018098280。在一些實施例中，靶向E3接合酶配體接合物包含靶向或結合至下列之結合部份：介白素1 (IL-1)受體相關激酶4

(IRAK-4)；快速加速纖維肉瘤（RAF，諸如c-RAF、A-RAF、及/或B-RAF）、c-Met/p38、或BRD蛋白；及E3接合酶配體或結合部份。見例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可共投予的額外靶向E3接合酶配體接合物係描述於例如WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208、及WO2018144649中。

組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑

【0306】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與組蛋白去乙醯酶之抑制劑一起投予，例如組蛋白去乙醯酶9（HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734）。HDAC抑制劑之實例包括阿貝司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林司他、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907（非米司他）、恩替諾司他、吉韋諾他、莫塞諾他、帕比司他、普拉諾他、奎西諾他(JNJ-26481585)、雷米諾他、瑞科諾他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀、雷米斯特、及恩替諾司他。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0307】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與吲哚胺2,3-二加氧酶1（IDO1；NCBI基因ID：3620）之抑制劑一起投予。IDO1抑制劑之實例包括BLV-0801、依波斯他(epacadostat)、啉諾朵他(linrodostat) (F-001287, BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃萘醌

(pyranonaphthoquinone)衍生物(SN-35837)、雷米諾他(resminostat)、SBLK-200802、及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及LY-3381916。

Janus激酶(JAK)抑制劑

【0308】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：Janus激酶1（JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI基因ID：3716）；Janus激酶2（JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI基因ID：3717）；及/或Janus激酶3（JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI基因ID：3718）。JAK抑制劑之實例包括AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非達替尼(fedratinib)、費戈替尼(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib) (LY2784544)、INCB039110（伊他替尼(itacitinib)）、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib) (CYT0387)、伊格替尼(ilginatinib)順丁烯二酸鹽(NS-018)、帕瑞替尼(pacritinib) (SB1518)、皮非替尼(peficitinib) (ASP015K)、魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)（舊名塔索替尼(tasocitinib)）、INCB052793、及XL019。

離胺醯基氧化酶樣蛋白(LOXL)抑制劑

【0309】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與LOXL蛋白質之抑制劑一起投予，例如LOXL1（NCBI基因ID：4016）、LOXL2（NCBI基因ID：4017）、LOXL3（NCBI基因ID：84695）、LOXL4（NCBI基因ID：84171）、及/或LOX（NCBI基因ID：4015）。LOXL2抑制劑之實例包括描述於WO 2009017833 (Arresto Biosciences)、WO 2009035791 (Arresto Biosciences)、及WO 2011097513 (Gilead Biologics)中之抗體。

基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑

【0310】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑一起投予，例如下列之抑制劑：MMP1（NCBI基因ID：4312）、MMP2（NCBI基因ID：4313）、MMP3（NCBI基因ID：4314）、MMP7（NCBI基因ID：4316）、MMP8（NCBI基因ID：4317）、MMP9（NCBI基因ID：4318）；MMP10（NCBI基因ID：4319）；MMP11（NCBI基因ID：4320）；MMP12（NCBI基因ID：4321）、MMP13（NCBI基因ID：4322）、MMP14（NCBI基因ID：4323）、MMP15（NCBI基因ID：4324）、MMP16（NCBI基因ID：4325）、MMP17（NCBI基因ID：4326）、MMP19（NCBI基因ID：4327）、MMP20（NCBI基因ID：9313）、MMP21（NCBI基因ID：118856）、MMP24（NCBI基因ID：10893）、MMP25（NCBI基因ID：64386）、MMP26（NCBI基因ID：56547）、MMP27（NCBI基因ID：64066）、及/或MMP28（NCBI基因ID：79148）。MMP9抑制劑之實例包括馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、西馬司他(cipemastat) (Ro 32-3555)、GS-5745（安德西單抗(andecaliximab)）、及描述於WO 2012027721 (Gilead Biologics)中者。

RAS及RAS路徑抑制劑

【0311】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：KRAS原致癌基因，GTP酶（KRAS；又名NS；NS3；CFC2)；RALD；K-Ras；KRAS1；KRAS2；RASK2；KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A；K-RAS2B；K-RAS4A；K-RAS4B；c-Ki-ras2；NCBI基因ID：3845）；NRAS原致癌基因（GTP酶）（NRAS；又名NS6；CMNS；NCMS；ALPS4；N-ras；NRAS1；NCBI基因ID：4893）、或HRAS原致癌

基因（GTP酶）（HRAS；又名CTLO；KRAS；HAMSV；HRAS1；KRAS2；RASH1；RASK2；Ki-Ras；p21ras；C-H-RAS；c-K-ras；H-RASIDX；c-Ki-ras；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1；NCBI基因ID：3265）。Ras抑制劑可在多核苷酸（例如轉錄抑制劑）或多肽（例如GTP酶抑制劑）層級上抑制Ras。在一些實施例中，抑制劑靶向Ras路徑中之一或多種蛋白質，例如抑制EGFR、Ras、Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf)、MEK (MEK1, MEK2)、ERK、PI3K、AKT、及mTOR中之一或多者。可共投予的說明性K-Ras抑制劑包括索托拉西布(sotorasib) (AMG-510)、COTI-219、ARS-3248、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、SML-8-73-1 (G12C)、達格昔布(adagrasib) (MRTX-849)、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)、及K-Ras(G12D)-選擇性抑制肽，包括KRpep-2及KRpep-2d。說明性KRAS mRNA抑制劑包括抗KRAS U1轉接蛋白、AZD-4785、siG12D-LODER™、及siG12D外泌體。可共投予的說明性MEK抑制劑包括畢尼替尼、考比替尼、PD-0325901、皮馬瑟替(pimasertib)、RG-7304、司美替尼、曲美替尼、及描述於以下及本文中者。可共投予的說明性Raf二聚體抑制劑包括BGB-283、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、及TAK-580。可共投予的說明性ERK抑制劑包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉沃替尼(ravoxertinib)、及優立替尼(ulixertinib)。可共投予的說明性Ras GTP酶抑制劑包括瑞戈替布。可共投予的說明性PI3K抑制劑包括艾代拉里斯(idelalisib) (Zydelig®)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、皮克昔布(pictilisib)、英沃昔布(inavolisib) (RG6114)、ASN-003。可共投予的說明性AKT抑制劑包括卡瓦替布(capivasertib)及GSK2141795。可共投予的說明性PI3K/mTOR抑制劑包括達妥昔布(dactolisib)、奧米昔布(omipalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)、吉

達昔布(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、英沃昔布(RG6114)、賽泮替布(sapanisertib)、ME-344、西羅莫司（口服奈米非晶配方，癌症）、拉塞米辛(racemetyrosine)（TYME-88（mTOR/細胞色素P450 3A4））、替西羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®, CCI-779)、CC-115、安踏瑟替(onatasertib) (CC-223)、SF-1126、及PQR-309（必米昔布(bimiralisib)）。在一些實施例中，具有CDKN2A突變之Ras驅動癌症（例如NSCLC）可藉由共投予MEK抑制劑司美替尼及CDK4/6抑制劑帕博西尼來抑制。參見例如Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.*2017 Nov 1; 408:130-137。此外，K-RAS及突變體N-RAS可藉由不可逆ERBB1/2/4抑制劑來那替尼來減少。參見例如Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.*2018 Feb 1; 19(2):132-137。

促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑

【0312】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與下列之抑制劑一起投予：促分裂原活化蛋白激酶激酶7（MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI基因ID：5609）。MEK抑制劑之實例包括安卓奎諾爾(antroquinonol)、畢尼替尼、考比替尼(GDC-0973, XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib) +曲美替尼、PD-0325901、皮馬瑟替、LTT462、AS703988、CC-90003、及瑞法替尼(refametinib)。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0313】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元之抑制劑一起投予，例如磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元α（PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、

MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α；NCBI基因ID：5290）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元β（PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1；NCBI基因ID：5291）；磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元γ（PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K；基因ID：5494）；及/或磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元δ（PIK3CD、APDS、IMD14、P110δ、PI3K、p110D，NCBI基因ID：5293）。在一些實施例中，PI3K抑制劑係泛PI3K抑制劑。PI3K抑制劑之實例包括ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(BKM120)、BYL719（艾培昔布）、CH5132799、考班昔布(copanlisib) (BAY 80-6946)、杜維昔布(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾代拉里斯(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼昔布(taselisib)、TG100115、TGR-1202（溫布昔布(umbralisib)）、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青黴素(wortmannin)、ZSTK474、及描述於下列中之化合物：WO2005113556 (ICOS)、WO 2013/052699 (Gilead Calistoga)、WO2013116562 (Gilead Calistoga)、WO2014100765 (Gilead Calistoga)、WO2014100767 (Gilead Calistoga)、及WO2014201409 (Gilead Sciences)。

脾臟酪胺酸激酶(SYK)抑制劑

【0314】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與脾臟相關酪胺酸激酶（SYK、p72-Syk，NCB基因ID：6850）之抑制劑一起投予。SYK抑制劑

之實例包括6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-味啉基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啡-8-胺、BAY-61-3606、賽度替尼(cerdulatinib) (PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib) (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、塔馬替尼(tamatinib) (R406)、古薩替尼(gusacitinib) (ASN-002)、及描述於US8450321 (Gilead Connecticut)及US20150175616中者。

類鐸受體(TLR)促效劑

【0315】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與類鐸受體(TLR)之促效劑一起投予，例如TLR1（NCBI基因ID：7096）、TLR2（NCBI基因ID：7097）、TLR3（NCBI基因ID：7098）、TLR4（NCBI基因ID：7099）、TLR5（NCBI基因ID：7100）、TLR6（NCBI基因ID：10333）、TLR7（NCBI基因ID：51284）、TLR8（NCBI基因ID：51311）、TLR9（NCBI基因ID：54106）、及/或TLR10（NCBI基因ID：81793）之促效劑。可共投予的例示性TLR7促效劑包括DS-0509、GS-9620（維沙莫德(vesatolimod)）、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101（咪喹莫特）、GSK-2245035、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509、及揭示於下列中之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014056953 (Janssen)、WO2014076221 (Janssen)、WO2014128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、

US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的TLR7/TLR8促效劑係NKTR-262。可共投予的例示性TLR8促效劑包括E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、及揭示於下列中之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投予的例示性TLR9促效劑包括AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒托莫德(leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、poly-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及ND-1.1。

酪胺酸激酶抑制劑(TKI)

【0316】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與酪胺酸激酶抑制劑(TKI)一起投予。TKI可靶向表皮生長因子受體(EGFR)及纖維母細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、及血管內皮生長因子(VEGF)之受體。TKI之實例包括但不限於阿法替尼(afatinib)、ARQ-087（德贊替尼(derazantinib)）、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布格替尼、卡博替尼、西地尼布、克諾拉尼(crenolanib)、達可替尼(dacomitinib)、達沙替尼、多韋替尼、E-6201、厄達替尼(erdafitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊馬替尼、KX2-391 (Src)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼、樂伐替尼、米哚妥林、尼達尼布(nintedanib)、ODM-203、奧希替尼(AZD-9291)、普納替尼、波齊替尼(poziotinib)、喹雜替尼、拉多替尼(radotinib)、羅西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼、法米替尼L-蘋果酸鹽、(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000、及MEDI-575（抗PDGFR抗體）。例示性EGFR靶向劑包括來那替尼、圖卡替尼(ONT-380)、特色瓦替尼、莫泊替尼(TAK-788)、DZD-9008、伐利替尼、必氟替尼(ACEA-0010)、EGF816（那紮替尼）、奧莫替尼(olmutinib) (BI-1482694)、奧希替尼(AZD-9291)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、力法芬尼(lifirafenib) (BGB-283)、維必施(vectibix)、拉澤替尼(lazertinib) (LECLAZA®)、及揭示於下列中之化合物：Booth, et al., Cancer Biol Ther.2018 Feb 1; 19(2):132-137。靶向EGFR之抗體包括但不限於莫多妥昔單抗(modotuximab)、西妥昔單抗薩羅他康(cetuximab sarotalocan) (RM-1929)、塞里班土單抗、耐昔妥珠單抗、德帕妥昔珠單抗莫福汀(depatuxizumab

mafodotin) (ABT-414)、托木妥昔單抗(tomuzotuximab)、德帕妥昔珠單抗(ABT-806)、及西妥昔單抗。

化學治療劑

【0317】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與化學治療劑或抗贅瘤劑一起投予。

【0318】 如本文中所使用，用語「化學治療劑(chemotherapeutic agent/chemotherapeutic)」（或在以化學治療劑治療之情況下之「化學療法(chemotherapy)」）意欲包含可用於治療癌症之任何非蛋白質（例如非肽）化學化合物。化學治療劑之實例包括但不限於：烷化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)、及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替呱(meturedepa)、及烏瑞替派(uredepa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫磷醯胺、及三羥甲基三聚氰胺；乙醯精寧(acetogenin)，例如布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼，包括合成類似物拓撲替康；苔蘚蟲素、海洋抑素(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)，特別是念珠藻素1及念珠藻素8；海兔毒素(dolastatin)；雙聯黴素，包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI；艾榴塞洛素(eleutherobin)；5-氮雜胞苷；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、葡磷醯胺(glufosfamide)、伊沃醯胺(evofosfamide)、苯達莫司汀、雌二醇氮芥(estramustine)、異環磷醯胺

(ifosfamide)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、及尿嘧啶氮芥；亞硝基尿素，諸如卡莫司汀、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀、尼氮芥(nimustine)、及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡利奇黴素，特別是卡利奇黴素γII及卡利奇黴素phiI1）、達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A、雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安曲黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素、放線菌素C、卡拉星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素（包括N-味啉基-阿黴素、氰基N-味啉基-阿黴素、2-吡咯啉-阿黴素、及去氧阿黴素(deoxydoxorubicin)）、泛艾黴素、依索比星(esorubicin)、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素，諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如德莫喋呤(demopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如克拉屈濱、噴司他丁、氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-硫唑脲嘧啶(6-

azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、及氟尿苷；雄性激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、及睪內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如醛葉酸(frolinic acid)；放射治療劑，諸如鐳-223；新月毒素(trichothecene)，特別是T-2毒素、韋拉庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及安奎定(anguidine)；類紫杉醇(taxoid)，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL®)、亞柏杉(abraxane)、多西紫杉醇(TAXOTERE®)、卡巴他賽、BIND-014、替司他賽(tesetaxel)；薩必沙布林(sabizabulin) (Veru-111)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑、NC-6004奈鉑(nanoplatin)；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)；赫布西爾(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾弗欣(elformthine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖(lentinan)；亞葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美坦素(maytansinoid)，諸如美坦素及安絲菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；氟嘧啶；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣-K (PSK)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；曲貝替定(trabectedin)、三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯

三乙胺(trichlorotriemylamine)；胺甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴仁；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；伽托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；環磷醯胺；賽派塔(thiopeta)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌(mitroxantrone)；長春新鹼(vancristine)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DFMO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱；NUC-1031；FOLFOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑）；FOLFIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康）；FOLFOXIRI（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑、伊立替康）、FOLFIRINOX（醛葉酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奧沙利鉑）、及以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。此類藥劑可接合至本文所述之抗體或任何靶向劑上，以產生抗體藥物接合物(ADC)或靶向藥物接合物。

抗荷爾蒙劑

【0319】　亦包括於「化學治療劑」之定義中的是抗荷爾蒙劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、酶芳香酶之抑制劑、抗雄性激素、及作用為調節或抑制荷爾蒙對腫瘤作用之以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。

【0320】　抗雌激素及SERM之實例包括泰莫西芬(tamoxifen)（包括NOLVADEXTM）、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基泰

莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克沃昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)、及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON®)。

【0321】 酶芳香酶之抑制劑調節腎上腺中之雌激素生產。實例包括4(5)-咪唑、胺魯米特、甲地孕酮乙酸酯(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、及阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

【0322】 抗雄性激素之實例包括阿帕魯醯胺(apalutamide)、阿比特龍、恩雜魯胺、氟他胺、加利特隆(galeterone)、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204、恩博沙(enobosarm) (GTX-024)、達魯胺(darolutamide)、及IONIS-AR-2.5Rx（反義）。

【0323】 例示性黃體素受體拮抗劑包括奧那司酮。額外黃體素靶向劑包括TRI-CYCLEN LO（炔諾酮(norethindrone) +乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)）、諾孕酯(norgestimate) +乙炔雌二醇(Tri-Cyclen)、及左炔諾孕酮(levonorgestrel)。

抗血管生成劑

【0324】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與抗血管生成劑一起投予。可共投予的抗血管生成劑包括類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇(methoxyestradiol)、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼、尼庫拉布(necuparanib)、蘇拉明(suramin)、鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶組織抑制劑1、金屬蛋白酶組織抑制劑2、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑2、軟骨衍生性抑制劑、太平洋紫杉醇（白蛋白結合型太平洋紫杉醇）、血小板因子4、硫酸魚精蛋白（鮭精蛋白）、硫酸化幾丁質衍生物（自皇后蟹殼製備）、硫酸化多醣肽聚醣複合體(sp-pg)、星孢菌

素(staurosporine)、基質代謝調節劑（包括脯胺酸類似物，諸如l-吖咀-2-羧酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,I-3,4-去氫脯胺酸、硫脯胺酸）、α,α'-二吡啶基、β-胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-喎唑啉酮、胺甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、金屬蛋白酶雞抑制劑3 (ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、β-環糊精十四硫酸酯、艾尼米欣(eponemycin)、煙黴素(fumagillin)、硫蘋果酸金鈉、d-青黴胺、β-1-抗膠原蛋白酶-血清、α-2-抗血漿素、比生群、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利度胺(thalidomide)、血管抑制性類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑諸如BB-94、S100A9抑制劑（諸如他喹莫德）。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳地針對此等血管生成生長因子之單株抗體：β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF異構體、VEGF-C、HGF/SF、及Ang-1/Ang-2。可共投予的抗VEGFA抗體之實例包括貝伐單抗(bevacizumab)、凡努西珠單抗(vanucizumab)、氟西匹單抗(faricimab)、迪帕西單抗(dilpacimab) (ABT-165; DLL4/VEGF)、或納維希單抗(navicixizumab) (OMP-305B83; DLL4/VEGF)。

抗纖維化劑

【0325】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與抗纖維化劑一起投予。可共投予的抗纖維化劑包括諸如β-胺基丙腈(BAPN)之化合物、以及揭示於US4965288中與離胺醯基氧化酶之抑制劑及其於治療與膠原蛋白異常沉積相關聯之疾病及病況之用途相關的化合物及揭示於US4997854中與抑制LOX以治療各種病理纖維化狀態之化合物相關的化合物，其以引用方式併入本文中。進一步例示性抑制劑係描述於US4943593中與諸如2-異丁基-3-氟-、氯-、或溴-烯丙胺之化合物相關、US5021456中、US5059714中、US5120764

中、US5182297中、US5252608中與2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相關、及US 20040248871中，其以引用方式併入本文中。

【0326】 例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯基氧化酶之活性部位之羰基反應的一級胺，及更具體地該些在與羰基結合後生產藉由共振穩定化之產物者，諸如下列一級胺：乙二胺(emylenemamine)、肼、苯肼、及其衍生物；半卡肼(semicarbazide)及尿素衍生物；胺基腈，諸如BAPN或2-硝基乙胺；不飽和或飽和鹵胺，諸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、及對鹵苄基胺；及硒代升半胱胺酸內酯。

【0327】 其他抗纖維化劑係穿透或不穿透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括間接抑制劑，其阻斷源自藉由離胺醯基氧化酶對離胺醯基及羥基離胺醯基殘基之氧化去胺的醛衍生物。實例包括硫醇胺，特別是D-青黴胺及其類似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對2-胺基-3-甲基-3-((2-胺乙基)二硫基)丁酸、鈉-4-((對1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷硫酸鹽(sulphurate)、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽(sulphanate)、及鈉-4-巰基丁烷亞磺酸鹽(sulphinate)三水合物。

消炎劑

【0328】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與消炎劑一起投予。實例消炎劑包括但不限於下列中之一或多者之抑制劑：精胺酸酶（ARG1（NCBI基因ID：383）、ARG2（NCBI基因ID：384））、碳酸酐酶（CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI

基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632））、前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）、前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）、分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）、花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）、可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）、及/或促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、TPL2；NCBI基因ID：1326）。在一些實施例中，抑制劑係雙重抑制劑，例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX之雙重抑制劑。

【0329】 可共投予的前列腺素-內過氧化物合成酶1（PTGS1、COX-1；NCBI基因ID：5742）之抑制劑之實例包括莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、及TRK-700。

【0330】 可共投予的前列腺素-內過氧化物合成酶2（PTGS2、COX-2；NCBI基因ID：5743）之抑制劑之實例包括雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、AP-101、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、DRGT-46、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(Anitrazafen)、阿普昔布(Apricoxib)、西米昔布(Cimicoxib)、德拉昔布(Deracoxib)、氟咪唑(Flumizole)、非羅昔布(Firocoxib)、馬瓦昔布(Mavacoxib)、NS-398、帕米格雷(Pamicogrel)、帕瑞昔布、羅苯昔布(Robenacoxib)、羅非昔布(Rofecoxib)、茱萸鹼(Rutecarpine)、替馬昔布(Tilmacoxib)、及紮托洛芬。可共投予的雙重

COX1/COX2抑制劑之實例包括HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛(ketorolac tromethamine)、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、ATB-346、HP-5000。可共投予的雙重COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制劑之實例包括帕馬考昔(polmacoxib)及艾瑞昔布(imrecoxib)。

【0331】 可共投予的分泌磷脂酶A2、前列腺素E合成酶（PTGES、PGES；基因ID：9536）之抑制劑之實例包括LY3023703、GRC 27864、及描述於WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987、及WO2008071173中之化合物。進一步發現二甲雙胍可抑制COX2/PGE2/STAT3軸，且可共投予。參見例如Tong, *et al.*, *Cancer Lett.*(2017) 389:23-32；及Liu, *et al.*, *Oncotarget.*(2016) 7(19):28235-46。

【0332】 可共投予的碳酸酐酶（例如CA1（NCBI基因ID：759）、CA2（NCBI基因ID：760）、CA3（NCBI基因ID：761）、CA4（NCBI基因ID：762）、CA5A（NCBI基因ID：763）、CA5B（NCBI基因ID：11238）、CA6（NCBI基因ID：765）、CA7（NCBI基因ID：766）、CA8（NCBI基因ID：767）、CA9（NCBI基因ID：768）、CA10（NCBI基因ID：56934）、CA11（NCBI基因ID：770）、CA12（NCBI基因ID：771）、

CA13（NCBI基因ID：377677）、CA14（NCBI基因ID：23632）中之一或多者）之抑制劑之實例包括乙醯偶氮胺、甲唑醯胺(methazolamide)、多佐胺(dorzolamide)、唑尼沙胺(zonisamide)、布林佐胺(brinzolamide)、及雙氯非那胺(dichlorphenamide)。可共投予的雙重COX-2/CA1/CA2抑制劑包括CG100649。

【0333】 可共投予的花生四烯酸5-脂氧合酶（ALOX5、5-LOX；NCBI基因ID：240）之抑制劑之實例包括美克芬那梅鈉(meclofenamate sodium)、齊留通(zileuton)。

【0334】 可共投予的可溶性環氧化物水解酶2（EPHX2、SEH；NCBI基因ID：2053）之雙重抑制劑包括描述於WO2015148954中之化合物。可共投予的COX-2/SEH之雙重抑制劑包括描述於WO2012082647中之化合物。可共投予的SEH及脂肪酸醯胺水解酶（FAAH；NCBI基因ID：2166）之雙重抑制劑包括描述於WO2017160861中之化合物。

【0335】 可共投予的促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8（MAP3K8、腫瘤進展基因座-2、TPL2；NCBI基因ID：1326）之抑制劑之實例包括GS-4875、GS-5290、BHM-078、及下列中所述者：WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*(2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35；Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett.*(2009) 19(13):3485-8；Kaila, *et al., Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42；及Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett.*(2011) 21(16):4758-61。

腫瘤氧合劑

【0336】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與促進或增加腫瘤氧合或再氧合、或預防或減少腫瘤缺氧之劑一起投予。可共投予的說明性藥劑包括例如缺氧誘導因子-1α (HIF-1α)抑制劑，諸如PT-2977、PT-2385；VEGF抑制劑，諸如貝伐單抗、IMC-3C5、GNR-011、塔尼比單抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165；及/或氧載蛋白（例如血基質一氧化氮及/或氧結合蛋白(HNOX)），諸如描述於WO2007137767、WO2007139791、WO2014107171、及WO2016149562中之OMX-302及HNOX蛋白。

免疫治療劑

【0337】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與免疫治療劑一起投予。在一些實施例中，免疫治療劑係抗體。可共投之實例免疫治療劑包括：阿巴伏單抗(abagovomab)、AB308、ABP-980、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿特珠單抗、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、蘭妥莫單抗(blinatumomab)、本妥昔單抗(brentuximab)、卡米丹單抗(camidanlumab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔單抗(cetuximab)、西他妥珠單抗(citatuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克里伏妥珠單抗(clivatuzumab)、康納土單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、達拉單抗(daratumumab)、地莫單抗(detumomab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多伐尼單抗、卓西單抗(drozitumab)、杜里土單抗

(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃洛妥珠單抗(elotuzumab)、艾米貝珠單抗(emibetuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、弗妥昔單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴妥木單抗(girentuximab)、伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、英妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)（YERVOY®、MDX-010、BMS-734016、及MDX-101）、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、那莫單抗(naptumomab)、納納土單抗(narnatumab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾非單抗(nofetumomab)、OBI-833、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、歐福杜單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕蘇多托克斯(pasudotox)、帕特里土單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)

(Cyramza®)、利妥木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、索利托單抗(solitomab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、提卡珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、烏妥昔單抗(ubilituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、賽帕利單抗、及3F8。利妥昔單抗可用於治療惰性(indolent) B細胞癌症，包括邊緣區淋巴瘤、WM、CLL、及小淋巴球性淋巴瘤。利妥昔單抗與化學治療劑之組合係特別有效的。

【0338】　例示性治療性抗體可進一步用放射性同位素粒子標示或與其組合，諸如銦-111、釔-90（90Y-克里伏妥珠單抗）、或碘-131。

【0339】　在一些實施例中，免疫治療劑係抗體藥物接合物(ADC)。可共投予的說明性ADC包括但不限於靶向以上及本文中列出之蛋白質或抗原之藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物。可共投予的例示性ADC包括吉妥珠單抗、本妥昔單抗、貝蘭單抗(belantamab)（例如貝蘭單抗莫福汀(belantamab mafodotin)）、卡米丹單抗(camidanlumab)（例如卡米丹單抗特西林(camidanlumab tesirine)）、曲妥珠單抗（例如曲妥珠單抗德魯替康(rastuzumab deruxtecan)；曲妥珠單抗(trasuzumab)恩他新）、英妥珠單抗、格雷巴妥木單抗、阿內圖單抗(anetumab)、米維妥昔單抗(mirvetuximab)（例如米維妥昔單抗索拉夫坦辛)、德帕妥昔珠單抗、伐達妥昔單抗(vadastuximab)、拉貝珠單抗、拉迪朗妥珠單抗(ladiratuzumab)（例如拉迪朗妥珠單抗維多汀）、隆卡妥昔單抗(loncastuximab)（例如隆卡妥昔單抗特西

林）、薩西土珠單抗（例如薩西土珠單抗戈維特坎）、達妥伯單抗（例如達妥伯單抗德魯替康；DS-1062；Dato-DXd）、帕特里土單抗（例如帕特里土單抗德魯替康）、立伐土珠單抗、因杜薩土單抗(indusatumab)、保納珠單抗(polatuzumab)（例如保納珠單抗維多汀）、匹納土珠單抗(pinatuzumab)、考圖昔單抗(coltuximab)、昂普菲塔單抗(upifitamab)（例如昂普菲塔單抗里索多汀(rilsodotin)）、因達西單抗、米拉珠單抗、洛伐妥珠單抗（例如洛伐妥珠單抗特西林）、因福土單抗(enfortumab)（例如因福土單抗維多汀）、泰舒圖單抗(tisotumab)（例如泰舒圖單抗維多汀）、圖撒米坦單抗(tusamitamab)（例如圖撒米坦單抗拉夫坦辛）、迪西妥單抗(disitamab)（例如迪西妥單抗維多汀）、替利妥珠單抗(telisotuzumab)維多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203 (BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130、及IMMU-140。可共投予的ADC係描述於例如Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015-1035及de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14-23中。

【0340】 可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之說明性治療劑（例如抗癌劑或抗贅瘤劑）包括但不限於單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、卡奇黴素(calicheamicin)、安絲菌素(ansamitocin)、美登素(maytansine)或其類似物（例如美坦辛/恩新(mertansine/emtansine) (DM1)、雷星/索星

(ravtansine/soravtansine) (DM4)）、蒽環黴素(anthracyline)（例如阿黴素、道諾黴素、泛艾黴素、艾達黴素）、吡咯并苯并二氮呼(PBD) DNA交聯劑SC-DR002 (D6.5)、倍癌黴素、微管抑制劑(MTI)（例如紫杉烷、長春花生物鹼、埃博黴素(epothilone)）、吡咯并苯并二氮呼(PBD)或其二聚體、倍癌黴素（A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065）、及本文所述之其他抗癌劑或抗贅瘤劑。在一些實施例中，經接合至藥物接合抗體之治療劑係拓撲異構酶I抑制劑（例如喜樹鹼類似物，諸如伊立替康或其活性代謝物SN38）。在一些實施例中，可接合至藥物接合抗體、其片段、或抗體擬似物之治療劑（例如抗癌劑或抗贅瘤劑）包括免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，經接合之免疫檢查點抑制劑係CD274 (PDL1, PD-L1)、程式性細胞死亡1 (PDCD1, PD1, PD-1)、或CTLA4之經接合之小分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之經接合之小分子抑制劑係選自由GS-4224、GS-4416、INCB086550、及MAX10181所組成之群組。在一些實施例中，CTLA4之經接合之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0341】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向下列之抗體：腫瘤相關鈣信號轉導子2（TROP-2；TACSTD2；EGP-1；NCBI基因ID：4070）。說明性抗TROP-2抗體包括但不限於TROP2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、達妥伯單抗德魯替康(Daiichi Sankyo, AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics)、DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences)、薩西土珠單抗戈維特坎(Gilead Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (LivTech/Chiome)、抗TROP-2a (Oncoxx)、抗TROP-2b

(Oncoxx)、OXG-64 (Oncoxx)、OXS-55 (Oncoxx)、人源化抗Trop2-SN38抗體接合物(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma)、抗Trop2抗體-CLB-SN-38接合物(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗體(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)、及描述於WO2020016662 (Abmart)、WO2020249063 (Bio-Thera Solutions)、US20190048095 (Bio-Thera Solutions)、WO2013077458 (LivTech/Chiome)、EP20110783675 (Chiome)、WO2015098099 (Daiichi Sankyo)、WO2017002776 (Daiichi Sankyo)、WO2020130125 (Daiichi Sankyo)、WO2020240467 (Daiichi Sankyo)、US2021093730 (Daiichi Sankyo)、US9850312 (Daiichi Sankyo)、CN112321715 (Biosion)、US2006193865 (Immunomedics/Gilead)、WO2011068845 (Immunomedics/Gilead)、US2016296633 (Immunomedics/Gilead)、US2017021017 (Immunomedics/Gilead)、US2017209594 (Immunomedics/Gilead)、US2017274093 (Immunomedics/Gilead)、US2018110772 (Immunomedics/Gilead)、US2018185351 (Immunomedics/Gilead)、US2018271992 (Immunomedics/Gilead)、WO2018217227 (Immunomedics/Gilead)、US2019248917 (Immunomedics/Gilead)、CN111534585 (Immunomedics/Gilead)、US2021093730 (Immunomedics/Gilead)、US2021069343 (Immunomedics/Gilead)、US8435539 (Immunomedics/Gilead)、US8435529 (Immunomedics/Gilead)、US9492566 (Immunomedics/Gilead)、

WO2003074566 (Gilead)、WO2020257648 (Gilead)、US2013039861 (Gilead)、WO2014163684 (Gilead)、US9427464 (LivTech/Chiome)、US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma)、WO2013068946 (Pfizer)、WO2007095749 (Roche)、及WO2020094670 (SynAffix)中者。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係選自hRS7、Trop-2-XPAT、及BAT-8003。在一些實施例中，抗Trop-2抗體係hRS7。在一些實施例中，hRS7係如美國專利第7,238,785號；第7,517,964號、及第8,084,583號中所揭示，其以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗體藥物接合物包含抗Trop-2抗體及藉由連接子連接之抗癌劑。在一些實施例中，連接子包括揭示於USPN 7,999,083中之連接子。在一些實施例中，連接子係CL2A。在一些實施例中，抗體藥物接合物之藥物部份係化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑係選自阿黴素(doxorubcin) (DOX)、泛艾黴素(epirubicin)、N-味啉基阿黴素(morpholinodoxorubicin)（N-味啉基-DOX）、氰基N-味啉基-阿黴素（氰基N-味啉基-DOX）、2-吡咯啉-阿黴素(2-PDOX)、CPT、10-羥基喜樹鹼(camptothecin)、SN-38、拓撲替康(topotecan)、勒托替康(lurtotecan)、9-胺基喜樹鹼、9-硝基喜樹鹼、紫杉烷(taxane)、膠達納黴素(geldanamycin)、安沙黴素(ansamycin)、及埃博黴素(epothilone)。在一些實施例中，化學治療劑部份係SN-38。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)一起投予。

【0342】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向下列之抗體：癌胚抗原相關細胞黏附分子1（CEACAM1；CD66a；NCBI基因ID：634）。在一些實施例中，CEACAM1抗體係hMN-14（例如，如WO1996011013中所述）。在一些實施例中，CEACAM1-ADC係描述於WO2010093395中者（抗

CEACAM-1-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與CEACAM1-ADC IMMU-130一起投予。

【0343】 在一些實施例中，可共投予的ADC包括靶向由人類白血球抗原複合體編碼之MHC第II型細胞表面受體(HLA-DR)之抗體。在一些實施例中，HLA-DR抗體係hL243（例如，如WO2006094192中所述）。在一些實施例中，HLA-DR-ADC係描述於WO2010093395中者（抗HLA-DR-CL2A-SN38）。在一些實施例中，本文所提供之化合物係與HLA-DR-ADC IMMU-140一起投予。

癌症基因療法及細胞療法

【0344】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與癌症基因療法及細胞療法一起投予。癌症基因療法及細胞療法包括插入正常基因至癌細胞中以置換經突變或改變之基因；基因修飾以靜默經突變之基因；直接殺滅癌細胞之基因方法；包括輸注經設計以置換病患自己的大部分免疫系統之免疫細胞以增強對癌細胞的免疫反應，或活化病患自己的免疫系統（T細胞或自然殺手細胞）以殺滅癌細胞、或找到及殺滅癌細胞；修飾細胞活性之基因方法以進一步改變針對癌症之內源性免疫反應性。

細胞療法

【0345】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與一或多種細胞療法一起投予。說明性細胞療法包括但不限於共投予一或多種下列之細胞群：自然殺手(NK)細胞、NK-T細胞、T細胞、細胞介素誘導之殺手(CIK)細胞、巨噬細胞(MAC)、腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、及/或樹突細胞(DC)。在一些實施例中，細胞療法涉及T細胞療法，例如共投予α/β TCR T細胞群、γ/δ TCR T

細胞群、調節T (Treg)細胞群、及/或TRuC™ T細胞群。在一些實施例中，細胞療法涉及NK細胞療法，例如共投予NK-92細胞。適當時，細胞療法可涉及共投予對對象係自體、同系、或同種異體的細胞。

【0346】 在一些實施例中，細胞療法涉及共投予包含嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在此類療法中，免疫效應細胞群經工程改造以表現CAR，其中CAR包含腫瘤抗原結合域。在T細胞療法中，T細胞受體(TCR)經工程改造以靶向腫瘤細胞表面上呈現之腫瘤衍生肽。

【0347】 關於CAR之結構，在一些實施例中，CAR包含抗原結合域、跨膜域、及胞內信號傳導域。在一些實施例中，胞內域包含初級信號傳導域、共刺激域、或初級信號傳導域及共刺激域兩者。在一些實施例中，初級信號傳導域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白質之功能信號傳導域：CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、共同FcRγ (FCERIG)、FcRβ (Fcε Rlb)、CD79a、CD79b、Fcγ RIIa、DAP10、及DAP12。

【0348】 在一些實施例中，共刺激域包含選自由下列所組成之群組的一或多種蛋白質之功能域：CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、與CD83特異性結合之配體、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A（NCBI基因ID：909）、CD1B（NCBI基因ID：910）、CD1C（NCBI基因ID：911）、CD1D（NCBI基因ID：912）、CD1E（NCBI基因ID：913）、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (CD18, LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、

CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、及NKG2D。

【0349】 在一些實施例中，跨膜域包含選自由下列所組成之群組的蛋白質之跨膜域：T細胞受體之α、β、或ζ鏈、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (LFA-1, CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及NKG2C。

【0350】 在一些實施例中，本文所述之TCR或CAR抗原結合域或免疫治療劑（例如單特異性或多特異性抗體或其抗原結合片段或抗體擬似物）結合腫瘤相關抗原(TAA)。在一些實施例中，腫瘤相關抗原係選自由下列所組成之群組：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1（亦稱為CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319、及19A24）；C型凝集素樣分子1（CLL-1或CLECLI）；CD33)；表皮生長因子受體變體III (EGFRvlll)；神經節苷酯G2

(GD2)；神經節苷酯GD3 (αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer)；神經節苷酯GM3 (αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer)；TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)；Tn抗原（(Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr)）；前列腺特異性膜抗原(PSMA)；受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (RORI)；腫瘤相關醣蛋白72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胚抗原(CEA)；上皮細胞黏附分子(EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；介白素13受體次單元α-2（IL-13Ra2或CD213A2）；間皮素；介白素11受體α (IL-11Ra)；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；蛋白酶絲胺酸21（睪素(Testisin)或PRSS21）；血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)；Lewis(Y)抗原；CD24；血小板衍生生長因子受體β (PDGFR-β)；階段特異性胚胎抗原4 (SSEA-4)；CD20；δ樣3 (DLL3)；葉酸受體α；受體酪胺酸蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu)；黏蛋白1，細胞表面相關(MUC1)；表皮生長因子受體(EGFR)；神經細胞黏附分子(NCAM)；前列腺酶；前列腺酸性磷酸酶(PAP)；延長因子2突變型(ELF2M)；蝶素B2；纖維母細胞活化蛋白α (FAP)；類胰島素生長因子1受體（IGF-I受體）、碳酸酐酶IX (CAIX)；蛋白酶體（前體(Prosome)、巨蛋白因子(Macropain)）次單元β型9 (LMP2)；醣蛋白100 (gp100)；由斷點簇集區(BCR)及Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物1 (Abl)所組成之致癌基因融合蛋白(bcr-abl)；酪胺酸酶；蝶素A型受體2 (EphA2)；岩藻醣基GM1；唾液酸Lewis黏附分子(sLe)；轉麩醯胺酸酶5 (TGS5)；高分子量黑色素瘤相關抗原(HMWMAA)；o-乙醯基-GD2神經節苷酯(OAcGD2)；葉酸受體β；腫瘤內皮標記1 (TEM1/CD248)；腫瘤內皮標記7相關(TEM7R)；前列腺I之六跨膜上皮抗原(STEAP1)；密連蛋白6 (CLDN6)；促甲狀腺激素受體(TSHR)；G蛋白偶聯受體C類5組成員D (GPRCSD)；染色體X開讀框61 (CXORF61)；CD97；CD179a；間變性淋巴瘤激酶(ALK)；聚唾液酸；胎盤特異性1 (PLAC1)；

globoH糖基神經醯胺之六醣部分(GloboH)；乳腺分化抗原(NY-BR-1)；尿溶蛋白2 (UPK2)；A型肝炎病毒細胞性受體1 (HAVCR1)；腎上腺素受體β3 (ADRB3)；泛連接蛋白(pannexin) 3 (PANX3)；G蛋白偶聯受體20 (GPR20)；淋巴球抗原6複合體，基因座K 9 (LY6K)；嗅覺受體51E2 (ORS IE2)；TCRγ交替讀框蛋白(TARP)；威爾姆氏腫瘤蛋白(WT1)；癌症/睪丸抗原1 (NY-ESO-1)；癌症/睪丸抗原2 (LAGE-la)；黑色素瘤相關抗原1 (MAGE-A1)；ETS轉位變體基因6，位於染色體12p上(ETV6-AML)；精子蛋白17 (SPA17)；X抗原家族成員1A (XAGE1)；血管生成素結合細胞表面受體2 (Tie 2)；黑色素瘤癌症睪丸抗原1 (MADCT-1)；黑色素瘤癌症睪丸抗原2 (MAD-CT-2)；fos相關抗原1；腫瘤蛋白p53 (p53)；p53突變體；前列腺蛋白(prostein)；生存素(Survivin)；端粒酶；前列腺癌腫瘤抗原1（PCTA-1或半乳糖凝集素8）、T細胞辨識之黑色素瘤抗原1（MelanA或MARTI）；大鼠肉瘤(Ras)突變體；人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)；肉瘤轉位斷點；黑色素瘤細胞凋亡抑制子(ML-IAP)；ERG（跨膜蛋白酶，絲胺酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因）；N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶V (NA17)；成對盒蛋白Pax-3 (PAX3)；雄性激素受體；週期蛋白B1；v-myc禽骨髓細胞過多症病毒致癌基因神經胚細胞瘤衍生性同源物(MYCN)；ras同源物家族成員C (RhoC)；酪胺酸酶相關蛋白2 (TRP-2)；細胞色素P450 1B1 (CYP IBI)；CCCTC結合因子（鋅指蛋白）樣（BORIS或印記位點、調控物兄弟）、T細胞辨識之鱗狀細胞癌抗原3 (SART3)；成對盒蛋白Pax-5 (PAX5)；原精帽粒蛋白(proacrosin)結合蛋白sp32 (OY-TES I)；淋巴球特異性蛋白酪胺酸激酶(LCK)；A激酶錨定蛋白4 (AKAP-4)；滑膜肉瘤，X斷點2 (SSX2)；晚期糖化終產物受體(RAGE-I)；腎遍在1 (RUI)；腎遍在2 (RU2)；天冬胺酸內肽酶(legumain)；人類乳突病毒E6 (HPV E6)；人類乳突病毒E7 (HPV E7)；腸羧基酯酶；熱休克蛋白70-2突變型(mut hsp70-2)；

CD79a；CD79b；CD72；白血球相關免疫球蛋白樣受體1 (LAIRI)；IgA受體之Fc片段（FCAR或CD89）；白血球免疫球蛋白樣受體亞家族A成員2 (LILRA2)；CD300分子樣家族成員f (CD300LF)；C型凝集素域家族12成員A (CLEC12A)；骨髓基質細胞抗原2 (BST2)；含EGF樣模組黏蛋白樣荷爾蒙受體樣2 (EMR2)；淋巴球抗原75 (LY75)；磷脂肌醇聚糖3 (GPC3)；Fc受體樣5 (FCRL5)；及免疫球蛋白λ樣多肽1 (IGLL1)。在一些實施例中，目標係MHC呈現之腫瘤相關抗原的表位。

【0351】 在一些實施例中，腫瘤抗原係選自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受體超家族成員17 (TNFRSF17, BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纖連蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、組合的HER1-HER2、組合的HER2-HER3、HERV-K、HIV-1套膜醣蛋白gp120、HIV-1套膜醣蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-細胞黏附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配體、NKG2D配體、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶聯受體、α胎兒蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源結合分子(ExoCBM)、致癌基因產物、抗葉酸受體、c-Met、癌胚抗原(CEA)、週期蛋白(D 1)、蝶素B2、上皮

腫瘤抗原、雌激素受體、胎兒乙醯膽鹼e受體、葉酸結合蛋白、gp100、B型肝炎表面抗原、κ鏈、κ輕鏈、kdr、λ鏈、活素(livin)、黑色素瘤相關抗原、間皮素、小鼠雙微體2同源物(MDM2)、黏蛋白16 (MUC16)、突變p53、突變ras、壞死抗原、致癌胎兒抗原、ROR2、黃體素受體、前列腺特異性抗原、tEGFR、生腱蛋白、P2-微球蛋白、Fc受體樣5 (FcRL5)。

【0352】 在一些實施例中，抗原結合域結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之目標或腫瘤相關抗原(TAA)的表位。在一些實施例中，TAA係癌症睪丸抗原。在一些實施例中，癌症睪丸抗原係選自由下列所組成之群組：精帽粒蛋白結合蛋白（ACRBP；CT23、OY-TES-1、SP32；NCBI基因ID：84519）、α胎兒蛋白（AFP；AFPD、FETA、HPAFP；NCBI基因ID：174）；A激酶錨定蛋白4（AKAP4；AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82；NCBI基因ID：8852）、含ATP酶家族AAA域2（ATAD2；ANCCA、CT137、PRO2000；NCBI基因ID：29028）、著絲點支架1（KNL1；AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105；NCBI基因ID：57082）、中心體蛋白55（CEP55；C10orf3、CT111、MARCH、URCC6；NCBI基因ID：55165）、癌症/睪丸抗原1A（CTAG1A；ESO1；CT6.1；LAGE-2；LAGE2A；NY-ESO-1；NCBI基因ID：246100）、癌症/睪丸抗原1B（CTAG1B；CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1；NCBI基因ID：1485）、癌症/睪丸抗原2（CTAG2；CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B；NCBI基因ID：30848）、類CCCTC結合因子（CTCFL；BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2；NCBI基因ID：140690）、連環蛋白α2（CTNNA2；CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR；NCBI基因ID：

1496）、癌症/睪丸抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI基因ID：203413）、週期蛋白A1（CCNA1；CT146；NCBI基因ID：8900）、DEAD-box解旋酶43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI基因ID：55510）、發育多能性相關2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI基因ID：151871）、胎兒及成人睪丸表現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI基因ID：89885）、FMR1鄰居（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI基因ID：158521）、含HORMA域1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI基因ID：84072）、類胰島素生長因子2 mRNA結合蛋白3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI基因ID：10643）、白胺酸拉鍊蛋白4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI基因ID：51213）、淋巴球抗原6家族成員K（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI基因ID：54742）、大漩渦生精轉位子靜默子（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI基因ID：84944）、MAGE家族成員A1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI基因ID：4100）；MAGE家族成員A3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI基因ID：4102）；MAGE家族成員A4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B；NCBI基因ID：4103）；MAGE家族成員A11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI基因ID：4110）；MAGE家族成員C1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI基因ID：9947）；MAGE家族成員C2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI基因ID：51438）；MAGE家族成員D1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI基因ID：9500）；MAGE家族成員D2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI基因ID：10916）、驅動蛋白家族成員20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、

MPP1；NCBI基因ID：9585）、NDC80著絲點複合體NUF2組分（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI基因ID：83540）、核RNA輸出因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI基因ID：56001）、含PAS域阻抑子1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI基因ID：139135）、PDZ結合激酶（PBK；CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK；NCBI基因ID：55872）、類piwiRNA介導之基因靜默2（PIWIL2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI基因ID：55124）、黑色素瘤優先表現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI基因ID：23532）、精子相關抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI基因ID：9043）、X性聯核相關聯精子蛋白家族成員A1（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI基因ID：30014）、SPANX家族成員A2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI基因ID：728712）、SPANX家族成員C（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI基因ID：64663）、SPANX家族成員D（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1；NCBI基因ID：64648）、SSX家族成員1（SSX1；CT5.1、SSRC；NCBI基因ID：6756）、SSX家族成員2（SSX2；CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX；NCBI基因ID：6757）、聯會複合體蛋白3（SYCP3；COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4；NCBI基因ID：50511）、細胞間橋形成因子睪丸表現14（TEX14；CT113、SPGF23；NCBI基因ID：56155）、轉錄因子Dp家族成員3（TFDP3；CT30、DP4、HCA661；NCBI基因ID：51270）、絲胺酸蛋白酶50（PRSS50；CT20、TSP50；NCBI基因ID：29122）、TTK蛋白激

酶（TTK；CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT；NCBI基因ID：7272）、及鋅指蛋白165（ZNF165；CT53、LD65、ZSCAN7；NCBI基因ID：7718）。結合至主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現之癌症睪丸抗原的表位之T細胞受體(TCR)及類TCR抗體係所屬技術領域中已知且可用於本文所述之異二聚體。與腫瘤相關聯之癌症睪丸抗原係總結於例如Gibbs, *et al.*, *Trends Cancer* 2018 Oct; 4(10):701-712及CT資料庫網站cta.lncc.br/index.php。結合至MHC呈現之NY-ESO-1的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Apr 7; 106(14):5784-8；WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158、及WO2020086647。結合至MHC呈現之PRAME的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319、及WO2019109821中。結合至MHC呈現之MAGE變體的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732、及WO2019204683中。結合至MHC呈現之α胎兒蛋白(AFP)的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2015011450中。結合至MHC呈現之SSX2的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2020063488中。結合至MHC呈現之KK-LC-1 (CT83)的表位之說明性TCR及類TCR抗體係描述於例如WO2017189254中。

【0353】 細胞療法之實例包括：艾普塞爾(Algenpantucel)-L、西普亮塞-T、(BPX-501)瑞沃賽爾(rivogenlecleucel) US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化同種異體自然殺手細胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、伊米塞爾(Imilecleucel)-T、巴塔賽爾(baltaleucel)-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050處理之骨髓幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒轉導之huCART間皮細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自體4H11-28z/fIL-12/EFGRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、及CSG-005。

【0354】 在一些實施例中，一或多種額外共投予治療劑可依其作用機制分類為例如下列群組：

- 靶向腺苷去胺酶之藥劑，諸如噴司他丁或克拉屈濱；
- 靶向 ATM 之藥劑，諸如 AZD1390；
- 靶向 MET 之藥劑，諸如薩沃替尼(savolitinib)、卡馬替尼、特潑替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618 (OMO-1)、默萊替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378、或 TAS-115；
- 靶向促分裂原活化蛋白激酶之藥劑，諸如安卓奎諾爾、畢尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、阿瑟替布(uprosertib)、米達替尼(mirdametinib) (PD-0325901)、皮馬瑟替(pimasertib)、瑞法替尼(refametinib)、或揭示於下列中之化合物：WO2011008709、WO2013112741、

WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou, et al., Cancer Lett.2017 Nov 1, 408:130-137、Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35；Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett.(2009) 19(13):3485-8；Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42、或 Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61；

- 靶向胸苷激酶之藥劑，諸如阿格維克(aglatimagene besadenovec)（ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI、或 AdV-tk）；
- 靶向介白素路徑之藥劑，諸如培吉介白素(pegilodecakin) (AM-0010)（聚乙二醇化 IL10）、CA-4948（IRAK4 抑制劑）；
- 靶向細胞色素 P450 家族成員之藥劑，諸如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、甲地孕酮乙酸酯(megestrol acetate) (MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法倔唑(fadrozole)、伏氯唑(vorozole) (RIVISOR®)、來曲唑(FEMARA®)、或阿那曲唑(ARIMIDEX®)；
- 靶向 CD73 之藥劑，諸如 CD73 抑制劑（例如奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)）或抗 CD73 抗體（例如奧勒魯單抗）；
- 靶向 DKK3 之藥劑，諸如 MTG-201；
- 靶向 EEF1A2 之藥劑，諸如普利肽新(plitidepsin)；
- 靶向 EIF4A1 之藥劑，諸如羅西替布(rohinitib)；
- 靶向內皮糖蛋白之藥劑，諸如 TRC105（卡妥昔單抗(carotuximab)）；
- 靶向外輸蛋白 1 之藥劑，諸如艾塔尼西(eltanexor)；

- 靶向脂肪酸醯胺水解酶之藥劑，諸如揭示於 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向熱休克蛋白 90β 家族成員 1 之藥劑，諸如安羅替尼(anlotinib)；
- 靶向乳運鐵蛋白之藥劑，諸如乳特米德(ruxotemitide) (LTX-315)；
- 靶向離胺醯基氧化酶之藥劑，諸如揭示於 US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、或 US20040248871 中之化合物；
- 靶向 MAGE 家族成員之藥劑，諸如 KITE-718、MAGE-A10C796T、或 MAGE-A10 TCR；
- 靶向 MDM2 之藥劑，諸如 ALRN-6924、CMG-097、米拉美坦單甲苯磺酸鹽一水合物(milademetan monotosylate monohydrate) (DS-3032b)、或 AMG-232；
- 靶向 MDM4 之藥劑，諸如 ALRN-6924；
- 靶向 melan-A 之藥劑，諸如 MART-1 F5 TCR 經工程改造 PBMC；
- 靶向間皮素之藥劑，諸如 CSG-MESO 或 TC-210；
- 靶向 METAP2 之藥劑，諸如 M8891 或 APL-1202；
- 靶向 NLRP3 之藥劑，諸如 BMS-986299；
- 靶向側氧戊二酸去氫酶之藥劑，諸如得維米司他(devimistat) (CPI-613)；
- 靶向胎盤生長因子之藥劑，諸如阿柏西普(aflibercept)；
- 靶向 SLC10A3 之藥劑，諸如揭示於 WO2015148954、WO2012082647、或 WO2017160861 中之化合物；
- 靶向轉形生長因子 α (TGFa)之劑，諸如揭示於 WO2019103203 中之化合物；

- 靶向腫瘤蛋白 p53 之藥劑，諸如克維林(kevetrin)（刺激劑）；
- 靶向血管內皮生長因子 A 之藥劑，諸如阿柏西普；
- 靶向血管內皮生長因子受體之藥劑，諸如呋喹替尼(fruquintinib)或 MP0250；
- 靶向 VISTA 之藥劑，諸如 CA-170 或 HMBD-002；
- 靶向 WEE1 之藥劑，諸如阿達替布(adavosertib) (AZD-1775)；
- 靶向 ABL1 之小分子抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib)、或普納替尼(ponatinib) (ICLUSIG®)；
- 靶向腺苷受體之小分子拮抗劑，諸如 CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、或 PBF-509；
- 靶向花生四烯酸 5-脂氧合酶之小分子抑制劑，諸如美克芬那梅鈉(meclofenamate sodium)或齊留通(zileuton)；
- 靶向 ATR 絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 BAY-937、塞拉賽替(ceralasertib) (AZD6738)、AZD6783、VX-803、或 VX-970（貝佐替布(berzosertib)）；
- 靶向 AXL 受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324)、SLC-0211、或吉列替尼(gilteritinib) (Axl/Flt3)；
- 靶向布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)之小分子抑制劑，諸如(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、澤布替尼(zanubrutinib) (BGB-3111)、CB988、普瑟替尼(poseltinib) (HM71224)、依魯替尼(ibrutinib)（依布魯維卡(Imbruvica)）、M-2951（依伏替尼

(evobrutinib)）、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、瑞薩布替尼(rilzabrutinib) (PRN-1008)、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531 (MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12、或 TAS-5315；

- 靶向神經營養受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如拉羅替尼(larotrectinib)、恩曲替尼(entrectinib)、或色力替尼(selitrectinib) (LOXO-195)；
- 靶向 ROS 原致癌基因 1，受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如恩曲替尼、瑞普替尼(repotrectinib) (TPX-0005)、或洛拉替尼(lorlatinib)；
- 靶向 SRC 原致癌基因，非受體酪胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如 VAL-201、曲班布林(tirbanibulin) (KX2-391)、或伊格替尼(ilginatinib) 順丁烯二酸鹽(NS-018)；
- 靶向 B 細胞淋巴瘤 2 之小分子抑制劑，諸如納維托克(navitoclax) (ABT-263)、維奈托克(venetoclax) (ABT-199, RG-7601)、或 AT-101（棉酚）；
- 靶向布羅莫域及外域(BET)含布羅莫域蛋白之小分子抑制劑，諸如 ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775 (FT-1101)、米韋西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、或 GS-5829；
- 靶向碳水化合物磺基轉移酶 15 之小分子抑制劑，諸如 STNM-01；
- 靶向碳酸酐酶之小分子抑制劑，諸如帕馬考昔(polmacoxib)、乙醯偶氮胺、或甲唑醯胺(methazolamide)；

- 靶向連環蛋白 β1 之小分子抑制劑，諸如 CWP-291、或 PRI-724；
- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之小分子拮抗劑，諸如 CCX-872、BMS-813160 (CCR2/CCR5)、或 MK-7690（維克韋羅(vicriviroc)）；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子受體（例如 CXCR4）之小分子拮抗劑，波立沙福泰(blixafortide)；
- 靶向塞勒布隆(cereblon)之小分子抑制劑，諸如阿多米德(avadomide) (CC-122)、CC-92480、CC-90009、或伊柏米特(iberdomide)；
- 靶向檢查點激酶 1 之小分子抑制劑，諸如 SRA737；
- 靶向補體組分之小分子抑制劑，諸如因普拉姆 PGG (Imprime PGG) (Biothera Pharmaceuticals)；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子配體（例如 CXCL12）之小分子抑制劑，諸如聚乙二醇化奧拉希德(olaptesed pegol) (NOX-A12)；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子抑制劑，諸如 ODM-209、LAE-201、西維諾尼(seviteronel) (VT-464)、CFG920、阿比特龍(abiraterone)、或阿比特龍乙酸酯；
- 靶向 DEAD-box 解旋酶 5 之小分子抑制劑，諸如蘇平辛(supinoxin) (RX-5902)；
- 靶向 DGKa 之小分子抑制劑，例如諸如描述於 WO2021130638 中者；
- 靶向 diablo IAP 結合粒線體蛋白之小分子抑制劑，諸如 BI-891065；
- 靶向二氫葉酸還原酶之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙(pralatrexate)或培美曲塞二鈉；

- 靶向 DNA 依賴性蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 MSC2490484A（尼瑟替布(nedisertib)）、VX-984、AsiDNA (DT-01)、LXS-196、或索塔妥林(sotrastaurin)；
- 靶向 MARCKS 之小分子抑制劑，諸如 BIO-11006；
- 靶向 RIPK1 之小分子抑制劑，諸如 GSK-3145094；
- 靶向含 Rho 相關捲曲螺旋蛋白激酶之小分子抑制劑，諸如 AT13148 或 KD025；
- 靶向 DNA 拓撲異構酶之小分子抑制劑，諸如伊立替康、聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol)、或胺柔比星(amrubicin)；
- 靶向多巴胺受體 D2 之小分子抑制劑，諸如 ONC-201；
- 靶向 DOT1 樣組蛋白離胺酸甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如皮諾斯塔(pinometostat) (EPZ-5676)；
- 靶向 EZH2 之小分子抑制劑，諸如塔澤斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、或 PF-06821497；
- 靶向脂肪酸合成酶之小分子抑制劑，諸如 TVB-2640 (Sagimet Biosciences)；
- 靶向纖維母細胞生長因子受體 2 (FGFR2)之小分子抑制劑，諸如貝馬圖單抗(bemarituzumab) (FPA144)；
- 靶向黏著斑激酶(FAK, PTK2)之小分子抑制劑，諸如 VS-4718、迪法替尼(defactinib)、或 GSK2256098；
- 靶向葉酸受體 1 之小分子抑制劑，諸如普拉曲沙；
- 靶向 FOXM1 之小分子抑制劑，諸如硫鏈絲菌肽；
- 靶向半乳糖凝集素(galectin) 3 之小分子抑制劑，諸如貝拉培汀(belapectin) (GR-MD-02)；

- 靶向糖皮質素受體之小分子拮抗劑，諸如瑞拉蘭特(relacorilant) (CORT-125134)；
- 靶向麩醯胺酸酶之小分子抑制劑，包括但不限於 CB-839（泰萊司他(telaglenastat)）、或雙-2-(5-苯基乙醯胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES)；
- 靶向 GNRHR 之小分子抑制劑，諸如惡拉戈利(elagolix)、瑞拉戈利(relugolix)、或地加瑞克(degarelix)；
- 靶向 EPAS1 之小分子抑制劑，諸如貝珠替凡(belzutifan) (PT-2977 (Merck & Co.))；
- 靶向異檸檬酸去氫酶(NADP(+))之小分子抑制劑，諸如限制性艾伏尼布(ivosidenib) (AG-120)、沃拉得尼(vorasidenib) (AG-881)（DH1 及 IDH2）、IDH-305、或艾那尼布(enasidenib) (AG-221)；
- 靶向離胺酸去甲基酶 1A 之小分子抑制劑，諸如 CC-90011；
- 靶向 MAPK 交互作用絲胺酸/蘇胺酸激酶之小分子抑制劑，諸如妥米瑟替(tomivosertib) (eFT-508)；
- 靶向 notch 受體之小分子抑制劑，諸如 AL-101 (BMS-906024)；
- 靶向 polo 樣激酶 1 (PLK1)之小分子抑制劑，諸如沃納瑟替(volasertib)或安凡瑟替(onvansertib)；
- 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之小分子抑制劑，諸如奧拉帕尼(olaparib) (MK7339)、蘆卡帕尼(rucaparib)、維利帕尼(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767、帕米帕里(pamiparib) (BGB-290)、氟唑帕力(fluazolepali) (SHR-3162)、尼拉帕瑞(niraparib) (JNJ-64091742)、斯坦帕瑞(stenoparib) (2X-121 (e-7499))、斯密帕尼

(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-胺基苯甲醯胺、或 CK-102；

- 靶向多梳蛋白 EED 之小分子抑制劑，諸如 MAK683；
- 靶向豪豬 O-醯基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 WNT-974；
- 靶向前列腺素-內過氧化物合成酶之小分子抑制劑，諸如 HP-5000、氯諾昔康(lornoxicam)、三木甲胺克妥洛、溴芬酸鈉(bromfenac sodium)、奧坦普羅(otenaproxesul) (ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、雙氯芬酸(diclofenac)、美洛昔康(meloxicam)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、塞來昔布(celecoxib)、AXS-06、雙氯芬酸鉀、經再調配之塞來昔布(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、羅美昔布(lumiracoxib)、美洛昔康(meloxicam)、伐地昔布(valdecoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、尼美舒利(nimesulide)、阿尼紮芬(anitrazafen)、阿普昔布(apricoxib)、西米昔布(cimicoxib)、德拉昔布(deracoxib)、氟咪唑(flumizole)、非羅昔布(firocoxib)、馬瓦昔布(mavacoxib)、帕米格雷(pamicogrel)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅苯昔布(robenacoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、茶莫鹼(rutecarpine)、替馬昔布(tilmacoxib)、紮托洛芬(zaltoprofen)、或艾瑞昔布(imrecoxib)；
- 靶向蛋白精胺酸 N 甲基轉移酶之小分子抑制劑，諸如 MS203、PF-06939999、GSK3368715、或 GSK3326595；
- 靶向 PTPN11 之小分子抑制劑，諸如 TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630 (SAR442720)、或揭示於 WO2018172984 或 WO2017211303 中之化合物；
- 靶向視黃酸受體之小分子拮抗劑，諸如他米巴羅汀(tamibarotene)

(SY-1425)；

- 靶向核糖體蛋白 S6 激酶 B1 之小分子抑制劑，諸如 MSC2363318A；
- 靶向 S100 鈣結合蛋白 A9 之小分子抑制劑，諸如他喹莫德(tasquinimod)；
- 靶向選擇素 E 之小分子抑制劑，諸如普羅色蘭鈉(uproleselan sodium) (GMI-1271)；
- 靶向 SF3B1 之小分子抑制劑，諸如 H3B-8800；
- 靶向長壽蛋白 3 之小分子抑制劑，諸如 YC8-02；
- 靶向 SMO 之小分子抑制劑，諸如索尼得吉(sonidegib)（Odomzo®，舊名 LDE-225）、維莫德吉(vismodegib) (GDC-0449)、格拉斯代吉(glasdegib) (PF-04449913)、艾妥可那唑(itraconazole)、或帕替吉伯(patidegib)、塔拉吉伯(taladegib)；
- 靶向體抑素受體之小分子拮抗劑，諸如 OPS-201；
- 靶向神經胺醇激酶 2 之小分子抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib) (Yeliva®, ABC294640)；
- 靶向 STAT3 之小分子抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin) (BBI-608)；
- 靶向端錨聚合酶之小分子抑制劑，諸如 G007-LK 或斯坦帕瑞(2X-121 (e-7499))；
- 靶向 TFGBR1 之小分子抑制劑，諸如高倫替布(galunisertib)、PF-06952229；
- 靶向胸苷酸合成酶之小分子抑制劑，諸如得曲賽(idetrexed) (ONX-0801)；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之小分子抑制劑，諸如 CMG-097；

- 靶向含纈酪胺酸蛋白之小分子抑制劑，諸如 CB-5083；
- 靶向 WT1 之小分子抑制劑，諸如安比派目(ombipepimut-S) (DSP-7888)；
- 靶向腺苷受體之小分子促效劑，諸如那末德松(namodenoson) (CF102)；
- 靶向天冬醯胺酶之（多個）小分子促效劑，諸如克立他酶(crisantaspase) (Erwinase®)、GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)、聚乙二醇化卡拉斯酶(calaspargase pegol)、或培門冬酶(pegaspargase)；
- 靶向 CCAAT 增強子結合蛋白 α 之小分子促效劑，諸如 MTL-501；
- 靶向細胞色素 P450 家族之小分子促效劑，諸如米托坦(mitotane)；
- 靶向 DExD/H-box 解旋酶 58 之小分子促效劑，諸如 RGT-100；
- 靶向 GNRHR 之小分子促效劑，諸如亮丙瑞林乙酸酯(leuprorelin acetate)、亮丙瑞林乙酸酯持續釋放貯劑(ATRIGEL)、曲普瑞林雙羥萘酸鹽(triptorelin pamoate)、或戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)；
- 靶向 GRB2 之小分子促效劑，諸如普瑞博森(prexigebersen) (BP1001)；
- 靶向 NFE2L2 之小分子促效劑，諸如奧馬索龍(omaveloxolone)(RTA-408)；
- 靶向 NOD2 之小分子促效劑，諸如米伐木肽(mifamurtide)（微脂體）；
- 靶向 RAR 相關孤兒受體 γ 之小分子促效劑，諸如辛特奧汞(cintirorgon) (LYC-55716)；
- 靶向視黃酸受體(RAR)之小分子促效劑，諸如維甲酸(tretinoin)；

- 靶向 STING1 之小分子促效劑，諸如 ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、環狀-GAMP (cGAMP)、或環狀-二-AMP；
- 靶向甲狀腺激素受體 β 之小分子促效劑，諸如左旋甲狀腺素鈉；
- 靶向腫瘤壞死因子之小分子促效劑，諸如他索納明(tasonermin)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複序列 5 之反義劑，諸如 EZN-3042；
- 靶向 GRB2 之反義劑，諸如普瑞博森；
- 靶向熱休克蛋白 27 之反義劑，諸如阿帕托森(apatorsen)；
- 靶向 STAT3 之反義劑，諸如丹伐特生(danvatirsen) (IONIS-STAT3-2.5Rx)；
- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之基因療法，諸如 SB-728-T；
- 靶向介白素之基因療法，諸如 EGENE-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid)、諾格介白素 α (nogapendekin alfa) (ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985 (hetIL-15)、SAR441000、或 MDNA-55；
- 靶向密連蛋白 18 之抗體，諸如克勞迪單抗(claudiximab)；
- 靶向群集素之抗體，諸如 AB-16B5；
- 靶向補體組分之抗體，諸如拉夫珠單抗(ravulizumab) (ALXN-1210)；
- 靶向 C-X-C 模體趨化因子配體之抗體，諸如 BMS-986253 (HuMax-Inflam)；
- 靶向 δ 樣典型 Notch 配體 4 (DLL4)之抗體，諸如登西珠單抗(demcizumab)、納維希單抗(navicixizumab) (DLL4/VEGF)；
- 靶向 EPH 受體 A3 之抗體，諸如非巴珠單抗(KB-004)；

- 靶向上皮細胞黏附分子之抗體，諸如奧普珠單抗莫那毒素(oportuzumab monatox) (VB4-845)；
- 靶向纖維母細胞生長因子之抗體，諸如 GAL-F2、B-701（沃法單抗(vofatamab)）；
- 靶向肝細胞生長因子之抗體，諸如 MP-0250；
- 靶向介白素之抗體，諸如卡那單抗(canakinumab) (ACZ885)、介維單抗(gevokizumab) (VPM087)、CJM-112、鼓賽庫單抗(guselkumab)、塔拉考單抗(talacotuzumab) (JNJ-56022473)、思圖昔單抗、或托珠單抗(tocilizumab)；
- 靶向 LRRC15 之抗體，諸如 ABBV-085 或庫薩珠單抗(cusatuzumab) (ARGX-110)；
- 靶向間皮素之抗體，諸如 BMS-986148、SEL-403、或抗 MSLN-MMAE；
- 靶向肌肉生長抑制素之抗體，諸如蘭多單抗(landogrozumab)；
- 靶向 notch 受體之抗體，諸如他瑞妥單抗(tarextumab)；
- 靶向 TGFB1 (TGFb1)之抗體，諸如 SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089、或揭示於 WO2019103203 中之化合物；
- 靶向 fms 相關受體酪胺酸激酶之疫苗，諸如 HLA-A2402/HLA-A0201 限制表位肽疫苗；
- 靶向熱休克蛋白 27 之疫苗，諸如 PSV-AML (PhosphoSynVax)；
- 靶向 PD-L1 之疫苗，諸如 IO-120 + IO-103（PD-L1/PD-L2 疫苗）或 IO-103；
- 靶向腫瘤蛋白 p53 之疫苗，諸如 MVA-p53；

- 靶向 WT1 之疫苗，諸如 WT-1 類似物肽疫苗(WT1-CTL)；
- 靶向含桿狀病毒 IAP 重複序列 5 之細胞療法，諸如裝載腫瘤裂解物/MUC1/生存素 PepTivator 之樹突細胞疫苗；
- 靶向碳酸酐酶之細胞療法，諸如 DC-Ad-GMCAIX；
- 靶向 C-C 模體趨化因子受體之細胞療法，諸如 CCR5-SBC-728-HSPC；
- 靶向葉酸水解酶 1 之細胞療法，諸如 CIK-CAR.PSMA 或 CART-PSMA-TGFβRDN；
- 靶向 GSTP1 之細胞療法，諸如 CPG3-CAR (GLYCAR)；
- 靶向 HLA-A 之細胞療法，諸如 FH-MCVA2TCR 或 NeoTCR-P1；
- 靶向介白素之細胞療法，諸如 CST-101；
- 靶向 KRAS 之細胞療法，諸如抗 KRAS G12D mTCR PBL；
- 靶向 MET 之細胞療法，諸如抗 cMet RNA CAR T；
- 靶向 MUC16 之細胞療法，諸如 JCAR-020；
- 靶向 PD-1 之細胞療法，諸如 PD-1 基因剔除 T 細胞療法（食道癌/NSCLC）；
- 靶向 PRAME 之細胞療法，諸如 BPX-701；
- 靶向轉形蛋白 E7 之細胞療法，諸如 KITE-439；
- 靶向 WT1 之細胞療法，諸如 WT1-CTL、ASP-7517、或 JTCR-016。

例示性組合療法

淋巴瘤或白血病組合療法

【0355】 一些化學治療劑適用於治療淋巴瘤或白血病。此等藥劑包括阿地介白素、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉通

(antineoplaston) A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛(alethine)、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®, PS-341)、苔蘚蟲素1、白消安(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡鉑、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、卡泊芬淨(caspofungin)乙酸酯、CC-5103、氯芥苯丁酸、CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱、薑黃素、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE（地塞米松、沙利度胺、順鉑、阿黴素、環磷醯胺、及依託泊苷）、恩紮妥林、阿法依伯汀、依託泊苷、依維莫司(RAD001)、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、FCR（氟達拉濱、環磷醯胺、及利妥昔單抗）、芬維A胺、非格司亭、夫拉平度、氟達拉濱、FR（氟達拉濱及利妥昔單抗）、膠達納黴素(17 AAG)、hyperCVAD（高分餾環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素、地塞米松、胺甲喋呤、及阿糖胞苷）、ICE（異環磷醯胺、卡鉑、及依託泊苷）、異環磷醯胺、伊立替康鹽酸鹽、干擾素α-2b、伊沙匹隆、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、淋巴激素活化殺手細胞、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、及潑尼松龍）、美法侖、美司鈉、胺甲喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧巴克拉(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、奧曲肽乙酸鹽、Ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am (WNIG, Omrix)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非司亭、聚乙二醇化微脂體阿黴素鹽酸鹽、派瑞弗辛(perifosin)、潑尼松龍、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、R-CHOP（利妥昔單抗及CHOP）、R-CVP（利妥昔單抗及CVP）、R-FCM（利妥昔單抗及

FCM）、R-ICE（利妥昔單抗及ICE）、及R MCP（利妥昔單抗及MCP）、R-羅可威汀(roscovitine)（塞利昔布(seliciclib)、CYC202）、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽、辛伐他汀、西羅莫司、苯乙烯基碸、他克莫司、坦螺旋黴素(tanespimycin)、替西羅莫司(CCl-779)、沙利度胺、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、長春新鹼、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、SAHA（辛二醯苯胺羥肟酸、或辛二醯基、苯胺、及羥肟酸）、維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf ®)、維奈托克(ABT-199)。

【0356】 一種改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子諸如銦-111、釔-90、及碘-131組合。組合療法之實例包括但不限於碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)、釔-90替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan) (ZEVALIN®)、及BEXXAR®與CHOP。

【0357】 上述療法可補充或組合幹細胞移植或治療。治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

非霍奇金氏淋巴瘤組合療法

【0358】 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)（特別是B細胞來源者）之治療包括使用單株抗體、標準化學療法方法（例如CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、CVP（環磷醯胺、長春新鹼、及潑尼松）、FCM（氟達拉濱、環磷醯胺、及米托蒽醌）、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸、潑尼松

龍），全部可選地包括利妥昔單抗(R)及類似者）、放射免疫療法、及其組合，特別是整合抗體療法與化學療法。

【0359】 用於治療NHL/B細胞癌症之未接合單株抗體之實例包括利妥昔單抗、阿侖單抗、人類或人源化抗CD20抗體、盧米西單抗(lumiliximab)、抗TNF相關細胞凋亡誘導配體（抗TRAIL）、貝伐單抗、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗、SGN-40、及抗CD74。

【0360】 用於治療NHL/B細胞癌症之實驗抗體劑之實例包括奧法木單抗、ha20、PRO131921、阿侖單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、盧米西單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗、及貝伐單抗。

【0361】 用於NHL/B細胞癌症之化學療法的標準方案之實例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP（利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、及潑尼松）、R-FCM、R-CVP、及R MCP。

【0362】 用於NHL/B細胞癌症之放射免疫療法之實例包括釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)及碘-131托西莫單抗(BEXXAR®)。

被套細胞淋巴瘤組合療法

【0363】 用於被套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療包括組合化學療法，諸如CHOP、hyperCVAD、及FCM。這些方案亦可補充單株抗體利妥昔單抗以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R、及R-FCM。上述療法之任一者可與幹細胞移植或ICE組合以治療MCL。

【0364】 治療MCL之替代方法係免疫療法。一種免疫療法使用單株抗體像是利妥昔單抗。另一種使用癌症疫苗，諸如GTOP-99，其係基於個別病患之腫瘤的基因組成。

【0365】 治療MCL之改良方法係放射免疫療法，其中單株抗體係與放射性同位素粒子組合，諸如碘-131妥司莫單抗(BEXXAR®)及釔-90替伊莫單抗(ZEVALIN®)。在另一實例中，BEXXAR®係與CHOP用於系列性治療(sequential treatment)。

【0366】 其他治療MCL之方法包括結合高劑量化學療法之自體幹細胞移植、投予蛋白酶體抑制劑諸如硼替佐米（VELCADE®或PS-341）、或投予抗血管生成劑諸如沙利度胺，特別是與利妥昔單抗組合。

【0367】 另一種治療方法係投予導致Bcl-2蛋白降解及增加癌細胞對化學療法敏感度之藥物，諸如奧利默森，與其他化學治療劑之組合。

【0368】 進一步治療方法包括投予mTOR抑制劑，其可導致抑制細胞生長及甚至細胞死亡。非限制性實例係西羅莫司、替西羅莫司(TORISEL®, CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（必米昔布）、沃塔昔布、GSK-2126458、及替西羅莫司與RITUXAN®、VELCADE®、或其他化學治療劑之組合。

【0369】 其他用於MCL之新近療法已經揭示。此類實例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-羅可威汀（塞利昔布(selicicilib)、CYC202）、苯乙烯基碸、奧巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受體DR4及DR5抗體、替西羅莫司(TORISEL®, CCl-779)、依維莫司(RAD001)、BMS-345541、薑黃素、SAHA、沙利度胺、來那度胺(REVLIMID®, CC-5013)、及膠達納黴素(17 AAG)。

Waldenstrom氏巨球蛋白血症組合療法

【0370】 用於治療Waldenstrom氏巨球蛋白血症(WM)之治療劑包括阿地介白素、阿侖單抗、阿伏西地、胺磷汀三水合物、胺基喜樹鹼、抗新普拉

通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺細胞球蛋白、三氧化二砷、自體人類腫瘤衍生性HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、β阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔蘚蟲素1、白消安、坎帕斯-1H、卡鉑、卡莫司汀、卡泊芬淨乙酸鹽、CC-5103、順鉑、氯法拉濱、環磷醯胺、環孢素、阿糖胞苷、地尼白介素-毒素連接物、地塞米松、多西紫杉醇、海兔毒素10、阿黴素鹽酸鹽、DT-PACE、恩紮妥林、阿法依伯汀、依帕珠單抗（hLL2-抗CD22人源化抗體）、依託泊苷、依維莫司、芬維A胺、非格司亭、氟達拉濱、依魯替尼、異環磷醯胺、銦-111單株抗體MN-14、碘-131托西莫單抗、伊立替康鹽酸鹽、伊沙匹隆、淋巴激素活化殺手細胞、美法侖、美司鈉、胺甲喋呤、米托蒽醌鹽酸鹽、單株抗體CD19（諸如替薩金魯-T、CART-19、CTL-019）、單株抗體CD20、莫特沙芬釓、黴酚酸酯、奈拉濱、奧利默森、奧曲肽乙酸鹽、Ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、培非司亭、聚乙二醇化微脂體阿黴素鹽酸鹽、噴司他丁、哌立福新、潑尼松、重組flt3配體、重組人類血小板生成素、重組干擾素α、重組介白素11、重組介白素12、利妥昔單抗、沙格司亭、西地那非檸檬酸鹽(VIAGRA®)、辛伐他汀、西羅莫司、他克莫司、坦螺旋黴素、沙利度胺、治療性同種異體淋巴球、噻替派、替吡法尼、托西莫單抗、尤洛庫單抗(ulocuplumab)、維托珠單抗、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞濱二酒石酸鹽、伏立諾他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1類似物肽疫苗、釔-90替伊莫單抗、釔-90人源化依帕珠單抗、及其任何組合。

【0371】　用於治療WM之治療性程序之實例包括周邊血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下之骨髓剝蝕、活體外處理周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、低LET鈷-60 γ射線療法、博來黴素、習知手術、放射療法、及非骨髓清除式同種異體造血幹細胞移植。

瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)組合療法

【0372】 用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之治療劑包括環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博來黴素、許多針對WM所列之藥劑、及其任何組合，諸如ICE及RICE。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺、阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）、長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)、潑尼松、苯達莫司汀、異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷、依魯替尼、保納珠單抗維多汀piiq、苯達莫司汀、考班昔布(copanlisib)、來那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®（保納珠單抗維多汀）、BR（苯達莫司汀(Treanda®)、吉西他濱、奧西鉑(oxiplatin)、奧沙利鉑、他法替他單抗、保納珠單抗、環磷醯胺、或其組合。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括R-CHOP（利妥昔單抗+環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）、利妥昔單抗+苯達莫司汀、R-ICE（利妥昔單抗+異環磷醯胺+卡鉑+依託泊苷）、利妥昔單抗+來那洛胺(lenalomide)、R-DHAP（利妥昔單抗+地塞米松+高劑量阿糖胞苷(Ara C)+順鉑）、Polivy®（保納珠單抗維多汀）+BR（苯達莫司汀(Treanda®)及利妥昔單抗(Rituxan®)、R-GemOx（吉西他濱+奧沙利鉑+利妥昔單抗）、Tafa-Len（他法替他單抗+來那度胺）、他法替他單抗+Revlimid®、保納珠單抗+苯達莫司汀、吉西他濱+奧沙利鉑、R-EPOCH（利妥昔單抗+依託泊苷磷酸鹽+潑尼松+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素））、或CHOP（環磷醯胺+阿黴素鹽酸鹽（羥基道諾黴素）+長春新鹼硫酸鹽(Oncovin®)+潑尼松）。在一些實施例中，用於治療DLBCL之治療劑包括他法替他單抗、格菲妥單抗(glofitamab)、依可利單抗(epcoritamab)、Lonca-T

（隆卡妥昔單抗特西林(loncastuximab tesirine)）、Debio-1562、保納珠單抗(polatuzumab)、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、本妥昔單抗維多汀、MT-3724、奧卓尼單抗(odronextamab)、Auto-03、Allo-501A、或TAK-007。

慢性淋巴球性白血病組合療法

【0373】 用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之治療劑包括氯芥苯丁酸、環磷醯胺、氟達拉濱、噴司他丁、克拉屈濱、阿黴素、長春新鹼、潑尼松、潑尼松龍、阿侖單抗、所列之用於WM之許多藥劑、及化學療法及化學免疫療法之組合，包括下列常見組合方案：CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR、及FR。

高風險骨髓增生不良症候群(HR MDS)組合療法

【0374】 用於治療HR MDS之治療劑包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他濱(Dacogen®)、來那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、艾達黴素、道諾黴素、及其組合。在一些實施例中，組合包括阿糖胞苷+道諾黴素及阿糖胞苷+艾達黴素。在一些實施例中，用於治療HR MDS之治療劑包括佩沃塔特(pevonedistat)、維奈托克、薩巴托利單抗(sabatolimab)、瓜達西他濱(guadecitabine)、瑞戈替布、艾伏尼布、艾那尼布、西林俄、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

低風險骨髓增生不良症候群(LR MDS)組合療法

【0375】 用於治療LR MDS之治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、及其組合。在一些實施例中，用於治療LR MDS之治療劑包括洛達司他

(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、依美德史塔(imetelstat)、LB-100、或瑞戈替布。

高風險骨髓增生不良症候群*(HR MDS)*組合療法

【0376】 用於治療HR MDS之治療劑包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他濱(Dacogen®)、來那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、艾達黴素、道諾黴素、及其組合。在一些實施例中，組合包括阿糖胞苷+道諾黴素及阿糖胞苷+艾達黴素。在一些實施例中，用於治療HR MDS之治療劑包括佩沃塔特(pevonedistat)、維奈托克、薩巴托利單抗(sabatolimab)、瓜達西他濱(guadecitabine)、瑞戈替布、艾伏尼布、艾那尼布、西林俄、BGB324、DSP-7888、或SNS-301。

低風險骨髓增生不良症候群*(LR MDS)*組合療法

【0377】 用於治療LR MDS之治療劑包括來那度胺、氮雜胞苷、及其組合。在一些實施例中，用於治療LR MDS之治療劑包括洛達司他(roxadustat)、盧帕西普(luspatercept)、依美德史塔(imetelstat)、LB-100、或瑞戈替布。

急性骨髓樣白血病(AML)組合療法

【0378】 用於治療AML之治療劑包括阿糖胞苷、艾達黴素、道諾黴素、米哚妥林(Rydapt®)、維奈托克、阿扎胞苷、艾伐尼布(ivasidenib)、吉列替尼、艾那尼布、低劑量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟達拉濱、顆粒球群落刺激因子、艾達黴素、吉列替尼(Xospata®)、艾那尼布(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他濱(Dacogen®)、米托蒽醌、依託泊苷、吉妥珠單抗奧唑

米星(Mylotarg®)、格拉斯代吉(Daurismo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括FLAG- Ida（氟達拉濱、阿糖胞苷(Ara-C)、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、及艾達黴素）、阿糖胞苷+艾達黴素、阿糖胞苷+道諾黴素+米哚妥林、維奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+道諾黴素、或MEC（米托蒽醌、依託泊苷、及阿糖胞苷）。在一些實施例中，用於治療AML之治療劑包括佩沃塔特、維奈托克、薩巴托利單抗、普恩塔泊(eprenetapopt)、或利佐帕單抗。

多發性骨髓瘤(MM)組合療法

【0379】 用於治療MM之治療劑包括來那度胺、硼替佐米、地塞米松、達拉單抗(Darzalex®)、泊瑪度胺、環磷醯胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃洛妥珠單抗(Empliciti)、及其組合。在一些實施例中，用於治療MM包括RVS（來那度胺+硼替佐米+地塞米松）、RevDex（來那度胺加上地塞米松）、CYBORD（環磷醯胺+硼替佐米+地塞米松）、Vel/Dex（硼替佐米加上地塞米松）、或PomDex（泊瑪度胺+低劑量地塞米松）。在一些實施例中，用於治療MM之治療劑包括JCARH125、TAK-573、貝蘭單抗-m、ide-cel (CAR-T)。

乳癌組合療法

【0380】 用於治療乳癌之治療劑包括白蛋白結合型太平洋紫杉醇、阿那曲唑、阿特珠單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、依維莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉西他濱、伊沙匹隆、拉帕替尼、來曲唑、胺甲喋呤、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、聚乙二醇化微脂體阿黴素、帕妥珠單抗、泰莫西芬、托瑞米芬、曲妥珠單抗、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療乳癌（例如HR+/-

/HER2 +/-）之治療劑包括曲妥珠單抗(Herceptin®)、帕妥珠單抗(Perjeta®)、多西紫杉醇、卡鉑、帕博西尼(Ibrance®)、來曲唑、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine) (Kadcyla®)、氟維司群(Faslodex®)、奧拉帕尼(Lynparza®)、艾日布林、圖卡替尼、卡培他濱、拉帕替尼、依維莫司(Afinitor®)、依西美坦、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+多西紫杉醇+卡鉑、帕博西尼+來曲唑、圖卡替尼+卡培他濱、拉帕替尼+卡培他濱、帕博西尼+氟維司群、或依維莫司+依西美坦。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰(balixafortide)、艾拉司群、或其組合。在一些實施例中，用於治療乳癌之治療劑包括巴沙福泰+艾日布林。

三陰性乳癌(TNBC)組合療法

【0381】 用於治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括奧拉帕尼(Lynparza®)、阿特珠單抗(Tecentriq®)、太平洋紫杉醇(Abraxane®)、艾日布林、貝伐單抗(Avastin®)、卡鉑、吉西他濱、艾日布林甲磺酸酯(Halaven®)、薩西土珠單抗戈維特坎(Trodelvy®)、派姆單抗(Keytruda®)、順鉑、阿黴素、泛艾黴素、或其組合。在一些實施例中，治療TNBC之治療劑包括阿特珠單抗+太平洋紫杉醇、貝伐單抗+太平洋紫杉醇、卡鉑+太平洋紫杉醇、卡鉑+吉西他濱、或太平洋紫杉醇+吉西他濱。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括艾利亞斯酶(eryaspase)、卡瓦替布、艾培昔布、蘆卡帕尼+納武單抗、阿索盧單抗

(atezolumab) +太平洋紫杉醇+吉西他濱+卡培他濱+卡鉑、伊巴替布(ipatasertib) +太平洋紫杉醇、拉迪朗妥珠單抗維多汀+派伯利單抗(pembrolimab)、德瓦魯單抗+ DS-8201a、曲拉西利+吉西他濱+卡鉑。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、巴沙福泰、阿達洛德西莫林(adagloxad simolenin)、萊尼哌嗎-s (NeuVax®)、納武單抗(Opdivo®)、蘆卡帕尼、特瑞普利單抗(Tuoyi®)、坎立珠單抗、卡瓦替布、德瓦魯單抗(Imfinzi®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療TNBC之治療劑包括納武單抗+蘆卡帕尼、貝伐單抗(Avastin®) +化學療法、特瑞普利單抗+太平洋紫杉醇、特瑞普利單抗+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、坎立珠單抗+化學療法、派姆單抗+化學療法、巴沙福泰+艾日布林、德瓦魯單抗+曲妥珠單抗德魯替康、德瓦魯單抗+太平洋紫杉醇、或卡瓦替布+太平洋紫杉醇。

膀胱癌組合療法

【0382】 用於治療膀胱癌之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan) (DS-1062)、曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan) (Enhertu®)、厄達替尼、依格利昔(eganelisib)、樂伐替尼、貝加德盧金(bempegaldesleukin) (NKTR-214)、或其組合。在一些實施例中，用於治療膀胱癌之治療劑包括依格利昔(eganelisib) +納武單抗、派姆單抗(Keytruda®) +因福土單抗維多汀(Padcev®)、納武單抗+伊匹單抗、度伐魯單抗(duravalumab) +曲美木單抗、樂伐替尼+派姆單抗、因福土單抗維多汀(Padcev®) +派姆單抗、及貝加德盧金+納武單抗。

結直腸癌(CRC)組合療法

【0383】 用於治療CRC之治療劑，包括貝伐單抗、卡培他濱、西妥昔單抗、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、奧沙利鉑、帕尼單抗、ziv-阿柏西普、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐單抗(Avastin®)、亞葉酸、5-FU、奧沙利鉑(FOLFOX)、派姆單抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、朗斯弗(Lonsurf) (Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI、或其組合。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括貝伐單抗+亞葉酸+ 5-FU、貝伐單抗+亞葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐單抗+ FOLFIRI、貝伐單抗+ FOLFOX、阿柏西普+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFIRI、西妥昔單抗+ FOLFOX、貝伐單抗+ XELOX、及貝伐單抗+ FOLFOXIRI。在一些實施例中，用於治療CRC之治療劑包括畢尼替尼+恩考非尼+西妥昔單抗、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、那帕布新+ FOLFIRI +貝伐單抗、納武單抗+伊匹單抗。

食道癌及食道胃接合處癌組合療法

【0384】 用於治療食道癌及食道胃接合處癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、泛艾黴素、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療胃食道接合處癌(GEJ)之治療劑包括賀癌平(herceptin)、順鉑、5-FU、拉米庫單抗(ramicurimab)、或太平洋紫杉醇。在一些實施例中，用於治療GEJ癌症之治療劑包括ALX-148、AO-176、或IBI-188。

胃癌組合療法

【0385】 用於治療胃癌之治療劑包括卡培他濱、卡鉑、順鉑、多西紫杉醇、泛艾黴素、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、亞葉酸、絲裂黴素、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗、曲妥珠單抗、及其任何組合。

頭頸癌組合療法

【0386】 用於治療頭頸癌之治療劑包括阿法替尼、博來黴素、卡培他濱、卡鉑、西妥昔單抗、順鉑、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、胺甲喋呤、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、長春瑞濱、及其任何組合。

【0387】 用於治療頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)之治療劑包括派姆單抗、卡鉑、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔單抗(Erbitux®)、順鉑、納武單抗(Opdivo®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括派姆單抗+卡鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+順鉑+ 5-FU、西妥昔單抗+卡鉑+ 5-FU、順鉑+ 5-FU、及卡鉑+ 5-FU。在一些實施例中，用於治療HNSCC之治療劑包括德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、納武單抗+伊匹單抗、羅伐盧賽爾(rovaluecel)、派姆單抗、派姆單抗+依波斯他、GSK3359609 +派姆單抗、樂伐替尼+派姆單抗、瑞弗利單抗、瑞弗利單抗+恩諾必單抗(enobituzumab)、ADU-S100 +派姆單抗、依波斯他+納武單抗+伊匹單抗/立魯單抗。

非小細胞肺癌組合療法

【0388】 用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之治療劑包括阿法替尼、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼、阿特珠單抗、貝伐單抗、貝伐單抗、卡博替尼、卡鉑、順鉑、克唑替尼(crizotinib)、達拉菲尼、多西紫杉醇、埃羅替尼、依託泊苷、吉西他濱、納武單抗、太平洋紫杉醇、派姆單抗、培美

曲塞、雷莫蘆單抗、曲美替尼、曲妥珠單抗、凡德他尼、維羅非尼、長春鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括艾樂替尼(Alecensa®)、達拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奧希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、派姆單抗(Keytruda®)、卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、雷莫蘆單抗(Cyramza®)、多西紫杉醇、貝伐單抗(Avastin®)、布格替尼、吉西他濱、順鉑、阿法替尼(Gilotrif®)、納武單抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)、及其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達拉菲尼+曲美替尼、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+卡鉑+太平洋紫杉醇、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、貝伐單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+培美曲塞+順鉑、順鉑+培美曲塞、貝伐單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、順鉑+吉西他濱、納武單抗+多西紫杉醇、納武單抗+伊匹單抗、卡鉑+培美曲塞、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、或培美曲塞+順鉑+卡鉑。在一些實施例中，用於NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、伊匹單抗、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、德瓦魯單抗、卡那單抗、西米普利單抗、諾格介白素α、阿維魯單抗、替瑞利尤單抗、多伐尼單抗、維博利單抗、奧西伯利單抗、或其組合。在一些實施例中，用於治療NSCLC之治療劑包括達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、德瓦魯單抗+曲美木單抗、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼、諾格介白素α (N-803) +派姆單抗、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、維博利單抗+派姆單抗、或奧西伯利單抗+緹勒珠單抗。

小細胞肺癌組合療法

【0389】 用於治療小細胞肺癌(SCLC)之治療劑包括阿特珠單抗、苯達莫司汀(bendamustime)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、依託泊苷、吉西他濱、伊匹單抗(ipillimumab)、伊立替康、納武單抗、太平洋紫杉醇、替莫唑胺、拓撲替康、長春新鹼、長春瑞濱、及其任何組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗、卡鉑、順鉑、依託泊苷、太平洋紫杉醇、拓撲替康、納武單抗、德瓦魯單抗、曲拉西利、或其組合。在一些實施例中，用於治療SCLC之治療劑包括阿特珠單抗+卡鉑+依託泊苷、阿特珠單抗+卡鉑、阿特珠單抗+依託泊苷、或卡鉑+太平洋紫杉醇。

卵巢癌組合療法

【0390】 用於治療卵巢癌之治療劑包括5-氟尿嘧啶、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、貝伐單抗、卡培他濱、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、多西紫杉醇、阿黴素、依託泊苷、依西美坦、吉西他濱、異環磷醯胺、伊立替康、來曲唑、亮丙瑞林乙酸酯、微脂體阿黴素、甲地孕酮乙酸酯、美法侖、奧拉帕尼、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、泰莫西芬、拓撲替康、長春瑞濱、及其任何組合。

胰臟癌組合療法

【0391】 用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU、亞葉酸、奧沙利鉑、伊立替康、吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、FOLFIRINOX、FOLFOX、XELOX、及其組合。在一些實施例中，用於治療胰臟癌之治療劑包括5-FU +亞葉酸+奧沙利鉑+伊立替康、5-FU +奈米微脂體伊立替康、順鉑+吉西他濱、亞葉酸+奈米微脂體伊立替康、5-FU+吉西他濱、及吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇。

子宮內膜癌組合療法

【0392】 用於治療子宮內膜癌之治療性治療包括手術、化學療法、放射療法、荷爾蒙療法、靶向療法、及免疫療法。在一些實施例中，治療性治療包括抗血管生成療法、哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR)抑制劑、治療罕見類型子宮癌之靶向療法。

【0393】 用於治療子宮內膜癌之治療劑包括卡鉑、太平洋紫杉醇、順鉑、阿黴素、異環磷醯胺、黃體素、阿那曲唑(Arimidex®)、來曲唑(Femara®)、及依西美坦(Aromasin®)、派姆單抗(Keytruda®)、樂伐替尼(Lenvima®)、多斯利單抗(Jemperli®)、及其組合。

前列腺癌組合療法

【0394】 用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、曲氟尿苷、替吡嘧啶（朗斯弗）、卡巴他賽、潑尼松、阿比特龍(Zytiga®)、多西紫杉醇、米托蒽醌、比卡魯胺、LHRH、氟他胺、ADT、薩必沙布林(Veru-111)、及其組合。在一些實施例中，用於治療前列腺癌之治療劑包括恩雜魯胺+亮丙瑞林、曲氟尿苷+替吡嘧啶（朗斯弗）、卡巴他賽+潑尼松、阿比特龍+潑尼松、多西紫杉醇+潑尼松、米托蒽醌+潑尼松、比卡魯胺+ LHRH、氟他胺+ LHRH、亮丙瑞林+氟他胺、及阿比特龍+潑尼松+ ADT。

額外例示性組合療法

【0395】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：PI3K抑制劑、Trop-2結合劑、CD47拮抗劑、SIRPα拮抗劑、FLT3R促效劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑、MCL1抑制劑、CCR8結

合劑、HPK1拮抗劑、DGKa抑制劑、CISH抑制劑、PARP-7抑制劑、Cbl-b抑制劑、KRAS抑制劑（例如，KRAS G12C、或G12D抑制劑）、KRAS降解劑、β-連環蛋白降解劑、helios降解劑、CD73抑制劑、腺苷受體拮抗劑、TIGIT拮抗劑、TREM1結合劑、TREM2結合劑、CD137促效劑、GITR結合劑、OX40結合劑、及CAR-T細胞療法。

【0396】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係與選自下列之一或多種治療劑一起投予：PI3Kd抑制劑（例如依地利司(idealisib)）、抗Trop-2抗體藥物接合物（例如薩西土珠單抗戈維特坎、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)）、抗CD47抗體或CD47阻斷劑（例如馬格羅單抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、來那普利單抗(IBI-188)、利佐帕單抗、TTI-621、TTI-622）、抗SIRPα抗體（例如GS-0189）、FLT3L-Fc融合蛋白（例如GS-3583）、抗PD-1抗體（派姆單抗、納武單抗、賽帕利單抗）、小分子PD-L1抑制劑（例如GS-4224）、抗PD-L1抗體（例如阿特珠單抗、阿維魯單抗）、小分子MCL1抑制劑（例如GS-9716）、小分子HPK1抑制劑（例如GS-6451）、HPK1降解劑（PROTAC；例如，ARV-766）、小分子DGKa抑制劑、小分子CD73抑制劑（例如，奎立克魯司他(AB680)）、抗CD73抗體（例如奧勒魯單抗）、雙重$A_{2a}$/$A_{2b}$腺苷受體拮抗劑（例如，艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)）、抗TIGIT抗體（例如，替瑞利尤單抗、維博利單抗、多伐尼單抗、AB308）、抗TREM1抗體（例如，PY159）、抗TREM2抗體（例如，PY314）、CD137促效劑（例如，AGEN-2373）、GITR/OX40結合劑（例如，AGEN-1223）、及CAR-T細胞療法（例如，西卡思羅、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)、替薩金魯）。

【0397】 在一些實施例中，本文提供之化合物係與選自依地利司、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-

4224、GS-9716、GS-6451、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐尼單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、西卡思羅、及布萊奧妥之一或多種治療劑一起投予。

## IX. 化合物製備

【0398】 在一些實施例中，本揭露提供可用於製備本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽的程序及中間物。

【0399】 本文所揭示之化合物可藉由所屬技術領域中已知的任何手段純化，包括層析手段，包括但不限於高效液相層析法(HPLC)、製備型薄層層析法、快速管柱層析法、及離子交換層析法。可使用任何合適的固定相，包括但不限於正相及逆相以及離子樹脂。在一些實施例中，所揭示之化合物係經由矽膠及/或氧化鋁層析法純化。

【0400】 在用於製備本文所提供之化合物的任何程序期間，可能必需且/或所欲的是保護任何所關注分子上的敏感性或反應性基團。此可藉由如標準工作中所述之習知保護基而達成，諸如T.W.Greene and P.G.M.Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 4th ed., Wiley, New York 2006。保護基可在便利的後續階段使用自所屬技術領域已知之方法移除。

【0401】 現在將參照本文中之一般性製備的說明性合成方案及隨後的具體實例來描述可用於實施例之方法中的例示性化學實體。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下），以產出所欲產物。替代地，可能需要或希望採用合適的基團代替最終所欲取代基，該合適的基團可透過反應方案帶有並適當地用所欲取代基置

換。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，以下方案中所示之轉換可以與特定側接基團之官能性相容的任何順序執行。

【0402】 本揭露之方法通常提供特定鏡像異構物或非鏡像異構物作為所欲產物，儘管並非在所有情況下皆已判定鏡像異構物或非鏡像異構物之立體化學。當未判定鏡像異構物或非鏡像異構物中之特定立體中心的立體化學時，將化合物繪示為不在該特定立體中心顯示任何立體化學，即使化合物可係實質上鏡像異構或非鏡像異構純的。

【0403】 本文所揭示之化合物可自市售試劑使用本文所述之合成方法及反應方案製備，或使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他試劑及習知方法製備。例如，本揭露之化合物的代表性合成係描述於以下方案、及隨後的具體實例中。

## 實例

### I. 縮寫

【0404】 在描述實驗細節中使用某些縮寫及頭字語。雖然所屬技術領域中具有通常知識者會理解這些中的大多數者，表1含有許多這些縮寫及頭字語之清單。

**表1.縮寫及頭字語之清單**

| 縮寫 | 意義 |
|---|---|
| ℃ | 攝氏度 |
| µg 或 ug | 微克 |
| µL 或 uL | 微升 |
| µm 或 um | 微米 |
| µmol 或 umol | 微莫耳 |
| aq | 水溶液 |

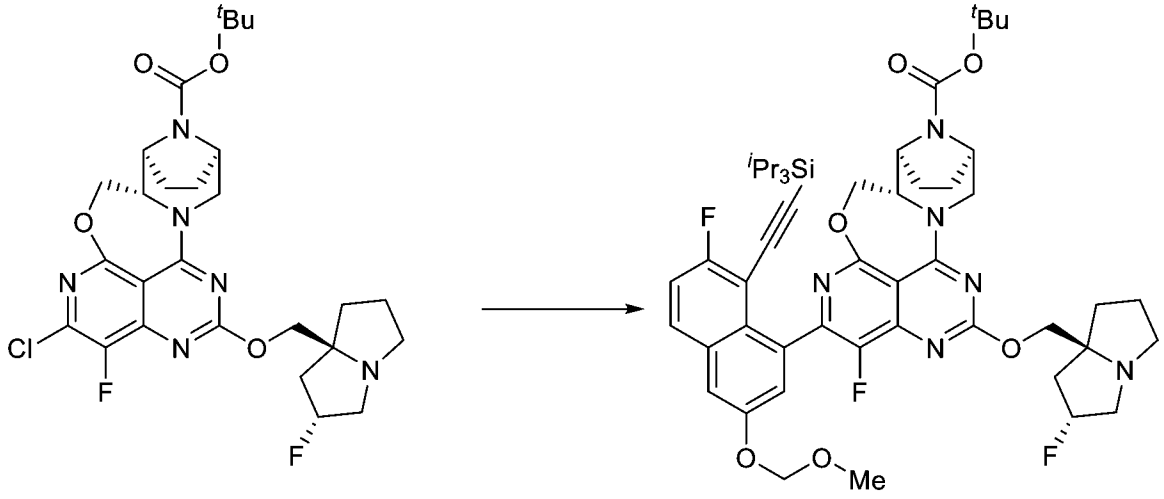
| | |
|---|---|
| Boc | 三級丁氧基羰基 |
| br s | 廣泛單峰 |
| Cbz | 苄氧羰基 |
| d | 雙重峰 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| dd | 雙雙重峰 |
| ddd | 雙雙二重峰 |
| ddt | 雙雙三重峰 |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙基胺 |
| DMAP | 4-二甲基胺基吡啶 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMP | 戴斯馬丁高碘烷 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| dt | 雙三重峰 |
| Et | 乙基 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| g | 公克 |
| h | 小時 |
| HATU | 六氟磷酸鹽氮雜苯并三唑四甲基脲 |
| HPLC | 高效液相層析法 |
| Hz | 赫茲 |
| $^{i}$Pr | 異丙基 |
| J | 偶合常數 |
| KHMDS | 雙(三甲基矽基)醯胺鉀 |
| KOAc | 乙酸鉀 |
| LAH | 鋁氫化鋰 |
| LCMS | 液相層析質譜法 |
| LDA | 二異丙基醯胺鋰(lithium diisopropylamide) |
| LiHMDS | 雙(三甲基矽基)醯胺鋰 |
| m | 多重峰 |
| M | 莫耳濃度 |
| Me | 甲基 |

| | |
|---|---|
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| mg | 毫克 |
| MHz | 百萬赫 |
| min | 分鐘 |
| mL | 毫升 |
| mm | 毫米 |
| mmol | 毫莫耳 |
| MOMO 或 OMOM | 甲氧基甲氧基 |
| NaOMe | 甲氧化鈉 |
| *n*-BuLi | 正丁基鋰 |
| NMR | 核磁共振 |
| OSEM | 2-(三甲基矽基)乙氧基甲氧基 |
| OTf | 三氟甲烷磺酸酯 |
| Piv | 三甲基乙醯基 |
| qd | 四雙重峰 |
| rt | 室溫 |
| s | 單峰 |
| t | 三重峰 |
| TBAF | 四丁基氟化銨 |
| TBS | 三級丁基二甲基矽基 |
| TBSCl | 三級丁基二甲基氯矽烷 |
| $^{t}$Bu | 三級丁基 |
| td | 三雙重峰 |
| TES | 三乙基矽烷 |
| $TF_2O$ 或 $Tf_2O$ | 三氟甲烷磺酸酐 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TIPS | 三異丙基矽基 |
| TMS | 三甲基矽基 |
| tt | 三重三重峰 |
| v/v | 體積/體積 |

| | |
|---|---|
| wt | 重量 |
| δ | 參考殘留非氘化溶劑峰的百萬分點 |

## II. 中間物

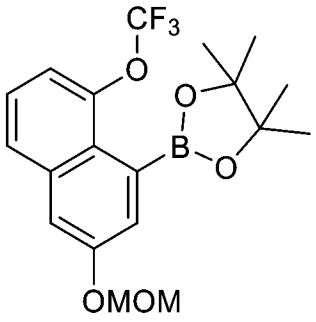
**中間物2-1：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**17-9** **2-1**

【0405】 將**中間物17-9** (50.0 mg, 86.4 μmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據WO 2021/041671製備）(66.4 mg, 130 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (9.5 mg, 13 μmol)、碳酸銫(141 mg, 432 μmol)、水(0.4 mL)、與1,4-二噁烷(1.0 mL)之劇烈攪拌混合物加熱至115℃。在90 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在C18逆相矽膠上純化（20%至87%乙腈於水中）以給出**中間物2-1**。LCMS: 929.5。

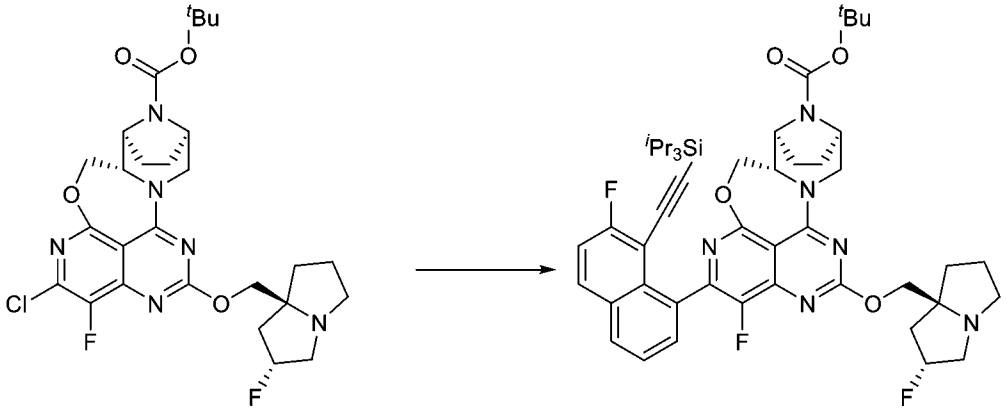
**中間物3-1：2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**



**3-1**

【0406】　中間物**3-1**係以類似於中間物**5-6**之方式，使用1-溴-3-(三氟甲氧基)苯而非4-溴-2-氯-1-氟苯合成。LCMS: 367.4 $[M-CH3O]^+$。

**中間物4-1：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**

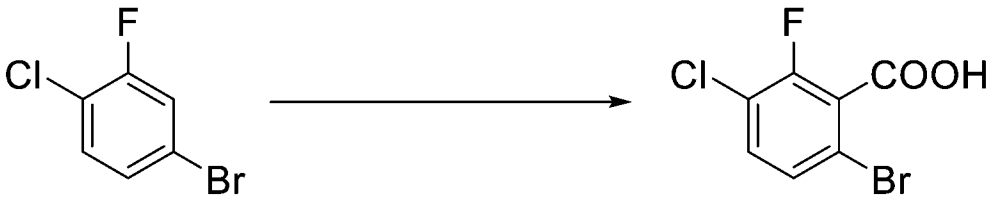


**17-9**　　**4-1**

【0407】　將中間物**17-9** (50.0 mg, 86.4 μmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據WO 2021/041671製備）(58.6 mg, 130 μmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基

-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(12.6 mg, 17.3 μmol)、磷酸鉀水溶液(1.5 M, 288 μL, 432 μmol)、與四氫呋喃(0.5 mL)之劇烈攪拌混合物加熱至70℃。在80 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物在C18逆相矽膠上純化（20%至87%乙腈於水中）以給出**中間物4-1**。LCMS: 869.4。

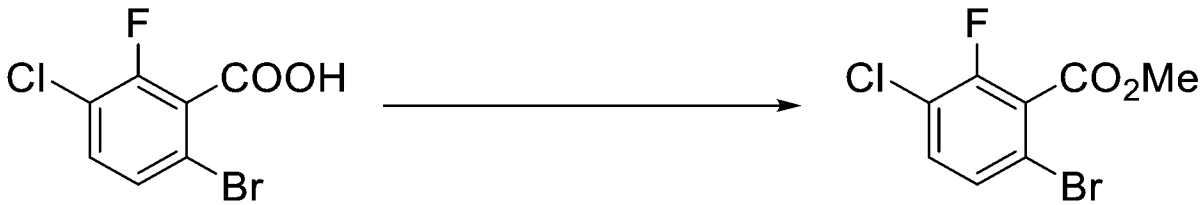
**中間物5-1：6-溴-3-氯-2-氟苯甲酸**




**5-1**

【0408】 在-78℃下向4-溴-2-氯-1-氟苯(10 g, 47.746 mmol)於THF (140 mL)中之攪拌溶液添加LDA（2M於THF中，28.65 mL，57.296 mmol）並在相同溫度下攪拌45 min。將反應混合物在-78℃下用$CO_2$氣體吹掃30 min。將所得混合物在1小時內溫熱至室溫。在完成反應後，將反應混合物用2M aq.HCl (30 mL)淬熄並用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以產生**中間物5-1**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 14.44 (br s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H)。

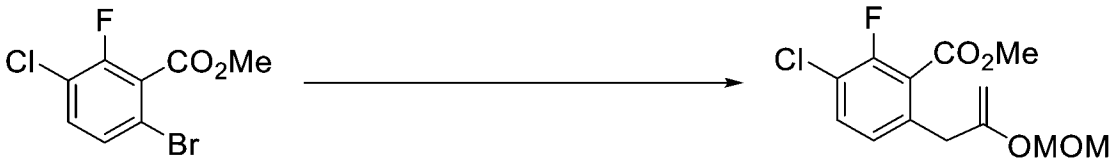
**中間物5-2：甲基6-溴-3-氯-2-氟苯甲酸酯**




**5-1** **5-2**

【0409】　在室溫下向**中間物5-1** (8 g, 31.564 mmol)於甲苯(200 mL)及MeOH (58.4 mL)中之攪拌溶液添加TMS重氮甲烷(23.67 mL, 47.346 mmol)。將所得混合物在環境溫度下攪拌2h。在完成反應後，將反應質量用乙酸(1.44 mL, 25.251 mmol)淬熄並用乙酸乙酯(2 × 90 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物。將粗材料進行以8%至10%乙酸乙酯於石油醚中洗提之矽膠（100至200網目）管柱層析法以產生**中間物5-2**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.73 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

**中間物5-3：甲基3-氯-2-氟-6-(2-(甲氧基甲氧基)烯丙基)苯甲酸酯**




**5-2**　　**5-3**

【0410】　在-40℃下向**中間物5-2** (5 g, 18.693 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液添加*i*-PrMgCl•LiCl（1.3 M於THF中，14.8 mL，19.254 mmol）並攪拌45 min。在-40℃下添加CuCN•2LiCl (0.93 mL, 0.935 mmol)及2-MOMO氯丙烯(2.5 mL, 20.562 mmol)。將所得混合物溫熱至0℃並攪拌1.5h。在完成反應後，將反應質量用小心添加之飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬熄，隨後依序添加氨水溶液(50 mL)、二乙醚(75 mL)、乙酸乙酯(25 mL)。將所得混合物通過矽藻土過濾。將有機層用鹽水(25 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗材料，將其藉由以12%乙酸乙酯於石油醚中洗提之矽膠（100至200網目）管柱層析法純化以產生**中間物5-3**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)。

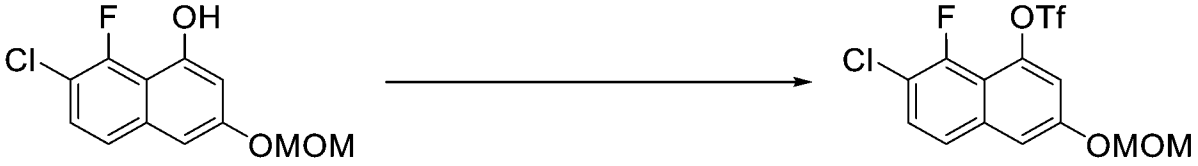
**中間物5-4：7-氯-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇**




**5-3** **5-4**

【0411】 將甲基**中間物5-3** (2.5 g, 8.659 mmol)於2-Me-THF (25 mL)中之溶液在攪拌下在70℃下加熱，並將雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1.0 M於THF中，21.6 mL，21.648 mmol）以相同溫度添加。將所得混合物在70℃下攪拌45 min。在完成反應後，將反應質量用檸檬酸(4.12 g, 21.647 mmol)淬熄，依序添加二乙醚(50 mL)及水(25 mL)。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製物。將所獲得之粗材料藉由以15%乙酸乙酯於石油醚中洗提之矽膠（100至200網目）管柱層析法純化以產生**中間物5-4**。LCMS: 257.2。

**中間物5-5：7-氯-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯**




**5-4** **5-5**

【0412】 在0℃下向**中間物5-4** (1.6 g, 6.233 mmol)於2-Me-THF (44.8 mL)中之溶液添加二(三甲基矽基)醯胺鈉（2 M於THF中，3.42 mL，6.857 mmol）並攪拌10 min。在0℃下添加N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(2.45 g, 6.857 mmol)並在相同溫度下攪拌1h。在完成反應後，將反應質量用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬熄並依序添加二乙醚(75 mL)及乙酸乙酯(25 mL)。將合併之

有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物5-5**。LCMS: 387.1 $[M-H]^-$。

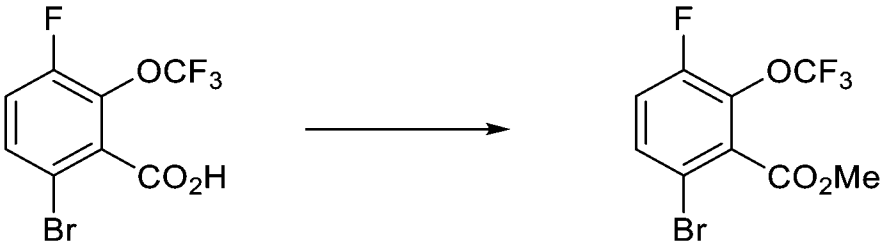
**中間物5-6：2-(7-氯-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**5-5** **5-6**

【0413】 向**中間物5-5** (2.42 g, 6.233 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (2.37 g, 9.349 mmol)及乙酸鉀(3.05 g, 31.165 mmol)。將反應混合物用氬氣除氣10 min。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (456 mg, 0.623 mmol)，並將所得混合物在攪拌下加熱至100℃達1.5h。在反應完成後，將反應質量通過矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮以得到粗材料。將粗材料藉由以10至12%乙酸乙酯於石油醚中洗提之矽膠（100至200網目）管柱層析法純化以產生**中間物5-6**。LCMS: 367.3。

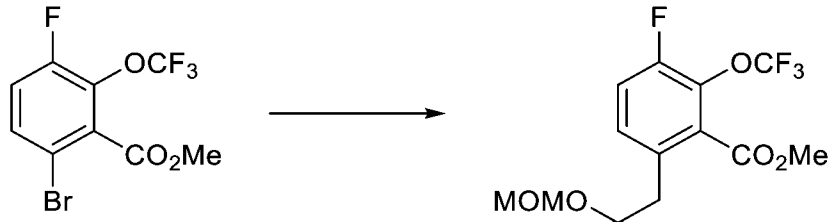
**中間物7-1：甲基6-溴-3-氟-2-(三氟甲氧基)苯甲酸酯**




**7-1**

【0414】 在室溫下將(三甲基矽基)重氮甲烷溶液（2.0 M於二乙基醚中，6.19 mL，12.4 mmol）在10 min內經由注射泵添加至6-溴-3-氟-2-(三氟甲氧基)苯甲酸(2.50 g, 8.25 mmol)、甲醇(30 mL)、與甲苯(70 mL)之劇烈攪拌混合物。在30 min後，將乙酸(378 μL, 6.60 mmol)經由注射器緩慢添加，並將所得混合物在減壓下濃縮以給出**中間物7-1**。$^1$H NMR (400 MHz，丙酮-$d_6$) δ 7.85 (dd, $J$ = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J$ = 10.0, 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

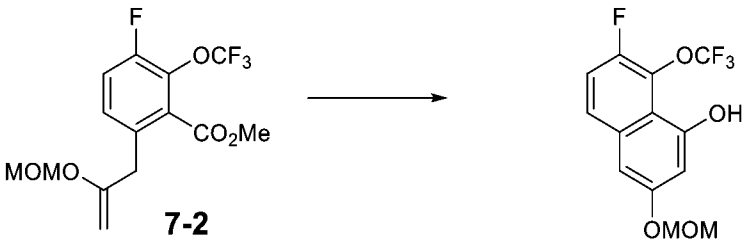
**中間物7-2：甲基3-氟-6-(2-(甲氧基甲氧基)烯丙基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸酯**




**7-1** **7-2**

【0415】 在-40℃下將異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.3 M於四氫呋喃中，6.50 mL，8.45 mmol）在5 min內經由注射泵添加至**中間物7-1** (2.55 g, 8.05 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)中之攪拌溶液。在35 min後，將氰化銅(I)二(氯化鋰)複合物溶液（1.0 M於四氫呋喃中，403 μL，400 μmol）經由注射器添加。在2 min後，將3-氯-2-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯(1.15 mL, 8.86 mmol)在1 min內經由注射器添加，並將所得混合物在120 min內溫熱至10℃。依序添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)、氨水溶液(28% wt, 15 mL)、二乙醚(100 mL)、及乙酸乙酯(25 mL)。將有機層用水(2 × 75 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至7%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物7-2**。LCMS: 339.1。

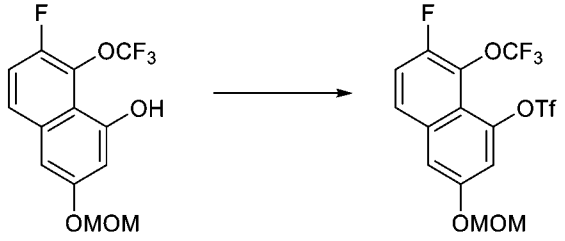
**中間物7-3：7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-醇**




**7-2** **7-3**

【0416】 在70℃下將**中間物7-2** (2.37 g, 7.01 mmol)於2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之溶液在60 min內經由注射泵添加至雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，17.5 mL，18 mmol）與2-甲基四氫呋喃(110 mL)之劇烈攪拌混合物。在130 min後，將所得混合物冷卻至室溫，經由注射器添加乙酸(1.20 mL, 21.0 mmol)，並將所得混合物在減壓下濃縮。依序添加甲醇(50 mL)及乙酸(4.01 mL, 70.1 mmol)。在20 min後，將所得混合物在減壓下濃縮，並依序添加二乙醚(200 mL)、乙酸乙酯(25 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)。將有機層用水(150 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至15%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物7-3**。LCMS: 307.1。

**中間物7-4：7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯**

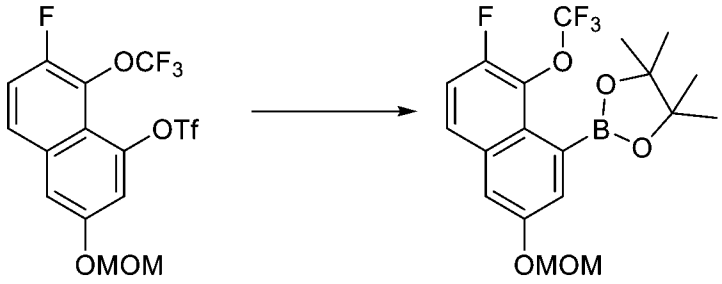



**7-3** **7-4**

【0417】 在0℃下將雙(三甲基矽基)醯胺鈉溶液（1.0 M於四氫呋喃中，6.33 mL，6.33 mmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物7-3** (1.76 g, 5.75 mmol)於2-甲基四氫呋喃(15 mL)中之攪拌溶液。在5 min後，添加*N*-苯基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺) (2.26 g, 6.33 mmol)。在40 min後，依序添加二乙醚

(200 mL)、乙酸乙酯(25 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)。將有機層依序用水(200 mL)及水與飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物(4:1 v:v, 200 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物7-4**。LCMS: 439.0。

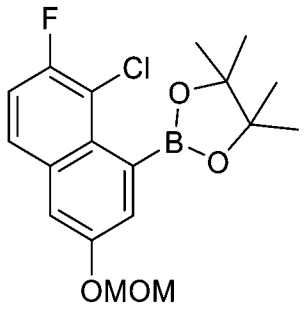
**中間物7-5：2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**7-4** **7-5**

【0418】 將**中間物7-4** (2.52 g, 5.75 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.19 g, 8.63 mmol)、乙酸鉀(2.82 g, 28.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (421 mg, 575 μmol)、與1,4-二噁烷(12 mL)之劇烈攪拌混合物加熱至100℃。在90 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土過濾。將濾餅用乙酸乙酯(60 mL)萃取，且將合併之濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物7-5**。LCMS: 417.1。

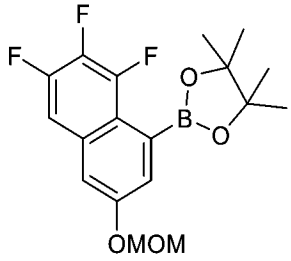
**中間物8-1：2-(8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**8-1**

【0419】 **中間物8-1**係以類似於**中間物5-6**之方式，使用6-溴-2-氯-3-氟苯甲酸而非**中間物5-1**合成。LCMS: 367.3。

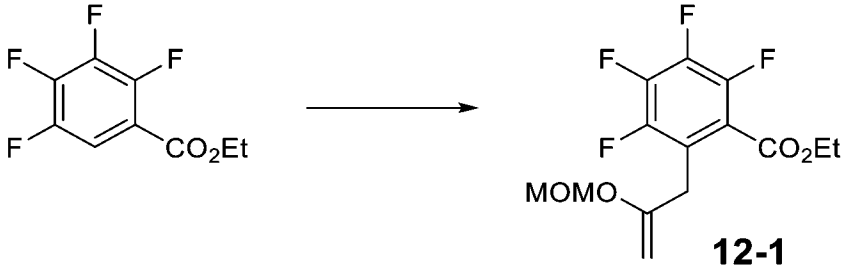
**中間物11-1：4,4,5,5-四甲基-2-(6,7,8-三氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**11-1**

【0420】 **中間物11-1**係以類似於**中間物7-5**之方式，使用6-溴-2,3,4-三氟-苯甲酸而非6-溴-3-氟-2-(三氟甲氧基)苯甲酸合成。LCMS: 369.1。

**中間物12-1：乙基2,3,4,5-四氟-6-(2-(甲氧基甲氧基)烯丙基)苯甲酸酯**

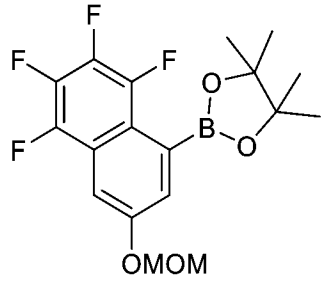



**12-1**

【0421】 在-40℃下將2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.0 M於四氫呋喃/甲苯中，6.88 mL，6.9 mmol）在10 min內經由注射泵添

加至乙基2,3,4,5-四氟苯甲酸酯(1.00 mL, 6.26 mmol)於四氫呋喃(3.5 mL)中之劇烈攪拌溶液，並將所得混合物溫熱至-20℃。在103 min後，將氰化銅(I)二(氯化鋰)複合物溶液（1.0 M於四氫呋喃中，313 µL，310 µmol）經由注射器添加。在1 min後，將3-氯-2-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯(895 µL, 6.88 mmol)在1 min內經由注射器添加，並將所得混合物在95 min內溫熱至10℃。將所得混合物溫熱至室溫。在60 min後，依序添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)、氨水溶液(28% wt, 10 mL)、二乙醚(200 mL)、及乙酸乙酯(25 mL)。將有機層用水(2 × 150 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至5%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物12-1**。LCMS: 323.1。

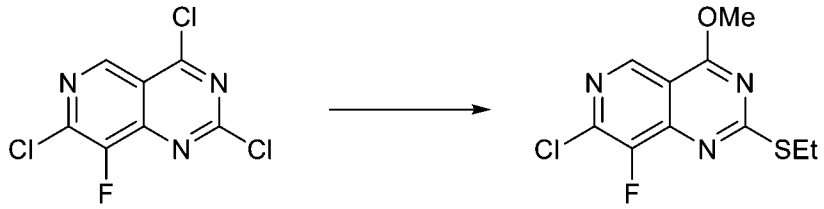
**中間物12-2：4,4,5,5-四甲基-2-(5,6,7,8-四氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**12-2**

【0422】　**中間物12-2**係以類似於**中間物7-5**之方式，使用**中間物12-1**而非**中間物7-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，丙酮-$d_6$) δ 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 12H)。

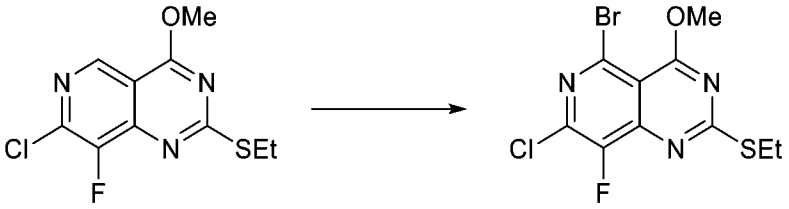
**中間物13-1：7-氯-2-(乙硫基)-8-氟-4-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶**



13-1

【0423】 在-20℃下將甲氧化鈉溶液（25% wt於甲醇中，4.54 mL，20 mmol）在15 min內經由注射泵添加至2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(5.01 g, 19.8 mmol)於2-甲基四氫呋喃(70 mL)中之劇烈攪拌溶液。在11 min後，將乙硫醇(4.41 mL, 59.5 mmol)在1 min內經由注射器添加。在1 min後，將*N*,*N*-二異丙基乙胺(11.1 mL, 63.5 mmol)在2 min內經由注射器添加。在11 min後，將所得混合物溫熱至室溫。在20 min後，將所得混合物加熱至70℃。在22 h後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加檸檬酸(3.0 g)、二乙醚(200 mL)、及乙酸乙酯(25 mL)。將有機層用水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至11%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-1**。LCMS: 274.0。

**中間物13-2：5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟-4-甲氧基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶**

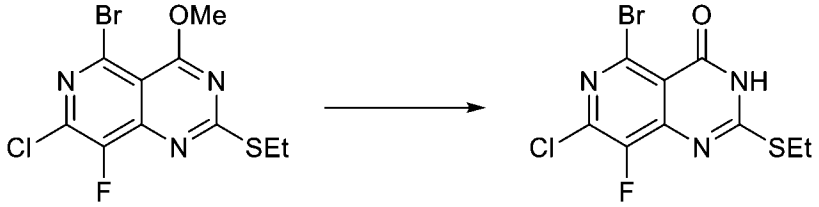


13-1 13-2

【0424】 在0℃下將2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.0 M於四氫呋喃中，14.4 mL，14 mmol）在20 min內經由注射泵添加至**中間物13-1** (1.00 g, 3.65 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。在60 min後，將1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(4.76 g, 14.6 mmol)於四氫呋喃(8.0 mL)中之溶液經由注射器添加。在120 min後，依序添加檸檬酸(5.0 g)、二乙醚(200

mL)、及乙酸乙酯(25 mL)。將有機層用水(2 × 150 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至5%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-2**。LCMS: 351.9。

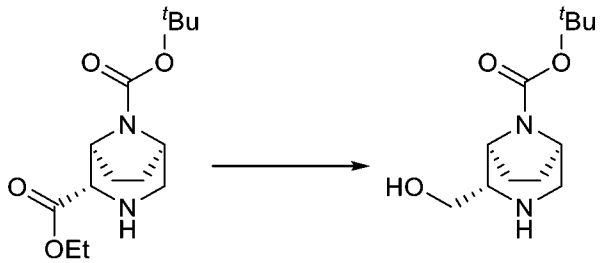
**中間物13-3：5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮**




**13-2** **13-3**

【0425】 在室溫下將碘化鈉(1.90 g, 12.7 mmol)添加至**中間物13-2** (895 mg, 2.54 mmol)於乙酸(12.0 mL)中之劇烈攪拌溶液，並將所得混合物加熱至80℃。在2.5 h後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加乙酸乙酯(100 mL)及硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M, 2.0 mL)。將有機層用水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物13-3**。LCMS: 337.9。

**中間物13-4：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**

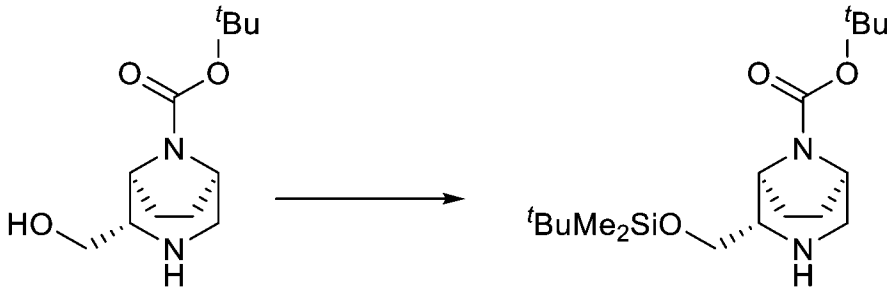



**13-4**

【0426】 在0℃下將鋁氫化鋰(818 mg, 21.6 mmol)添加至8-(三級丁基)2-乙基(1*S*,2*S*,5*R*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(3.07 g, 10.8 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之劇烈攪拌溶液。在60 min後，依序添加水(820 µL)、氫

氧化鈉水溶液(2.0 M, 1.53 mL)、水(1.74 mL)、及二氯甲烷(100 mL)。將所得懸浮液以無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物13-4**。LCMS: 243.2。

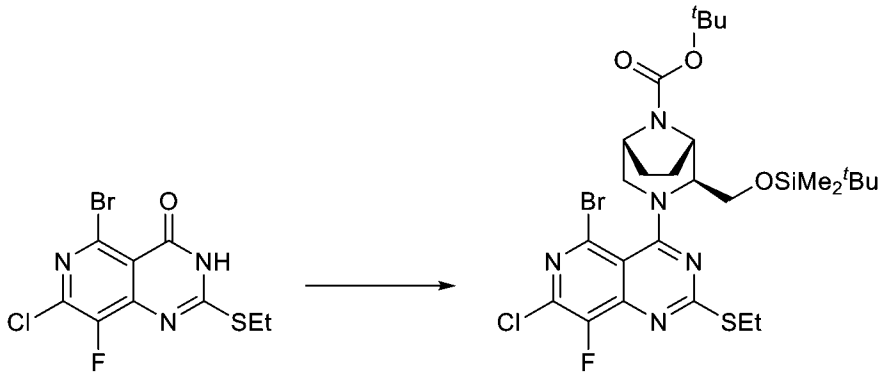
**中間物13-5：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**13-4** **13-5**

【0427】 在室溫下將三級丁基二甲基氯矽烷(2.44 g, 16.2 mmol)添加至**中間物13-4** (2.61 g, 10.8 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(132 mg, 1.08 mmol)、三乙胺(3.00 mL, 21.6 mmol)、與二氯甲烷(70 mL)之攪拌混合物。在15 h後，依序添加二乙醚(200 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(150 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至70%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-5**。LCMS: 357.2。

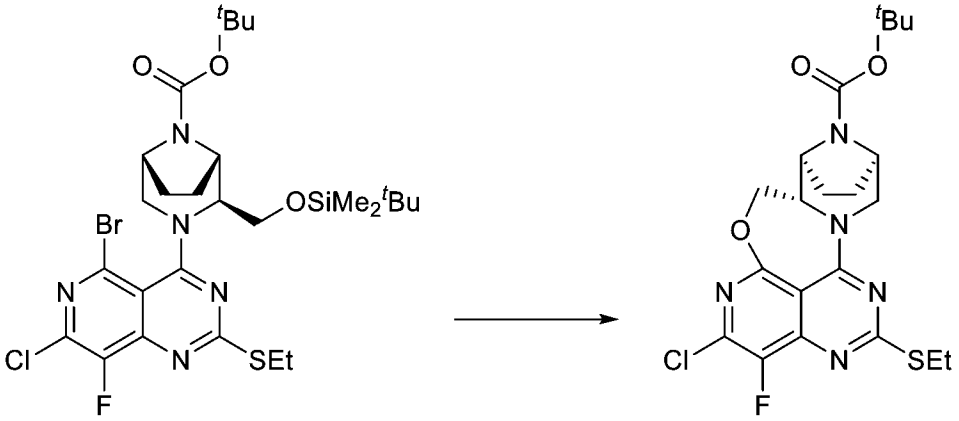
**中間物13-6：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



13-3　　13-6

【0428】　在室溫下將*N*,*N*-二異丙基乙胺(884 μL, 5.08 mmol)經由注射器添加至**中間物13-3** (839 mg, 2.48 mmol)與氧氯化磷(V) (10 mL)之混合物，並將所得混合物加熱至80℃。在10 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。添加二氯甲烷(20 mL)，將所得混合物冷卻至0℃，並依序添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.33 mL, 7.61 mmol)及**中間物13-5** (905 mg, 2.54 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液。在50 min後，依序添加檸檬酸(2.0 g)、二乙醚(100 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(2 × 75 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至13%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-6**。LCMS: 676.1。

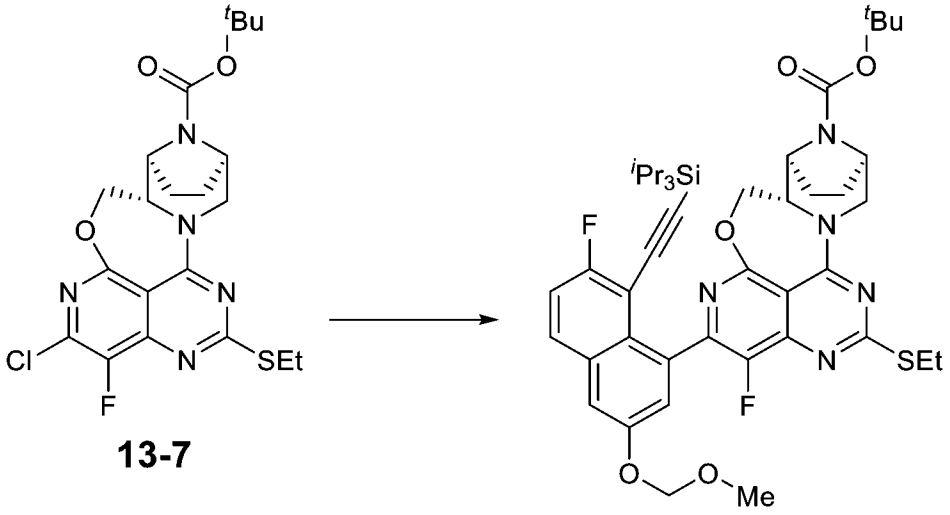
**中間物13-7：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



13-6　　13-7

【0429】 在0℃下將四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，8.18 mL，8.2 mmol）在2 min內經由注射器添加至**中間物13-6** (1.39 g, 2.05 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之攪拌溶液，並將所得混合物溫熱至室溫。在23 h後，依序添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)及二乙醚(400 mL)。將有機層用水(2 × 400 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至35%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-7**。LCMS: 482.1。

**中間物13-8：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**

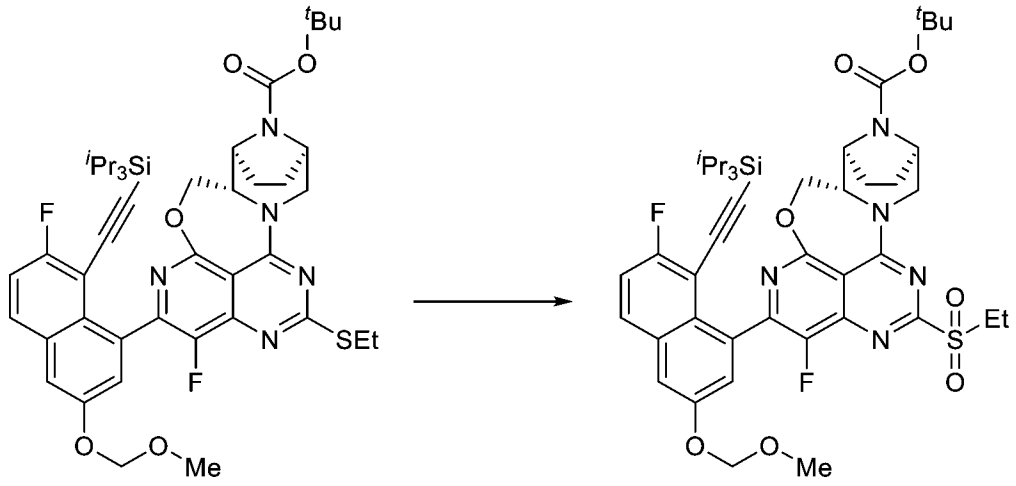



13-7 13-8

【0430】 將**中間物13-7** (722 mg, 1.50 mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據例如WO 2021/041671製備）(768 mg, 1.50 mmol)、磷酸鉀水溶液(1.5 M, 4.99 mL, 7.5 mmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(218 mg, 300 μmol)、與四氫呋喃(8.0 mL)之劇烈攪拌混合物加熱

至70℃。在105 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(60 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至45%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-8**。LCMS: 832.4。

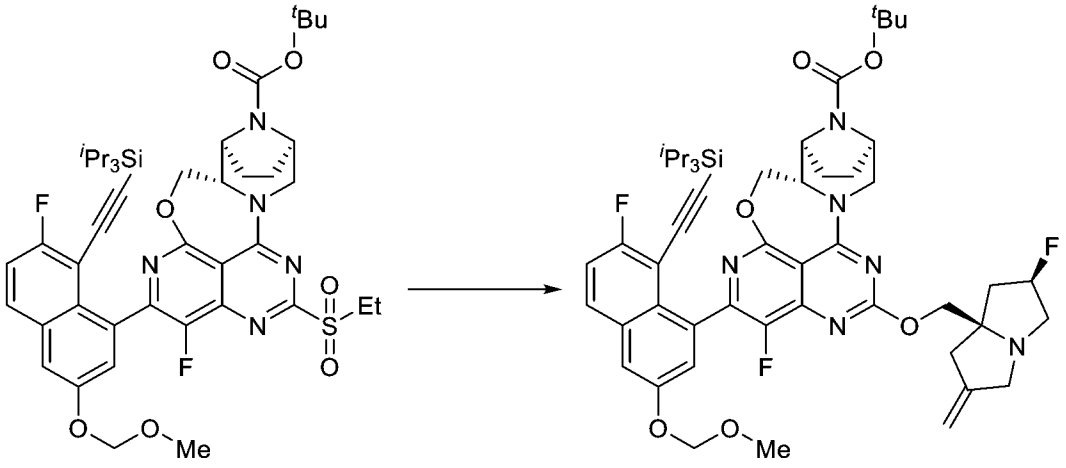
**中間物13-9：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**13-8** **13-9**

【0431】 在0℃下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt, 524 mg, 2.3 mmol)以二等份在5 min內添加至**中間物13-8** (884 mg, 1.06 mmol)於二氯甲烷(8.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。在25 min後，將所得混合物溫熱至室溫。在60 min後，依序添加二乙醚(100 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、及硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M, 8.0 mL)。將有機層依序用水(60 mL)、水與飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物(7:1 v:v, 80 mL)、及水(80 mL)洗滌；以無水硫酸鎂乾燥；過濾；並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至75%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物13-9**。LCMS: 864.4。

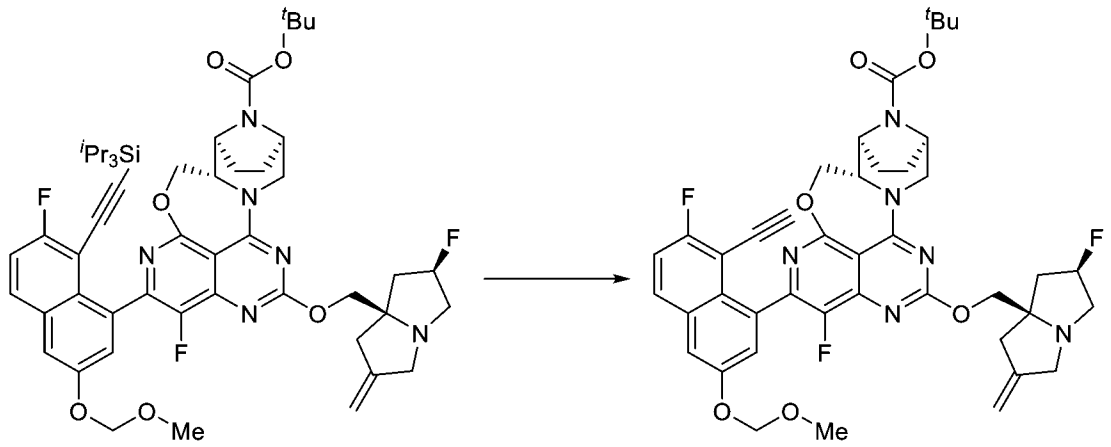
**中間物13-10**：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*R*)-2-氟-6-亞甲基四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



**13-9** **13-10**

【0432】 在室溫下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，46.3 µL，46 µmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物13-9** (20.0 mg, 23.1 µmol)、**中間物13-14** (7.9 mg, 46 µmol)、與四氫呋喃(0.5 mL)之攪拌混合物。在10 min後，依序添加二乙醚(40 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物13-10**。LCMS: 941.4。

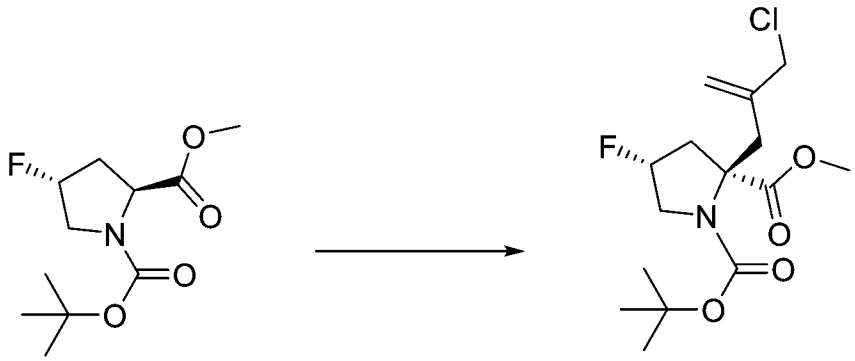
**中間物13-11**：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*R*)-2-氟-6-亞甲基四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



13-10　　13-11

【0433】　在室溫下將氟化銫(84.4 mg, 556 μmol)添加至**中間物13-10**(21.8 mg, 23.1 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，依序添加二乙醚(40 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物13-11**。LCMS: 785.3。

**中間物13-12：1-(三級丁基)2-甲基(2R,4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯啶-1,2-二羧酸酯**

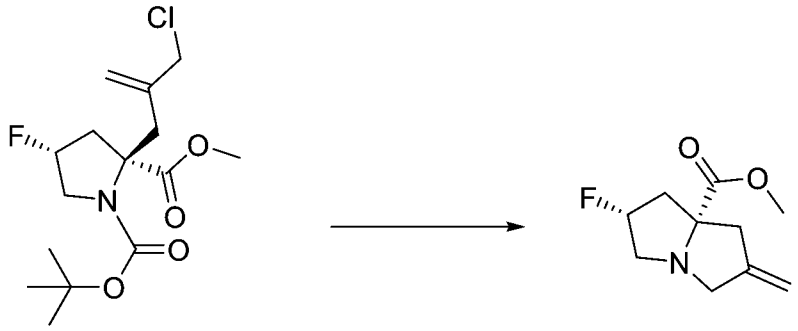


13-12

【0434】　在氮氣氣氛下將O1-三級丁基O2-甲基(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二羧酸酯(25 g, 100 mmol)及3-氯-2-氯甲基-1-丙烯(17 mL, 160 mmol)溶解於在烤箱乾燥燒瓶中之四氫呋喃(100 mL)中。將溶液冷卻至-78℃，並將雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 M於四氫呋喃中，120 mL，120 mmol）在20分鐘內經由注

射器逐滴添加。允許所得溶液緩慢溫熱至室溫並攪拌額外72小時。將溶液之pH用2N鹽酸調整至2。添加鹽水(100 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0%至50%）以提供**中間物13-12**。LCMS $[M+Na]^+$: 358.2。

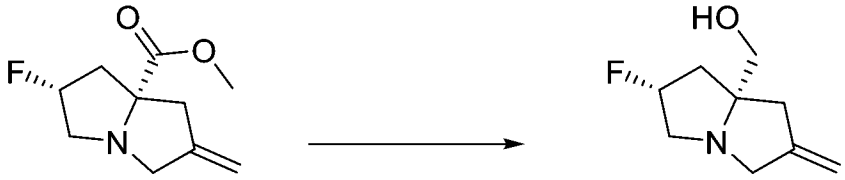
**中間物13-13：甲基(2R,7aR)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-羧酸酯**



**13-12** **13-13**

【0435】 向倒入**中間物13-12** (22 g, 66 mmol)之燒瓶添加氯化氫（4 M於1,4-二噁烷中，90 mL，361 mmol），並將所得溶液在室溫下攪拌2 h。將溶液在真空中濃縮並溶解至N,N-二甲基甲醯胺(330 mL)中。添加碘化鉀(1.1 g, 6.6 mmol)及碳酸鉀(27 g, 200 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌1h。添加鹽水(300 mL)並將pH用飽和碳酸鈉水溶液調整至10。將混合物用二氯甲烷(3 × 300 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用甲醇於二氯甲烷中之梯度（0至30%）以提供**中間物13-13**。LCMS: 200.2。

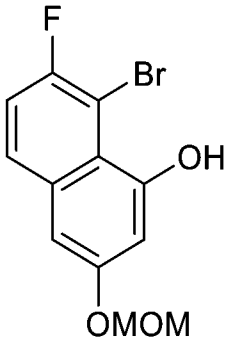
**中間物13-14：((2R,7aR)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇**



13-13　　13-14

【0436】　將**中間物13-13** (11 g, 54 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液在氮氣氣氛下冷卻至0℃，並將鋁氫化鋰（1 M於四氫呋喃中，108 mL，108 mmol）經由注射器逐滴添加。允許所得溶液溫熱至室溫，並攪拌過夜。將溶液用二乙醚(40 mL)稀釋並冷卻至0℃。逐滴添加水(4.1 mL)及隨後的氫氧化鈉（15%水溶液，4.1 mL）及額外的水(12.3 mL)。將混合物在室溫下劇烈攪拌15分鐘。添加硫酸鎂並將混合物劇烈攪拌額外15分鐘。將混合物過濾，用二乙醚沖洗，並在真空中濃縮以給出**中間物13-14**。LCMS: 172.2。

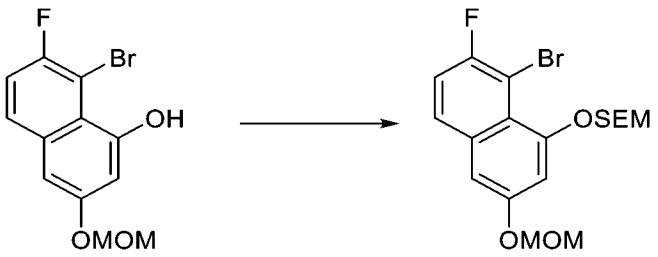
**中間物14-1：8-溴-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇**



**14-1**

【0437】　**中間物14-1**係以類似於**中間物5-6**之方式，使用2-溴-3-氟-6-碘苯甲酸而非**中間物5-1**合成。LCMS: 299.1 [M-H]-。

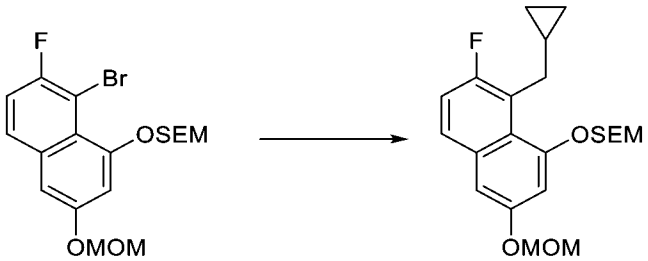
**中間物14-2：(2-(((8-溴-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷**




**14-1** **14-2**

【0438】 在0℃下將(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(586 µL, 3.31 mmol)在3 min內經由注射器添加至**中間物14-1** (949 mg, 3.15 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.10 mL, 6.30 mmol)、與二氯甲烷(3.5 mL)之劇烈攪拌混合物。在60 min後，依序添加二乙醚(100 ml)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至7%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物14-2**。LCMS: 431.1。

**中間物14-3：(2-(((8-(環丙基甲基)-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷**

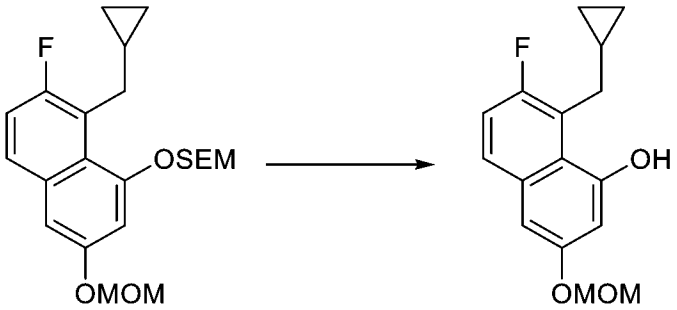



**14-2** **14-3**

【0439】 在-40℃下將異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.3 M於四氫呋喃中，297 µL，390 µmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物14-2** (111 mg, 257 µmol)於四氫呋喃(0.40 mL)中之攪拌溶液。在50 min後，將氰化銅(I)二(氯化鋰)複合物溶液（1.0 M於四氫呋喃中，12.9 µL，13 µmol）經由注射器添加。在1 min後，將(碘甲基)環丙烷(111 µL, 772 µmol)在1 min內經由注射器添加，並將所得混合物溫熱至室溫。在180 min後，依序添加飽和氯化銨

水溶液(2 mL)、氨水溶液(28% wt, 5 mL)、二乙醚(40 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(35 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物14-3**。$^1$H NMR (400 MHz，丙酮-$d_6$) δ 7.67 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 1.41 - 1.13 (m, 1H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.38 (dt, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 2H), 0.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。

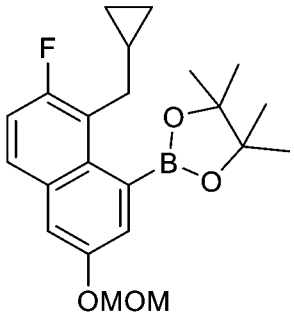
**中間物14-4：8-(環丙基甲基)-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇**




**14-3** **14-4**

【0440】 在室溫下將四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，2.58 mL，2.6 mmol）經由注射器添加至**中間物14-3** (105 mg, 258 μmol)與*N*-(2-胺乙基)乙醯胺(49.5 μL, 517 μmol)之攪拌混合物，並將所得混合物加熱至60 ℃。在60 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(60 mL)、檸檬酸(25 mg)、及飽和氯化銨水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至25%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物14-4**。LCMS: 275.1 [M-H]-。

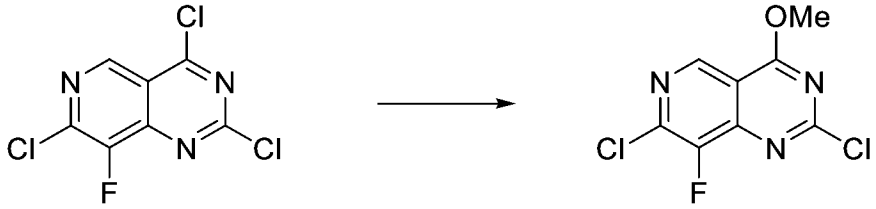
**中間物14-5：2-(8-(環丙基乙基)-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**14-5**

【0441】 **中間物14-5**係以類似於**中間物7-5**之方式，使用**中間物14-4**而非**中間物7-3**合成。LCMS: 387.2。

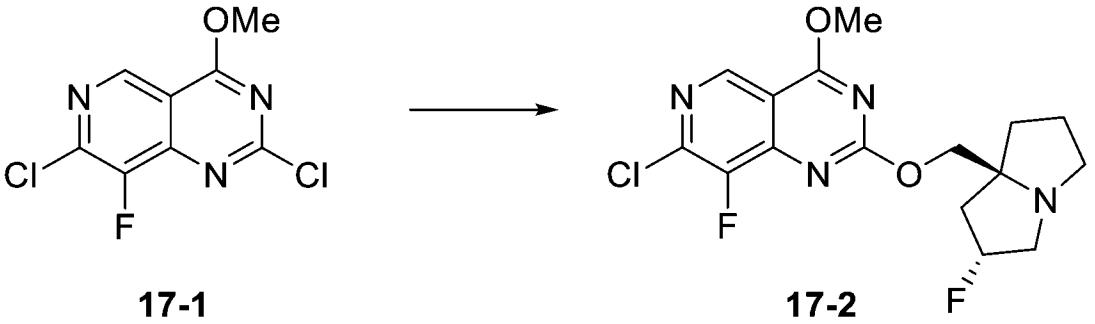
**中間物17-1：2,7-二氯-8-氟-4-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶**




**17-1**

【0442】 在-40℃下將NaOMe（3.51 g，25%於MeOH中）之溶液逐滴添加至2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.1 g, 16.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之溶液。將反應混合物在-40℃下攪拌0.5 h。添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)。將混合物用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並濃縮以給出**中間物17-1**。**LCMS: 248.1。**

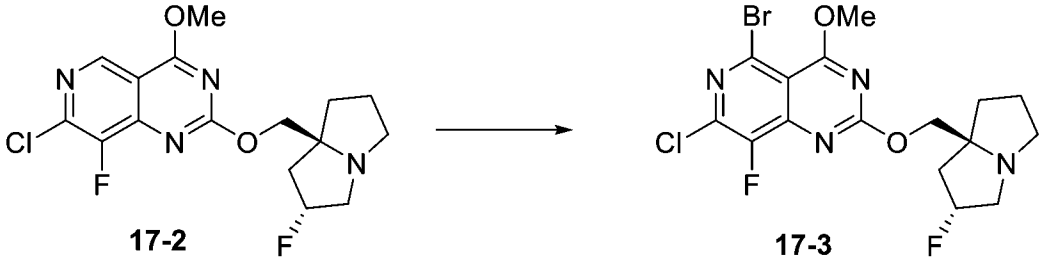
**中間物17-2：2,7-二氯-8-氟-4-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶**



17-1　　17-2

【0443】　在0 C下將雙(三甲基矽基)醯胺鈉（1.0 M於THF中，8.47 mL）逐滴添加至[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(1.35 g, 8.47 mmol)於2-甲基四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將所得溶液在0℃下攪拌10 min，之後在0℃下將其經由注射器轉移至**中間物17-1** (2.00 g, 8.06 mmol)於2-甲基四氫呋喃(20 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌20 min。添加$NH_4Cl$ (100 mL)之飽和水溶液。將混合物用二氯甲烷(3 × 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將所得粗產物在EtOAc中結晶以給出**中間物17-2**。**LCMS: 371.0**

**中間物17-3：5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶**

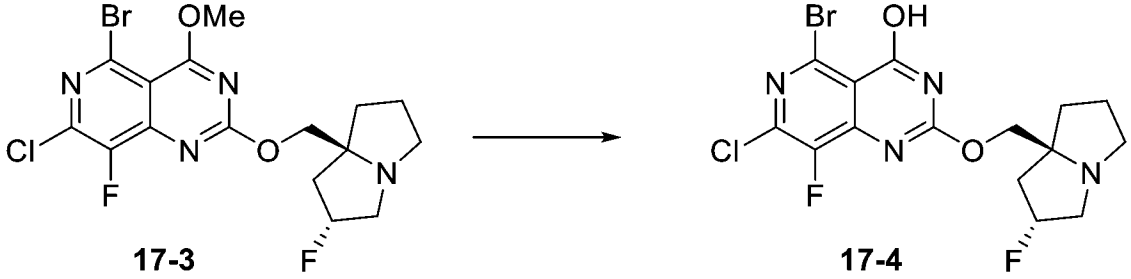


17-2　　17-3

【0444】　在0℃下將2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.0 M於THF/甲苯中，17.9 mL）逐滴添加至**中間物17-2** (1.66 g, 4.48 mmol)於2-甲基四氫呋喃(15 mL)中之溶液。將所得溶液在0℃下攪拌0.5 h，之後在0℃下逐滴添加1,2-二溴四氯乙烷(5.83 g, 17.9 mmol)之溶液。將所得溶液在0℃下攪拌20 min。添加飽和$NH_4Cl$水溶液(100 mL)以淬熄反應。將混合物用

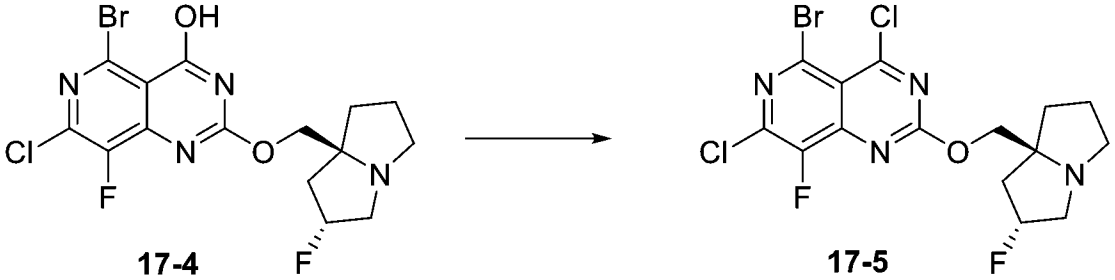
EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物17-3**。LCMS: 450.9。

**中間物17-4：5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-醇**



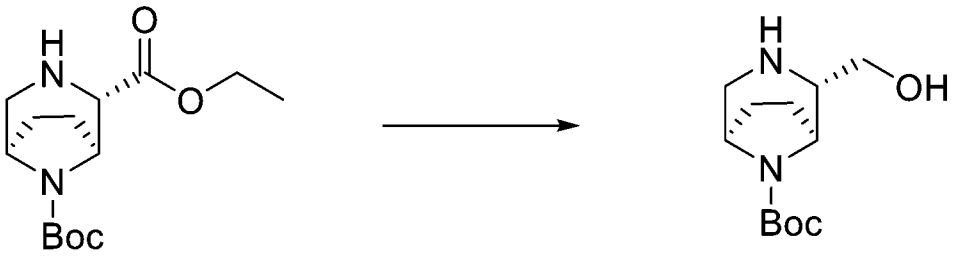

【0445】 將**中間物17-3** (1.58 g, 3.51 mmol)及碘化鈉(2.63 g, 17.6 mmol)於乙酸(15 mL)中之懸浮液在70℃下攪拌2 h（LCMS對照），之後將反應混合物冷卻至rt。添加硫代硫酸鈉之飽和水溶液(50 mL)。將所得混合物用二氯甲烷(2 × 150 mL)萃取。將合併之有機相以$MgSO_4$乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物17-4**。LCMS: 434.9。

**中間物17-5：5-溴-4,7-二氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶**



【0446】 在rt下將DIPEA (0.72 mL, 4.13 mmol)逐滴添加至**中間物17-4** (600 mg, 1.38 mmol)於氯化磷醯(8 mL)中之溶液並將反應混合物在70℃下攪拌10 min，之後將其冷卻至rt。將混合物在真空中濃縮以給出**中間物17-5**之粗產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS: 454.9。

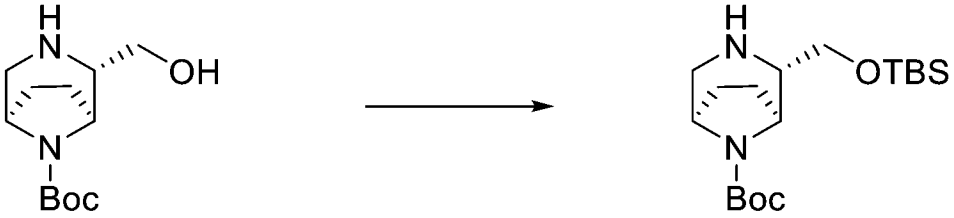
**中間物17-6：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**17-6**

【0447】 在0℃下將鋁氫化鋰（1.0 M於THF中，2.64 mL）逐滴添加至8-(三級丁基)2-乙基(1S,2S,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯於無水THF中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌2 h，之後將其用2 M NaOH溶液(250 mL)淬熄。將混合物用DCM (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮以給出**中間物17-6**。LCMS: 243.2。

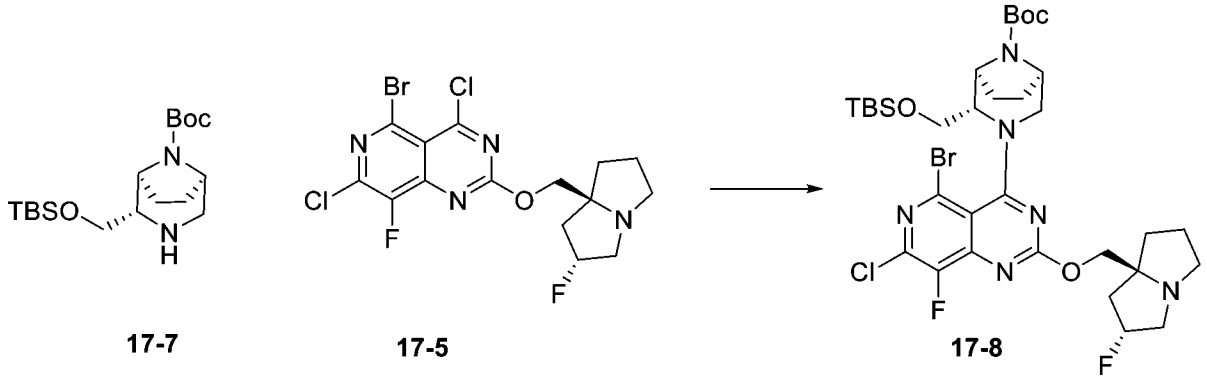
**中間物17-7：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**17-6** **17-7**

【0448】 在rt下將三乙胺(0.185 mL, 1.28 mmol)逐滴添加至**中間物17-6** (155 mg, 0.640 mmol)與TBSCl (115 mg, 0.763 mmol)於DCM中之混合物。將反應混合物在rt下攪拌12 h，之後在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物17-7**。LCMS: 357.3。

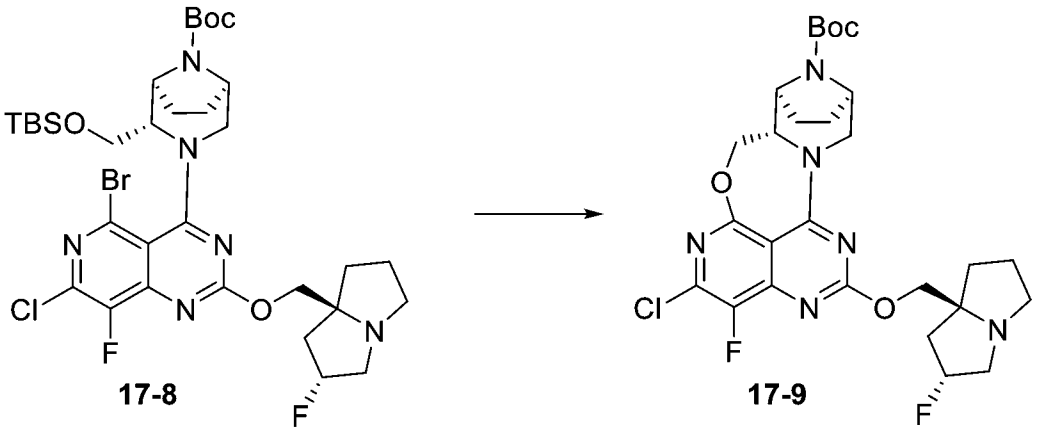
**中間物17-8：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




17-7　　17-5　　17-8

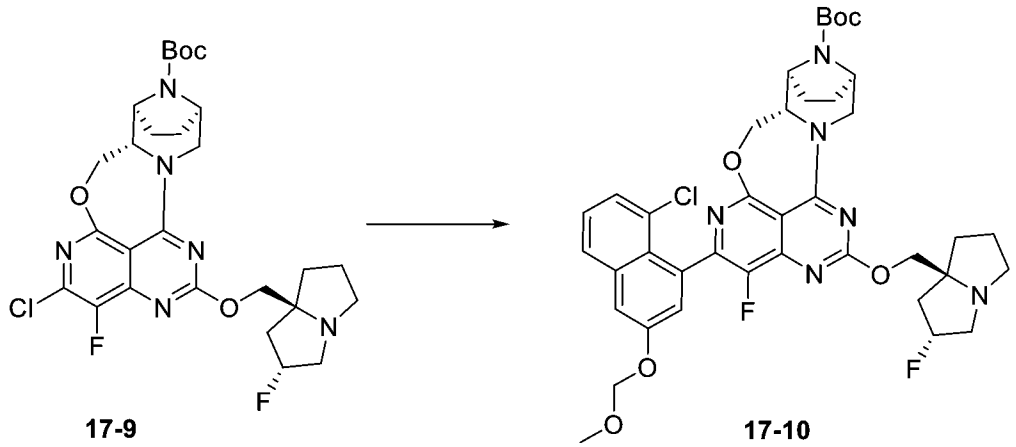
【0449】 在0℃下將DIPEA (1.8 mL, 10.3 mmol)逐滴添加至**中間物17-5** (600 mg, 1.32 mmol)及中間物17-7 (471 mg, 1.32 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液，並將反應混合物在0℃下攪拌10 min。將反應混合物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物17-8**。LCMS: 775.0。

**中間物17-9：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0450】 在0℃下將TBAF（1.0 M於THF中，3.62 mL）逐滴添加至**中間物17-8** (700 mg, 0.904 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。將反應混合物溫熱至rt並攪拌12 h。將$NH_4Cl$ (50 mL)之飽和水溶液添加至混合物。將其用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（50%至100% EtOAc於己烷中）以給出**中間物17-9**。LCMS: 579.0。

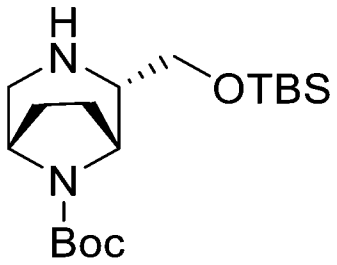
**中間物17-10：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0451】 在-78℃下將n-BuLi（2.70 M於己烷中，0.051 mL）逐滴添加至1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(41.7 mg, 0.138 mmol)於2-甲基四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液。將所得溶液在-78℃下攪拌5 min，之後在-78℃下逐滴添加氯

化鋅（0.073 mL，1.9 M於2-甲基四氫呋喃中）之溶液。將混合物溫熱至rt並在rt下攪拌10 min。在rt下在$N_2$氣氛下將溶液轉移至含有**中間物17-9** (40 mg, 0.069 mmol)及鈀-四(三苯基膦) (8.0 mg, 0.0069 mmol)之反應小瓶。將反應混合物在90℃下攪拌90 min，之後將其冷卻至rt。添加$NH_4Cl$之飽和水溶液(20 mL)。將混合物用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物17-10**。LCMS: 765.0。

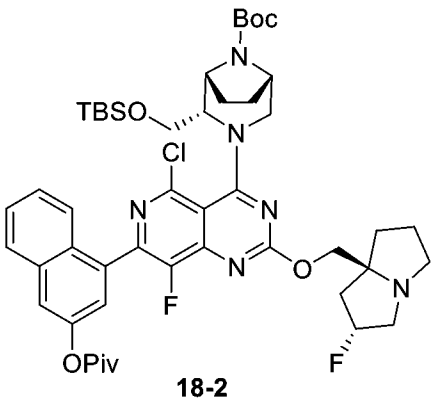
**中間物18-1：三級丁基(1R,2S,5S)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**18-1**

【0452】　**中間物18-1**係以類似於**中間物17-7**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1R,2S,5S)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯而非8-(三級丁基)2-乙基(1S,2S,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 357.3

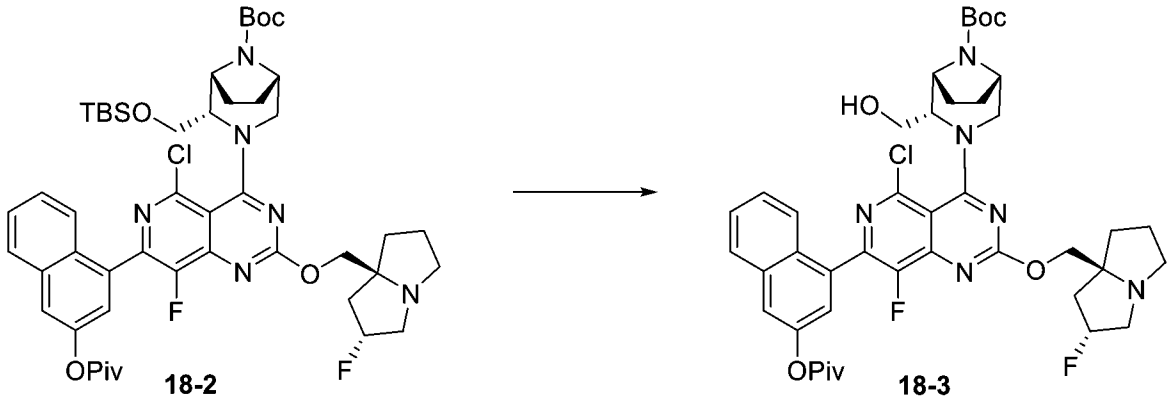
**中間物18-2：三級丁基(1R,2S,5S)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-(5-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




18-2

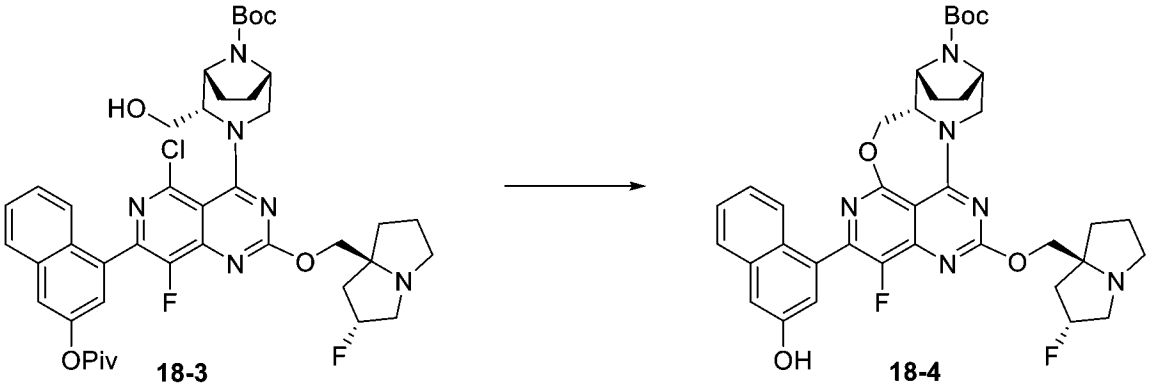
【0453】 **中間物18-2**係以類似於**中間物20-7**之方式，使用**中間物18-1**而非**中間物17-7**合成。LCMS: 921.3。

**中間物18-3：三級丁基(1R,2S,5S)-3-(5-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



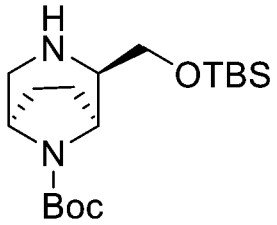

【0454】 在0℃下將TBAF（1.0 M於THF中，0.40 mL）添加至**中間物18-2** (50 mg, 0.054 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌2 h。添加$NH_4Cl$ (2 mL)之飽和水溶液。將混合物用EtOAc (2 × 5 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物18-3**。LCMS: 806.9。

**中間物18-4：三級丁基(5aS,6R,9S)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-羥基萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0455】 在rt下將氫化鈉(60%, 7.12 mg, 0.186 mmol)添加至**中間物18-3** (15.0 mg, 0.0186 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之溶液。將所得反應混合物在70℃下攪拌15 min，之後將其冷卻至rt。添加$NH_4Cl$之飽和水溶液(1 mL)以淬熄反應。將其用EtOAc (2 × 2 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮以給出**中間物18-4**。LCMS: 687.0。

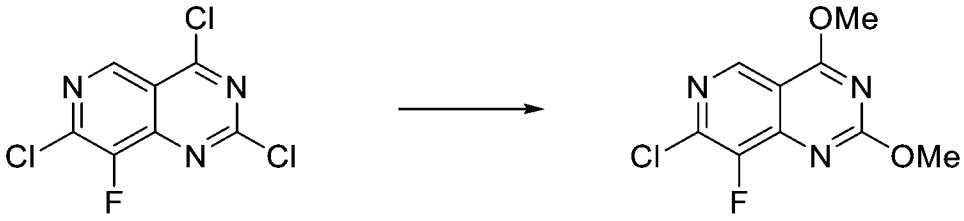
**中間物19-1：三級丁基(1S,2R,5R)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**19-1**

【0456】 **中間物19-1**係以類似於**中間物18-1**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1S,2R,5R)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯而非8-(三級丁基)2-乙基(1R,2S,5S)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 357.2。

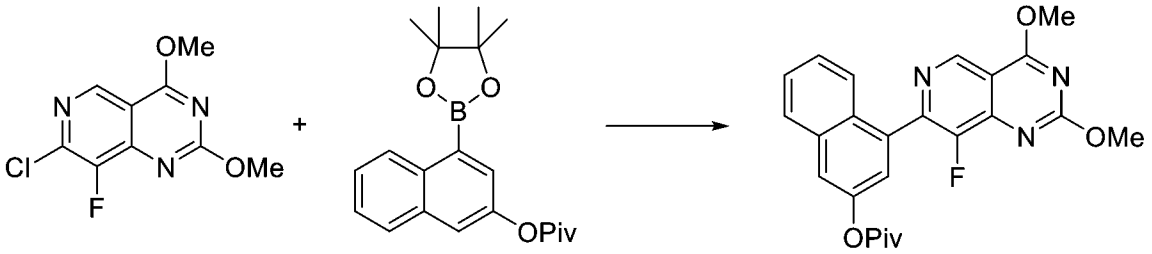
**中間物20-1：7-氯-8-氟-2,4-二甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶**



**20-1**

【0457】 在0℃下將NaOMe（1.50 g，25%於MeOH中）之溶液逐滴添加至2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(700 mg, 2.77 mmol)於2-甲基四氫呋喃(30 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌0.5 h。添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)。將混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並濃縮以給出**中間物20-1**。**LCMS: 244.3。**

**中間物20-2：4-(8-氟-2,4-二甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**

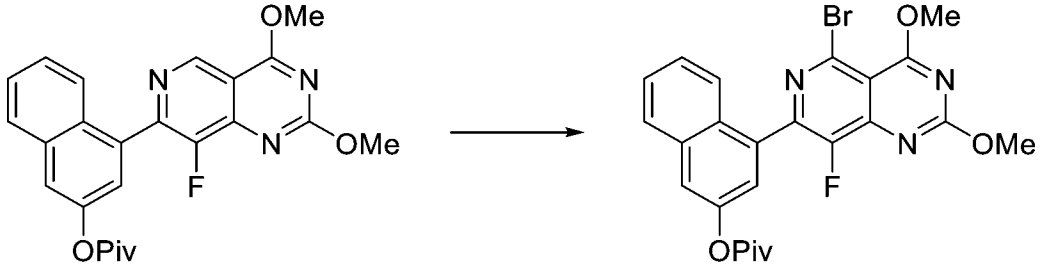


**20-1** **20-2**

【0458】 將[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2-萘基]2,2-二甲基丙酸酯(833 mg, 2.35 mmol)、**中間物20-1** (500 mg, 2.05 mmol)、碳酸鉀(567 mg, 4.10 mmol)、與鈀-四(三苯基膦) (237 mg, 0.205 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之反應混合物在90℃下在$N_2$氣氛下攪拌2 h。在冷卻至rt後，添加水(10 mL)並將混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管

柱層析法在矽膠上純化（0%至30% EtOAc於己烷中）以給出**中間物20-2**。LCMS: 436.4。

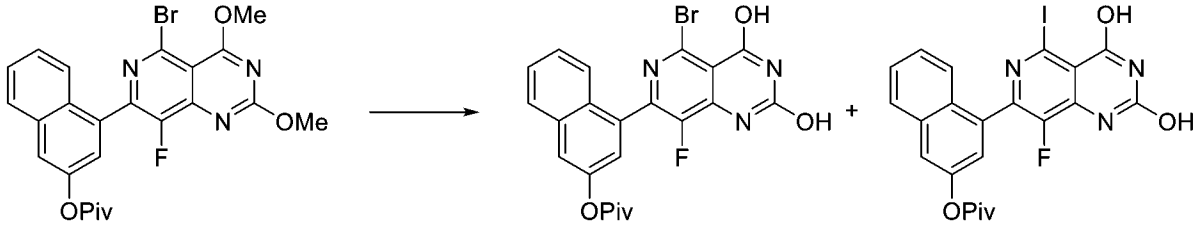
**中間物20-3：4-(5-溴-8-氟-2,4-二甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




**20-2** **20-3**

【0459】 **中間物20-3**係以類似於**中間物17-3**之方式，使用**中間物20-2**而非**中間物17-2**合成。**LCMS: 514.1, 516.2。**

**中間物20-4a及20-4b：4-(5-溴-8-氟-2,4-二羥基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯（中間物20-4a）及4-(8-氟-2,4-二羥基-5-碘吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯（中間物20-4b）**

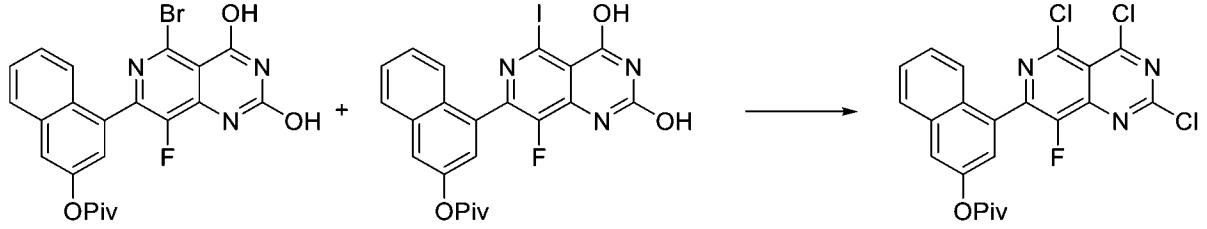



**20-3** **20-4a** **20-4b**

【0460】 將**中間物20-3** (80.0 mg, 0.156 mmol)與碘化鈉(117 mg, 0.778 mmol)於乙酸(2 mL)中之反應混合物在80℃下攪拌2 h，之後將其冷卻至rt。將揮發性組分在真空中蒸發。添加碳酸氫鈉之飽和水溶液(30 mL)。將混合物用EtOAc (2 × 30 mL)萃取並將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥。將溶劑蒸發給

出1:1之比例之**中間物20-4a**與**中間物20-4b**之混合物。LCMS：**中間物20-4a**為486.6及488.2；**中間物20-4b**為534.4。

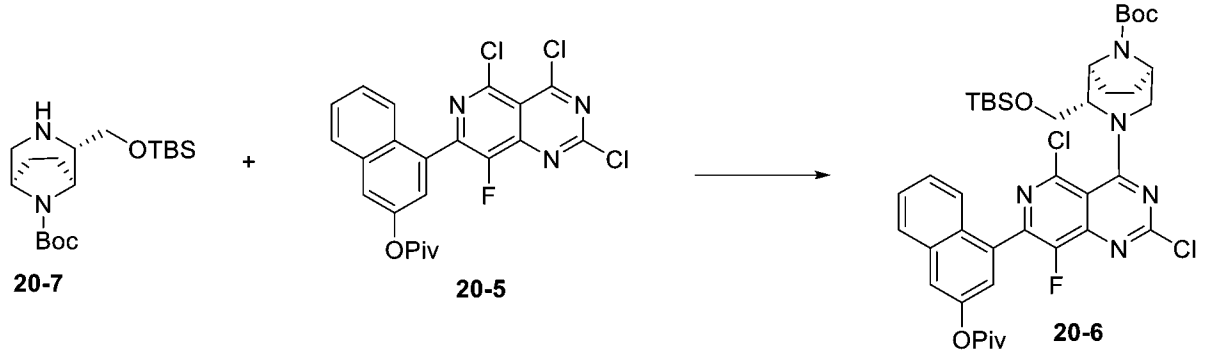
**中間物20-5：4-(2,4,5-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




**20-4a** **20-4b** **20-5**

【0461】 **中間物20-5**係以類似於**中間物17-5**之方式，使用**中間物20-4a**及**中間物20-4b**而非**中間物17-4**合成。**LCMS: 478.0, 480.0。**

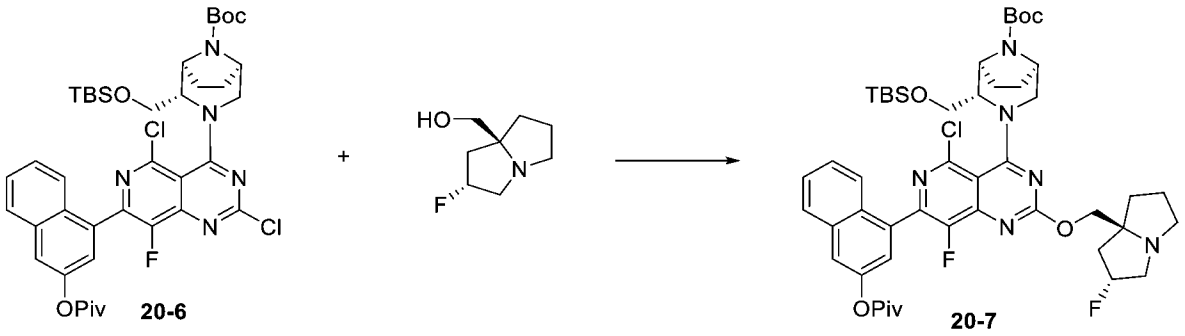
**中間物20-6：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-(2,5-二氯-8-氟-7-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**20-7** **20-5** **20-6**

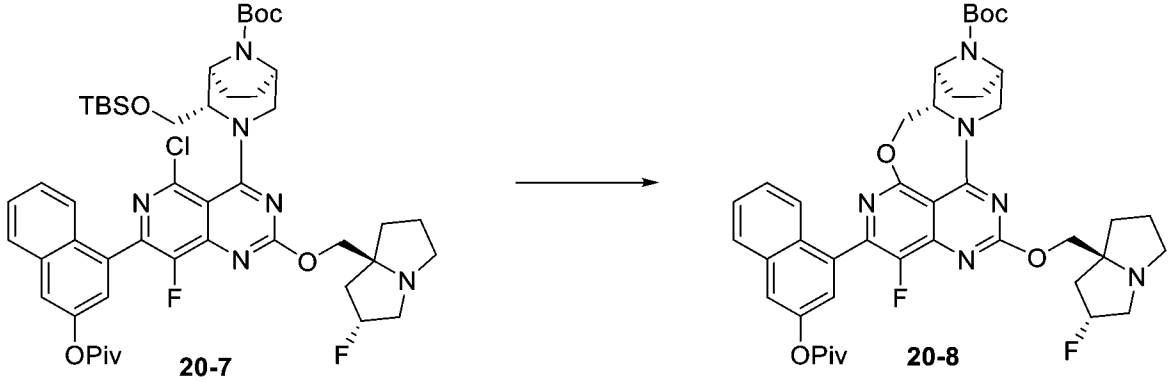
【0462】 **中間物20-6**係以類似於**中間物17-8**之方式，使用**中間物20-5**而非**中間物17-5**合成。**LCMS: 798.5。**

**中間物20-7：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-(5-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



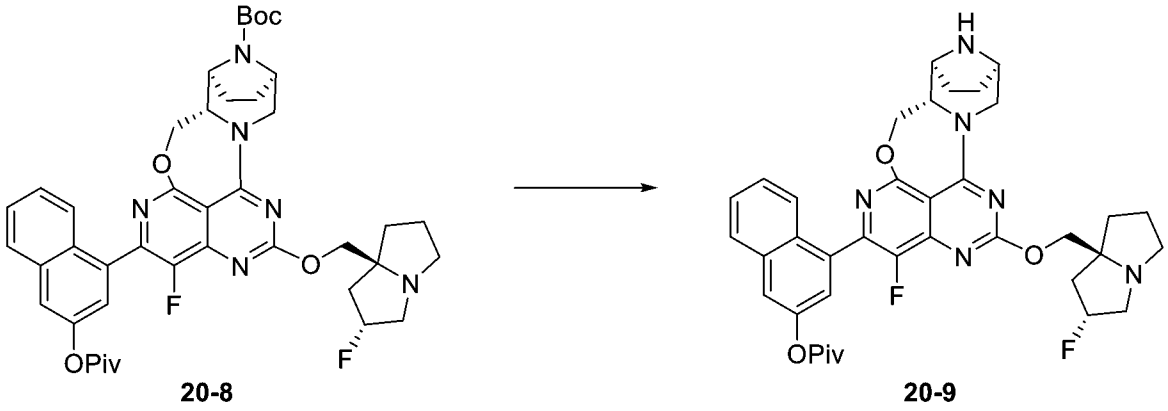

【0463】 中間物**20-7**係以類似於**中間物17-2**之方式，使用**中間物20-6**而非**中間物17-1**合成。**LCMS: 921.7**。

**中間物20-8：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0464】 中間物**20-8**係以類似於**中間物17-9**之方式，使用**中間物20-7**而非**中間物17-8**合成。**LCMS: 771.1**。

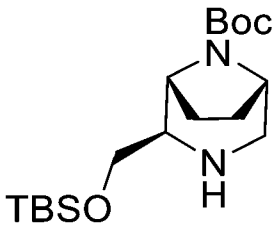
**中間物20-9：4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




**20-8** **20-9**

【0465】 在rt下將TFA逐滴添加至**中間物20-8** (25.0 mg, 0.0324 mmol)於二氯甲烷中之溶液。將混合物在rt下攪拌1 h。將揮發性組分在真空中蒸發以給出**中間物20-9**。LCMS: 671.1。

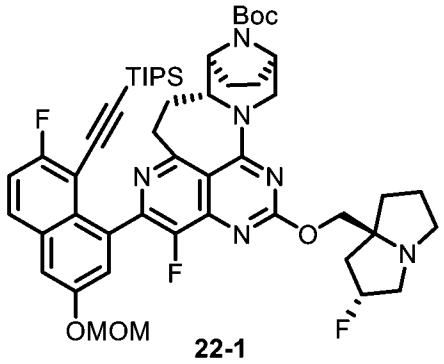
**中間物21-1：三級丁基(1R,2R,5S)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**21-1**

【0466】 **中間物21-1**係以類似於**中間物17-7**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1R,2R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯而非8-(三級丁基)2-乙基(1S,2S,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 357.3

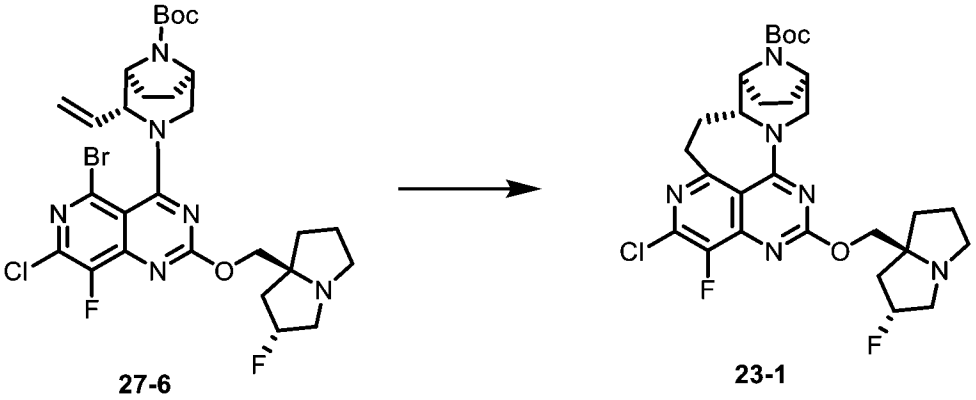
**中間物22-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




22-1

【0467】 中間物**22-1**係以類似於**中間物27-7**之方式，使用((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。LCMS: 927.2。

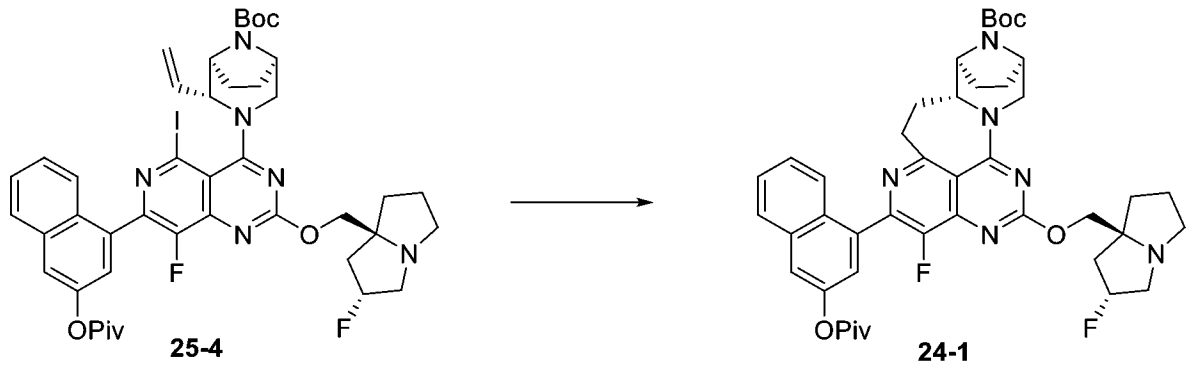
**中間物23-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




27-6 23-1

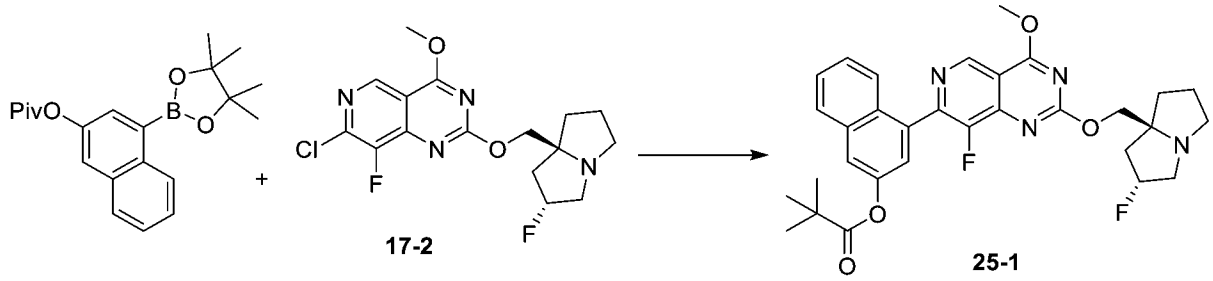
【0468】 中間物**23-1**係以類似於**中間物24-1**之方式，使用**中間物27-6**而非**中間物25-4**合成。LCMS: 577.2。

**中間物24-1：4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




【0469】 在rt下將9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於THF中，0.067 mL）之溶液添加至**中間物25-4** (10.0 mg, 0.0112 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液。將溶液在60℃下攪拌90 min，之後將其冷卻至rt。添加水(0.25 mL)並將混合物轉移至含有Pd(dppf)$Cl_2$及碳酸銫(10.9 mg, 0.0335 mmol)之反應小瓶。將所得混合物在90℃下攪拌30 min。將其冷卻至rt。添加水(2 mL)，並將混合物用EtOAc (2 × 2 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物24-1**。LCMS: 769.1。

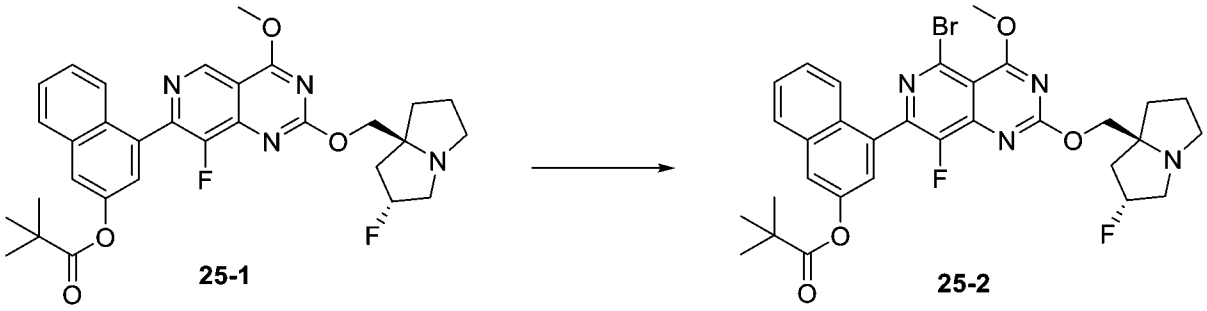
**中間物25-1：4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




【0470】 將[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2-萘基]2,2-二甲基丙酸酯(1.18 g, 3.33 mmol)、**中間物17-2** (1.08 g, 2.90 mmol)、Pd($PPh_3$)$_4$ (335 mg, 0.29 mmol)、與$K_2CO_3$ (802 mg, 5.80 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之反應混合物在90℃下在$N_2$氣氛下攪拌2 h。在冷卻至rt後，添加水並將混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌並

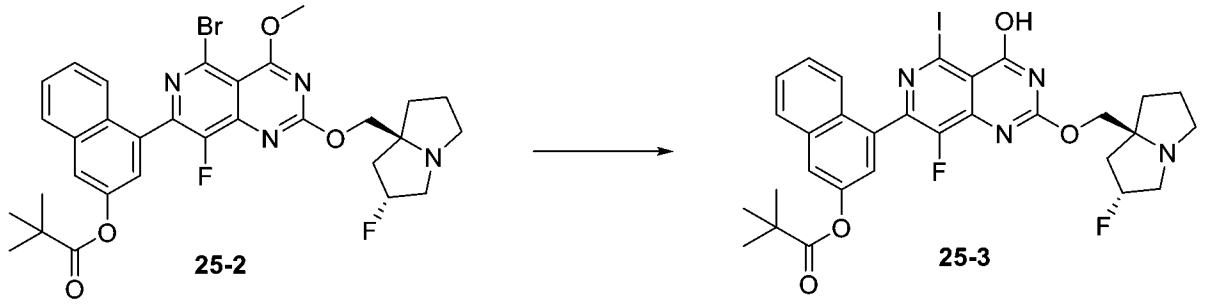
以$Na_2SO_4$乾燥。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至10% MeOH於二氯甲烷中）以給出**中間物25-1**。LCMS: 563.4。

**中間物25-2：4-(5-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**



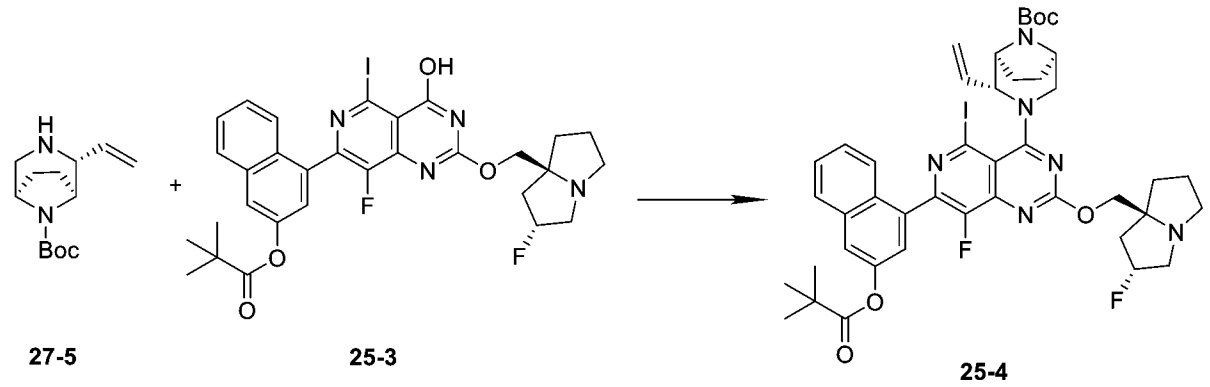

【0471】　**中間物25-1**係以類似於**中間物17-3**之方式，使用**中間物25-1**而非**中間物17-2**合成。LCMS: 641.1, 643.0。

**中間物25-3：4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-羥基-5-碘吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基三甲基乙酸酯**




【0472】　**中間物25-3**係以類似於**中間物17-4**之方式，使用**中間物25-2**而非**中間物17-3**合成。LCMS: 674.9。

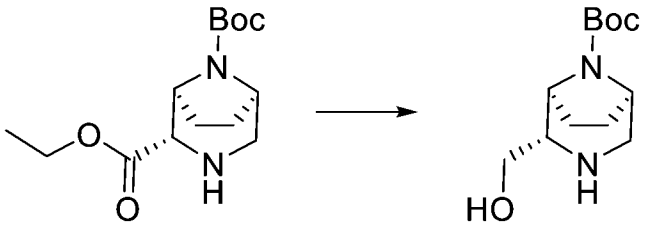
**中間物25-4：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-碘-7-(3-(三甲基乙醯基氧基)萘-1-基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



27-5　　25-3　　25-4

【0473】　在rt下將HATU (41.9 mg, 0.178 mmol)添加至**中間物25-3** (40.0 mg, 0.0593 mmol)與**中間物27-5** (21.2 mg, 0.0890 mmol)於MeCN中之反應混合物，隨後添加DIPEA (23.0 mg, 0.178 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌12 h，之後將其過濾。將濾液藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物25-4**。LCMS: 895.0。

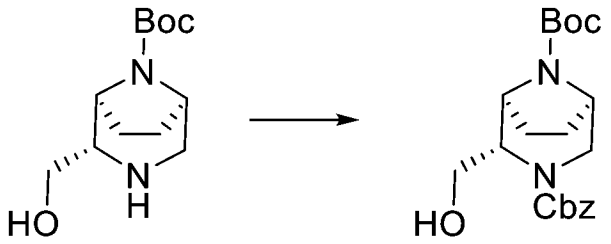
**中間物27-1：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**27-1**

【0474】　在0℃下將LAH（1.0 M於四氫呋喃中，20.0 mL，20.0 mmol）逐滴添加至8-(三級丁基)2-乙基(1R,2S,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(4.00 g, 14.1 mmol)於四氫呋喃(40.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，之後將其用固體十水硫酸鈉淬熄。將混合物過濾並在減壓下濃縮以給出粗製**中間物27-1**，其不經純化即用於下一步驟。LCMS: 243.0。

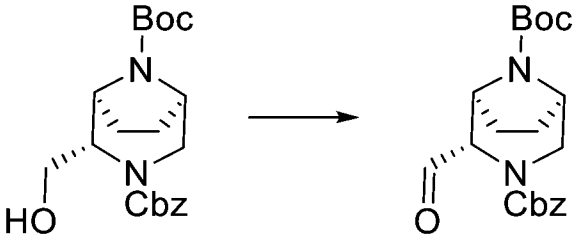
**中間物27-2：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**27-1** **27-2**

【0475】 向**中間物27-1** (1.50 g, 6.19 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)及水(15 mL)中之劇烈攪拌溶液一次性添加碳酸氫鈉(1.56 g, 18.6 mmol)，接著在0℃下將氯甲酸苄酯(1.32 mL, 9.28 mmol)緩慢添加至攪拌溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌12小時。將有機層與反應混合物分離。將水相用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物27-2**。LCMS: 376.8 $[M+H]^+$, 399.1 $[M+Na]^+$。

**中間物27-3：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**

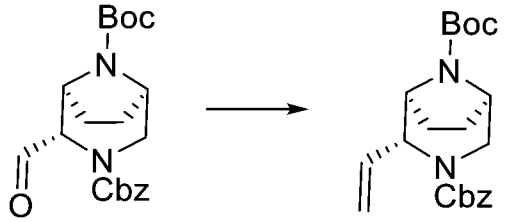



**27-2** **27-3**

【0476】 在室溫下向在氮氣下之**中間物27-2** (2.01 g, 5.30 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之劇烈攪拌溶液添加戴斯-馬丁高碘烷(2.49 g, 5.80 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，之後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)。將混

合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取，並將合併之有機相以硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物27-3**。LCMS: 375.0。

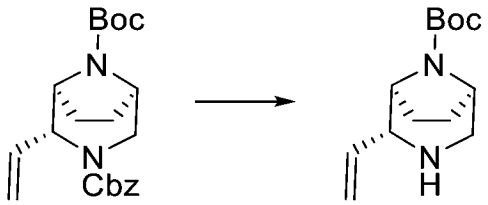
**中間物27-4：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2R,5R)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**27-3** **27-4**

【0477】 向在室溫下之溴化甲基三苯基鏻(4.99 g, 14.0 mmol)於四氫呋喃(22 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加KHMDS溶液（1.0 M於四氫呋喃中，14.0 mL，14.0 mmol）以提供溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時並冷卻至-78℃，屆時在20分鐘內逐滴添加**中間物27-3** (1.74 g, 4.65 mmol)於四氫呋喃(22 mL)中之溶液。允許所得溶液逐漸溫熱至室溫，並攪拌3小時。將混合物用甲醇(40 mL)淬熄並攪拌15 min。添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)並將混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至40%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物27-4**。LCMS: 395.1 $[M+Na]^+$。

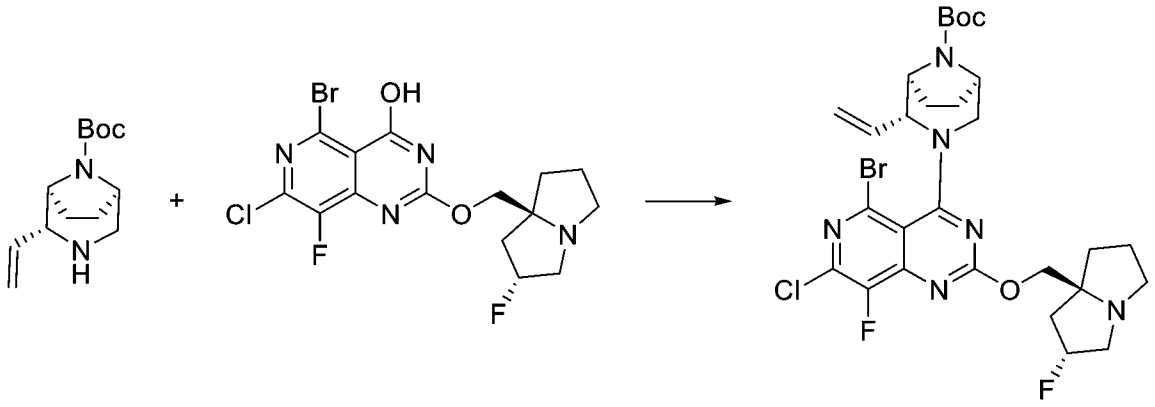
**中間物27-5：三級丁基(1S,2R,5R)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**27-4** **27-5**

【0478】 向乙酸鈀(II) (9.5 mg, 0.0426 mmol)於二氯甲烷(5.3 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加三乙基矽烷(0.27 mL, 1.70 mmol)，隨後添加三乙胺(0.12 μL, 0.851 μmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘，之後逐滴添加**中間物27-4** (317 mg, 0.851 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌90小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋。將有機層分離，並將水層用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至100%乙酸乙酯於己烷中，接著0%至20%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物27-5**。LCMS: 238.9。

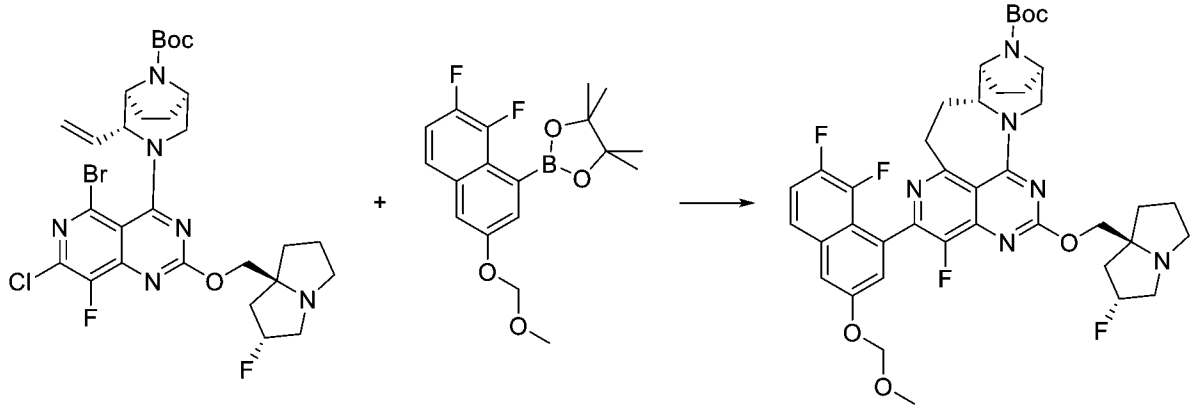
**中間物27-6：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**27-5** **17-4** **27-6**

【0479】 在室溫下向**中間物17-4** (371.0 mg, 0.851 mmol)於氯化磷醯(4.93 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.45 mL, 2.55 mmol)，並將反應混合物在55℃下攪拌5 min，之後將其冷卻至rt。將混合物在減壓下濃縮。在0℃下向殘餘物及**中間物27-5** (203 mg, 0.851 mmol)於二氯甲烷(6.4 mL)中之溶液逐滴添加DIPEA (1.80 mL, 10.3 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌10 min，之後將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物27-6**。LCMS: 656.9。

**中間物27-7：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

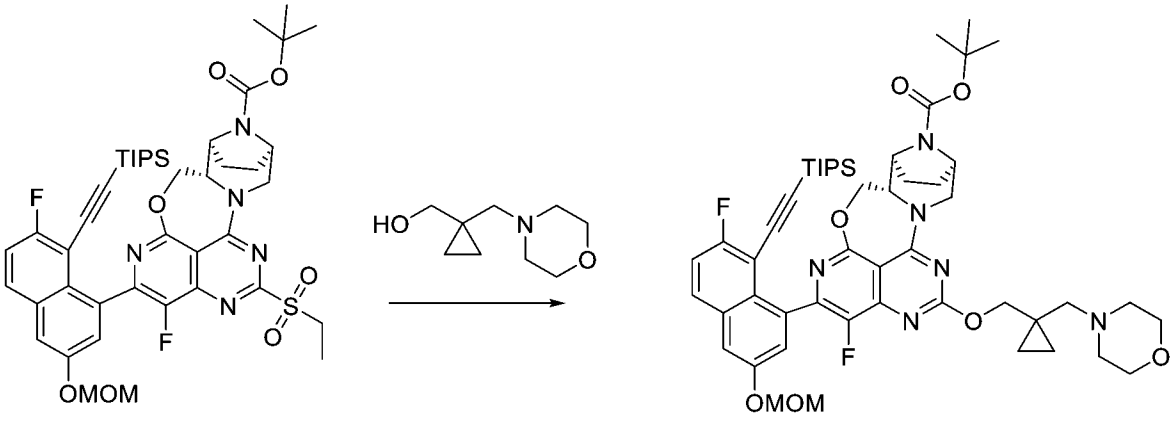



27-6 27-7

【0480】 在室溫下向**中間物27-6** (50.0 mg, 0.0112 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之劇烈攪拌溶液添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於四氫呋喃中，0.45 mL，0.23 mmol）之溶液。將所得溶液在60℃下攪拌90分鐘，之後將其冷卻至室溫。添加除氣水(1.5 mL)，並將混合物轉移至倒入氯(2-二環已基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (5.7 mg, 0.00762 mmol)、2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

雜環戊烷(53.4 mg, 0.152 mmol)、及碳酸鈉(10.9 mg, 0.0335 mmol)之反應小瓶。將所得混合物在80℃下攪拌5小時，接著冷卻至室溫。將溶液過濾並以逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物27-7**。LCMS: 765.0。

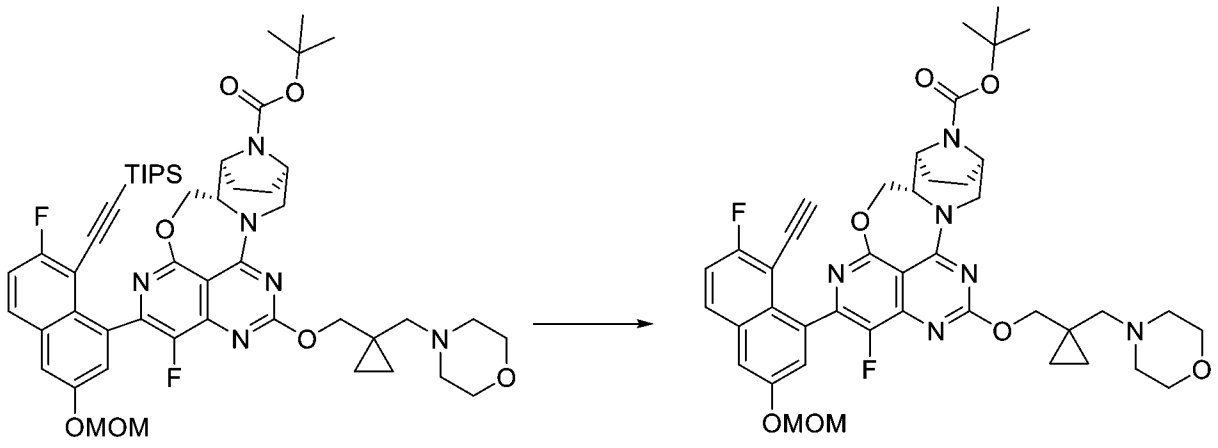
**中間物28-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(N-味啉基甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**13-9** **28-1**

【0481】 在室溫下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，35 µL，35 µmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物13-9** (20.0 mg, 23.1 µmol)、(1-(N-味啉基甲基)環丙基)甲醇(7.9 mg, 44 µmol)、與四氫呋喃(0.5 mL)之攪拌混合物。在10 min後，依序添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物28-1**。LCMS: 941.2。

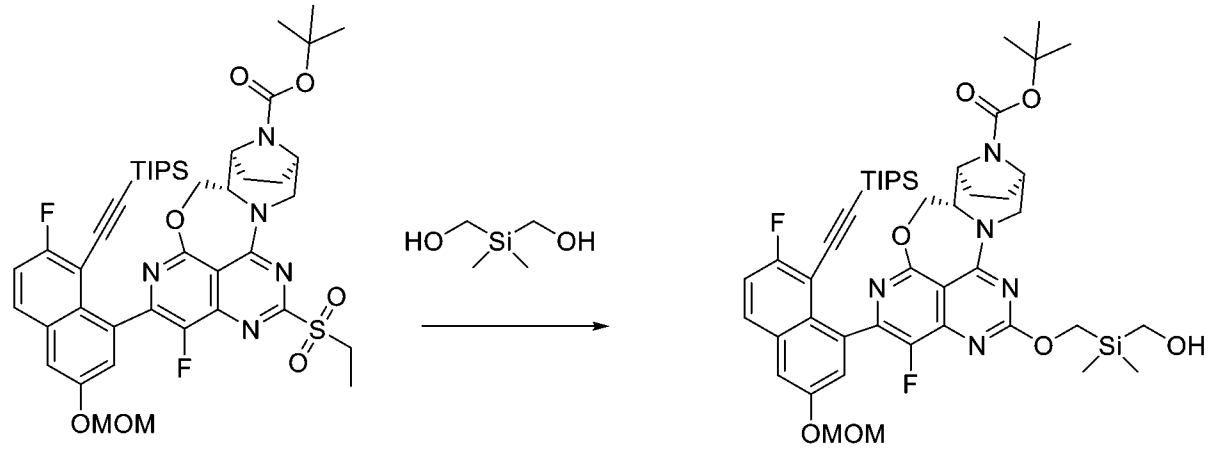
**中間物28-2：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(N-味啉基甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



28-1　　28-2

【0482】　在室溫下將氟化銫(80.2 mg, 531 μmol)添加至**中間物28-1** (20 mg, 21.2 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，依序添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物28-2**。LCMS: 784.9。

**中間物29-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((羥甲基)二甲基矽基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

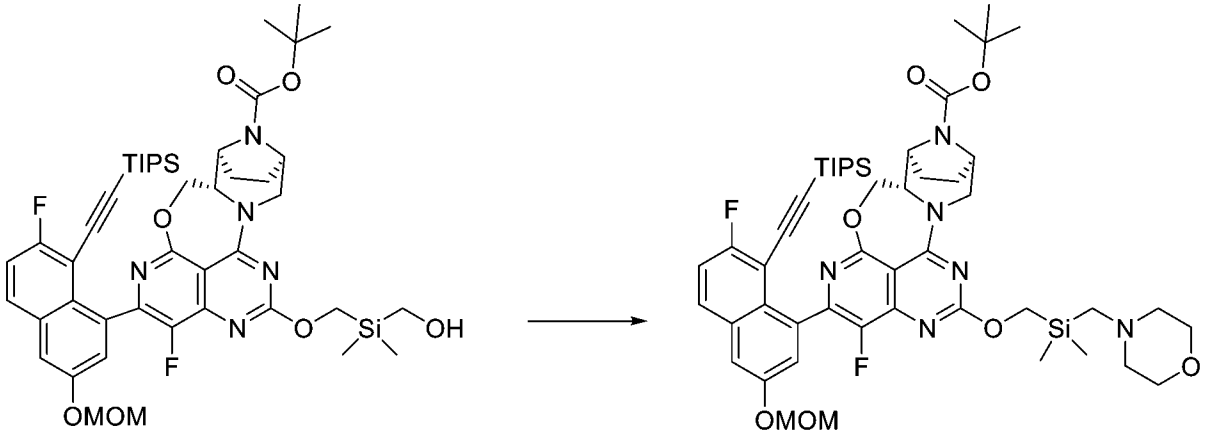


13-9　　29-1

【0483】　在室溫下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，87 μL，87 μmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物13-9** (50.0 mg, 58 μmol)、(二甲基矽烷二基)二甲醇(13.9 mg)、與四氫呋喃(1 mL)之攪拌混合

物。在10 min後，依序添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物29-1**。LCMS: 890.4。

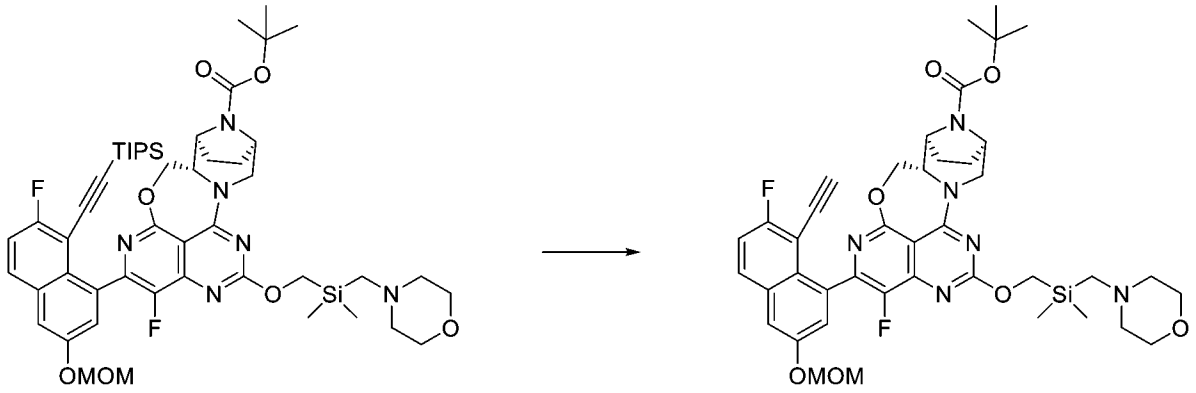
**中間物29-2：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-((二甲基(N-咪啉基甲基)矽基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**29-1** **29-2**

【0484】 在0℃下向**中間物29-1** (50 mg, 0.058 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.06 ml, 0.35 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(0.018 ml, 0.232 mmol)，將混合物在相同溫度下攪拌30 min，將反應混合物分配在EtOAc與水之間，將有機相用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於乙腈/丙酮1:1 (2 ml)之混合物，接著添加DIPEA (0.05 ml, 0.28 mmol)、N-咪啉(0.029 ml, 0.34 mmol)、及NaI (42 mg, 0.284 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌2 h。依序添加乙酸乙酯、及飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物29-2**。LCMS: 958.9。

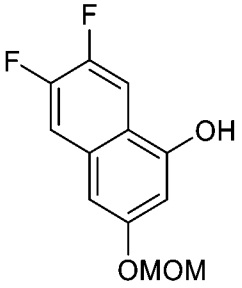
**中間物29-3：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-((二甲基(N-吡啉基甲基)矽基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**29-2** **29-3**

【0485】 在室溫下將氟化銫(118 mg, 0.78 mmol)添加至**中間物29-2** (30 mg, 31.3 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，依序添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物29-3**。LCMS: 802.8。

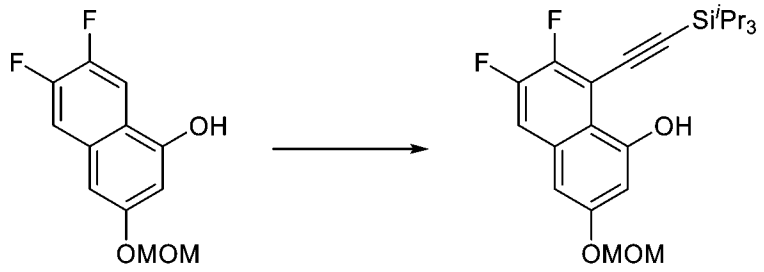
**中間物30-1：6,7-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇**




**30-1**

【0486】 **中間物30-1**係以類似於**中間物5-4**之方式，使用甲基2-溴-4,5-二氟苯甲酸酯而非**中間物5-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 8.0, 11.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

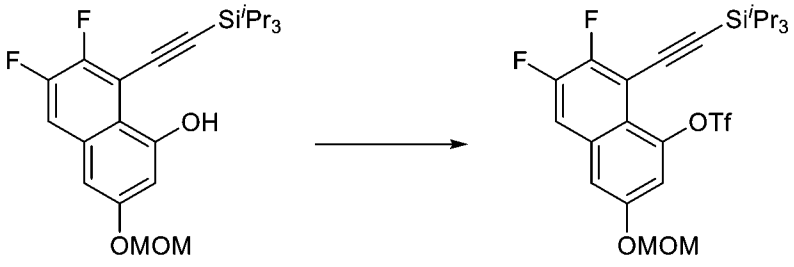
**中間物30-2：6,7-二氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇**




**30-1** **30-2**

【0487】 向**中間物30-1** (0.870 g, 3.625 mmol)於1,4-二噁烷(6.090 mL)中之溶液添加溴乙炔基三異丙基矽烷(0.993 g, 3.806 mmol)、KOAc (0.712 g, 7.250 mmol)、及二氯釕-1-異丙基-4-甲基-苯二聚體(0.222 g, 0.363 mmol)。將所得混合物在110℃下攪拌2 h。在完成反應後，將反應質量用水(20 mL)淬熄並用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗材料，將其使用矽石（100至200網目）進行管柱層析純化，並將產物以2%至3%乙酸乙酯於pet醚中洗提以產生**中間物30-2**。LCMS: 421.6。

**中間物30-3：6,7-二氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲烷磺酸酯**

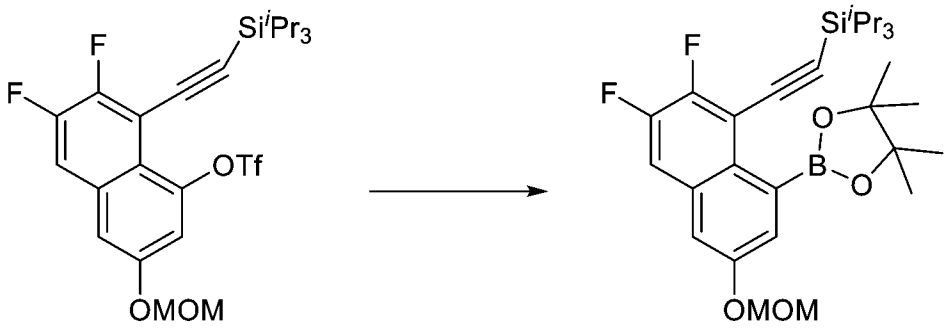



**30-2** **30-3**

【0488】 在-40℃下向**中間物30-2** (970 mg, 2.306 mmol)於DCM (19.4 mL)中之溶液添加DIPEA (1.03 mL, 5.766 mmol)、$Tf_2O$ (0.7 mL, 4.6 mmol)

(0.387 mL, 2.306 mmol)並攪拌1h。在完成反應後，將反應質量用水(20 mL)淬熄並用DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗材料，將其使用矽石（100至200網目）進行管柱層析純化，並將產物以5%至7%乙酸乙酯於pet醚中洗提以產生**中間物30-3**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.16 (dd, $J$ = 8.0, 10.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 21H)。

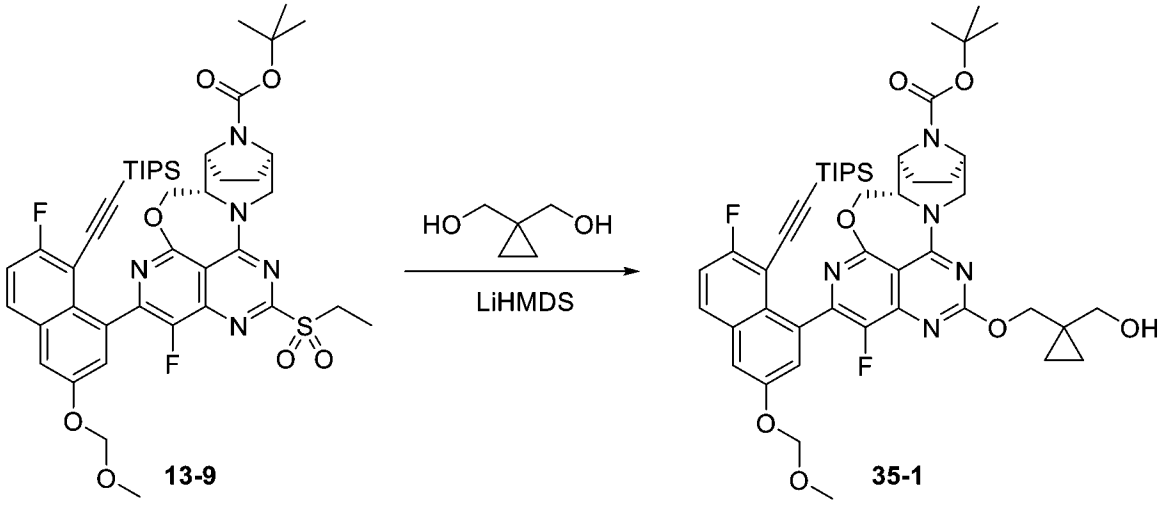
**中間物30-4：((2,3-二氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷**




**30-3** **30-4**

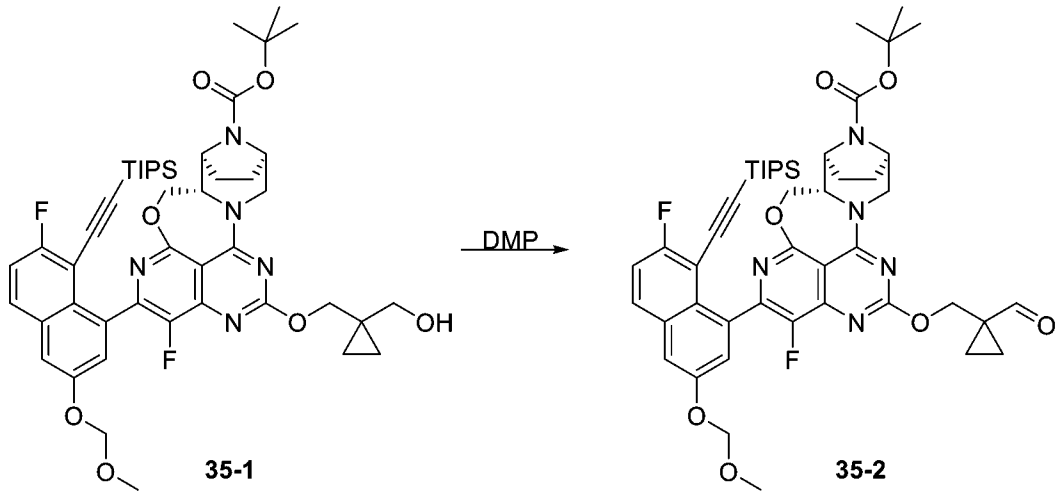
【0489】 向**中間物30-3** (1.2 g, 2.174 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)中之攪拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (1.1 g, 4.348 mmol)及KOAc (1.06 g, 10.870 mmol)。將反應混合物用氬氣除氣10 min。添加$PdCl_2$(dppf) (159 mg, 0.217 mmol)並再次將反應混合物除氣5 min。將所得混合物在攪拌下加熱至130℃達6h。在完成反應後，將反應質量過濾，用水(30 ml)稀釋，並用乙酸乙酯(50 mL)萃取，在減壓下濃縮以得到粗材料。將粗材料藉由使用矽石（100至200網目）之管柱層析法純化，並將產物以10%至12%乙酸乙酯於pet醚中洗提以產生**中間物30-4**。LCMS: 531.5。

**中間物35-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



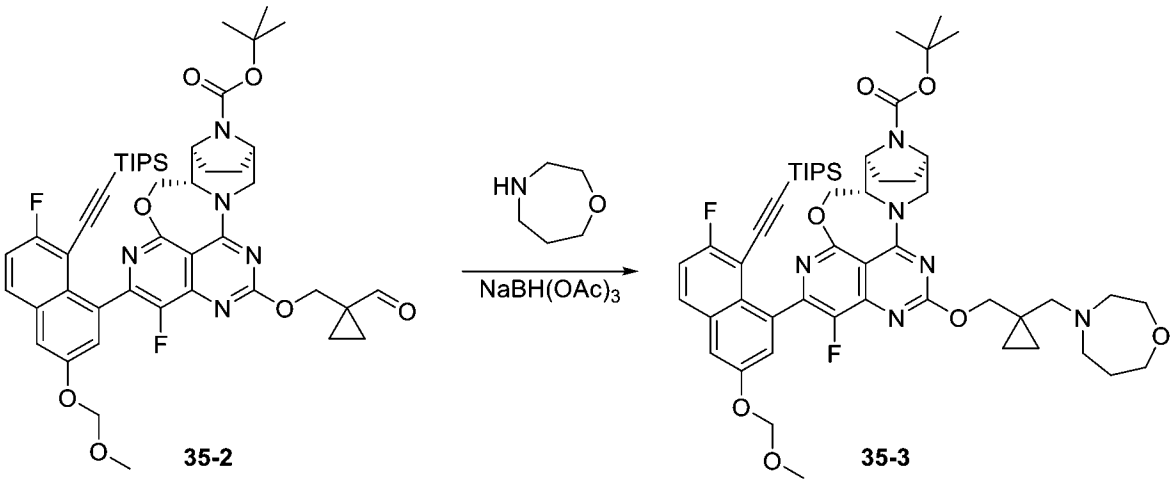

【0490】 將**中間物13-9** (179.1 mg, 0.21 mmol)與[1-(羥甲基)環丙基]甲醇(55.1 mg, 0.54 mmol)之混合物用甲苯(x 2)共蒸發並溶解於THF (2 mL)中。將溶液在rt下攪拌時在1 min內添加LiHMDS溶液（1.0 M於THF中，0.22 mL）。在10 min後，將反應混合物用醚（約15 mL）、乙酸乙酯（約10 mL）、及飽和$NaHCO_3$（約5 mL）稀釋，並將層分離。將有機層用水(x 1)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（30至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物35-1**。LCMS: 872.5。

**中間物35-2：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-甲醯基環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



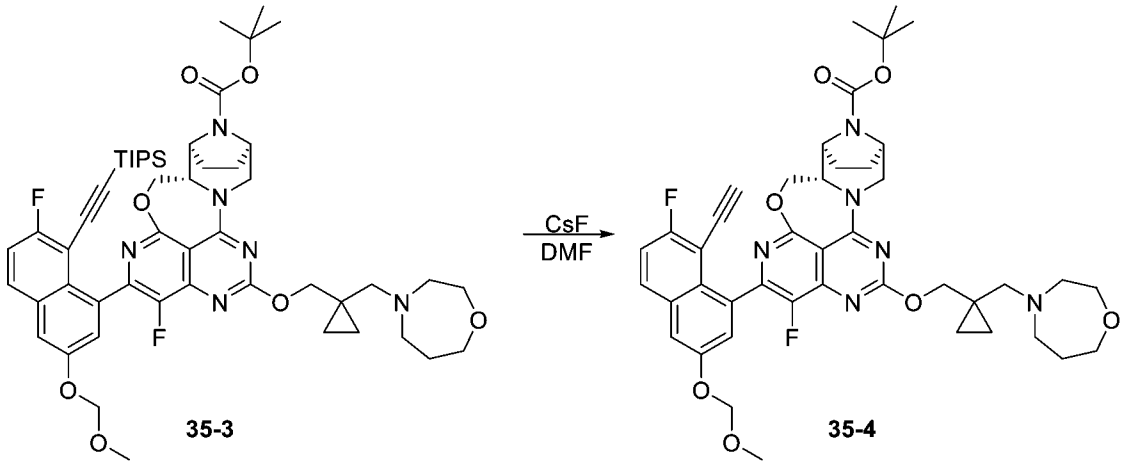

【0491】 將**中間物35-1** (128.1 mg, 147 umol)於$CH_2Cl_2$ (4 mL)中之懸浮液在rt下攪拌時添加戴斯-馬丁高碘烷(178.6 mg, 421 umol)。在20 min後，將反應混合物用乙酸乙酯（約25 mL）稀釋，並用飽和$NaHCO_3$溶液（約10 mL）、用水（約15 mL）洗滌，將經分離之有機層用水（約25 mL × 1）洗滌。在將水層用乙酸乙酯(25 mL × 1)萃取後，將二個有機層合併，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物35-2**。LCMS: 870.5。

**中間物35-3：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-((1-((1,4-噁吖環庚烷-4-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0492】 將**中間物35-2** (8.91 mg, 10.2 umol)、1,4-噁吖環庚烷(34.9 mg, 34.9 umol)、與三乙醯氧基硼氫化鈉(10.2 mg, 47.9 umol)於THF (1 mL)中之混合物在rt下攪拌。在16 h後，將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋並用飽和$NaHCO_3$（約25 mL × 1）及接著的水（約25 mL × 1）洗滌。在將合併之水層用乙酸乙酯（約20 mL × 1）萃取後，將所得有機層合併，乾燥($MgSO_4$)，過濾，並濃縮以給出粗製**中間物35-3**。LCMS: 955.6。

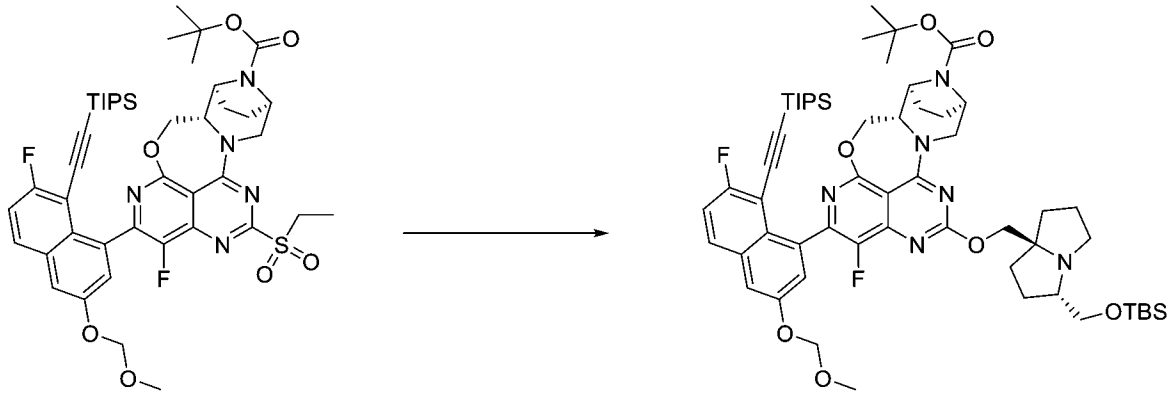
**中間物35-4：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-((1-((1,4-噁吖環庚烷-4-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0493】 向粗製**中間物35-3** (10.2 umol)與CsF (40.99 mg, 270 umol)之混合物添加DMF (0.5 mL)並將所得溶液在rt下攪拌1 h。在將反應混合物用飽

和$NaHCO_3$溶液（約10 mL）、水（約5 mL）、及乙酸乙酯（約15 mL）稀釋後，將二層分離。將有機層用水（約15 mL × 2）洗滌，並將合併之水層用乙酸乙酯（約15 mL × 1）萃取。將有機層合併，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮以給出粗製**中間物35-4**。LCMS: 799.4。

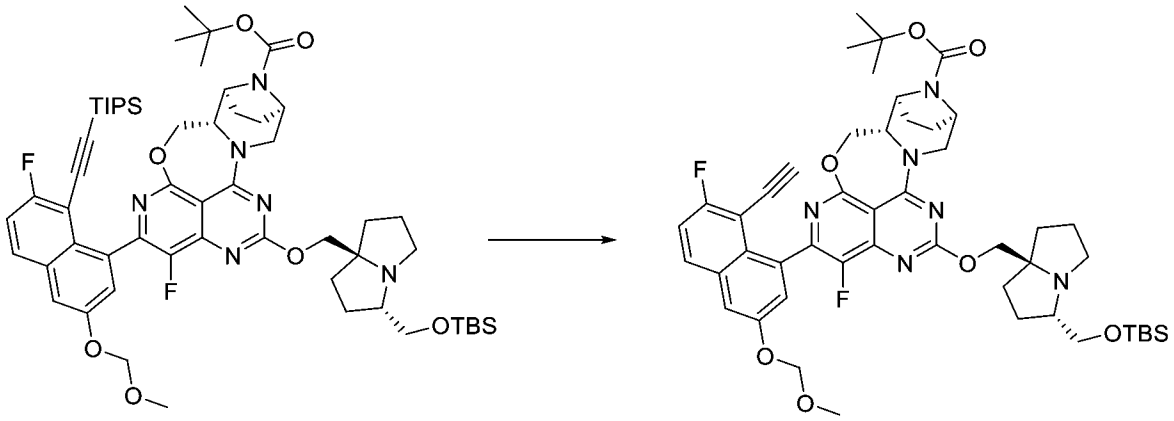
**中間物36-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**13-9** **36-1**

【0494】 將**中間物13-9** (300 mg, 330 μmol)與[(3S,8S)-3-[[三級丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(141 mg, 495 μmol)之混合物自甲苯(500 uL)共沸並在氬氣氣氛下溶解於無水N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)中。添加氫化鈉（60%分散於礦物油中，19 mg，495 μmol），並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加額外氫化鈉（60%分散於礦物油中，19 mg，495 μmol）並將混合物進一步攪拌2 h。添加鹽水(6 mL)並將混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出**中間物36-1**。LCMS: 1055.6。

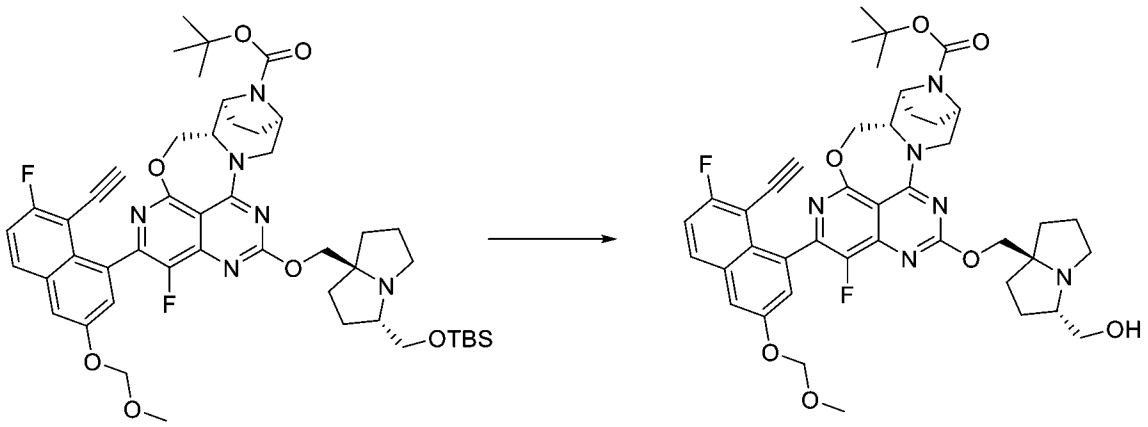
**中間物36-2：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**36-1** **36-2**

【0495】 **中間物36-2**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物36-1**作為起始材料製備。將產物藉由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化（0%至75%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物36-2**。LCMS: 899.5。

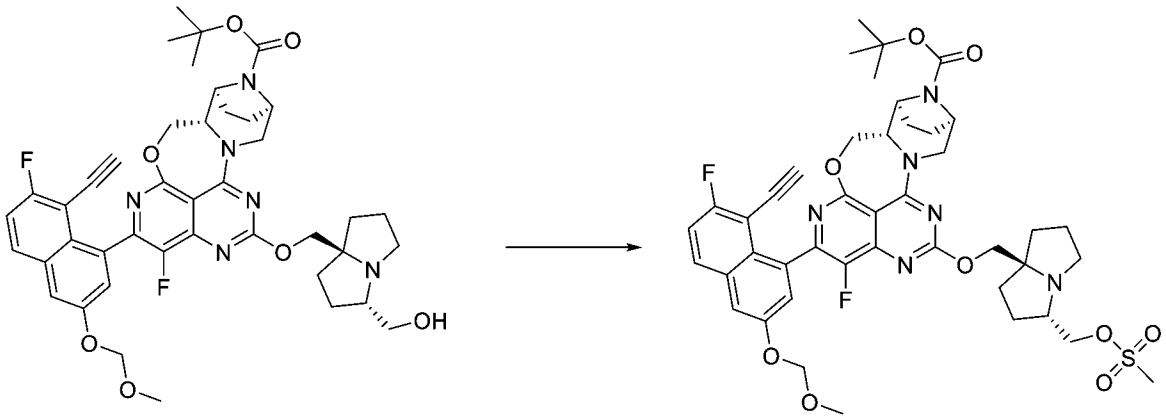
**中間物36-3：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(羥甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**36-2** **36-3**

【0496】 將**中間物36-2** (221 mg, 246 μmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)中，並將四-正丁基氟化銨（1 M於四氫呋喃中，320 uL，320 μmol）經由注射器添加。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。將額外四-正丁基氟化銨（1 M於THF中，64 uL，64 μmol）經由注射器添加，並在室溫下繼續進一步攪拌72小時。將反應混合物在真空中濃縮並藉由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化（0%至100%乙酸乙酯於己烷中，接著0%至40%甲醇於乙酸乙酯中）以給出**中間物36-3**。LCMS: 785.4。

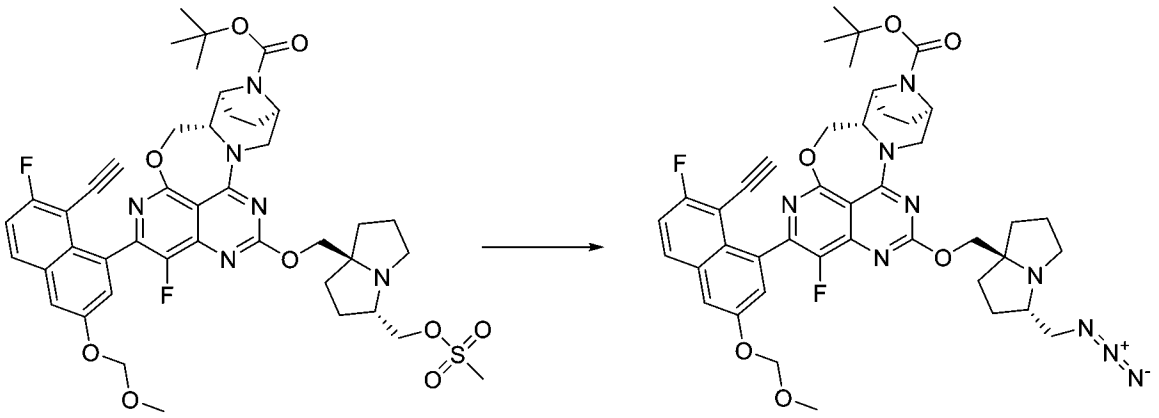
**中間物36-4：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**36-3** **36-4**

【0497】 將**中間物36-3** (30 mg, 38 μmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中並冷卻至0℃。添加甲磺醯氯(8.9 μL, 115 μmol)及隨後的三乙胺(16 μL, 115 μmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min。添加鹽水(1 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(1 mL)並將混合物用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物經由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0%至100%）及隨後的甲醇於乙酸乙酯中之梯度（0至20%）以提供**中間物36-4**。LCMS: 863.4。

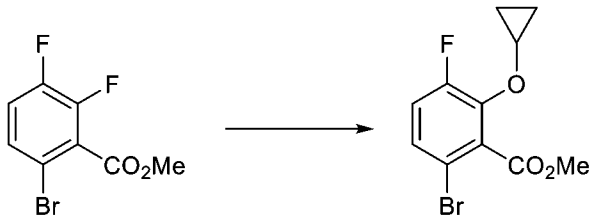
**中間物36-5：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-(疊氮甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**36-4** **36-5**

【0498】 向**中間物36-4** (28 mg, 32 μmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液添加疊氮化鈉(11 mg, 162 μmol)並將所得混合物在70℃下攪拌過夜。添加鹽水(1 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(1 mL)並將混合物用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物經由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0%至100%）以提供**中間物36-5**。LCMS: 810.4。

**中間物42-1：甲基6-溴-2-環丙氧基-3-氟苯甲酸酯**

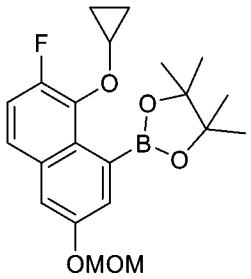


**42-1**

【0499】 在-40℃下向NaH (7.55 g, 179.26 mmol)及環丙醇(4.54 mL, 71.70 mmol)於THF(360 mL)中之懸浮液添加甲基6-溴-2,3-二氟苯甲酸酯(18 g, 71.70 mmol)。允許反應混合物升溫至室溫並攪拌4h。在完成反應後，將反應質量用水(70 mL)小心淬熄並用乙酸乙酯(2× 90 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製加成物。將粗材料進行以8至10%乙酸乙酯於石油醚中洗提之矽膠（100至200網

目）管柱層析法以產生**中間物42-1**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H)。

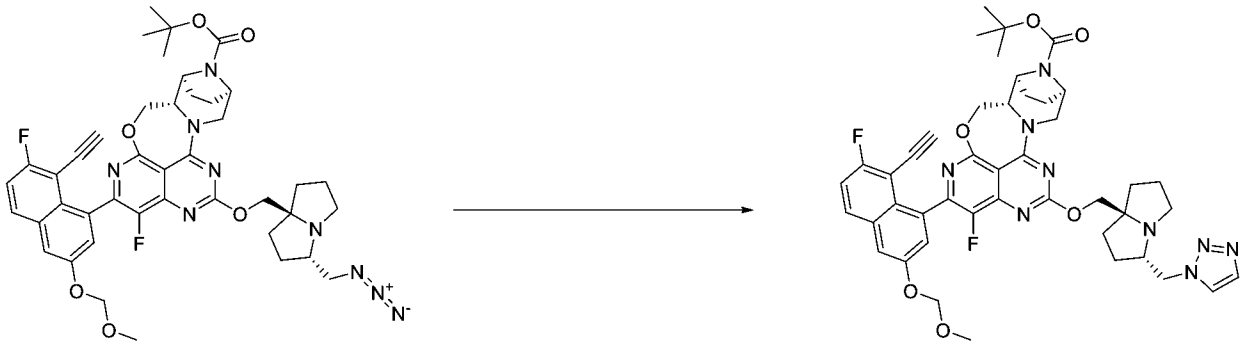
**中間物42-2：2-(8-環丙氧基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**



**42-2**

【0500】　**中間物42-2**係以類似於**中間物7-5**之方式，使用**中間物42-1**而非**中間物7-1**合成。LCMS: 389.3。

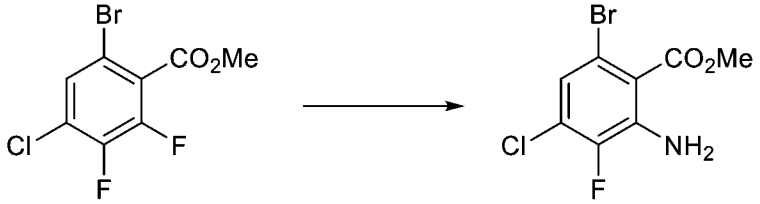
**中間物49-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**36-5**　　**49-1**

【0501】 在小瓶中倒入**中間物36-5** (10 mg, 12 μmol)、硫酸銅(II) (0.6 mg, 2.5 μmol)、碳酸鉀(8.5 mg, 62 μmol)、及抗壞血酸鈉(0.8 mg, 4.9 μmol)。添加水(250 μL)及甲醇(250 μL)及隨後的三甲基矽基乙炔(44 μL, 310 μmol)。將所得混合物在室溫下劇烈攪拌過夜。添加鹽水(1 mL)，並將混合物用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。將合併之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化，使用乙酸乙酯於己烷中（0%至100%）及隨後的甲醇於乙酸乙酯中之梯度（0%至20%）以給出**中間物49-1**。LCMS: 836.4。

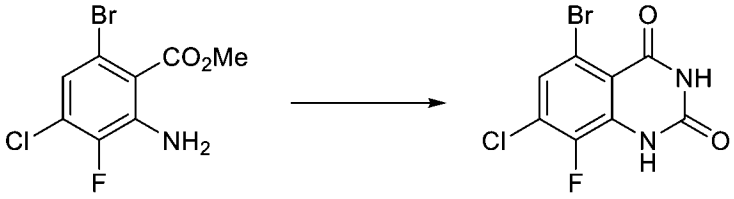
**中間物52-1：甲基2-胺基-6-溴-4-氯-3-氟苯甲酸酯**




**52-1**

【0502】 在室溫下將氨溶液（0.4 M於1,4-二噁烷中，9.57 mL，4 mmol）經由注射器添加至甲基6-溴-4-氯-2,3-二氟苯甲酸酯(600 μL, 3.48 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(666 μL, 3.83 mmol)、與乙腈(1.5 mL)之攪拌混合物，並將所得混合物加熱至80℃。在91 min後，將氨溶液（0.4 M於1,4-二噁烷中，6.00 mL，2 mmol）經由注射器添加，並將所得混合物加熱至105℃。在5.5 h後，將所得混合物加熱至115℃。在64 h後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(25 mL)。將有機層用水與鹽水之混合物(3:1 v:v, 50 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至12%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物52-1**。LCMS: 281.9。

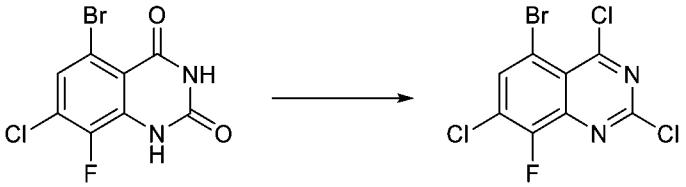
**中間物52-2：5-溴-7-氯-8-氟喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮**




**52-1** **52-2**

【0503】 在0℃下將2,2,2-三氯乙醯基異氰酸酯(138 μL, 1.16 mmol)在2 min內經由注射器添加至**中間物52-1** (298 mg, 1.05 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之攪拌溶液，並將所得混合物溫熱至室溫。在38 min後，將所得混合物在減壓下濃縮。將氨溶液（20% wt於甲醇中，5.50 mL，39 mmol）經由注射器添加，並將所得混合物劇烈攪拌。在20 min後，將所得混合物在減壓下濃縮以給出**中間物52-2**。LCMS: 292.9。

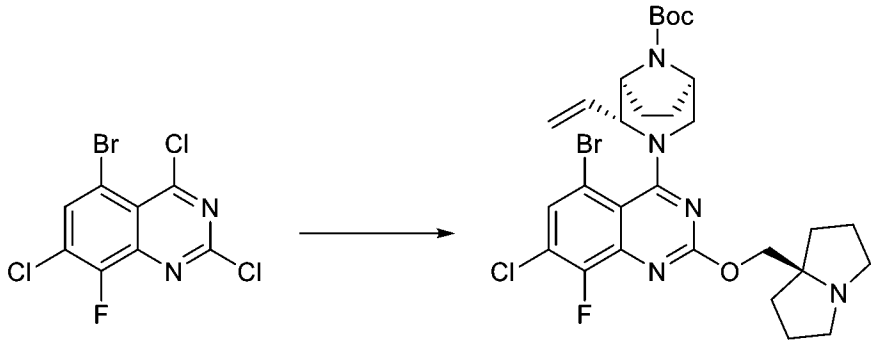
**中間物52-3：5-溴-2,4,7-三氯-8-氟喹唑啉**




**52-2** **52-3**

【0504】 在100℃下將*N*,*N*-二異丙基乙胺(802 μL, 4.60 mmol)經由注射器添加至**中間物52-2** (310 mg, 1.06 mmol)與氧氯化磷(V) (10 mL)之混合物。在20 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至80%二氯甲烷於己烷中）以給出**中間物52-3**。$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H)。

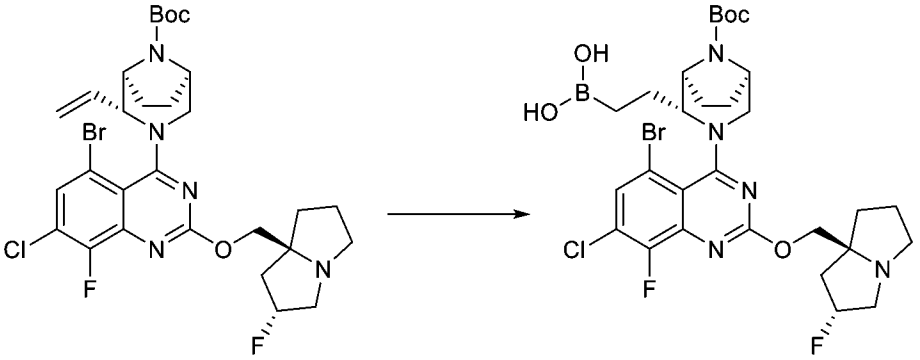
**中間物52-4：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**52-3** **52-4**

【0505】 在0℃下將**中間物27-5** (72.1 mg, 303 μmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(55.4 μL, 318 μmol)依序添加至**中間物52-3** (100 mg, 303 μmol)於二氯甲烷(1.4 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，依序添加檸檬酸(0.3 g)、二乙醚(40 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(2 × 30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加2-甲基四氫呋喃(0.5 mL)及[(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲醇(50.6 mg, 318 μmol)，並將所得混合物在室溫下劇烈攪拌。將雙(三甲基矽基)醯胺鉀溶液（1.0 M於四氫呋喃中，318 μL，320 μmol）在1 min內經由注射器添加，並將所得混合物加熱至90℃。在120 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)、二乙醚(40 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至5%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物52-4**。LCMS: 654.2。

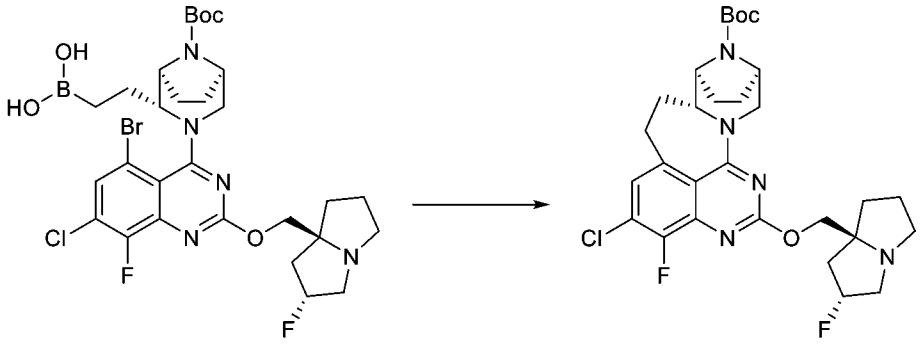
**中間物52-5：(2-((1*S*,2*R*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-8-(三級丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)乙基)硼酸**



**52-4** **52-5**

【0506】 在室溫下將9-硼雙環[3.3.1]壬烷溶液（0.50 M於四氫呋喃中，759 µL，380 µmol）經由注射器添加至**中間物52-4** (82.8 mg, 126 µmol)於四氫呋喃(0.3 mL)中之劇烈攪拌溶液，並將所得混合物加熱至60℃。在80 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並經由注射器添加水(0.3 mL)。在60 min後，將所得混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物52-5**。LCMS: 700.2。

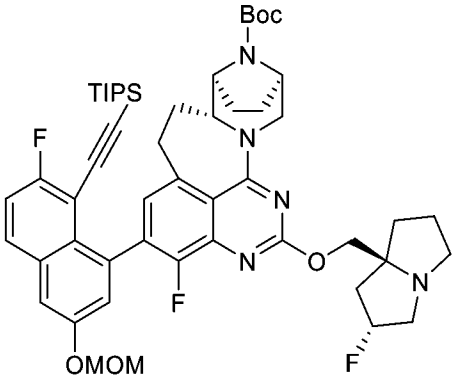
**中間物52-6：三級丁基(1*S*,4*R*,14a*R*)-11-氯-10-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**



**52-5** **52-6**

【0507】 在室溫下將磷酸鉀水溶液(1.5 M, 126 μL, 190 μmol)經由注射器添加至**中間物52-5** (40.7 mg, 58.1 μmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (4.6 mg, 6.3 μmol)、與1,4-二噁烷(0.8 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加熱至90℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物52-6**。LCMS: 576.2。

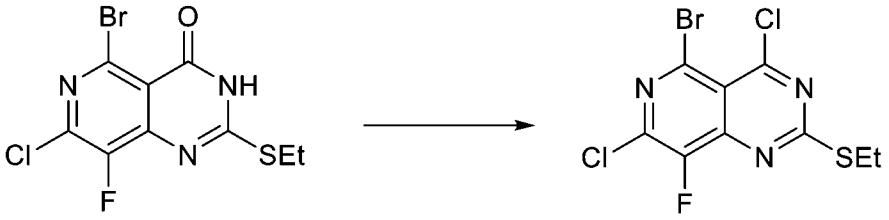
**中間物52-7：三級丁基(1*S*,4*R*,14a*R*)-10-氟-11-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呯并[1',2':1,7]氮呯并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**




**52-7**

【0508】 **中間物52-7**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物52-6**而非**中間物17-9**及使用((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷而非((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。LCMS: 926.5。

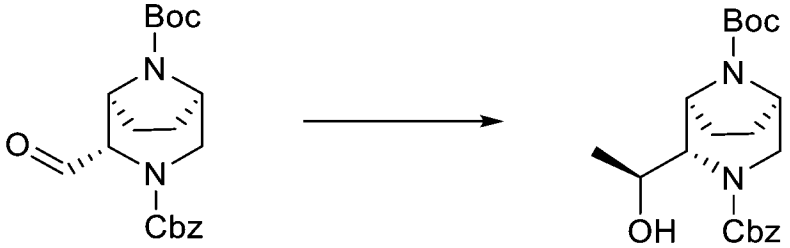
**中間物53-1：5-溴-4,7-二氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶**




**13-3** **53-1**

【0509】 在室溫下將*N*,*N*-二異丙基乙胺(884 μL, 5.08 mmol)經由注射器添加至**中間物13-3** (839 mg, 2.48 mmol)與氧氯化磷(V) (10 mL)之混合物，並將所得混合物在rt下攪拌15 min，之後將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至13%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物53-1**。**LCMS: 357.9**。

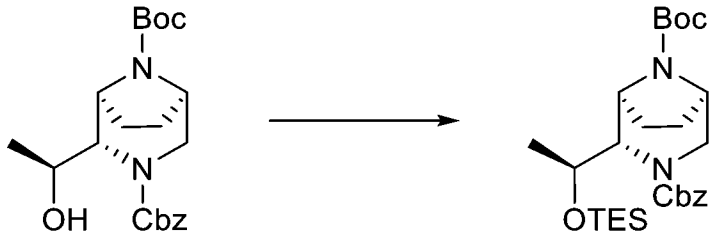
**中間物53-2：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**27-3** **53-2**

【0510】 在-78℃下將甲基溴化鎂於2-甲基四氫呋喃(3.4 M, 424 μL, 1.44 mmol)中之溶液經由注射器添加至**中間物27-3** (180 mg, 0.481 mmol)於2-甲基四氫呋喃(4 mL)中之混合物。將所得混合物在-78℃下攪拌15 min，之後將其用5 mL之$NH_4Cl$之飽和水溶液淬熄。將混合物用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮以給出**中間物53-2**。**LCMS: 391.1**。

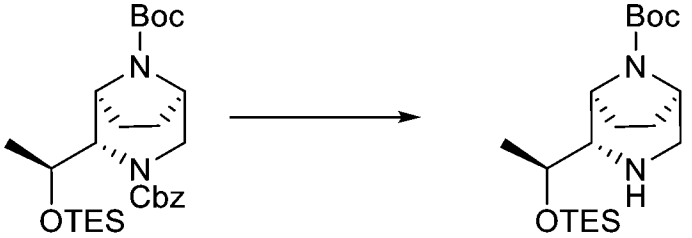
**中間物53-3：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((三乙基矽基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**53-2** **53-3**

【0511】 在0℃下將氯三甲矽烷(309 mg, 2.05 mmol)逐滴添加至**53-2** (320 mg, 0.820 mmol)、咪唑(167 mg, 2.46 mmol)、及DMAP (20 mg, 0.164 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液。添加10 mL之$Na_2CO_3$之飽和水溶液。將混合物用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至50% EtOAc於己烷中）以給出**中間物53-3**。**LCMS: 505.5。**

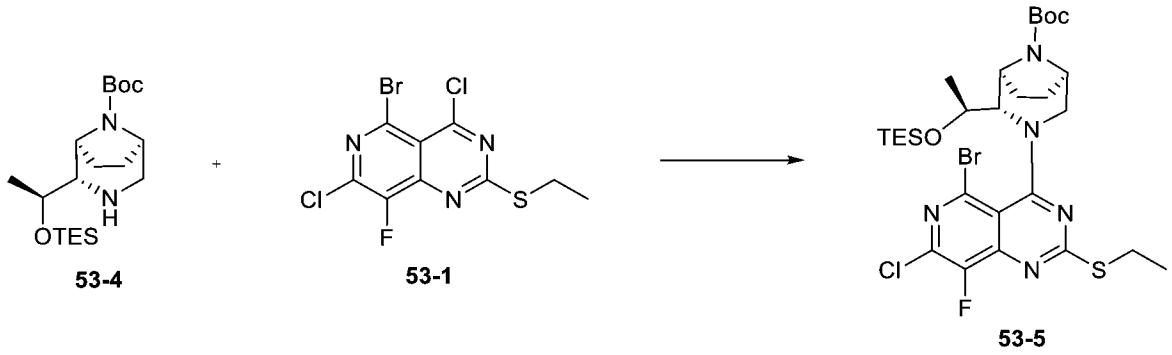
**中間物53-4：三級丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((三乙基矽基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**53-3** **53-4**

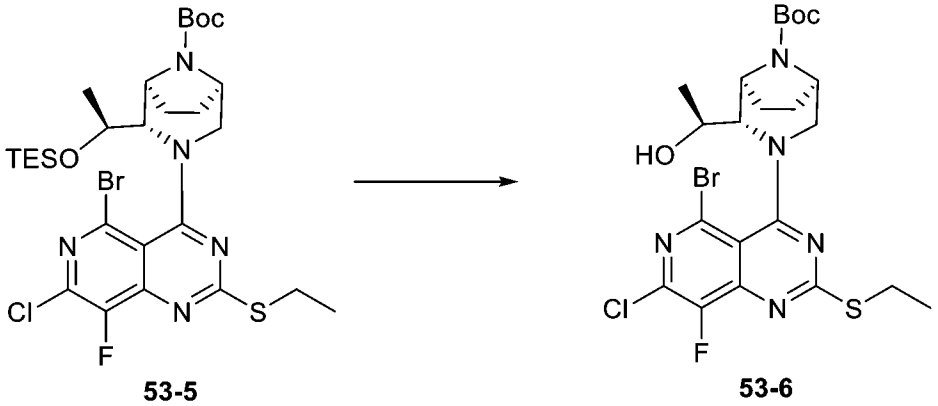
【0512】 **中間物53-4**係以類似於**中間物27-5**之方式，使用**中間物53-3**而非**中間物27-4**合成。**LCMS: 371.3。**

**中間物53-5：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((S)-1-((三乙基矽基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




【0513】 將**中間物53-4** (34.4 mg, 0.0924 mmol)、**中間物53-1** (30 mg, 0.0840 mmol)、及DIPEA (35.4 mg, 0.274 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液在60 ℃下攪拌3，之後將其冷卻至rt。將混合物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至80% EtOAc於己烷中）以給出**中間物53-5**。**LCMS: 690.3, 692.2。**

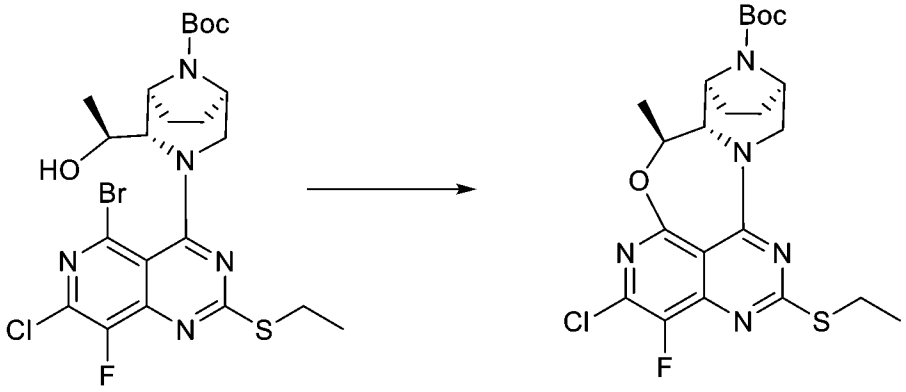
**中間物53-6：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




【0514】 在0℃下將TBAF（1.0 M於THF中，0.579 mL）逐滴添加至**中間物53-5** (100 mg, 0.145 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將反應混合物溫熱至rt並攪拌1 h。將$NH_4Cl$ (20 mL)之飽和水溶液添加至混合物。將其用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物

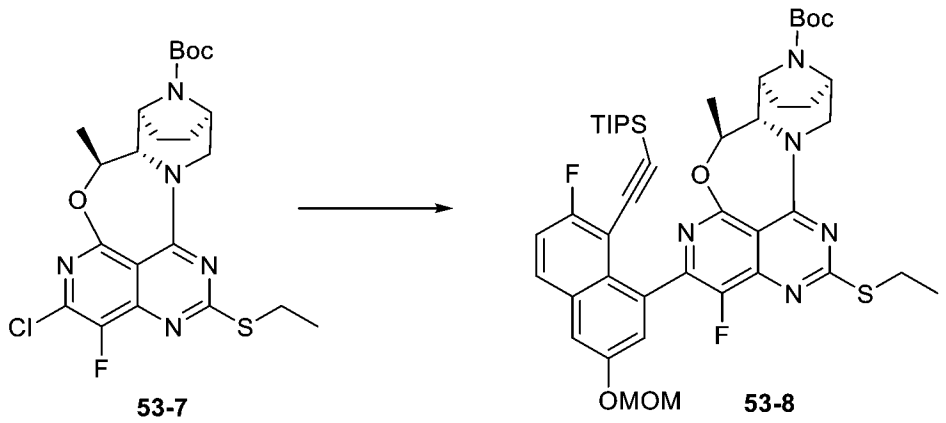
藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（50%至100% EtOAc於己烷中）以給出**中間物53-6**。LCMS: 576.2, 578.0。

**中間物53-7：三級丁基(8S,8aS,9S,12R)-5-氯-2-(乙硫基)-4-氟-8-甲基-8a,9,10,11,12,13-六氫-8H-7-氧雜-1,3,6,13a,14-五氮雜-9,12-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



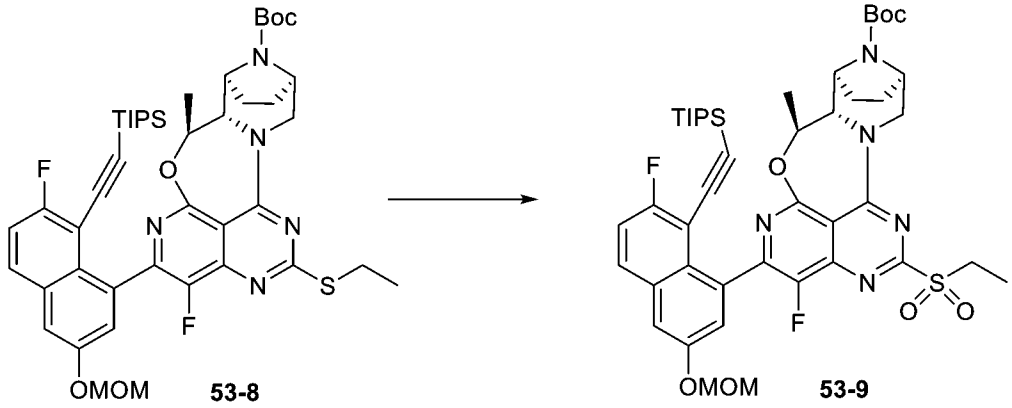

【0515】 在rt下將TBAF（1.0 M於THF中，0.217 mL）逐滴添加至**中間物53-7** (50 mg, 0.0867)於THF中之溶液。將所得溶液在75℃下攪拌3 h，之後將其冷卻至rt。將$NH_4Cl$之飽和水溶液(20 mL)添加至混合物。將其用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（30%至100% EtOAc於己烷中）以給出**中間物53-7**。LCMS: 496.3。

**中間物53-8：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



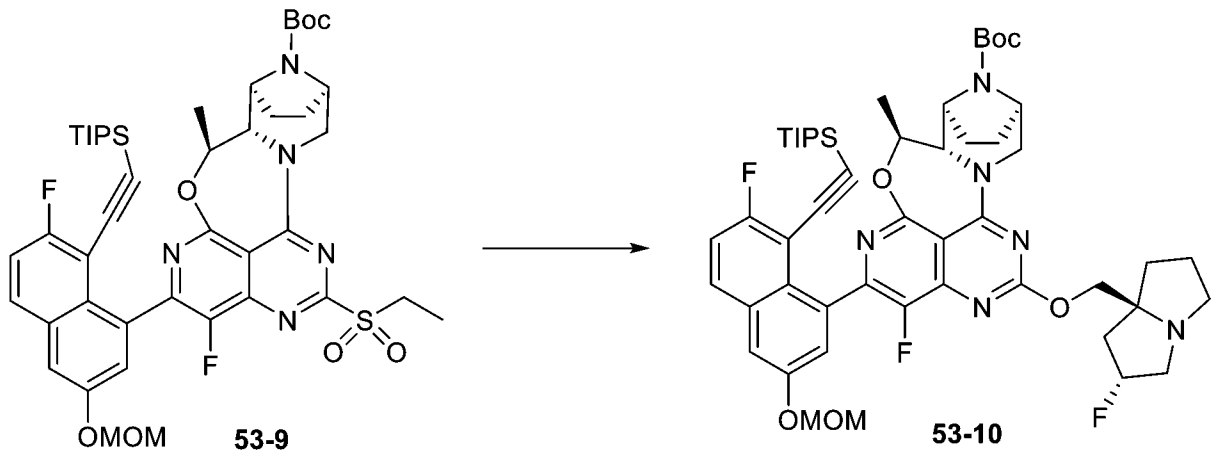

【0516】　**中間物53-8**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物53-7**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 846.8。

**中間物53-9：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



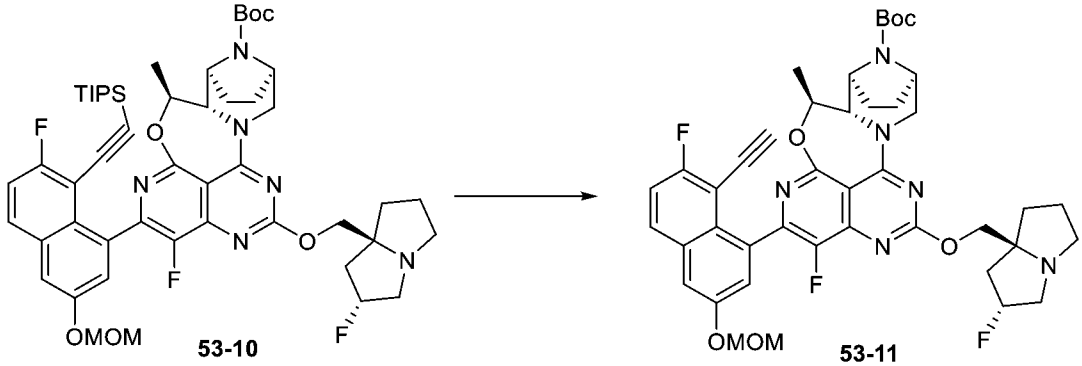

【0517】　**中間物53-9**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物53-8**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 878.4。

**中間物53-10：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



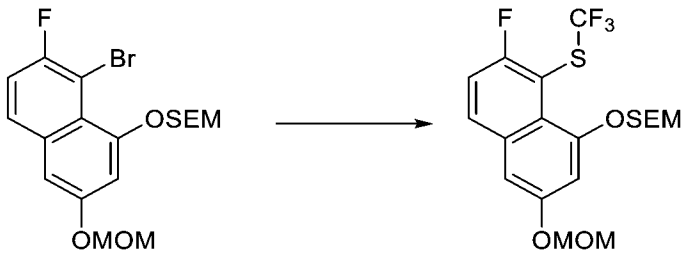

【0518】 **中間物53-10**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物53-9**及((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇而非**中間物13-9**及**中間物13-14**合成。LCMS: 943.6。

**中間物53-11：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0519】 **中間物53-11**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物53-10**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 787.0。

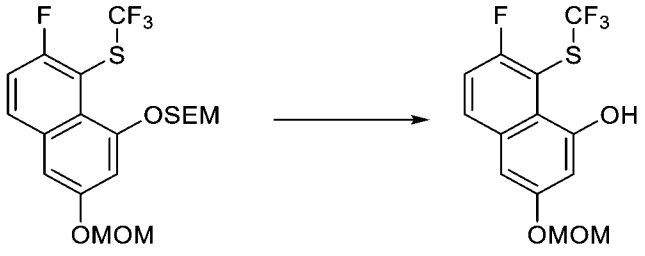
**中間物54-1：(2-(((7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三氟甲基)硫基)萘-1-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷**




**14-2** **54-1**

【0520】 在-40℃下將異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液（1.3 M於四氫呋喃中，297 µL，390 µmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物14-2** (111 mg, 257 µmol)於四氫呋喃(0.40 mL)中之攪拌溶液。在50 min後，將所得混合物在10 min內冷卻至-78℃，並將1,2-雙(三氟甲基)二硫烷(104 µL, 772 µmol)在1 min內經由注射器添加。允許所得混合物在180 min內溫熱至-60℃。將所得混合物溫熱至室溫。在30 min後，依序添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)、二乙醚(40 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(35 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至8.5%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物54-1**。$^1$H NMR (400 MHz，丙酮-$d_6$) δ 8.13 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

**中間物54-2：7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三氟甲基)硫基)萘-1-醇**

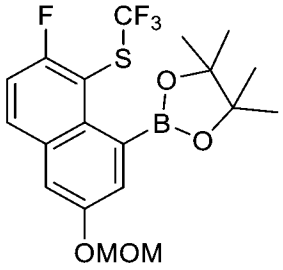



**54-1** **54-2**

【0521】 在室溫下將四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，2.56 mL，2.6 mmol）經由注射器添加至**中間物54-1** (116 mg, 256 µmol)與3-甲基戊

烷-2,4-二酮(29.8 μL, 256 μmol)之攪拌混合物，並將所得混合物加熱至60℃。在13 min後，將所得混合物加熱至80℃。在104 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(60 mL)、檸檬酸(25 mg)、及飽和氯化銨水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至15%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物54-2**。LCMS: 321.0 [M-H]-。

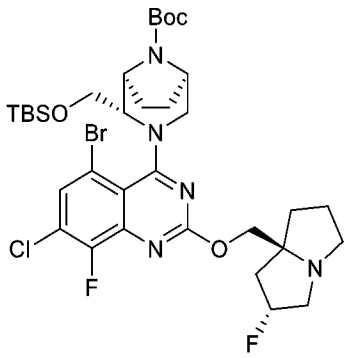
**中間物54-3：2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三氟甲基)硫基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**




**54-3**

【0522】　**中間物54-3**係以類似於**中間物7-5**之方式，使用**中間物54-2**而非**中間物7-3**合成。LCMS: 401.1 $[M-CH_3O]^+$。

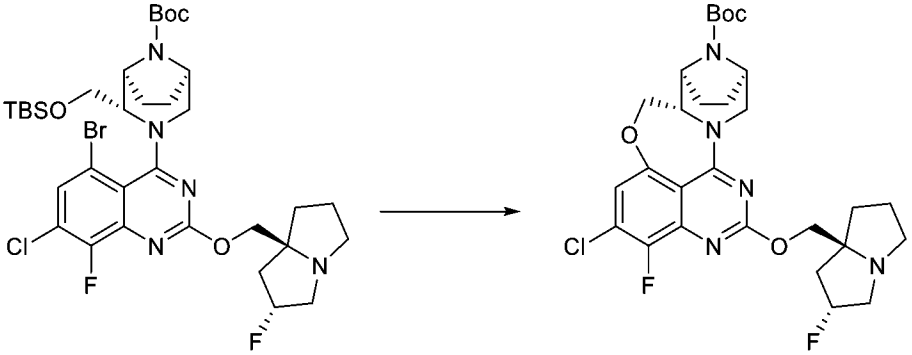
**中間物57-1：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**57-1**

【0523】　**中間物57-1**係以類似於**中間物52-4**之方式，使用**中間物17-7**而非**中間物27-5**合成。LCMS: 772.2。

**中間物57-2：三級丁基(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-6,9-環亞胺氮呯并[2',1':3,4][1,4]噁氮呯并[5,6,7-de]喹唑啉-15-羧酸酯**

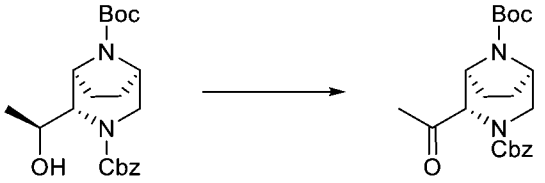


**57-1**　　**57-2**

【0524】　在室溫下將四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，500 µL，500 µmol）經由注射器添加至**中間物57-1** (48.8 mg, 63.1 µmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之攪拌溶液。在3 h後，依序添加二乙醚(40 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、飽和氯化銨水溶液(3 mL)、及飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加碳酸銫(61.7 mg, 189 µmol)、*rac*-BINAP-Pd-G3 (3.1 mg, 3.2 µmol)、及甲苯(1.0 mL)，並將所得混合物加熱至90℃。在25 min後，將所得混合物加熱至

115℃。在150 min後，將所得混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**中間物57-2**。LCMS: 578.2。

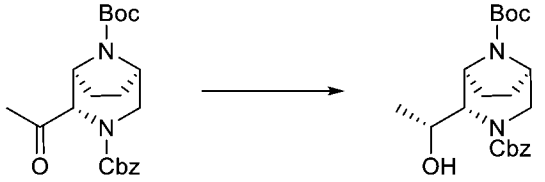
**中間物61-1：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**53-2** **61-1**

【0525】 中間物**61-1**係以類似於**27-3**之方式，使用中間物**53-2**而非中間物**27-2**合成。LCMS: 389.1。

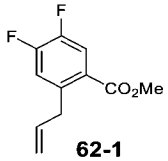
**中間物61-2：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**61-1** **61-2**

【0526】 將硼氫化鈉(69.6 mg, 1.84 mmol)以小份添加至在0℃下之中間物**61-1** (650 mg, 1.67 mmol)於THF (3 mL)及MeOH (3 mL)中之溶液。將所得反應混合物在0℃下攪拌30 min，之後將其用$NH_4Cl$之飽和水溶液(20 mL)淬熄。將混合物用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至40%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**61-2**。LCMS: 413.2 $[M+Na]^+$。

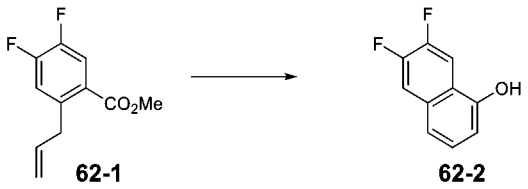
**中間物62-1：甲基2-烯丙基-4,5-二氟苯甲酸酯**



**62-1**

【0527】　中間物**62-1**係以類似於中間物**7-2**之方式，使用甲基2-溴-4,5-二氟苯甲酸酯而非中間物**7-1**及使用溴丙烯而非3-氯-2-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯合成。LCMS: 213.0。

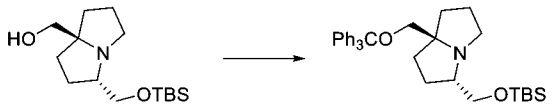
**中間物62-2：6,7-二氟萘-1-醇**



**62-1**　　**62-2**

【0528】　在70℃下將中間物**62-2** (200 mg, 943 μmol)於2-甲基四氫呋喃(4 mL)中之溶液在60 min內經由注射泵添加至雙(三甲基矽基)醯胺鉀溶液（1.0 M於四氫呋喃中，2.36 mL，2.4 mmol）與2-甲基四氫呋喃(16 mL)之劇烈攪拌混合物。在10 min後，將所得混合物冷卻至室溫，經由注射器添加乙酸(162 μL, 2.83 mmol)，並將所得混合物在減壓下濃縮。依序添加甲醇(20 mL)及乙酸(540 μL, 9.43 mmol)。在20 min後，將所得混合物在減壓下濃縮，並依序添加二乙醚(100 mL)、乙酸乙酯(25 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)。將有機層用水(60 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至15%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**62-2**。LCMS: 179.0 [M-H]-。

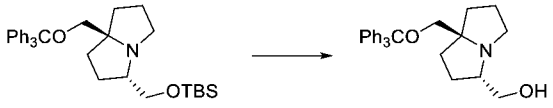
**中間物63-1：(3*S*,7a*S*)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咯**



63-1

【0529】 在室溫下將三苯基甲基氯化物(1.17 g, 4.20 mmol)添加至((3*S*,7a*S*)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲醇(1.00 g, 3.50 mmol)、三乙胺(770 μL, 5.25 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(85.6 mg, 701 μmol)、與二氯甲烷(5.0 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加熱至40℃。在95 min後，將所得混合物加熱至65℃。在120 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(100 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至5%甲醇於二氯甲烷中）以給出中間物**63-1**。LCMS: 528.3。

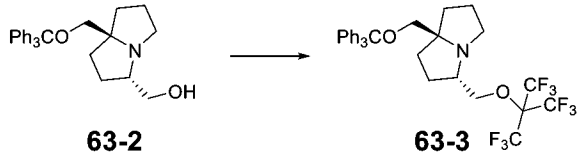
**中間物63-2：((3*S*,7a*S*)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咘-3-基)甲醇**



63-1 63-2

【0530】 在室溫下將四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，10.5 mL，11 mmol）經由注射器添加至中間物**63-1** (1.16 g, 2.20 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)中之攪拌溶液。在30 min後，將所得混合物加熱至50℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(100 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、飽和氯化銨水溶液(2.0 mL)、及飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 100 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至100%甲醇於二氯甲烷中）以給出中間物**63-2**。LCMS: 414.2。

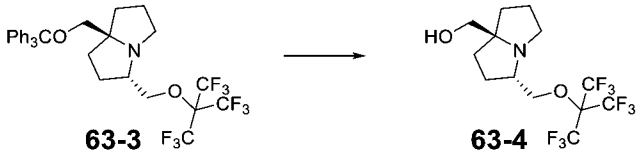
**中間物63-3：(3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咔**




**63-2** **63-3**

【0531】 在0℃下將三甲基膦溶液（1.0 M於四氫呋喃中，2.70 mL，2.7 mmol）在2 min內經由注射器添加至中間物**63-2** (447 mg, 1.08 mmol)、二-三級丁基(*E*)-二氮烯-1,2-二羧酸酯(622 mg, 2.70 mmol)、1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-醇(753 µL, 5.40 mmol)、與四氫呋喃(4.0 mL)之攪拌混合物，並將所得混合物溫熱至室溫。在7 min後，將所得混合物加熱至70℃。在53 min後，將所得混合物加熱至90℃。在40 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至5%甲醇於二氯甲烷中）以給出中間物**63-3**。LCMS: 632.2。

**中間物63-4：((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇**

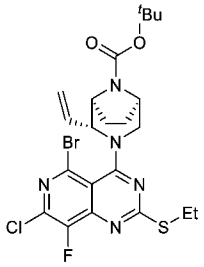



**63-3** **63-4**

【0532】 在室溫下將濃縮鹽酸(346 µL, 4.2 mmol)經由注射器添加至中間物**63-3** (524 mg, 830 µmol)於甲醇(4.0 mL)中之攪拌溶液，並將所得混合物加熱至60℃。在70 min後，將所得混合物冷卻至室溫。將三乙胺(1.0 mL)經由注射器添加，並將所得混合物在減壓下濃縮。依序添加飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)及水。將水層用二氯甲烷(4 × 35 mL)萃取。將合併之有機層以無水硫

酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至100%甲醇於二氯甲烷中）以給出中間物**63-4**。LCMS: 390.1。

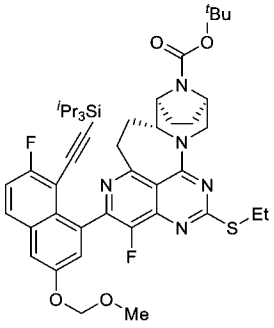
**中間物63-5：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**63-5**

【0533】　中間物**63-5**係以類似於中間物**13-6**之方式，使用中間物**27-5**而非中間物**13-5**合成。LCMS: 560.0。

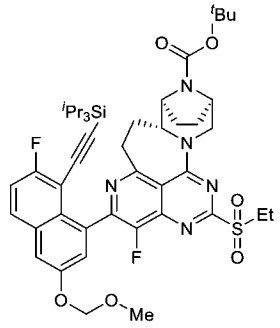
**中間物63-6：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**63-6**

【0534】　中間物**63-6**係以類似於中間物**52-7**之方式，使用中間物**63-5**而非中間物**52-4**合成。LCMS: 830.5。

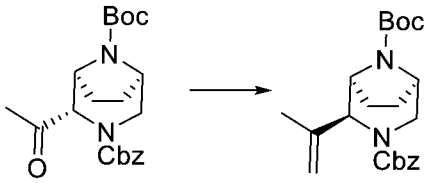
**中間物63-7：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**63-7**

【0535】　中間物**63-7**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**63-6**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 862.4。

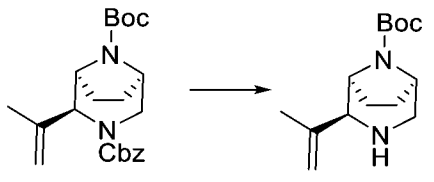
**中間物64-1：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



**61-1**　　**64-1**

【0536】　中間物**64-1**係以類似於**27-4**之方式，使用中間物**61-1**而非中間物**27-3**合成。LCMS: 387.0。

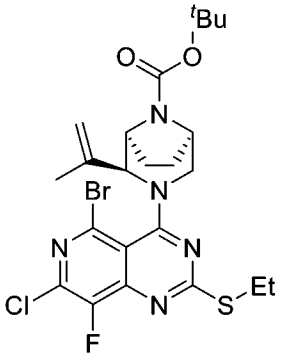
**中間物64-2：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**64-1**　　**64-2**

【0537】　中間物**64-2**係以類似於**27-5**之方式，使用中間物**64-1**而非中間物**27-4**合成。LCMS: 252.9。

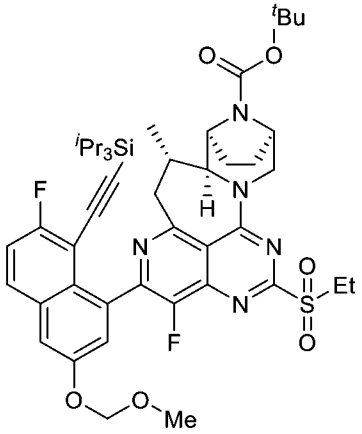
**中間物64-3：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**64-3**

【0538】　中間物**64-3**係以類似於**63-5**之方式，使用中間物**64-2**而非中間物**13-6**合成。LCMS: 572.4, 574.0。

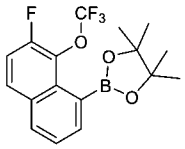
**中間物64-4：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**64-4**

【0539】　中間物**64-4**係以類似於**63-7**之方式，使用中間物**64-3**而非中間物**63-5**合成。LCMS: 876.4。

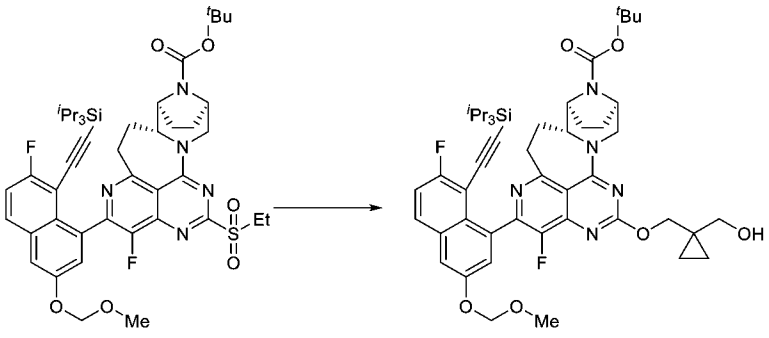
**中間物65-1：2-(7-氟-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷**



**65-1**

【0540】　中間物**65-1**係以類似於中間物**7-5**之方式，使用溴丙烯而非3-氯-2-(甲氧基甲氧基)丙-1-烯合成。LCMS: 357.1。

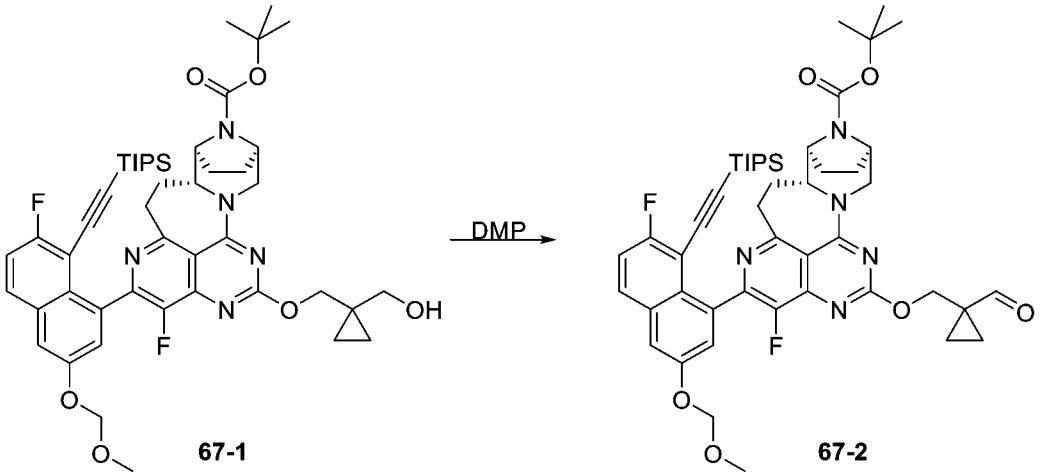
**中間物67-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**63-7**　　**67-1**

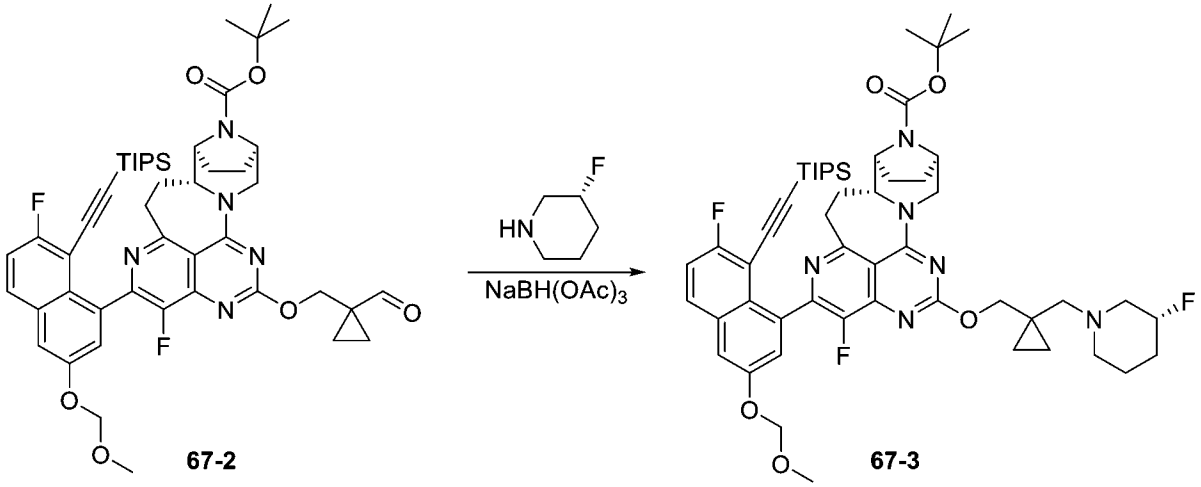
【0541】　中間物**67-1**係以類似於中間物**35-1**之方式，使用中間物**63-7**而非中間物**13-9**合成。LCMS: 870.5。

**中間物67-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-甲醯基環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



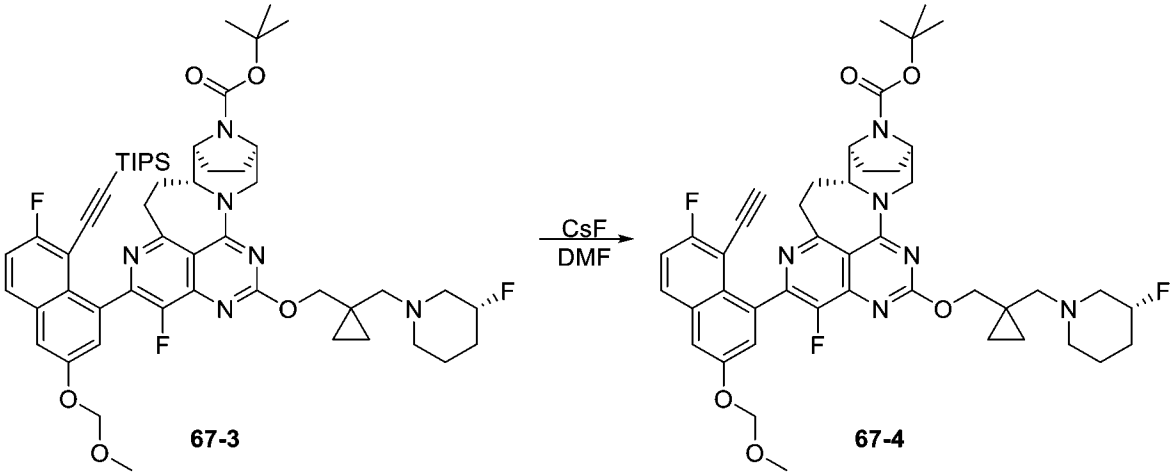

【0542】　中間物**67-2**係以類似於中間物**35-2**之方式，使用中間物**67-1**而非中間物**35-1**合成。LCMS: 868.5。

**中間物67-3：三級丁基(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(((R)-3-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



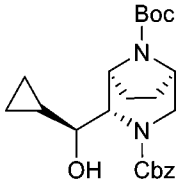
【0543】　中間物**67-3**係以類似於中間物**35-3**之方式，使用中間物**67-2**而非中間物**35-2**及使用(*R*)-3-氟哌啶而非1,4-噁吖環庚烷合成。LCMS: 955.6。

**中間物67-4：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



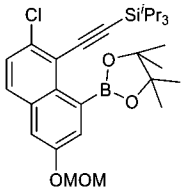

【0544】　中間物**67-4**係以類似於中間物**35-4**之方式，使用中間物**67-3**而非中間物**35-3**合成。LCMS: 799.4。

**中間物71-1：3-苄基8-(三級丁基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-環丙基(羥基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




【0545】　中間物**71-1**係以類似於中間物**53-2**之方式，使用環丙基溴化鎂而非甲基溴化鎂合成。LCMS: 439.2 $[M+Na]^+$。

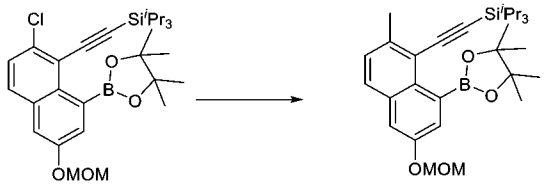
**中間物73-1：((2-氯-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷**




**73-1**

【0546】 **實例73-1**係以類似於中間物**30-4**之方式，使用甲基2-溴-5-氯苯甲酸酯而非甲基2-溴-4,5-二氟苯甲酸酯合成。LCMS: 529.3。

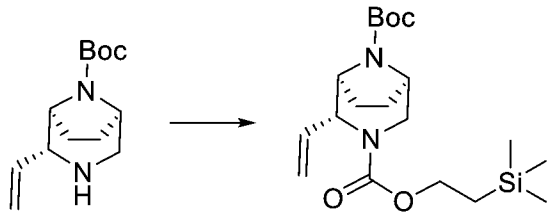
**中間物73-2：三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷**




**73-1** **73-2**

【0547】 在室溫下將四甲基錫(65.5 µL, 473 µmol)經由注射器添加至中間物**73-1** (50.0 mg, 94.5 µmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(6.9 mg, 9.5 µmol)、碳酸銫(7.7 mg, 24 µmol)、與*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加熱至90℃。在90 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 ml)、乙酸乙酯(20 mL)、及飽和氯化銨水溶液(1 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至7%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**73-2**。LCMS: 509.1。

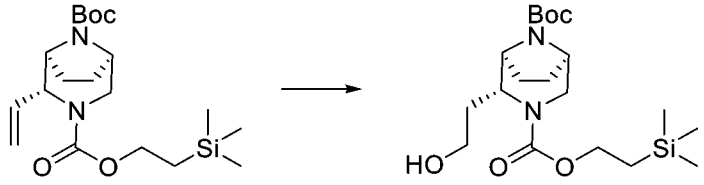
**中間物75-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*R*,5*R*)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**27-5** **75-1**

【0548】 在室溫下向**中間物27-5** (1.00 g, 4.20 mmol)及(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)2-三甲基矽基乙基碳酸酯(1.14 g, 4.41 mmol)於二氯甲烷(13.9 mL)中之劇烈攪拌溶液緩慢添加4-甲基N-味啉(0.46 mL, 4.20 mmol)並攪拌。將所得溶液在室溫下攪拌72小時。將混合物用水(15 mL)洗滌，並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮以給出液體。將液體藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物75-1**。LCMS: 405.1 $[M+Na]^+$。

**中間物75-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**

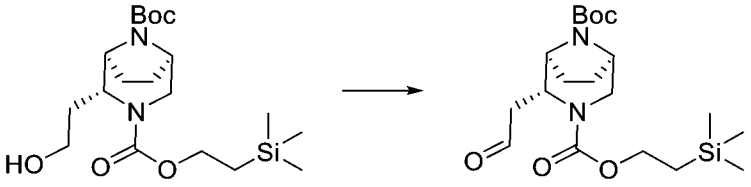



**75-1** **75-2**

【0549】 在0℃下向**中間物75-1** (50.0 mg, 0.13 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於四氫呋喃中，0.4 mL，0.20 mmol）之溶液。將所得溶液在50℃下攪拌45分鐘。接著在室溫下添加過氧化氫（50%wt於水中，0.2 mL，0.13 mmol）及氫氧化鈉(20 mg,

0.33 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著在0℃下用飽和硫代硫酸鈉溶液(1.5 mL)淬熄。將混合物用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮以給出液體。將液體藉由矽膠管柱層析法純化（0至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物75-2**。LCMS: 400.7 $[M+H]^+$, 423.1 [M+Na]+。

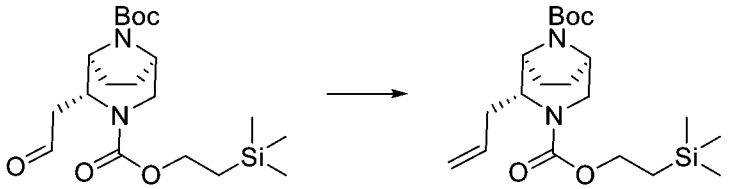
**中間物75-3：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-側氧乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**75-2** **75-3**

【0550】 在室溫下向在氮氣下之**中間物75-2** (0.55 g, 1.37 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之劇烈攪拌溶液添加戴斯-馬丁高碘烷(0.64 g, 1.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時，之後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)。將混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取，並將合併之有機相以硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物75-3**。LCMS: 421.1 $[M+Na]^+$。

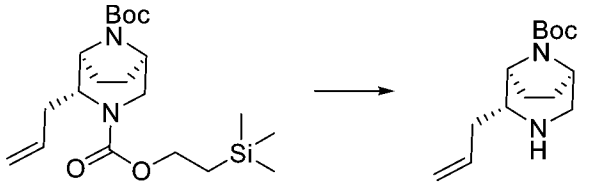
**中間物75-4：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*R*,5*R*)-2-烯丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**75-3** **75-4**

【0551】 向在室溫下之溴化甲基三苯基鏻(1.29 g, 3.62 mmol)於四氫呋喃(5.8 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加KHMDS溶液（1.0 M於四氫呋喃中，3.30 mL，3.30 mmol）以提供溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時並冷卻至-78℃，屆時在20分鐘內逐滴添加**中間物75-3** (0.44 g, 1.10 mmol)於四氫呋喃(5.8 mL)中之溶液。允許所得溶液逐漸溫熱至室溫，並攪拌3小時。將混合物用甲醇(10 mL)淬熄並攪拌15 min。添加飽和氯化銨水溶液(12 mL)並將混合物用乙酸乙酯(3 × 12 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至40%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物75-4**。LCMS: 419.2 $[M+Na]^+$。

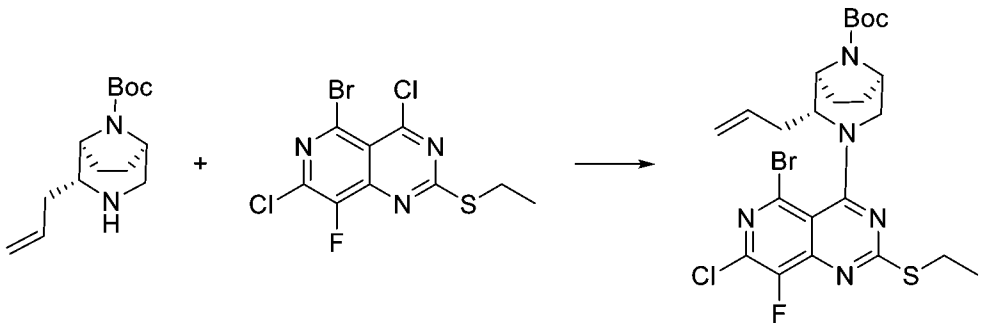
**中間物75-5：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-2-烯丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**75-4** **75-5**

【0552】 在室溫下將氟化銫(95.8 mg, 0.63 mmol)添加至**中間物75-4** (50.0 mg, 0.13 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之劇烈攪拌溶液。將所得混合物在90℃下攪拌30分鐘。在冷卻至室溫後，將混合物過濾，用二氯甲烷(5 mL)洗滌，並將濾液在減壓下濃縮以給出**中間物75-5**之粗產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS: 253.0。

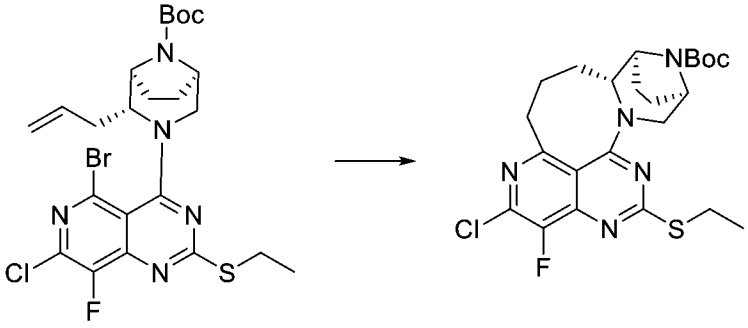
**中間物75-6：三級丁基(1S,2R,5R)-2-烯丙基-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



75-5　　53-1　　75-6

【0553】　將**中間物75-5** (230 mg, 0.911 mmol)、**中間物53-1** (342 mg, 0.957 mmol)與DIPEA (384 mg, 2.97 mmol)於DCM (1.3 mL)中之混合物在室溫下攪拌24分鐘。將混合物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至80% EtOAc於己烷中）以給出**中間物75-6**。LCMS: 574.0。

**中間物75-7：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**

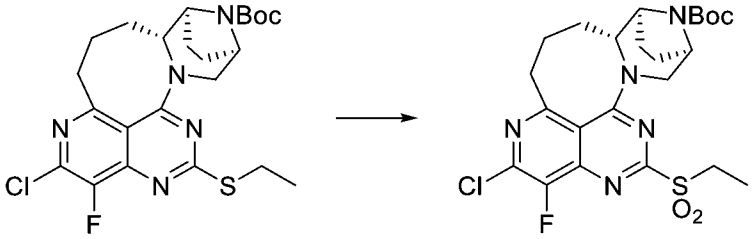


75-6　　75-7

【0554】　在室溫下向**中間物75-6** (30.0 mg, 0.052 mmol)於無水1,4-二噁烷(0.5 mL)中之劇烈攪拌溶液添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於四氫呋喃中，0.12 mL，0.06 mmol）之溶液。將所得溶液在50℃下攪拌1小時，之後將其冷卻至室溫。在rt下在氮氣氣氛下將溶液轉移至含有$Pd(dppf)Cl_2$ (3.70 mg, 0.0052 mmol)、磷酸鉀(36.6 mg, 0.16 mmol)、及除氣水(0.1 mL)之反應小瓶。將反應混合物在90℃下攪拌10分鐘，之後將其冷卻至室溫。將混合物用水(2 mL)洗滌，並用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾

燥，在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物75-7**。LCMS: 494.1。

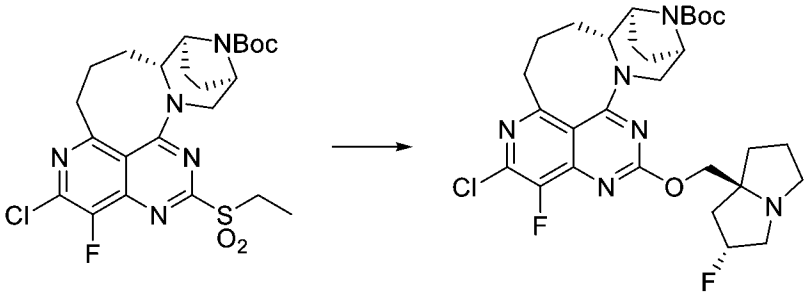
**中間物75-8：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-氯-13-(乙基磺醯基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**75-7** **75-8**

【0555】 **中間物75-8**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物75-7**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 526.1。

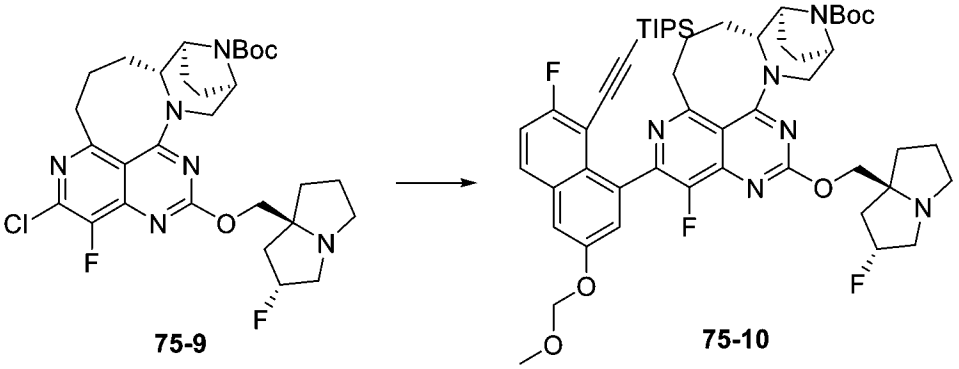
**中間物75-9：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-氯-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**75-8** **75-9**

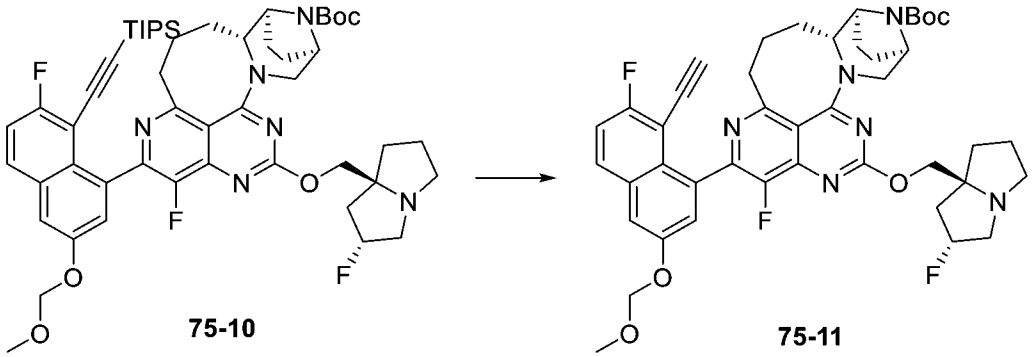
【0556】 **中間物75-9**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物75-8**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 591.2。

**中間物75-10：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**



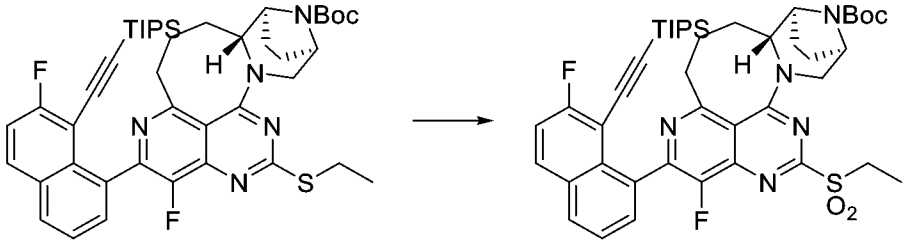

【0557】 **中間物75-10**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物75-9**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 941.3。

**中間物75-11：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




【0558】 中間物75-11係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物75-10而非中間物13-10合成。LCMS: 784.9。

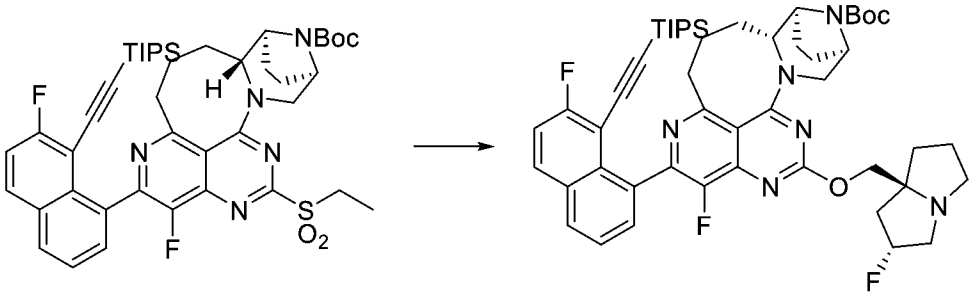
**中間物76-0：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**115-1** **76-0**

【0559】 在0℃下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt, 4590 mg, 20.5 mmol)以二等份在5 min內添加至**中間物115-1** (7.30 g, 9.31 mmol)於二氯甲烷(131 mL)中之劇烈攪拌溶液。在125 min後，將所得混合物溫熱至室溫。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至75%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物76-0**。LCMS: 816.4。

**中間物76-1：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**

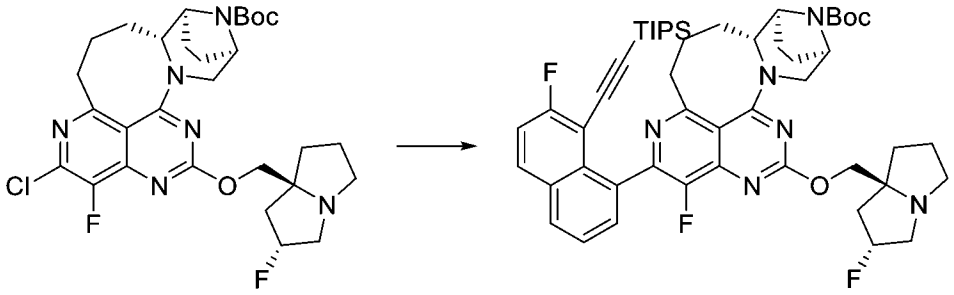



**76-0** **76-1**

【0560】 在0℃下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，1.84 mL，1.84 mmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物76-0** (1000 mg,

1.23 mmol)、[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇(725.4 mg, 4.56 mmol)、與2-甲基四氫呋喃(25.8 mL)之攪拌混合物。在2小時後，在0℃下依序添加乙酸乙酯(20 mL)、及水(5 mL)。將水層用乙酸乙酯(3 × 20 mL)洗滌。將有機層合併，並以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物76-1**。LCMS: 881.1。

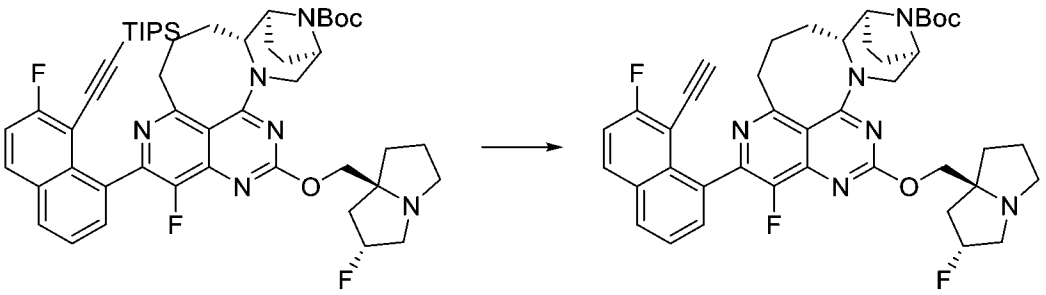
**中間物76-1：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**75-9** **76-1**

【0561】 **中間物76-1**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物75-9**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 881.1。

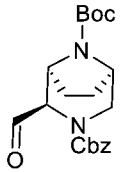
**中間物76-2：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**76-1** **76-2**

【0562】 在室溫下將氟化銫(37.8 mg, 0.249 mmol)添加至**中間物76-1** (21.9 mg, 24.9 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之劇烈攪拌溶液。在1小時後，依序添加二乙醚(4 mL)、乙酸乙酯(2 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)。將有機層用水(2 × 4 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0至60%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物76-2**。LCMS: 724.9。

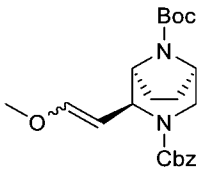
**中間物77-1：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2R,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**77-1**

【0563】 中間物**77-1**係以類似於中間物**27-3**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1S,2R,5R)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯而非8-(三級丁基)2-乙基(1S,2S,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 375.2

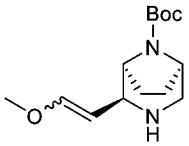
**中間物77-2：3-苄基8-(三級丁基)(1S,2S,5R)-2-(2-甲氧基乙烯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯：**




**77-2**

【0564】 將溴化甲氧基甲基(三苯基)鏻(1.03 g, 2.67 mmol)溶解於10 ml之THF中並冷卻至-78℃。向其添加KHMDS溶液（1 M於THF中，2.67 ml，2.67 mmol）。將反應混合物劇烈攪拌15分鐘，接著溫熱至0℃並劇烈攪拌30分鐘。向其逐滴添加O3-苄基O8-三級丁基(1S,2R,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(500 mg, 1.34 mmol)於10 ml之THF中之溶液。在劇烈攪拌8分鐘後，將混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。將混合物用乙醚稀釋，並用水淬熄反應。將有機層分離並將水相用EtOAc萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$乾燥，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析法以矽膠純化給出中間物**77-2**。LCMS: 403.3。

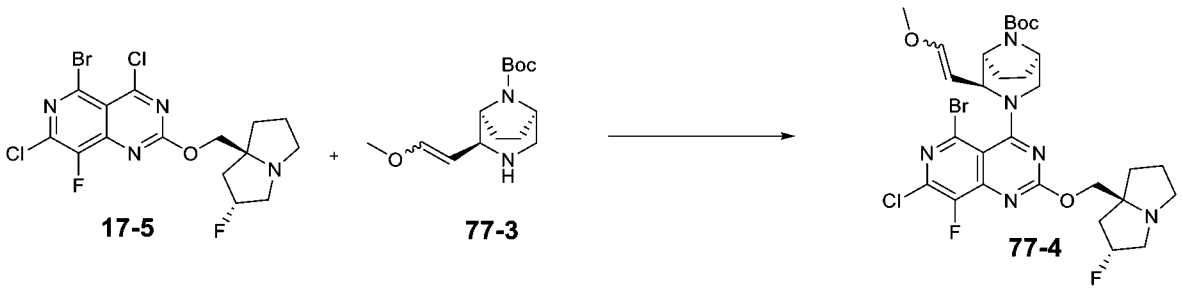
**中間物77-3：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(2-甲氧基乙烯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**77-3**

【0565】 中間物**77-3**係以類似於中間物**27-5**之方式，使用中間物**77-2**而非中間物**27-4**合成。LCMS: 269.2

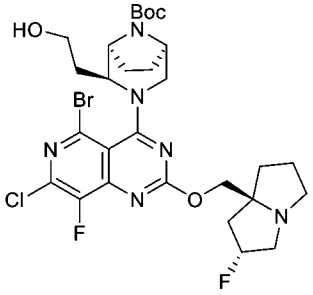
**中間物77-4：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧基乙烯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




17-5　　77-3　　77-4

【0566】　中間物**77-4**係以類似於中間物**17-8**之方式，使用中間物**77-3**而非中間物**17-7**合成。LCMS: 687.2

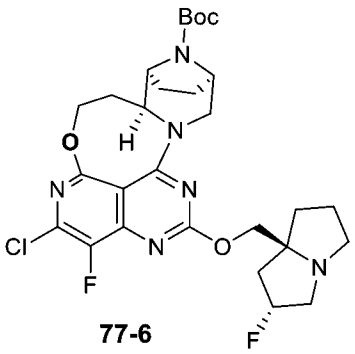
**中間物77-5：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




77-5

【0567】　將中間物77-4 (22 mg, 0.032 mmol)溶解於1 ml之DCM中並向其添加0.1 ml之HCl溶液（4 N，於1,4-二噁烷中）。在5分鐘後將其濃縮至乾；接著溶解於1.5 ml之THF中並向其添加硼氫化鈉(12.1 mg, 0.32 mmol)，在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用飽和碳酸氫鈉及水洗滌，乾燥(MgSO4)，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由RP-HPLC純化。LCMS: 674.2

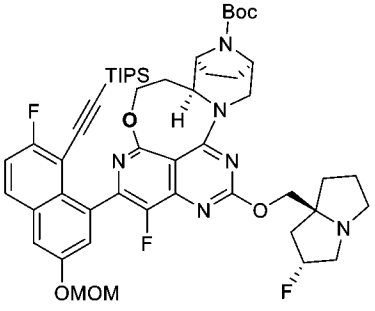
**中間物77-6：三級丁基(6aS,7S,10R)-2-氯-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




77-6

【0568】　中間物**77-6**係以類似於中間物**18-4**之方式，使用中間物**77-5**而非中間物**18-3**合成。LCMS: 593.3

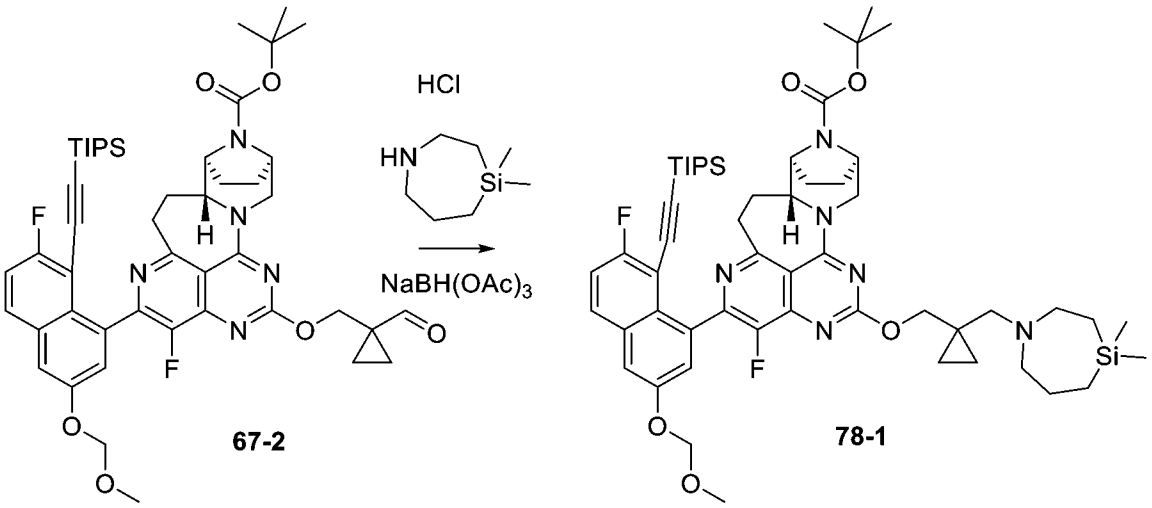
**中間物77-7：三級丁基(6aS,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




77-7

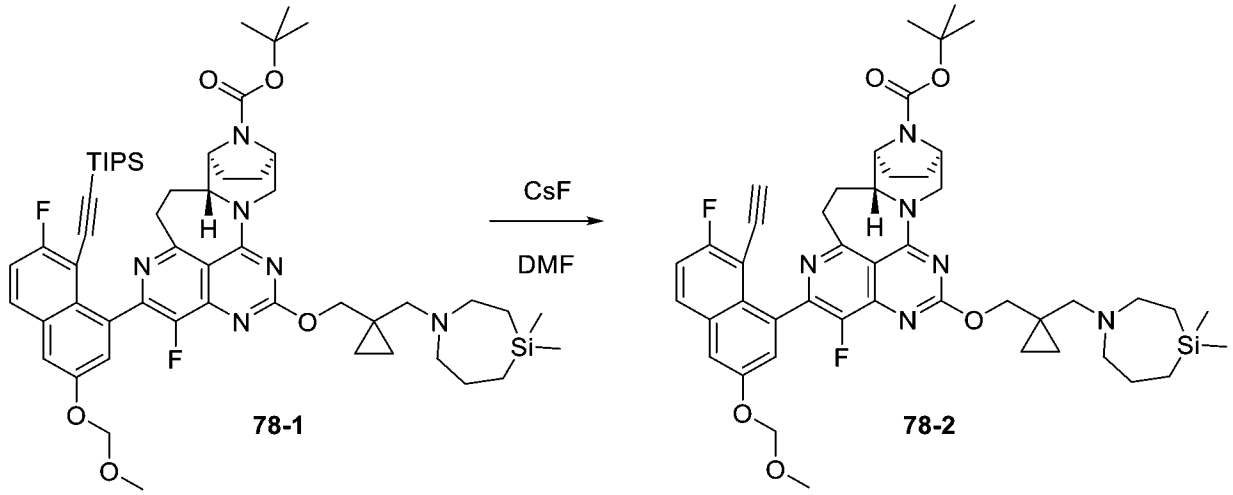
【0569】　中間物**77-7**係以類似於中間物**2-1**之方式，使用中間物**77-6**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 943.6

**中間物78-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



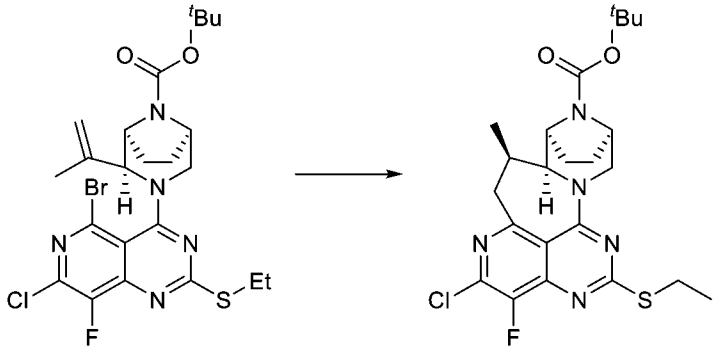

【0570】　中間物78-1係以類似於中間物**67-3**之方式，使用4,4-二甲基-1,4-氮矽啉鹽酸鹽而非(R)-3-氟哌啶合成。LCMS: 995.6。

**中間物78-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0571】　中間物**78-2**係以類似於中間物**35-4**之方式合成。LCMS: 839.5。

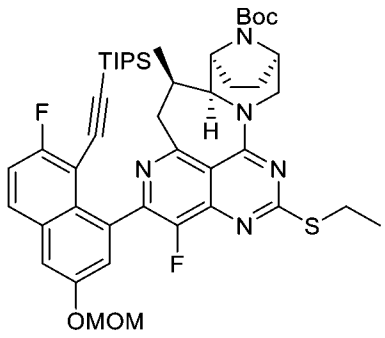
**中間物79-1：三級丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**64-3** **79-1**

【0572】 向[Ir(cod)Cl]$_2$ (25.6 mg, 34.9 μmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(27.8 mg, 69.8 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加頻哪醇硼烷(223 mg, 1.75 mmol)及中間物**64-3** (200 mg, 349 μmol)。將反應混合物在70℃下在$N_2$氣氛下攪拌過夜，之後將其用MeOH (0.2 mL)淬熄。在揮發性組分蒸發後，將殘餘物以快速層析法在矽膠上純化（0至30%乙酸乙酯於己烷中）以給出硼酸酯中間物。將Pd(dppf)Cl$_2$ (12 mg, 0.17 mmol)及磷酸三鉀一水合物(120 mg, 0.514 mmol)添加至含有硼酸酯中間物之小瓶。將反應小瓶用$N_2$沖洗。添加二噁烷(2 mL)及水(0.5)，並將所得混合物在90℃下在$N_2$下攪拌20 min，之後將其冷卻至rt。添加水(10 mL)，並將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物以快速層析法在矽膠上純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**79-1**。LCMS: 494.0 $[M+H]^+$。

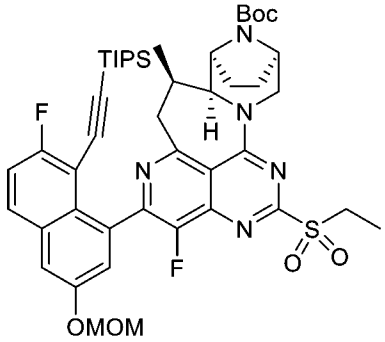
**中間物79-2：三級丁基(5R,5aS,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**79-2**

【0573】　**中間物79-2**係以類似於**中間物75-10**之方式，使用**中間物79-1**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 844.4 $[M+H]^+$。

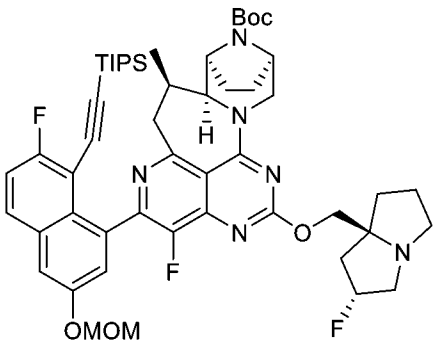
**中間物79-3：三級丁基(5R,5aS,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**79-3**

【0574】　**中間物79-3**係以類似於**中間物75-8**之方式，使用**中間物79-2**而非**中間物75-7**合成。LCMS: 876.3 $[M+H]^+$。

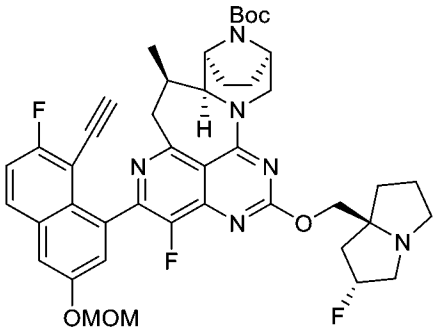
**中間物79-4：三級丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**79-4**

【0575】　**中間物79-4**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物79-3**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 941.0 $[M+H]^+$。

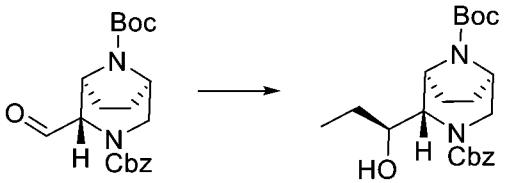
**中間物79-5：三級丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**79-5**

【0576】　**中間物79-5**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物79-4**而非**中間物75-11**合成。LCMS: 784.9 $[M+H]^+$

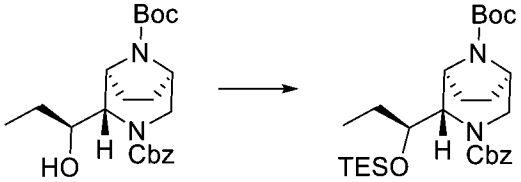
**中間物80-1：3-苄基8-(三級丁基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



27-3　　80-1

【0577】　**中間物80-1**係以類似於**中間物53-2**之方式，使用乙基溴化鎂而非甲基溴化鎂合成。LCMS: 427.2 $[M+Na]^+$。

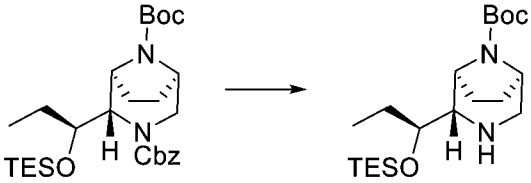
**中間物80-2：3-苄基8-(三級丁基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((三乙基矽基)氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



80-1　　80-2

【0578】　**中間物80-2**係以類似於**中間物53-3**之方式，使用**中間物80-1**而非**中間物53-2**合成。LCMS: 520.6 $[M+H]^+$, 541.9 $[M+Na]^+$。

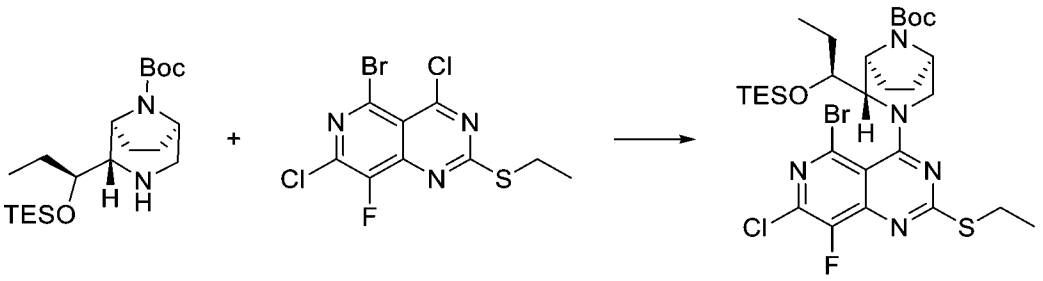
**中間物80-3：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((三乙基矽基)氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



80-2　　80-3

【0579】　**中間物80-3**係以類似於**中間物53-4**之方式，使用**中間物80-2**而非**中間物53-3**合成。LCMS: 385.3。

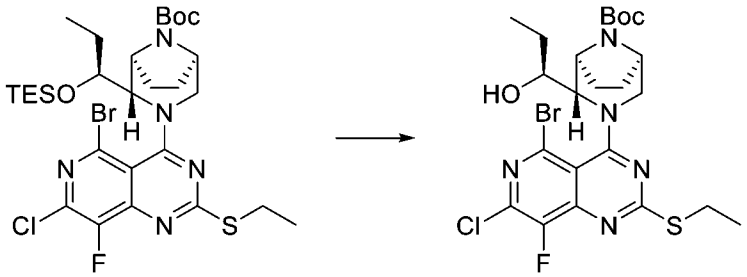
**中間物80-4：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-((*S*)-1-((三乙基矽基)氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**80-3** **53-1** **80-4**

【0580】 **中間物80-4**係以類似於**中間物53-5**之方式，使用**中間物80-3**而非**中間物53-4**合成。LCMS: 706.4。

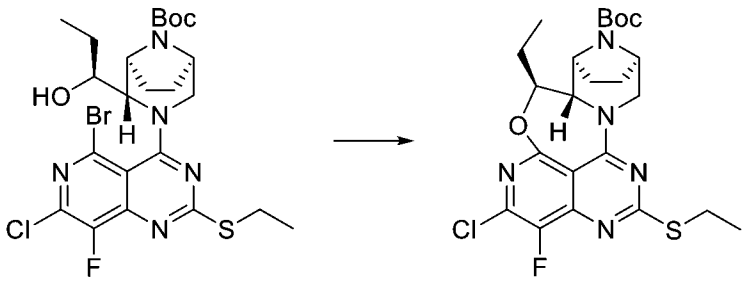
**中間物80-5：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((S)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**80-4** **80-5**

【0581】 **中間物80-5**係以類似於**中間物53-6**之方式，使用**中間物80-4**而非**中間物53-5**合成。LCMS: 592.0。

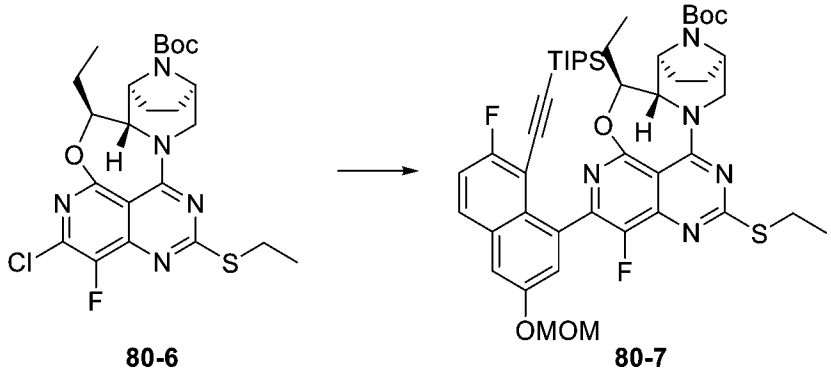
**中間物80-6：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



80-5　　80-6

【0582】　**中間物80-6**係以類似於**中間物53-7**之方式，使用**中間物80-5**而非**中間物53-6**合成。LCMS: 510.6。

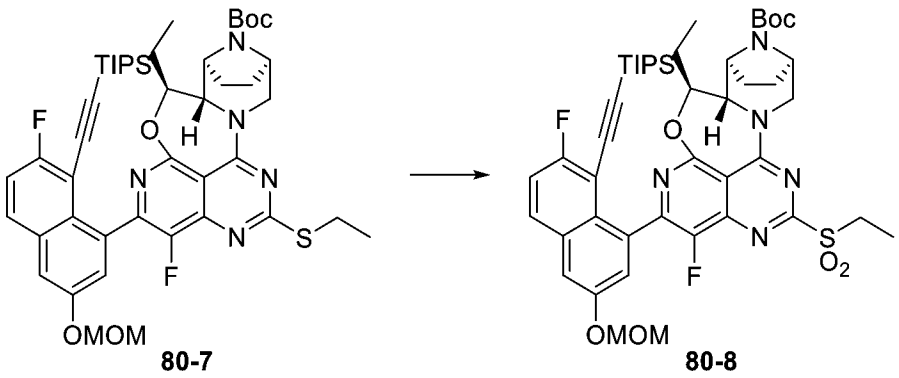
**中間物80-7：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



80-6　　80-7

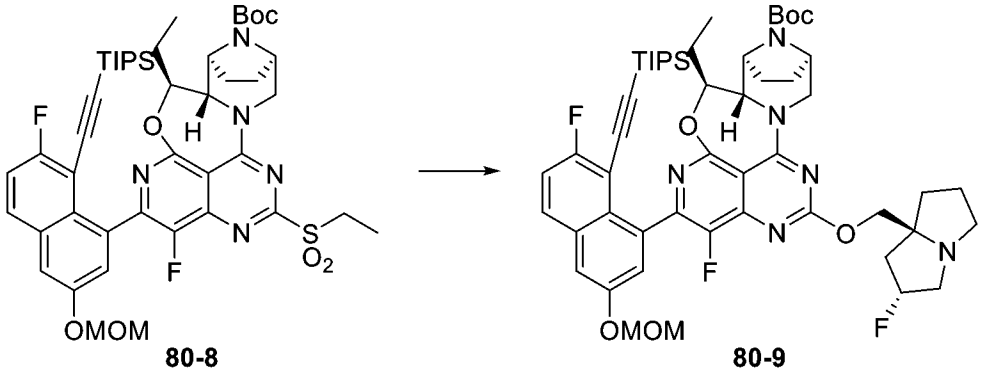
【0583】　**中間物80-7**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物80-6**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 861.0。

**中間物80-8：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



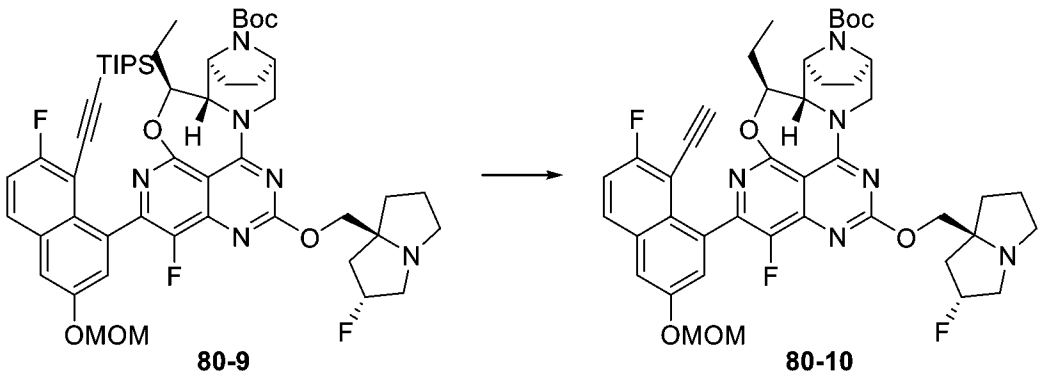

【0584】　**中間物80-8**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物80-7**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 892.8。

**中間物80-9**：三級丁基(**5*S*,5a*S*,6*S*,9*R***)-5-乙基-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((**2*R*,7a*S***)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



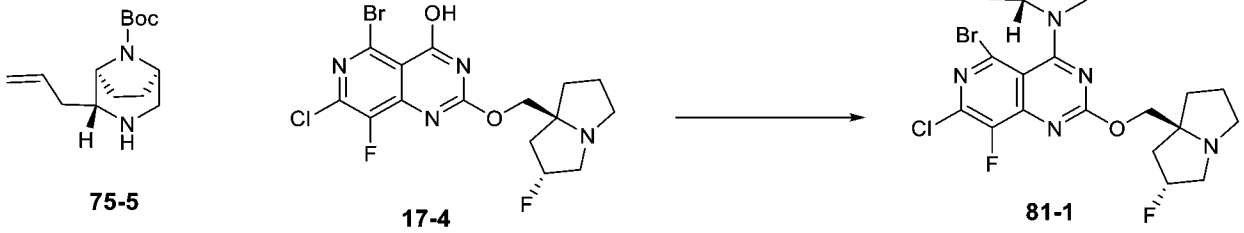

【0585】　**中間物80-9**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物80-8**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 957.7。

**中間物80-10**：三級丁基(**5*S*,5a*S*,6*S*,9*R***)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((**2*R*,7a*S***)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



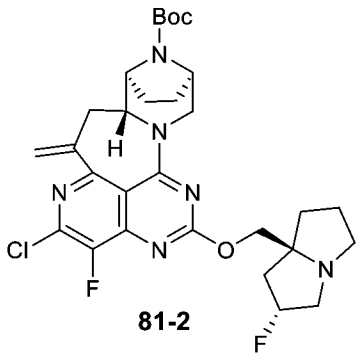

【0586】　**中間物80-10**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物80-9**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 801.1。

**中間物81-1：三級丁基(1S,2R,5R)-2-烯丙基-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶基[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯：**




【0587】　中間物**81-1**係以類似於中間物**27-6**之方式，使用中間物**75-5**而非中間物**27-5**合成。LCMS: 671.2

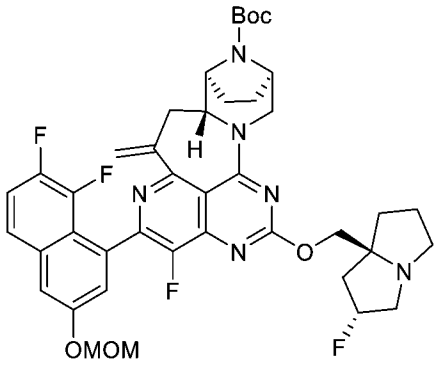
**中間物81-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-亞甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯：**



**81-2**

【0588】 將**81-1** (20 mg, 0.0299 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (4.37 mg, 0.006 mmol)、與碳酸銫(29.2 mg, 0.089 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之反應混合物在90℃下在$N_2$氣氛下攪拌30分鐘，之後將其冷卻至室溫。添加水，並將混合物用EtOAc萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出中間物**81-2**。LCMS: 589.3

**中間物81-3：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-亞甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯：**

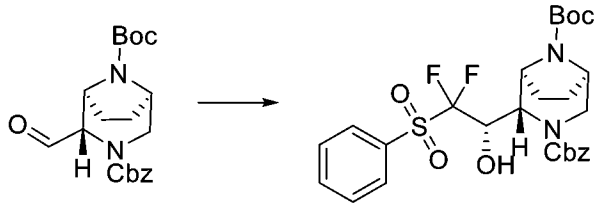


**81-3**

【0589】 中間物**81-3**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用中間物**81-2**而非中間物**13-7**及使用2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。LCMS: 777.4

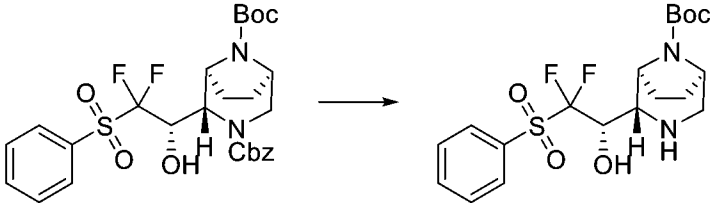
**中間物82-1：3-苄基8-(三級丁基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-羥基-2-(苯磺醯基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**27-3** **82-1**

【0590】 在-78℃下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1.0 M於四氫呋喃中，0.2 mL，0.2 mmol）逐滴添加至**中間物27-3** (37.4 mg, 0.1 mmol)及二氟甲基磺醯基苯(19.2 mg, 0.1 mmol)於四氫呋喃(0.6 mL)中之劇烈攪拌溶液。將反應混合物在-78℃下攪拌1小時，之後將其在-78℃下用飽和氯化銨水溶液(2 mL)淬熄。將混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至70%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物82-1**。LCMS: 589.1 $[M+Na]^+$。

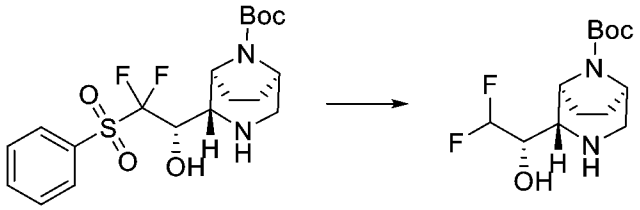
**中間物82-2：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-羥基-2-(苯磺醯基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**82-1** **82-2**

【0591】 **中間物82-2**係以類似於**中間物53-4**之方式，使用**中間物82-1**而非**中間物53-3**合成。LCMS: 432.9。

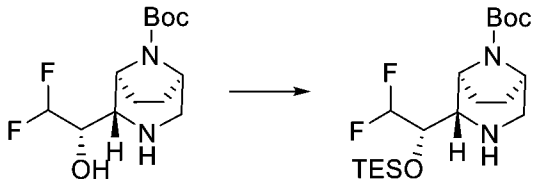
**中間物82-3：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**82-2** **82-3**

【0592】 在-41℃下將磷酸氫鈉(37.3 mg, 0.26 mmol)及鈉汞齊(57.7 mg, 0.26 mmol)添加至**中間物82-2** (18.6 mg, 0.043 mmol)於甲醇(1.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。將反應混合物溫熱至室溫並在室溫下攪拌過夜，之後將其通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至10%甲醇於二氯甲烷中）以給出**中間物82-3**。LCMS: 292.9。

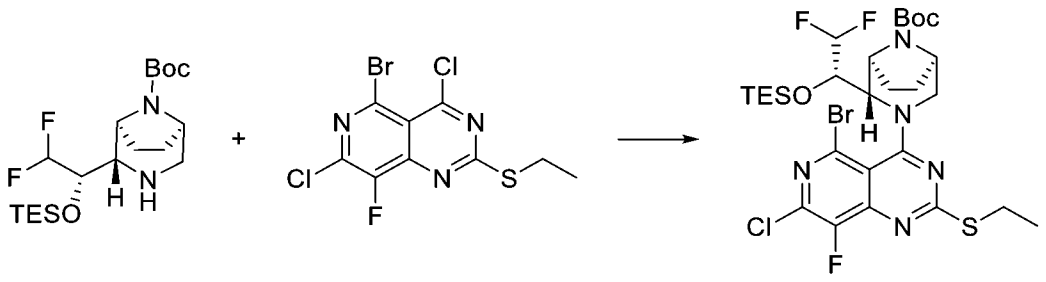
**中間物82-4：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-((三乙基矽基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**82-3** **82-4**

【0593】 **中間物82-4**係以類似於**中間物53-3**之方式，使用**中間物82-3**而非**中間物53-2**合成。LCMS: 407.2。

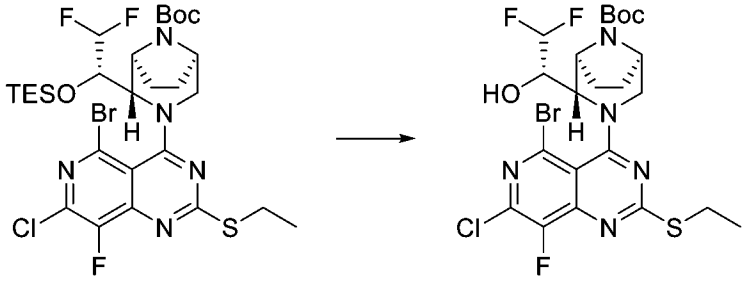
**中間物82-5：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-((三乙基矽基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



82-4　　53-1　　82-5

【0594】　**中間物82-5**係以類似於**中間物53-5**之方式，使用**中間物82-4**而非**中間物53-4**合成。LCMS: 728.0。

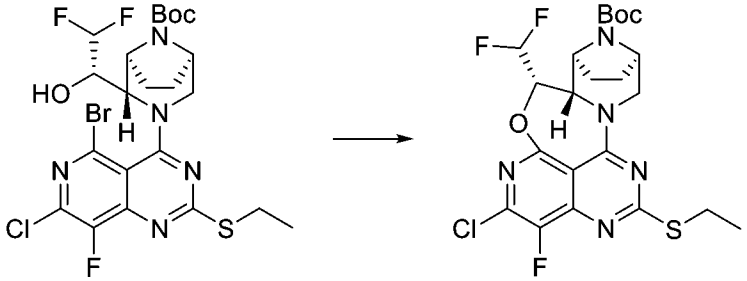
**中間物82-6：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-((*S*)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



82-5　　82-6

【0595】　**中間物82-6**係以類似於**中間物53-6**之方式，使用**中間物82-5**而非**中間物53-5**合成。LCMS: 613.8。

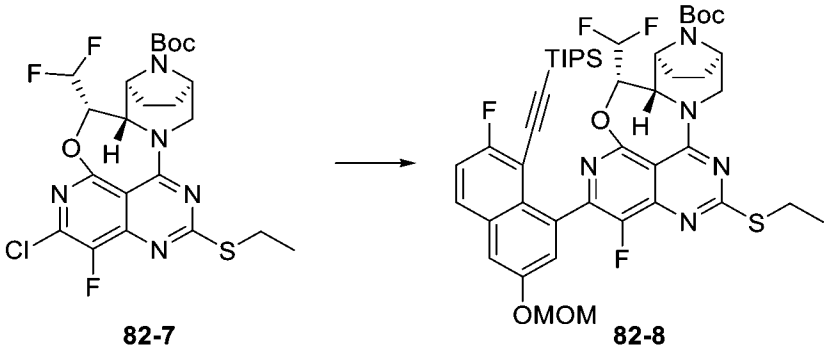
**中間物82-7：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-(二氟甲基)-12-(乙硫基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



82-6　　82-7

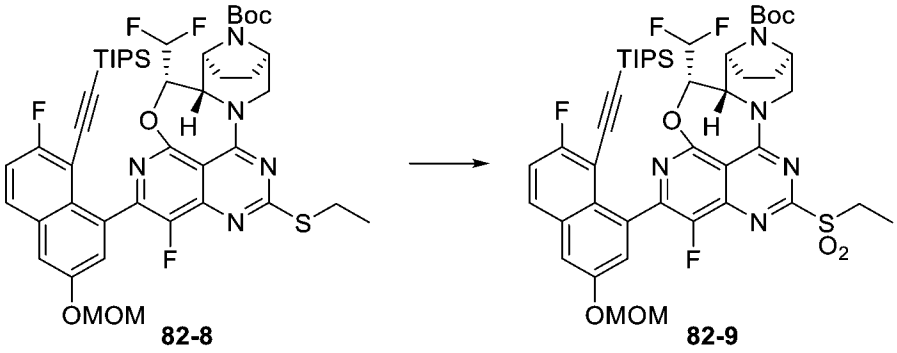
【0596】　**中間物82-7**係以類似於**中間物53-7**之方式，使用**中間物82-6**而非**中間物53-6**合成。LCMS: 532.4。

**中間物82-8：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(二氟甲基)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



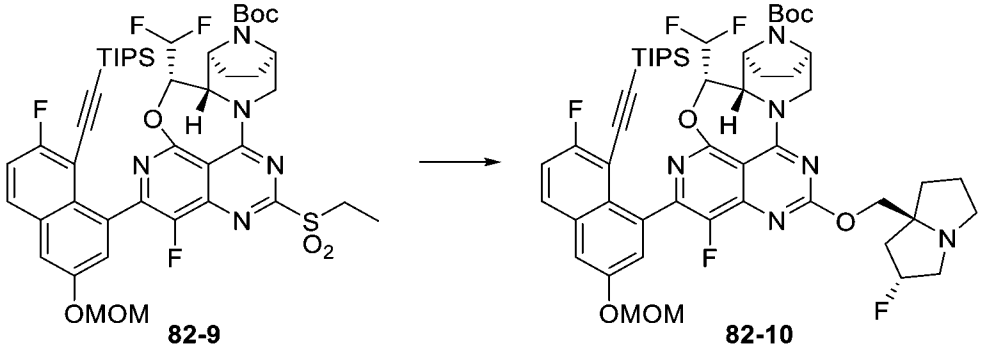

【0597】　**中間物82-8**係以類似於**中間物53-8**之方式，使用**中間物82-7**而非**中間物53-7**合成。LCMS: 886.2。

**中間物82-9：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(二氟甲基)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



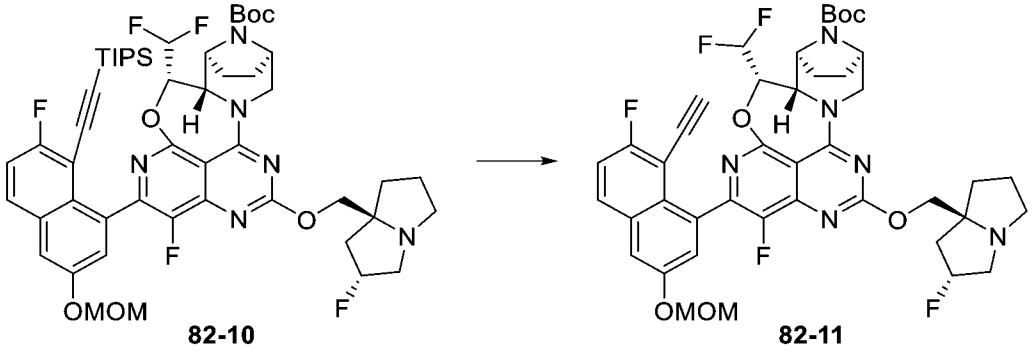

【0598】　**中間物82-9**係以類似於**中間物53-9**之方式，使用**中間物82-8**而非**中間物53-8**合成。LCMS: 914.3。

**中間物82-10**：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



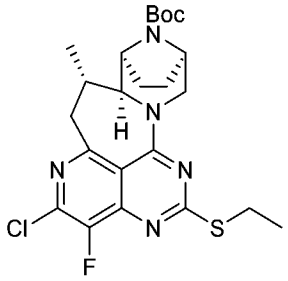

【0599】　**中間物82-10**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物82-9**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 979.6。

**中間物82-11**：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯




【0600】　中間物82-11係以類似於中間物53-11之方式，使用中間物82-10而非中間物53-10合成。LCMS: 823.0。

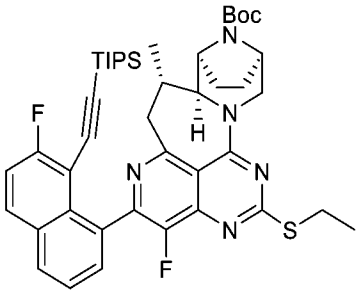
**中間物84-1：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**84-1**

【0601】 **中間物84-1**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物64-3**而非**中間物75-6**合成。LCMS: 494.6 $[M+H]^+$

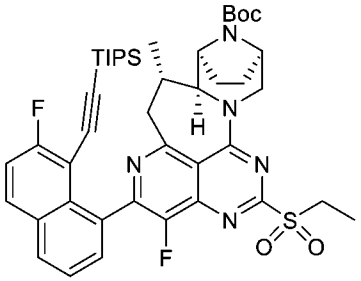
**中間物84-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**84-2**

【0602】 **中間物84-2**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物84-1**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 784.9 $[M+H]^+$

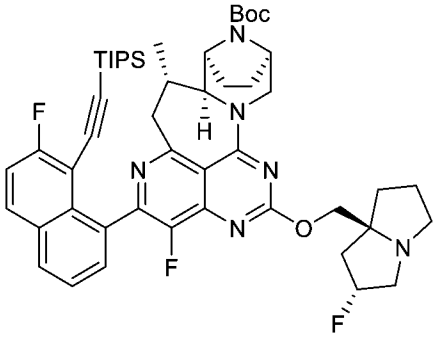
**中間物84-3：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**84-3**

【0603】　**中間物84-3**係以類似於**中間物75-8**之方式，使用**中間物84-2**而非**中間物75-7**合成。LCMS: 816.6 $[M+H]^+$

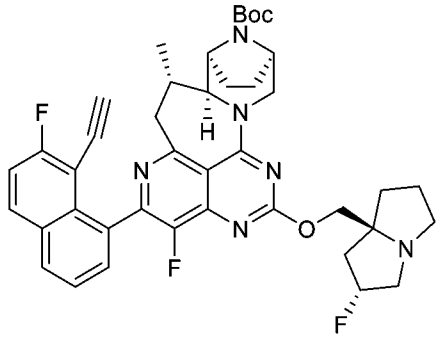
**中間物84-4：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**84-4**

【0604】　**中間物84-4**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物84-3**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 881.6 $[M+H]^+$

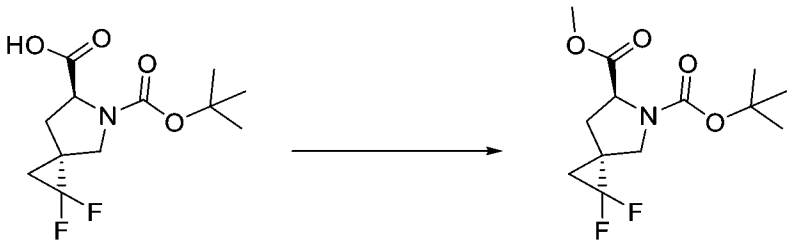
**中間物84-5：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**84-5**

【0605】 **中間物84-5**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物84-4**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 725.0 $[M+H]^+$

**中間物85-1：5-(三級丁基)6-甲基(3S,6S)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯**

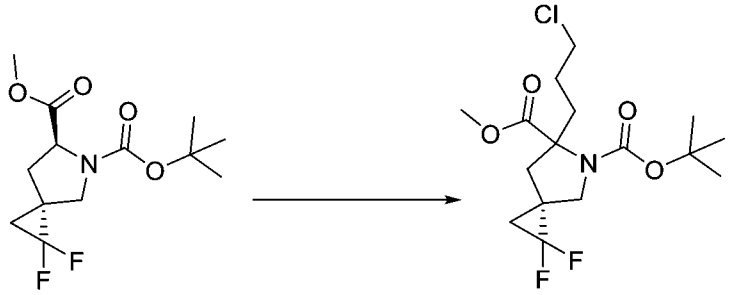



**85-1**

【0606】 向在Ar下之烤箱乾燥燒瓶添加(3S,6S)-5-三級丁氧基羰基-2,2-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-羧酸(2.5 g, 9 mmol)及無水甲醇(20 mL)。將(三甲基矽基)重氮甲烷（2M於二乙醚中，6.7 mL，14 mmol）逐滴添加。添加額外(三甲基矽基)重氮甲烷直到達成持續黃色。將反應用2N鹽酸淬熄。將混合物在真空中濃縮以移除甲醇，接著添加乙酸乙酯。將混合物用鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得材料藉由快速管柱層析法在矽膠

上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至60%）以提供中間物**85-1**。LCMS[M+Na]+: 314.2。

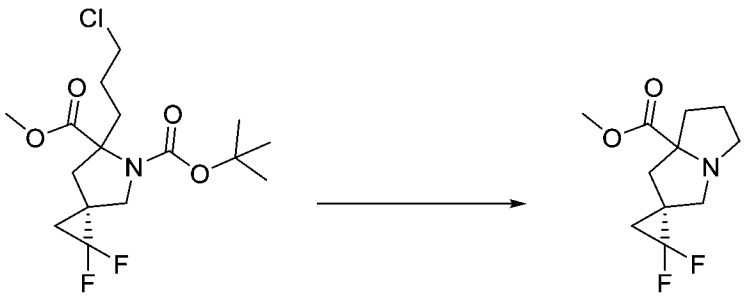
**中間物85-2：5-(三級丁基)6-甲基(3S)-6-(3-氯丙基)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯**



**85-1** **85-2**

【0607】 將中間物**85-1** (2.3 g, 7.8 mmol)留置於高真空過夜。將燒瓶用氬氣吹掃/填充數次，接著添加無水四氫呋喃(50 mL)。將溶液冷卻至-78C並逐滴添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，9.4 mL，9.4 mmol）。將所得混合物在-78C下攪拌1h，接著逐滴添加無水六甲基磷醯胺(8.2 mL, 47 mmol)及隨後的1-氯-3-碘-丙烷(1.3 mL, 13 mmol)。允許所得溶液以浴溫熱至室溫，並攪拌過夜。將溶液用二乙醚稀釋並用飽和氯化銨水溶液、0.1M鹽酸、水、及鹽水洗滌。接著將溶液以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至50%）以提供中間物**85-2**。

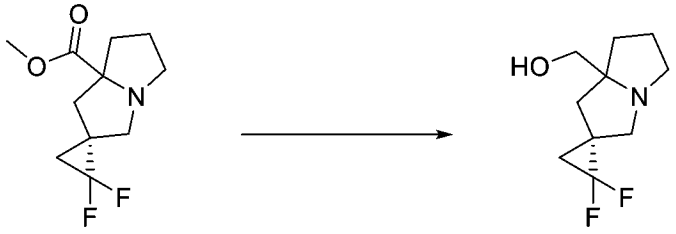
**中間物85-3：甲基(1S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-羧酸酯**



**85-2** **85-3**

【0608】 將中間物**85-2** (2.9 g, 7.8 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中並添加三氟乙酸(5 mL)。將溶液在室溫下攪拌30 min。添加甲苯(2 mL)，並將溶液在真空中濃縮且留置於高真空30 min。將殘餘物溶解至N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。添加碘化鉀(130 mg, 780 μmol)及碳酸鉀(5.4 g, 39 mmol)。將混合物在50C下劇烈攪拌過夜。將混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取3次。將水層用氯化鈉飽和並用二氯甲烷萃取3次。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由鹼性氧化鋁管柱層析法純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至50%）以提供中間物**85-3**。LCMS: 232.2。

**中間物85-4：((1S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲醇**

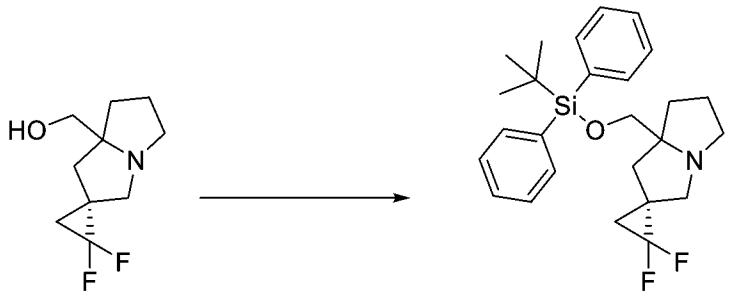


**85-3** **85-4**

【0609】 將中間物**85-3** (971 mg, 4.2 mmol)自甲苯共沸並溶解於四氫呋喃(3 mL)中。在Ar下在烤箱乾燥小瓶中倒入1M鋁氫化鋰於四氫呋喃(6.3 mL, 6.3 mmol)中。將溶液用四氫呋喃稀釋至0.5M並冷卻至0C。逐滴添加酯溶液並將所得溶液在0C下攪拌10 min。將溶液用二乙醚稀釋並在0C下緩慢添加240 uL之水。添加240 uL之3N氫氧化鈉及隨後的720 uL之水。將所得混合物

在室溫下劇烈攪拌15分鐘。添加硫酸鎂並繼續劇烈攪拌額外15分鐘。將混合物過濾，用乙酸乙酯徹底沖洗。將濾液在真空中濃縮以給出中間物**85-4**。LCMS: 204.2。

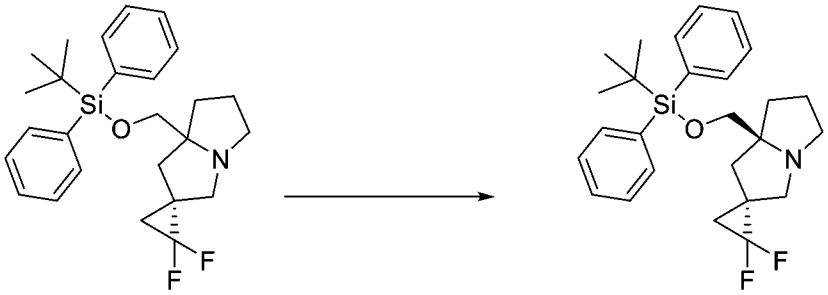
**中間物85-5：(1S)-7a'-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二氟四氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]**




**85-4** **85-5**

【0610】 將中間物**85-4** (767 mg, 3.8 mmol)自甲苯共沸。添加咪唑(771 mg, 11 mmol)並將混合物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中且冷卻至0C。添加三級丁基氯二苯基矽烷(1.5 mL, 5.7 mmoL)並將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。添加水並將混合物用二乙醚萃取二次。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用甲醇於二氯甲烷中之梯度（0至10%）以給出中間物**85-5**。LCMS: 442.3。

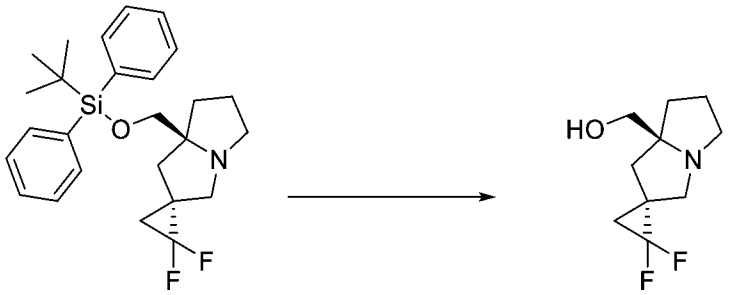
**中間物85-6：(1S,7a'S)-7a'-(((三級丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二氟四氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]**



**85-5** **85-6**

【0611】 將中間物**85-6**藉由掌性SFC純化以給出中間物**85-6**作為次要非鏡像異構物（第一洗提尖峰）。

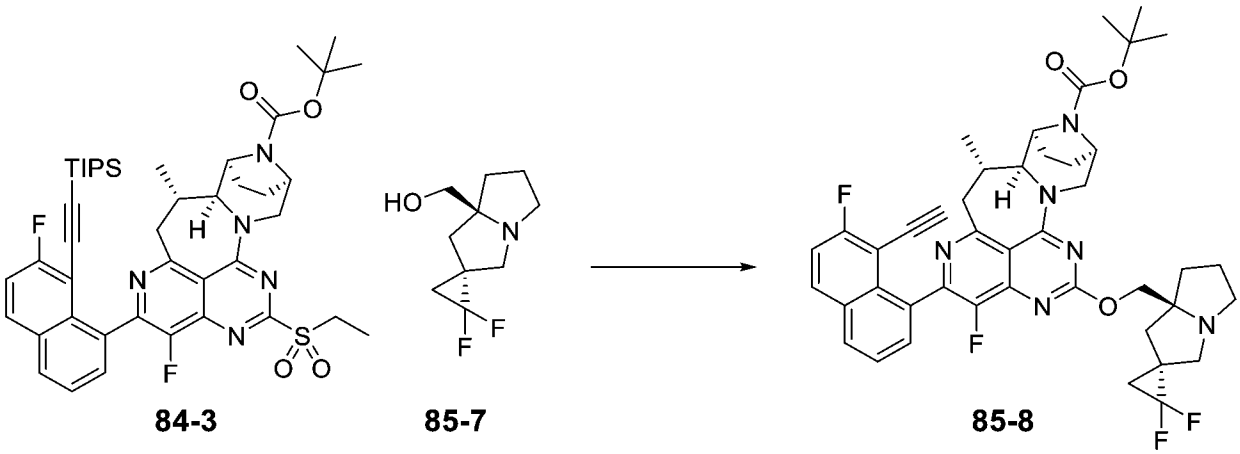
**中間物85-7：((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'H)-基)甲醇**



**85-6** **85-7**

【0612】 將中間物**85-6** (30 mg, 68 μmol)溶解於四氫呋喃(0.5 mL)中並添加四-正丁基氟化銨（1M於四氫呋喃中，0.1 mL，100 μmol）。將所得溶液在室溫下攪拌24h。將反應混合物在真空中濃縮並溶解於1 mL之甲苯中。1/3之溶液不經純化即用於下一步驟。

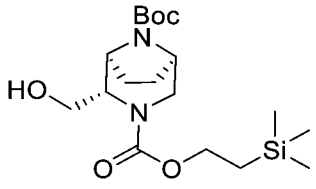
**中間物85-8：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



84-3　　85-7　　85-8

【0613】　將中間物**85-7** (5 mg, 25 μmol)於甲苯中之溶液添加至倒入中間物**84-3** (20 mg, 25 μmol)之小瓶。將溶液在真空中濃縮並溶解於四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌1h。將溶液用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至100%）以給出中間物**85-8**。LCMS: 769.4。

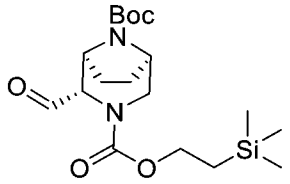
**中間物86-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯：**



86-1

【0614】　**中間物86-1**係以類似於**中間物75-1**之方式，使用**中間物27-1**而非**中間物27-5**合成。LCMS: 409.1 $[M+Na]^+$

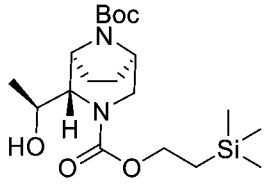
**中間物86-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



**86-2**

【0615】　**中間物86-2**係以類似於**中間物27-3**之方式，使用**中間物86-1**而非**中間物27-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.46 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 4H), 3.83 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (ddt, *J* = 25.8, 14.9, 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)。

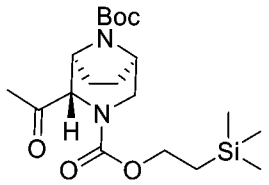
**中間物86-3：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



**86-3**

【0616】　**中間物86-3**係以類似於**中間物53-2**之方式，使用**中間物86-2**而非**中間物27-3**合成。LCMS: 401.2 $[M+H]^+$

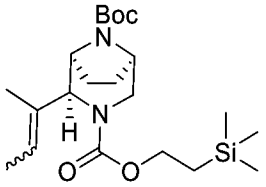
**中間物86-4：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



**86-4**

【0617】 **中間物86-4**係以類似於**中間物61-1**之方式，使用**中間物86-3**而非**中間物53-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 4.40 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.50 (d, $J$ = 3.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.01 (t, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H)。

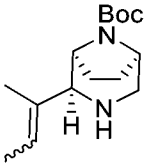
**中間物86-5：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-(丁-2-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**86-5**

【0618】 **中間物86-5**係以類似於**中間物64-1**之方式，使用**中間物86-4**及溴化乙基三苯基鏻而非**中間物61-1**及溴化甲基三苯基鏻合成。LCMS: 433.1 $[M + Na]^+$

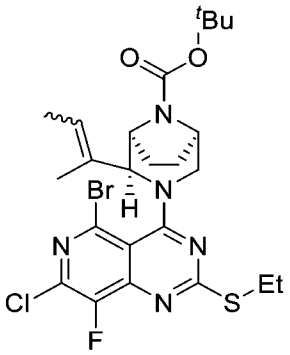
**中間物86-6：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(丁-2-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**86-6**

【0619】 **中間物86-6**係以類似於**中間物75-5**之方式，使用**中間物86-5**而非**中間物75-4**合成及LCMS: 267.0 $[M + H]^+$

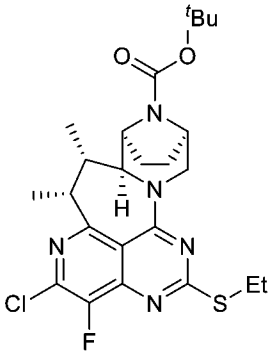
**中間物86-7：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(丁-2-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**86-7**

【0620】　**中間物86-7**係以類似於**中間物64-3**之方式，使用**中間物86-6**而非**中間物64-2**合成。LCMS: 586.7, 588.1 $[M + H]^+$

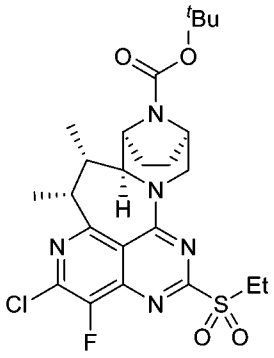
**中間物86-8：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**86-8**

【0621】　**中間物86-8**係以類似於**中間物84-1**之方式，使用**中間物86-7**而非**中間物64-3**合成。LCMS: 508.5 $[M + H]^+$

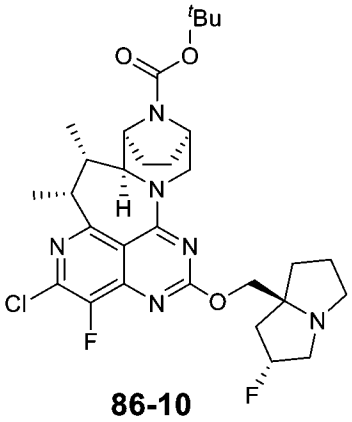
**中間物86-9：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**86-9**

【0622】　**中間物86-9**係以類似於**中間物75-8**之方式，使用**中間物86-8**而非**中間物75-7**合成。LCMS: 540.3 $[M + H]^+$

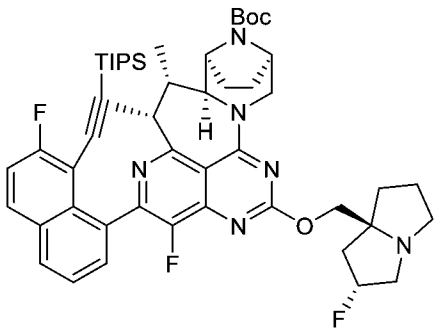
**中間物86-10：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**86-10**

【0623】　**中間物86-10**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物86-9**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 605.3 $[M + H]^+$

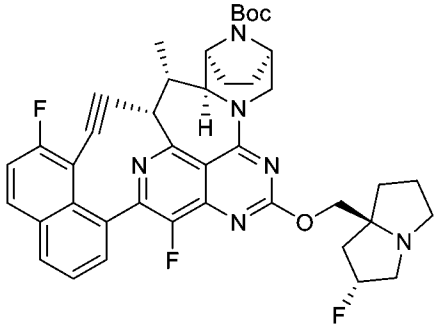
**中間物86-11：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**86-11**

【0624】　**中間物86-11**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物86-10**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 895.1 $[M + H]^+$

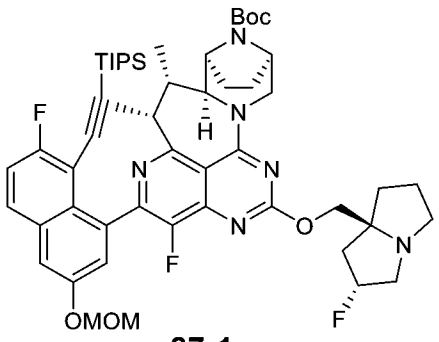
**中間物86-12：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**86-12**

【0625】　**中間物86-12**係以類似於**中間物76-2**之方式，使用**中間物86-11**而非**中間物76-1**合成。LCMS: 739.0 $[M + H]^+$

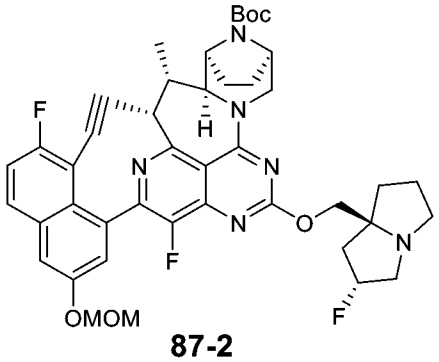
**中間物87-1：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**87-1**

【0626】　**中間物87-1**係以類似於**中間物75-10**之方式，使用**中間物86-10**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 955.4 $[M + H]^+$

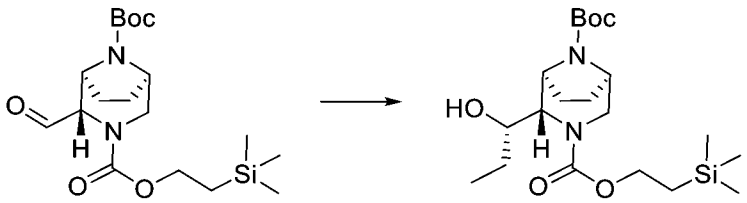
**中間物87-2：三級丁基(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**87-2**

【0627】　**中間物87-2**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物87-1**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 799.1 $[M + H]^+$

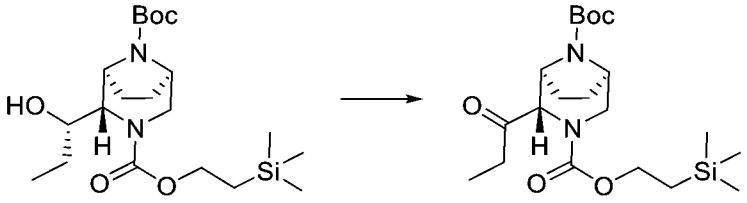
**中間物90-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



86-2　　90-1

【0628】　**中間物90-1**係以類似於**中間物53-2**之方式，使用乙基溴化鎂而非甲基溴化鎂及使用**中間物86-2**而非**中間物27-3**合成。LCMS: 437.1 $[M+Na]^+$。

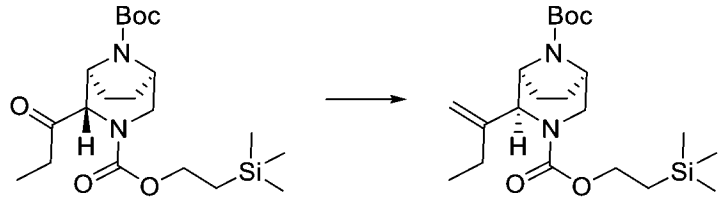
**中間物90-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-丙醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



90-1　　90-2

【0629】　**中間物90-2**係以類似於**中間物27-3**之方式，使用**中間物90-1**而非**中間物27-2**合成。LCMS: 412.7。

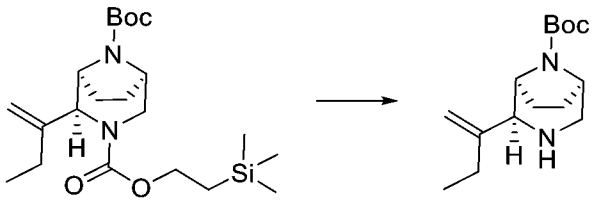
**中間物90-3：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(丁-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



90-2　　90-3

【0630】　**中間物90-3**係以類似於**中間物27-4**之方式，使用**中間物90-2**而非**中間物27-3**合成。LCMS: 410.8。

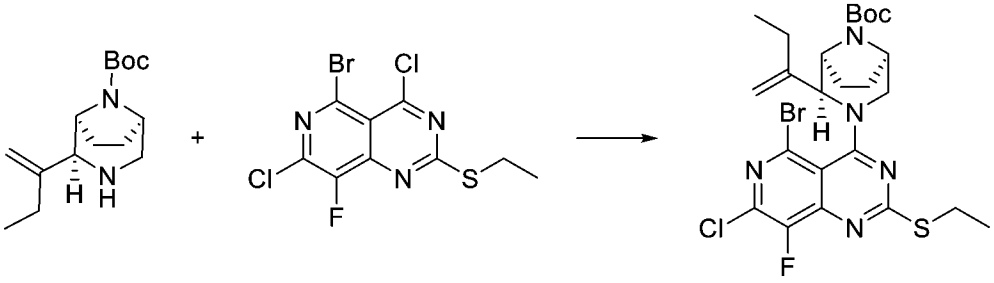
**中間物90-4：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(丁-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**90-3** **90-4**

【0631】 **中間物90-4**係以類似於**中間物75-5**之方式，使用**中間物90-3**而非**中間物75-4**合成。LCMS: 267.0。

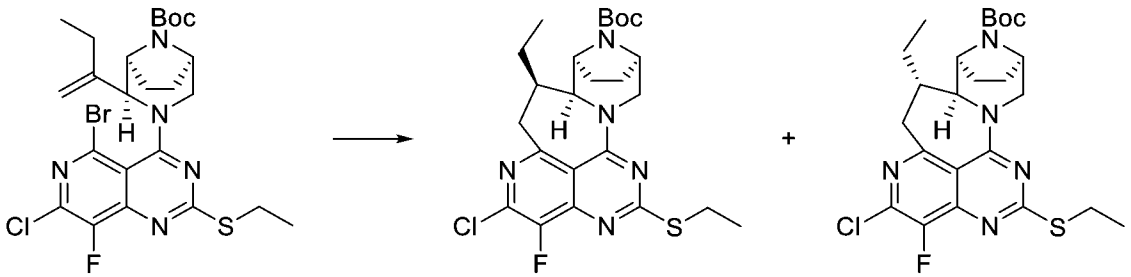
**中間物90-5：三級丁基(1*S*,2*S*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-2-(丁-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**90-4** **53-1** **90-5**

【0632】 **中間物90-5**係以類似於**中間物53-5**之方式，使用**中間物90-4**而非**中間物53-4**合成。LCMS: 588.2。

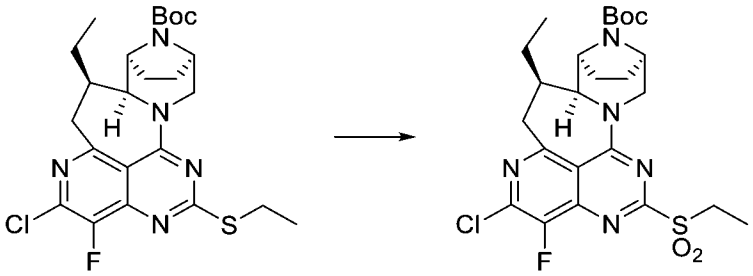
**中間物90-6：三級丁基(5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯，及中間物91-1：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



90-5　　90-6　　91-1

【0633】　中間物90-6及中間物91-1係以類似於中間物75-7之方式，使用中間物90-5而非中間物75-6合成。LCMS: 508.8。

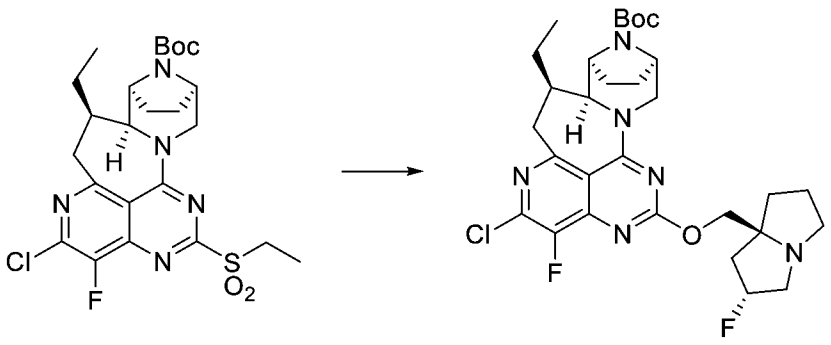
**中間物90-7：三級丁基(5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



90-6　　90-7

【0634】　**中間物90-7**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物90-6**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 540.2。

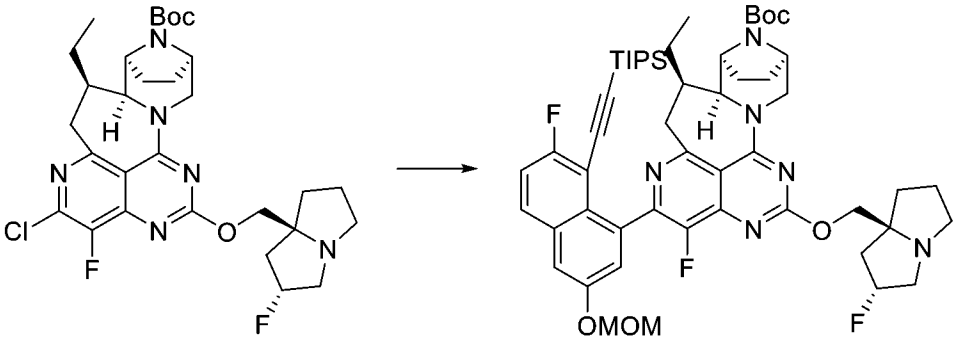
**中間物90-8：三級丁基(5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**90-7** **90-8**

【0635】 **中間物90-8**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物90-7**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 605.1。

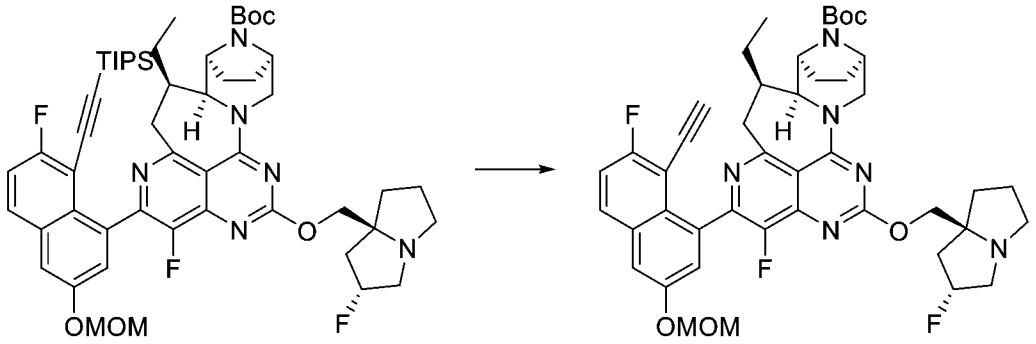
**中間物90-9：三級丁基(5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**90-8** **90-9**

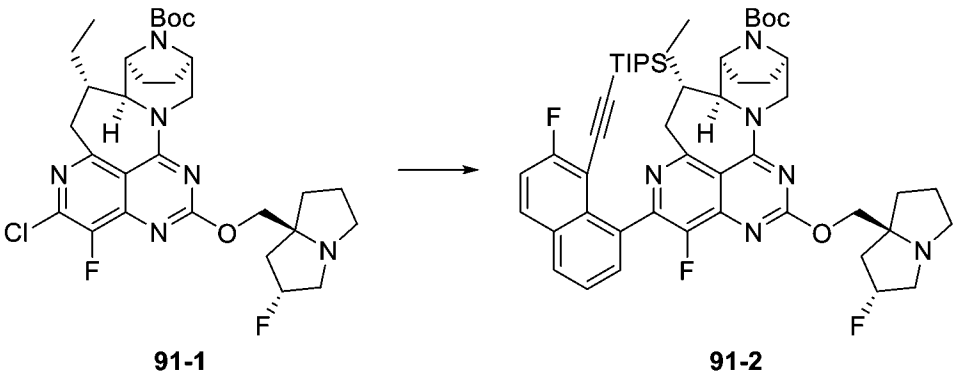
【0636】 **中間物90-9**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物90-8**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 955.4。

**中間物90-10**：三級丁基(**5*R*,5a*S*,6*S*,9*R***)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((**2*R*,7a*S***)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



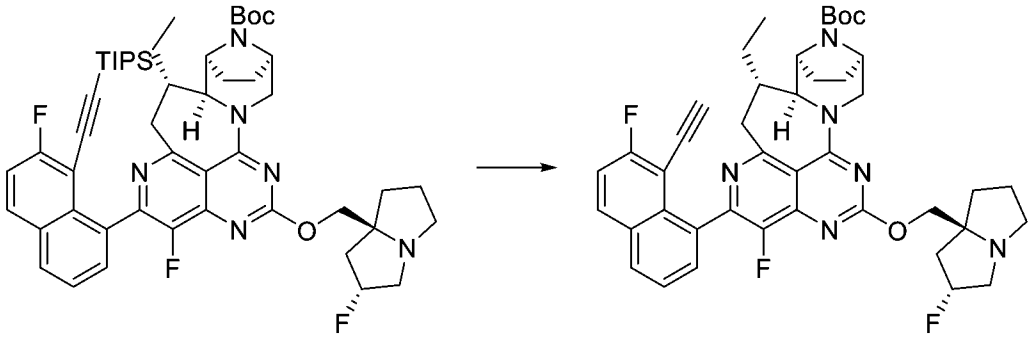

【0637】 **中間物90-10**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物90-9**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 798.8。

**中間物91-2**：三級丁基(**5*S*,5a*S*,6*S*,9*R***)-5-乙基-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((**2*R*,7a*S***)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯



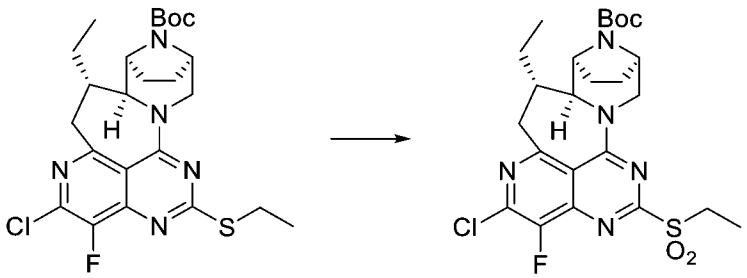
【0638】　**中間物91-2**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物91-1**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 895.6。

**中間物91-3：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0639】　**中間物91-3**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物91-2**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 739.0。

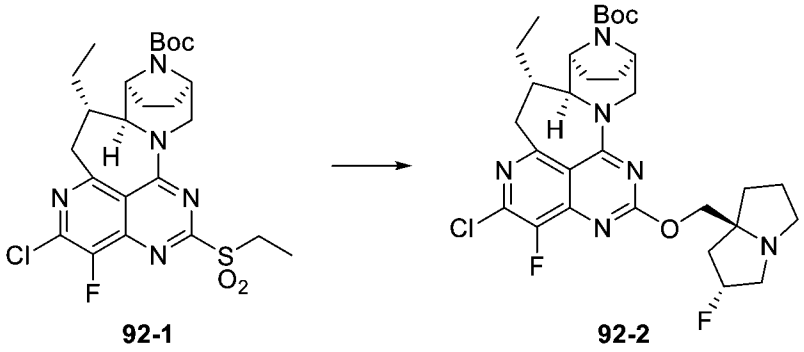
**中間物92-1：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**91-1** **92-1**

【0640】 **中間物92-1**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物91-1**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 540.2。

**中間物92-2：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**

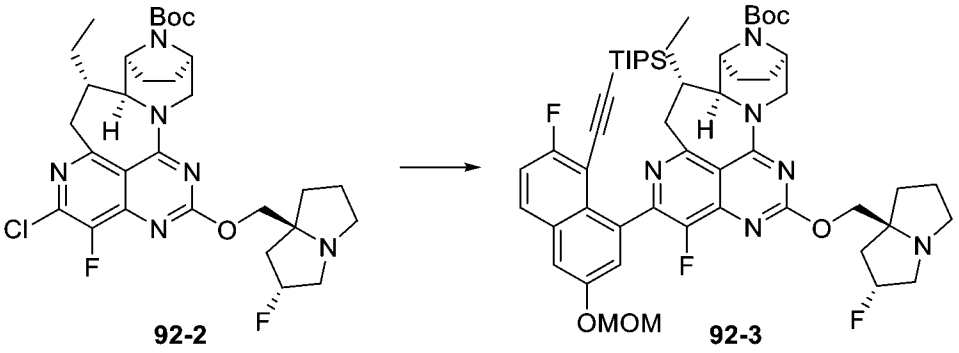



**92-1** **92-2**

【0641】 **中間物92-2**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物92-1**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 605.2。

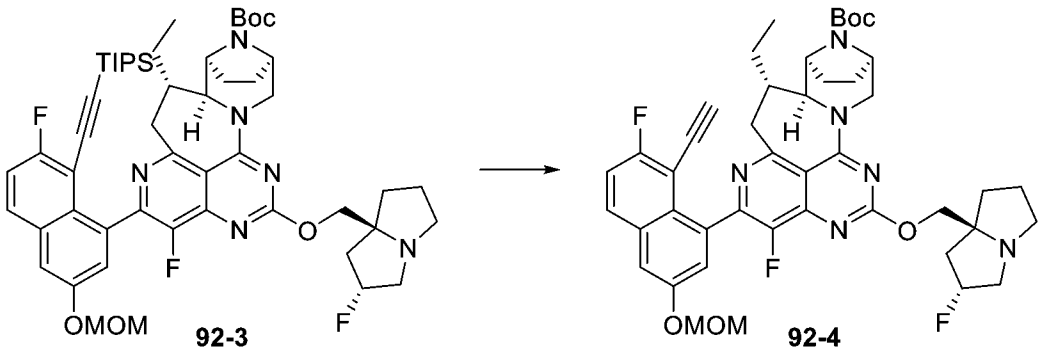
**中間物92-3：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-**

**基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



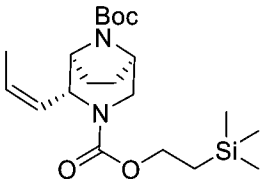

【0642】　**中間物92-3**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物92-2**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 955.6。

**中間物92-4：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0643】　**中間物92-4**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物92-3**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 798.9。

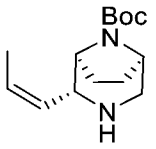
**中間物93-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2R,5R)-2-((Z)-丙-1-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**93-1**

【0644】 **中間物93-1**係以類似於**中間物27-4**之方式，使用溴化乙基三苯基鏻而非溴化甲基三苯基鏻合成。LCMS: 419.2 $[M + Na]^+$

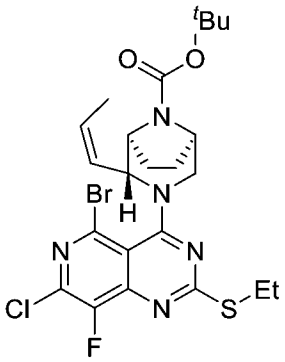
**中間物93-2：三級丁基(1S,2R,5R)-2-((Z)-丙-1-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**93-2**

【0645】 **中間物93-2**係以類似於**中間物75-5**之方式，使用**中間物93-1**而非**中間物75-4**合成。LCMS: 253.0 $[M + H]^+$

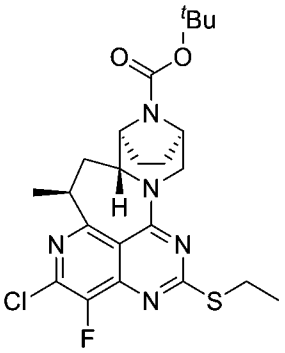
**中間物93-3：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((Z)-丙-1-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**93-3**

【0646】　**中間物93-3**係以類似於**中間物63-5**之方式，使用**中間物93-2**而非**中間物27-5**合成。LCMS: 572.6, 574.1 $[M + H]^+$

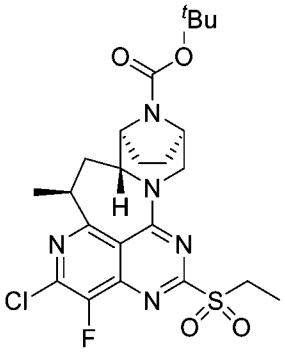
**中間物93-4：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**93-4**

【0647】　**中間物93-4**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物93-3**而非**中間物75-6**合成。*S*-甲基異構物係在矽膠層析法純化中之較慢洗提流份。LCMS: 494.5 $[M + H]^+$

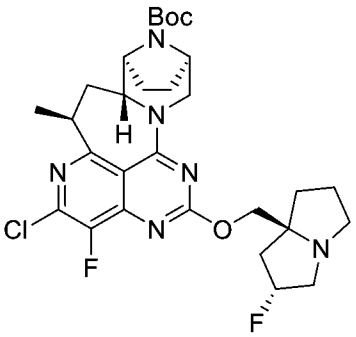
**中間物93-5：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**93-5**

【0648】　**中間物93-5**係以類似於**中間物86-9**之方式，使用**中間物93-4**而非**中間物86-8**合成。LCMS: 526.2 $[M + H]^+$

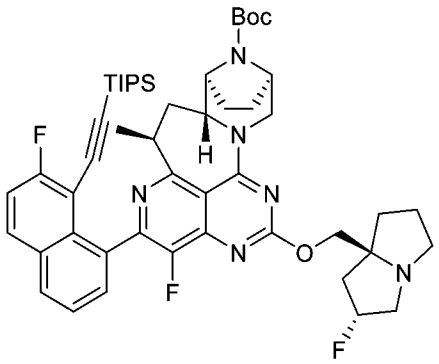
**中間物93-6：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**93-6**

【0649】　**中間物93-6**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物93-5**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 591.2 $[M + H]^+$

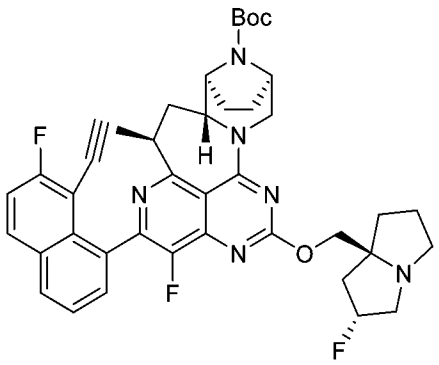
**中間物93-7：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**93-7**

【0650】　**中間物93-7**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物93-6**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 881.3 $[M + H]^+$

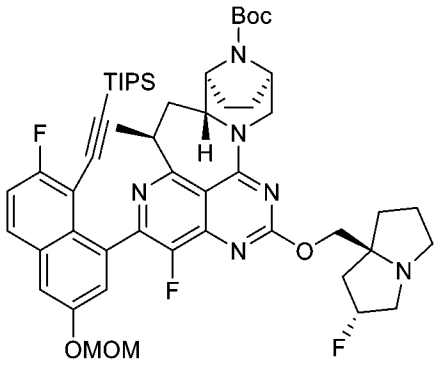
**中間物93-8：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**93-8**

【0651】　**中間物93-8**係以類似於**中間物76-2**之方式，使用**中間物93-7**而非**中間物76-1**合成。LCMS: 725.1 $[M + H]^+$

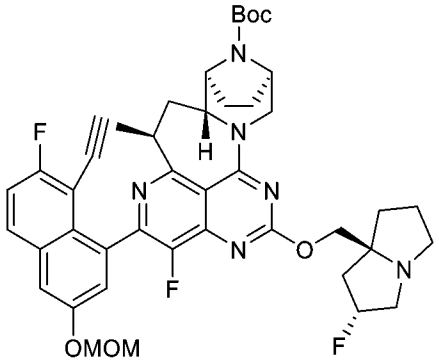
**中間物94-1：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**94-1**

【0652】　**中間物94-1**係以類似於**中間物75-10**之方式，使用**中間物93-6**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 941.2 $[M + H]^+$

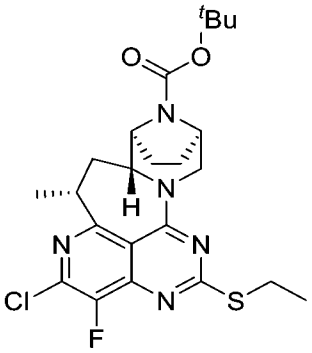
**中間物94-2：三級丁基(4S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**94-2**

【0653】 **中間物94-2**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物94-1**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 785.0 $[M + H]^+$

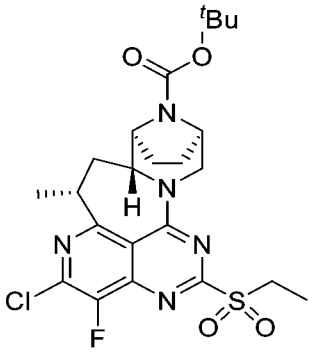
**中間物95-1：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**95-1**

【0654】　**中間物95-1**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物93-3**而非**中間物75-6**合成。*R*-甲基異構物係在矽膠層析法純化中之較快洗提流份。LCMS: 494.6 $[M + H]^+$

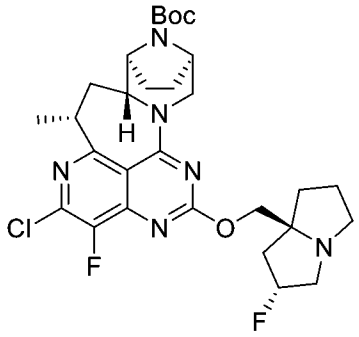
**中間物95-2：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**95-2**

【0655】　**中間物95-2**係以類似於**中間物86-9**之方式，使用**中間物95-1**而非**中間物86-8**合成。LCMS: 526.2 $[M + H]^+$

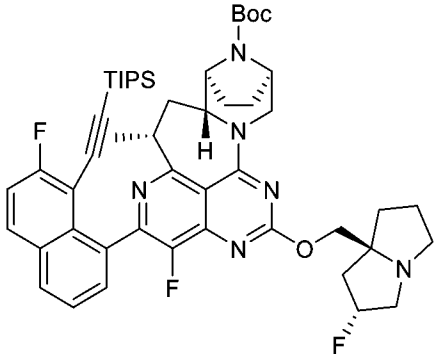
**中間物95-3：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**95-3**

【0656】　**中間物95-3**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物95-2**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 591.2 $[M + H]^+$

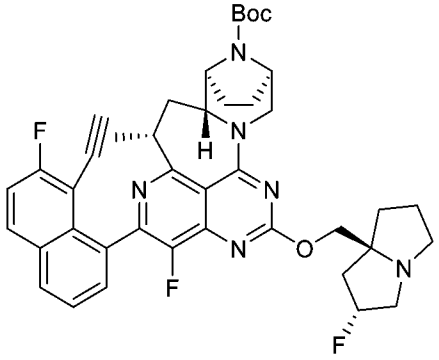
**中間物95-4：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**95-4**

【0657】　**中間物95-4**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物95-3**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 881.3 $[M + H]^+$

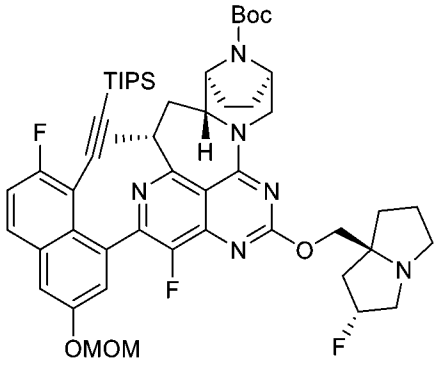
**中間物95-5：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**95-5**

【0658】　**中間物95-5**係以類似於**中間物76-2**之方式，使用**中間物95-4**而非**中間物76-1**合成。LCMS: 725.0 $[M + H]^+$

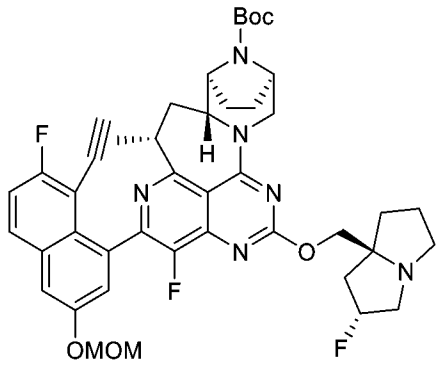
**中間物96-1：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**96-1**

【0659】　**中間物96-1**係以類似於**中間物75-10**之方式，使用**中間物95-3**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 941.6 $[M + H]^+$

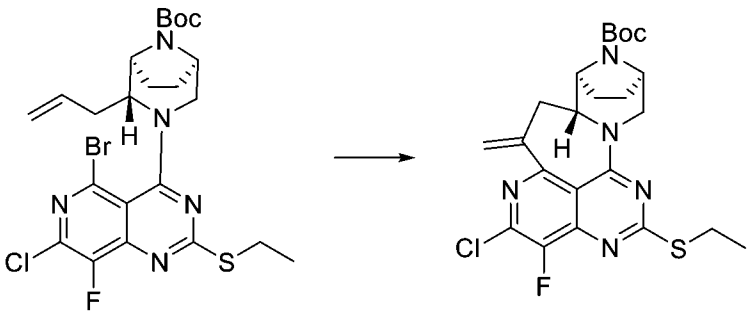
**中間物96-2：三級丁基(4R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**96-2**

【0660】　**中間物96-2**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物96-1**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 785.0 $[M + H]^+$

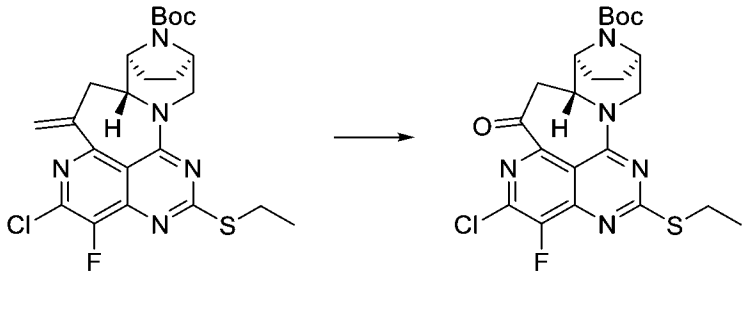
**中間物97-1：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-亞甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



75-6　　97-1

【0661】　將**中間物75-6** (30.0 mg, 0.052 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (7.66 mg, 0.0105 mmol)、碳酸銫(51.2 mg, 0.16 mmol)於無水1,4-二噁烷(1.0 mL)及除氣水(0.2 mL)中之溶液在90℃下劇烈攪拌15分鐘，之後將其冷卻至室溫。將混合物用水(2 mL)洗滌，並用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物97-1**。LCMS: 492.1。

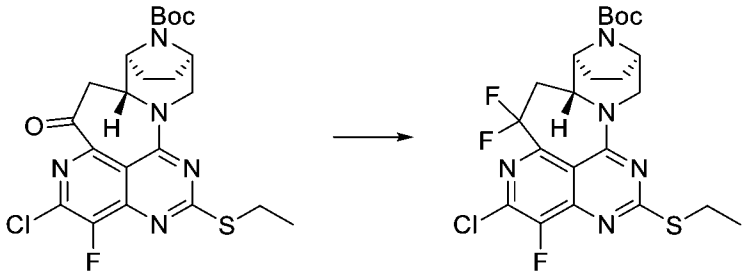
**中間物97-2：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-側氧基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



97-1　　97-2

【0662】 在-78℃下將**中間物97-1** (10.1 mg, 0.021 mmol)於無水二氯甲烷(0.5 mL)中之劇烈攪拌溶液用臭氧鼓泡直到溶液顏色變成淺黃色。接著將溶液用氮氣鼓泡1分鐘並在-78℃下添加二甲硫醚(1.8 μL, 0.025 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌，之後溫熱至室溫。將混合物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物97-2**。LCMS: 494.0。

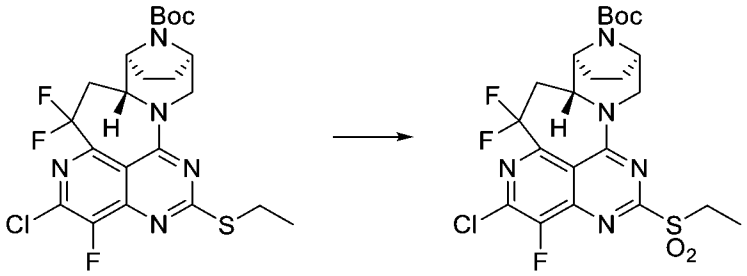
**中間物97-3：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1,4,4-三氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**97-2** **97-3**

【0663】 在0℃下向**中間物97-2** (5.8 mg, 0.012 mmol)於無水二氯甲烷(1.0 mL)中之劇烈攪拌溶液添加二乙基胺基三氟化硫。將混合物溫熱至30℃並在30℃下攪拌24小時，之後將其轉移至飽和碳酸氫鈉溶液(2 mL)。將所得混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至20%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物97-3**。LCMS: 516.1。

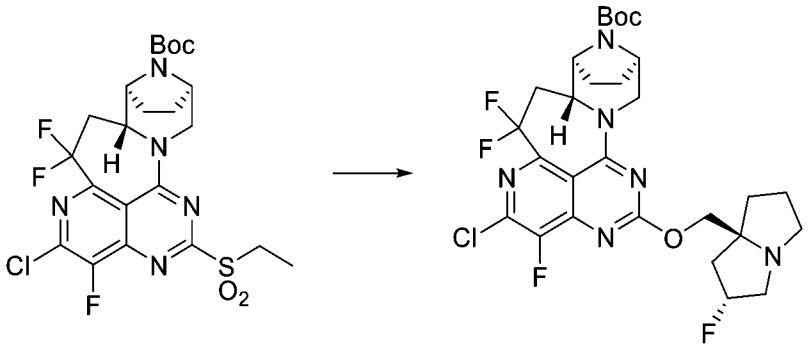
**中間物97-4：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙基磺醯基)-1,4,4-三氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**97-3** **97-4**

【0664】 **中間物97-4**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物97-3**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 548.0。

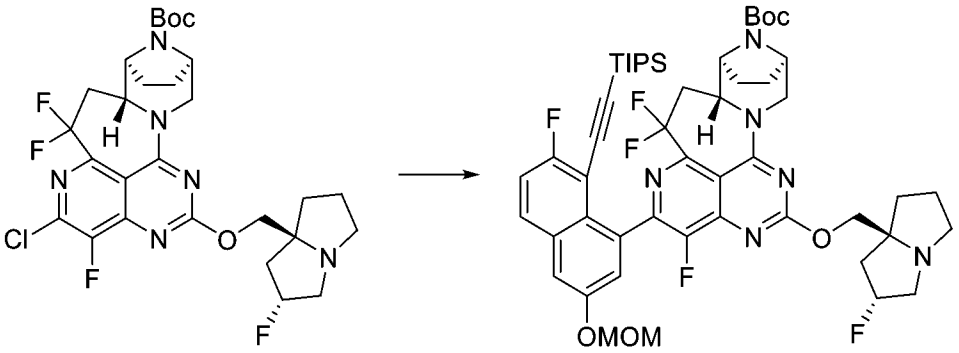
**中間物97-5：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-1,4,4-三氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**97-4** **97-5**

【0665】　**中間物97-5**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物97-4**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 613.1。

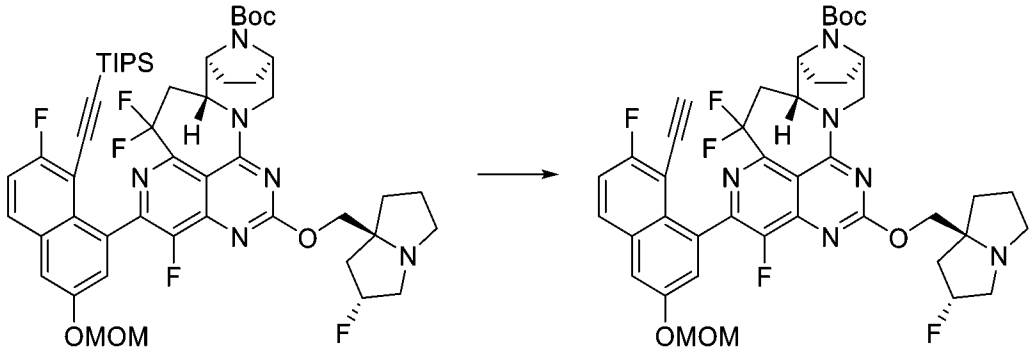
**中間物97-6：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-1,4,4-三氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**97-5**　　**97-6**

【0666】　**中間物97-6**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物97-5**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 963.3。

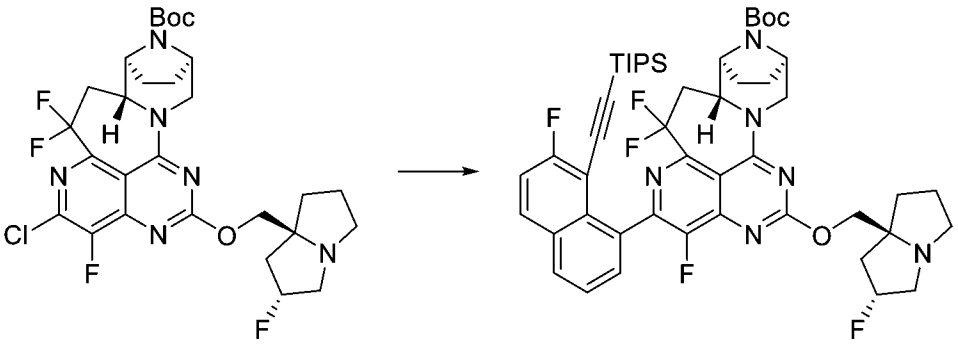
**中間物97-7：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1,4,4-三氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**97-6** **97-7**

【0667】 **中間物97-7**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物97-6**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 807.0。

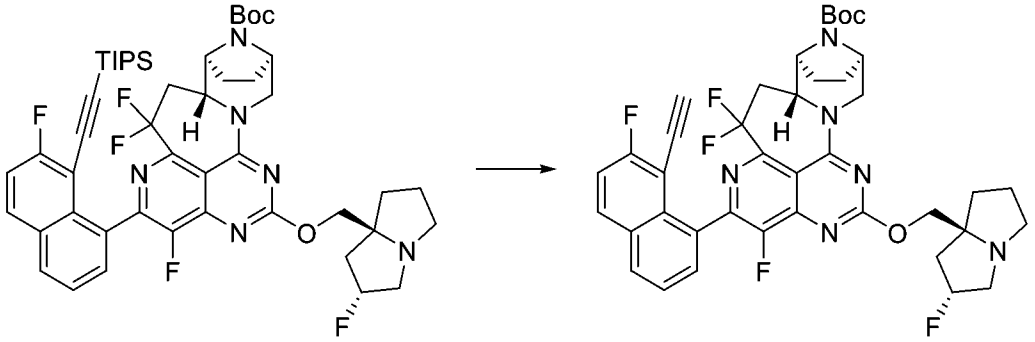
**中間物98-1：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-1,4,4-三氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**97-5** **98-1**

【0668】 **中間物98-1**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物97-5**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 903.1。

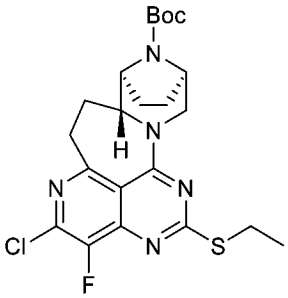
**中間物98-2**：三級丁基(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4,4-三氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯




**98-1** **98-2**

【0669】 **中間物98-2**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物98-1**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 747.0。

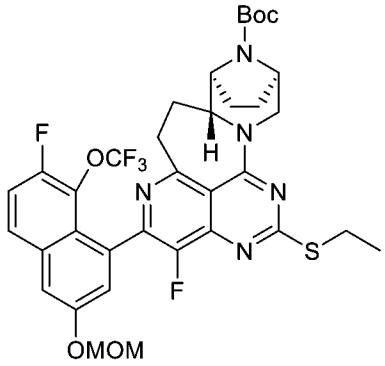
**中間物99-1**：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯




**99-1**

【0670】 **中間物99-1**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物63-5**而非**中間物75-6**合成。LCMS: 480.5 $[M + H]^+$

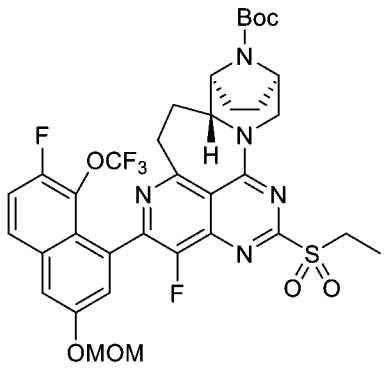
**中間物99-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**99-2**

**【0671】** **中間物99-2**係以類似於**中間物79-2**之方式，使用**中間物99-1**及**中間物7-5**而非**中間物79-1**及((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。LCMS: 734.4 $[M + H]^+$

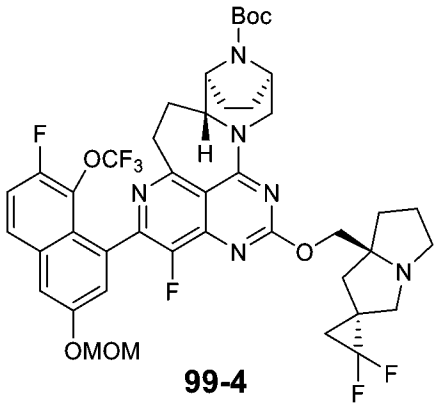
**中間物99-3：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**99-3**

【0672】　**中間物99-3**係以類似於**中間物79-3**之方式，使用**中間物99-2**而非**中間物79-2**合成。LCMS: 766.1 $[M + H]^+$

**中間物99-4：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

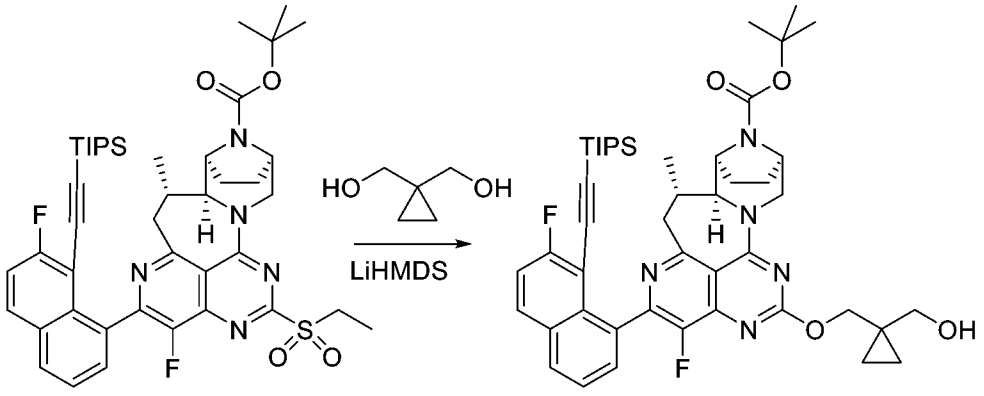



**99-4**

【0673】　**中間物99-4**係以類似於**中間物79-4**之方式，使用**中間物99-3**及((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'H)-基)甲醇而非

**中間物79-3**及((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇合成。LCMS: 875.0 $[M + H]^+$

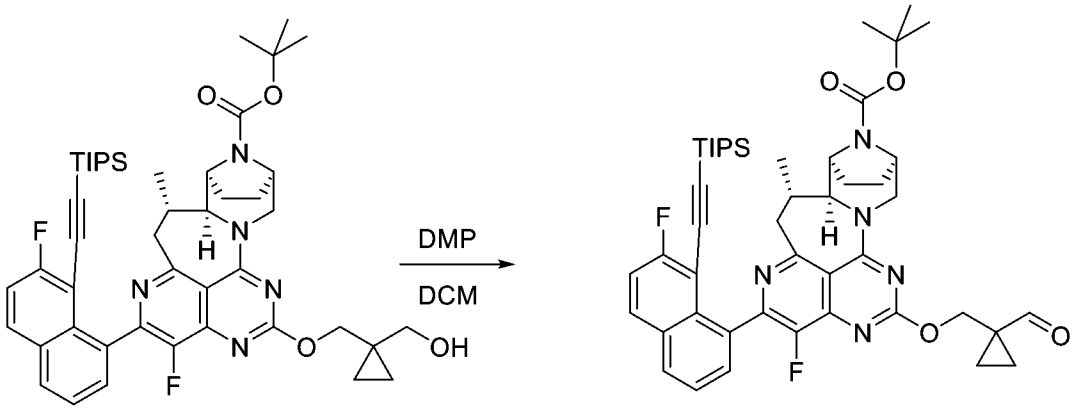
**中間物100-1：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




84-3　　100-1

【0674】　中間物**100-1**係以類似於中間物**35-1**之方式，使用中間物**84-3**而非中間物**13-9**合成。LCMS: 824.5。

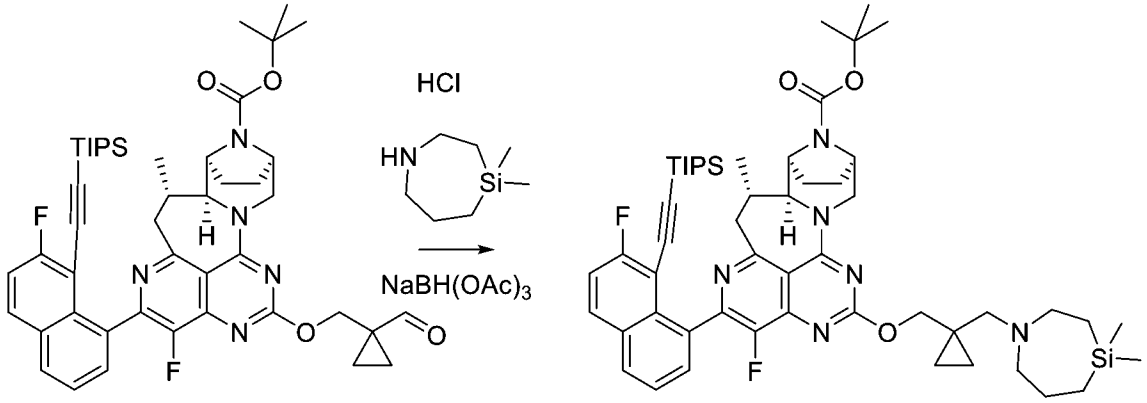
**中間物100-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-甲醯基環丙基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




100-1　　100-2

【0675】　中間物**100-2**係以類似於中間物**35-2**之方式，使用中間物**100-1**而非中間物**35-1**合成。LCMS: 822.4。

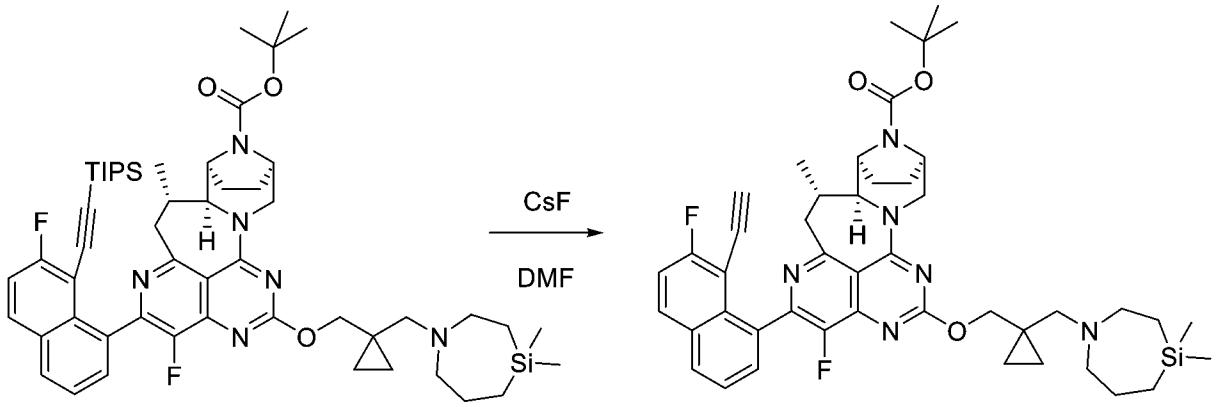
**中間物100-3：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




100-2　　100-3

【0676】　中間物**100-3**係以類似於中間物**35-3**之方式，使用中間物**100-2**而非中間物**35-2**合成。LCMS: 949.6。

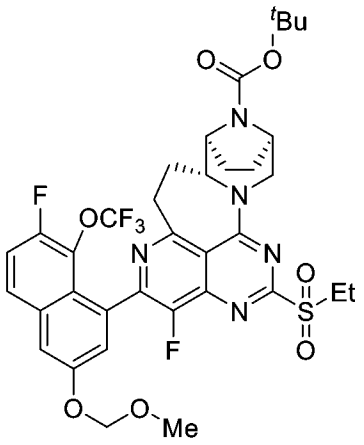
**中間物100-4：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**100-3** **100-4**

【0677】 中間物**100-4**係以類似於中間物**35-4**之方式，使用中間物**100-3**而非中間物**35-3**合成。LCMS: 793.8。

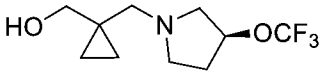
**中間物102-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**102-1**

【0678】　中間物**102-1**係以類似於中間物**63-7**之方式，使用中間物**7-5**而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。LCMS: 766.2。

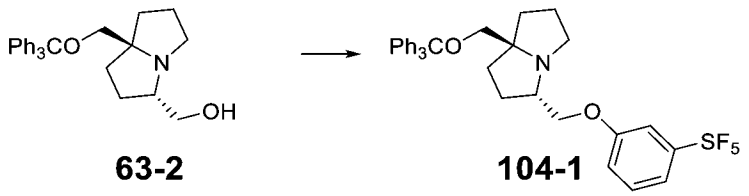
**中間物103-1：(1-((4-(三氟甲氧基)嘧啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇**



**103-1**

【0679】　中間物**103-1**係以類似於中間物**106-2**之方式，使用(S)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶而非4-(三氟甲氧基)哌啶合成。LCMS: 240.300。

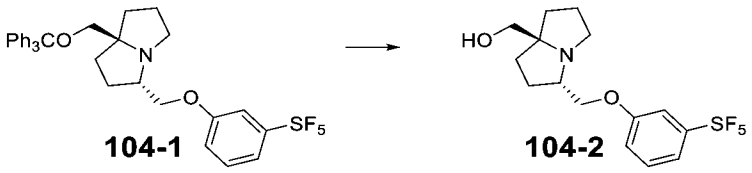
**中間物104-1：(3*S*,7a*S*)-3-((3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡**咔




**63-2** **104-1**

【0680】 向中間物**63-2** (300 mg, 725.43 umol, 1 *eq*及(3-溴苯基)-五氟-λ$^6$-硫烷(308.01 mg, 1.09 mmol, 1.5 *eq*)於PhMe (5 mL)中之溶液添加RockPhos Pd $G_3$ (60.82 mg, 72.54 umol, 0.1 *eq*)及$Cs_2CO_3$ (472.72 mg, 1.45 mmol, 2 *eq*)。將反應混合物真空化並用$N_2$回填3次。將所得混合物在110℃下在$N_2$下攪拌2 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex C18 75*30 mm*3um；動相：[水($NH_3H_2O$+$NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：75%至98%，8min）以給出中間物**104-1**。LCMS: 616.2。

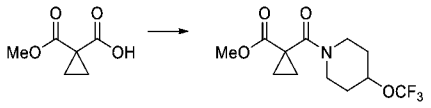
**中間物104-2：((3*S*,7a*S*)-3-((3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇**




**104-1** **104-2**

【0681】 將中間物**104-1** (270 mg, 438.53 umol, 1 eq)於HCl/MeOH (0.2 mL)及MeOH (0.8 mL)中之混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna 80*30 mm*3um；動相：[水(HCl)-ACN]；B%：20%至40%，8min）以給出中間物**104-2**。LCMS: 374.1。

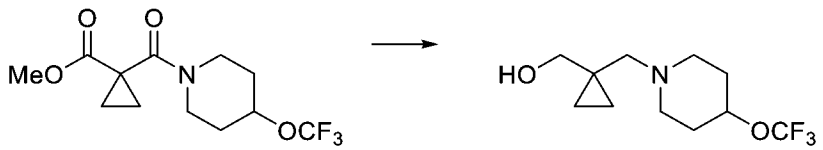
**中間物106-1：甲基1-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-羧酸酯**



**106-1**

【0682】 在室溫下將*N*,*N*-二異丙基乙胺(430 µL, 2.50 mmol)經由注射器添加至1-(甲氧基羰基)環丙烷-1-羧酸(120 mg, 830 µmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(467 mg, 1.20 mmol)、與*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.6 mL)之攪拌混合物。在30 min後，將所得混合物經由注射器添加至4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽(216 mg, 1.10 mmol)。在238 min後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將水層用二乙醚(4 × 5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**106-1**。LCMS: 296.0。

**中間物106-2：(1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇**

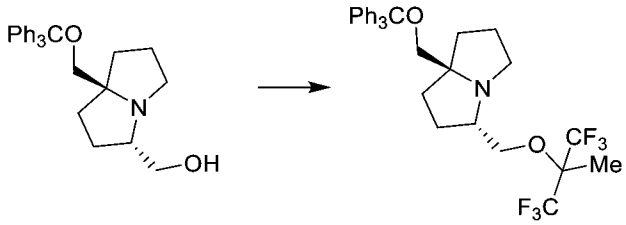


**106-1** **106-2**

【0683】 在0℃下將鋁氫化鋰溶液（2.0 M於四氫呋喃中，700 µL，1.4 mmol）經由注射器逐滴添加至中間物**106-1** (204 mg, 690 µmol)於四氫呋喃

(3.0 mL)中之攪拌溶液。在34 min後，依序添加水(50 μL)、氫氧化鈉水溶液(6.0 M, 50 μL)、及水(150 μL)，並將所得混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由快速管柱層析法在鹼性氧化鋁上純化（0至100%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**106-2**。LCMS: 254.1。

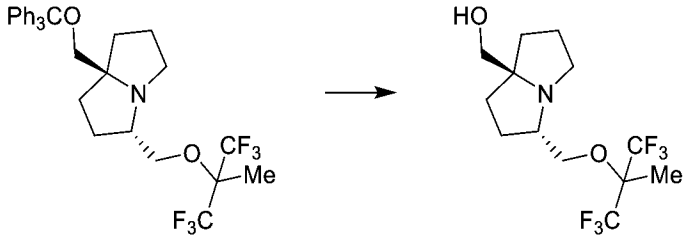
**中間物109-1：(3S,7aS)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔




**63-2** **109-1**

【0684】 將中間物**63-2** (100 mg, 241.81 umol, 1.00 *eq*)與1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基-丙-2-醇(176.10 mg, 967.23 umol, 4.00 *eq*)於PhMe (1 mL)中之混合物用$N_2$除氣及吹掃3次，接著在0℃下添加2-(三乙基-$\lambda^5$-亞膦基)乙腈(233.45 mg, 967.23 umol, 4.00 *eq*)。將混合物在80℃下在$N_2$氣氛下攪拌12 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex C18 80*40 mm*3um；動相：[水($NH_3H_2O$+$NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：40%至70%，8min）以給出中間物**109-1**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.40 (br.d, 6H, $J$ = 7.6 Hz), 7.26-7.19 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 3H), 3.85 (br.s, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.10 (br.d, 1H, $J$ = 1.6 Hz), 2.88 (br.d, 1H, $J$ = 8.4 Hz), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 3H), 0.86-0.71 (m, 3H)。

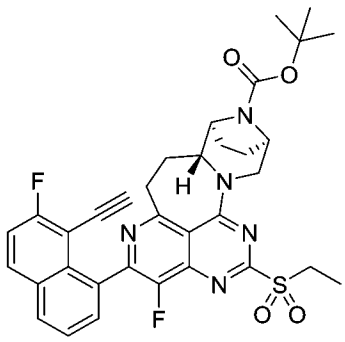
**中間物109-2：((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇**




**109-1** **109-2**

【0685】 向中間物**109-1** (80 mg, 138.50 umol, 1 *eq*)於MeOH (2 mL)中之溶液添加HCl/MeOH (4 M) (0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應溶液用$N_2$吹乾。將殘餘物用$H_2O$ (5 mL)稀釋並用EtOAc (5 mL * 3)洗滌。將水相過濾並冷凍乾燥以給出中間物**109-2**作為其HCl鹽。LCMS: 336.1。

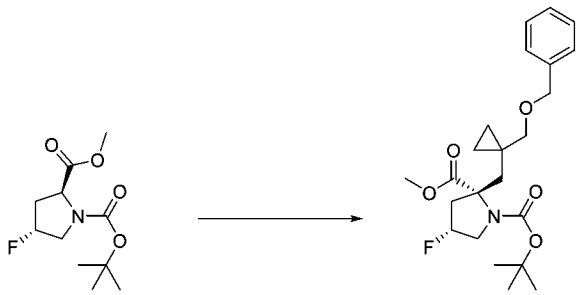
**中間物113-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**113-1**

【0686】　中間物**113-1**係以類似於中間物**122-2**之方式，使用(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)頻哪醇硼酸酯製備。

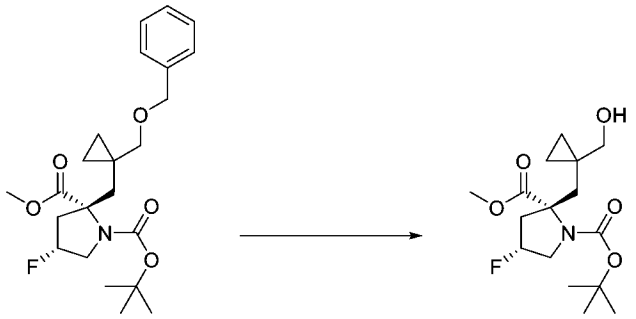
**中間物113-2：1-(三級丁基)2-甲基(2R,4R)-2-((1-((苄氧基)甲基)環丙基)甲基)-4-氟吡咯啶-1,2-二羧酸酯**



**113-2**

【0687】　在氬氣下將O1-三級丁基O2-甲基(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二羧酸酯(4.1 g, 17 mmol)溶解於在烤箱乾燥燒瓶中之四氫呋喃中。將溶液冷卻至-78C並逐滴添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，20 mL，20 mmol）。將所得溶液在-78C下攪拌1h。逐滴添加六甲基磷醯胺(29 mL, 165 mmol)及隨後的[1-(溴甲基)環丙基]甲氧基甲苯(5.4 g, 21 mmol)。允許所得溶液溫熱至室溫，並攪拌3天。將溶液用二乙醚稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至40%）以提供中間物**113-2**。LCMS $[M+Na]^+$: 444.2。

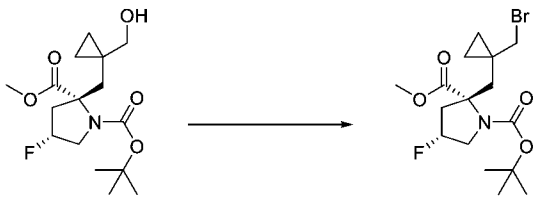
**中間物113-3：1-(三級丁基)2-甲基(2R,4R)-4-氟-2-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)吡咯啶-1,2-二羧酸酯**



**113-2** **113-3**

【0688】 將中間物**113-2** (4.5 g, 11 mmol)溶解於乙醇(40 mL)中並添加10%鈀碳(1.1 g, 1.1 mmol)。將燒瓶用氫吹掃及填充3次，並將混合物在室溫下在氫氣下攪拌過夜。將反應混合物通過矽藻土過濾，用乙酸乙酯沖洗，並在真空中濃縮。將所得殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至80%）以提供中間物**113-3**。LCMS $[M+Na]^+$: 354.2。

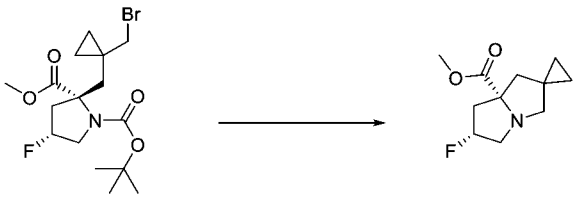
**中間物113-4：1-(三級丁基)2-甲基(2R,4R)-2-((1-(溴甲基)環丙基)甲基)-4-氟吡咯啶-1,2-二羧酸酯**



**113-3** **113-4**

【0689】 將中間物**113-3** (2.9 g, 8.9 mmol)、三苯基膦(3.4 g, 13 mmol)、及四溴化碳(4.4 g, 13 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並將所得溶液在室溫下攪拌過夜。將溶液用己烷稀釋並藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至80%）以提供中間物**113-4**。LCMS $[M+Na]^+$: 416.1。

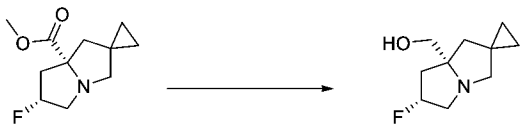
**中間物113-5：甲基(6'R,7a'R)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-羧酸酯**




**113-4** **113-5**

【0690】 將中間物**113-4** (3.5 g, 8.9 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中並添加三氟乙酸(5 mL)。將溶液在室溫下攪拌30 min。添加甲苯(2 mL)，並將溶液在真空中濃縮且留置於高真空30 min。將殘餘物溶解至N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。添加碘化鉀(150 mg, 890 mmol)及碳酸鉀(3.6 g, 27 mmol)。將混合物在50C下劇烈攪拌過夜。將混合物倒入飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物中，並用乙酸乙酯萃取。在各萃取之前，將水層用氯化鈉飽和。將水層再用乙酸乙酯萃取二次並用二氯甲烷萃取3次。將合併之有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由鹼性氧化鋁管柱層析法純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至100%）以提供中間物**113-5**。LCMS: 214.1。

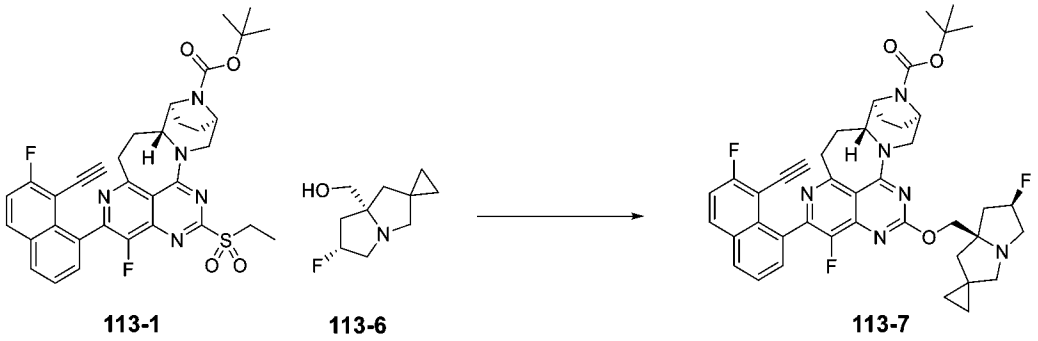
**中間物113-6：((6'R,7a'R)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲醇**



**113-5** **113-6**

【0691】 將中間物**113-5** (98 mg, 460 μmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中。在Ar下在烤箱乾燥小瓶中倒入1M鋁氫化鋰於四氫呋喃(6.3 mL, 6.3 mmol)中。將溶液用四氫呋喃稀釋至0.5M並冷卻至0C。逐滴添加酯溶液並將所得溶液在0C下攪拌30 min。將溶液用二乙醚稀釋並在0C下緩慢添加26 uL之水。添加26 uL之3N氫氧化鈉及隨後的75 uL之水。將所得混合物在室溫下劇烈攪拌15分鐘。添加硫酸鎂並繼續劇烈攪拌額外15分鐘。將混合物過濾，用乙酸乙酯徹底沖洗。將濾液在真空中濃縮以給出中間物**113-6**。LCMS: 186.2。

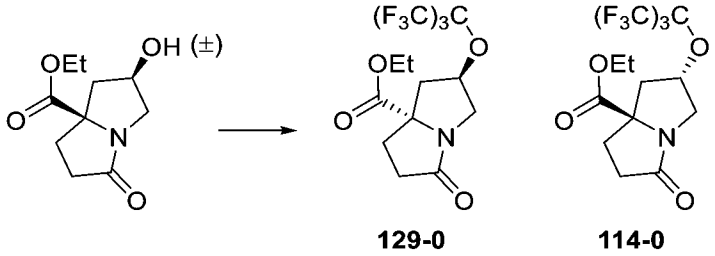
**中間物113-7：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6'R,7a'R)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



113-1 113-6 113-7

【0692】 將中間物**113-1** (5 mg, 7.7 μmol)及中間物**113-6** (2.9 mg, 16 μmol)自甲苯一起共沸並溶解於2-甲基四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，16 uL，16 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**113-7**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 737.4。

**中間物114-0：乙基(2*R*,7a*S*)-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)-5-側氧基四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-羧酸酯**



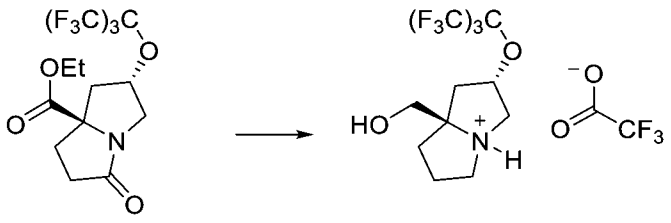
129-0 114-0

【0693】 在0℃下在$N_2$下向乙基(2*R*,7a*R*)-乙基2-羥基-5-側氧基六氫-1*H*-吡咔-7a-羧酸酯(500.00 mg, 2.34 mmol, 1.00 *eq*)及1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-醇(553.48 mg, 2.34 mmol, 1.00 *eq*)於PhMe (2.00 mL)中之溶液添加CMBP (1.70 g, 7.03 mmol, 3.00 *eq*)。將混合物在80℃下攪拌12 hr。將反應混合物在

減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna 80*30 mm*3um；動相：[水(HCl)-ACN]；B%：35%至60%，8min）以給出中間物**129-0**與**114-0**之混合物。將鏡像異構物藉由掌性SFC分離（管柱：DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm*30 mm,10um)；動相：[0.1%NH3H2O IPA]；B%：12%至12%，7min）。將具有較短Rt (Rt = 0.385)之尖峰指定為中間物**129-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**129-0**：$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-d) $\delta$ ppm 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0694】　將具有較長Rt (Rt =0.597)之尖峰指定為中間物**114-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**114-0**：$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

**中間物114-1：((2*S*,7a*R*)-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**

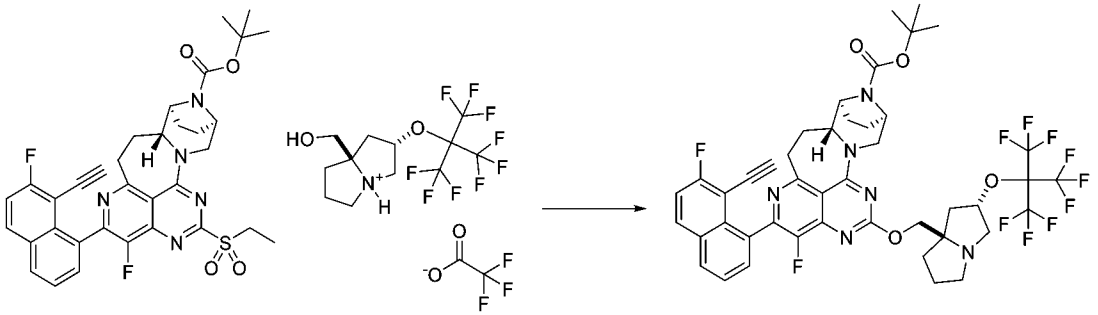



**114-0**　　**114-1**

【0695】　在0℃下在$N_2$下向中間物**114-0** (60.00 mg, 139.13 umol, 1 eq)於THF (2 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (42.11 mg, 1.11 mmol, 8 eq)及$BF_3$•$Et_2O$

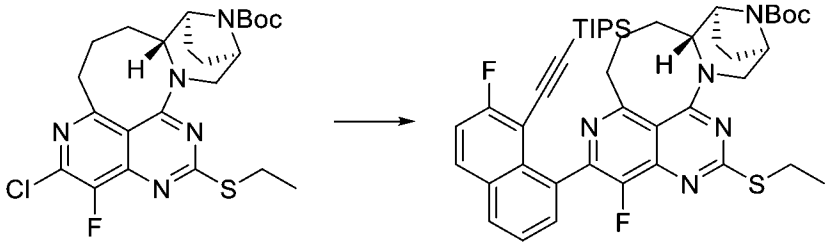
(315.94 mg, 2.23 mmol, 274.73 uL, 16 eq)。在$N_2$下將混合物在60℃下攪拌1 hr。將反應混合物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(2 mL)淬熄，接著用EtOAc (2 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%至40%，10min）以給出中間物**114-1**，其絕對立體化學係任意指派。LCMS: 376.0。

**中間物114-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0696】 將中間物**113-1** (5 mg, 7.7 μmol)及中間物**114-1** (7 mg, 14 μmol)自甲苯一起共沸並溶解於2-甲基四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，31 uL，31 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**114-2**作為單一未知反式吡咯啉啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 927.4。

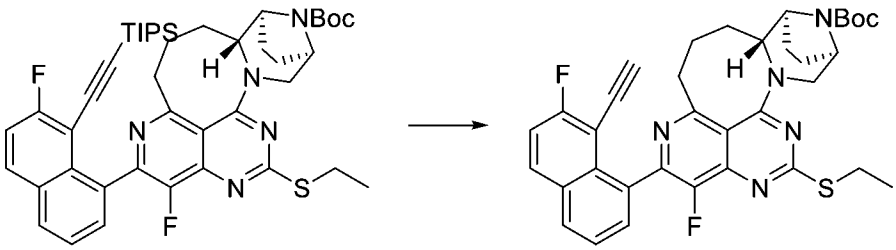
**中間物115-1：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**75-7** **115-1**

【0697】 將**中間物75-7** (181 mg, 0.367 mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據WO 2021/041671製備）(249 mg, 0.550 mmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(13.2 mg, 36.7 μmol)、磷酸鉀(253 mg, 1.10 mmol)、四氫呋喃(5.4 mL)、與除氣水(1.1 mL)之劇烈攪拌混合物加熱至70 ℃。在80 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物115-1**。LCMS: 784.4。

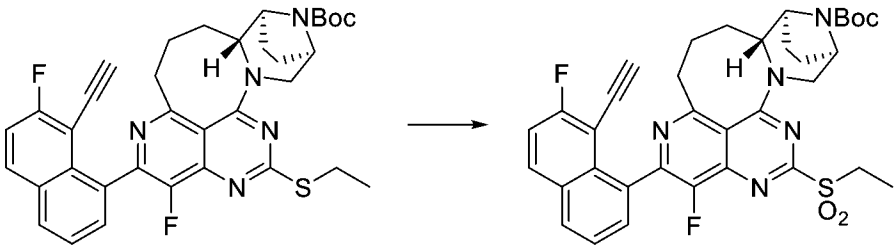
**中間物115-2：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙硫基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




**115-1** **115-2**

【0698】 在室溫下將氟化銫(415 mg, 2.73 mmol)添加至**中間物115-1** (214 mg, 0.273 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6.2 mL)中之劇烈攪拌溶液。在40 min後，依序添加二乙醚(40 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0至60%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物115-2**。LCMS: 628.2。

**中間物115-3：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙基磺醯基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**

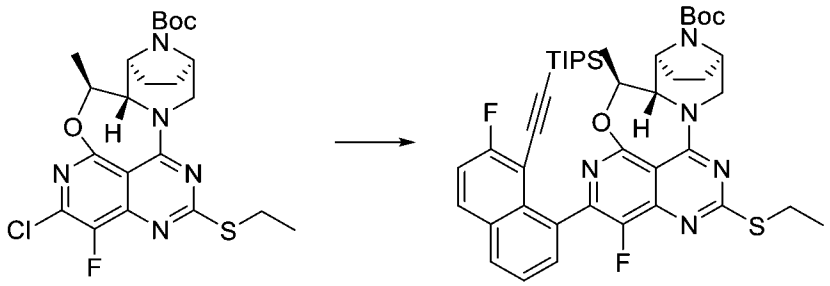



**115-2** **115-3**

【0699】 在0℃下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt, 123 mg, 0.55 mmol)以二等份在5 min內添加至**中間物115-2** (157 mg, 0.25 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)中之劇烈攪拌溶液。在90 min後，將所得混合物溫熱至室溫。將殘餘物藉由快

速管柱層析法在矽膠上純化（0%至75%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物115-3**。LCMS: 660.3。

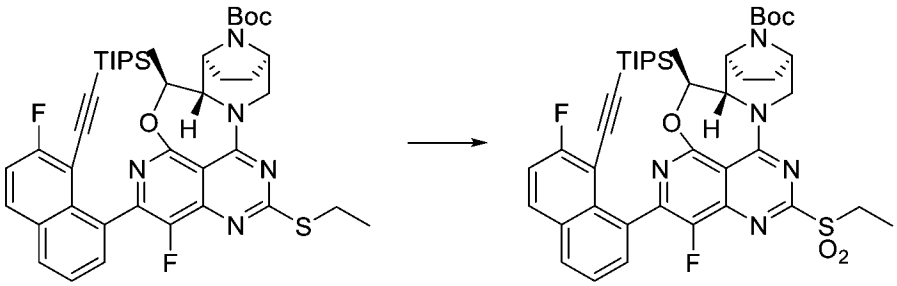
**中間物116-1：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**53-7** **116-1**

【0700】 **中間物116-1**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物53-7**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 786.3。

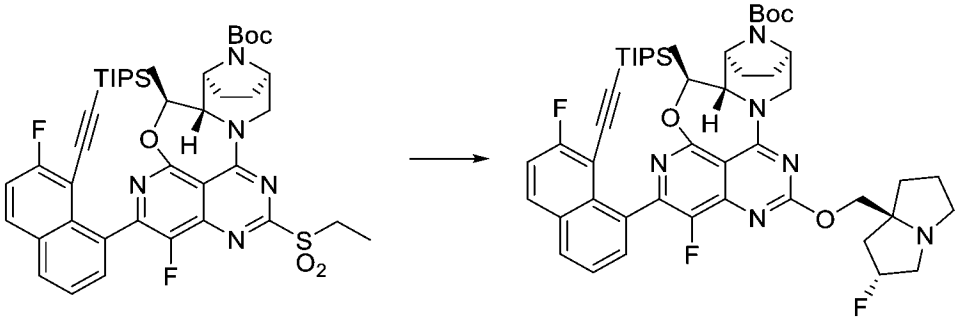
**中間物116-2：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**116-1** **116-2**

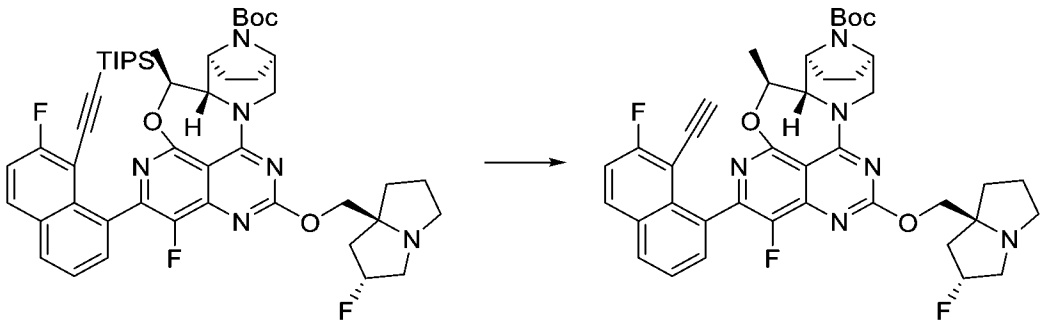
【0701】　**中間物116-2**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物116-1**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 818.2。

**中間物116-3：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



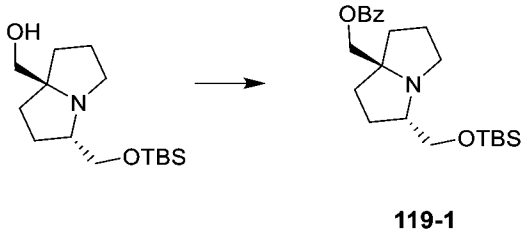

【0702】　**中間物116-3**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物116-2**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 883.0。

**中間物116-4：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0703】　中間物116-4係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物116-3而非中間物13-10合成。LCMS: 727.0。

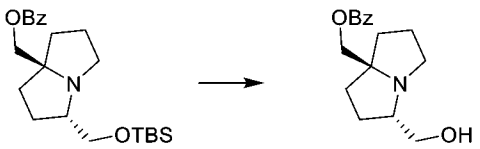
**中間物119-1：((3*S*,7a*S*)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲基苯甲酸酯**




**119-1**

【0704】　在0℃下向((3S,7aS)-3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咔-7a-基)甲醇(830 mg, 2.91 mmol, 1 *eq*)於DCM (5 mL)中之溶液添加三乙胺(588.36 mg, 5.81 mmol, 809.29 µL, 2 *eq*)及苯甲醯氯(612.99 mg, 4.36 mmol, 506.60 µL, 1.5 eq)。將混合物在25℃下攪拌0.5 hr。將未反應之苯甲醯氯藉由在0℃下添加$H_2O$ (30 mL)淬熄，並將所得混合物用DCM (30 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上純化（PE: EtOAc = 1: 0至0: 1）以給出中間物**119-1**。LCMS: 390.2。

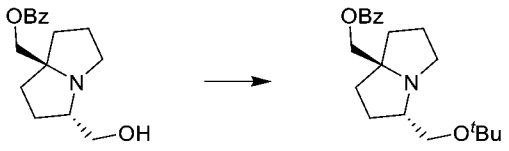
**中間物119-2：((3*S*,7a*S*)-3-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲基苯甲酸酯**




**119-1** **119-2**

【0705】 將中間物**119-1** (1.26 g, 3.23 mmol, 1 eq)與CsF (9.83 g, 64.68 mmol, 2.38 mL, 20 eq)於DMF (20 mL)中之混合物在50℃下攪拌12 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Welch Xtimate C18 250*70 mm#10um；動相：[水($NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：15%至45%，20min）以給出中間物**119-2**。LCMS: 276.2。

**中間物119-3：((3*S*,7a*S*)-3-(三級丁氧基甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲基苯甲酸酯**

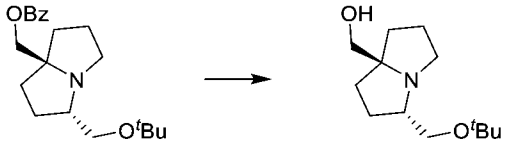



**119-2** **119-3**

【0706】 在手套箱中向2,4,6-參三級-丁氧基-1,3,5-三吩(162.01 mg, 544.78 umol, 3 eq)及$Sc(OTf)_3$ (178.75 mg, 363.18 umol, 2 eq)於DCM (5 mL)中之溶液添加[(3S,8S)-3-(羥甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲基苯甲酸酯(50

mg, 181.59 umol, 1 eq)。將混合物在25℃下攪拌12 hr。將合併之反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水($NH_3H_2O$+$NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：30%至70%，8min）以給出中間物**119-3**。LCMS: 332.2。

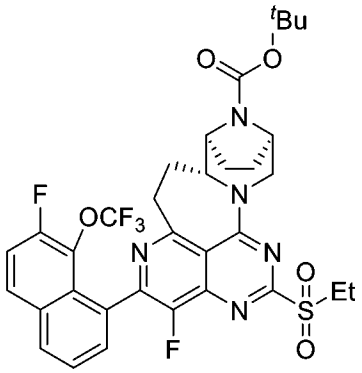
**中間物119-4：((3*S*,7a*S*)-3-(三級丁氧基甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇**




**119-3** **119-4**

【0707】 向中間物**119-3** (83 mg, 250.42 umol, 1 eq)於MeOH (2 mL)中之溶液添加$K_2CO_3$ (69.22 mg, 500.83 umol, 2 eq)。將混合物在25℃下攪拌12 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10um；動相：[水($NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：10%至40%，10min）以給出中間物**119-4**。$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-d) $\delta$ ppm 3.57 (m, 1 H) 3.39 - 3.45 (m, 1 H) 3.25 - 3.35 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.85 - 2.90 (m, 1 H) 2.63 - 2.72 (m, 1 H) 1.91 - 2.07 (m, 1 H) 1.45 - 1.82 (m, 8 H) 1.20 (s, 9 H)。

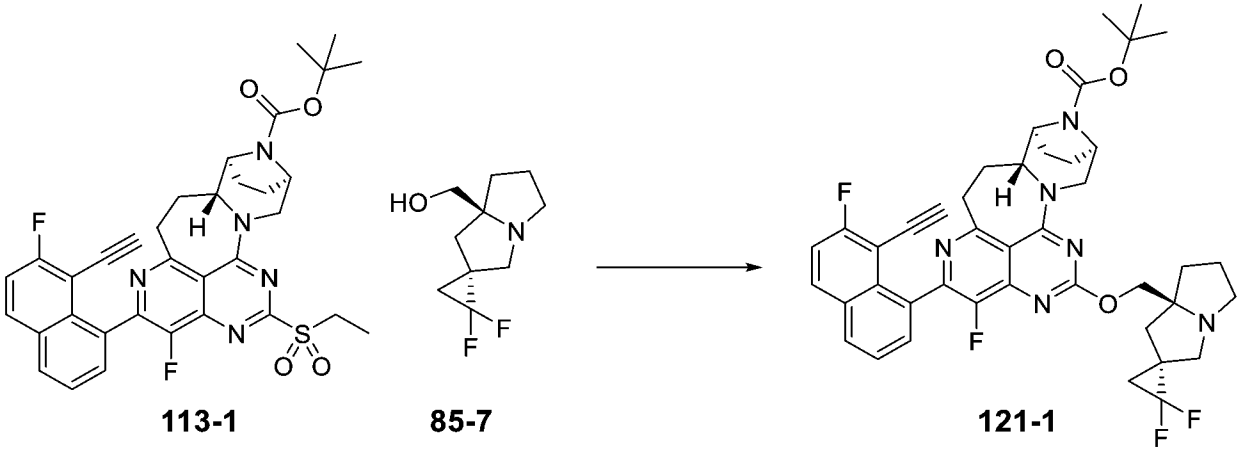
**中間物120-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**120-1**

【0708】　中間物**120-1**係以類似於中間物**102-1**之方式，使用中間物**65-1**而非中間物**7-5**合成。LCMS: 706.2。

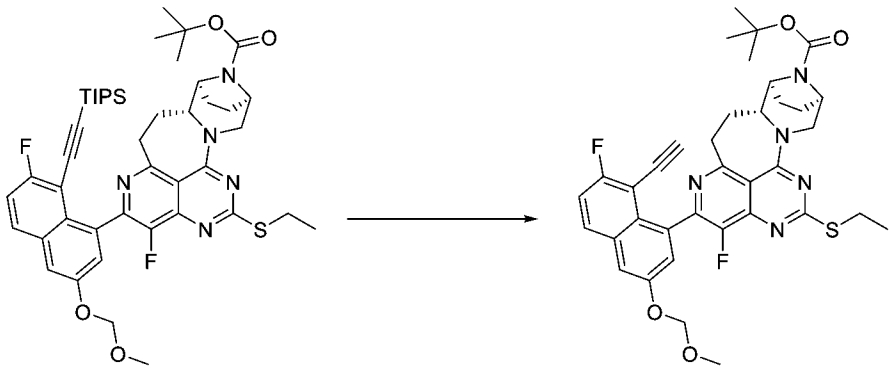
**中間物121-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**113-1**　　**85-7**　　**121-1**

【0709】　中間物**121-1**係以類似於中間物**85-8**之方式，使用中間物**113-1**作為起始材料製備。LCMS: 755.3。

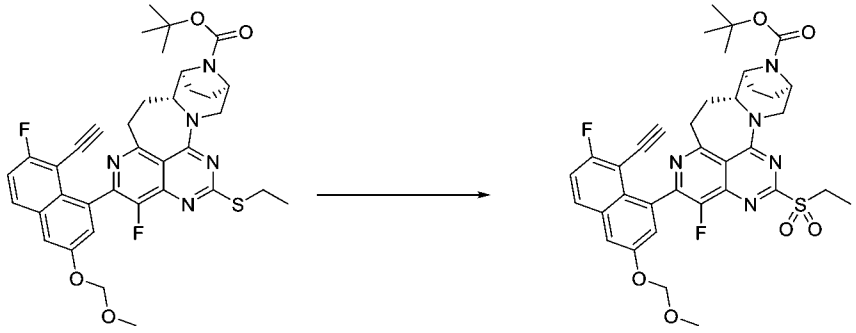
**中間物122-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙硫基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**63-6**　　**122-1**

【0710】　在小瓶中倒入中間物**63-6** (850 mg, 1 mmol)及氟化銫(3.7 g, 25 mmol)。添加N,N-二甲基甲醯胺(17 mL)並將所得混合物在室溫下劇烈攪拌30 min。將混合物用二乙醚及乙酸乙酯稀釋，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、及鹽水洗滌。將溶液以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度（0至100%）以給出中間物**122-1**。LCMS 674.3。

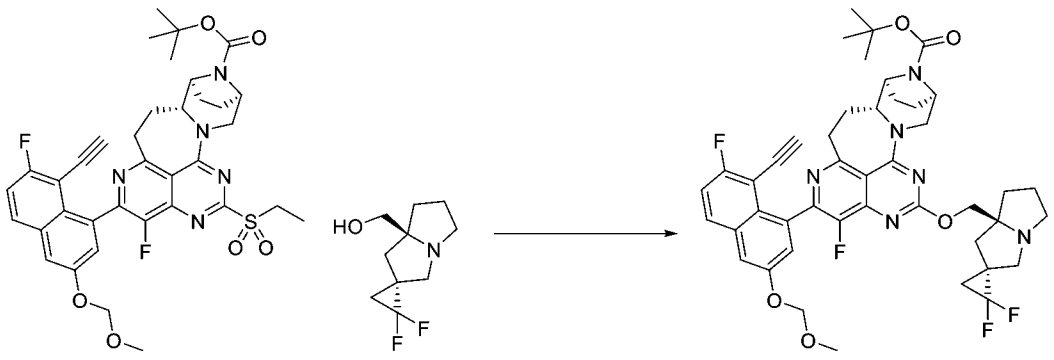
**中間物122-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-1　　122-2

【0711】　中間物**122-2**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**122-1**作為起始材料製備。LCMS: 706.2。

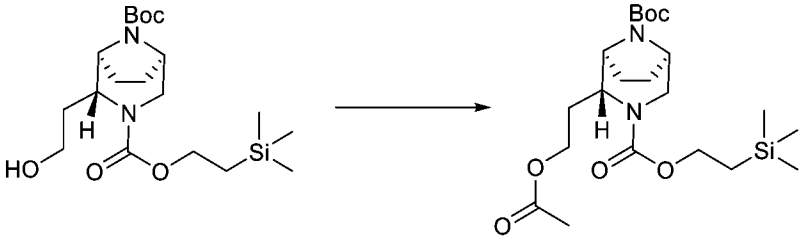
**中間物122-3：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2　　85-7　　122-3

【0712】　中間物**122-3**係以類似於中間物**85-8**之方式，使用中間物**122-2**作為起始材料製備。LCMS: 815.4。

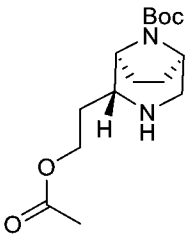
**中間物123-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2R,5R)-2-(2-乙醯氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**75-2** **123-1**

【0713】 將中間物**75-2** (950 mg, 2.37 mmol)溶解於吡啶(20 ml)中並冷卻至0℃。向其添加乙酐(1.12 ml, 11.9 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(57.9 mg, 0.474 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘。在完成後，將其在減壓下濃縮至乾並藉由以乙酸乙酯於己烷中洗提之矽膠層析法純化，以提供標題化合物。LCMS: 465.3

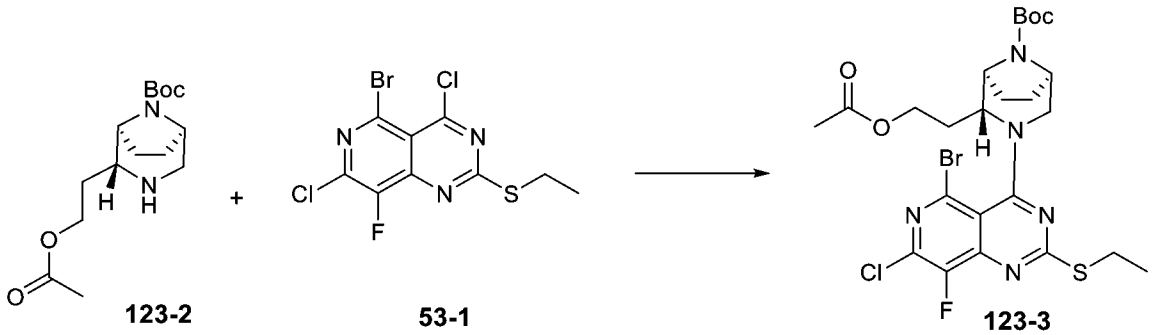
**中間物123-2：三級丁基(1S,2R,5R)-2-(2-乙醯氧基乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**123-2**

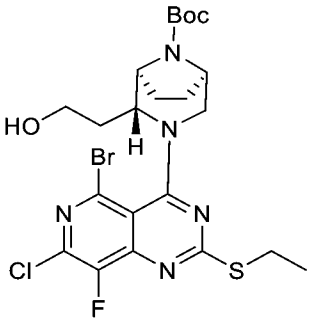
【0714】　中間物**123-2**係以類似於中間物**75-5**之方式，使用中間物**123-1**而非中間物**75-4**合成。LCMS: 299.2

**中間物123-3：三級丁基(1S,2R,5R)-2-(2-乙醯氧基乙基)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




【0715】　中間物**123-3**係以類似於中間物**53-5**之方式，使用中間物**123-2**而非中間物**53-4**合成。LCMS: 619.3。

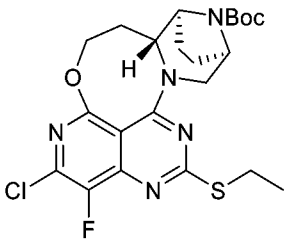
**中間物123-4：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




123-4

【0716】 將中間物**123-3** (270 mg, 0.436 mmol)溶解於THF (6 ml) /MeOH (4 ml) /水(2 ml)中並向其添加氫氧化鋰一水合物(91.5 mg, 2.18 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。在完成後，將其分配在乙酸乙酯與鹽水之間。將有機層分離，以硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮至乾以提供標題化合物。LCMS: 576.2。

**中間物123-5：三級丁基(6aR,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**

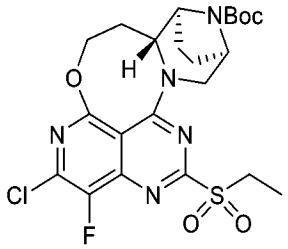



**123-5**

【0717】 將中間物**123-4** (180 mg, 0.312 mmol)、CuI (11.9 mg, 0.0124 mmol)及t-BuONa

【0718】 (60 mg, 0.624 mmol)倒入至微波管中並添加DMF (2 mL)。將系統真空化並用氬氣回填三次。將反應混合物保持在100℃下攪拌過夜。將經冷卻之溶液用乙酸乙酯稀釋並用鹽水洗滌。將有機相以$Na_2SO_4$乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以提供標題化合物。LCMS: 496.2。

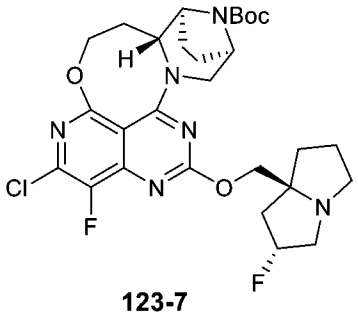
**中間物123-6：三級丁基(6aR,7S,10R)-2-氯-13-(乙基磺醯基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**123-6**

【0719】　中間物**123-6**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**123-5**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 528.2。

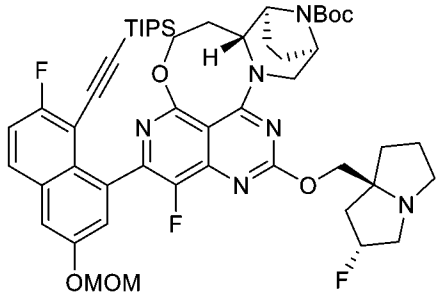
**中間物123-7：三級丁基(6aR,7S,10R)-2-氯-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**123-7**

【0720】　中間物**123-7**係以類似於中間物**53-10**之方式，使用中間物**123-6**而非中間物**53-9**合成。LCMS: 593.3。

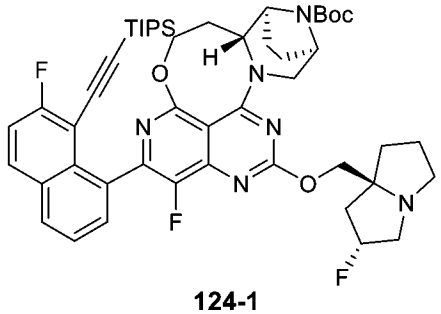
**中間物123-8：三級丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**123-8**

【0721】　中間物**123-8**係以類似於中間物**2-1**之方式，使用中間物**123-7**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 943.5。

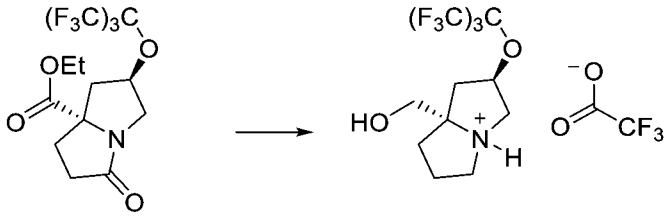
**中間物124-1：三級丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**124-1**

【0722】　中間物**124-1**係以類似於中間物**4-1**之方式，使用中間物**123-7**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 883.5。

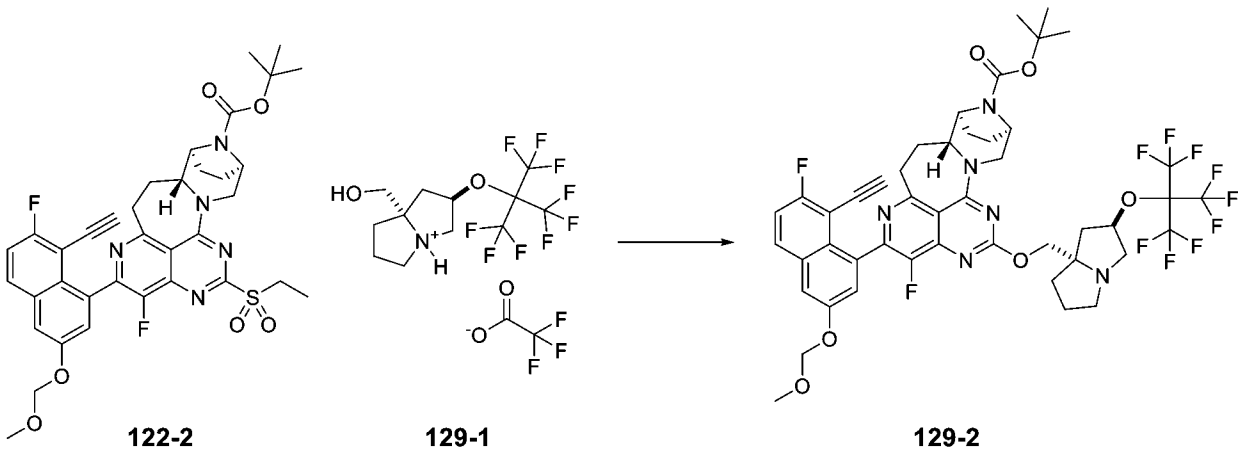
**中間物129-1：((2*R*,7a*S*)-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**



**129-0**　　**129-1**

【0723】　中間物**129-1**（其絕對立體化學係任意指派）係以類似於中間物**114-1**之方式，使用中間物**129-0**而非中間物**114-0**合成。$^1$H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$)$\delta$ ppm 12.98-12.47 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.86 dd, *J* = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.19-2.07 (m, 3H)。

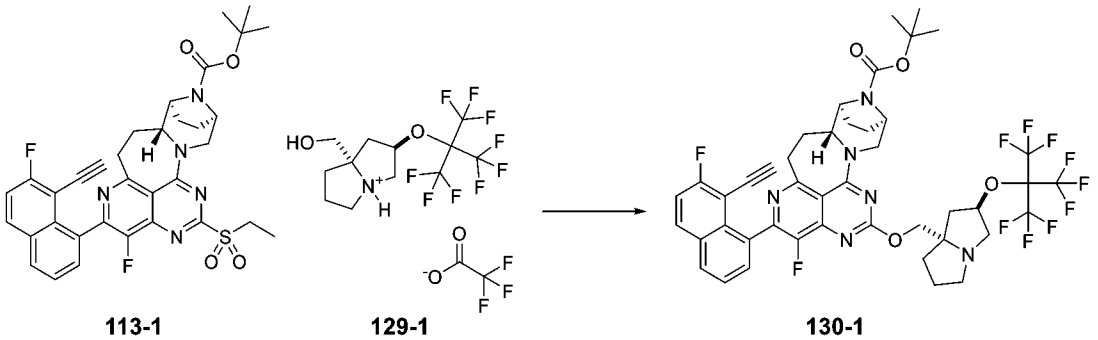
**中間物129-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2　　129-1　　129-2

【0724】　將中間物**122-2** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**129-1** (5.7 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**129-2**作為單一未知反式吡咯啉啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 987.4。

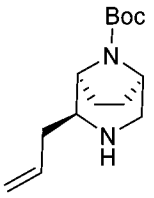
**中間物130-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



113-1 129-1 130-1

【0725】 將中間物**113-1** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**129-1** (5.7 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**130-1**作為單一未知反式吡咯啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 927.4。

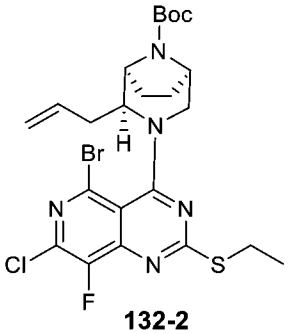
**中間物132-1：三級丁基(1S,2S,5R)-2-烯丙基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯：**



132-1

【0726】 中間物**132-1**係以類似於中間物**75-5**之方式，使用中間物**170-1**而非中間物**27-5**合成。LCMS: 253.2。

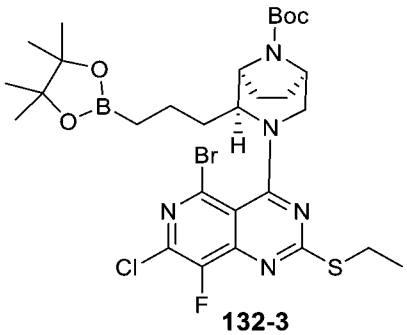
**中間物132-2：三級丁基(1S,2S,5R)-2-烯丙基-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**132-2**

【0727】　中間物**132-2**係以類似於中間物**53-5**之方式，使用中間物**132-1**而非中間物**53-4**合成。LCMS: 572.1。

**中間物132-3：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**

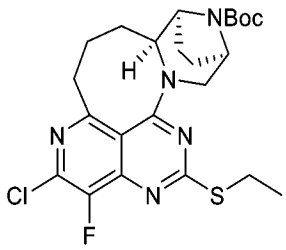



**132-3**

【0728】　將中間物**132-2** (57 mg, 0.1 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中並將攪拌溶液真空化且用氬氣(3x)回填。向此溶液添加1,2-雙(二苯基膦基)乙烷

(12.2 mg, 0.03 mmol)及隨後的雙(1,5-環辛二烯)二銥(I)二氯化物(10.3 mg, 0.015 mmol)，之後將所得混合物再次真空化並用氮氣(3x)回填。在室溫下攪拌30分鐘後，將反應混合物冷卻至0℃，並在15 min內逐滴添加頻哪醇硼烷(0.0229 ml, 0.015 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液。在添加後，將冰浴移除，並在室溫下將反應攪拌額外90分鐘。在完成後，將反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液淬熄，並將水相用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將粗製混合物藉由管柱層析法純化（矽膠，0 → 20% EtOAc於己烷中）以提供標題化合物。LCMS: 702.2

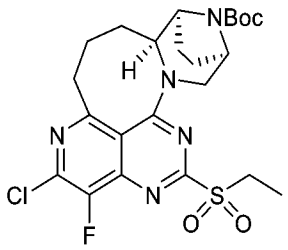
**中間物132-4：三級丁基(6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**132-4**

【0729】 將中間物**132-3** (30 mg, 0.043 mmol)溶解於1 mL二噁烷及0.5 mL水中。添加碳酸鈉(18.5 mg, 0.175 mmol)，並將混合物用氬氣(3x)除氣及回填。添加$Pd(dppf)Cl_2$(4.6 mg, 0.006 mmol)，並將混合物在90℃下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並用飽和氯化銨水溶液洗滌。將合併之有機流份用鹽水洗滌，乾燥，並濃縮。將粗產物藉由管柱層析法純化（矽膠，0 → 20% EtOAc於己烷中）以提供標題化合物。LCMS: 494.2

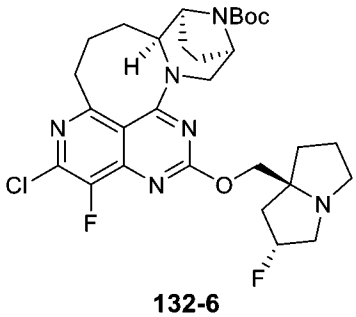
**中間物132-5：三級丁基(6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙基磺醯基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**132-5**

【0730】　中間物**132-5**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**132-4**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 526.2。

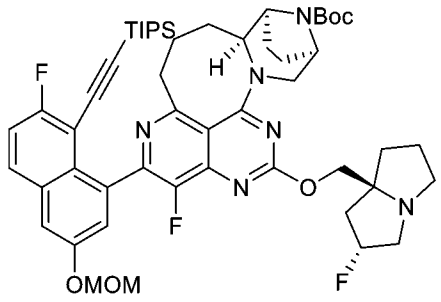
**中間物132-6：三級丁基(6aS,7S,10R)-2-氯-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**132-6**

【0731】　中間物**132-6**係以類似於中間物**53-10**之方式，使用中間物**132-5**而非中間物**53-9**合成。LCMS: 591.3。

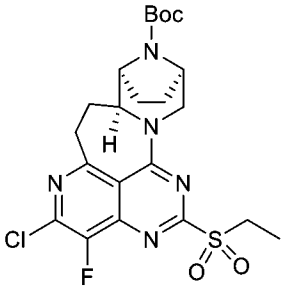
**中間物132-7：三級丁基(6aS,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**132-7**

【0732】　中間物**132-7**係以類似於中間物**2-1**之方式，使用中間物**132-6**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 942.6。

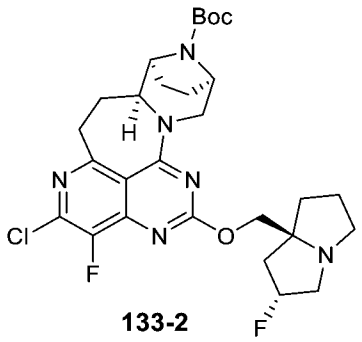
**中間物133-1：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙基磺醯基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**133-1**

【0733】　中間物**133-1**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**170-4**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 512.2。

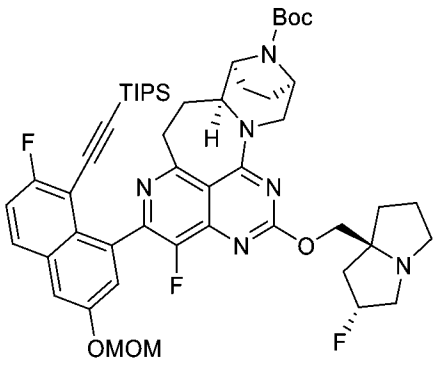
**中間物133-2：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**133-2**

【0734】　中間物**133-2**係以類似於中間物**53-10**之方式，使用中間物**133-1**而非中間物**53-9**合成。LCMS: 578.3。

**中間物133-3：三級丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

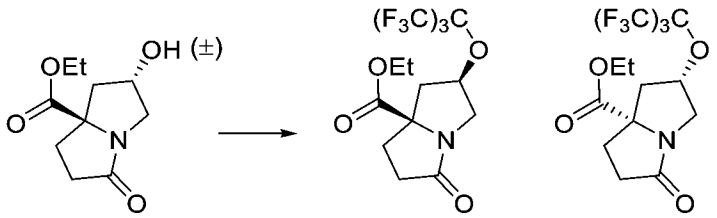



**133-3**

【0735】　中間物**133-3**係以類似於中間物**2-1**之方式，使用中間物**133-2**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 927.6。

**中間物144-0：(2R,7aR)-乙基2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)-5-側氧基六氫-1H-吡咔-7a-羧酸酯**

**中間物134-0：(2S,7aS)-乙基2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)-5-側氧基六氫-1H-吡咔-7a-羧酸酯**



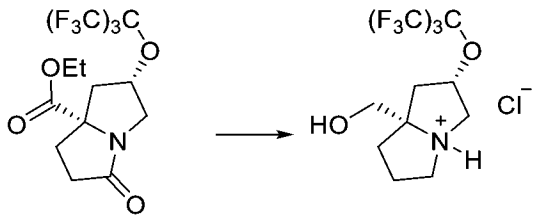

**144-0**　　**134-0**

【0736】　在0℃下在$N_2$下向*rac*-乙基(2S,7aR)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡咔-7a(5H)-羧酸酯(200.00 mg, 937.96 μmol, 1.00 *eq*)及1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-醇(221.39 mg, 937.96 μmol, 1.00 *eq*)於PhMe (2.00 mL)中之溶液添加2-(三乙基-$\lambda^5$-亞膦基)乙腈(679.13 mg, 2.81 mmol, 3.00 *eq*)。將混合物在80℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化

（管柱：Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 um；動相：[水(HCl)-ACN]；B%：45%至75%，7min）以給出中間物**144-0**與**134-0**之混合物。將鏡像異構物之混合物藉由SFC分離（管柱：DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm*30 mm,10um)；動相：[0.1%$NH_3H_2O$ IPA]；B%：10%至10%，7min）。將具有較短Rt (Rt=0.995)之尖峰指定為中間物**144-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**144-0**：$^1$H-NMR (400 MHz,CDCl3) δ ppm = 14.50 - 14.48 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.51 - 2.30 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 6.4, 14.4 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0737】　將具有較長Rt (Rt=1.283)之尖峰指定為中間物**134-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**134-0**：$^1$H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm = 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)。

**中間物134-1：((2*S*,7a*S*)-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇氯化氫鹽**

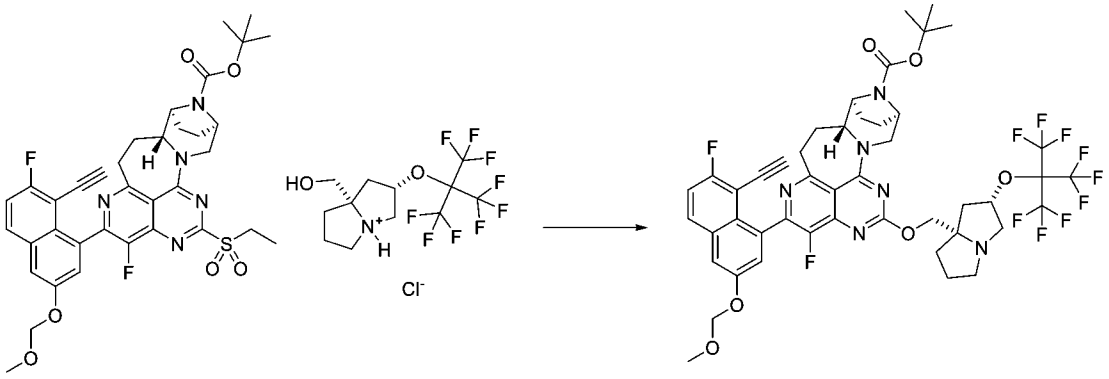



**134-0**　　**134-1**

【0738】　在0℃下在$N_2$下向中間物**134-0** (60.00 mg, 139.13 umol, 1.00 *eq*)於THF (2.00 mL)中之混合物添加$BF_3$•$Et_2O$ (315.95 mg, 2.23 mmol, 274.74

uL, 16.00 *eq*)，將反應混合物在0℃下攪拌5 min，接著添加$NaBH_4$ (42.11 mg, 1.11 mmol, 8.00 *eq*)，在$N_2$下將反應混合物在60℃下攪拌1 hr。向反應混合物緩慢添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10.00 mL)，並在$N_2$下在0℃下攪拌0.5 hr，接著用EtOAc (10 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%至40%，10min）以給出粗製中間物**134-1**，將其藉由掌性SFC再純化以給出中間物**134-1**，其絕對立體化學係任意指派。$^1$H-NMR (400 MHz,CDCl3)δppm = 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)。

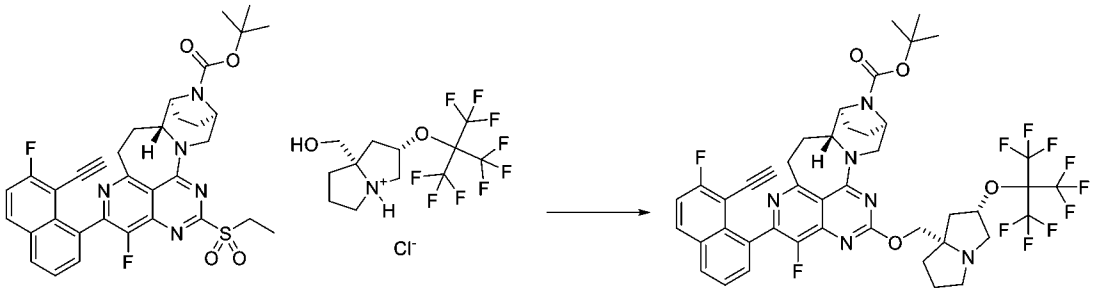
**中間物134-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2　　134-1　　134-2

【0739】 將中間物**122-2** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**134-1** (4.8 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至砜溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**134-2**作為單一未知順式吡咯啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 987.4。

**中間物135-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

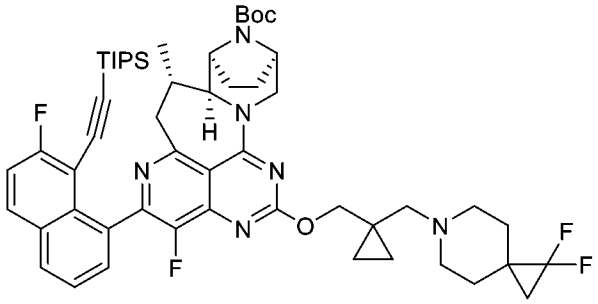


113-1 134-1 135-1

【0740】 將中間物**113-1** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**134-1** (4.8 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至砜溶液。將所

得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**135-1**作為單一未知順式吡咯啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 927.4。

**中間物136-1：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

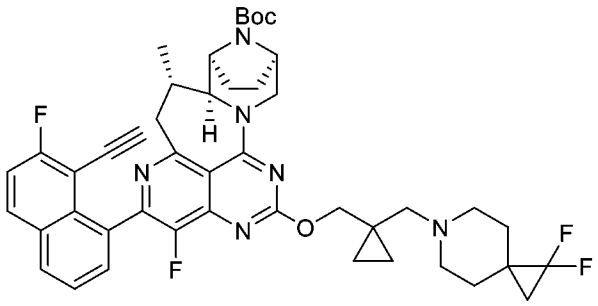



**136-1**

【0741】　**中間物136-1**係以類似於**中間物84-4**之方式，使用(1-((1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲醇而非((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲醇合成。LCMS: 953.3 $[M + H]^+$

**中間物136-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-**

**4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

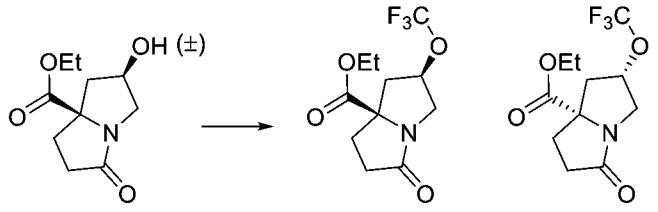


**136-2**

【0742】 **中間物136-2**係以類似於**中間物84-5**之方式，使用**中間物136-1**而非**中間物84-4**合成。LCMS: 797.1 $[M + H]^+$

**中間物137-0：(2*R*,7a*R*)-乙基5-側氧基-2-(三氟甲氧基)六氫-1*H*-吡咔-7a-羧酸酯**

**中間物139-0：(2*S*,7a*S*)-乙基5-側氧基-2-(三氟甲氧基)六氫-1*H*-吡咔-7a-羧酸酯**

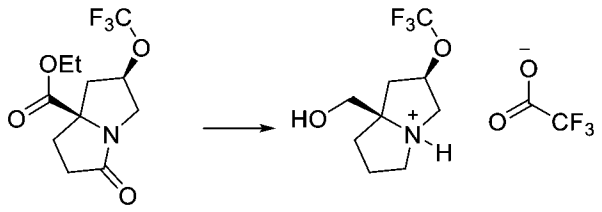


**137-0** **139-0**

【0743】 向*rac*-乙基(2*R*,7a*R*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-羧酸酯(50.00 mg, 234.49 umol, 1 eq)於EtOAc (2 mL)中之溶液添加AgOTf (180.75 mg, 703.47 umol, 3 eq)、$TMSCF_3$ (100.03 mg, 703.47 umol, 3 eq)、KF (54.49 mg, 937.96 umol, 21.97 uL, 4 eq)、2-氟吡啶(68.30 mg, 703.47 umol, 60.44 uL, 3 eq)、及Selectfluor (83.07 mg, 234.49 umol, 1 eq)。將混合物在25℃下攪拌12

hr。將殘餘物藉由掌性SFC分離（管柱：(s,s) WHELK-O1 (100×4.6 mm I.D., 3.5um)；動相：A：CO2，B：IPA(0.1%IPAm, v/v)：10%至50%，3.4 mL/min）。將具有較短Rt (Rt = 1.210)之尖峰指定為中間物**137-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**137-0**：LCMS: 282.1。將具有較長Rt (Rt = 1.454)之尖峰指定為中間物**139-0**，其絕對立體化學係任意指派。中間物**139-0**：LCMS: 282.1。

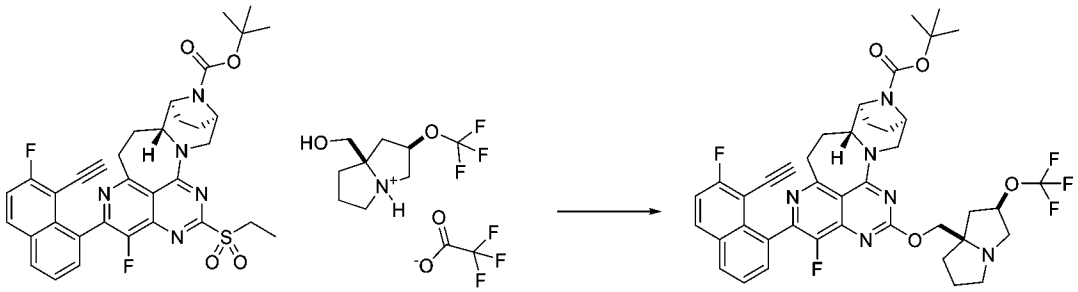
**中間物137-1：((2*R*,7a*R*)-2-(三氟甲氧基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**




137-0　　137-1

【0744】　在0℃下在$N_2$下向中間物**137-0**(60 mg, 213.35 umol, 1 *eq*)於THF (3 mL)中之混合物添加$BF_3$•$Et_2O$ (484.49 mg, 3.41 mmol, 421.30 uL, 16 *eq*)。將反應混合物在0℃下攪拌5 min，接著添加$NaBH_4$ (64.57 mg, 1.71 mmol, 8 *eq*)，在$N_2$下將反應混合物在60℃下攪拌1 hr。向反應混合物緩慢添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10 mL)，並在$N_2$下將反應混合物在0℃下攪拌0.5 hr，接著用EtOAc (10 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%至20%，10min）以給出中間物**137-1**，其絕對立體化學係任意指派。LCMS: 226.1。

**中間物137-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

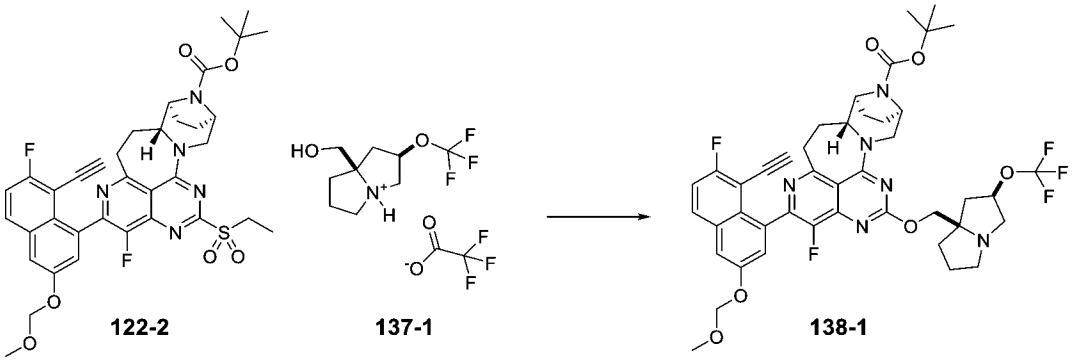


113-1　　137-1　　137-2

【0745】　將中間物**113-1** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**137-1** (4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**137-2**作為單一未知順式吡咯咔啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 777.4。

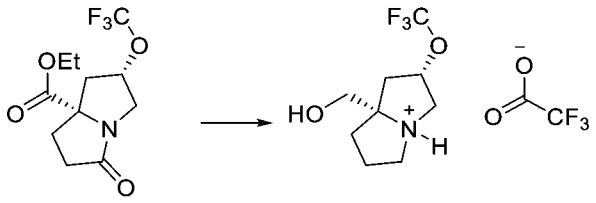
**中間物138-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-**

**4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0746】 將中間物**122-2** (5 mg, 7.7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**137-1** (4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**138-1**作為單一未知順式吡咯吡啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 837.4。

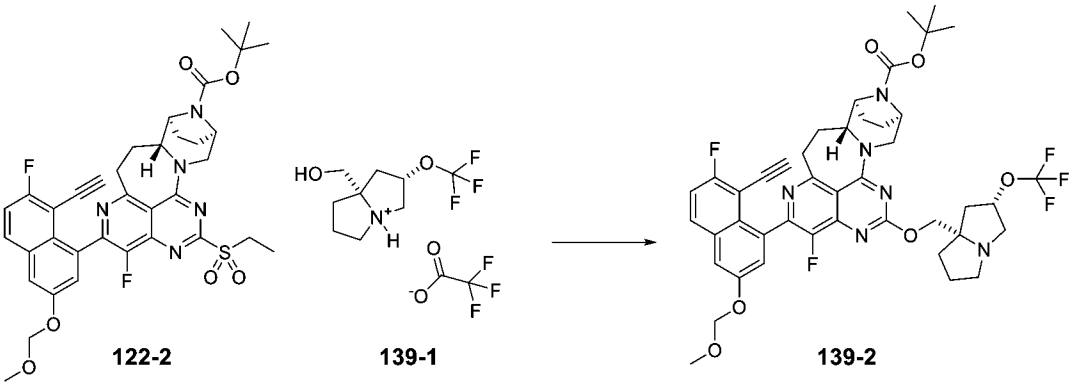
**中間物139-1：((2*S*,7a*S*)-2-(三氟甲氧基)四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**



139-0 139-1

【0747】 在0℃下在$N_2$下向中間物**139-0** (25 mg, 88.9 umol, 1 *eq*)與THF (2 mL)之混合物添加$BF_3$•$Et_2O$ (201.9 mg, 1.4 mmol, 175.5 uL, 16 *eq*)，將反應混合物在0℃下攪拌5 min，接著添加$NaBH_4$ (26.9 mg, 711.2 umol, 8 *eq*)，在$N_2$下將反應混合物在60℃下攪拌1 hr。向反應混合物緩慢添加飽和NH4Cl水溶液(10 mL)，並在$N_2$下在0℃下攪拌0.5 hr，接著用EtOAc (10 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%至20%，10min）以給出中間物**139-1**，其絕對立體化學係任意指派。LCMS: 226.1。

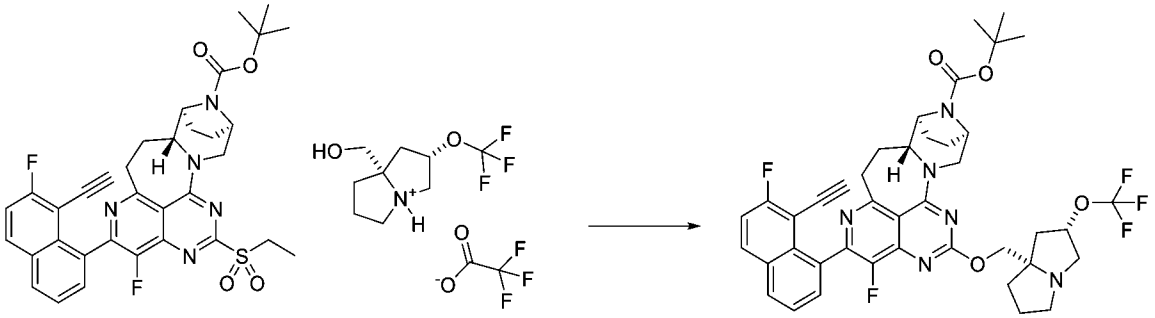
**中間物139-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2 139-1 139-2

【0748】 將中間物**122-2** (6 mg, 8 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**139-1** (4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**139-2**作為單一未知順式吡咯啉啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 837.4。

**中間物140-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



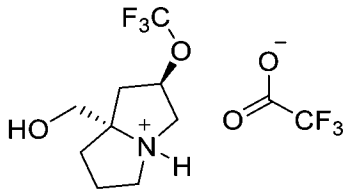
**113-1** **139-1** **140-1**

【0749】 將中間物**113-1** (6 mg, 9 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**139-1** (4 mg, 13 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃

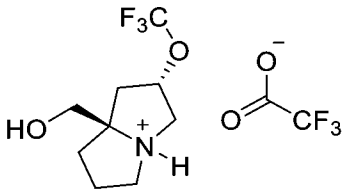
中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外1M LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**140-1**作為單一未知順式吡咯啉啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 777.4。

**中間物141-0：((2*R*,7a*S*)-2-(三氟甲氧基)四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**

**中間物141-1：((2*S*,7a*R*)-2-(三氟甲氧基)四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**



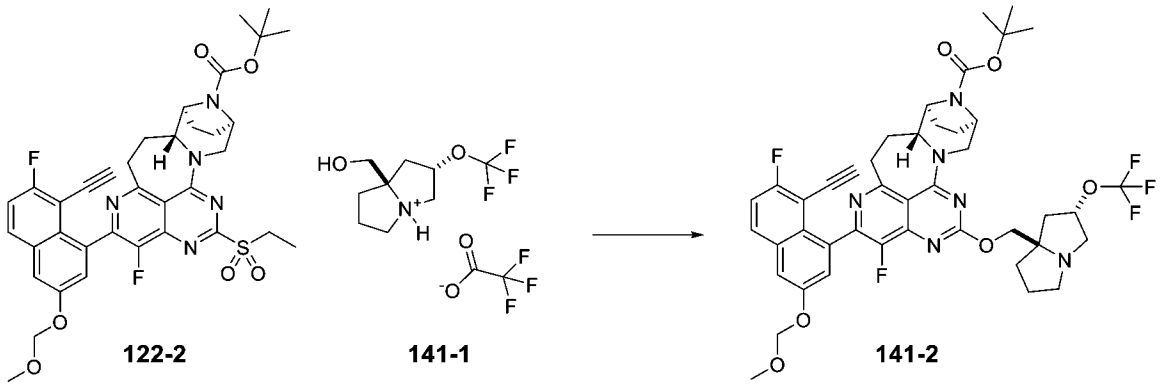

**141-0**




**141-1**

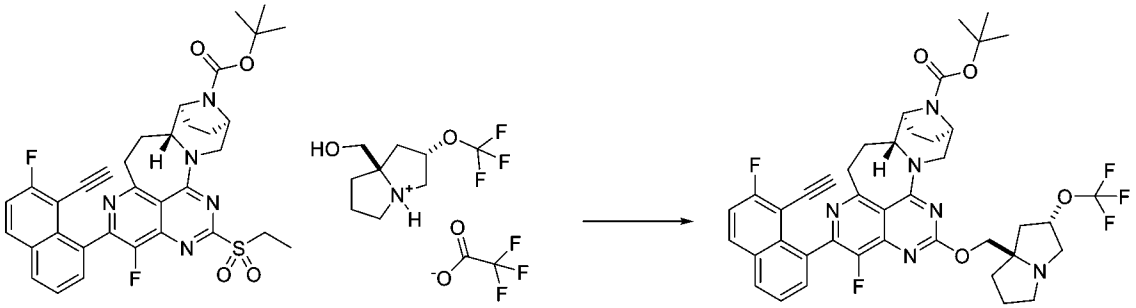
【0750】　中間物**141-0**（其絕對立體化學係任意指派）及中間物**141-1**（其絕對立體化學係任意指派）係以分別類似於中間物**137-1**及**139-1**之方式，使用*rac*-(2*S*,7a*R*)-乙基2-羥基-5-側氧基六氫-1*H*-吡咘-7a-羧酸酯而非*rac*-乙基(2*R*,7a*R*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-羧酸酯合成。中間物**141-0**：LCMS: 226.1。中間物**141-1**：LCMS: 226.1。

**中間物141-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0751】 將中間物**122-2** (5 mg, 7.4 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**141-1** (4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。添加額外1M LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**141-2**作為單一未知反式吡咯啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 837.4。

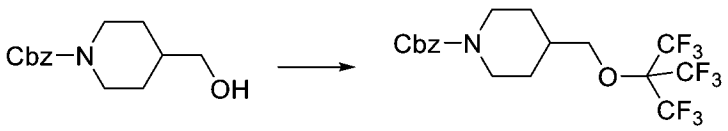
**中間物142-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



113-1　　141-1　　142-1

【0752】　將中間物**113-1** (5 mg, 8 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**141-1** (4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碾溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。添加額外1M LiHMDS直到藉由LCMS觀察到轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**142-1**作為單一未知反式吡咯啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 777.4。

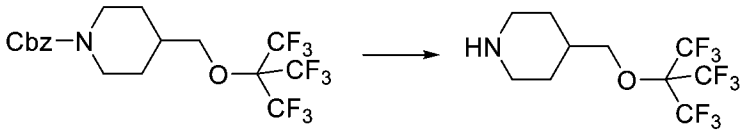
**中間物143-1：苄基4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸酯**



143-1

【0753】 將苄基4-(羥甲基)哌啶-1-羧酸酯(500.1 mg, 2.0 mmol)及二-三級丁基偶氮二羧酸酯(2311.9 mg, 10.0 mmol)於四氫呋喃(9.mL)中之溶液在0 ℃下攪拌時添加1 M三甲基膦於四氫呋喃中(10 mL, 10 mmol)及隨後的九氟-三級-BuOH (2.8 mL, 20.1 mmol)。在添加後，將反應混合物在0 ℃下攪拌30 min，接著在70 ℃下攪拌過夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並將所得溶液用飽和$NH_4Cl$ (x 2)、飽和$NaHCO_3$ (x 2)、及鹽水(x 1)洗滌。在所得有機溶液乾燥($MgSO_4$)、且濃縮後，將殘餘物藉由以0至45%乙酸乙酯於己烷中洗提之矽膠管柱層析法純化以給出中間物143-1。LCMS: 468.2。

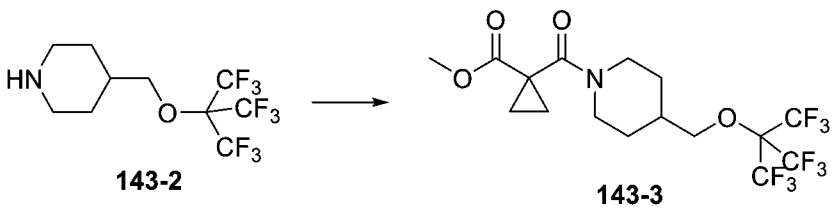
**中間物143-2：4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶**




143-1 143-2

【0754】 將苄基中間物143-1 (264.1 mg, 0.565 mmol)與10%鈀碳(28.1 mg)於乙醇(10 mL)中之混合物在$H_2$氣氛下攪拌。在1 h後，將反應混合物過濾並將濾液濃縮以給出中間物143-2。LCMS: 334.1。

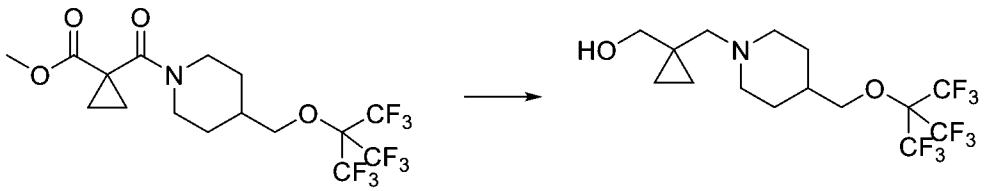
**中間物143-3：甲基1-(4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-羧酸酯**




143-2 143-3

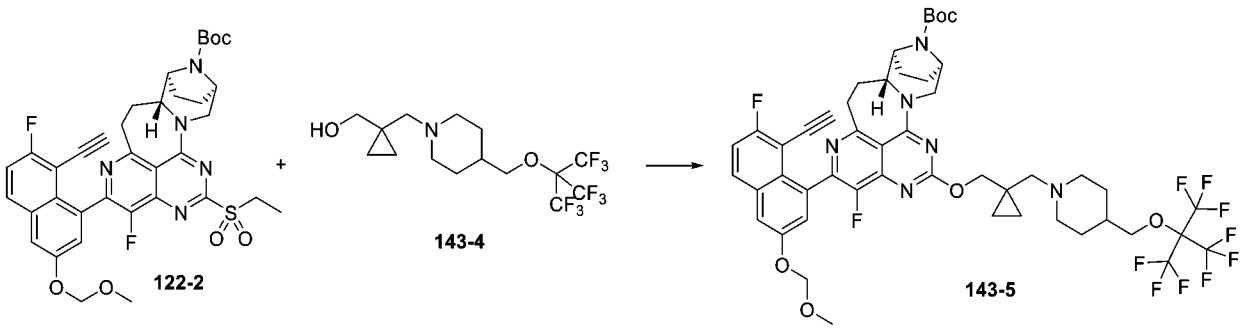
【0755】 將中間物143-2 (0.57 mmol)、1-甲氧基羰基環丙烷羧酸(88.3 mg, 0.613 mmol)、與1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸鹽(331.1 mg, 0.87 mmol)於二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物在rt下攪拌時添加二異丙基乙胺(0.34 mL, 2.0 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌。在3 d後，將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋並用飽和$NaHCO_3$（約25 mL × 1）及接著的水（約25 mL × 1）洗滌。在將水性流份用乙酸乙酯（約20 mL × 1）萃取後，將所得有機流份合併，乾燥($MgSO_4$)，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由以0至100%乙酸乙酯於己烷中洗提之矽膠管柱層析法純化，以給出中間物143-3。LCMS: 460.2。

**中間物143-4：(1-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇**



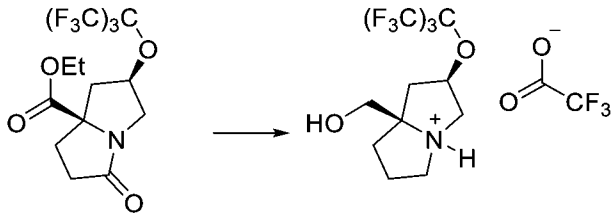

【0756】 將甲基中間物**143-3** (198.9 mg, 0.44 mmol)之溶液在0 ℃下攪拌時添加2 M鋁氫化鋰(0.44 mL, 0.88 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌3 h。將反應混合物在0 ℃下作為十水硫酸鈉（約2.3 g）攪拌。在混合物攪拌10 min後，將其用乙酸乙酯（約20 mL）稀釋，乾燥($Na_2SO_4$)，過濾，並濃縮。將殘餘物藉由以0至100%乙酸乙酯於己烷中洗提之矽膠管柱層析法純化，以給出中間物**143-4**。LCMS: 418.2。

**中間物143-5：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0757】 將中間物**122-2** (41.4 mg, 58.7 umol)與中間物**143-4** (34.8 mg, 83.5 umol)之混合物用甲苯(x 2)共蒸發並溶解於2-甲基四氫呋喃(0.7 mL)中。將溶液在0 ℃下攪拌時逐滴添加1 M雙(三甲基矽基)醯胺鋰。在15 min後，將反應混合物用飽和$NaHCO_3$稀釋並將產物用乙酸乙酯(x 2)萃取。在將萃取物用水(x 1)洗滌後，將有機流份合併，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮以給出中間物**143-5**。LCMS: 1029.4。

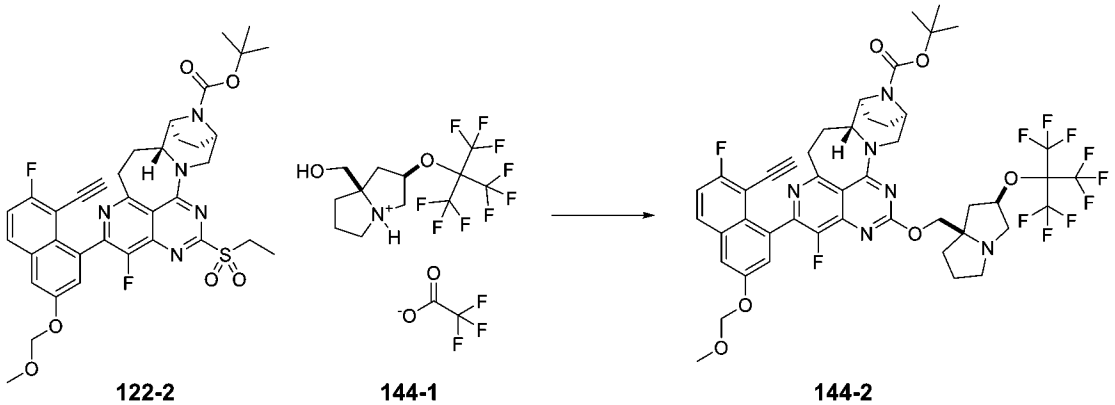
**中間物144-1：((2*R*,7a*R*)-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**



144-0 144-1

【0758】 在0℃下向中間物**144-0** (100 mg, 231.88 umol, 1 eq)於THF (4 mL)中之溶液添加$BF_3$•$Et_2O$ (526.57 mg, 3.71 mmol, 457.89 uL, 16 eq)及$NaBH_4$ (70.18 mg, 1.86 mmol, 8 eq)。將混合物在60℃下攪拌2 hrs。將反應混合物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(3 mL)淬熄，接著用EtOAc (3 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%至40%，10min）以給出中間物**144-1**，其絕對立體化學係任意指派。LCMS: 376.1。

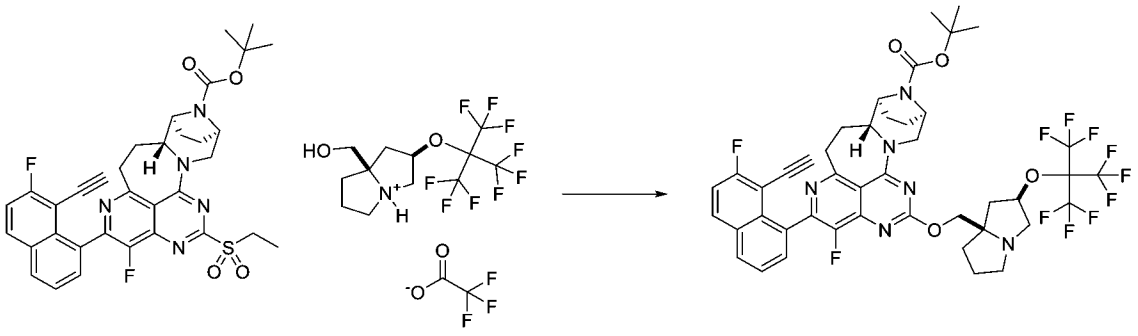
**中間物144-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2 144-1 144-2

【0759】 將中間物**122-2** (5 mg, 7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**144-1** (5.5 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，26 uL，26 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至砜溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**144-2**作為單一未知順式吡咯吡啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 987.4。

**中間物145-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

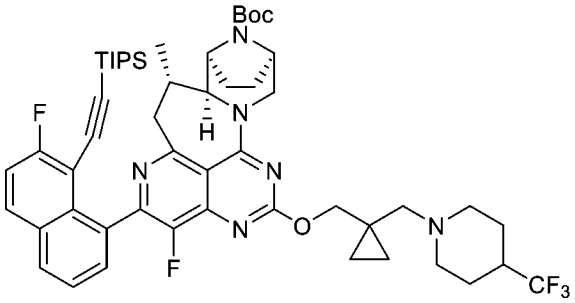


113-1 144-1 145-1

【0760】 將中間物**113-1** (5 mg, 8 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**144-1** (6 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，

接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，26 uL，26 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**145-1**作為單一未知順式吡咯啉啶異構物，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 927.4。

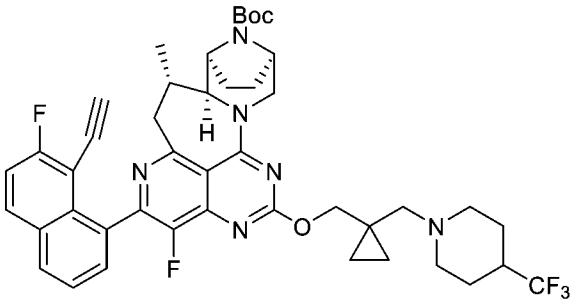
**中間物146-1：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**146-1**

【0761】　**中間物146-1**係以類似於**中間物84-4**之方式，使用(1-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇而非((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲醇合成。LCMS: 959.2 $[M + H]^+$

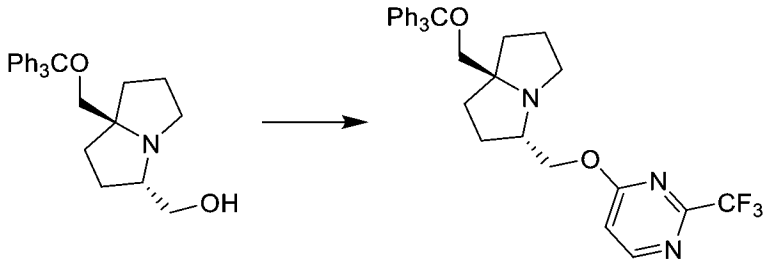
**中間物146-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**146-2**

【0762】 **中間物146-2**係以類似於**中間物84-5**之方式，使用**中間物146-1**而非**中間物84-4**合成。LCMS: 803.1 $[M + H]^+$

**中間物148-1：(3S,7aS)-3-(((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡咯**

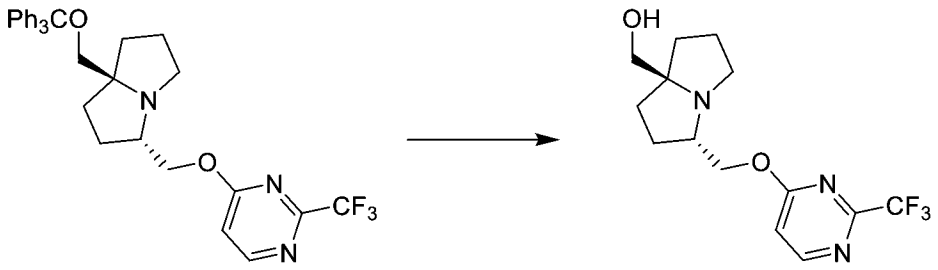



**63-2** **148-1**

【0763】 在0℃下向中間物**63-2** (50 mg, 120.90 umol, 1 eq)於THF (2 mL)中之混合物添加t-BuOK (1 M, 181.35 uL, 1.5 eq)，並將所得混合物在0℃

下攪拌30 min，接著添加4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(26.48 mg, 145.08 umol, 1.2 eq)，接著將反應混合物在25℃下攪拌30 min。將反應混合物用$H_2O$ (10 ml)淬熄並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水($NH_3H_2O$+$NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：70%至95%，8min）以給出中間物**148-1**。LCMS: 318.1 $[M-C_{19}H_{13}]^+$。

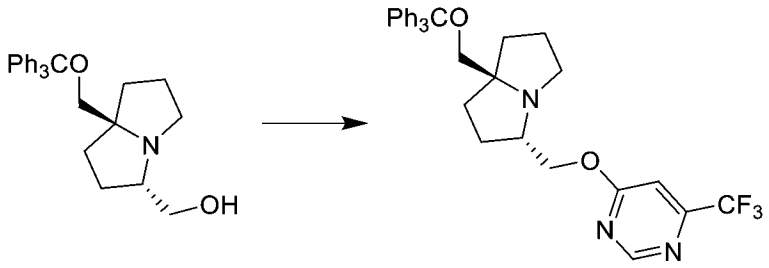
**中間物148-2：((3*S*,7a*S*)-3-(((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇**




**148-1** **148-2**

【0764】 向中間物**148-1** (130 mg, 232.30 umol, 1 eq)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (0.25 mL)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用$H_2O$ (5 mL)稀釋並用EtOAc (4 mL * 3)洗滌。將合併之水相冷凍乾燥以給出中間物**148-2**作為其HCl鹽。LCMS: 318.1。

**中間物149-0：(3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡咔**




**63-2** **149-0**

【0765】 在0℃下向中間物**63-2** (50 mg, 120.90 μmol)於THF (1 mL)中之溶液添加t-BuOK (1 M, 181.36 μL)達30 min，接著添加4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶(26.48 mg, 145.09 μmol)。將混合物在25℃下攪拌30 min。將反應混合物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(5 mL)淬熄，接著用EtOAc (10 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10um；動相：[水($NH_3H_2O$+$NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：50%至95%，8min）以給出中間物**149-0**。LCMS: 560.2。

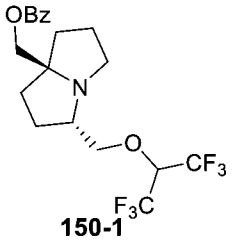
**中間物149-1：((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇**




**149-0** **149-1**

【0766】 將中間物**149-0** (120 mg, 214.43 μmol)於EtOAc (2 mL)及HCl/EtOAc (0.5 mL)中之混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應溶液用$N_2$吹乾。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10um；動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：10%至40%，8min）以給出中間物**149-1**。LCMS: 318.0。

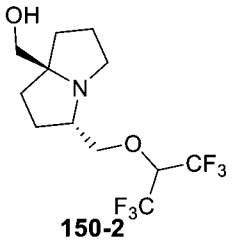
**中間物150-1：((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲基苯甲酸酯**




**150-1**

【0767】 中間物**150-1**係以類似於中間物**109-1**之方式，使用中間物**119-2**而非中間物**63-2**及使用1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇而非1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基-丙-2-醇合成。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.08 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.99 (br d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H)。

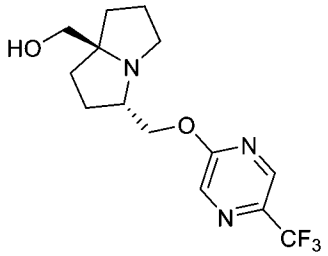
**中間物150-2：((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇**




**150-2**

【0768】　中間物**150-2**係以類似於中間物**119-4**之方式，使用中間物**150-1**而非中間物**119-3**合成。LCMS: 322.0。

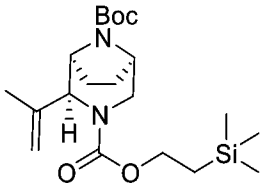
**中間物155-1：((3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)吡啡-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇**




**155-1**

【0769】　中間物**155-1**係以類似於中間物**148-2**之方式，使用2-氯-5-(三氟甲基)吡啡而非4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶合成。LCMS: 318.0。

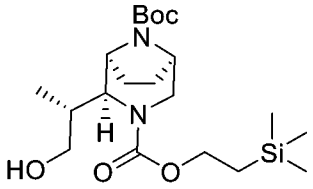
**中間物156-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



156-1

【0770】 **中間物156-1**係以類似於**64-1**之方式，使用中間物**86-4**而非中間物**61-1**合成。LCMS: 419.1 $[M + Na]^+$。

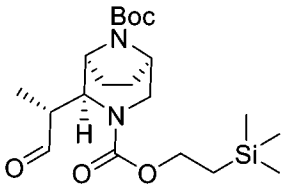
**中間物156-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥丙-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



156-2

【0771】 中間物**156-2**係以類似於**75-2**之方式，使用中間物**156-1**而非中間物**75-1**合成。此異構物係較快洗提流份。LCMS: 415.3 $[M + H]^+$。

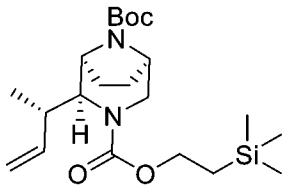
**中間物156-3：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-側氧基丙-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**



156-3

【0772】　中間物**156-3**係以類似於**75-3**之方式，使用中間物**156-2**而非中間物**75-2**合成。LCMS: 413.3 $[M + H]^+$。

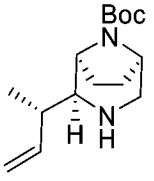
**中間物156-4：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((S)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**156-4**

【0773】　中間物**156-4**係以類似於**75-4**之方式，使用中間物**156-3**而非中間物**75-3**合成。LCMS: 411.0 $[M + H]^+$。

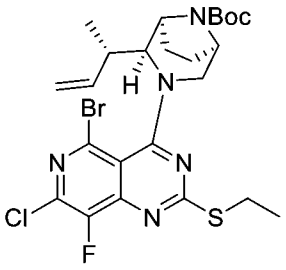
**中間物156-5：三級丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**156-5**

【0774】　中間物**156-5**係以類似於**75-5**之方式，使用中間物**156-4**而非中間物**75-4**合成。LCMS: 267.1 $[M + H]^+$。

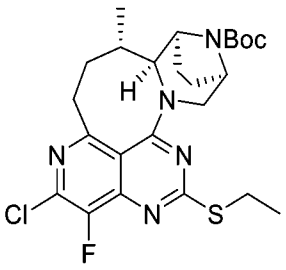
**中間物156-6：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((S)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**156-6**

【0775】　中間物**156-6**係以類似於**75-6**之方式，使用中間物**156-5**而非中間物**75-5**合成。LCMS: 586.8, 588.2 $[M + H]^+$。

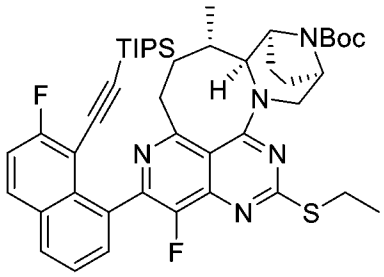
**中間物156-7：三級丁基(6S,6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**156-7**

【0776】　中間物**156-7**係以類似於**75-7**之方式，使用中間物**156-6**而非中間物**75-6**合成。LCMS: 508.7 $[M + H]^+$。

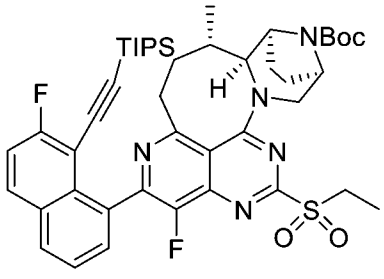
**中間物156-8：三級丁基(6S,6aS,7S,10R)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**156-8**

【0777】　中間物**156-8**係以類似於**76-1**之方式，使用中間物**156-7**而非中間物**75-9**合成。LCMS: 798.5 $[M + H]^+$。

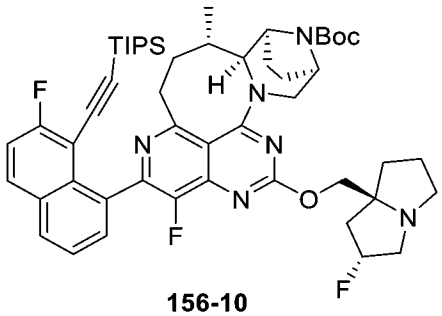
**中間物156-9：三級丁基(6S,6aS,7S,10R)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**156-9**

【0778】　中間物**156-9**係以類似於**75-8**之方式，使用中間物**156-8**而非中間物**75-7**合成。LCMS: 830.5 $[M + H]^+$。

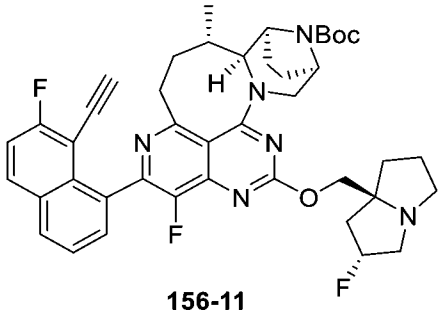
**中間物156-10：三級丁基(6S,6aS,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**156-10**

【0779】　中間物**156-10**係以類似於**75-9**之方式，使用中間物**156-9**而非中間物**75-8**合成。LCMS: 895.1 $[M + H]^+$。

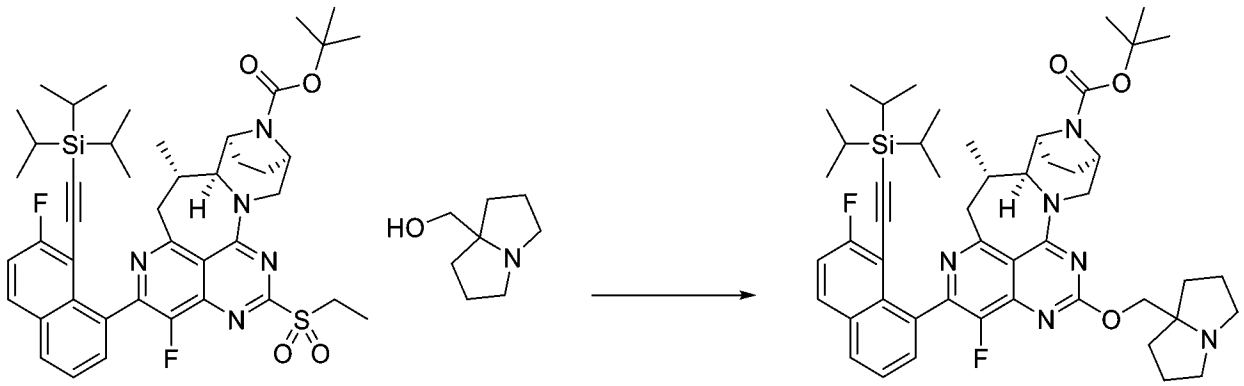
**中間物156-11：三級丁基(6S,6aS,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**156-11**

【0780】　中間物**156-11**係以類似於**76-2**之方式，使用中間物**156-10**而非中間物**76-1**合成。LCMS: 739.0 $[M + H]^+$。

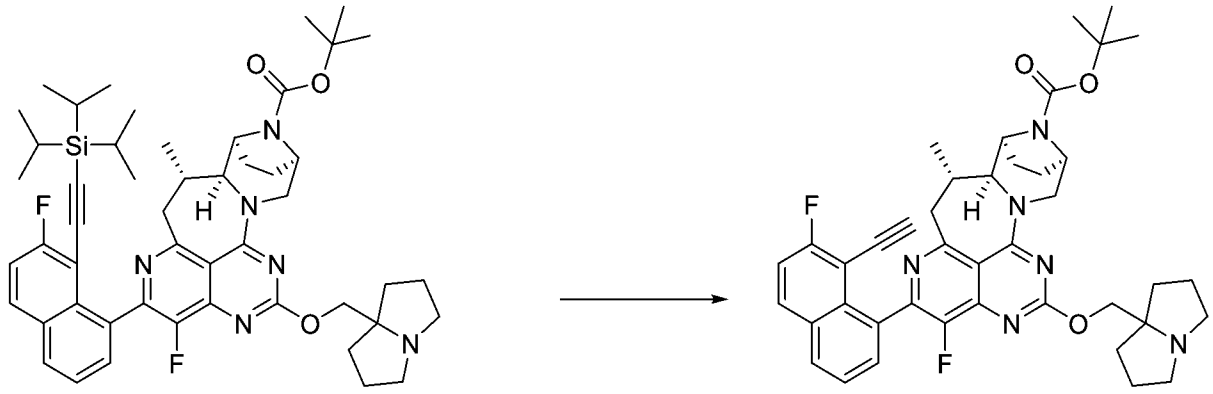
**中間物157-1：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**84-3** **157-1**

【0781】 將中間物**84-3** (5 mg, 6 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲醇(1.7 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，11 uL，11 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碾溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**157-1**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 863.5。

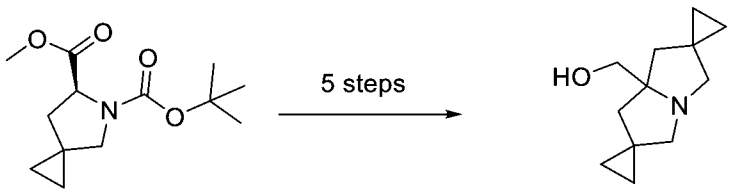
**中間物157-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



157-1　　157-2

【0782】　在小瓶中倒入中間物**157-1** (5.3 mg, 6 μmol)及氟化銫(22 mg, 150 μmol)。添加N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)並將所得混合物劇烈攪拌30分鐘。添加乙酸(0.37 uL, 6 μmol)及二乙醚並將混合物過濾，且在真空中濃縮以給出粗製中間物**157-2**，其不經純化即用於下一步驟。LCMS 707.4

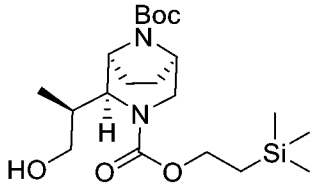
**中間物158-1：(1'H,3'H,5'H-二螺[環丙烷-1,2'-吡咯-6',1''-環丙]-7a'(7'H)-基)甲醇**




158-1

【0783】　中間物**158-1**係以類似於中間物**113-6**之方式，使用O5-三級丁基O6-甲基(6S)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯作為起始材料製備。LCMS: 194.2。

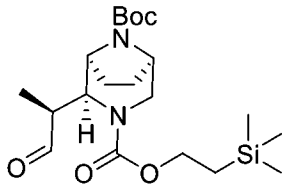
**中間物159-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥丙-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**159-1**

【0784】　中間物**159-1**係以類似於**75-2**之方式，使用中間物**156-1**而非中間物**75-1**合成。此異構物係較慢洗提流份。LCMS: 415.3 $[M + H]^+$。

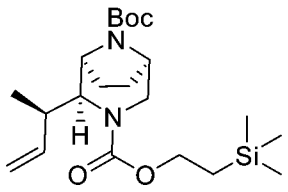
**中間物159-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-側氧基丙-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**159-2**

【0785】　中間物**159-2**係以類似於**75-3**之方式，使用中間物**159-1**而非中間物**75-2**合成。LCMS: 413.3 $[M + H]^+$。

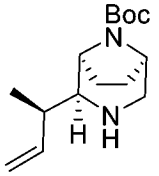
**中間物159-3：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-((R)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




**159-3**

【0786】　中間物**159-3**係以類似於**75-4**之方式，使用中間物**159-2**而非中間物**75-3**合成。LCMS: 411.0 $[M + H]^+$。

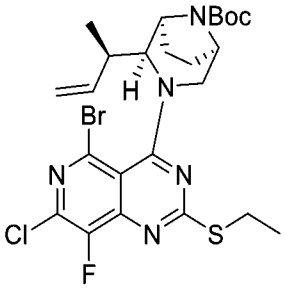
**中間物159-4：三級丁基(1S,2S,5R)-2-((R)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**159-4**

【0787】　中間物**159-4**係以類似於**75-5**之方式，使用中間物**159-3**而非中間物**75-4**合成。LCMS: 267.1 $[M + H]^+$。

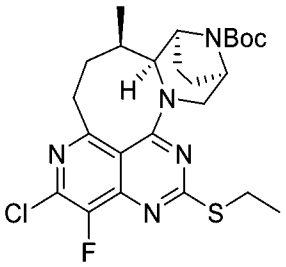
**中間物159-5：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((R)-丁-3-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**159-5**

【0788】　中間物**159-5**係以類似於**75-6**之方式，使用中間物**159-4**而非中間物**75-5**合成。LCMS: 586.7, 588.2 $[M + H]^+$。

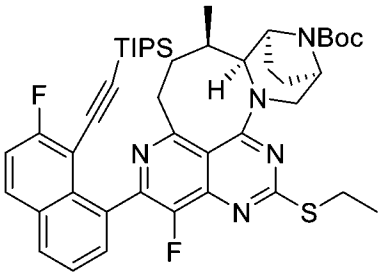
**中間物159-6：三級丁基(6R,6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**159-6**

【0789】　中間物**159-6**係以類似於**75-7**之方式，使用中間物**159-5**而非中間物**75-6**合成。LCMS: 508.7 $[M + H]^+$。

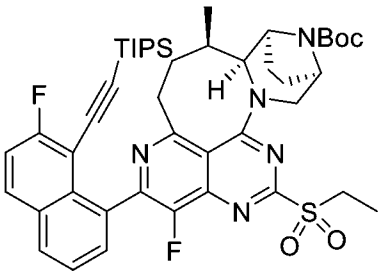
**中間物159-7：三級丁基(6R,6aS,7S,10R)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**159-7**

【0790】　中間物**159-7**係以類似於**76-1**之方式，使用中間物**159-6**而非中間物**75-9**合成。LCMS: 798.5 $[M + H]^+$。

**中間物159-8：三級丁基(6R,6aS,7S,10R)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**

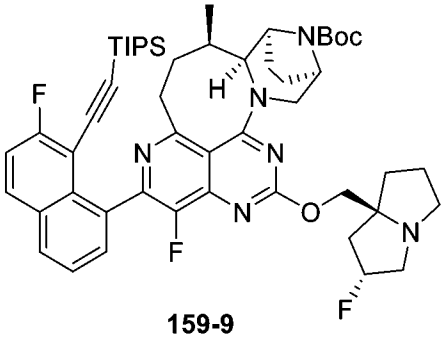



**159-8**

【0791】　中間物**159-8**係以類似於**75-8**之方式，使用中間物**159-7**而非中間物**75-7**合成。LCMS: 830.5 $[M + H]^+$。

**中間物159-9：三級丁基(6R,6aS,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-**

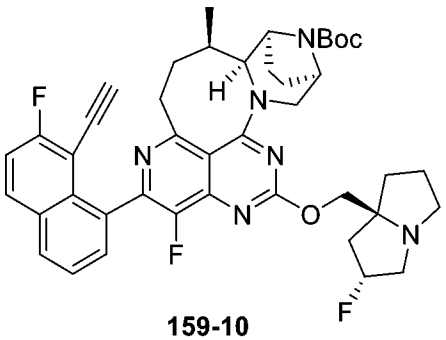
**5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**159-9**

【0792】 中間物**159-9**係以類似於**75-9**之方式，使用中間物**159-8**而非中間物**75-8**合成。LCMS: 895.1 $[M + H]^+$。

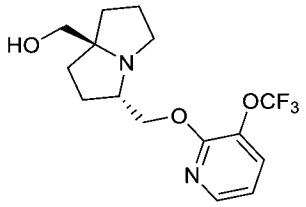
**中間物159-10：三級丁基(6R,6aS,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**159-10**

【0793】 中間物**159-10**係以類似於**76-2**之方式，使用中間物**159-9**而非中間物**76-1**合成。LCMS: 739.0 $[M + H]^+$。

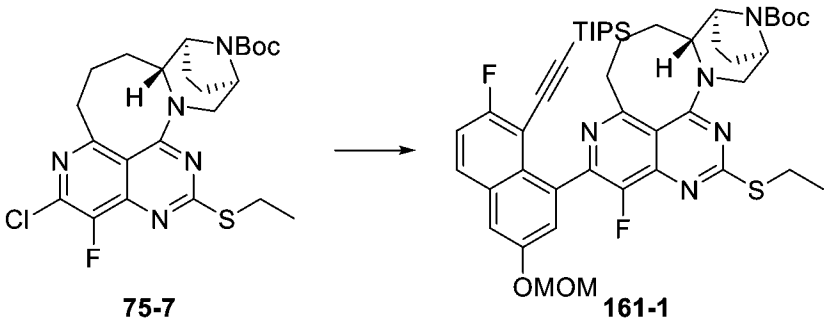
**中間物160-1：((3S,7aS)-3-(((3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲醇**



**160-1**

【0794】　中間物**160-1**係以類似於中間物**148-2**之方式，使用2-氯-3-(三氟甲氧基)吡啶而非4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶合成。LCMS: 333.1。

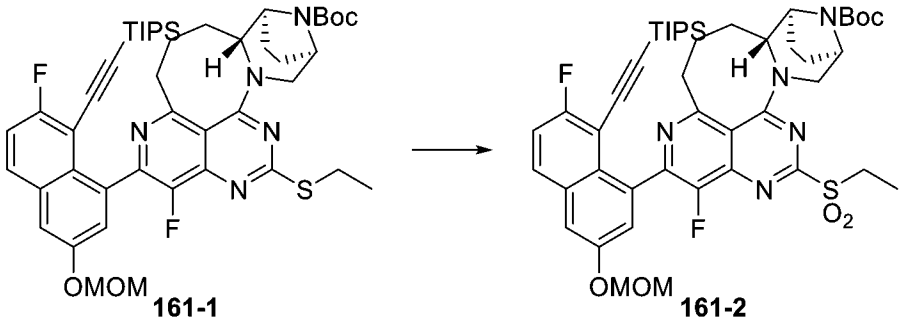
**中間物161-1：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**



**75-7**　　**161-1**

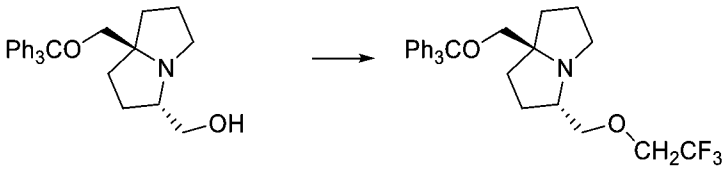
【0795】　**中間物161-1**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物75-7**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 844.6。

**中間物161-2**：三級丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯




【0796】 **中間物161-2**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物161-1**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 876.3。

**中間物163-0**：**(3*S*,7a*S*)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡**咔

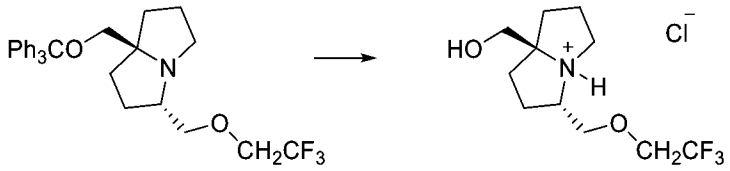



**63-2** **163-0**

【0797】 向2,2,2-三氟乙醇(36.29 mg, 362.71 umol, 26.10 uL, 3 eq)及中間物**63-2** (50 mg, 120.90 umol, 1 eq)於PhMe (2 mL)中之溶液添加2-(三乙基-$\lambda^5$-亞膦基)乙腈(87.54 mg, 362.71 umol, 3 eq)。在$N_2$下將混合物在80℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水

($NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：50%至85%，8min）以給出中間物**163-0**。LCMS: 632.2。

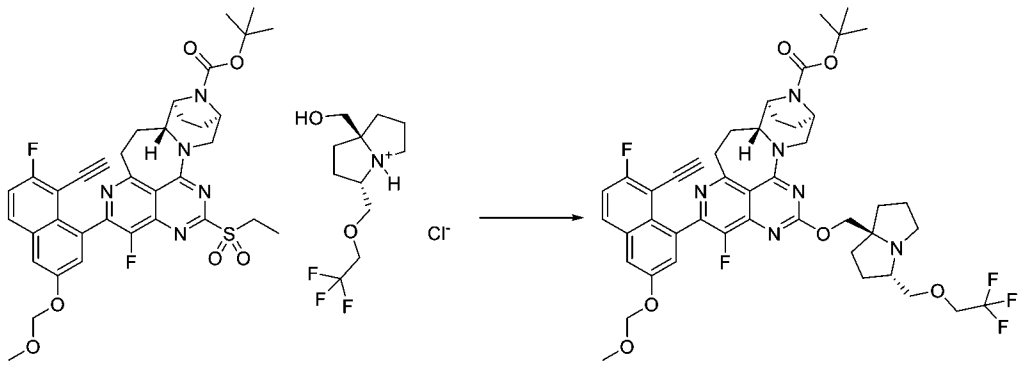
**中間物163-1：((3*S*,7a*S*)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇氯化氫鹽**




**163-0** **163-1**

【0798】 向中間物**163-0** (170 mg, 343.04 umol, 1 eq)於EtOAc (2 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(HCl)-ACN]；B%：1%至20%，10min）以給出中間物**163-1**。LCMS: 254.1。

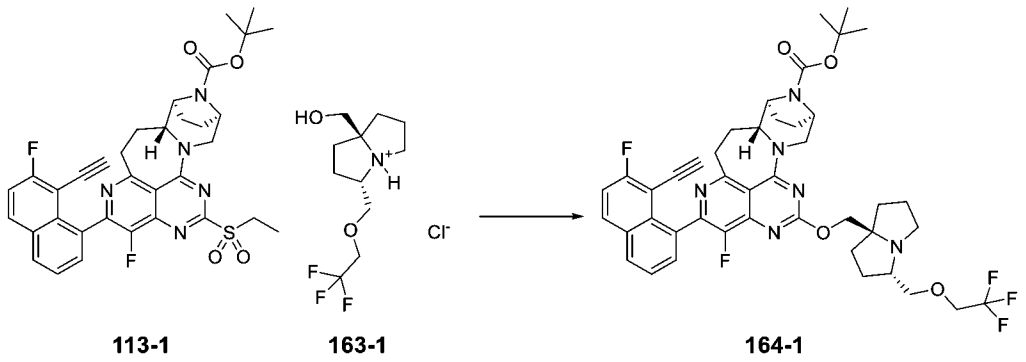
**中間物163-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2　　163-1　　163-2

【0799】　將中間物**122-2** (5 mg, 7 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**163-1** (3.4 mg, 12 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，26 uL，26 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**163-2**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 865.4。

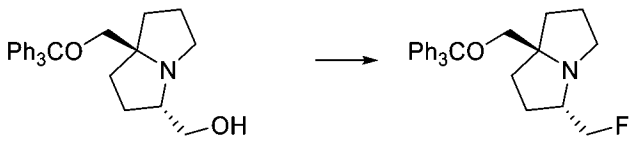
**中間物164-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



113-1　　163-1　　164-1

【0800】　將中間物**113-1** (6 mg, 9 μmol)自甲苯共沸，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。將中間物**163-1** (3.7 mg, 13 μmol)留置於高真空過夜，接著溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。向醇添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，26 uL，26 μmol）並在氬氣氣氛下將所得溶液添加至碸溶液。將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。逐滴添加額外LiHMDS直到藉由LCMS觀察到完全轉化。將溶液用乙酸乙酯及二乙醚稀釋並用飽和碳酸鈉水溶液與鹽水之混合物洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**164-1**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 805.4。

**中間物165-0：(3*S*,7a*S*)-3-(氟甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡**咔

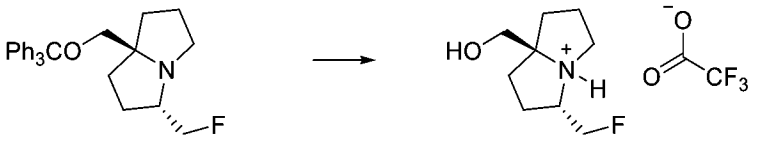


63-2　　165-0

【0801】　在0℃下向中間物**63-2** (100 mg, 241.81 umol, 1 eq)於DCM (5 mL)中之溶液依序添加三乙胺(48.94 mg, 483.62 umol, 67.31 uL, 2 eq)及甲磺醯氯(41.55 mg, 362.71 umol, 28.07 uL, 1.5 eq)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (10 ml)水溶液淬熄，並用DCM (10 ml*3)萃取，將

合併之有機相用鹽水(10 ml)洗滌，接著以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並濃縮。在室溫下向三分之一之殘餘物添加四丁基氟化銨溶液（1.0 M於四氫呋喃中，10.0 mL，10 mmol），並將所得混合物劇烈攪拌並加熱至70℃。在12 h後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用$NaHCO_3$ (10 mL)稀釋並用EtOAc 30 mL(10 mL *3)萃取。將合併之有機層用鹽水20 mL (10 mL *2)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水($NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：35%至75%，8min）以給出中間物**165-0**。$^1$H NMR (400 MHz，氯仿-d) $\delta$ ppm 7.32 - 7.27 (m, 6H), 7.13 - 7.08 (m, 6H), 7.06 - 7.01 (m, 3H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.83 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.68 (d, 2H, *J* = 8.4 H), 2.51 (dt, 1H, *J* = 6.0, 9.2 Hz), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.44 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H)。

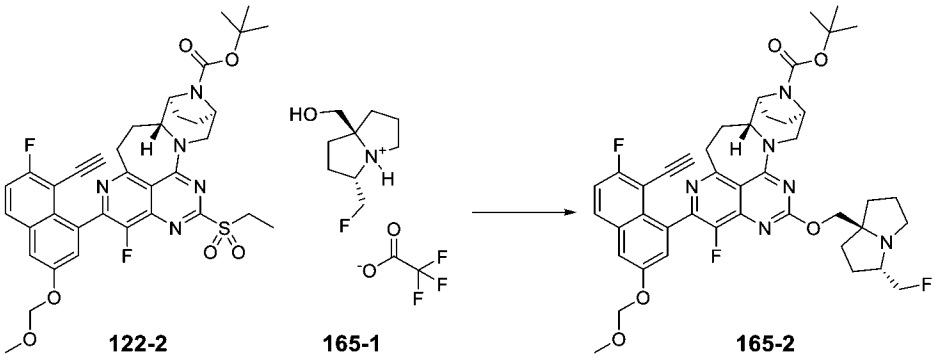
**中間物165-1：((3*S*,7a*S*)-3-(氟甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲醇三氟乙酸鹽**




**165-0** **165-1**

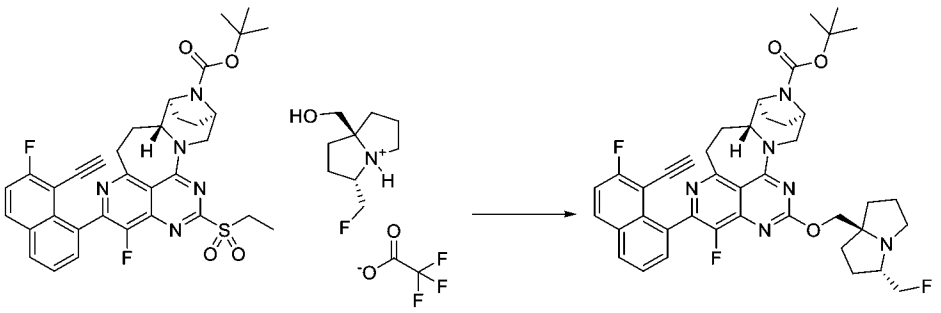
【0802】 將中間物**165-0** (140 mg, 336.91 umol, 1 eq)溶解於EtOAc (1.6 mL)及HCl/EtOAc (0.4 mL)中。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%至10%，10min）以給出中間物**165-1**。LCMS: 174.1。

**中間物165-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0803】 將中間物**122-2** (5.5 mg, 8 μmol)及中間物**165-1** (3.4 mg, 12 μmol)自甲苯與N,N-二異丙基乙胺(20 uL)一起共沸並在氬氣下溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用二乙醚稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**165-2**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 785.4。

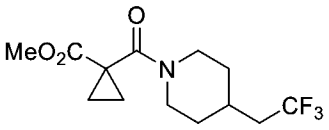
**中間物166-1：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



113-1 165-1 166-1

【0804】 將中間物**113-1** (5.5 mg, 8 μmol)及中間物**165-1** (3.7 mg, 13 μmol)自甲苯與N,N-二異丙基乙胺(20 uL)一起共沸並在氬氣下溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用二乙醚稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**166-1**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 725.4。

**中間物167-0：甲基1-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-羰基)環丙烷-1-羧酸酯**

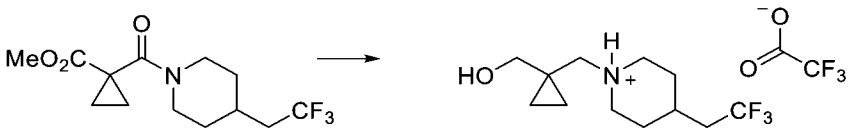


**167-0**

【0805】 向4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶鹽酸鹽(100 mg, 491.1 umol, 1 eq)於DMF (1 mL)中之溶液添加DIEA (190.4 mg, 1.5 mmol, 256.6 uL, 3 eq)、1-(甲氧基羰基)環丙烷羧酸(70.8 mg, 491.1 umol, 1 eq)及HATU (280.1 mg, 736.6 umol, 1.5 eq)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 75*30

mm*3um；動相：[水(FA)-ACN]；B%：10%至45%，8min）以給出中間物**167-0**。LCMS: 294.1。

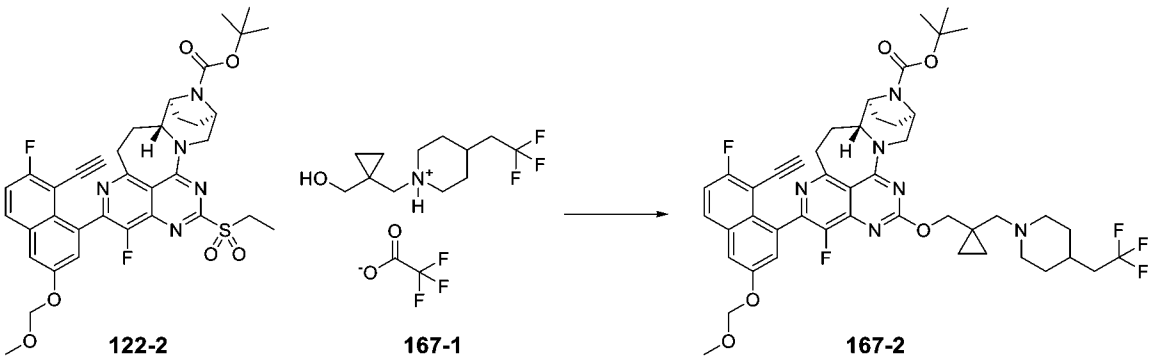
**中間物167-1：(1-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇三氟乙酸鹽**



**167-0** **167-1**

【0806】 在0℃下在$N_2$下向甲基中間物**167-0** (60 mg, 204.6 umol, 1 eq)於THF (2 mL)中之混合物添加$BF_3$•$Et_2O$ (464.6 mg, 3.3 mmol, 404.0 uL, 16 eq)，將反應混合物在0℃下攪拌5 min。接著添加$NaBH_4$ (61.9 mg, 1.6 mmol, 8 eq)，並在$N_2$下將反應混合物在60℃下攪拌1 hr。向反應混合物緩慢添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10 mL)，並在$N_2$下將反應混合物在0℃下攪拌0.5 hr，接著用EtOAc (10 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5um；動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%至30%，10min）以給出中間物**167-1**。LCMS: 252.1。

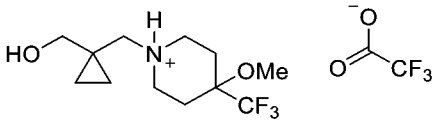
**中間物167-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



122-2　　167-1　　167-2

【0807】　將中間物**122-2** (5.5 mg, 8 μmol)及中間物**167-1** (4.3 mg, 12 μmol)自甲苯與N,N-二異丙基乙胺(20 uL)一起共沸並在氬氣下溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用二乙醚稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**167-2**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 863.4。

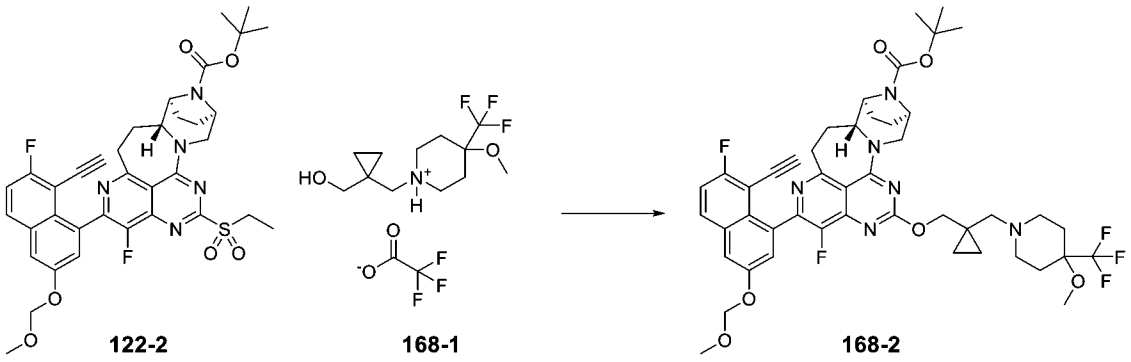
**中間物168-1：(1-((4-甲氧基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇三氟乙酸鹽**



**168-1**

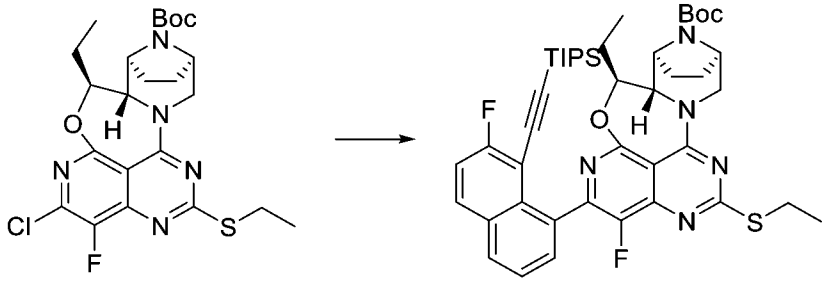
【0808】　中間物**168-1**係以類似於中間物**167-1**之方式，使用4-甲氧基-4-(三氟甲基)哌啶而非4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶鹽酸鹽合成。$^1$H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$) $\delta$ ppm = 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.60 - 0.52 (m, 2H)。

**中間物168-2：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-((4-甲氧基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0809】 將中間物**122-2** (5.5 mg, 8 μmol)及中間物**168-1** (4.5 mg, 12 μmol)自甲苯與N,N-二異丙基乙胺(20 uL)一起共沸並在氬氣下溶解於2-甲基-四氫呋喃(0.5 mL)中。添加LiHMDS（1M於四氫呋喃中，27 uL，27 μmol）並將所得溶液在室溫下攪拌5分鐘。將溶液用二乙醚稀釋並用水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮以給出粗製中間物**168-2**，其不經純化直接用於下一步驟。LCMS: 879.4。

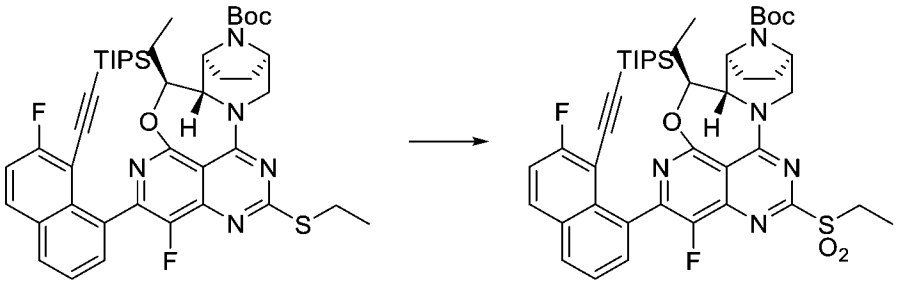
**中間物169-1：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



80-6　　169-1

【0810】　**中間物169-1**係以類似於**中間物4-1**之方式，使用**中間物80-6**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 800.7。

**中間物169-2：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

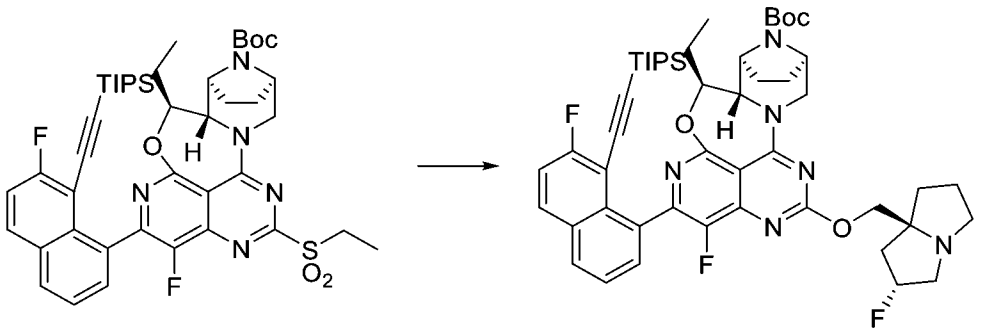


169-1　　169-2

【0811】　**中間物169-2**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物169-1**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 832.6。

**中間物169-3：三級丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-**

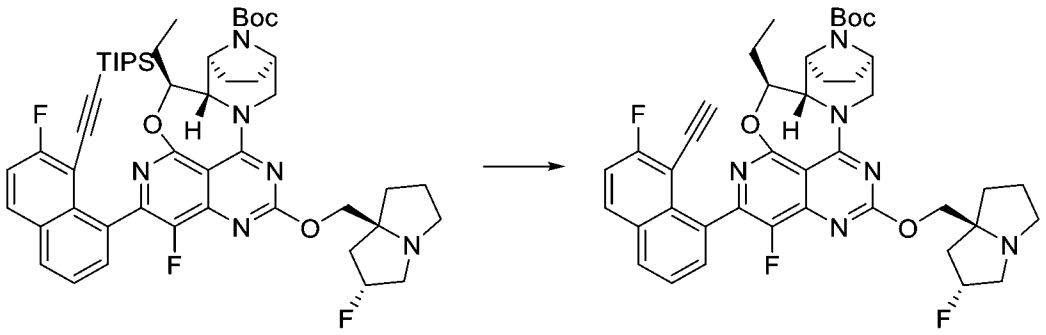
**5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**169-2** **169-3**

【0812】 **中間物169-3**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物169-2**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 897.3。

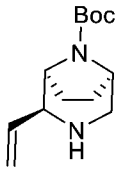
**中間物169-4：三級丁基(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**169-3** **169-4**

【0813】 中間物169-4係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物169-3而非中間物13-10合成。LCMS: 741.1。

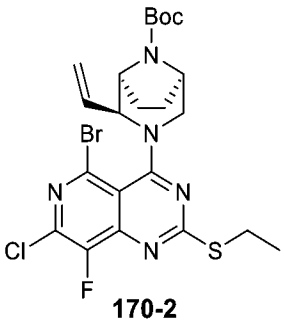
**中間物170-1：三級丁基(1S,2S,5R)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**170-1**

【0814】　中間物**170-1**係以類似於中間物**27-5**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1R,2R,5S)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯而非8-(三級丁基)2-乙基(1R,2S,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 239.2

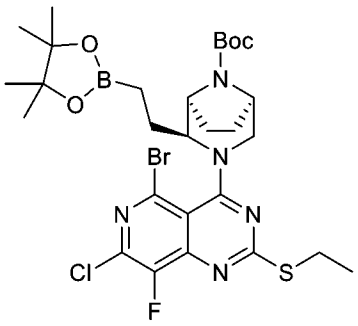
**中間物170-2：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**170-2**

【0815】　中間物**170-2**係以類似於中間物**53-5**之方式，使用中間物**170-1**而非中間物**53-4**合成。LCMS: 558.1

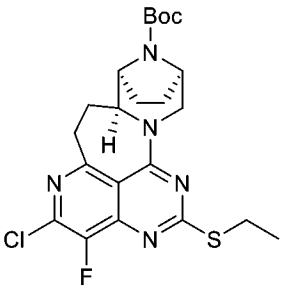
**中間物170-3：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**170-3**

【0816】　中間物**170-3**係以類似於中間物**132-3**之方式，使用中間物**170-2**而非中間物**132-2**合成。LCMS: 686.3

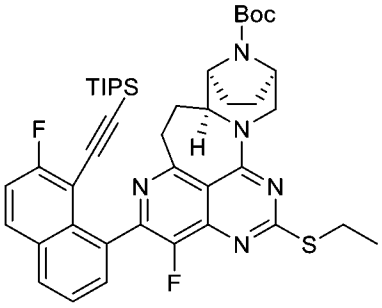
**中間物170-4：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**170-4**

【0817】　中間物**170-4**係以類似於中間物**132-4**之方式，使用中間物**170-3**而非中間物**132-3**合成。LCMS: 480.2

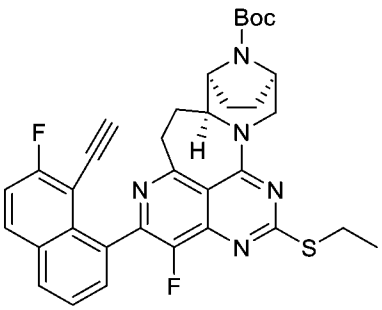
**中間物170-5：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**170-5**

【0818】　中間物**170-5**係以類似於中間物**4-1**之方式，使用中間物**170-4**而非中間物**17-9**合成。LCMS: 771.4。

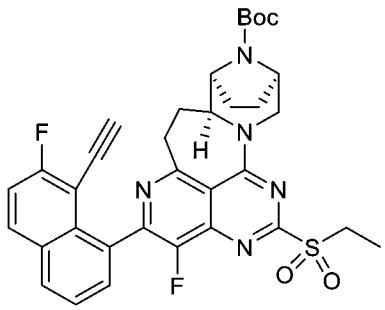
**中間物170-6：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(乙硫基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**170-6**

【0819】　中間物**170-6**係以類似於中間物**28-2**之方式，使用中間物**170-5**而非中間物**28-1**合成。LCMS: 615.3

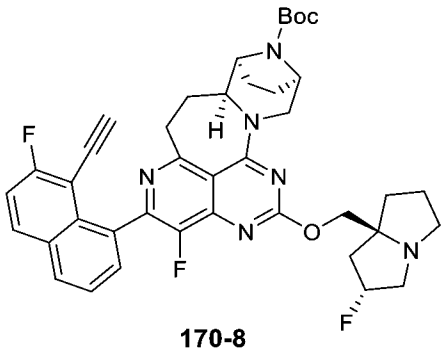
**中間物170-7：三級丁基(5aS,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**170-7**

【0820】　中間物**170-7**係以類似於中間物**13-9**之方式，使用中間物**170-6**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 646.3。

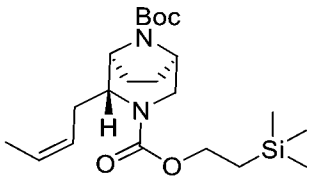
**中間物170-8：三級丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**170-8**

【0821】　中間物**170-8**係以類似於中間物**53-10**之方式，使用中間物**170-7**而非中間物**53-9**合成。LCMS: 711.4

**中間物171-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2R,5R)-2-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**

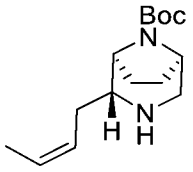



**171-1**

【0822】　向在室溫下之溴化(乙基)三苯基鏻(0.782 g, 2.11 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之劇烈攪拌溶液逐滴添加KHMDS溶液（1.0 M於四氫呋喃中，1.8 mL，2.6 mmol）以提供溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時並冷卻至-78℃，屆時在20分鐘內逐滴添加**中間物75-3** (280 mg, 0.703 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。允許所得溶液逐漸溫熱至室溫，並攪拌3小時。將混合物用甲醇(10 mL)淬熄並攪拌15 min。添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)並將混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥並在減壓下

濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至40%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物171-1**。LCMS: 433.6 $[M + Na]^+$。

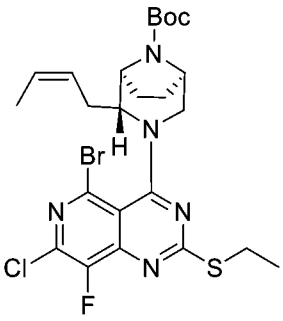
**中間物171-2：三級丁基(1S,2R,5R)-2-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**171-2**

【0823】 在室溫下將氟化銫(481 mg, 3.17 mmol)添加至**中間物171-1** (260 mg, 0.63 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。將所得混合物在90℃下攪拌30分鐘。在冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc (30 mL)稀釋，過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出**中間物171-2**之粗產物，其不經純化即用於下一步驟。LCMS: 267.1 $[M + H]^+$。

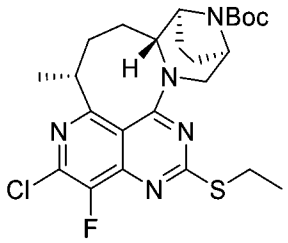
**中間物171-3：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**171-3**

【0824】 將**中間物171-2** (160 mg, 0.601 mmol)、**中間物53-1** (200 mg, 0.560 mmol)與DIPEA (217 mg, 1.68 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在rt下攪拌3 h。將混合物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至80% EtOAc於己烷中）以給出**中間物171-3**。LCMS: 586.6, 588.2 $[M + H]^+$。

**中間物171-4：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**

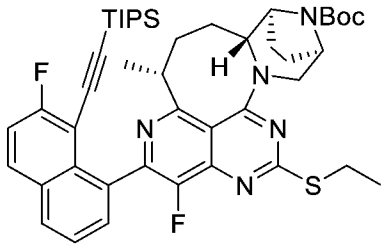



**171-4**

【0825】 在室溫下向**中間物171-3** (2.30 g, 3.92 mmol)於無水2-甲基THF (8 mL)中之劇烈攪拌溶液添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於四氫呋喃中，11.8 mL，5.88 mmol）之溶液。將所得溶液在70℃下攪拌0.5小時，之後將其冷卻至室溫。在rt下在氮氣氣氛下將溶液轉移至含有$Pd(dppf)Cl_2$ (247 mg, 0.35 mmol)、磷酸鉀(2.23 g, 10.5 mmol)、及除氣水(1.5 mL)之反應小瓶。將反應混合物在90℃下攪拌10分鐘，之後將其冷卻至室溫。將混合物用水(20 mL)洗滌，並用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙

酯於己烷中）以給出**171-4**、**174-1**、與**182-1**之不可分離混合物作為較快洗提流份，及**175-2**作為較慢洗提流份。LCMS: 508.4 $[M + H]^+$。

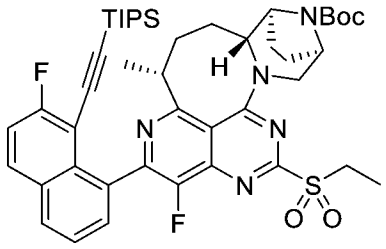
**中間物171-5：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**171-5**

【0826】　將**171-4**、**174-1**、與**182-1** (1.35 g, 2.66 mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據WO 2021/041671製備）(2.40 g, 5.31 mol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(387 mg, 0.53 mmol)、磷酸鉀(1.69 g, 7.97 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中之劇烈攪拌混合物加熱至70℃。在80 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加乙酸乙酯(200 mL)。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**171-5**與**174-2**之不可分離混合物作為較慢洗提流份，及**182-2**作為較快洗提流份。LCMS: 798.6 $[M + H]^+$。

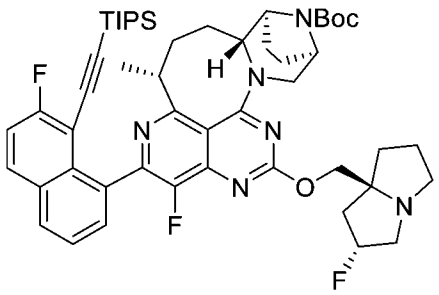
**中間物171-6：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**171-6**

【0827】 在0℃下將3-氯過氧苯甲酸(77% wt, 535 mg, 2.39 mmol)以小份在5 min內添加至**中間物171-5**與**174-2** (760 mg, 0.95 mmol)之混合物於二氯甲烷(15.0 mL)中之劇烈攪拌溶液。在25 min後，將所得混合物溫熱至室溫。在60 min後，將溶液過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0%至75%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**171-6**作為較快洗提流份，及**174-3**作為較慢洗提流份。LCMS: 830.4 $[M + H]^+$。

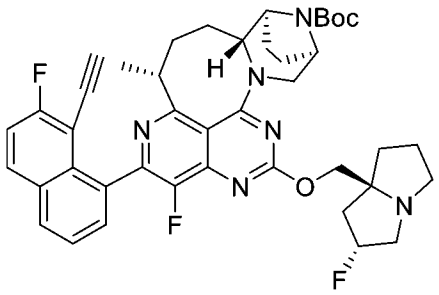
**中間物171-7：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




171-7

【0828】 在0℃下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，452 μL，452 μmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物171-6** (250 mg, 301 μmol)、(2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-甲醇(125 mg, 785 μmol)、與四氫呋喃(2.5 mL)之攪拌混合物。在30 min後，依序添加乙酸乙酯(20 mL)、及飽和氯化鈉水溶液(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物171-7**之粗產物。LCMS: 895.2 [M + H]$^+$。

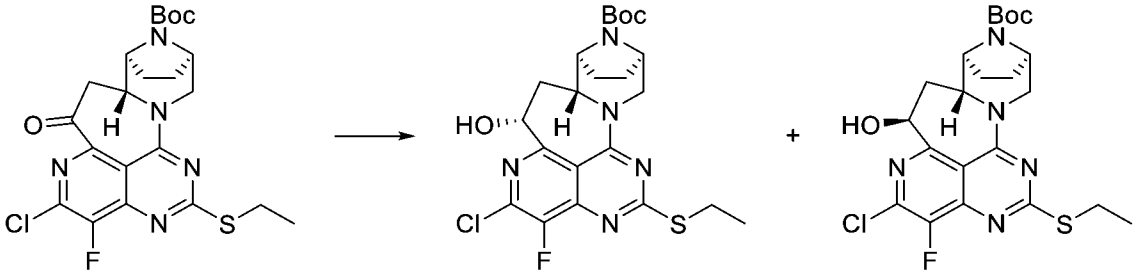
**中間物171-8：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




171-8

【0829】　在室溫下將氟化銫(687 mg, 4.52 mmol)添加至**中間物171-7**(270 mg, 0.302 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，添加乙酸乙酯(100 mL)。將混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出**中間物171-8**之粗產物。LCMS: 739.1 $[M + H]^+$。

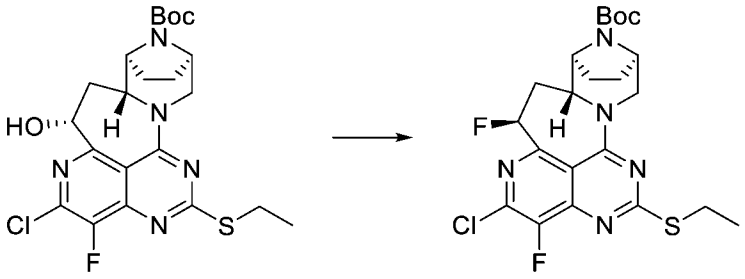
**中間物172-1：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯，及中間物173-1：三級丁基(4*S*,5a*R*,6*R*,9*S*)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**97-2**　　**172-1**　　**173-1**

【0830】　在0℃下將硼氫化鈉(118.5 mg, 4.9 mmol)添加至**中間物97-2**(35.2 mg, 0.071 mmol)於甲醇(0.45 mL)中之劇烈攪拌溶液。將反應混合物在0℃下攪拌25分鐘，之後將其在0℃下用水(1 mL)淬熄。將混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機相以硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法純化（0%至80%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物172-1**及**中間物173-1**。LCMS: 496.6。

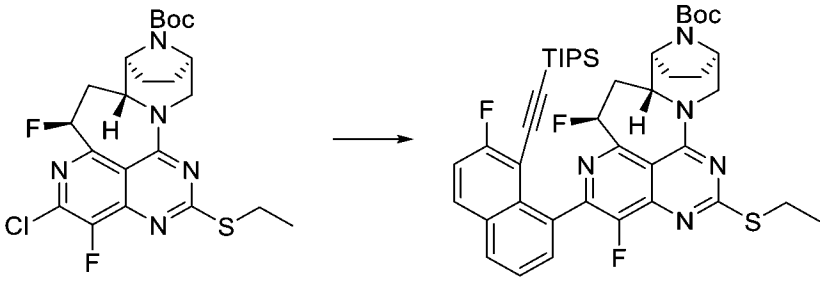
**中間物172-2：三級丁基(4*S*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1,4-二氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**172-1** **172-2**

【0831】 在-78℃下向**中間物172-1** (61.0 mg, 0.12 mmol)於無水二氯甲烷(0.57 mL)中之劇烈攪拌溶液添加二乙基胺基三氟化硫。將混合物在-78℃下攪拌1小時，之後將其在-78℃下用水(1 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)淬熄。將所得混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物172-2**。LCMS: 498.6。

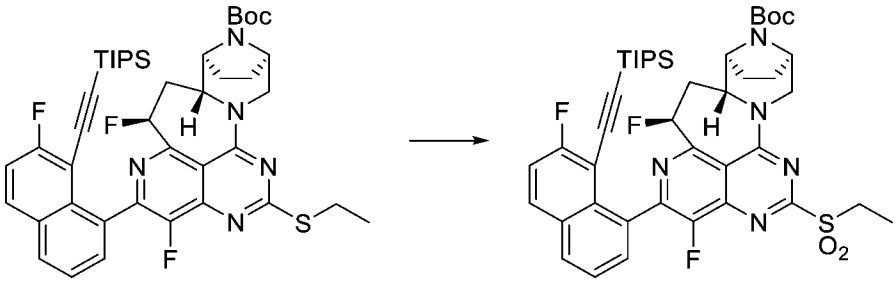
**中間物172-3：三級丁基(4*S*,5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



172-2　　172-3

【0832】　中間物**172-3**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物172-2**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 788.6。

**中間物172-4：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

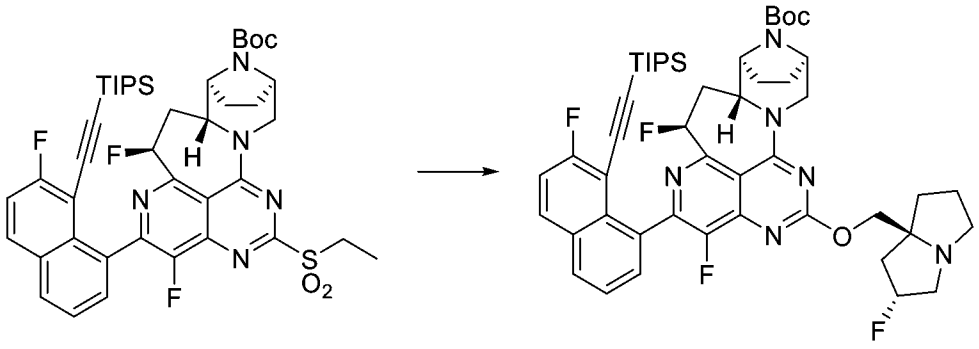


172-3　　172-4

【0833】　中間物**172-4**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物172-3**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 820.4。

**中間物172-5：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-**

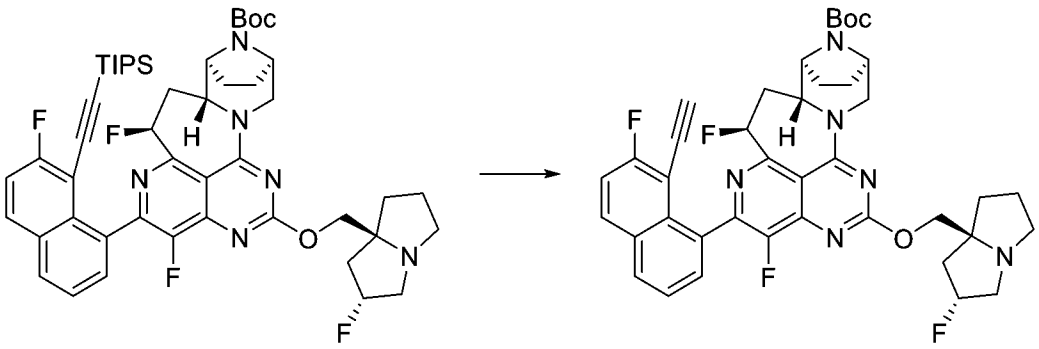
**4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**172-4** **172-5**

【0834】 **中間物172-5**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物172-4**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 885.2。

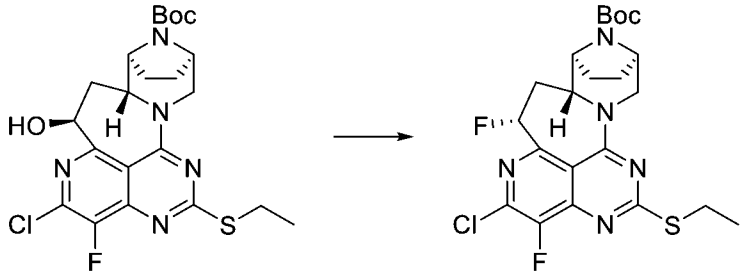
**中間物172-6：三級丁基(4*S*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4-二氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**



**172-5** **172-6**

【0835】 中間物172-6係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物172-5而非中間物13-10合成。LCMS: 729.0。

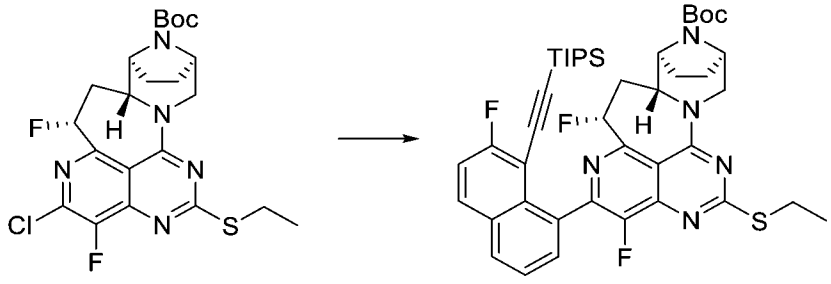
**中間物173-2：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-氯-12-(乙硫基)-1,4-二氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




173-1　　173-2

【0836】　中間物173-2係以類似於中間物172-2之方式，使用中間物173-1而非中間物172-1合成。LCMS: 498.2。

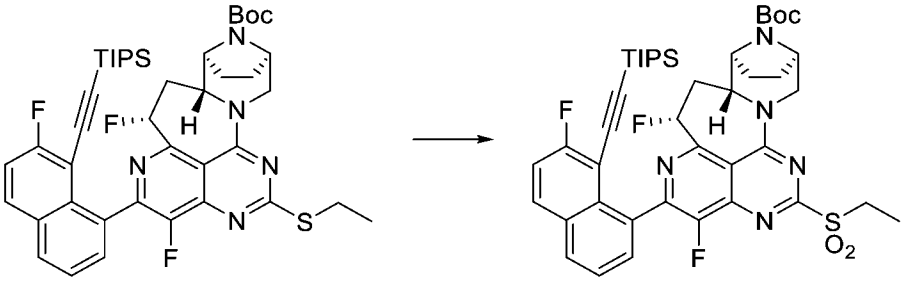
**中間物173-3：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




173-2　　173-3

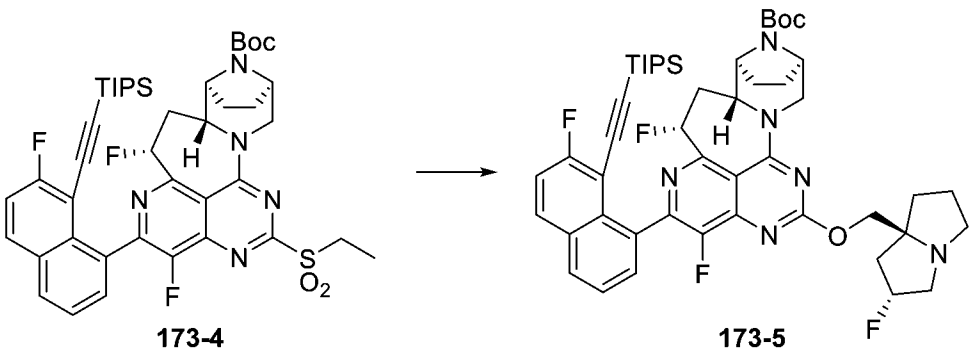
【0837】　**中間物173-3**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物173-2**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 788.5。

**中間物173-4**：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯



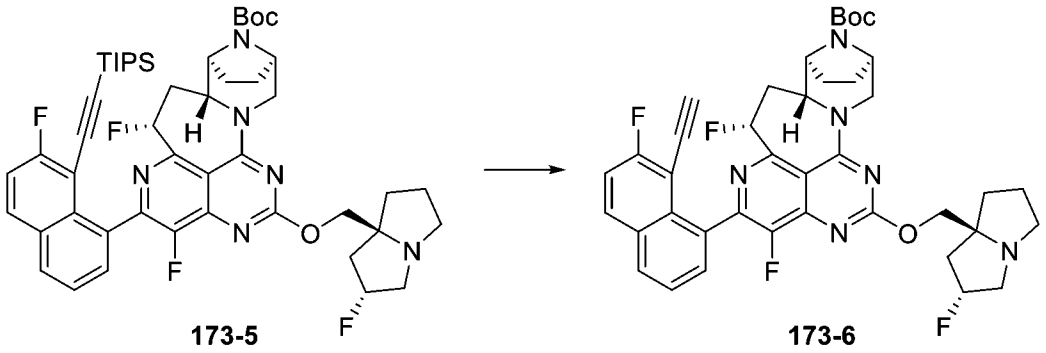

【0838】　**中間物173-4**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物173-3**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 820.2。

**中間物173-5**：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-1,4-二氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯



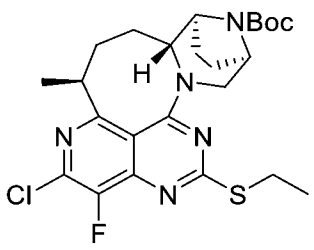
【0839】　**中間物173-5**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物173-4**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 885.2。

**中間物173-6：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4-二氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0840】　中間物173-6係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物173-5而非中間物13-10合成。LCMS: 728.9。

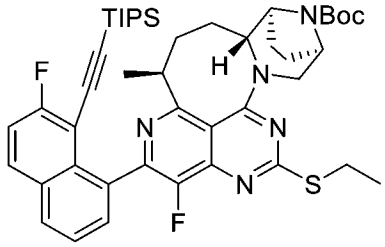
**中間物174-1：三級丁基(4S,6aR,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**174-1**

【0841】　中間物**174-1**係以類似於**75-7**之方式，使用中間物**171-3**而非中間物**75-6**合成。LCMS: 508.3 $[M + H]^+$。

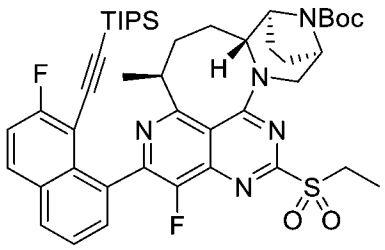
**中間物174-2：三級丁基(4S,6aR,7S,10R)-13-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**174-2**

【0842】　中間物**174-2**係以類似於**76-1**之方式，使用中間物**174-1**而非中間物**75-9**合成。LCMS: 798.6 $[M + H]^+$。

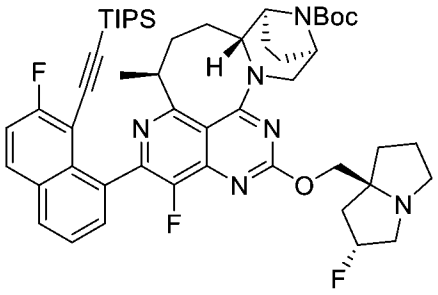
**中間物174-3：三級丁基(4S,6aR,7S,10R)-13-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**174-3**

【0843】　中間物**174-3**係以類似於**75-8**之方式，使用中間物**174-2**而非中間物**75-7**合成。LCMS: 830.4 $[M + H]^+$。

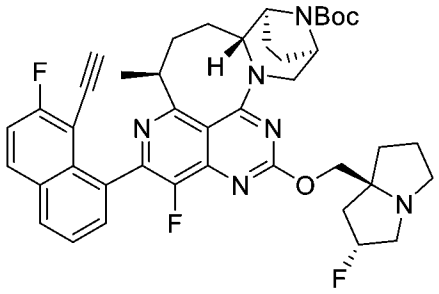
**中間物174-4：三級丁基(4S,6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**174-4**

【0844】　中間物**174-4**係以類似於**75-9**之方式，使用中間物**174-3**而非中間物**75-8**合成。LCMS: 895.2 $[M + H]^+$。

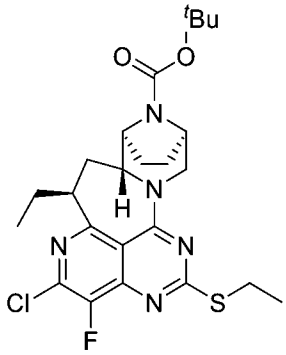
**中間物174-5：三級丁基(4S,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**174-5**

【0845】　中間物**174-5**係以類似於**76-2**之方式，使用中間物**174-4**而非中間物**76-1**合成。LCMS: 739.1 $[M + H]^+$。

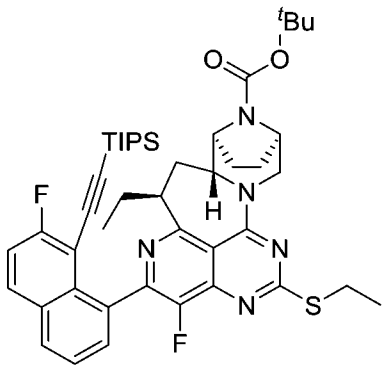
**中間物175-1：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-2-氯-4-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**175-1**

【0846】　中間物**175-1**係以類似於**75-7**之方式，使用中間物**171-3**而非中間物**75-6**合成。LCMS: 508.3 $[M + H]^+$。

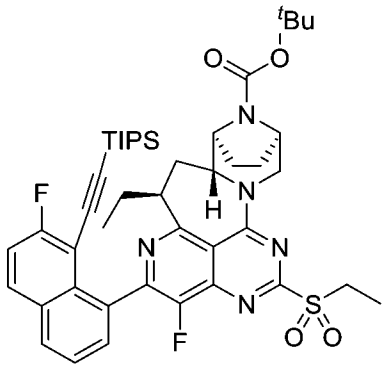
**中間物175-2：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-4-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**175-2**

【0847】　中間物**175-2**係以類似於**76-1**之方式，使用中間物**175-1**而非中間物**75-9**合成。LCMS: 798.6 $[M + H]^+$。

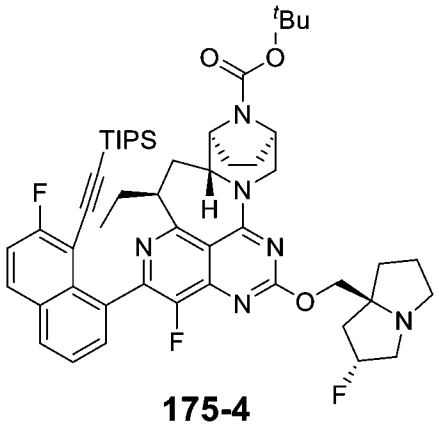
**中間物175-3：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-4-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**175-3**

【0848】　中間物**175-3**係以類似於**75-8**之方式，使用中間物**175-2**而非中間物**75-7**合成。LCMS: 830.4 $[M + H]^+$。

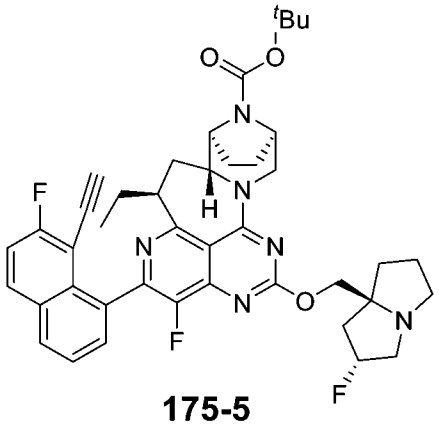
**中間物175-4：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-4-乙基-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**175-4**

【0849】　中間物**175-4**係以類似於**75-9**之方式，使用中間物**175-3**而非中間物**75-8**合成。LCMS: 895.2 $[M + H]^+$。

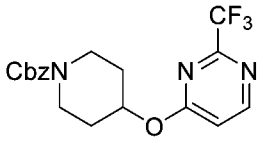
**中間物175-5：三級丁基(4S,5aR,6S,9R)-4-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**175-5**

【0850】　中間物**175-5**係以類似於**76-2**之方式，使用中間物**175-4**而非中間物**76-1**合成。LCMS: 739.1 $[M + H]^+$。

**中間物180-1：苄基4-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯**

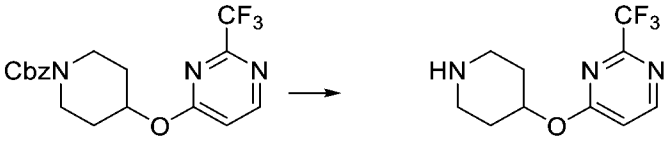


**180-1**

【0851】　在0 ℃下，將氫化鈉（60%於礦物油中，73 mg，1.79 mmol）添加至苄基4-羥基哌啶-1-羧酸酯(211 mg, 0.897 mmol)於2 mL DMF中。在10分鐘後添加4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶1 (204 mg, 0.897 mmol)。將反應在0 ℃下攪拌30分鐘。將反應藉由添加飽和重碳酸鹽溶液淬熄，並將產物用

EtOAc萃取。將有機層濃縮下來並藉由矽石管柱純化（以EtOAc/己烷，0至100%洗提）以給出中間物**180-1**。LCMS: 382.2。

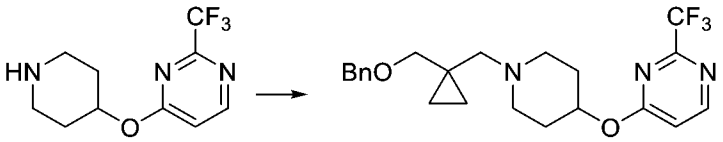
**中間物180-2：4-(哌啶-4-基氧基)-2-(三氟甲基)嘧啶**




180-1　　180-2

【0852】　在室溫下將中間物**180-1** (81 mg, 0.21 mmol)、EtOAc (10 mL)、EtOH (10 mL)、與鈀（10% wt在活性碳上，30 mg）之攪拌混合物放在氫氣氣氛（氣球）下。在1 h後，將所得混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出中間物**180-2**。LCMS: 248.2。

**中間物180-3：4-((1-((1-((苄氧基)甲基)環丙基)甲基)哌啶-4-基)氧基)-2-(三氟甲基)嘧啶**

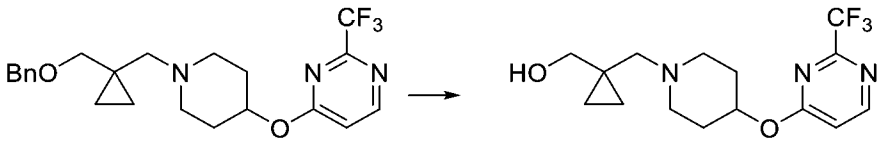



180-2　　180-3

【0853】　在圓底燒瓶中，將1-((苄氧基)甲基)環丙烷-1-甲醛(40 mg, 0.21 mmol)及中間物**180-2** (52 mg, 0.21 mmol)溶解於1.5 mL THF中。將反應在室溫下攪拌30分鐘，並添加三乙醯氧基硼氫化鈉(89 mg, 0.42 mmol)及隨後的一滴乙酸。將反應在室溫下攪拌過夜。將飽和重碳酸鹽溶液添加至反應，

並將產物用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮下來並藉由矽石管柱純化（以EtOAc/己烷，0至100%洗提）以給出中間物**180-3**。LCMS: 422.2。

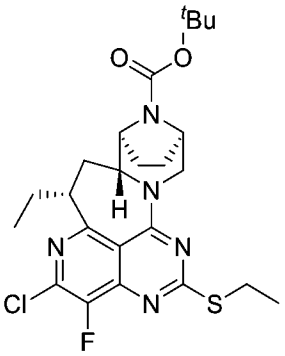
**中間物180-4：(1-((4-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲醇**



**180-3** **180-4**

【0854】 將在室溫下之中間物**180-3** (65 mg, 0.154 mmol)、EtOAc (5 mL)、EtOH (5 mL)、鈀（10% wt在活性碳上，20 mg）之攪拌混合物放在氫氣氣氛（氣球）下。在1 h後，將所得混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出中間物**180-4**。LCMS: 332.2。

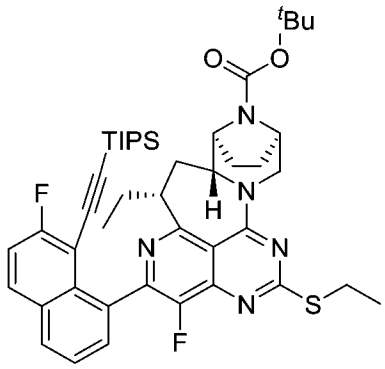
**中間物182-1：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-2-氯-4-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**182-1**

【0855】　中間物**182-1**係以類似於**75-7**之方式，使用中間物**171-3**而非中間物**75-6**合成。LCMS: 508.3 $[M + H]^+$。

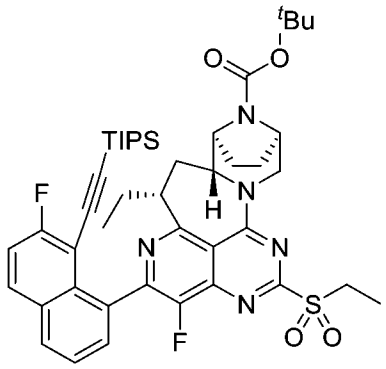
**中間物182-2：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-4-乙基-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**182-2**

【0856】　中間物**182-2**係以類似於**76-1**之方式，使用中間物**182-1**而非中間物**75-9**合成。LCMS: 798.6 $[M + H]^+$。

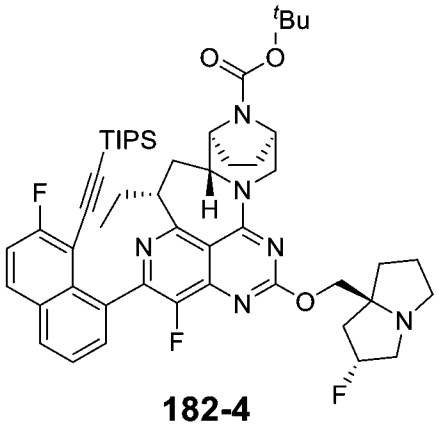
**中間物182-3：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-4-乙基-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**182-3**

【0857】　中間物**182-3**係以類似於**75-8**之方式，使用中間物**182-2**而非中間物**75-7**合成。LCMS: 830.4 $[M + H]^+$。

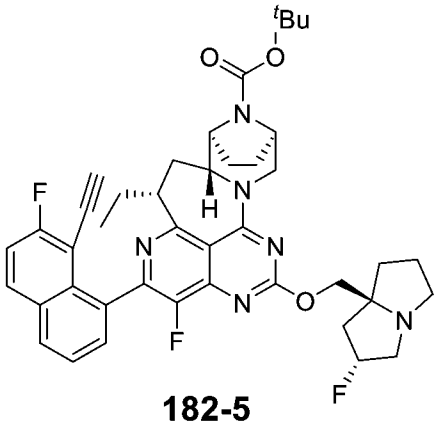
**中間物182-4：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-4-乙基-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**182-4**

【0858】　中間物**182-4**係以類似於**75-9**之方式，使用中間物**182-3**而非中間物**75-8**合成。LCMS: 895.2 $[M + H]^+$。

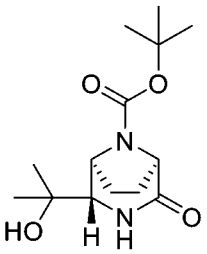
**中間物182-5：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-4-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**182-5**

【0859】 中間物**182-5**係以類似於**76-2**之方式，使用中間物**182-4**而非中間物**76-1**合成。LCMS: 739.1 $[M + H]^+$。

**中間物183-1：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(2-羥丙-2-基)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**

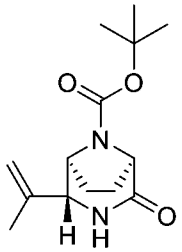


**183-1**

【0860】 在氮氣氣氛下將8-(三級丁基)2-乙基(1S,2S,5R)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(5 g, 16.8 mmol)溶解於無水THF (50 mL)

中。在冷卻至0℃後，經由注射器逐滴添加甲基溴化鎂於THF（15.7 mL，3.2 M溶液於2-MeTHF中，50.3 mmol）中之溶液。允許溶液溫熱至室溫，並攪拌3小時。將反應混合物藉由添加飽和氯化銨溶液及水緩慢淬熄。將反應混合物用EtOAc (3X)萃取，並將有機層合併且用飽和氯化鈉溶液洗滌，並以硫酸鎂乾燥。藉由旋轉蒸發移除溶劑。將殘餘物藉由以MeOH/DCM洗提之SGC純化以提供**中間物183-1**。MS(m/z) 284.9 $[M+H]^+$

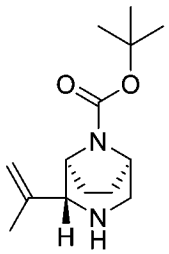
**中間物183-2：三級丁基(1R,4R,5S)-2-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**183-2**

【0861】　將三級丁基(1R,2S,5S)-2-(2-羥丙-2-基)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(3500 mg, 12.3 mmol)與馬丁硫烷(Martin Sulfurane) (16.5 g, 24.6 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物在rt下攪拌2小時。將反應混合物蒸發並藉由以EtOAc/hex洗提之SGC純化以提供**中間物183-2**。MS(m/z) 288.9 $[M+Na]^+$

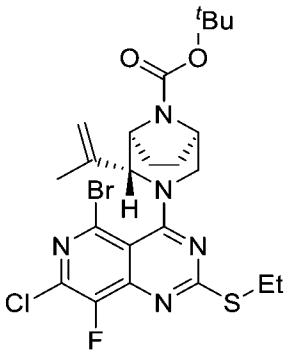
**中間物183-3：三級丁基(1S,2R,5R)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



183-3

【0862】 在氮氣氣氛下在火烤乾燥圓底燒瓶中倒入$AlCl_3$ (1577 mg, 11.8 mmol)及無水THF (25 mL)。將混合物冷卻至0℃，並添加$LiAlH_4$（5.9 ml，11.8 mmol，2 M溶液於THF中）。在0℃下將混合物攪拌30 min後，將三級丁基(1S,4R,5R)-2-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(2.1 g, 7.88 mmol)於無水THF (25 mL)中之溶液經由注射器添加。將反應混合物在0℃下攪拌45 min，藉由添加飽和$NH_4Cl$水溶液淬熄，並用乙酸乙酯萃取三次；將合併之有機相用鹽水洗滌並以$MgSO_4$乾燥。將溶液過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由以EtOAc/hex洗提之氧化鋁鹼性管柱純化以提供**中間物183-3**。HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4.98 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 30.2, 6.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.62 (m, 7H), 1.51 (s, 9H)。MS(m/z) 252.9 $[M+H]^+$。

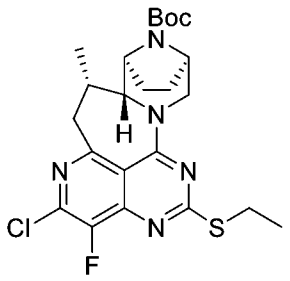
**中間物183-4：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(丙-1-烯-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



**183-4**

【0863】　中間物**183-4**係以類似於**64-3**之方式，使用中間物**183-3**而非中間物**64-2**合成。LCMS: 573.0, 574.3 $[M + H]^+$。

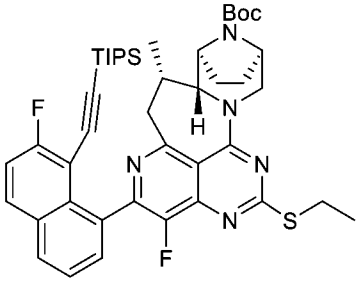
**中間物183-5：三級丁基(5S,5aR,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



**183-5**

【0864】　**中間物183-5**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物183-4**而非**中間物75-6**合成。在矽膠管柱層析法上之較慢洗提流份。LCMS: 494.5 $[M+H]^+$

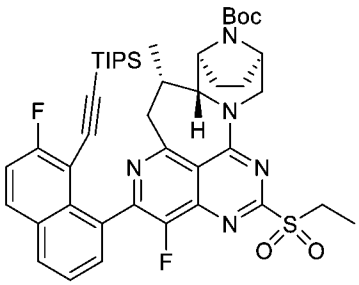
**中間物183-6：三級丁基(5S,5aR,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**183-6**

【0865】 **中間物183-6**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物183-5**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 784.8 $[M+H]^+$

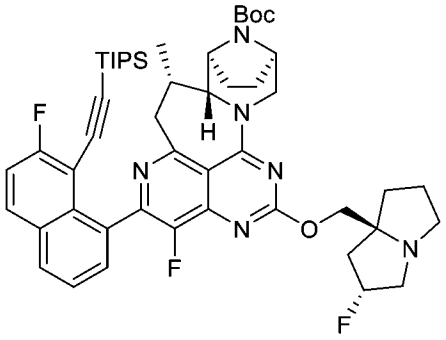
**中間物183-7：三級丁基(5S,5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**183-7**

【0866】 **中間物183-7**係以類似於**中間物75-8**之方式，使用**中間物183-6**而非**中間物75-7**合成。LCMS: 816.8 $[M+H]^+$

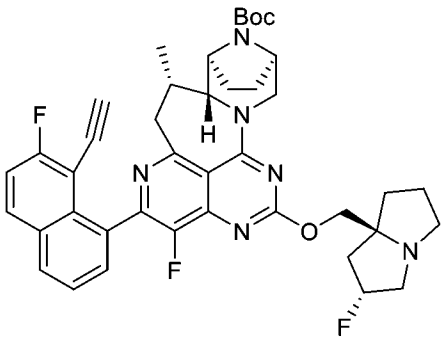
**中間物183-8**：三級丁基(5S,5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯




**183-8**

【0867】 **中間物183-8**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物183-7**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 881.1 $[M+H]^+$

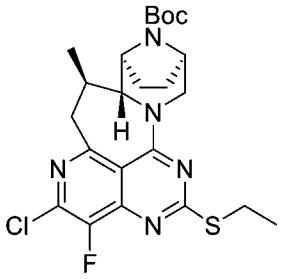
**中間物183-9**：三級丁基(5S,5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯




**183-9**

【0868】　**中間物183-9**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物183-8**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 725.1 $[M+H]^+$

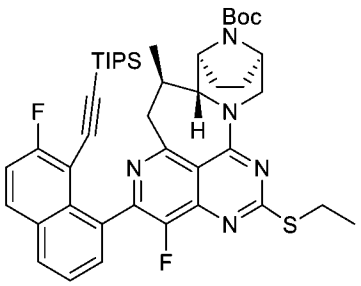
**中間物184-1：三級丁基(5R,5aR,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**184-1**

【0869】　**中間物184-1**係以類似於**中間物75-7**之方式，使用**中間物183-4**而非**中間物75-6**合成。在矽膠管柱層析法上之較快洗提流份。LCMS: 494.3 $[M+H]^+$

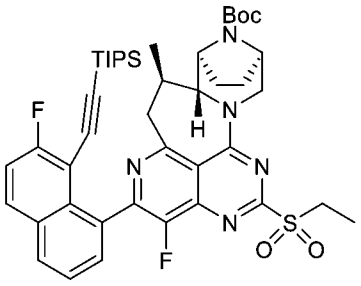
**中間物184-2：三級丁基(5R,5aR,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**184-2**

【0870】　**中間物184-2**係以類似於**中間物76-1**之方式，使用**中間物184-1**而非**中間物75-9**合成。LCMS: 784.5 $[M+H]^+$

**中間物184-3：三級丁基(5R,5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**

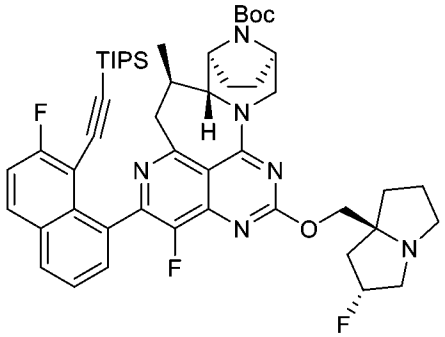



**184-3**

【0871】　**中間物184-3**係以類似於**中間物75-8**之方式，使用**中間物184-2**而非**中間物75-7**合成。LCMS: 816.4 $[M+H]^+$

**中間物184-4：三級丁基(5R,5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-**

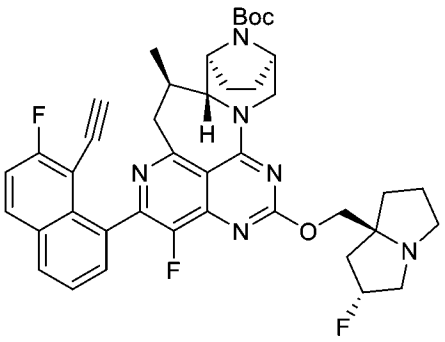
**4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**184-4**

【0872】 **中間物184-4**係以類似於**中間物75-9**之方式，使用**中間物184-3**而非**中間物75-8**合成。LCMS: 881.1 $[M+H]^+$

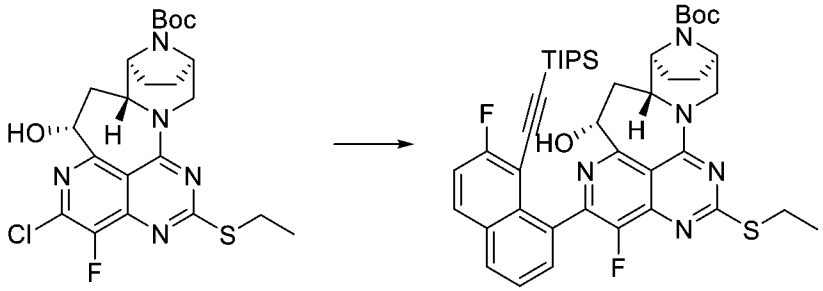
**中間物184-5**：**三級丁基(5R,5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**184-5**

【0873】 **中間物184-5**係以類似於**中間物75-11**之方式，使用**中間物184-4**而非**中間物75-10**合成。LCMS: 725.1 $[M+H]^+$

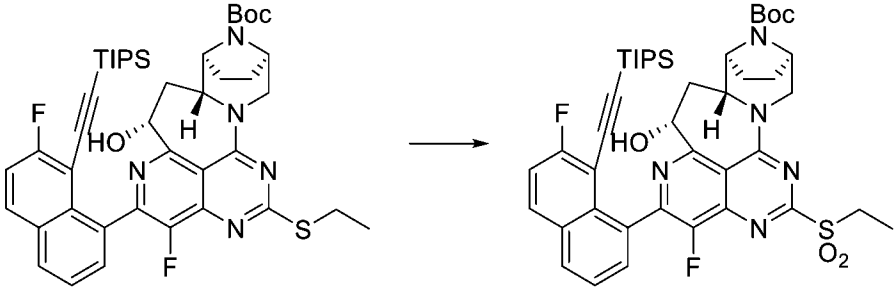
**中間物186-1：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




**172-1** **186-1**

【0874】 **中間物186-1**係以類似於**中間物13-8**之方式，使用**中間物172-1**而非**中間物13-7**合成。LCMS: 786.7。

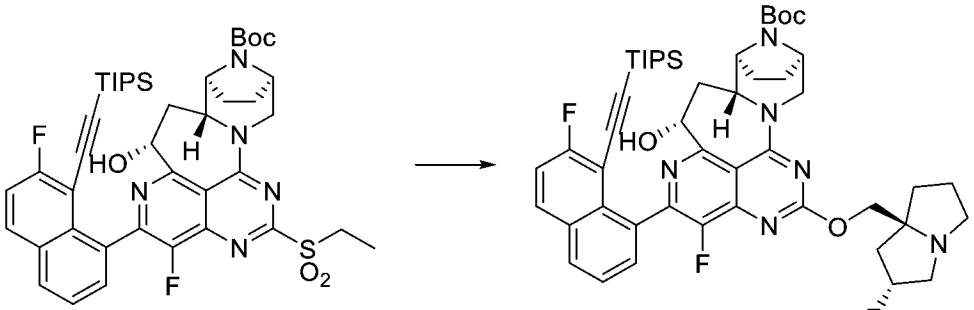
**中間物186-2：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-12-(乙基磺醯基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**186-1** **186-2**

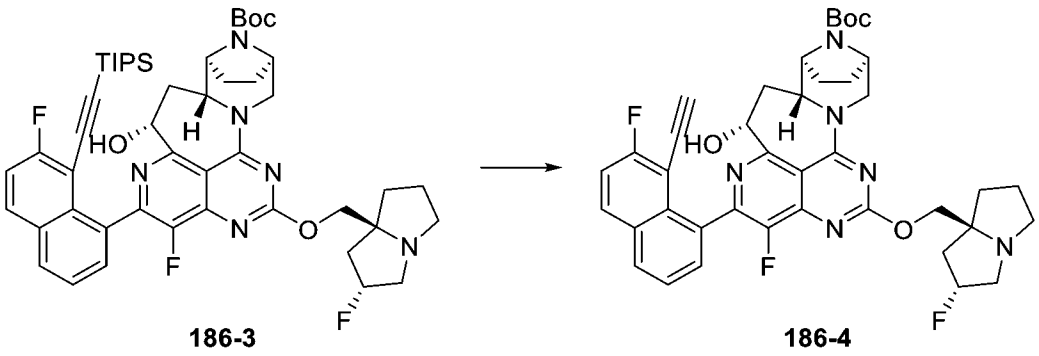
【0875】　**中間物186-2**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物186-1**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 818.3。

**中間物186-3：三級丁基(4R,5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**



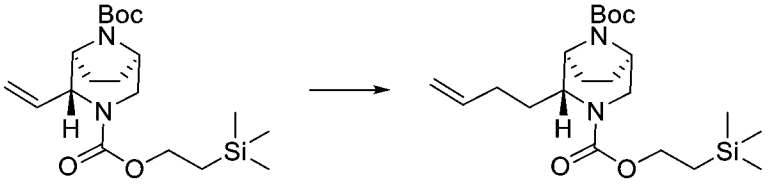

【0876】　**中間物186-3**係以類似於**中間物13-10**之方式，使用**中間物186-2**而非**中間物13-9**合成。LCMS: 883.1。

**中間物186-4：三級丁基(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-羥基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0877】　中間物186-4係以類似於中間物13-11之方式，使用中間物186-3而非中間物13-10合成。LCMS: 727.1。

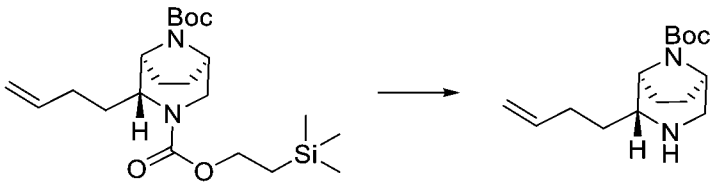
**中間物188-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




【0878】　在室溫下向**中間物75-1** (70.0 mg, 0.18 mmol)於無水2-甲基四氫呋喃(2.1 mL)中之劇烈攪拌溶液添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷（0.50 M於四氫呋喃中，0.55 mL，0.28 mmol）之溶液。將所得溶液在50℃下攪拌100分鐘，之後將其冷卻至室溫。在室溫下在氮氣氣氛下將溶液轉移至含有Pd(dppf)$Cl_2$ (13.0 mg, 0.018 mmol)、磷酸鉀(213.5 mg, 0.92 mmol)、溴乙烯（1.0 M於四氫呋喃中，0.80 mL，0.80 mmol）、及除氣水(0.29 mL)之反應小瓶。將反應混合物在70℃下攪拌12分鐘，之後將其冷卻至室溫。將混合物用水(2 mL)洗滌，並用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將有機層收集並合併，以硫酸鎂乾燥，

在減壓下濃縮。將粗製物藉由矽膠管柱層析法純化（0至50%乙酸乙酯於己烷中）以給出**中間物188-1**。LCMS: 433.2 $[M+Na]^+$。

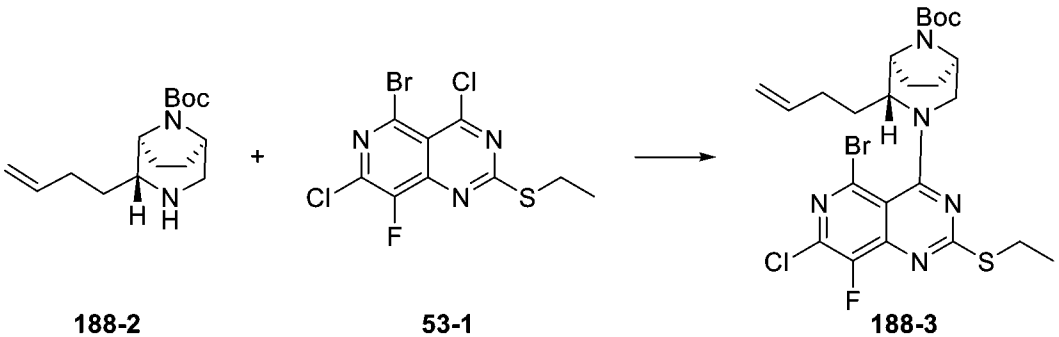
**中間物188-2：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**188-1** **188-2**

【0879】 **中間物188-2**係以類似於**中間物75-5**之方式，使用**中間物188-1**而非**中間物75-4**合成。LCMS: 267.0。

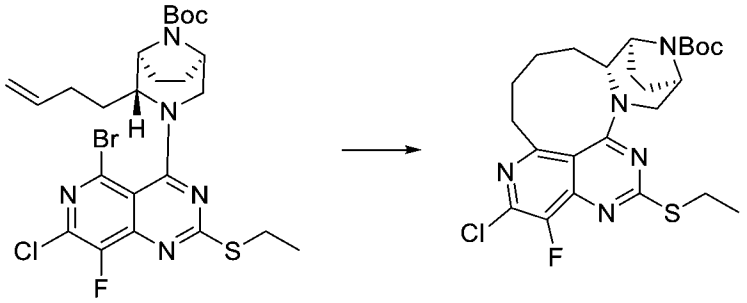
**中間物188-3：三級丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**188-2** **53-1** **188-3**

【0880】 **中間物188-3**係以類似於**中間物53-5**之方式，使用**中間物188-2**而非**中間物53-4**合成。LCMS: 588.1。

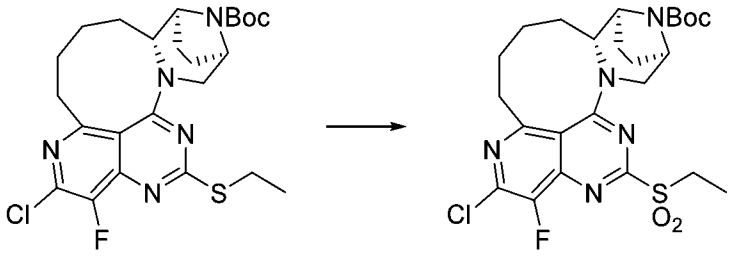
**中間物188-4：三級丁基(7aR,8S,11R)-2-氯-14-(乙硫基)-1-氟-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-de]萘-16-羧酸酯**




188-3　　188-4

【0881】　中間物188-4係以類似於中間物75-7之方式，使用中間物188-3而非中間物75-6合成。LCMS: 508.3。

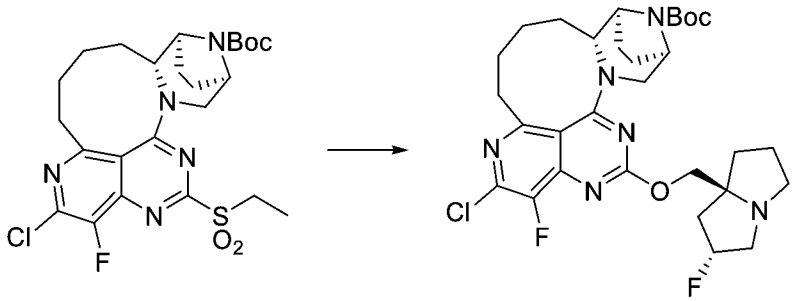
**中間物188-5：三級丁基(7a*R*,8*S*,11*R*)-2-氯-14-(乙基磺醯基)-1-氟-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘-16-羧酸酯**




188-4　　188-5

【0882】 **中間物188-5**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用**中間物188-4**而非**中間物13-8**合成。LCMS: 539.9。

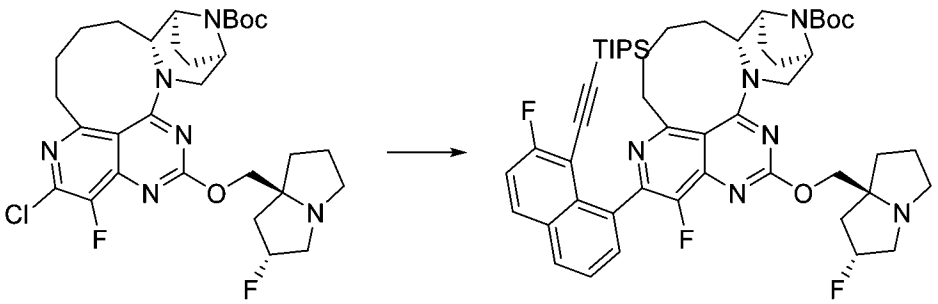
**中間物188-6：三級丁基(7a*R*,8*S*,11*R*)-2-氯-1-氟-14-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘-16-羧酸酯**




**188-5** **188-6**

【0883】 **中間物188-6**係以類似於**中間物53-10**之方式，使用**中間物188-5**而非**中間物53-9**合成。LCMS: 605.0。

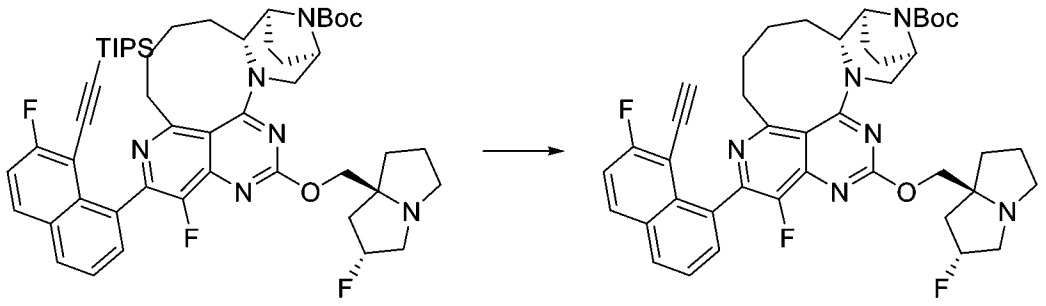
**中間物188-7：三級丁基(7a*R*,8*S*,11*R*)-2-氯-1-氟-14-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘-16-羧酸酯**




**188-6** **188-7**

【0884】　**中間物188-7**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物188-6**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 895.1。

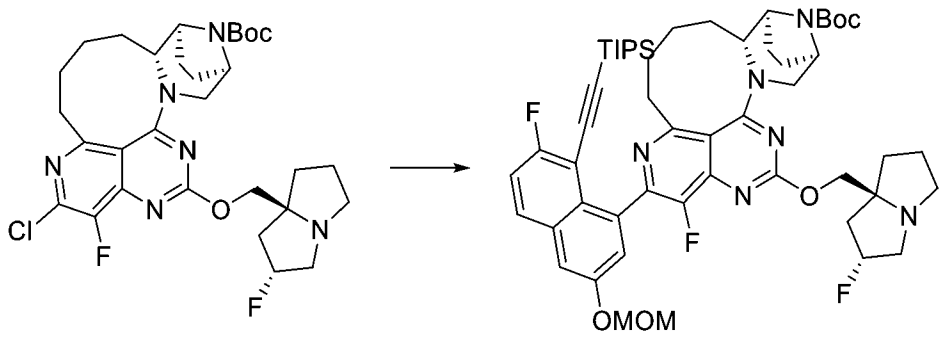
**中間物188-8：三級丁基(7aR,8S,11R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-14-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-de]萘-16-羧酸酯**




**188-7**　　**188-8**

【0885】　**中間物188-8**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物188-7**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 739.1。

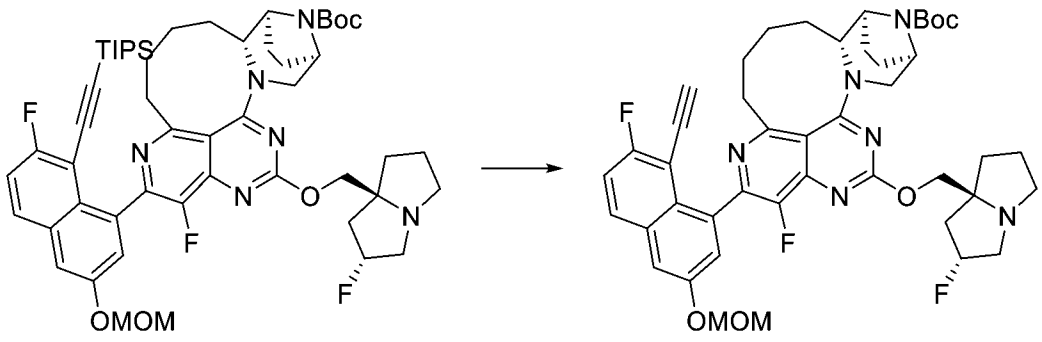
**中間物189-1：三級丁基(7a*R*,8*S*,11*R*)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-14-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘-16-羧酸酯**



188-6　　189-1

【0886】　**中間物189-1**係以類似於**中間物2-1**之方式，使用**中間物188-6**而非**中間物17-9**合成。LCMS: 955.3。

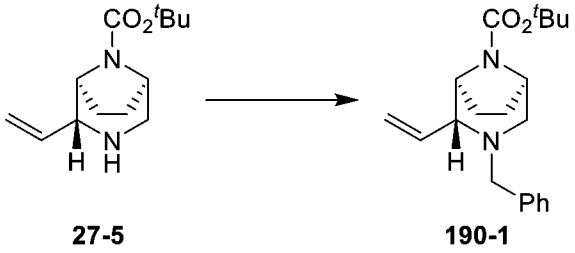
**中間物189-2：三級丁基(7aR,8S,11R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-14-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-de]萘-16-羧酸酯**



189-1　　189-2

【0887】　**中間物189-2**係以類似於**中間物13-11**之方式，使用**中間物189-1**而非**中間物13-10**合成。LCMS: 799.0。

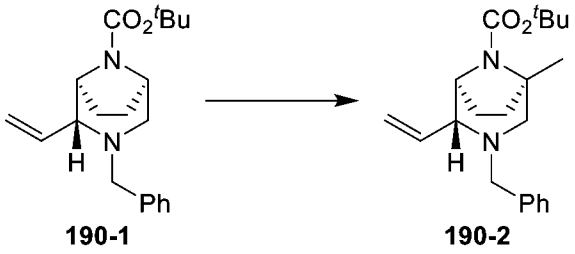
**中間物190-1：三級丁基(1S,2R,5R)-3-苄基-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**27-5** **190-1**

【0888】 在室溫下將溴化苄基(633 μL, 5.32 mmol)添加至中間物**27-5** (1.15 g, 4.84 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.22 mL, 7.01 mmol)、與乙腈之攪拌混合物，並將所得混合物加熱至80℃。在40 min後，將所得混合物加熱至90℃。在17 h後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至12%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**190-1**。LCMS: 329.2。

**中間物190-2：三級丁基(1R,4R,5S)-3-苄基-1-甲基-4-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**

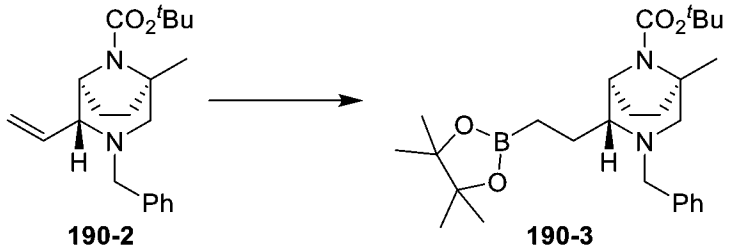



**190-1** **190-2**

【0889】 在-40℃下將二級丁基鋰溶液（1.31 M於環己烷中，2.81 mL，3.67 mmol）在2 min內經由注射器添加至中間物**190-1** (402 mg, 1.22

mmol)、*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基乙烷-1,2-二胺(551 µL, 3.67 mmol)、與二乙醚(4.5 mL)之劇烈攪拌混合物。在1 min後，將所得混合物溫熱至0℃。在35 min後，將所得混合物在5 min內冷卻至-78℃，並將碘甲烷(267 µL, 4.29 mmol)經由注射器添加。在5 min後，將所得混合物溫熱至0℃。在90 min後，依序添加三乙胺(3.0 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(4.0 mL)，並將所得混合物溫熱至室溫。依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)，並將有機層用水與鹽水之混合物(3:1 v:v, 10 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至5.5%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**190-2**。LCMS: 343.2。

**中間物190-3：三級丁基(1R,4R,5S)-3-苄基-1-甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**

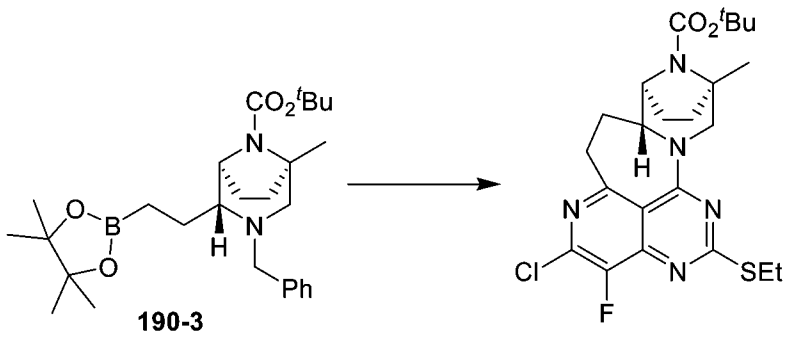



**190-2** **190-3**

【0890】 在室溫下將雙(1,5-環辛二烯)二銥(I)二氯化物(58.8 mg, 87.6 µmol)添加至中間物**190-2** (200 mg, 584 µmol)、伸乙雙(二苯膦) (69.8 mg, 175 µmol)、與二氯甲烷(0.2 mL)之劇烈攪拌混合物。在8 min後，將所得混合物在3 min內冷卻至0℃。將4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(169 µmol, 1.17 mmol)在10 min內經由注射器添加，並將所得混合物溫熱至室溫。在5 h

後，將所得混合物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至40%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**190-3**。LCMS: 471.3。

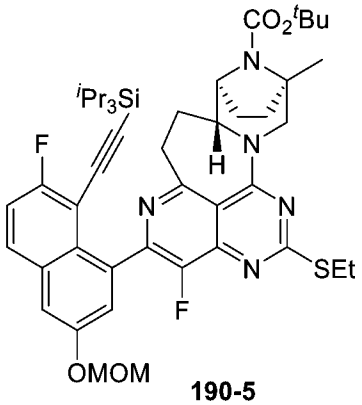
**中間物190-4：三級丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-12-(乙硫基)-1-氟-9-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




【0891】　將在室溫下在玻璃振盪器中之中間物**190-3** (223 mg, 474 μmol)、氫氧化鈀(II)（20% wt在活性碳上，49.9 mg，71 μmol）、與四氫呋喃(3.0 mL)之劇烈攪動混合物放在氫氣氣氛(50 psi)下。在16.5 h後，將所得混合物通過矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮。依序添加二氯甲烷(1.0 mL)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(248 μL, 1.42 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌。添加中間物**53-1** (180 mg, 474 μmol)。在40 min後，依序添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)、氯化氫水溶液(2.0 M, 1.0 mL)、二乙醚(40 mL)、及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(15 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (34.7 mg, 47.4 μmol)及1,4-二噁烷(4.5 mL)，並將所得混合物劇烈攪拌且用氮氣噴氣。在15 min後，

停止噴氣，並將飽和碳酸鈉水溶液(2.0 M, 949 μL, 1.9 mmol)經由注射器添加。將所得混合物加熱至90℃。在50 min後，將所得混合物加熱至110℃。在70 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化（0至24%乙酸乙酯於己烷中）以給出中間物**190-4**。LCMS: 494.2。

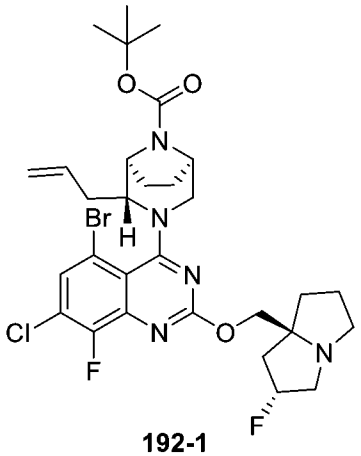
**中間物190-5：三級丁基(5aR,6S,9R)-12-(乙硫基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-9-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-14-羧酸酯**




**190-5**

【0892】　中間物**190-5**係以類似於中間物**52-7**之方式，使用中間物**190-4**而非中間物**52-6**合成。LCMS: 844.1。

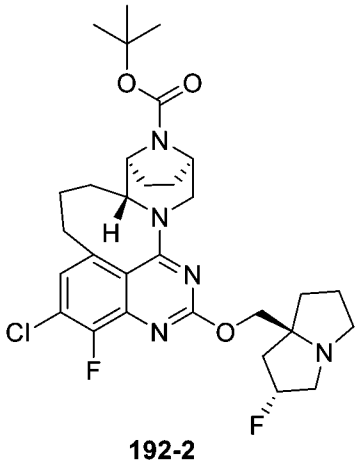
**中間物192-1：三級丁基(1S,2R,5R)-2-烯丙基-3-(5-溴-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**



192-1

【0893】 中間物**192-1**係以類似於中間物**52-4**之方式，使用中間物**75-5**而非中間物**27-5**合成。LCMS: 668.2。

**中間物192-2：三級丁基(1S,4R,15aR)-11-氯-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,4,5,13,14,15,15a-八氫-1H-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,8]氮雜環辛烯并[2,3,4-de]喹唑啉-16-羧酸酯**

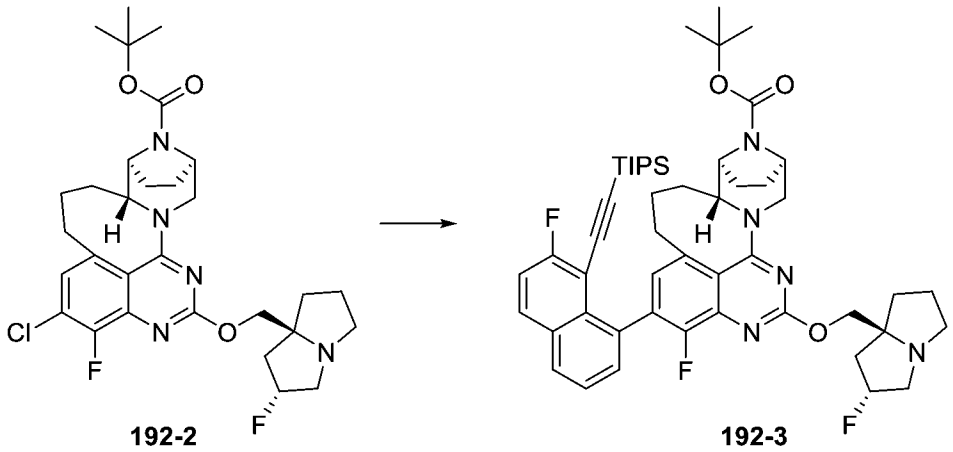


192-2

【0894】 將中間物**192-1**（109.9 mg，164 umol；與甲苯共沸3 x）於四氫呋喃(0.4 mL)中之溶液在rt下攪拌時添加0.5 M 9-硼雙環[3.3.1]壬烷於四氫

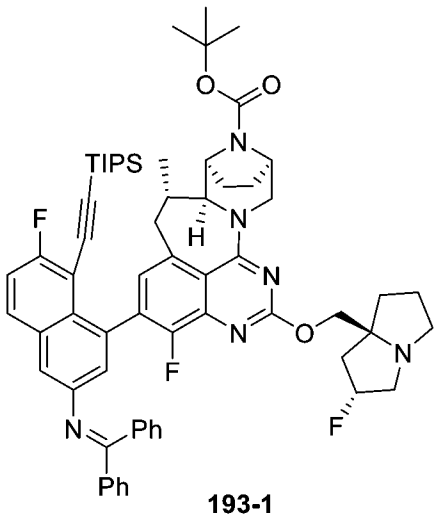
呋喃(0.99 mL)中。將所得溶液在60 ℃加熱塊中加熱90 min，接著冷卻至rt。向反應混合物添加水(0.4 mL)並在rt下攪拌1 h。向所得溶液添加1.5 M磷酸三鉀水溶液(1.10 mL, 1.64 umol)並用Ar氣吹掃混合物15 min。向此除氣小瓶添加亞鐵環戊-1,3-二烯-1-基(二苯基)磷烷二氯鈀(12.74 mg, 17.4 umol)、及二噁烷(2.1 mL)。將所得混合物用Ar氣再次吹掃15 min。將所得溶液在90 ℃加熱塊中加熱1 h，接著冷卻至rt。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉（約5 mL）稀釋，並將產物用乙酸乙酯（約10 mL × 3）萃取。將萃取物合併、乾燥($MgSO_4$)、並濃縮。將殘餘物藉由以40至100%乙酸乙酯於己烷中及隨後的0至20% MeOH於乙酸乙酯中洗提之矽膠管柱層析法純化，以給出中間物**192-2**。LCMS: 590.3。

**中間物192-3：三級丁基(1S,4R,15aR)-10-氟-11-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,4,5,13,14,15,15a-八氫-1H-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,8]氮雜環辛烯并[2,3,4-de]喹唑啉-16-羧酸酯**



【0895】 將中間物**192-2** (9.01 mg, 15.3 umol)、2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷(9.52 mg, 21.0umol)、與cataCXium A Pd G3 (2.23 mg, 3.06 umol)於1,4-二噁烷(0.4 mL)及1.5 M磷酸三鉀水溶液(0.11 mL)中之混合物用Ar氣吹掃15 min，接著在120 oC下在uW反應器中反應30 min。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉（約25 mL）稀釋，並將產物用乙酸乙酯（約20 mL × 2）萃取。將合併之萃取物乾燥($MgSO_4$)，並濃縮以給出中間物**192-3**。LCMS: 880.2。

**中間物193-1：三級丁基(1S,4R,14S,14aS)-11-(3-((二苯基亞甲基)胺基)-7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-14-甲基-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**

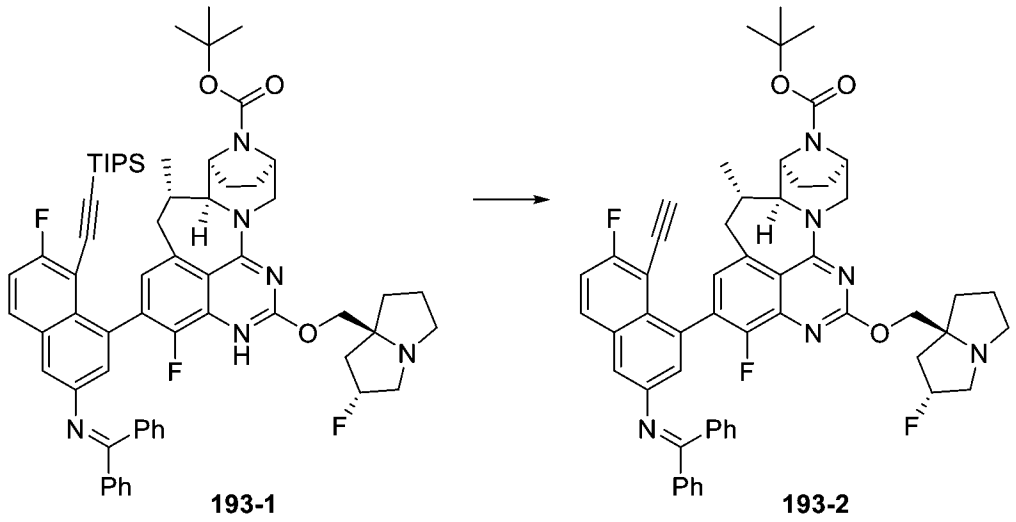



**193-1**

【0896】 中間物**193-1**係以類似於中間物**192-3**之方式，使用中間物**64-2**而非中間物**75-5**及使用*N*-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺(WO2022170999)而

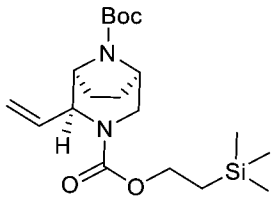
非2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷合成。LCMS: 1059.3。

**中間物193-2：三級丁基(1S,4R,14S,14aS)-11-(3-((二苯基亞甲基)胺基)-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-14-甲基-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**




【0897】 向中間物**193-1** (16.17 mg, 15.3 umol)與CsF (35.24 mg, 232 umol)之混合物添加DMF (0.6 mL)並將所得溶液在rt下攪拌1 h。在將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液（約10 mL）、水（約15 mL）稀釋後，將產物用乙酸乙酯（約20 mL × 2）萃取。將有機萃取物用水（約25 mL × 1）洗滌，合併，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。將所得殘餘物藉由以0至20% MeOH於二氯甲烷中洗提之矽膠管柱層析法純化，以給出中間物**193-2**。LCMS: 903.5。

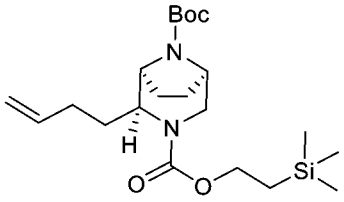
**中間物194-1：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**




194-1

【0898】 中間物**194-1**係以類似於中間物**75-1**之方式，使用8-(三級丁基)2-乙基(1*S*,2*R*,5*R*)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(WO2022188729)而非8-(三級丁基)2-乙基(1*S*,2*S*,5*R*)-4-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯合成。LCMS: 405.3 $[M+Na]^+$。

**中間物194-2：8-(三級丁基)3-(2-(三甲基矽基)乙基)(1S,2S,5R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯**

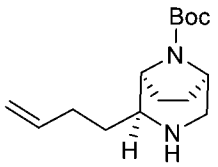



5299-i-3

【0899】 向倒入中間物**194-1** (224 mg, 0.523 mmol)及2-Me-THF (3 ml)之小瓶，在$N_2$氣氛下添加9-BBN（1.96 ml，0.98 mmol，0.5 M於THF中）。將反應混合物在50℃下攪拌。在完全消耗起始材料後（約100分鐘），將混合物冷卻至室溫。向另一小瓶添加$Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.052 mmol)及$K_3PO_4$

(610 mg, 2.62 mmol)，真空化並用$N_2$回填三次，向其添加除氣水(1.5 ml)、粗製硼氫化溶液及溴乙烯溶液（2.3 ml，2.3 mmol，1 M於THF中）。將所得混合物在70℃下攪拌20分鐘並冷卻至室溫。將其分配在乙酸乙酯與水之間。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用乙酸乙酯/己烷洗提），以提供中間物**194-2**。LCMS: 433.2 (M+Na)。

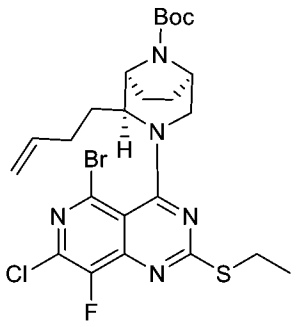
**中間物194-3：三級丁基(1S,2S,5R)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**194-3**

【0900】　向小瓶倒入化合物中間物**194-2** (130 mg, 0.32 mmol)及氟化銫(240 mg, 1.58 mmol)。向其添加DMF (1.3 ml)。將混合物在70℃下攪拌4小時。在完成此反應後，將混合物通過矽藻土墊過濾，將濾液濃縮以給出中間物**194-3**。LCMS: 267.2

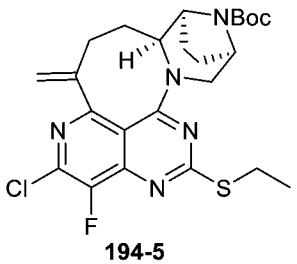
**中間物194-4：三級丁基(1S,2S,5R)-3-(5-溴-7-氯-2-(乙硫基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(丁-3-烯-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**194-4**

【0901】 向倒入中間物**194-3** (100 mg, 0.375 mmol)及**中間物53-1** (134 mg, 0.375 mmol)之小瓶，在$N_2$保護下添加二氯甲烷(1 ml)並冷卻至0℃。向其添加N, N-二異丙基乙胺(0.196 ml, 1.13 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌12 min，之後直接裝載至ISCO快速管柱並用乙酸乙酯/己烷洗提以提供中間物**194-4**。LCMS: 588.2。

**中間物194-5：三級丁基(6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-4-亞甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**

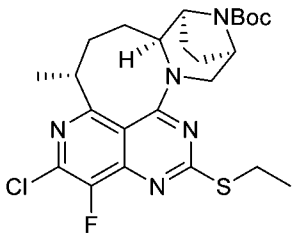



**194-5**

【0902】 將中間物**194-4** (100 mg, 0.17 mmol)溶解於乙腈(3 mL)中並用氬氣吹掃。向其添加三乙胺(0.071 ml, 0.511 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (19.7 mg, 0.017 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌1小時。在完成後，將其冷卻

至室溫並濃縮至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法純化（用乙酸乙酯及己烷洗提），以提供中間物**194-5**。LCMS: 506.2。

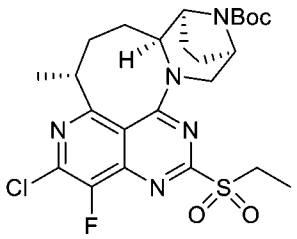
**中間物194-6：三級丁基(4R,6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙硫基)-1-氟-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**194-6**

【0903】　將中間物**194-5** (91 mg, 0.18 mmol)溶解於5 ml之乙酸乙酯中並在氬氣氛下噴氣，添加氧化鉑(iv) (20.4 mg, 0.0899 mmol)，且將混合物在氫氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物劇烈攪拌4小時，在用氬氣噴氣後，將其透過Celite®墊過濾。將Celite®用乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮至乾並藉由RP-HPLC純化以提供中間物**194-6**（甲基化碳立體中心立體化學係任意指派）。LCMS: 508.2。

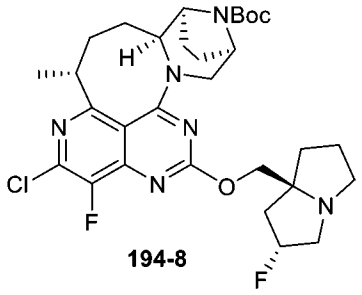
**中間物194-7：三級丁基(4R,6aS,7S,10R)-2-氯-13-(乙基磺醯基)-1-氟-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




194-7

【0904】 **中間物194-7**係以類似於**中間物13-9**之方式，使用中間物**194-6**而非中間物**13-8**合成。LCMS: 540.2。

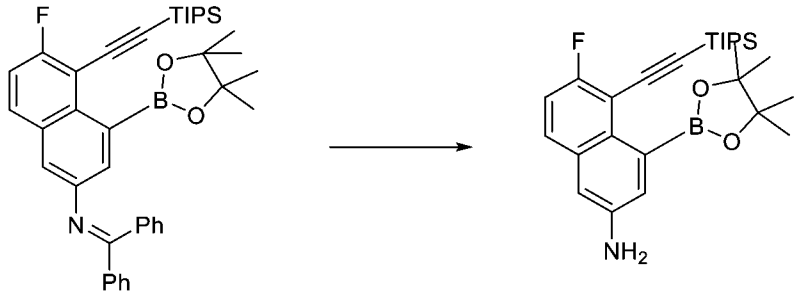
**中間物194-8：三級丁基(4R,6aS,7S,10R)-2-氯-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




194-8

【0905】 將化合物**194-7** (41 mg, 0.0759 mmol)及[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯-8-基]甲醇(24.2 mg, 0.152 mmol)與1 mL甲苯共沸2次，接著溶解於THF (1 ml)中。在0℃下添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，114 μL，0.114 mmol）。將反應在0℃下攪拌15 min。在完成後，將混合物用乙酸乙酯稀釋並在0℃下用$H_2O$淬熄且用乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。將殘餘物以逆相製備型HPLC純化以提供中間物**194-8**。LCMS: 605.2

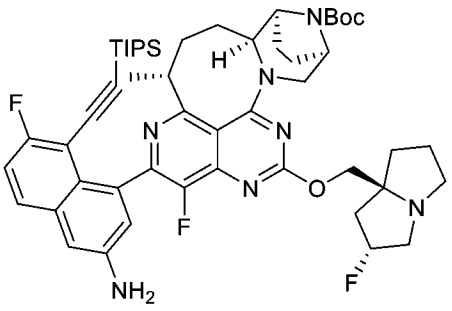
**中間物194-9：6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-胺**




**194-9**

【0906】 將*N*-(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺(150 mg, 0.24 mmol)溶解於1 mL乙酸乙酯中。添加HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4.0M, 0.59 ml, 24 mmol)及隨後的水(0.0085 ml, 0.47 mmol)以促進水解。在1小時後，使所欲產物自溶液沉澱出來。添加己烷並將所得混合物過濾以給出中間物**194-9**。LCMS: 468.3。

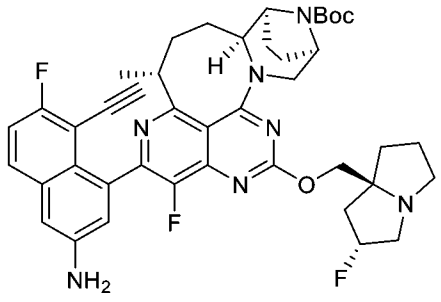
**中間物194-10：三級丁基(4R,6aS,7S,10R)-2-(3-胺基-7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**194-10**

【0907】 中間物**194-10**係以類似於中間物**4-1**之方式，使用中間物**194-8**及中間物**194-9**而非中間物**17-9**及((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(WO2021041671)合成。LCMS: 910.6。

**中間物194-11：三級丁基(4R,6aS,7S,10R)-2-(3-胺基-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**

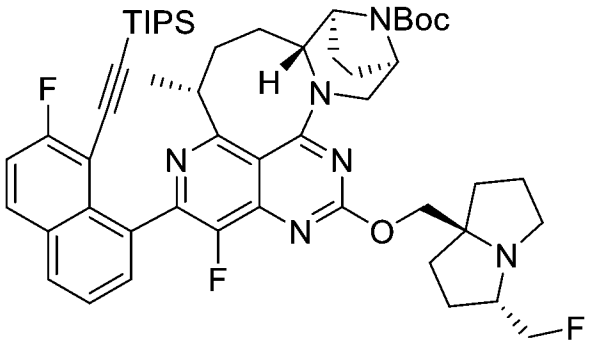



**194-11**

【0908】 在室溫下將氟化銫(92 mg, 606 μmol)添加至中間物**194-10** (23 mg, 25.3 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min

後，依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供中間物**194-11**。LCMS: 754.4。

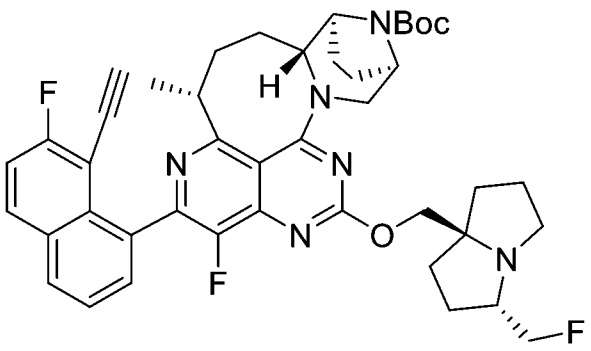
**中間物195-1：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**195-1**

【0909】 中間物**195-1**係以類似於**171-7**之方式，使用中間物**165-1**而非中間物((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲醇合成。LCMS: 909.3。

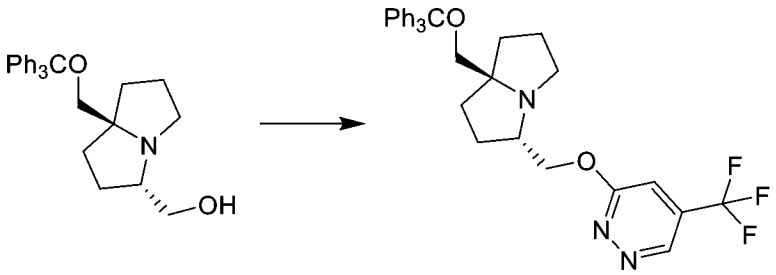
**中間物195-2：三級丁基(4R,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**




**195-2**

【0910】　中間物**195-2**係以類似於**171-8**之方式，使用中間物**195-1**而非中間物**171-7**合成。LCMS: 753.1。

**中間物198-0：(3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔

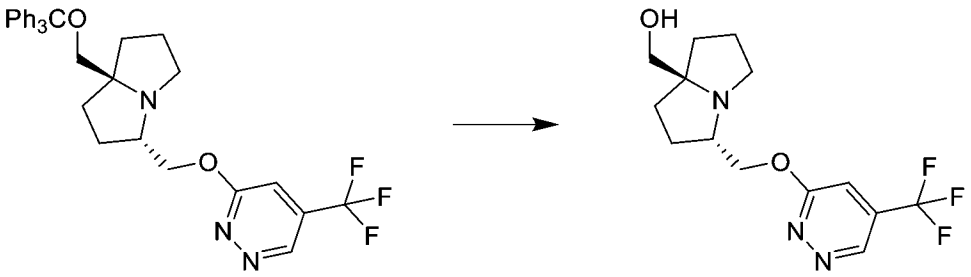



**63-2**　　**198-0**

【0911】　向中間物**63-2** (300 mg, 725 μmol)於THF (1.5 mL)中之混合物添加t-BuOK溶液（1.0 M於四氫呋喃中，1.09 mL，1.1 mmol），並將所得混合物在0℃下用$N_2$除氣及吹掃3次達0.5 hr。添加3-氯-5-(三氟甲基)嗒咿(158.9 mg, 870.5 μmol)，將反應混合物在25℃下在$N_2$氣氛下攪拌1 hr。將未反應之烷氧化物藉由在0℃下添加飽和水溶液$H_2O$ (4 mL)淬熄，並將水層用EtOAc (4 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給

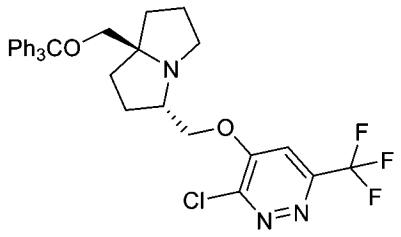
出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（12 g矽石快速管柱，洗提液為0至20%二氯甲烷/甲醇梯度@80 mL/min）以給出中間物**198-0**。LCMS: 560.2。

**中間物198-1：((3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)嗒呯-3-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲醇**




【0912】 向中間物**198-0** (300 mg, 536 μmol)於EtOAc (0.5 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水($NH_4HCO_3$)-ACN]；梯度：5%至30% B在8 min內）以給出中間物**198-1**。LCMS: 318.1。

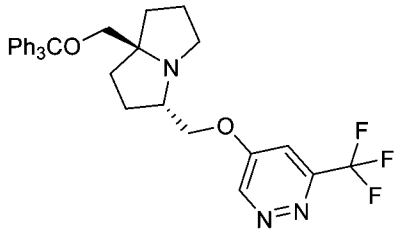
**中間物199-1：(3S,7aS)-3-(((3-氯-6-(三氟甲基)嗒呯-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡咘**



199-1

【0913】 在0℃下在$N_2$下向中間物**63-2** (50.00 mg, 120.90 μmol)於THF (2.00 mL)中之溶液添加t-BuOK (1 M, 181.36 μL)。將混合物在0℃下攪拌0.5 hr，接著將4-溴-3-氯-6-(三氟甲基)嗒吡(47.41 mg, 181.36 μmol)添加至混合物，並將混合物在25℃下攪拌0.5 hr。將反應混合物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(20.00 mL)淬熄，接著用EtOAc (20.00 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[$H_2O$(0.05% $NH_3H_2O$+10 mM $NH_4HCO_3$)-ACN]；梯度：60%至90% B在8.0 min內）以給出中間物**199-1**。LCMS: 594.3。

**中間物199-2：(3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嗒吡-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔

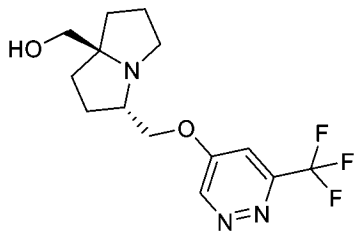


199-2

【0914】 在Ar下向中間物**199-1** (150.00 mg, 252.50 μmol)於MeOH (1.00 mL)中之溶液添加Pd/C（150.00 mg，10%純度）。接著在0℃下將三乙胺

(127.75 mg, 1.26 mmol, 175.72 μL)添加至混合物。將懸浮液在真空下除氣並用$H_2$吹掃數次。將混合物在$H_2$ (15 psi)下在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以給出中間物**199-2**。LCMS 560.3。

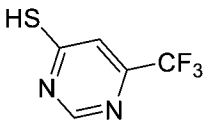
**中間物199-3：((3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嗒咿-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇**



**199-3**

【0915】 向中間物**199-2** (150.00 mg, 268.04 μmol)於EtOAc (1.00 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1.00 mL, 4M)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[$H_2O$(10 mM $NH_4HCO_3$)-ACN]；梯度：5%至45% B在8.0 min內）以給出中間物**199-3**。LCMS: 318.1。

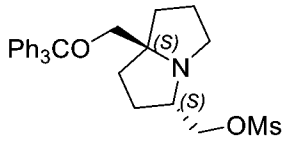
**中間物201-1：6-(三氟甲基)嘧啶-4-硫醇**



**201-1**

【0916】 向4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶(1 g, 5.48 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加NaSH (921.42 mg, 16.44 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用$H_2O$ (15 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL *3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL *2)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（乙酸乙酯於石油醚中）以提供中間物**201-1**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 14.66 (br s, 1H), 8.63 - 8.25 (m, 1H), 7.54 (s, 1H)。

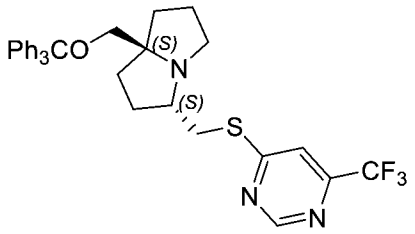
**中間物201-2：((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡咯-3-基)甲基甲烷磺酸酯**




**201-2**

【0917】 在0℃下向中間物**63-2** (300.00 mg, 725.43 μmol)於DCM (3.00 mL)中之溶液添加TEA (293.62 mg, 2.90 mmol, 403.88 μL)及甲磺醯氯(249.30 mg, 2.18 mmol, 168.44 μL)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將反應混合物用$NaHCO_3$ (10%，10 ml)淬熄，接著用DCM (10.00 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出中間物**201-2**。LCMS: 492.3。

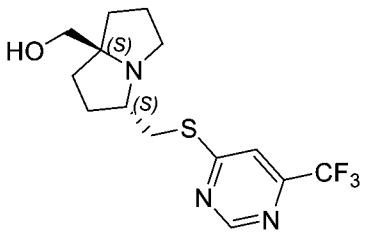
**中間物201-3：(3S,8S)-3-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氫硫基甲基]-8-(三苯甲基氧基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫-吡咔**



**201-3**

【0918】 向中間物**201-2** (300 mg, 610.20 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加TEA (185.24 mg, 1.83 mmol, 254.80 μL)及6-(三氟甲基)嘧啶-4-硫醇(219.86 mg, 1.22 mmol)。將混合物在70℃下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用$H_2O$ (15 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL *3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL *2)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC純化(PE:EtOAc = 3:1)以提供中間物**201-3**。LCMS: 576.4。

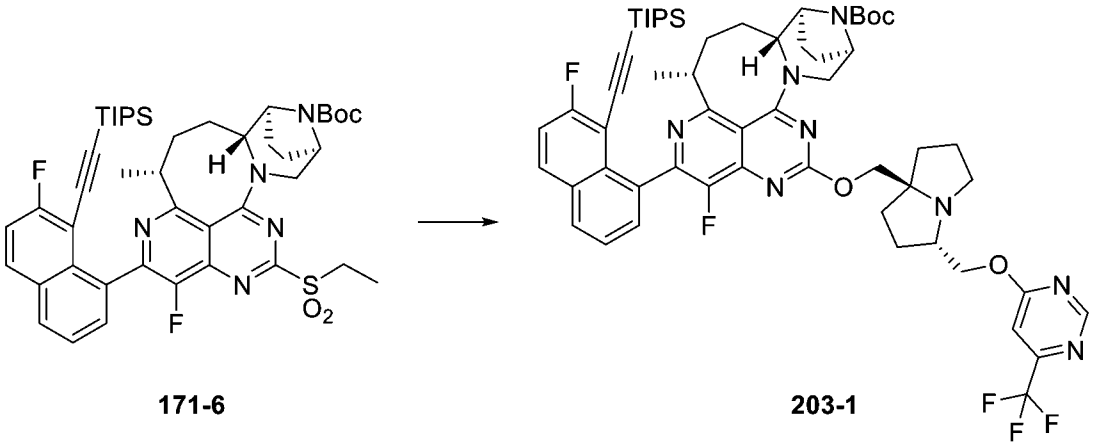
**中間物201-4：(3S,8S)-3-[[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氫硫基甲基]-1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基]甲醇**



**201-4**

【0919】 向中間物**201-3** (240 mg, 416.89 μmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.2 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[水($NH_4HCO_3$)-ACN]；B%：20%至50%，8min）以提供中間物**201-4**。LCMS: 334.1。

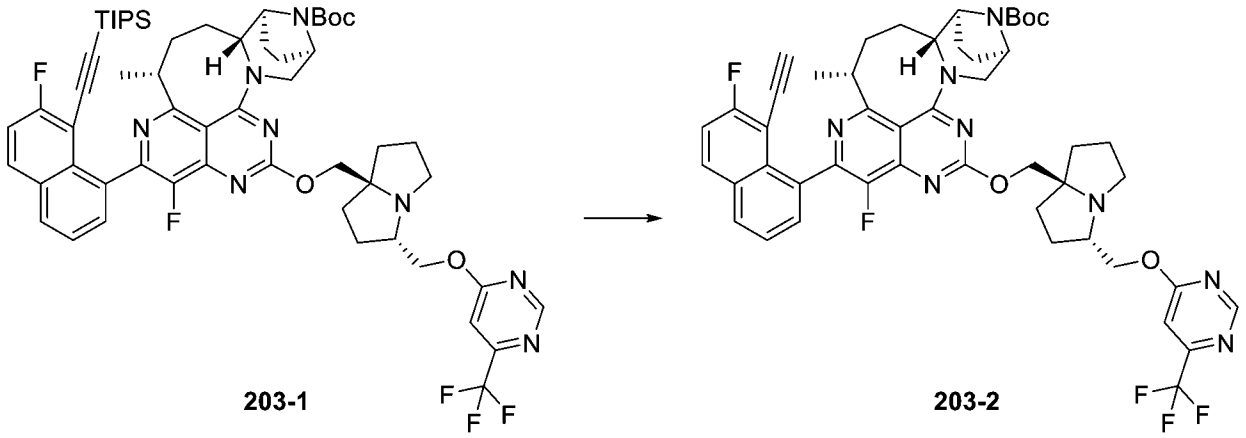
**中間物203-1：三級丁基(4*R*,6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-4-甲基-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




【0920】 在0℃下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，27.7 μL，27.7 μmol）在1 min內經由注射器添加至**中間物171-6** (11.5 mg, 13.9 μmol)、**((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲醇**(11.5 mg, 36.1 μmol)、與2-甲基四氫呋喃(0.24 mL)之攪拌混合物。在1小時後，在0℃下依序添加乙酸乙酯(2 mL)、及水(0.5 mL)。將水層

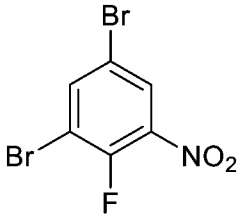
用乙酸乙酯(3 × 2 mL)洗滌。將有機層合併，並以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物203-1**。LCMS: 1053.3。

**中間物203-2：三級丁基(4*R*,6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4-甲基-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-15-羧酸酯**




【0921】　在室溫下將氟化銫(31.6 mg, 0.208 mmol)添加至**中間物203-1**(14.6 mg, 13.9 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之劇烈攪拌溶液。在1小時後，依序添加二乙醚(4 mL)、乙酸乙酯(2 mL)、及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)。將有機層用水(2 × 4 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出**中間物203-2**。LCMS: 897.2。

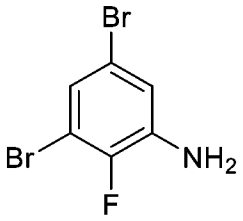
**中間物204-1：1,5-二溴-2-氟-3-硝基苯**



**204-1**

【0922】 向1-溴-2-氟-3-硝基-苯(70 g, 318.19 mmol)於$H_2SO_4$ (20 mL)中之溶液添加NBS (56.63 g, 318.19 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3 hr。將反應混合物用冰水(1000 mL)淬熄並用EtOAc (700 ml*3)萃取。將合併之有機相以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（100 g矽石快速管柱，洗提液為0至10%乙酸乙酯/石油醚梯度@80 mL/min）以給出中間物**204-1**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (dd, *J* = 2.4, 5.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 1H)。

**中間物204-2：3,5-二溴-2-氟苯胺**

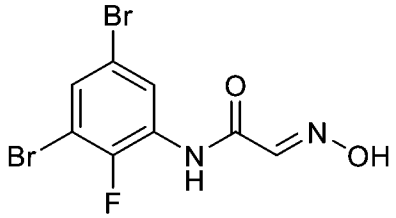


**204-2**

【0923】 在25℃下向中間物**204-1** (70 g, 234.20 mmol)及Fe (39.24 g, 702.60 mmol)於$H_2O$ (30 mL)中之溶液添加HCl (120 mL)。將混合物在100℃下攪拌1 hr。將反應混合物過濾，將濾餅用EtOAc (200 mL)萃取，並將合併之濾液在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（100 g

矽石快速管柱，洗提液為0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度@80 mL/min）以給出中間物**204-2**。LCMS: 269.9。

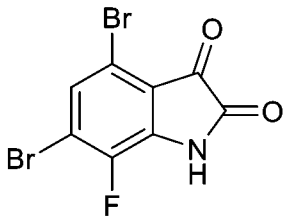
**中間物204-3：(*E*)-*N*-(3,5-二溴-2-氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺**



**204-3**

【0924】 在50℃下向2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(55.36 g, 334.69 mmol, 43.59 mL)、$Na_2SO_4$ (253.54 g, 1.78 mol, 181.10 mL)及$NH_2OH.HCl$ (54.27 g, 780.93 mmol)於$H_2O$ (300 mL)中之溶液添加中間物**204-2** (60 g, 223.12 mmol)於EtOH (45 mL)及HCl (6 mL)中及$H_2O$ (150 mL)。將混合物在70℃下攪拌12 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出中間物**204-3**。LCMS: 340.8。

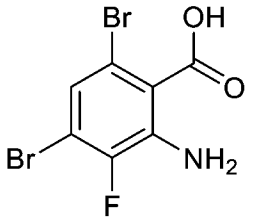
**中間物204-4：4,6-二溴-7-氟吲哚啉-2,3-二酮**



**204-4**

【0925】 向50℃之$H_2SO_4$之溶液(50 mL)分批添加中間物**204-3** (60 g, 176.50 mmol)，接著將混合物在70℃下攪拌1 hr。將反應混合物冷卻至室溫並緩慢添加至冰水(200 ml)，且將所得混合物過濾。將濾餅在減壓下濃縮以給出中間物**204-4**。LCMS: 323.9。

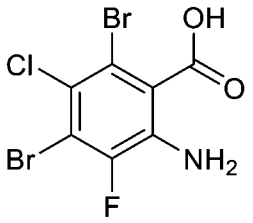
**中間物204-5：2-胺基-4,6-二溴-3-氟苯甲酸**




**204-5**

【0926】 在0℃下向中間物**204-4** (20 g, 61.94 mmol)於NaOH (2 M, 309.68 mL)中之溶液添加$H_2O_2$（35.11 g，309.68 mmol，29.76 mL，30%純度）。將混合物在25℃下攪拌16 hr。用1M HCl (200 ml)將反應混合物調整至pH=2，接著將反應混合物過濾，並將濾餅在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Phenomenex luna c18 250 mm*100 mm*10um；動相：[水(FA)-ACN]；B%：25%至55%，min）以給出中間物**204-5**。LCMS: 313.8。

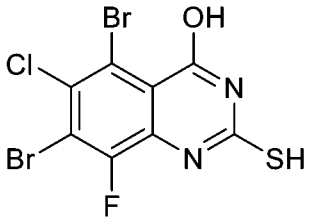
**中間物204-6：2-胺基-4,6-二溴-5-氯-3-氟苯甲酸**




**204-6**

【0927】 在25℃下向中間物**204-5** (11 g, 35.15 mmol)於$H_2SO_4$ (50 mL)中之溶液添加NCS (9.39 g, 70.31 mmol)。將混合物在80℃下攪拌12 hr。將反應混合物添加至冰$H_2O$ (50 ml)，接著將反應混合物過濾，並將濾餅在減壓下濃縮以給出中間物**204-6**。LCMS: 347.8。

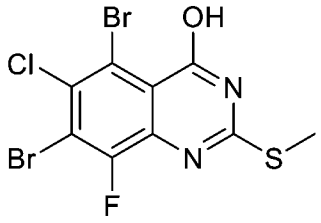
**中間物204-7：5,7-二溴-6-氯-8-氟-2-氫硫基-喹唑啉-4-醇**




**204-7**

【0928】 向中間物**204-6** (8.00 g, 23.03 mmol)於DCM (40.00 mL)中之溶液添加$SOCl_2$ (16.44 g, 138.18 mmol, 10.04 mL)及DMF (168.34 mg, 2.30 mmol, 177.20 µL)，將反應混合物在60℃下攪拌5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物，接著在丙酮(40.00 mL)中添加$NH_4SCN$ (2.63 g, 34.55 mmol, 2.63 mL)，將反應混合物在25℃下攪拌2 hr。將反應混合物過濾，將濾餅用$H_2O$ (100.00 ml)及10% NaOH (30 ml)洗滌，接著將固體用MeOH (50.00 ml)及ACN (50.00 ml)研磨以給出中間物**204-7**。

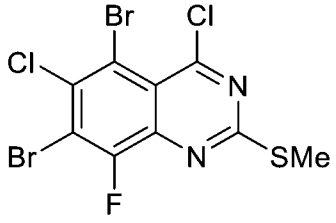
**中間物204-8：5,7-二溴-6-氯-8-氟-2-(甲基硫基)喹唑啉-4-醇**



**204-8**

【0929】 在25℃下向中間物**204-7** (1.00 g, 2.57 mmol)於MeOH (20.00 mL)中與$H_2O$ (10.00 mL)之混合物添加NaOH (205.94 mg, 5.15 mmol)及MeI (730.81 mg, 5.15 mmol, 320.53 μL)，將反應混合物在25℃下攪拌30 min。將$H_2O$ (20.00 ml)添加至反應混合物，並用1 N HCl (10.00 ml)將反應混合物調整至pH = 6，接著將反應混合物過濾，並在25℃下將濾餅用MeOH (50.00 ml)及ACN (50.00 ml)研磨。將所得濾餅在減壓下濃縮以給出中間物**204-8**。LCMS: 402.8。

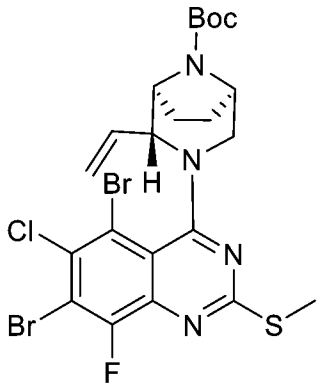
**中間物204-9：5,7-二溴-4,6-二氯-8-氟-2-(甲基硫基)喹唑啉**



**204-9**

【0930】 中間物**204-9**係以類似於**53-1**之方式，使用中間物**204-8**而非中間物**13-3**合成。LCMS: 421.0。

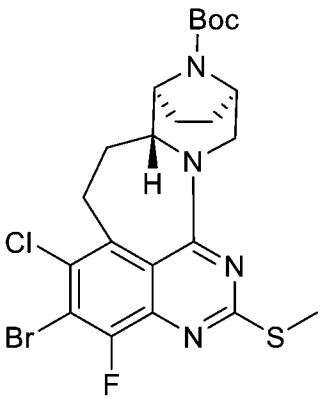
**中間物204-10：三級丁基(1S,2R,5R)-3-(5,7-二溴-6-氯-8-氟-2-(甲基硫基)喹唑啉-4-基)-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯**




**204-10**

【0931】　中間物**204-10**係以類似於**63-5**之方式，使用中間物**204-9-1**而非中間物**53-1**合成。LCMS: 623.4。

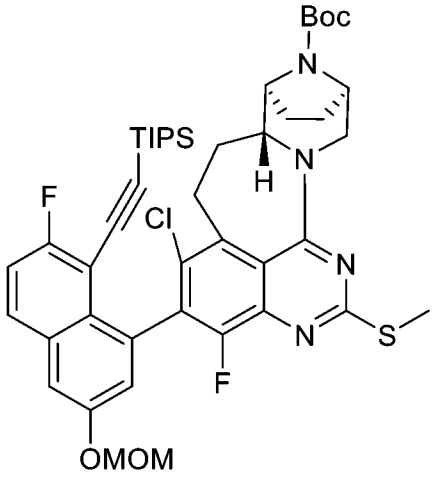
**中間物204-11：三級丁基(1S,4R,14aR)-11-溴-12-氯-10-氟-8-(甲基硫基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**




**204-11**

【0932】 在rt下在$N_2$氣氛下將9-BBN之溶液(4.04 mL, 0.5 M)添加至中間物**204-10** (950 mg, 1.53 mmol)於2-MeTHF (5 mL)中之溶液。將反應混合物在50℃下攪拌1 h，之後將其冷卻至rt。在$N_2$氣氛下將混合物經由注射器轉移至含有$K_3PO_4$ (871 mg, 4.11 mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$ (136 mg, 0.2 mmol)及除氣水(1 mL)之小瓶。將反應混合物在90℃下攪拌20 min，之後將其冷卻至rt。添加EtOAc (150 mL)並將混合物用鹽水(150 mL)洗滌。將有機相分離並以$Na_2SO_4$乾燥且過濾。在真空中濃縮後，將殘餘物以ISCO純化（矽膠，EtOAc-己烷0至80%）以給出中間物**204-11**。LCMS: 543.7。

**中間物204-12：三級丁基(1S,4R,14aR)-12-氯-10-氟-11-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-8-(甲基硫基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**

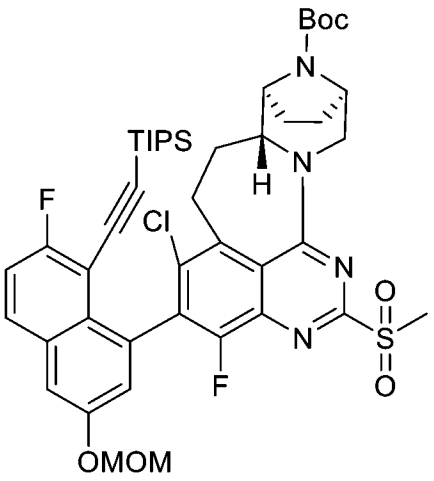



**204-12**

【0933】 將中間物**204-11** (30 mg, 0.055 mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（根據WO 2021/041671製備）(56.5 mg, 0.11 mmol, cataCXium® A Pd G3

(8.0 mg, 0.011 mmol)與$Cs_2CO_3$ (53.9 mg, 0.165 mmol)於甲苯(2 mL)及除氣水(0.5 mL)中之反應混合物在100℃下在$N_2$下攪拌90 min，之後將其冷卻至rt。添加EtOAc (20 mL)。將有機相分離，用鹽水(15 mL)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，在真空中濃縮並以管柱層析法純化（矽石，EtOAc-己烷0至60%）以給出中間物**204-12**。LCMS: 849.8。

**中間物204-13：三級丁基(1S,4R,14aR)-12-氯-10-氟-11-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-8-(甲基磺醯基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**

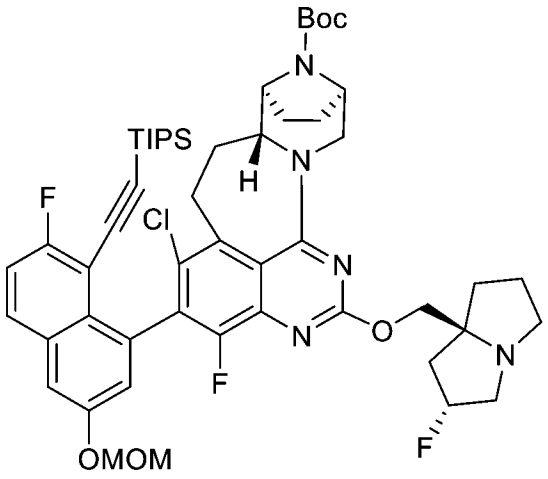



**204-13**

【0934】　中間物**204-13**係以類似於**63-7**之方式，使用中間物**204-12**而非中間物**63-6**合成。LCMS: 881.9。

**中間物204-14：三級丁基(1S,4R,14aR)-12-氯-10-氟-11-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-**

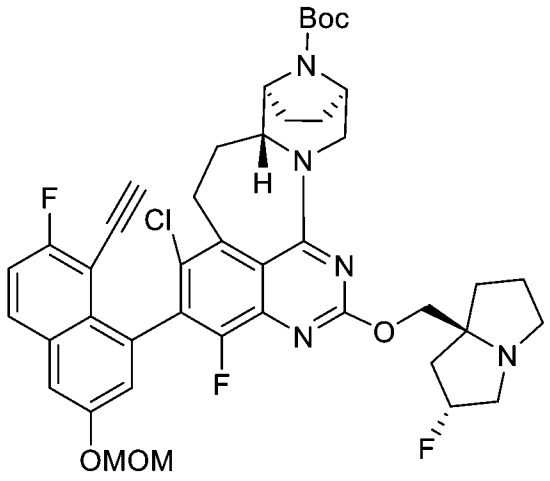
**7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**




**204-14**

【0935】　中間物**204-14**係以類似於**79-4**之方式，使用中間物**204-13**而非中間物**79-3**合成。LCMS: 960.8。

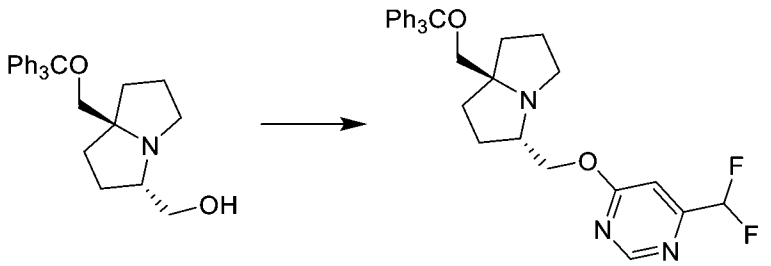
**中間物204-15：三級丁基(1S,4R,14aR)-12-氯-11-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-15-羧酸酯**




**204-15**

【0936】　中間物**204-15**係以類似於**79-5**之方式，使用中間物**204-14**而非中間物**79-4**合成。LCMS: 960.8。

**中間物205-1：(3S,7aS)-3-(((6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔

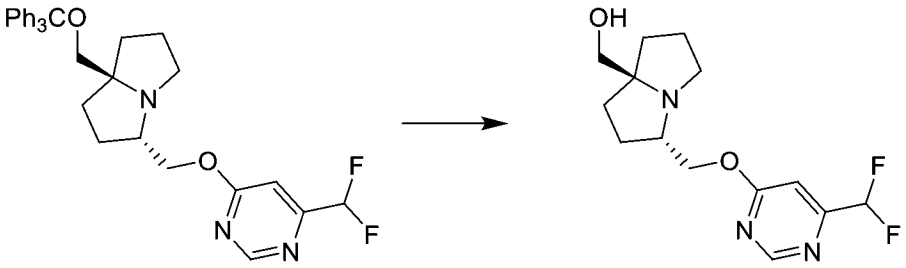



**63-2**　　**205-1**

【0937】　在0℃下在$N_2$下向中間物**63-2** (200.0 mg, 483.6 μmol)於THF (5.00 mL)中之溶液添加t-BuOK溶液（1.0 M於四氫呋喃中，483.6 μL，480 μmol），並將所得混合物在0℃下攪拌0.5 hr，接著將4-氯-6-(二氟甲基)嘧啶(238.7 mg, 1.45 mmol)添加至混合物。將混合物在25℃下在$N_2$下攪拌2 hr。將

烷氧化物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(15.00 mL)淬熄，並將水層用EtOAc (30 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC純化（盤PE:EtOAc =3:1）以給出中間物**205-1**。LCMS: 542.4。

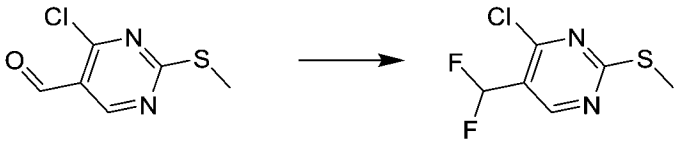
**中間物205-2：((3S,7aS)-3-(((6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲醇**




**205-1** **205-2**

【0938】 向中間物**205-1** (150.0 mg, 276.9 μmol)於EtOAc (2.00 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1.00 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.5 hr。將反應混合物在$N_2$下濃縮以給出殘餘物，接著用1 M $NH_3.H_2O$調整至pH 6至7。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[H2O(10 mM NH4HCO3)-ACN]；梯度：5%至50% B在8.0 min內）以給出中間物**205-2**。LCMS: 300.2。

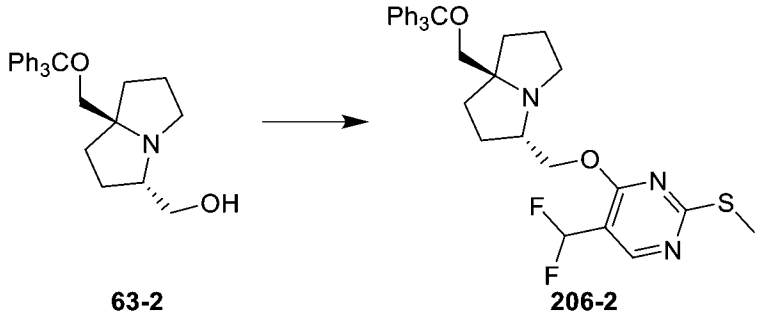
**中間物206-1：4-氯-5-(二氟甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶**



206-1

【0939】 向4-氯-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛(1.00 g, 5.30 mmol)於DCE (15 mL)中之溶液添加DAST (2.56 g, 15.90 mmol, 2.10 mL)。將混合物在25℃下攪拌1 hr。將酸用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 ml)淬熄，並將水層用DCM (20 ml*3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL *2)洗滌，以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC純化(PE:EtOAc = 10:1)以給出中間物**206-1**。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 6.86 (t, $J$ = 54.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

**中間物206-2：(3S,7aS)-3-(((5-(二氟甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔

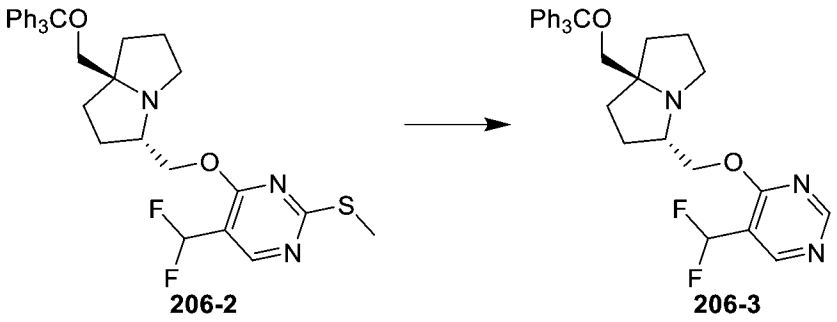


63-2 206-2

【0940】 在0℃下向中間物**63-2** (500 mg, 1.21 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加t-BuOK溶液（1.0 M於四氫呋喃中，1.81 mL，1.8 mmol）。在30 min後，添加中間物**206-1** (305.6 mg, 1.45 mmol)。在$N_2$下將混合物在25℃下攪拌1 hr。將烷氧化物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10 mL)淬熄，並將

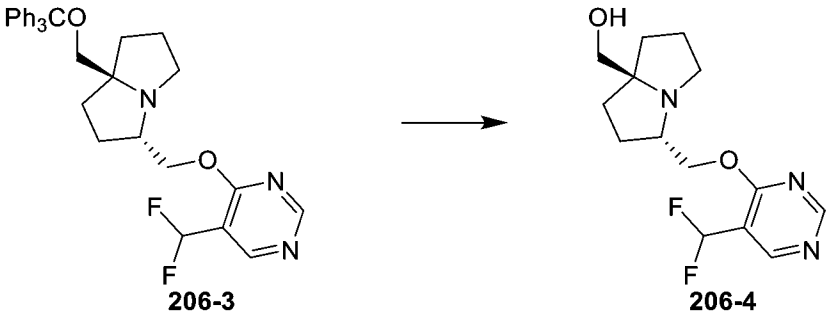
水層用EtOAc (20 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC純化(PE:EtOAc = 3:1)以給出中間物**206-2**。LCMS: 588.3。

**中間物206-3：(3S,7aS)-3-(((5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔



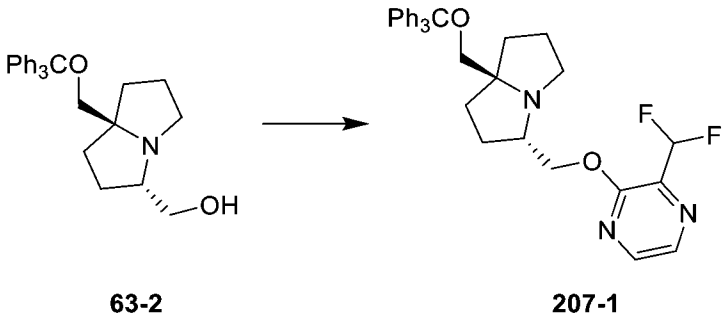

【0941】 在0℃下向中間物**206-2** (70.0 mg, 119 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加Pd/C（70.0 mg，65.8 μmol，10%純度）及$Et_3SiH$ (277 mg, 2.38 mmol, 380 μL)。將混合物在25℃下在$H_2$ (15 Psi)下攪拌1 hr。將反應混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮以給出中間物**206-3**。LCMS: 542.3。

**中間物206-4：((3S,7aS)-3-(((5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡**咔**-7a(5H)-基)甲醇**




【0942】 向中間物**206-3** (50.0 mg, 92.3 μmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.2 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[$H_2O$(10 mM $NH_4HCO_3$)-ACN]；梯度：5%至35% B在8.0 min內）以給出中間物**206-4**。LCMS: 300.1。

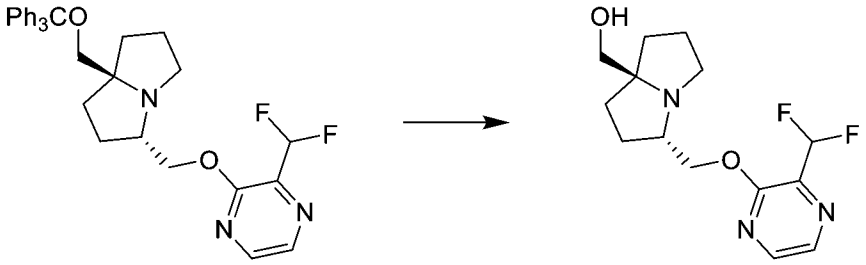
**中間物207-1：(3S,7aS)-3-(((3-(二氟甲基)吡啡-2-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔




【0943】 在0℃下向中間物**63-2** (950 mg, 2.30 mmol)於THF (4 mL)中之溶液添加NaH（183.8 mg，4.6 mmol，60%純度）達0.5 hr。向混合物添加2-氯-3-(二氟甲基)吡啡(491.4 mg, 2.99 mmol)，並將所得混合物在40℃下攪拌12

hr。將未反應之鹼藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(5 mL)淬熄，並將水層用EtOAc (5 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由快速矽膠層析法純化（4 g矽石快速管柱，洗提液為0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度@40 mL/min）以給出中間物**207-1**。LCMS: 542.3。

**中間物207-2：((3S,7aS)-3-(((3-(二氟甲基)吡啡-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇**

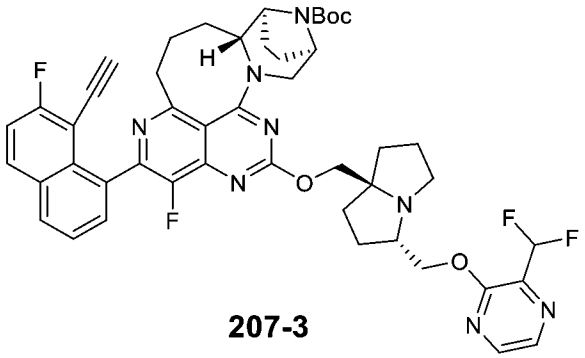



**207-1** **207-2**

【0944】 向中間物**207-1** (250 mg, 462 μmol)於EtOAc (1 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1 mL)。將混合物在20℃下攪拌0.5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[$H_2O$(10 mM $NH_4HCO_3$)-ACN]；梯度：1%至25% B在8.0 min內）以給出中間物**207-2**。LCMS: 300.1。

**中間物207-3：三級丁基(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((3-(二氟甲基)吡啡-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟**

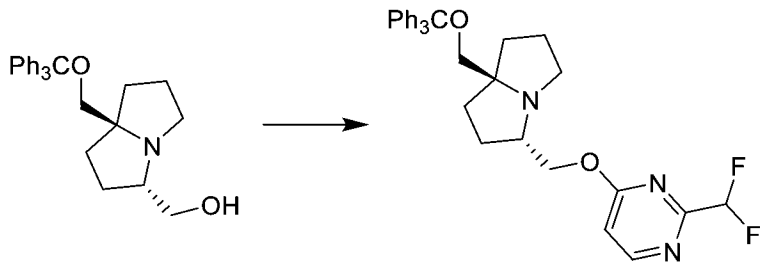
**-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-15-羧酸酯**



**207-3**

【0945】 將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，54.6 µL，54.6 µmol）在0℃下添加至中間物**115-3** (20.0 mg, 30.3 µmol)、中間物**207-2** (13.6 mg, 45.5 µmol)、與四氫呋喃(1 mL)之攪拌反應混合物。在完成後（約5 min），添加鹽水並用乙酸乙酯萃取。將有機層用碳酸鈉水溶液及水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由RP-HPLC純化（15%至90% 0.1% TFA於MeCN中/0.1% TFA於$H_2O$中）。將含有產物之流份匯集並冷凍乾燥，以產出中間物**207-3**。LCMS:865.5。

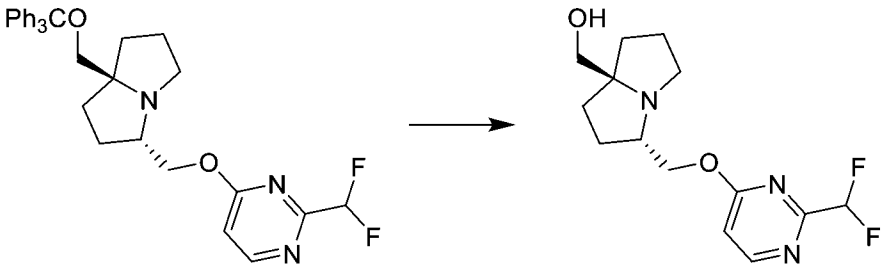
**中間物208-1：(3S,7aS)-3-(((2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1H-吡**咔




**63-2** **208-1**

【0946】 在0℃下在$N_2$下向中間物**63-2** (140.0 mg, 338.5 μmol)於THF (2 mL)中之溶液添加t-BuOK（1.0 M於四氫呋喃中，507.80 μL，510 μmol），並將混合物在0℃下攪拌0.5 hr，接著將4-氯-2-(二氟甲基)嘧啶(83.6 mg, 508 μmol)添加至混合物。在$N_2$下將混合物在25℃下攪拌1 hr。將烷氧化物藉由在0℃下添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10 mL)淬熄，接著用EtOAc (15 mL * 3)萃取。將合併之有機層以$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出殘餘物。將殘餘物藉由製備型TLC純化(PE:EtOAc =0:1)以給出中間物**208-1**。LCMS: 542.4。

**中間物208-2：((3S,7aS)-3-(((2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲醇**

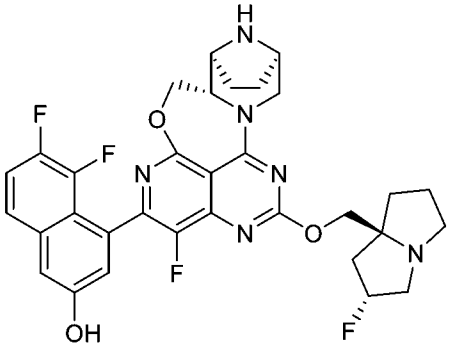



**208-1** **208-2**

【0947】 向中間物**208-1** (300.0 mg, 553.9 μmol)於EtOAc (1.50 mL)中之溶液添加HCl/EtOAc (1.50 mL)。將混合物在25℃下攪拌0.5 hr。將反應混合物在$N_2$下濃縮以給出殘餘物，接著用1 M $NH_3.H_2O$調整至pH = 6至7。將殘餘物藉由製備型HPLC純化（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10um；動相：[H2O(10 mM NH4HCO3)-ACN]；梯度：10%至50% B在8.0 min內）以給出中間物**208-2**。LCMS: 300.1。

## III. 化合物

**實例1，化合物1：5,6-二氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

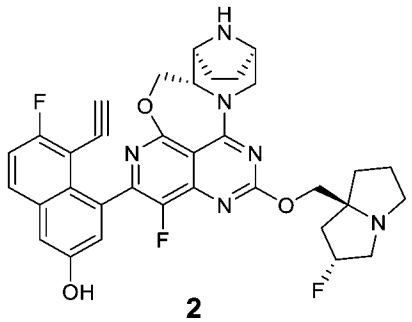


**1**

【0948】 在室溫下將碳酸鈉水溶液(2.0 M, 86.4 μL, 170 μmol)經由注射器添加至**中間物17-9** (20.0 mg, 34.5 μmol)、2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(WO2021041671) (12.1 mg, 34.5 μmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(2.5 mg, 3.5 μmol)、與1,4-二噁烷(1.0 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加

熱至90℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並添加乙酸乙酯(50 mL)。將有機層用水與鹽水之混合物(3:1 v:v, 30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加二氯甲烷(3.0 mL)及三氟乙酸(1.5 mL)，並將所得混合物加熱至50℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物1**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.36 (d, J = 53.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 13.1, 12.7, 7.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.48 - 2.96 (m, 5H), 2.49 - 1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 623.2。

**實例2，化合物2：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6S,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

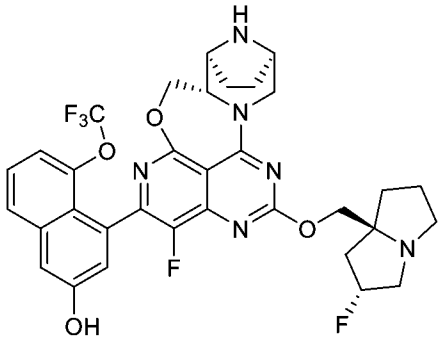


**2**

【0949】　在室溫下將氟化銫(100 mg, 658 μmol)添加至**中間物2-1** (28.5 mg, 30.7 μmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之劇烈攪拌溶液。在30 min後，依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(2 × 40 mL)

洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將乙腈(0.3 mL)經由注射器添加，並將所得混合物冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，184 μL，740 μmol）經由注射器添加。在75 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物2**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 5.36 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.48 (ddd, J = 12.9, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.00 (m, 6H), 2.47 - 1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 629.2。

**實例3，化合物3：4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**

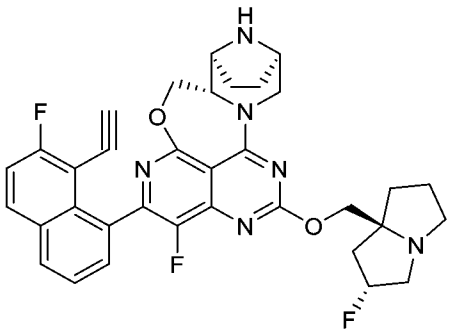


**3**

【0950】　**化合物3**係以類似於**化合物1**之方式，使用**中間物3-1**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.0,

4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 5.38 (d, J = 53.4 Hz, 1H), 5.18 - 4.97 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.55 - 3.04 (m, 5H), 2.52 - 1.68 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 671.2。

**實例4，化合物4：(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

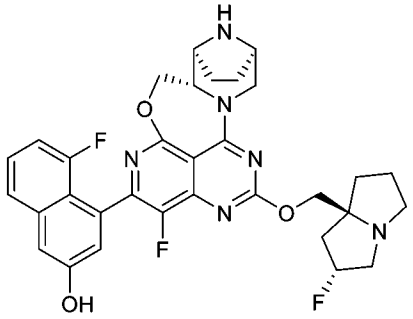


**4**

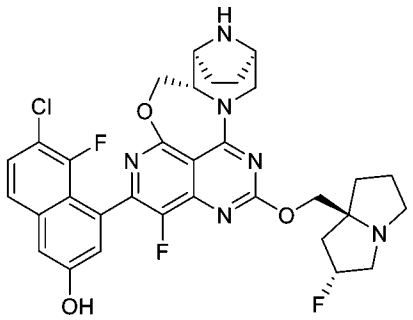
【0951】　化合物**4**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**4-1**而非中間物**2-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (td, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 2.97 (m, 6H), 2.56 - 1.77 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 613.2。

**實例5及實例6：化合物5（5-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮**

雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇）及化合物6（6-氯-5-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇）



5



6

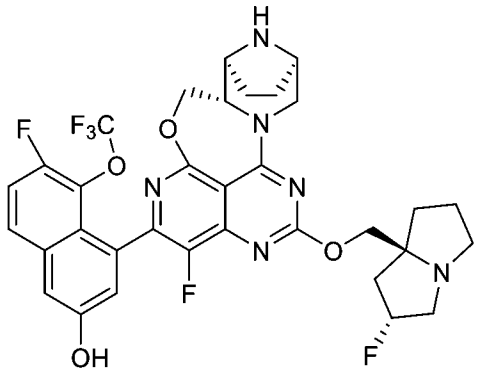
【0952】 化合物5及化合物6係以類似於化合物1之方式，使用中間物5-6而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。

【0953】 化合物5：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H),

3.74 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.56 - 2.98 (m, 5H), 2.43 - 1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 605.3。

【0954】 化合物**6**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 5.34 (d, J = 53.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.49 - 2.98 (m, 5H), 2.45 - 1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 639.2。

**實例7，化合物7：6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**

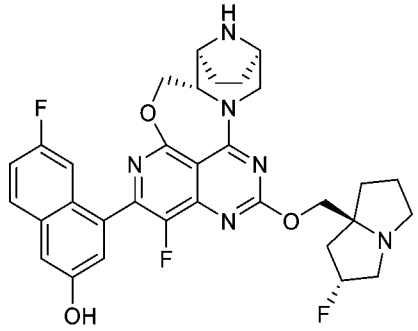


**7**

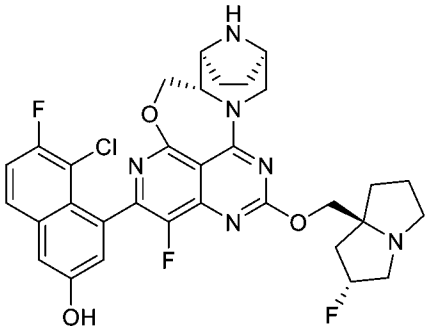
【0955】 化合物**7**係以類似於化合物**1**之方式，使用中間物**7-5**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.47 (td, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 5.37 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 25.1, 13.6

Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 18.5, 12.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.38 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 19.1, 7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.00 (m, 5H), 2.55 - 1.71 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 689.2。

**實例8及實例9：化合物8（6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇）及化合物9（5-氯-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇）**



**8**



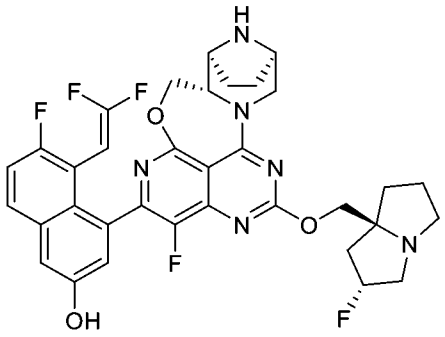
**9**

【0956】 在室溫下將磷酸鉀水溶液(1.5 M, 288 µL, 430 µmol)經由注射器添加至**中間物17-9** (50.0 mg, 86.4 µmol)、**中間物8-1** (31.7 mg, 86.4 µmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(3.1 mg, 43 µmol)、與四氫呋喃(1.0 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加熱至70℃。在35 min後，將所得混合物加熱至90℃。在4 h後，將所得混合物冷卻至室溫，並添加乙酸乙酯(50 mL)。將有機層用水與鹽水之混合物(3:1 v:v, 30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加二氯甲烷(3.0 mL)及三氟乙酸(1.5 mL)，並將所得混合物加熱至50℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物8**及**化合物9**。

【0957】 **化合物8**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 5.35 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.53 - 2.99 (m, 5H), 2.44 - 1.74 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 605.2。

【0958】 **化合物9**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 5.37 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 17.5, 7.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.54 - 3.03 (m, 5H), 2.48 - 1.76 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 639.2。

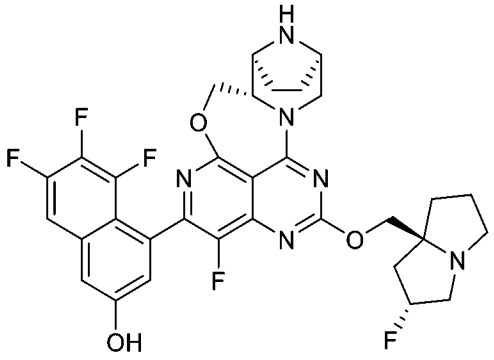
**實例10，化合物10：5-(2,2-二氟乙烯基)-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9R)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**10**

【0959】 在室溫下將碳酸鉀(56.6 mg, 407 μmol)添加至**化合物9** (13.0 mg, 20.3 μmol)、2-(2,2-二氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(19.3 mg, 102 μmol)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲烷磺酸酯(3.0 mg, 41 μmol)、與1,4-二噁烷(0.5 mL)之劇烈攪拌混合物，並將所得混合物加熱至90℃。在36 min後，將所得混合物加熱至100℃。在180 min後，將所得混合物冷卻至室溫並藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物10**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 5.33 (d, J = 53.9 Hz, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 4.32 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.62 - 2.97 (m, 5H), 2.50 - 1.65 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 667.2。

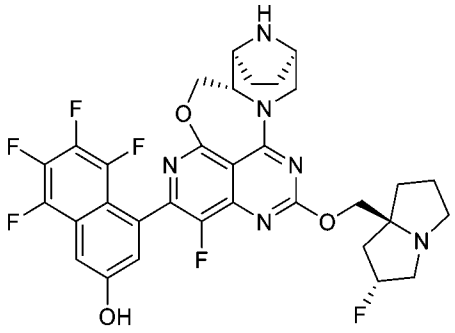
**實例11**，化合物**11**：**5,6,7-三氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**11**

【0960】　**化合物11**係以類似於**化合物1**之方式，使用**中間物11-1**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 5.36 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 13.0, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.03 (m, 5H), 2.47 - 1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 641.2。

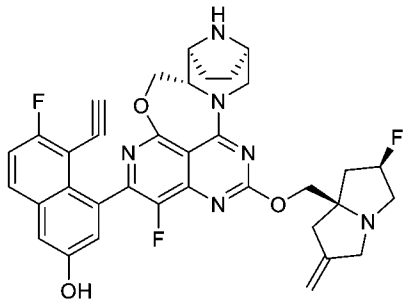
**實例12**，化合物**12**：**5,6,7,8-四氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**12**

【0961】　**化合物12**係以類似於**化合物1**之方式，使用**中間物12-2**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 5.35 (d, J = 53.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.35 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.01 (m, 5H), 2.45 - 1.74 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 659.2。

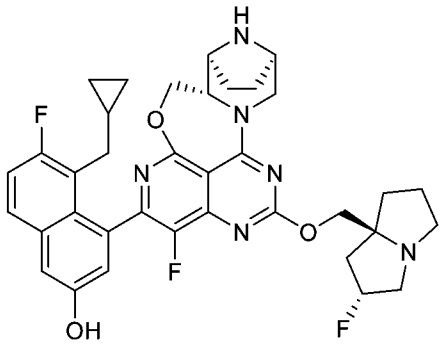
**實例13，化合物13：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9R)-1-氟-12-(((2*R*,7a*R*)-2-氟-6-亞甲基四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**13**

【0962】 在0℃下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加至**中間物13-11** (18.2 mg, 23.1 μmol)於乙腈(0.3 mL)中之劇烈攪拌溶液。在49 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物13**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 5.35 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 5.03 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.11 (m, 4H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.51 (q, J = 12.0, 10.6 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 40.8, 14.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.74 (m, 4H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 641.2。

**實例14，化合物14：5-(環丙基甲基)-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

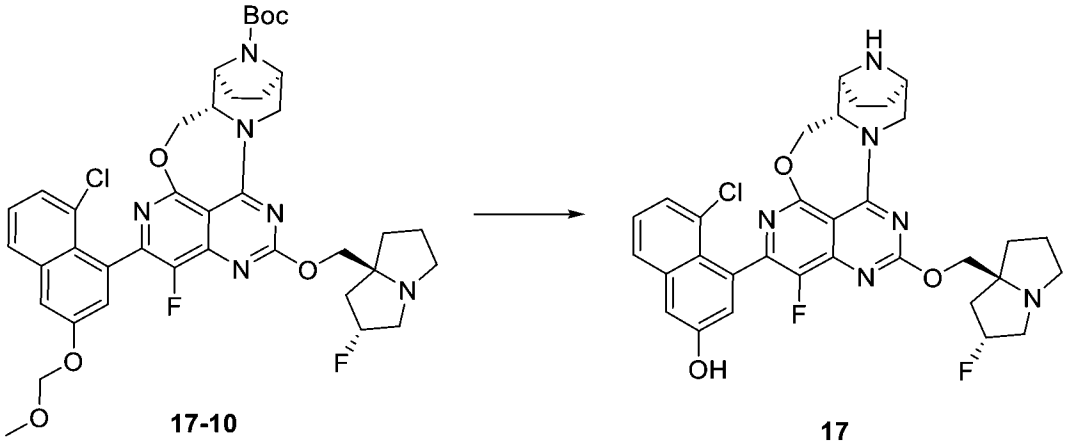


**14**

【0963】 **化合物14**係以類似於**化合物1**之方式，使用**中間物14-5**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.69 (ddd, J = 8.9, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 5.35 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 23.5, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.14 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.53 - 1.66 (m, 11H), 1.96 (s, 6H), 0.99 - 0.55 (m, 2H), 0.27 - -0.26 (m, 4H)。LCMS: 659.3。

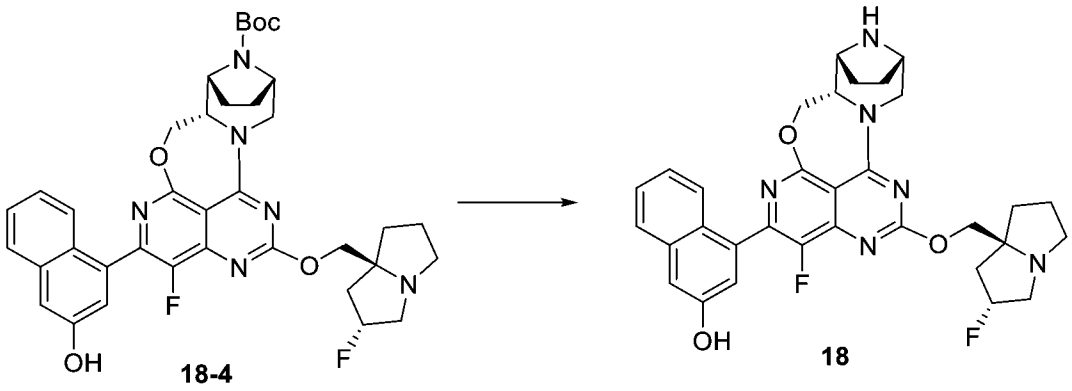
**實例17，化合物17：5-氯-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【0964】 在rt下將TFA (1.0 mL)逐滴添加至**中間物17-10** (100 mg, 0.13 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液並將所得溶液在rt下攪拌1.5 h，之後將其在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**實例17**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.79 -

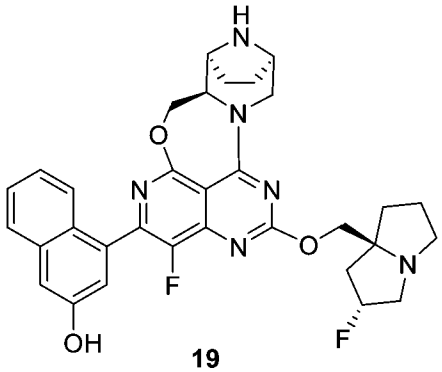
4.60 (m, 4H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 4.11 - 3.83 (m, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.79 - 2.05 (m, 10H)。LCMS: 621.0。

**實例18，化合物18：4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【0965】　化合物**18**係以類似於化合物**17**之方式，使用中間物**18-4**而非中間物**17-10**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.78 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 5.73 - 5.47 (m, 1H), 4.96 - 4.65 (m, 8H), 4.61 - 4.33 (m, 3H), 4.10 - 3.82 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 2.82 - 2.01 (m, 7H)。LCMS: 587.0。

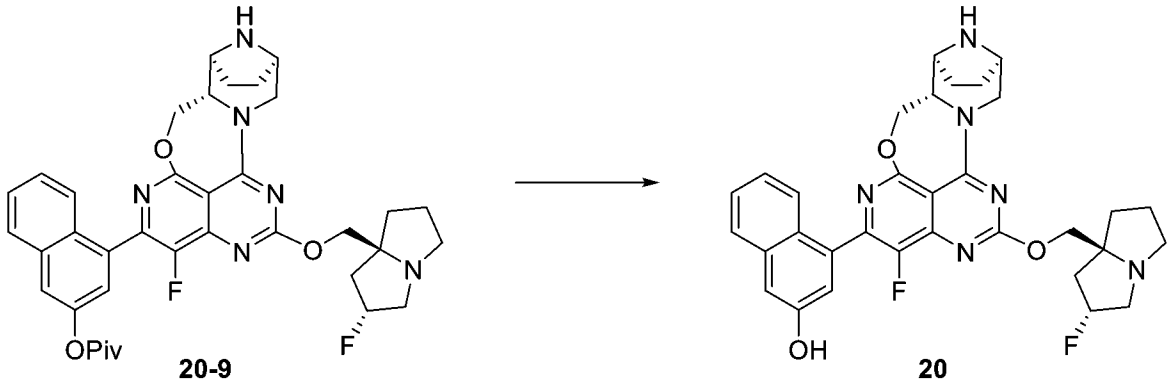
**實例19，化合物19：4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



19

【0966】 化合物**19**係以類似於化合物**18**之方式，使用中間物**19-1**而非中間物**18-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 5.60 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.66 (m, 8H), 4.59 - 4.33 (m, 3H), 4.14 - 3.83 (m, 4H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 2.83 - 2.03 (m, 7H)。LCMS: 587.0。

**實例20，化合物20：4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

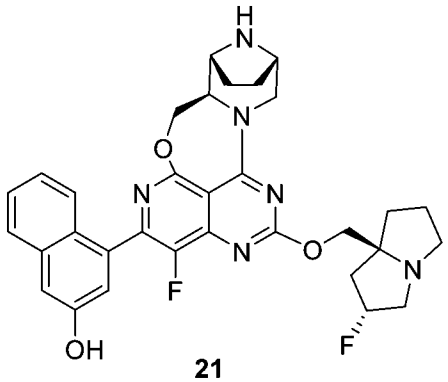


20-9 20

【0967】 將**中間物20-9** (21.8 mg, 0.0325 mmol)之粗產物溶解於二噁烷(1 mL)及水(0.3 mL)中。將氫氧化鋰一水合物(13.6 mg, 0.325 mmol)一次性添

加至混合物。將其在rt下攪拌2 h。將混合物過濾，並將濾液藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物20**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.66 (m, 7H), 4.51 - 4.33 (m, 3H), 4.14 - 3.80 (m, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 2.83 - 2.03 (m, 7H)。LCMS: 587.0。

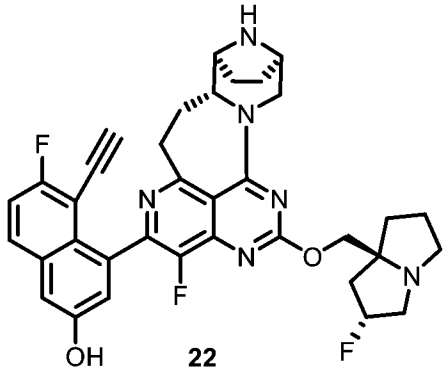
**實例21，化合物21：4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




**21**

【0968】　**化合物21**係以類似於**化合物20**之方式，使用**中間物21-1**而非**中間物17-7**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 5.60 (d, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.65 (m, 7H), 4.53 - 4.31 (m, 3H), 4.12 - 3.84 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.83 - 2.07 (m, 7H)。LCMS: 587.0。

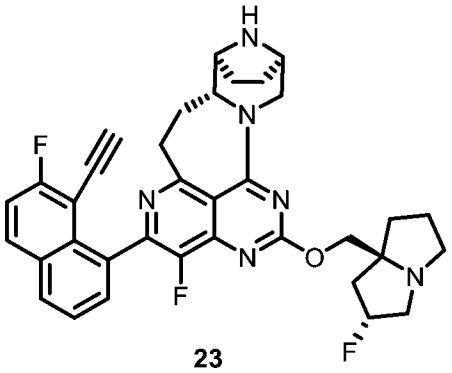
**實例22，化合物22：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




22

【0969】 化合物22係以類似於化合物2之方式，使用中間物22-1而非中間物2-1合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.68 - 5.51 (m, 1H), 4.96 - 4.66 (m, 5H), 4.38 (d, $J$ = 19.3 Hz, 2H), 4.21 - 3.84 (m, 4H), 3.60 - 3.22 (m, 4H), 2.78 - 1.98 (m, 9H)。LCMS: 627.0。

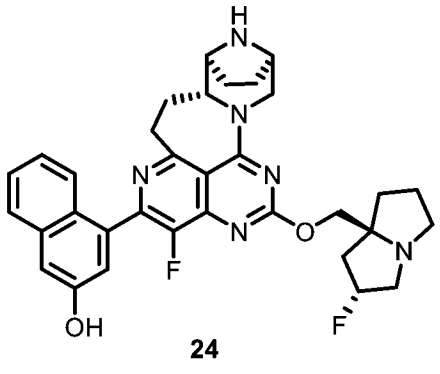
**實例23，化合物23：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



23

【0970】 化合物**23**係以類似於化合物**4**之方式，使用中間物**23-1**而非中間物**17-9**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.16 (d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 5.74 (t, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 5.59 (d, $J$ = 51.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.64 (m, 5H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.20 - 3.84 (m, 4H), 3.64 - 3.38 (m, 4H), 2.82 - 1.98 (m, 9H)。LCMS: 611.2。

**實例24，化合物24：4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

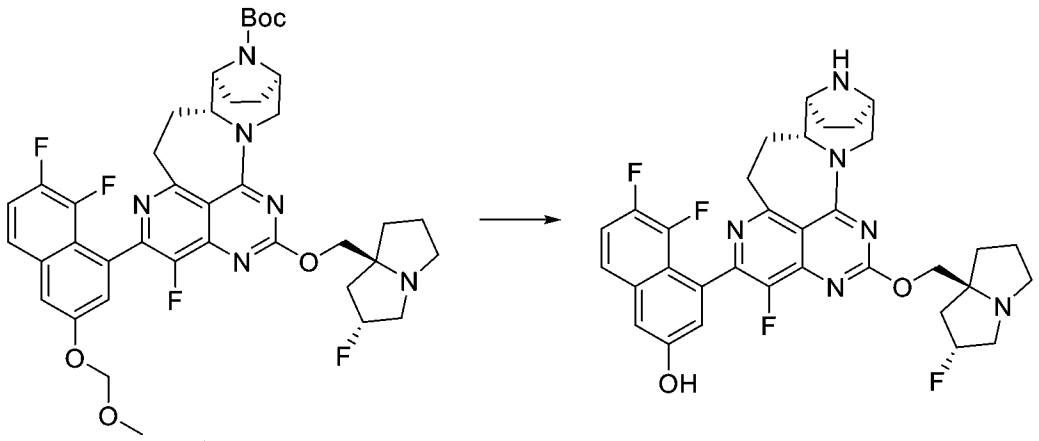


24

【0971】 化合物**24**係以類似於化合物**20**之方式，使用中間物**24-1**而非中間物**20-8**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.79 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.53

(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.76 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 52.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.65 (m, 5H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 3.86 (m, 4H), 3.60 - 3.39 (m, 4H), 2.83 - 1.99 (m, 9H)。LCMS: 585.1。

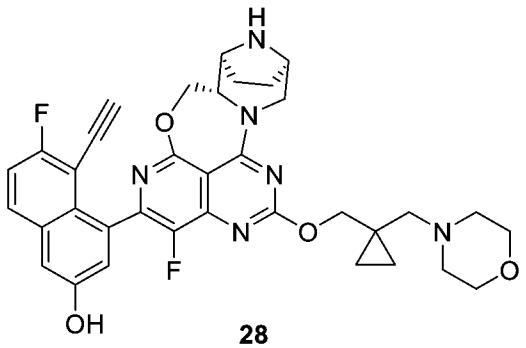
**實例27，化合物27：5,6-二氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




**27-7** **27**

【0972】 **化合物27**係以類似於**化合物17**之方式，使用**中間物27-7**而非**中間物17-10**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.62 (s, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, 2H), 4.72 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.50 - 3.75 (m, 6H), 3.55 - 3.38 (m, 3H), 2.83 - 1.88 (m, 13H)。LCMS: 620.9。

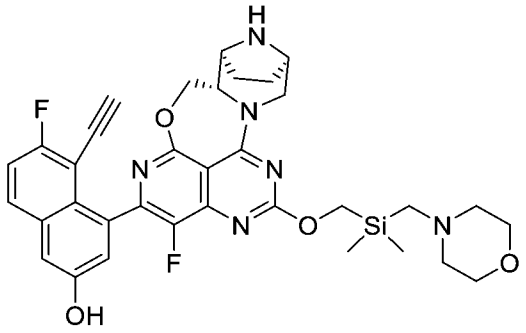
**實例28，化合物28：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(N-𠰁啉基甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



28

【0973】 在0℃下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 µL，2.0 mmol）經由注射器添加至**中間物28-2** (15 mg, 19 µmol)於乙腈(0.3 mL)中之劇烈攪拌溶液。在49 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1% TFA於乙腈/水中）以給出**實例28**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.96 - 7.82 (m, 1H), 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 5.44 - 5.24 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.59 - 4.27 (m, 6H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.73 (m, 4H), 3.64 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 0.97 (ddt, J = 26.1, 21.6, 8.8 Hz, 4H)。LCMS: 640.9。

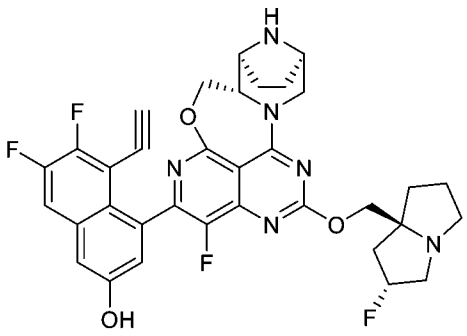
**實例29，化合物29：4-((5aS,6S,9R)-12-((二甲基(N-吡咯啉基甲基)矽基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**29**

【0974】　在0℃下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加至**中間物29-3** (15 mg, 19 μmol)於乙腈(0.3 mL)中之劇烈攪拌溶液。在49 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物29**。LCMS: 658.7。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddt, *J* = 9.1, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 13.1, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (qd, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (tt, *J* = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.62 - 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.25 - 0.83 (m, 2H), 0.22 (d, *J* = 34.3 Hz, 6H)。

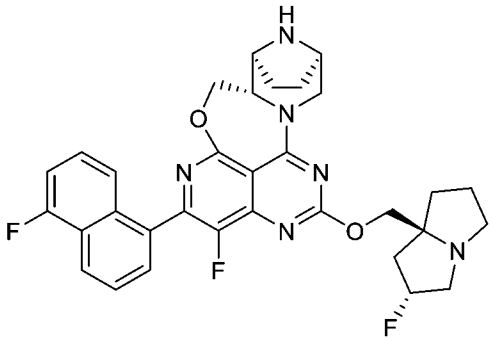
**實例30，化合物30：5-乙炔基-6,7-二氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**30**

【0975】　**化合物30**係以類似於**化合物2**之方式，使用**中間物30-4**而非**中間物2-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.71 (ddd, J = 11.4, 8.1, 3.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.71 - 3.11 (m, 6H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.45 - 1.69 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 647.2。

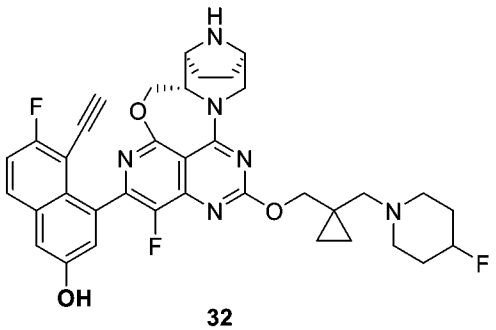
**實例31，化合物31：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(5-氟萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**31**

【0976】 在-78℃下將正丁基鋰溶液（2.70 M於庚烷中，39.7 µL，107 µmol）在1 min內經由注射器添加至1-溴-5-氟萘(24.1 mg, 107 µmol)於2-甲基四氫呋喃(0.4 mL)中之劇烈攪拌溶液。在10 min後，將氯化鋅溶液（1.9 M於2-甲基四氫呋喃中，56.4 µL，110 µmol）經由注射器添加，並將所得混合物溫熱至室溫。在14 min後，依序添加**中間物17-9** (10.0 mg, 17.3 µmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (5.0 mg, 4.3 µmol)、及三乙胺(16.8 µL, 121 µmol)，並將所得混合物加熱至100℃。在40 min後，將所得混合物冷卻至室溫，並依序添加二乙醚(40 mL)、乙酸乙酯(20 mL)、及檸檬酸(50 mg)與飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)之混合物。將有機層用水(40 mL)洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加二氯甲烷(3.0 mL)及三氟乙酸(1.5 mL)，並將所得混合物加熱至50℃。在15 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物31**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.28 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.5, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.37 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.17 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.63 - 1.66 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 589.2。

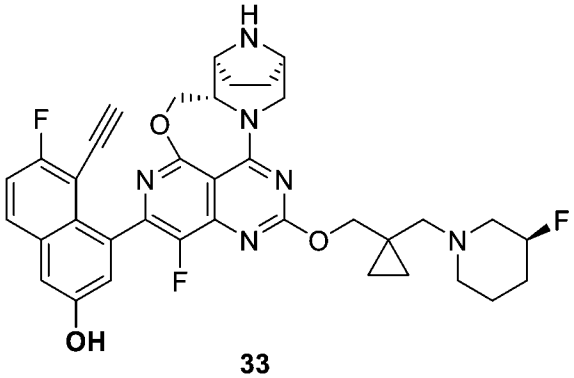
**實例32，化合物32：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



32

【0977】 **化合物32**係以類似於**化合物35**之方式，使用4-氟哌啶鹽酸鹽而非1,4-噁吖環庚烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddd, $J$ = 9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.81 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.37 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.68 - 3.34 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.42 - 1.95 (m, 8H), 0.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (s, 2H)。LCMS: 657.3。

**實例33，化合物33：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((S)-3-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

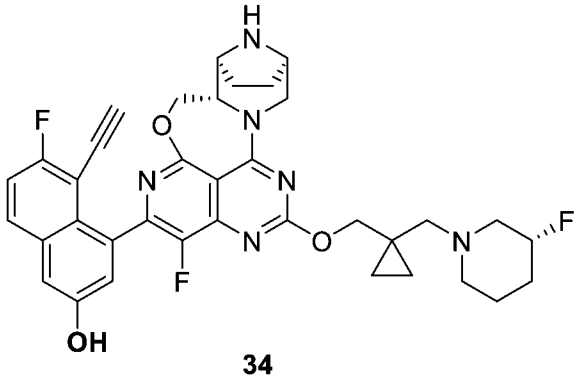


33

【0978】 **化合物33**係以類似於**化合物35**之方式，使用(3*S*)-3-氟哌啶鹽酸鹽而非1,4-噁吖環庚烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.85 (ddd, $J$ =

9.2, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.12 (m, 5H), 3.82 - 3.35 (m, 5H), 3.14 (m, 2H), 2.38 - 1.95 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.17 - 0.66 (m, 4H)。LCMS: 657.3。

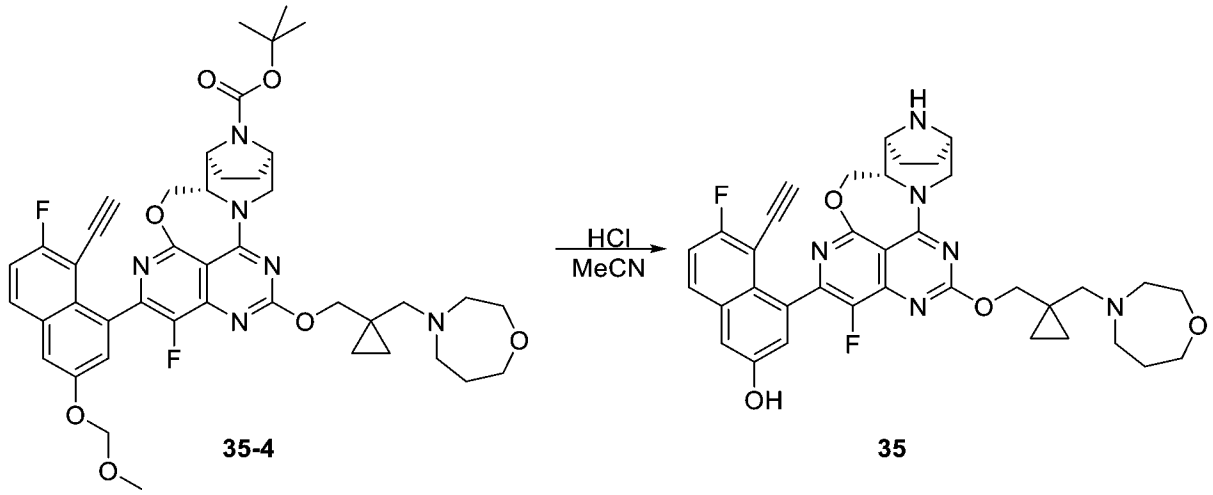
**實例34，化合物34：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




**34**

【0979】　**化合物34**係以類似於**化合物35**之方式，使用(3*R*)-3-氟哌啶鹽酸鹽而非1,4-噁吖環庚烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.85 (ddd, J = 9.3, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.37 (t, J = 15.1 Hz, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.04 (m, 8H), 3.79 - 3.33 (m, 5H), 3.24 - 2.92 (m, 2H), 2.46 - 2.03 (m, 6H), 1.93 - 1.57 (m, 2H), 1.20 - 0.67 (m, 4H)。LCMS: 657.4。

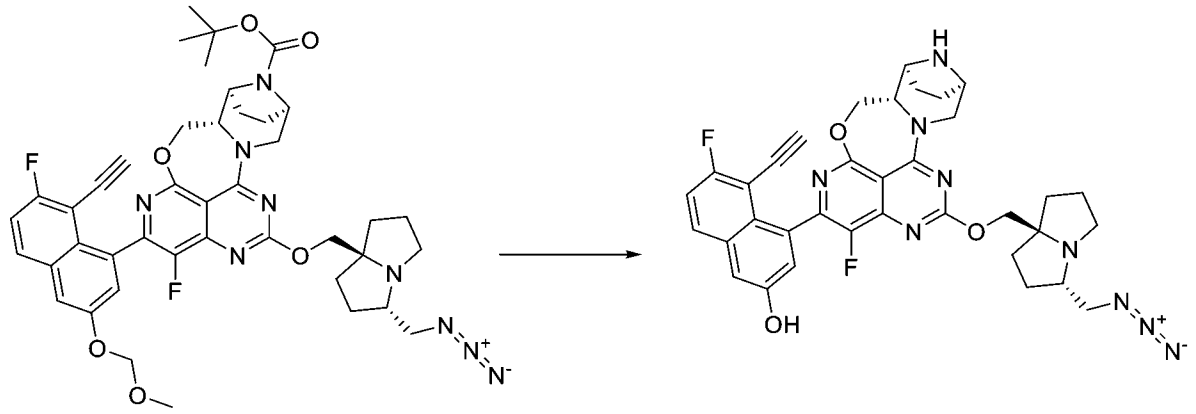
**實例35，化合物35：4-((5aS,6S,9R)-12-((1-((1,4-噁吖環庚烷-4-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**




**35-4** **35**

【0980】 將粗製**中間物35-4** (10.2 umol)於MeCN (0.3 mL)中之溶液在0℃下攪拌時添加4 M HCl於二噁烷中(0.5 mL)。將所得溶液在0℃下攪拌1 h。在將反應混合物藉由旋轉蒸發器不加熱濃縮後，將殘餘物溶解於MeOH (0.5 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC（Gemini 5 um NX-C18 110 A LC管柱250 × 21.2 mm AX）純化，以10至40%乙腈(0.1% TFA)於水(0.1% TFA)中在20 min內洗提，並將所收集之含有產物流份冷凍乾燥以給出**化合物35**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddd, *J* = 9.0, 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1 H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.79 - 4.57 (m, 2H), 4.58 - 4.37 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 3.88 (m, 6H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 16.7 Hz, 4H), 2.45 - 2.03 (m, 6H), 0.94 (d, J = 42.9 Hz, 4H)。LCMS: 655.3。

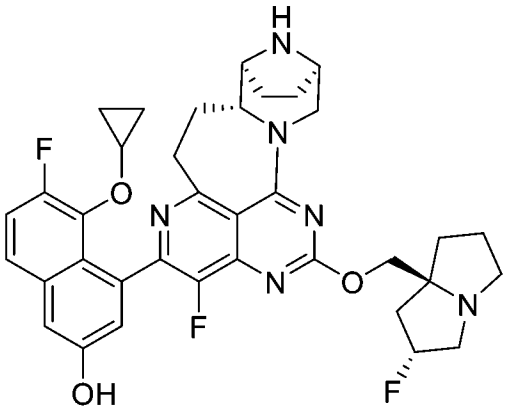
**實例36，化合物36：4-((5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-(疊氮甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**36-5** **36**

【0981】 將**中間物36-5**溶解於乙腈(500 uL)中並冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加伴隨劇烈攪拌。在0℃下繼續攪拌50分鐘。接著將溶液在真空中濃縮並藉由逆相製備型HPLC純化（0.1% TFA酸於乙腈/水中）以給出**化合物36**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, J = 9.2, 5.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.37 (td, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.60 (m, 3.5H), 4.50 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.48 - 2.00 (m, 12H)。LCMS: 666.3。

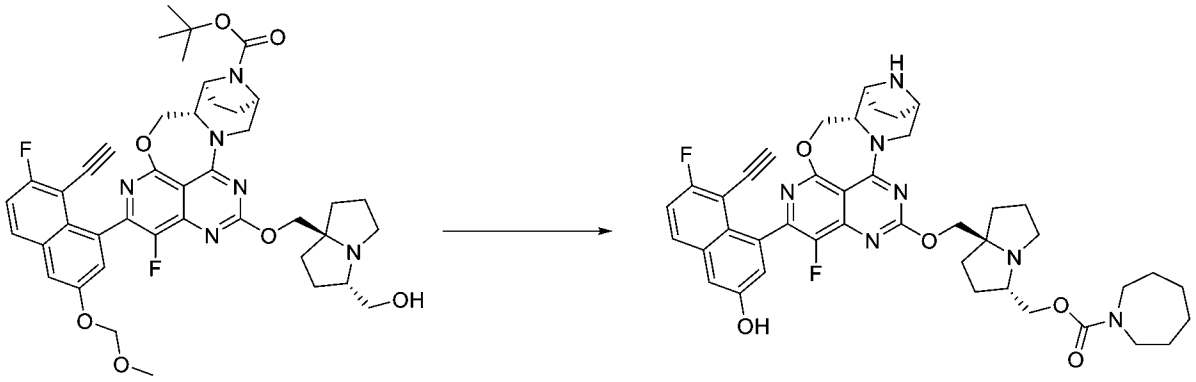
**實例37，化合物37：5-環丙氧基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**37**

【0982】 化合物**37**係以類似於化合物**40**之方式，使用2-(8-環丙氧基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷而非2-(7-氯-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.53 (ddd, J = 8.7, 4.9, 3.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.45 (m, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.41 (dt, J = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21 - 3.75 (m, 6H), 3.60 - 3.35 (m, 4H), 2.92 - 1.66 (m, 12H), 0.47 - -0.38 (m, 3H)。LCMS: 659.0

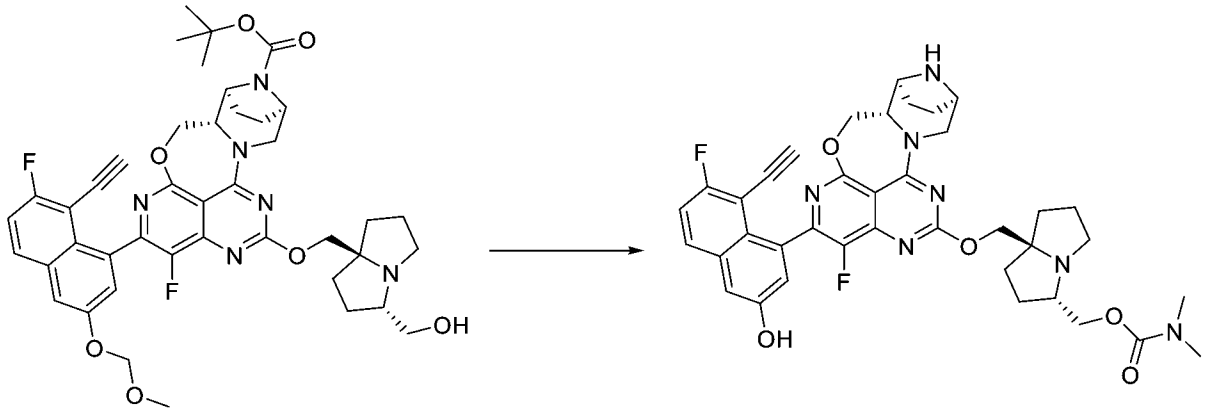
**實例38，化合物38：((3S,7aS)-7a-((((5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-12-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯-3-基)甲基)環庚烷-1-羧酸酯**



36-3　　38

【0983】　將**中間物36-3** (10 mg, 13 μmol)及4-硝基苯基氯甲酸酯(3.9 mg, 19 μmol)在氬氣氣氛下溶解於無水四氫呋喃(500 uL)中。將溶液冷卻至0℃，並將N,N-二異丙基乙胺(6.7 uL, 38 μmol)經由注射器添加。將混合物在0℃下攪拌30 min，接著添加氮雜環庚烷(4.3 uL, 38 μmol)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解至乙腈(500 uL)中並冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加伴隨劇烈攪拌。在0℃下繼續攪拌50分鐘。接著將溶液在真空中濃縮並藉由逆相製備型HPLC純化（0.1% TFA酸於乙腈/水中）以給出**化合物38**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.89 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 21.8, 2.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 2H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 4H), 3.65 - 3.36 (m, 8H), 2.52 - 2.04 (m, 12H), 1.69 (s, 4H), 1.57 (dt, J = 6.3, 3.0 Hz, 4H)。LCMS: 766.4。

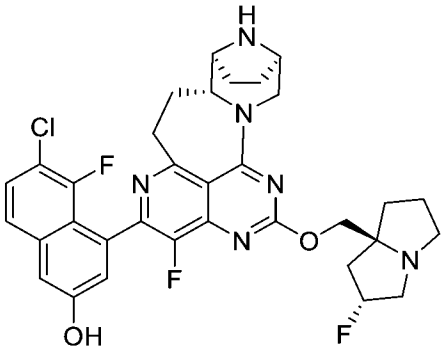
**實例39，化合物39：((3S,7aS)-7a-((((5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-12-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯-3-基)甲基二甲基胺甲酸酯**



**36-3** **39**

【0984】 化合物**39**係以類似於化合物**38**之方式製備，不同的是使用二甲胺（2M於四氫呋喃中）代替吖環庚烷。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 21.6, 2.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 4H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 6H), 2.53 - 2.06 (m, 12H)。LCMS: 712.3。

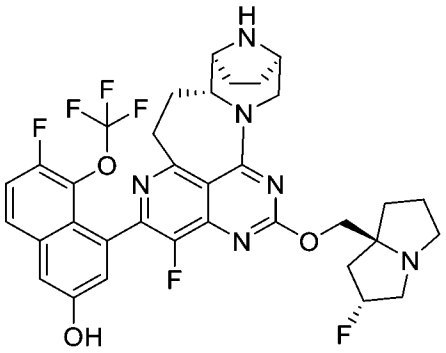
**實例40，化合物40：6-氯-5-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



40

【0985】 化合物**40**係以類似於**化合物6**之方式，使用**中間物23-1**而非**中間物17-9**及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.8, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 5.77 - 5.46 (m, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 3.83 (m, 4H), 3.58 - 3.37 (m, 3H), 2.83 - 1.95 (m, 13H)。LCMS: 636.9。

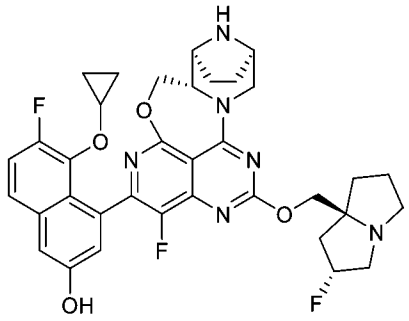
**實例41，化合物41：6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**



41

【0986】 **化合物41**係以類似於**化合物7**之方式，使用**中間物23-1**而非**中間物17-9**及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.89 (ddd, J = 9.3, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.50 (m, 2H), 4.71 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.41 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.20 - 3.84 (m, 4H), 3.59 - 3.35 (m, 3H), 2.84 - 1.98 (m, 12H), 1.93 - 1.75 (m, 1H)。LCMS: 687.0。

**實例42，化合物42：5-環丙氧基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

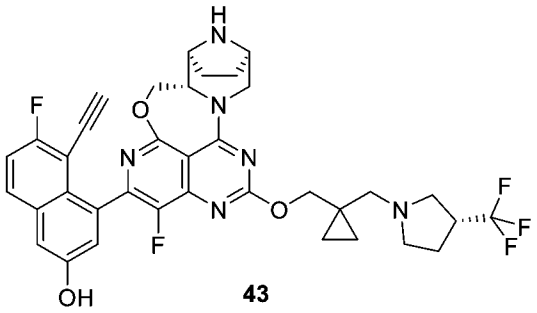


**42**

【0987】 **化合物42**係以類似於**化合物1**之方式，使用**中間物42-2**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.53 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 11.4, 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.58 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 50.1, 14.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.64 (m, 4H), 4.55 -

4.30 (m, 3H), 4.10 - 3.79 (m, 4H), 3.62 - 3.41 (m, 2H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.02 (m, 8H), 0.35 - 0.01 (m, 3H), -0.06 (s, 1H)。LCMS: 661.3。

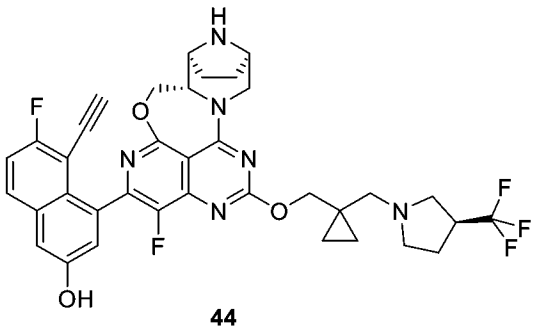
**實例43，化合物43：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



43

【0988】　化合物43係以類似於化合物35之方式，使用(3*R*)-3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽而非1,4-噁吖環庚烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.36 - 5.21 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.63 - 3.35 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.33 - 1.99 (m, 5H), 1.04 - 0.81 (m, 4H)。LCMS: 693.3。

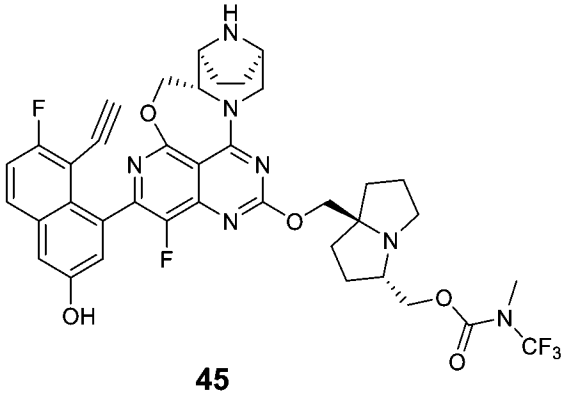
**實例44，化合物44：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((S)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



44

【0989】 化合物**44**係以類似於化合物**35**之方式，使用(3*S*)-3-(三氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽而非1,4-噁吖環庚烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddd, *J* = 8.8, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.30 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.59 - 4.36 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.62 - 3.36 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.34 - 2.01 (m, 5H), 0.94 (m, 4H)。LCMS: 693.3。

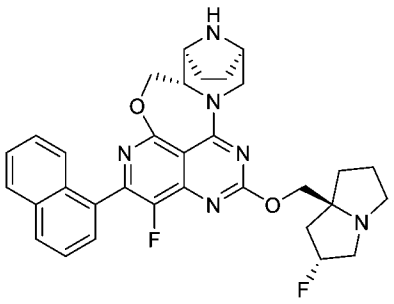
**實例45，化合物45：((3*S*,7a*S*)-7a-((((5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-12-基)氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咔-3-基)甲基甲基(三氟甲基)胺甲酸酯**



45

【0990】 在0℃下將異硫氰酸甲酯(46.8 μL, 684 μmol)及乙腈(3.42 mL)同時添加至三光氣(81.2 mg, 274 μmol)與氟化銀(I) (434 mg, 3.42 mmol)之混合物，並將所得混合物劇烈攪拌且加熱至50℃。在20 h後，將所得混合物冷卻至室溫並過濾。在室溫下將一部分濾液(319 μL)經由注射器添加至**中間物36-3** (10.0 mg, 12.7 μmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(22.2 μL, 127 μmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(3.1 mg, 26 μmol)、與二氯甲烷(0.8 mL)之攪拌混合物。在70 min後，依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將乙腈(0.3 mL)經由注射器添加，並將所得混合物劇烈攪拌且冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加。在90 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物45**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddd, J = 8.9, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 5H), 4.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.01 (m, 7H), 2.42 - 1.68 (m, 12H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 766.3。

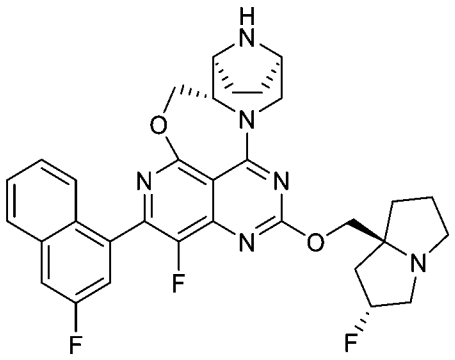
**實例46，化合物46：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2-(萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**46**

【0991】　**化合物46**係以類似於**化合物1**之方式，使用萘-1-基硼酸而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.12 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 5.72 - 5.49 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 14.7, 2.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 - 3.87 (m, 3H), 3.67 - 3.03 (m, 3H), 2.87 - 1.86 (m, 10H)。LCMS: 571.3。

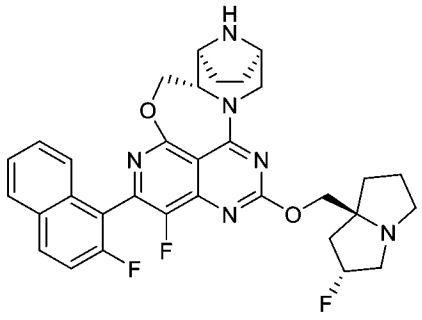
**實例47，化合物47：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(3-氟萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**47**

【0992】 **化合物47**係以類似於**化合物1**之方式，使用2-(3-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(US20200331911)而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.00 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 5.73 - 5.49 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 4.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.86 (m, 3H), 3.66 - 3.09 (m, 3H), 2.81 - 1.94 (m, 10H)。LCMS: 589.2。

**實例48，化合物48：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(2-氟萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

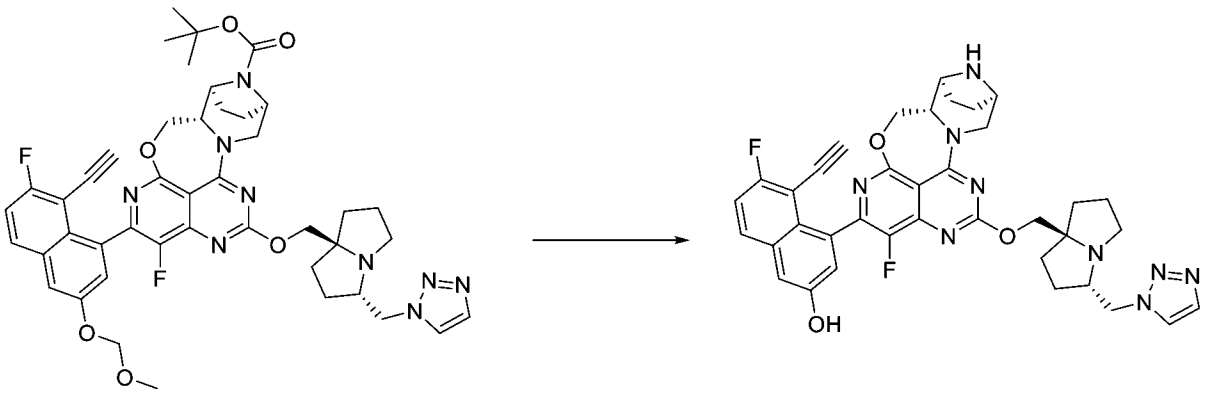


**48**

【0993】 **化合物48**係以類似於**化合物1**之方式，使用(2-氟萘-1-基)硼酸而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H

NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.43 (m, 4H), 5.61 (d, J = 51.5 Hz, 1H), 5.47 - 5.33 (m, 1H), 4.93 - 4.66 (m, 4H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 3.86 (m, 3H), 3.65 - 3.18 (m, 3H), 2.81 - 1.96 (m, 10H)。LCMS: 589.2。

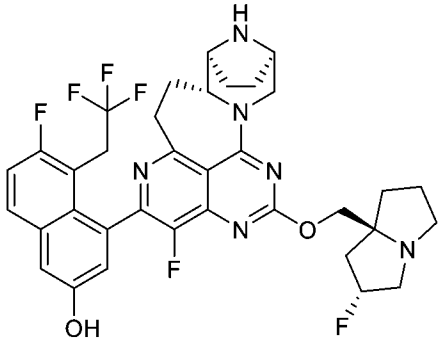
**實例49，化合物49：4-((5aS,6S,9R)-12-(((3S,7aS)-3-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**49-1** **49**

【0994】 **化合物49**係以類似於**化合物13**之方式，使用**中間物49-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.13 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 9.1, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (td, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 10.3, 8.2, 5.3 Hz, 2H), 4.79 - 4.53 (m, 5H), 4.49 (dd, J = 14.8, 5.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 3H), 3.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.04 (m, 12H)。LCMS: 692.3。

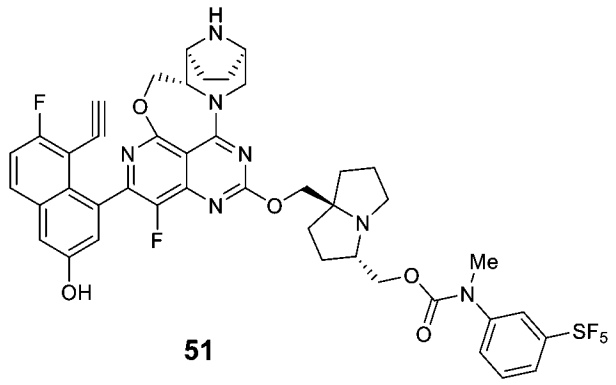
**實例50**，化合物**50**：**6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)萘-2-醇**



**50**

【0995】　化合物**50**係以類似於化合物**14**之方式，使用2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯而非(碘甲基)環丙烷及使用中間物**23-1**而非中間物**17-9**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 5.55 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 53.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.12 (m, 7H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.67 - 1.49 (m, 14H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 685.3。

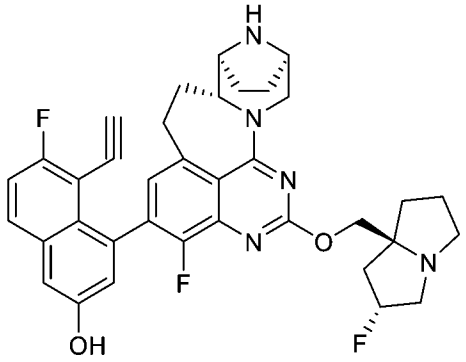
**實例51**，化合物**51**：**((3*S*,7a*S*)-7a-((((5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-12-基)氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咔-3-基)甲基甲基(3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯基)胺甲酸酯**



51

【0996】 在0℃下將三光氣(7.0 mg, 24 μmol)添加至*N*-甲基-3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯胺（根據例如CN111454186製備）(22.4 mg, 96.1 μmol)、吡啶(7.7 μL, 96 μmol)、與二氯甲烷(0.8 mL)之攪拌混合物，並將所得混合物溫熱至室溫。在117 min後，依序添加**中間物36-3** (10.0 mg, 12.7 μmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(3.1 mg, 26 μmol)、及*N*,*N*-二異丙基乙胺(22.2 μL, 127 μmol)。在127 min後，將所得混合物加熱至70℃。在108 min後，將所得混合物在微波反應器中加熱至120℃。在30 min後，將所得混合物冷卻至室溫。在17 min後，將所得混合物在微波反應器中加熱至120℃。在135 min後，將所得混合物冷卻至室溫。在13 h後，依序添加二乙醚(40 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用水(30 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將乙腈(0.3 mL)經由注射器添加，並將所得混合物劇烈攪拌且冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）經由注射器添加。在90 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物51**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 3H), 4.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.98 - 2.70 (m, 10H), 2.46 - 1.49 (m, 12H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 900.3。

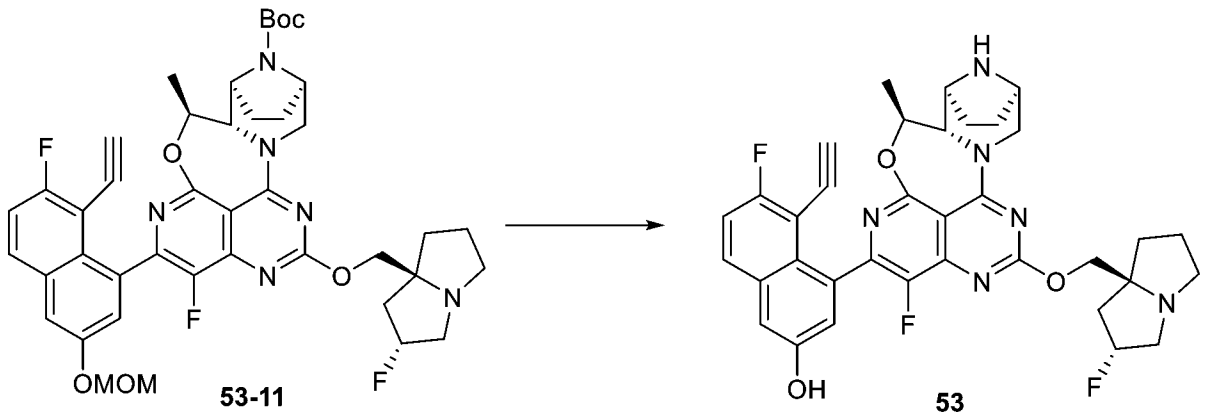
**實例52，化合物52：5-乙炔基-6-氟-4-((1*S*,4*R*,14a*R*)-10-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-11-基)萘-2-醇**



**52**

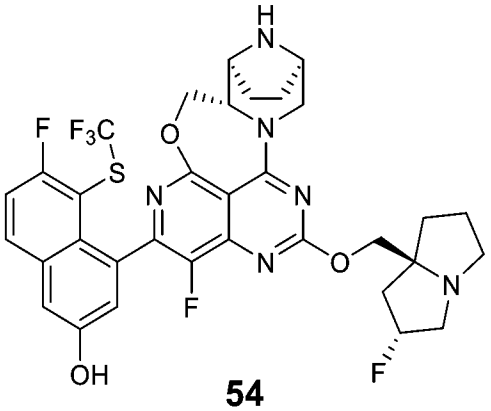
【0997】　化合物**52**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**52-7**而非中間物**2-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.84 (ddd, J = 8.8, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.56 - 5.23 (m, 2H), 4.45 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.61 - 3.08 (m, 7H), 2.51 - 1.64 (m, 14H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 626.3。

**實例53，化合物53：5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



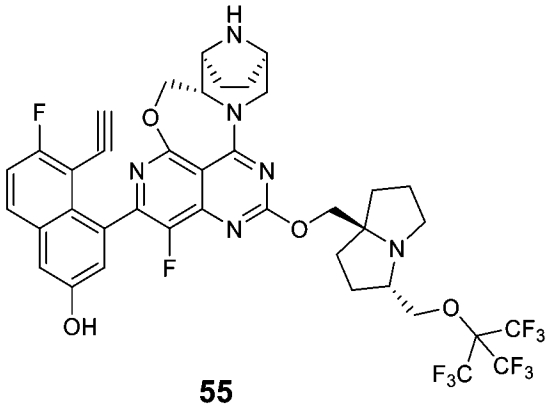

【0998】　化合物**53**係以類似於化合物**13**之方式，使用中間物**53-11**而非中間物**13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 5.70 - 5.49 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 3H), 4.42 (dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.28 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.13 - 3.85 (m, 3H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.82 - 2.04 (m, 7H), 1.72 - 1.57 (m, 3H)。**LCMS: 642.9**。

**實例54，化合物54：6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-((三氟甲基)硫基)萘-2-醇**

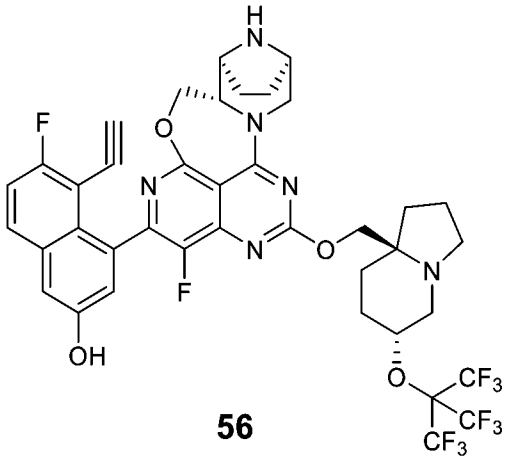


【0999】　化合物**54**係以類似於化合物**1**之方式，使用中間物**54-3**而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.09 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 26.6, 13.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 3.81 - 3.10 (m, 7H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.46 - 1.58 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 705.2。

**實例55及實例56：**化合物**55**（**5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**）及化合物**56**（**5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*R*,8a*S*)-6-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)六氫吲哄-8a(1*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**）



**55**



**56**

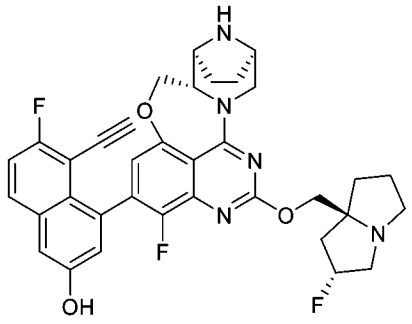
【1000】 在0℃下將三甲基膦溶液（1.0 M於四氫呋喃中，63.7 µL，64 µmol）經由注射器添加至**中間物36-3** (10.0 mg, 12.7 µmol)、二-三級丁基(*E*)-二氮烯-1,2-二羧酸酯(14.8 mg, 63.7 µmol)、1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-醇(14.2 µL, 102 µmol)、與2-甲基四氫呋喃(0.8 mL)之攪拌混合物，並將所得混合物溫熱至室溫。在60 min後，將所得混合物加熱至90℃。在75 min後，將所得混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將乙腈(0.3 mL)經由注射器添加，並將所得混合物劇烈攪拌且冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 µL，2.0 mmol）經由注射器添加。在90 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物55**及**化合物56**。

【1001】 **化合物55**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.85 (ddd, J = 9.0, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 5H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71 - 2.75 (m, 6H), 2.32 - 1.28 (m, 12H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 859.2。

【1002】 **化合物56**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.85 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 3H), 4.38 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, J = 7.1 Hz,

1H), 3.77 (s, 1H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.17 (m, 4H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.25 - 1.15 (m, 12H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 859.2。

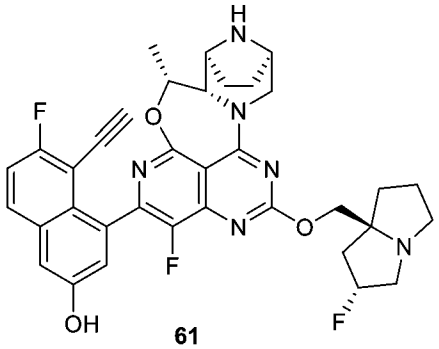
**實例57，化合物57：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-6,9-環亞胺氮呼并[2',1':3,4][1,4]噁氮呼并[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)萘-2-醇**



**57**

【1003】　化合物**57**係以類似於化合物**52**之方式，使用中間物**57-2**而非中間物**52-6**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.34 (d, J = 53.9 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.80 - 2.73 (m, 8H), 2.46 - 1.31 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 628.2。

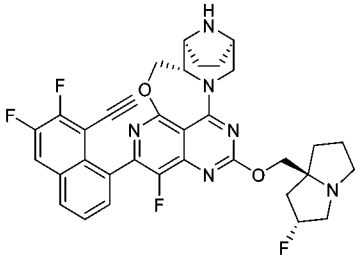
**實例61，化合物61：5-乙炔基-6-氟-4-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



61

【1004】　化合物**61**係以類似於**53**之方式，使用中間物**61-2**而非中間物**53-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.41 - 7.14 (m, 3H), 5.60 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.78 - 4.62 (m, 3H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 3H), 3.71 - 3.45 (m, 2H), 2.82 - 1.87 (m, 12H), 1.70 - 1.60 (m, 3H)。LCMS: 643.1。

**實例62，化合物62：(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-6,7-二氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

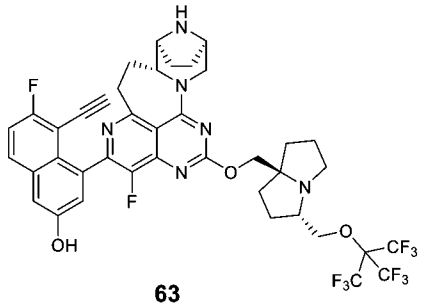


62

【1005】　**化合物62**係以類似於**化合物30**之方式，使用中間物**62-2**而非中間物**30-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.97 (ddd, J = 10.9, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 5.34 (d, J = 53.8 Hz, 1H),

5.08 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.12 (m, 7H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.45 - 1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 631.2。

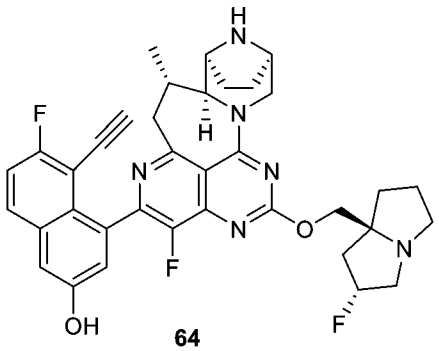
**實例63，化合物63：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**63**

【1006】　化合物**63**係以類似於化合物**13**之方式，使用中間物**63-7**而非中間物**13-9**及使用中間物**63-4**而非中間物**13-14**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 5.66 - 5.45 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.90 - 2.92 (m, 7H), 2.50 - 1.69 (m, 16H), 1.97 (s, 6H)。LCMS: 857.3。

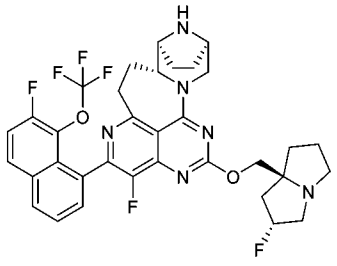
**實例64，化合物64：5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



64

【1007】 化合物**64**係以類似於化合物**63**之方式，使用中間物**64-4**而非中間物**63-7**及使用((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲醇而非中間物**63-4**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.46 - 7.13 (m, 3H), 5.61 (d, $J$ = 51.5 Hz, 1H), 5.19 (d, $J$ = 14.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.64 (m, 2H), 4.46 - 3.40 (m, 8H), 3.28 - 2.10 (m, 11H), 1.38 - 1.19 (m, 3H)。LCMS: 640.9。

**實例65，化合物65：(5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

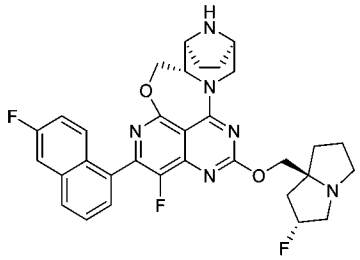


65

【1008】 化合物**65**係以類似於化合物**23**之方式，使用中間物**65-1**而非((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基

矽烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.3, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 - 2.97 (m, 5H), 2.48 - 1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 530.2。

**實例66，化合物66：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(6-氟萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

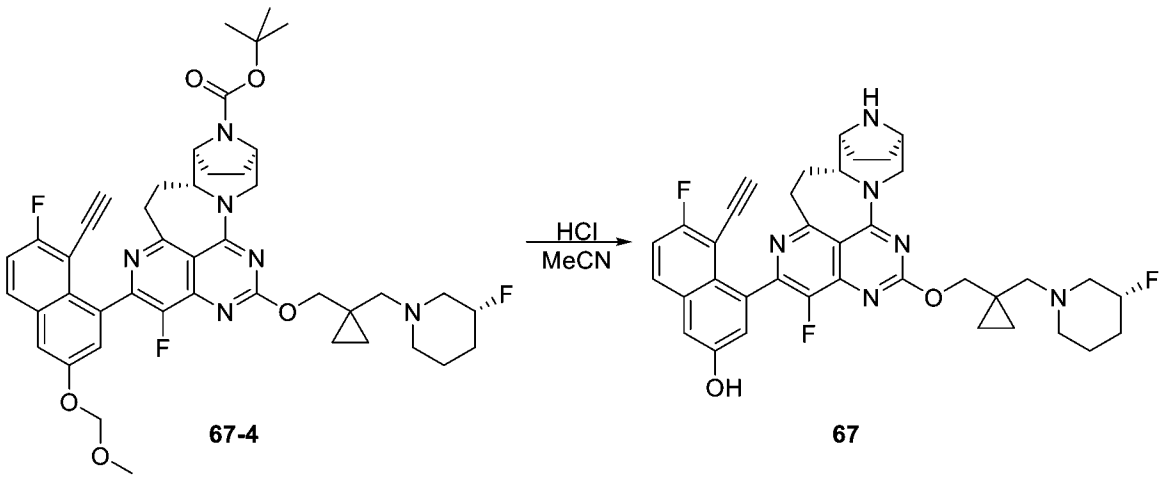


**66**

【1009】　化合物**66**係以類似於化合物**1**之方式，使用2-(6-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.3, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H),

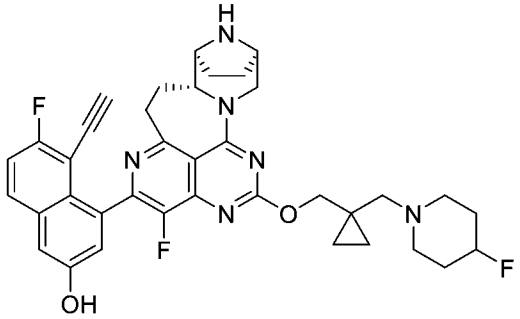
3.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 - 2.97 (m, 5H), 2.48 - 1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 589.2。

**實例67，化合物67：7-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((3R)-3-氟環己基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【1010】 化合物**67**係以類似於化合物**35**之方式，使用中間物**67-4**而非中間物**35-4**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, J = 9.2, 5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 44.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 34.3, 11.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.18 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 4H), 3.17 - 2.92 (m, 2H), 2.46 (q, J = 11.3, 7.9 Hz, 2H), 2.35 - 1.62 (m, 8H), 1.17 - 0.65 (m, 4H)。LCMS: 655.4。

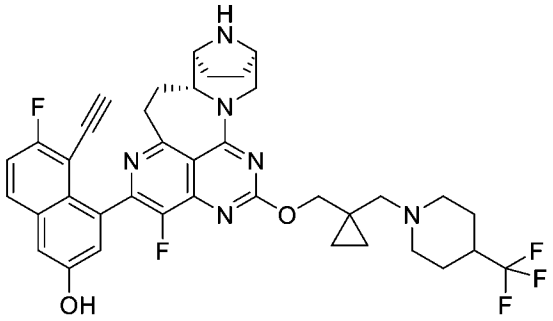
**實例68，化合物68：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-氟哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



68

【1011】 化合物**68**係以類似於化合物**67**之方式，使用4-氟哌啶而非(*R*)-3-氟哌啶合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.7, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 15.9, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 15.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 2H), 4.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 (q, J = 21.2, 15.6 Hz, 2H), 3.51 (td, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 3.44 - 3.02 (m, 6H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 1.94 (m, 8H), 1.08 - 0.76 (m, 4H)。LCMS: 655.4。

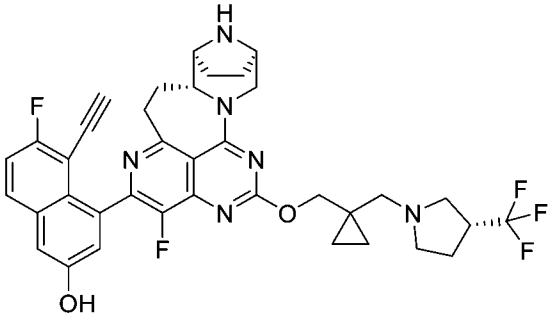
**實例69，化合物69：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**69**

【1012】　化合物**69**係以類似於化合物**67**之方式，使用4-(三氟甲基)哌啶而非(*R*)-3-氟哌啶合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 16.4, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 16.0, 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 4.49 (s, 1H),4.38 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.31 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 6H), 0.99 (s, 2H), 0.88 (s, 2H)。LCMS: 705.4。

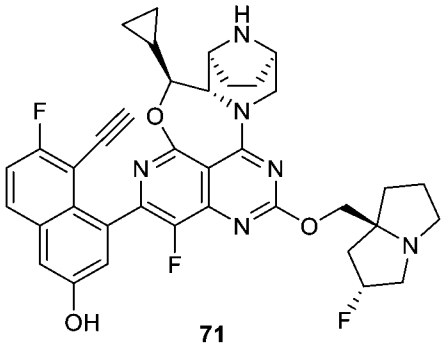
**實例70，化合物70：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**70**

【1013】　化合物**70**係以類似於化合物**67**之方式，使用(*R*)-3-(三氟甲基)吡咯啶而非(*R*)-3-氟哌啶合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, J = 9.2, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 15.4, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 17.8, 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 0.5H), 4.48 (s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1.5H), 4.30 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.57 - 3.32 (m, 12H), 2.56 - 2.32 (m, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 4H), 1.08 - 0.80 (m, 4H)。LCMS: 691.4。

**實例71，化合物71：4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-環丙基-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**

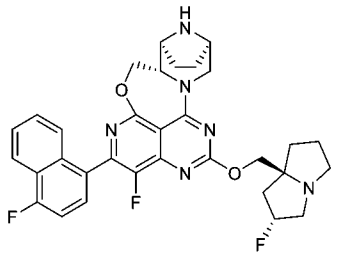



**71**

【1014】　化合物**71**係以類似於化合物**53**之方式，使用中間物**71-1**而非中間物**53-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (dt, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 43.7, 2.5 Hz, 1H), 5.68 - 5.47 (m, 2H), 4.85 - 4.59 (m, 5H), 4.37 (s, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 4H), 3.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.51 - 2.03 (m,

4H), 1.31 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 0.85 (dtt, J = 13.3, 8.6, 4.7 Hz, 2H), 0.60 (ddt, J = 26.0, 8.9, 4.2 Hz, 2H)。LCMS: 668.9。

**實例72，化合物72：(5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(4-氟萘-1-基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

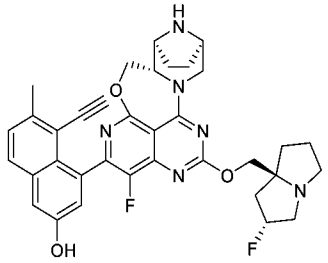


**72**

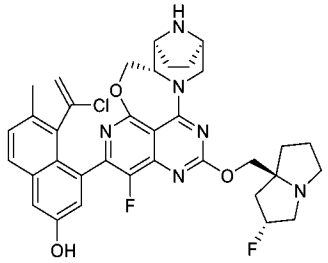
【1015】　化合物**72**係以類似於化合物**1**之方式，使用2 (4-氟萘-1-基)硼酸而非2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.35 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.4, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.13 (m, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.47 - 1.74 (m, 10H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 589.2。

**實例73及74：5-乙炔基-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-6-甲基萘-2-醇（化合物73）及5-(1-氯乙烯基)-4-**

**((5a*S*,6*R*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-6-甲基萘-2-醇（化合物74）**



**73**

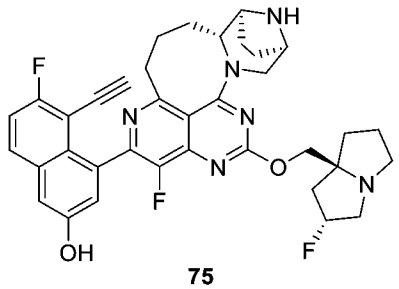


**74**

【1016】　化合物**73**及化合物**74**係以類似於化合物**4**之方式，使用中間物**73-2**而非((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。化合物**73**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.12 (m, 5H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.56 - 1.67 (m, 13H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 625.1。化合物**74**：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 5.25 - 4.77 (m, 3H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.28 -

4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.80 - 2.95 (m, 7H), 2.48 - 1.65 (m, 13H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 661.2。

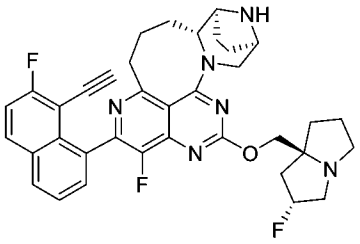
**實例75，化合物75：5-乙炔基-6-氟-4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-2-基)萘-2-醇**




75

【1017】 化合物**75**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物75-11**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 (ddd, *J* = 8.9, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.24 (m, 3H), 5.61 (d, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.49 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.63 (m, 4H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 1.69 (m, 15H)。LCMS: 641.0。

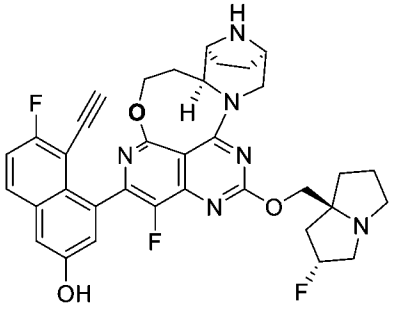
**實例76，化合物76：(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



76

【1018】 在室溫下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，91.7 μL，0.367 mmol）經由注射器添加至**中間物76-2** (18.0 mg, 24.9 μmol)於乙腈(0.3 mL)中之劇烈攪拌溶液。在75 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出化合物**76**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.01 (m, 2H), 7.67 (q, *J* = 10.0, 8.5 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.35 (m, 1H), 3.16 - 1.62 (m, 15H)。LCMS: 625.0。

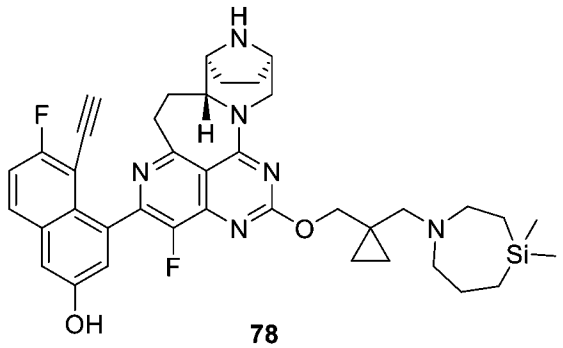
**實例77，化合物77：5-乙炔基-6-氟-4-((6aS,7S,10R)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇**



77

【1019】 化合物**77**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**77-7**而非**中間物2-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.88 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.07 (m, 3H), 5.77 - 5.50 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.43 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 3.81 (m, 3H), 3.70 - 3.36 (m, 3H), 2.84 - 2.27 (m, 8H), 2.30 - 1.73 (m, 5H)。LCMS: 643.3。

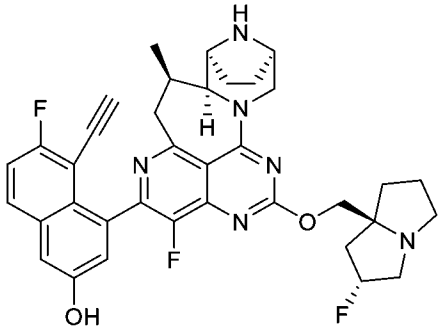
**實例78，化合物78：4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**




**78**

【1020】 將乙腈(2 mL)經由注射器添加至中間物**78-2**，並將所得混合物冷卻至0℃。將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，184 μL，740 μmol）經由注射器添加。在75 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出**化合物78**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.97 - 7.79 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.11 (m, 1H), 5.81 - 5.60 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.45 - 4.10 (m, 4H), 3.96 - 2.95 (m, 8H), 2.60 - 2.36 (m, 2H), 2.19 - 1.85 (m, 7H), 1.23 - 0.79 (m, 9H), 0.20 - 0.09 (m, 3H), 0.08 - -0.08 (m, 3H)。LCMS: 695.1。

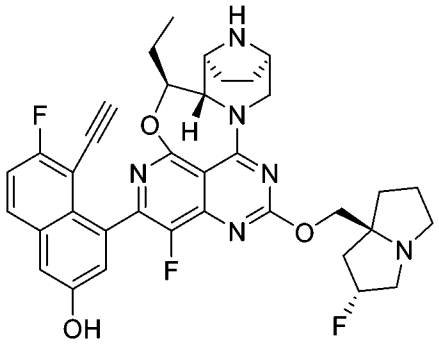
**實例79，化合物79：5-乙炔基-6-氟-4-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**79**

【1021】 化合物**79**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物79-4**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.46 - 7.09 (m, 3H), 5.74 - 5.45 (m, 2H), 4.81 - 4.66 (m, 1H), 4.33 (d, $J$ = 26.7 Hz, 3H), 4.07 - 3.74 (m, 5H), 3.55 - 3.41 (m, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 3.25 - 2.14 (m, 10H), 2.04 (s, $J$ = 8.8 Hz, 3H)。LCMS: 640.9 $[M+H]^+$

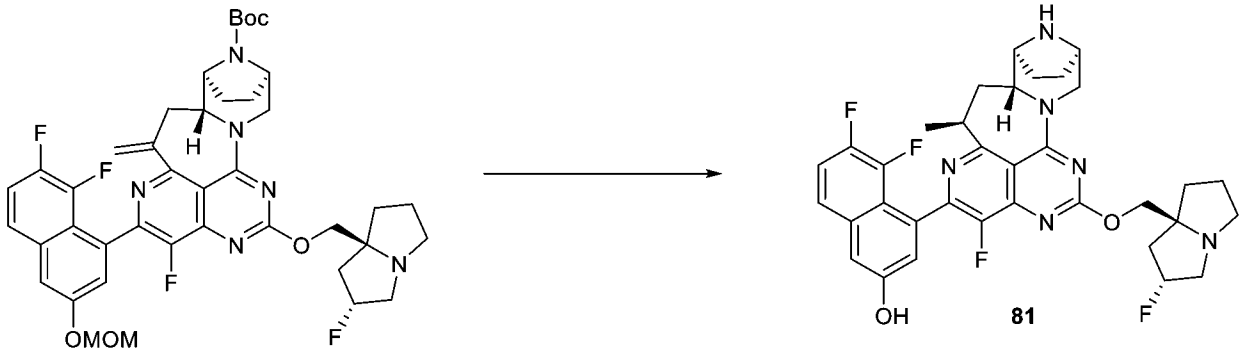
**實例80，化合物80：4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**80**

【1022】　化合物**80**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物80-10**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.86 (ddd, *J* = 8.9, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 38.4, 2.5 Hz, 1H), 5.72 - 5.47 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 4.14 - 3.80 (m, 3H), 3.73 - 3.34 (m, 3H), 2.98 - 1.72 (m, 13H), 1.18 (td, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 3H)。LCMS: 657.0。

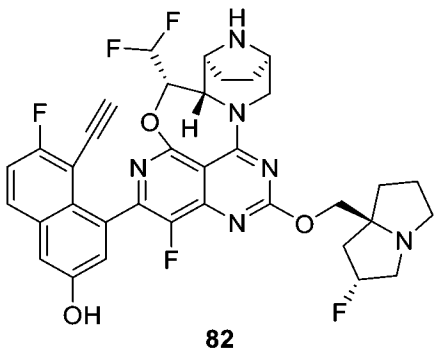
**實例81，化合物81：5,6-二氟-4-((4S,5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**81-3**　　**81**

【1023】 **將中間物81-3** (2.5 mg, 0.003 mmol)於1 ml之乙醇及3 ml之乙酸乙酯中在氬氣氣氛下噴氣。添加鈀碳(10 wt %) (0.5 mg)，且將混合物在氫氣氣氛（1 atm，氣球）下噴氣。將混合物劇烈攪拌一小時，接著在氬氣氣氛下噴氣。將其通過Celite®墊過濾。將Celite®用無水乙醇洗滌並將濾液濃縮至乾。依序添加二氯甲烷(0.5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)，並將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出化合物**81**（甲基化立構中心係任意指派）：：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.43 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 2H), 4.49 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.93 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 6H), 2.14 (d, J = 43.0 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS: 635.3。

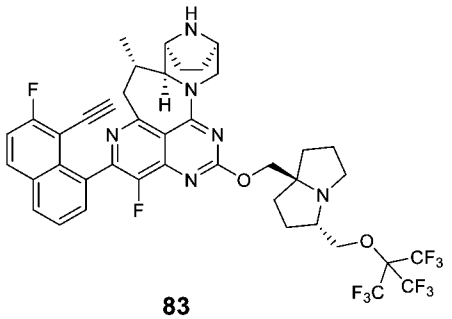
**實例82，化合物82：4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**82**

【1024】 化合物**82**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物82-11**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, *J* = 8.8, 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 58.4, 2.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.28 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 3H), 3.70 (dd, *J* = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.85 - 1.85 (m, 11H)。LCMS: 678.9。

**實例83，化合物83：(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**

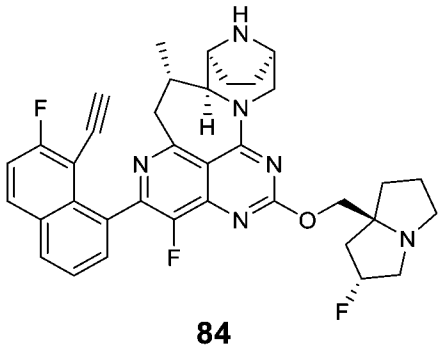


**83**

【1025】 化合物**83**係以類似於化合物**63**之方式，使用中間物**84-3**而非中間物**63-7**及使用((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 3H),

3.57 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.45 - 2.67 (m, 6H), 2.32 - 1.27 (m, 15H), 1.96 (s, 6H), 1.27 - 1.12 (m, 3H)。LCMS: 855.3。

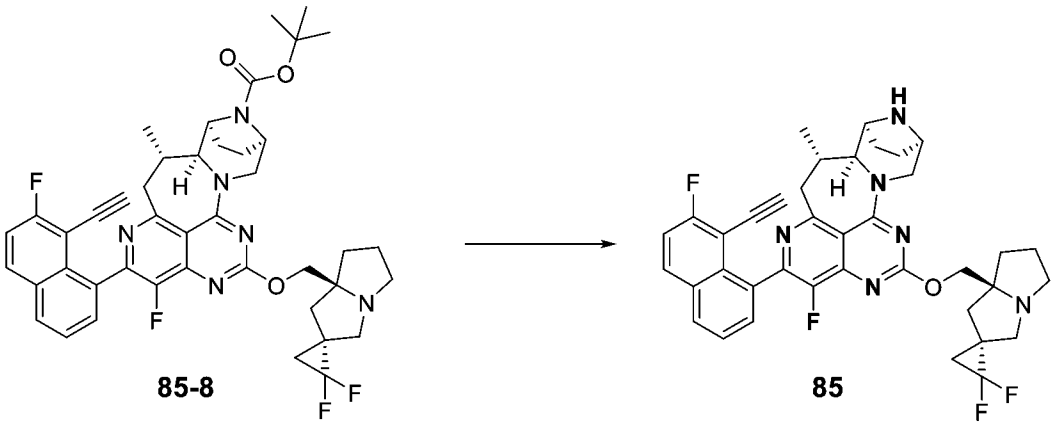
**實例84，化合物84：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**84**

【1026】　化合物**84**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物84-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 51.8, 3.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 14.8, 2.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 20.5, 15.2 Hz, 2H), 4.13 - 3.83 (m, 4H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 1.92 (m, 14H), 1.36 - 1.18 (m, 3H)。LCMS: 625.0 $[M+H]^+$

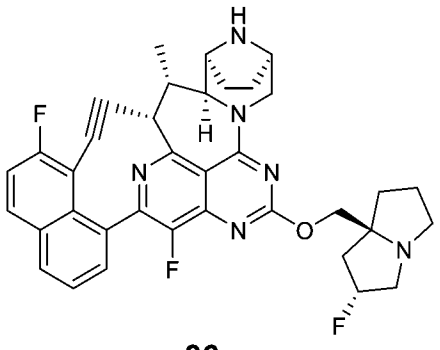
**實例85，化合物85：(5S,5aS,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



85-8　　85

【1027】　化合物**85**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**85-8**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H), 4.78 (qd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (dt, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 3H), 3.24 (dt, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 1.98 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 2H)。LCMS: 669.4。

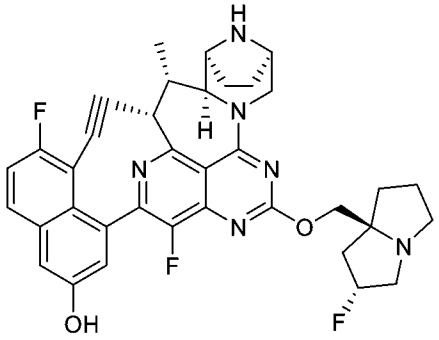
**實例86，化合物86：(4R,5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



86

【1028】　化合物**86**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物86-12**而非中間物**76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (ddd, *J* = 8.5, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 7.74 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 4.10 - 3.82 (m, 4H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.01 - 1.91 (m, 10H), 1.42 - 1.30 (m, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 3H)。LCMS: 639.0 $[M + H]^+$

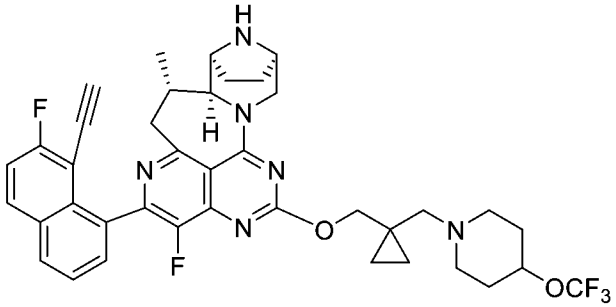
**實例87，化合物87：5-乙炔基-6-氟-4-((4R,5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**87**

【1029】　化合物**87**係以類似於化合物**75**之方式，使用**中間物87-2**而非**中間物75-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 5.63 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 115.2, 13.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.15 - 3.43 (m, 5H), 3.28 - 2.15 (m, 14H), 1.44 - 1.37 (m, 3H), 1.11 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 3H)。LCMS: 639.0 $[M + H]^+$。

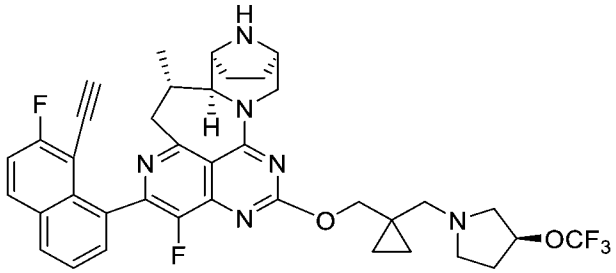
**實例88，化合物88：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**88**

【1030】 化合物**88**係以類似於化合物**67**之方式，使用中間物**84-3**而非中間物**63-7**及使用4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽而非(*R*)-3-氟哌啶合成。1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.16 (ddd, J = 9.1, 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 44.2, 13.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 46.1, 10.2 Hz, 4H), 3.57 - 3.38 (m, 3H), 3.26 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.11 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 25.6, 13.6 Hz, 1H), 2.50 - 1.90 (m, 9H), 1.27 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 38.5 Hz, 4H)。LCMS: 719.4。

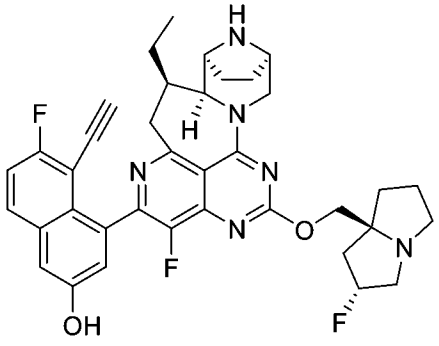
**實例89，化合物89：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((S)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



89

【1031】 化合物**89**係以類似於化合物**67**之方式，使用中間物**84-3**而非中間物**63-7**及使用(*S*)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶鹽酸鹽而非(*R*)-3-氟哌啶合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 4.62 - 4.19 (m, 5H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.53 (m, 3H), 3.42 (dd, J = 24.9, 11.4 Hz, 4H), 3.10 (dt, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 22.4, 13.5 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.31 - 1.92 (m, 5H), 1.26 (dd, J = 14.7, 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 32.6 Hz, 4H)。LCMS: 705.3。

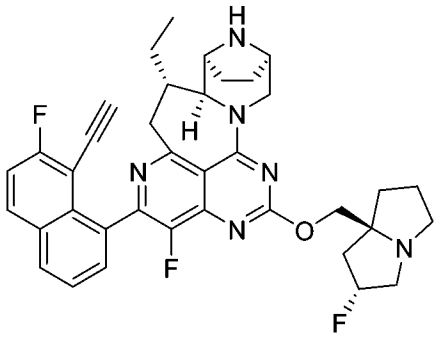
**實例90，化合物90：4-((5R,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



90

【1032】　化合物**90**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物90-10**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, *J* = 8.9, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 53.6, 2.5 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 3H), 4.83 - 4.63 (m, 2H), 4.42 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 3.58 (m, 5H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.90 - 1.40 (m, 13H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.72 (m, 1H)。LCMS: 655.0。

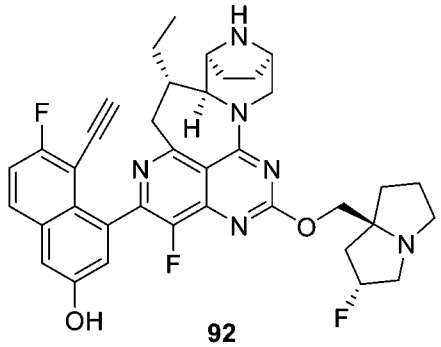
**實例91，化合物91：(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**91**

【1033】　化合物**91**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物91-3**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.26 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.77 (dd, *J* = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 1.24 (m, 12H), 1.21 - 1.08 (m, 3H)。LCMS: 638.9。

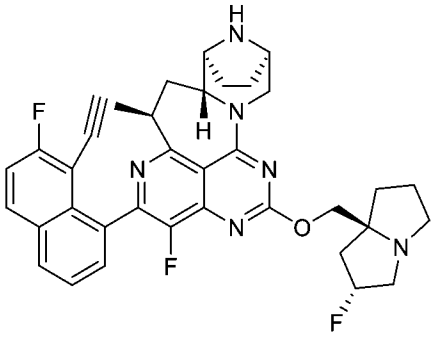
**實例92**，化合物**92**：**4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**92**

【1034】　化合物**92**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物92-4**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 39.3, 2.6 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 - 3.76 (m, 5H), 3.71 - 3.38 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 21.8, 13.5 Hz, 1H), 2.91 - 1.24 (m, 14H), 1.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 654.8。

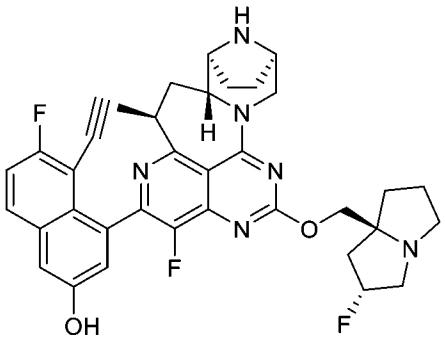
**實例93**，化合物**93**：**(4S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**93**

【1035】　化合物**93**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物93-8**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.16 (dd, $J$ = 8.8, 6.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 5.59 (d, $J$ = 51.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.49 (dd, $J$ = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17 - 3.44 (m, 9H), 2.79 - 2.03 (m, 10H), 1.56 - 1.39 (m, 3H)。LCMS: 625.0 [M + H]$^+$

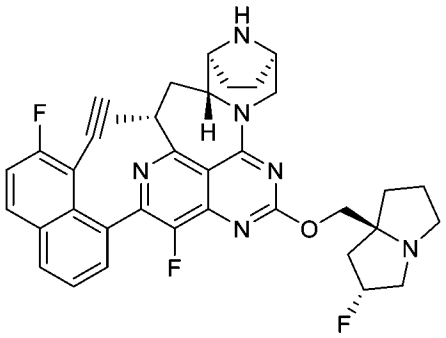
**實例94，化合物94：5-乙炔基-6-氟-4-((4S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**94**

【1036】 化合物**94**係以類似於化合物**75**之方式，使用**中間物94-2**而非**中間物75-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.79 (dd, $J$ = 14.7, 3.0 Hz, 1H), 5.59 (d, $J$ = 51.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17 - 3.43 (m, 9H), 2.78 - 1.98 (m, 15H), 1.52 - 1.40 (m, 3H)。LCMS: 641.0 $[M + H]^+$

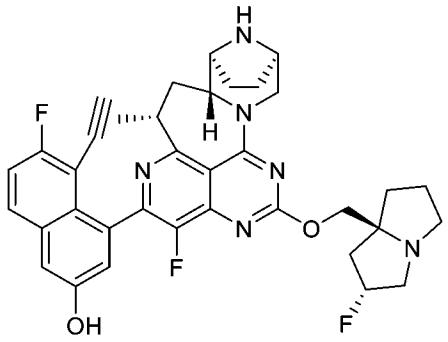
**實例95，化合物95：(4R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**95**

【1037】 化合物**95**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物95-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.14 (dd, $J$ = 8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.67 (t, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (td, $J$ = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 5.59 (d, $J$ = 52.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.48 (dd, $J$ = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.18 - 3.84 (m, 5H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 2.80 - 1.87 (m, 12H), 1.51 (t, $J$ = 6.8 Hz, 3H)。LCMS: 625.0 $[M + H]^+$

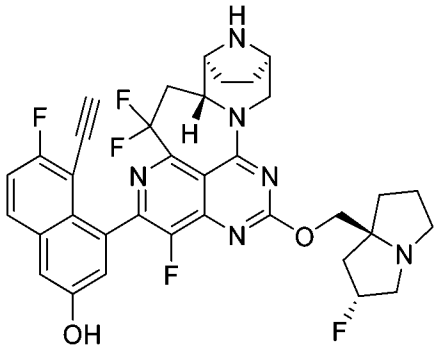
**實例96，化合物96：5-乙炔基-6-氟-4-((4R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**96**

【1038】　化合物**96**係以類似於化合物**75**之方式，使用**中間物96-2**而非**中間物75-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 5.59 (d, $J$ = 51.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.48 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.19 - 3.83 (m, 5H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.79 - 1.86 (m, 15H), 1.52 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)。LCMS: 641.0 $[M + H]^+$

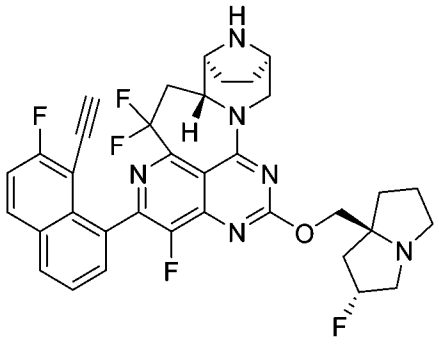
**實例97，化合物97：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1,4,4-三氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**97**

【1039】　化合物**97**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物97-7**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.95 - 7.81 (m, 0H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 33.6, 2.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 32.8, 17.5 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 4H), 3.69 - 3.37 (m, 3H), 3.16 - 2.83 (m, 3H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (dt, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 3H), 2.22 (d, *J* = 14.8 Hz, 5H)。LCMS: 662.8。

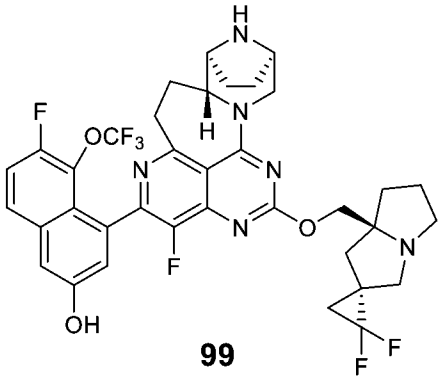
**實例98，化合物98：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4,4-三氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**98**

【1040】 化合物**98**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物98-2**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.79 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.45 (m, 2H), 4.81 - 4.63 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11 - 3.83 (m, 3H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.19 - 2.02 (m, 14H)。LCMS: 646.8。

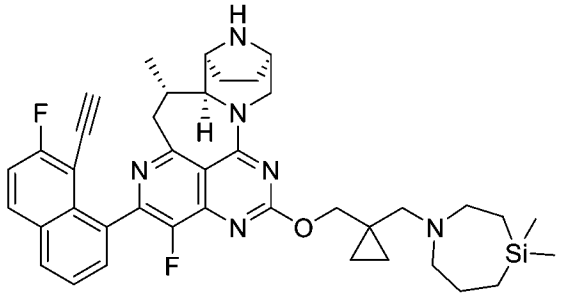
**實例99，化合物99：4-((5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-6-氟-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**



**99**

【1041】 化合物**99**係以類似於化合物**75**之方式，使用**中間物99-4**而非**中間物75-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.97 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.21 (m, 3H), 5.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.45 (m, 4H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.80 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H)。LCMS: 731.0 $[M + H]^+$。

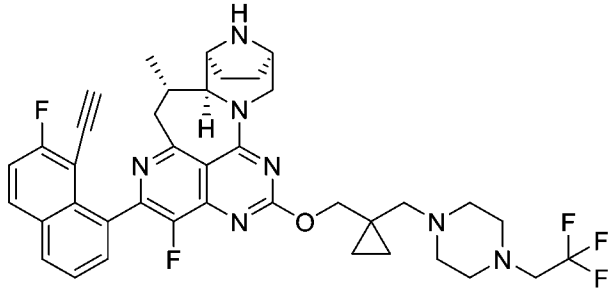
**實例100，化合物100：(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((4,4-二甲基-1,4-氮矽啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**100**

【1042】　化合物**100**係以類似於化合物**78**之方式合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.26 - 8.11 (m, 2H), 7.77 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 5.14 (dd, $J$ = 14.4, 2.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.27 (m, 4H), 3.93 - 2.72 (m, 9H), 2.32 - 1.83 (m, 7H), 1.52 - 0.78 (m, 13H), 0.22 - -0.03 (m, 6H)。LCMS: 693.1。

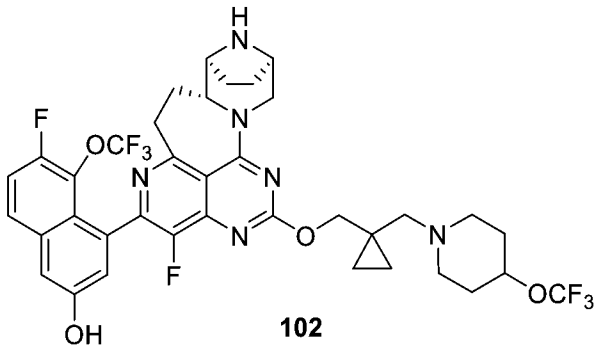
**實例101，化合物101：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**101**

【1043】 化合物**101**係以類似於化合物**100**之方式，使用1-(2,2,2-三氟乙基)哌啉而非4,4-二甲基-1,4-氮矽啉合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.39 (m, 1H), 5.13 (d, $J$ = 14.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.24 (m, 4H), 3.96 - 3.72 (m, 3H), 3.58 - 2.66 (m, 12H), 2.35 - 1.90 (m, 6H), 1.42 - 0.78 (m, 8H)。LCMS: 718.2。

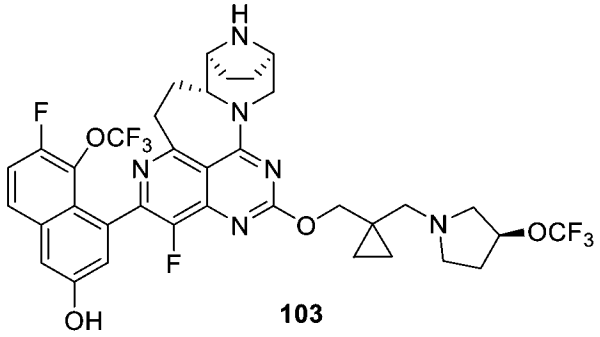
**實例102，化合物102：6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**




**102**

【1044】 化合物**102**係以類似於化合物**106**之方式，使用中間物**102-1**而非中間物**106-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, $J$ = 9.3, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (td, $J$ = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (dd, $J$ = 29.8, 14.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.26 (m, 5H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 3.68 (m, 3H), 3.57 - 3.33 (m, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.58 - 1.99 (m, 9H), 1.94 - 1.74 (m, 1H), 1.01 (s, 2H), 0.89 (s, 2H)。LCMS: 781.3。

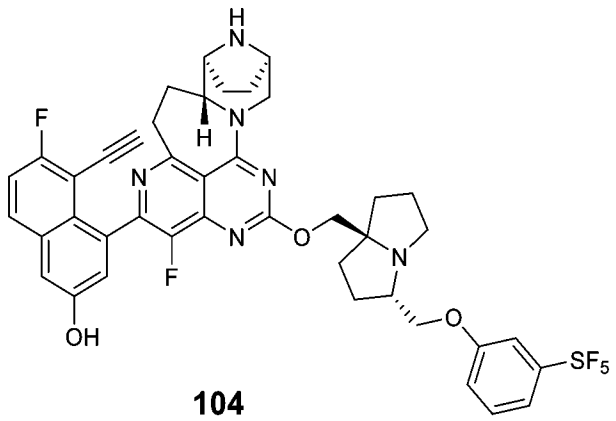
**實例103，化合物103：6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((S)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-(三氟甲氧基)萘-2-醇**



103

【1045】 化合物**103**係以類似於化合物**102**之方式，使用中間物**103-1**而非中間物**102-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, *J* = 8.7, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (ddd, *J* = 25.1, 14.7, 3.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 4H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.65 - 3.32 (m, 7H), 2.73 - 2.24 (m, 3H), 2.17 - 1.75 (m, 4H), 1.05 - 0.83 (m, 4H)。LCMS: 767.3。

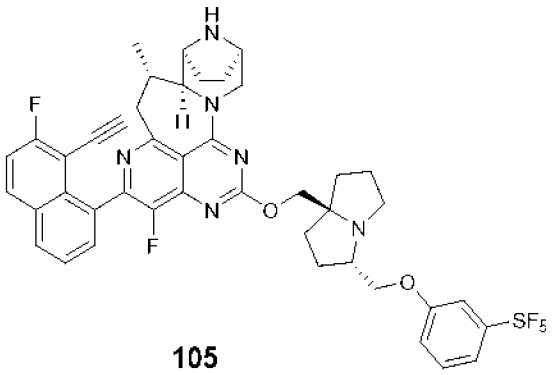
**實例104，化合物104：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-((3-(五氟-λ6-硫烷基)苯氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**104**

【1046】　化合物**104**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**104-2**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.89 (td, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.59 - 4.29 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.69 - 3.06 (m, 6H), 2.61 - 0.36 (m, 16H)。LCMS: 840.8。

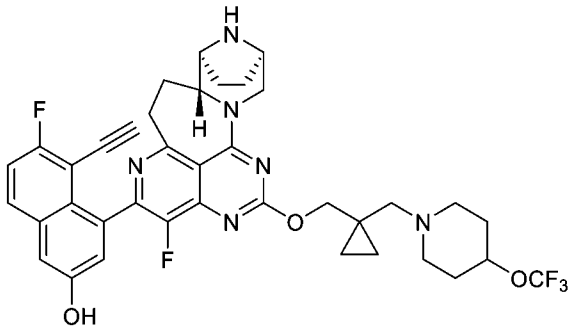
**實例105，化合物105：(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((3*S*,7a*S*)-3-((3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**105**

【1047】　化合物**105**係以類似於化合物**83**之方式，使用中間物**104-2**而非中間物**63-4**及使用0.1%三氟乙酸於乙腈/水中而非0.1%乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.76 - 7.18 (m, 7H), 5.21 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 6H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.66 - 1.87 (m, 20H), 1.42 - 1.16 (m, 3H)。LCMS: 838.9。

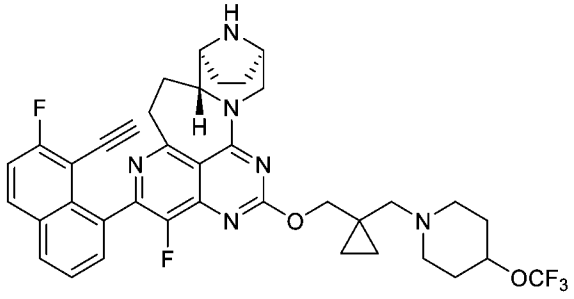
**實例106，化合物106：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**106**

【1048】　化合物**106**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**106-2**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, *J* = 9.0, 5.7, 3.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 16.0, 2.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.55 (m, 1H), 5.06 - 4.24 (m, 5H), 4.15 (s, 1H), 4.08 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.04 (m, 6H), 2.59 - 1.91 (m, 12H), 1.10 - 0.83 (m, 4H)。LCMS: 721.0。

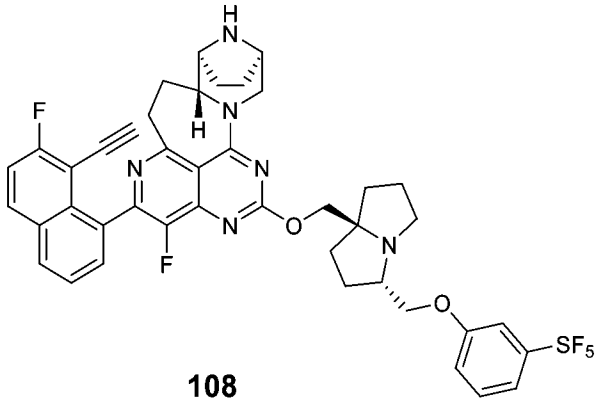
**實例107，化合物107：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**107**

【1049】　化合物**107**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**106-2**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 5.78 - 5.57 (m, 1H), 4.94 - 4.27 (m, 5H), 4.15 (s, 1H), 4.08 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.06 (m, 6H), 2.60 - 1.26 (m, 12H), 1.11 - 0.81 (m, 4H)。LCMS: 705.0。

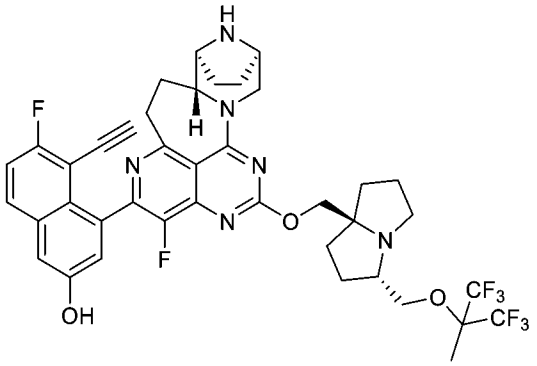
**實例108，化合物108：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-((3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



108

【1050】 化合物**108**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**104-2**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.33 (m, 4H), 7.27 - 7.10 (m, 1H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 4.99 - 4.65 (m, 2H), 4.58 - 4.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.67 - 3.10 (m, 6H), 2.64 - 1.89 (m, 16H)。LCMS: 824.9。

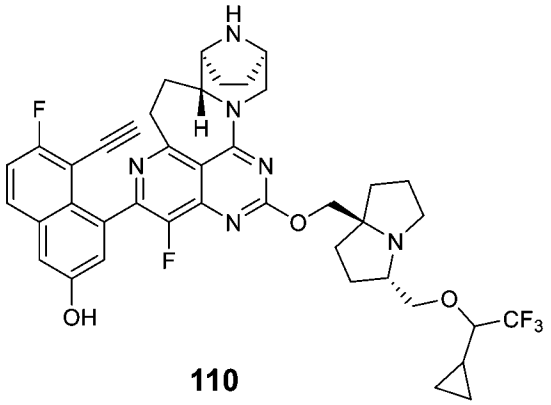
**實例109，化合物109：4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(三級丁氧基甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



109

【1051】　化合物**109**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**109-2**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 14.5, 11.3, 3.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 2H), 4.48 - 4.19 (m, 3H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.65 - 3.18 (m, 5H), 2.59 - 1.94 (m, 16H), 1.83 - 1.68 (m, 3H)。LCMS: 802.9。

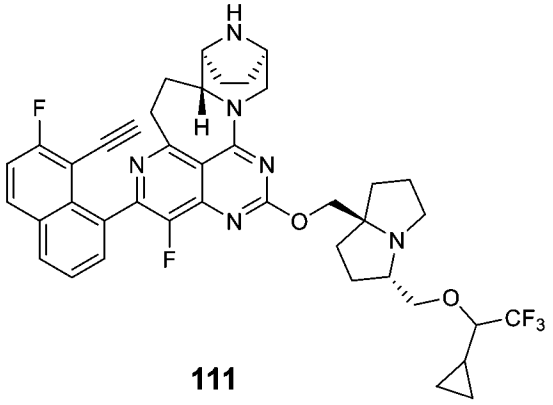
**實例110，化合物110：4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(((3*S*,7a*S*)-3-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**110**

【1052】　化合物**110**係以類似於化合物**109**之方式，使用1-環丙基-2,2,2-三氟-乙醇而非1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基-丙-2-醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 14.2, 10.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 2H), 4.46 - 3.89 (m, 6H), 3.71 - 3.05 (m, 5H), 2.65 - 1.83 (m, 16H), 1.08 - 0.34 (m, 5H)。LCMS: 760.9。

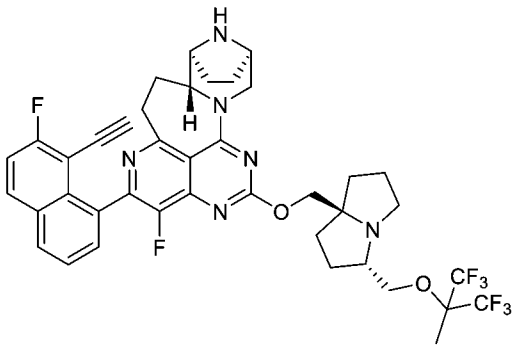
**實例111**，化合物**111**：**(5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(((3*S*,7a*S*)-3-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**111**

【1053】　化合物**111**係以類似於化合物**110**之方式，使用中間物**113-1**而非中間物**122-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 4.47 - 3.90 (m, 6H), 3.72 - 3.13 (m, 5H), 2.65 - 1.88 (m, 16iH), 1.08 - 0.32 (m, 5H)。LCMS: 744.9。

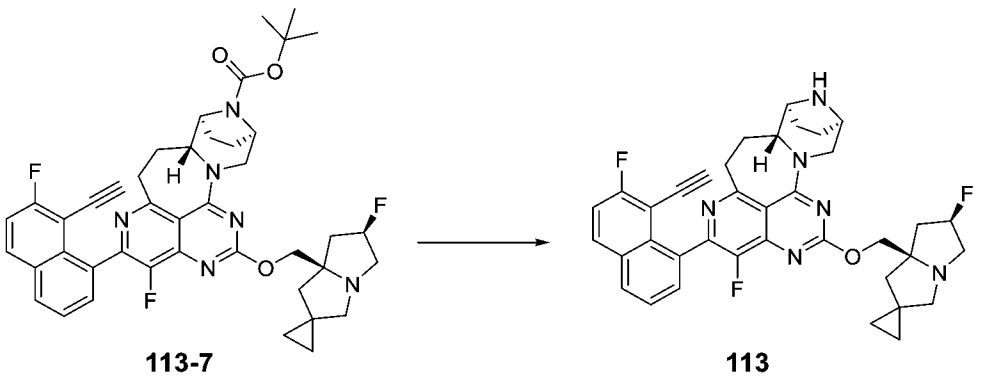
**實例112**，化合物**112**：**(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**112**

【1054】　化合物**112**係以類似於化合物**109**之方式，使用中間物**113-1**而非中間物**122-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.03 (m, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.48 - 4.06 (m, 5H), 3.67 - 3.24 (m, 5H), 2.62 - 1.93 (m, 16H), 1.82 - 1.66 (m, 3H)。LCMS: 786.9。

**實例113，化合物113：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6'R,7a'R)-6'-氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**

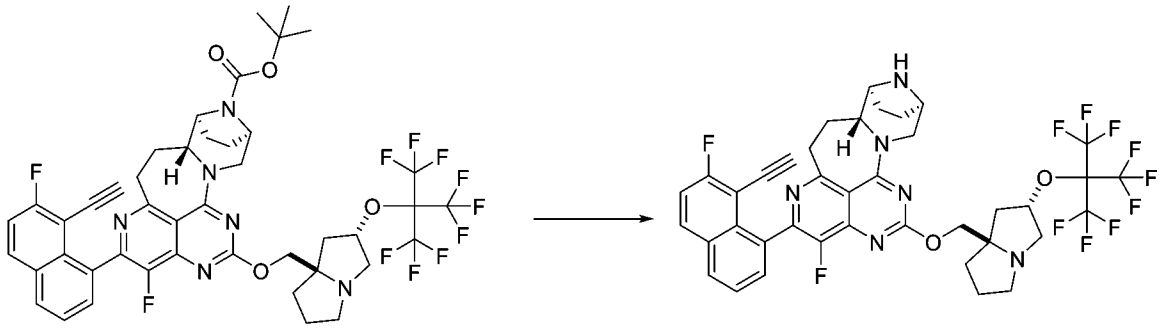


**113-7**　　**113**

【1055】　化合物**113**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**113-7**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (ddd, J = 8.5, 5.7, 2.6

Hz, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 14.6, 11.3, 3.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.35 (m, 5H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.89 - 2.37 (m, 4H), 2.08 (dd, J = 15.2, 7.0 Hz, 4H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.77 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 2H)。LCMS: 637.3。

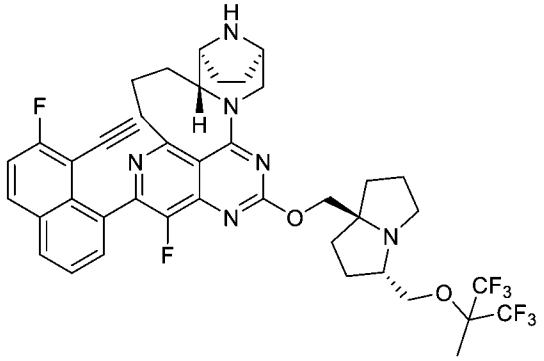
**實例114，化合物114：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**114-2** **114**

【1056】 化合物**114**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**114-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (ddd, J = 8.9, 5.8, 2.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.35 (m, 5H), 2.90 (dt, J = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 2.57 - 1.98 (m, 12H)。LCMS: 827.3。

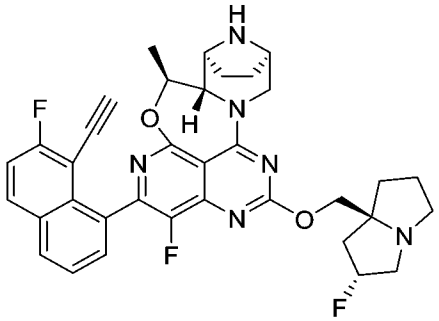
**實例115**，化合物**115**：**(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



**115**

【1057】 化合物**115**係以類似於化合物**109**之方式，使用中間物**115-3**而非中間物**122-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 2H), 4.42 - 3.94 (m, 5H), 3.78 - 2.87 (m, 7H), 2.52 - 1.15 (m, 19H)。LCMS: 800.9。

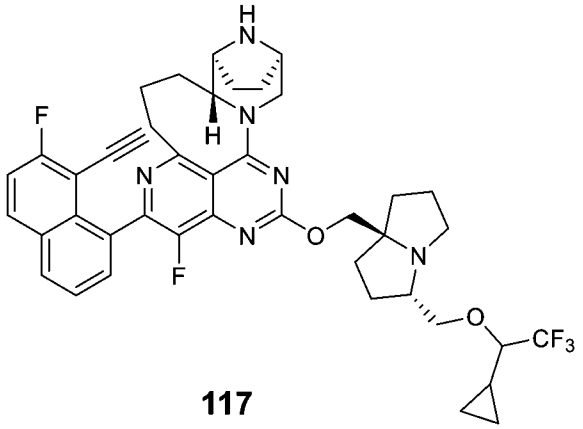
**實例116**，化合物**116**：**(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



116

【1058】 化合物**116**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物116-3**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.47 (m, 2H), 4.79 - 4.62 (m, 3H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 3H), 3.76 - 3.38 (m, 3H), 2.80 - 2.54 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 1.63 (dd, *J* = 6.4, 5.4 Hz, 3H)。LCMS: 627.0。

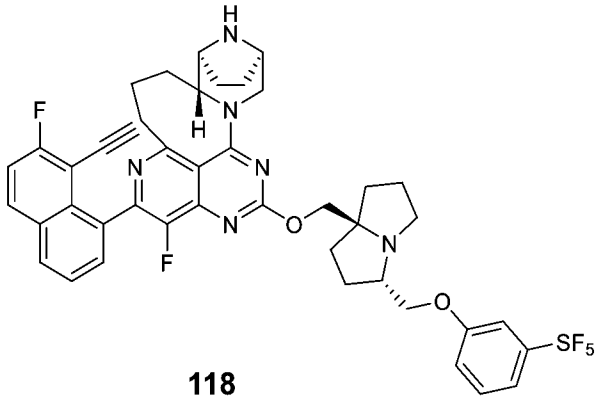
**實例117，化合物117：(6a*R*,7*S*,10*R*)-13-(((3*S*,7a*S*)-3-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



117

【1059】 化合物**117**係以類似於化合物**115**之方式，使用1-環丙基-2,2,2-三氟-乙醇而非1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基-丙-2-醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 1H), 4.83 - 4.62 (m, 2H), 4.52 - 3.78 (m, 6H), 3.77 - 2.89 (m, 7H), 2.53 - 1.63 (m, 16H), 1.14 - 0.87 (m, 1H), 0.76 - 0.36 (m, 4H)。LCMS: 758.9。

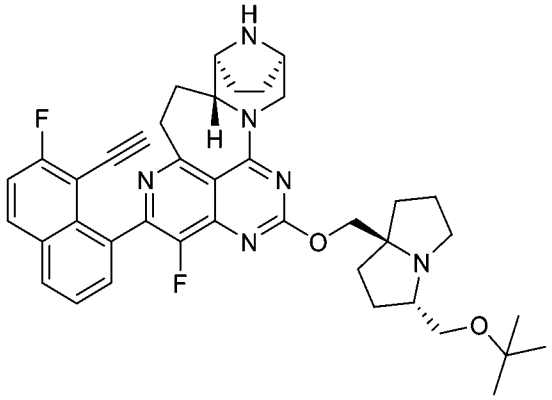
**實例118，化合物118：(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3*S*,7a*S*)-3-((3-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



**118**

【1060】 化合物**118**係以類似於化合物**115**之方式，使用中間物**104-2**而非中間物**109-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.15 (m, 5H), 5.57 - 5.31 (m, 1H), 4.98 - 4.02 (m, 7H), 3.80 - 3.22 (m, 5H), 3.14 - 2.85 (m, 2H), 2.64 - 1.61 (m, 16H)。LCMS: 838.9。

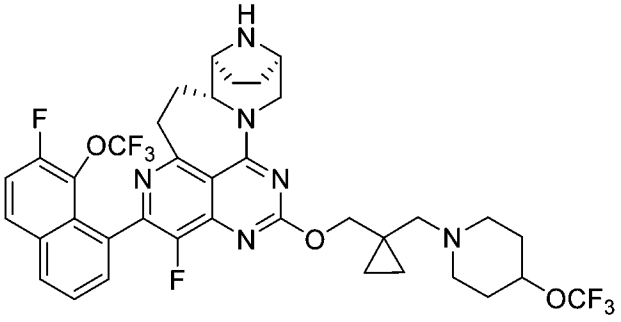
**實例119**，化合物**119**：**(5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(三級丁氧基甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**119**

【1061】　化合物**119**係以類似於化合物**115**之方式，使用中間物**119-4**而非中間物**109-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 2H), 4.24 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 6H), 3.71 - 3.22 (m, 71H), 2.60 - 1.92 (m, 16H), 1.26 - 1.10 (m, 9H)。LCMS: 679.0。

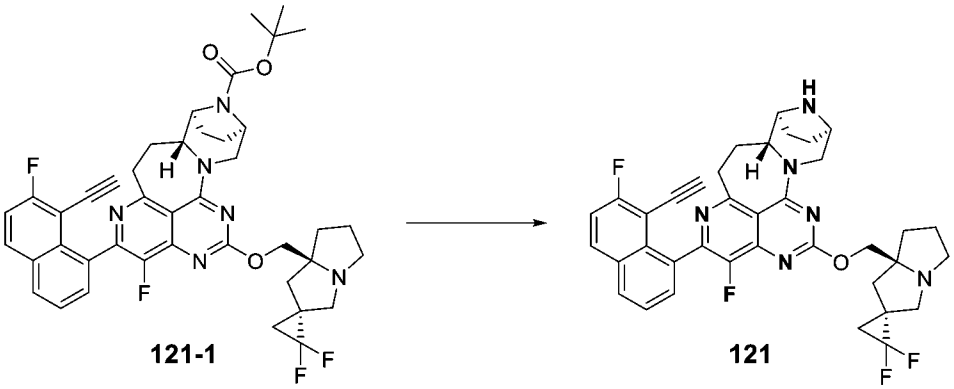
**實例120**，化合物**120**：**(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-12-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



120

【1062】 化合物**120**係以類似於化合物**102**之方式，使用中間物**120-1**而非中間物**102-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.25 - 8.12 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 5.69 (dd, $J$ = 26.8, 14.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.29 (m, 4H), 4.16 (d, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 2H), 3.60 - 3.34 (m, 6H), 3.18 (s, 1H), 2.61 - 1.99 (m, 8H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.03 (s, 2H), 0.91 (s, 2H)。LCMS: 765.4。

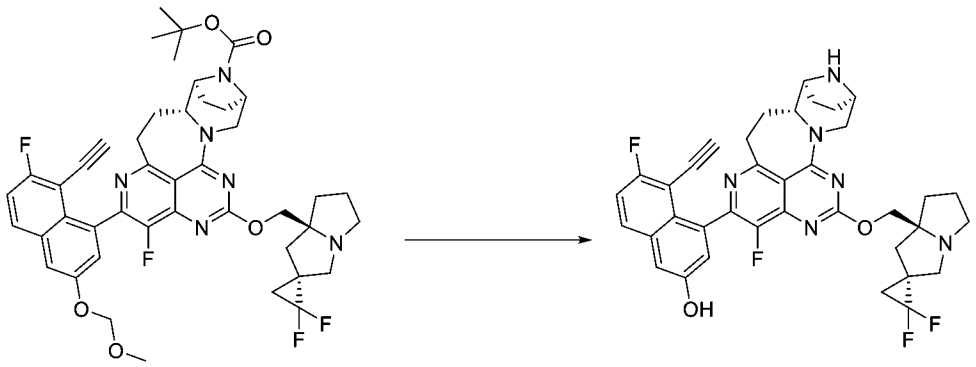
**實例121，化合物121：(5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



121-1 121

【1063】 化合物**121**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**121-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.5, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.05 (ddd, J = 12.5, 5.8, 3.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.36 (m, 6H), 3.23 (dt, J = 12.2, 7.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.00 (m, 7H), 1.85 - 1.76 (m, 2H)。LCMS: 655.3。

**實例122，化合物122：4-((5aR,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**

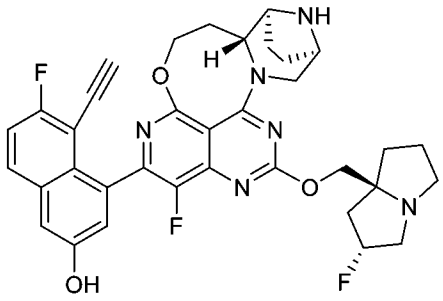


**122-3** **122**

【1064】 化合物**122**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**122-3**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H), 4.78 (qd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (dt, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.3, 5.6

Hz, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 4H), 3.24 (dt, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 9H), 1.85 - 1.76 (m, 2H)。LCMS: 671.3。

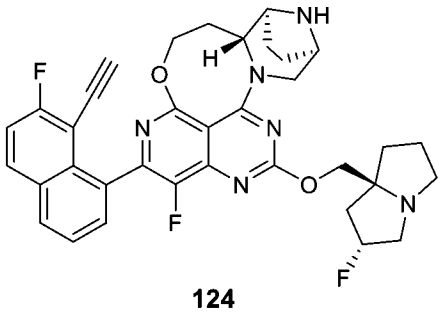
**實例123**，化合物**123**：**5-乙炔基-6-氟-4-((6aR,7S,10R)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇**：




**123**

【1065】 化合物**123**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**123-8**而非中間物**2-1**合成：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.90 (ddd, J = 9.2, 5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 51.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 28.5 Hz, 5H), 4.11 - 3.73 (m, 5H), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 2.89 - 2.56 (m, 3H), 2.54 - 2.31 (m, 4H), 2.11 (d, J = 48.5 Hz, 5H)。LCMS: 643.3。

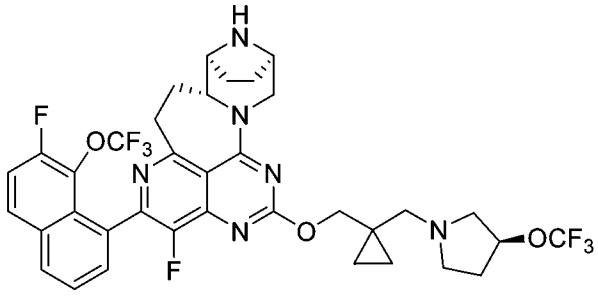
**實例124**，化合物**124**：**(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



124

【1066】 化合物**124**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**124-1**而非中間物**2-1**合成：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (dt, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 51.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 31.0, 29.9 Hz, 5H), 4.14 - 3.65 (m, 5H), 3.66 - 3.40 (m, 2H), 2.86 - 2.53 (m, 3H), 2.54 - 2.30 (m, 5H), 2.29 - 1.93 (m, 4H)。LCMS: 627.3。

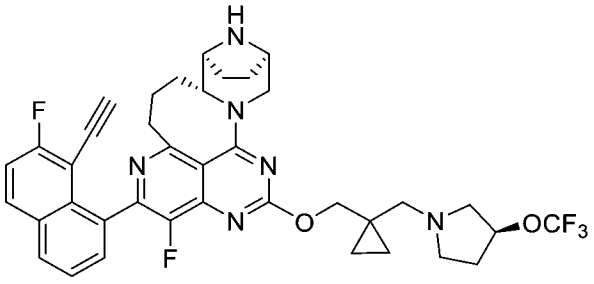
**實例125，化合物125：(5aR,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-12-((1-(((S)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



125

【1067】 化合物**125**係以類似於化合物**103**之方式，使用中間物**120-1**而非中間物**102-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (td, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 5.70 (ddd, *J* = 22.5, 14.6, 3.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.57 - 4.23 (m, 4H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.64 - 3.32 (m, 7H), 2.70 - 2.29 (m, 3H), 2.06 (qd, *J* = 14.9, 13.4, 8.1 Hz, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 1H), 1.07 - 0.78 (m, 4H)。LCMS: 751.3。

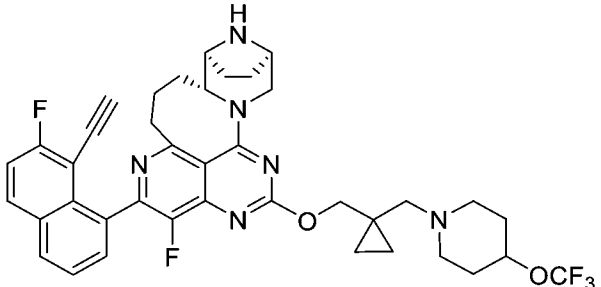
**實例126，化合物126：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((1-(((S)-3-(三氟甲氧基)吡咯啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**




**126**

【1068】 化合物**126**係以類似於化合物**115**之方式，使用中間物**103-1**而非中間物**109-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.68 - 3.88 (m, 6H), 3.84 - 3.32 (m, 7H), 3.10 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.18 (m, 3H), 2.13 - 1.66 (m, 6H), 1.03 - 0.87 (m, 4H)。LCMS: 705.3。

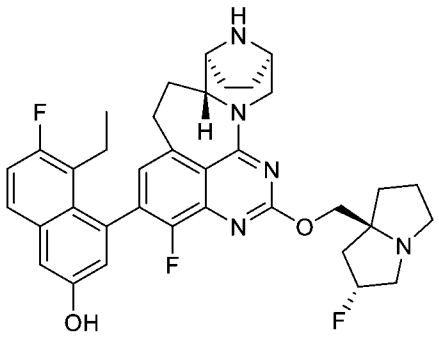
**實例127，化合物127：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



127

【1069】 化合物**127**係以類似於化合物**115**之方式，使用中間物**106-2**而非中間物**109-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.56 (m, 5H), 3.51 - 3.36 (m, 3H), 3.21 - 2.90 (m, 3H), 2.43 - 1.65 (m, 11H), 1.01 (s, 2H), 0.90 (s, 2H)。LCMS: 719.4。

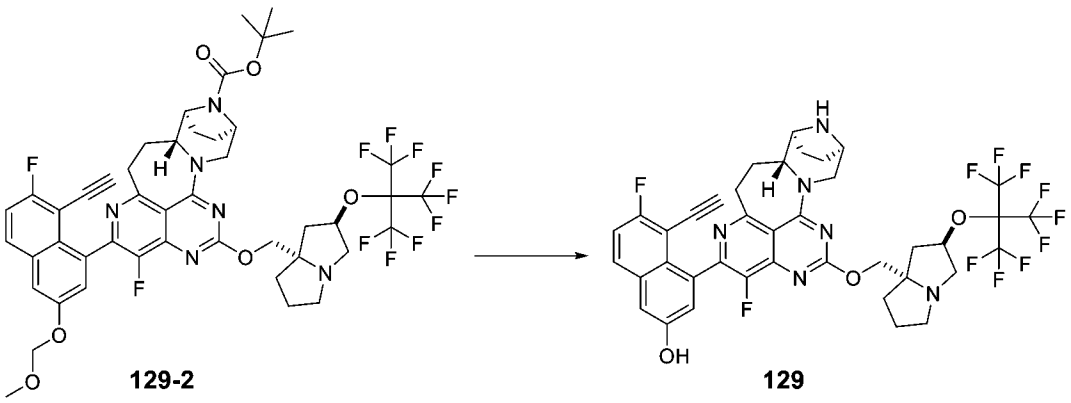
**實例128，化合物128：5-乙基-6-氟-4-((1*S*,4*R*,14a*R*)-10-氟-8-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呯并[1',2':1,7]氮呯并[2,3,4-*de*]喹唑啉-11-基)萘-2-醇**



**128**

【1070】 在室溫下將化合物**52** (3.0 mg, 4.8 μmol)、氫氧化鈀(II)（20% wt在活性碳上，8.1 mg，12 μmol）、與乙醇(1.5 mL)之劇烈攪拌混合物放在氫氣氣氛（氣球）下。在25 min後，將所得混合物通過矽藻土過濾，並將濾液藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%乙酸於乙腈/水中）以給出化合物**128**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 5.60 - 5.32 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.19 (d, $J$ = 11.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.76 - 3.09 (m, 6H), 2.59 - 1.48 (m, 16H), 1.96 (s, 6H), 0.81 (dt, $J$ = 25.4, 7.3 Hz, 3H)。LCMS: 630.3。

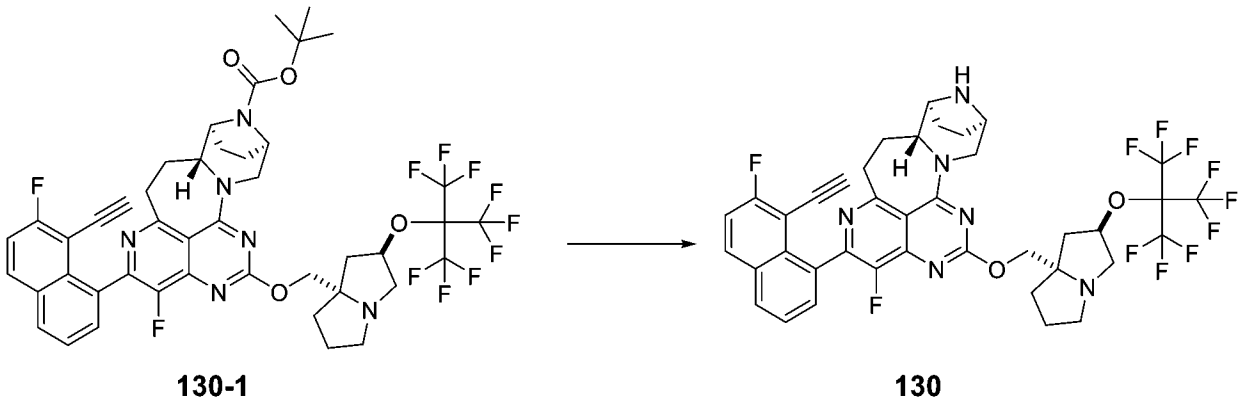
**實例129，化合物129：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



129-2　　129

【1071】　化合物**129**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**129-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.89 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.6 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.28 (m, 5H), 2.91 (dd, J = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 2.56 - 1.99 (m, 11H)。LCMS: 843.3。

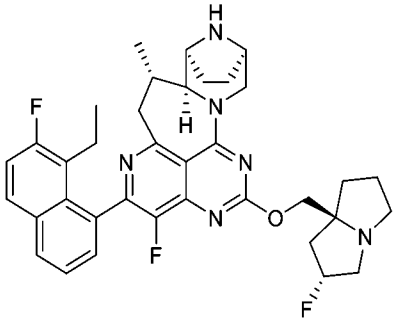
**實例130，化合物130：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



130-1　　130

【1072】 化合物**130**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**130-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 14.6, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.36 (m, 5H), 2.91 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.00 (m, 11H)。LCMS: 827.3。

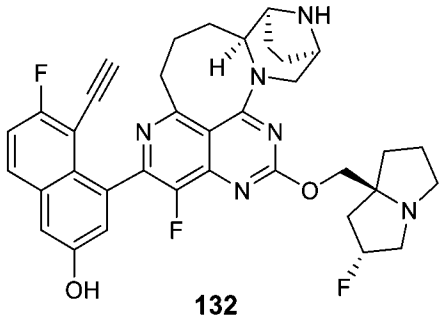
**實例131，化合物131：(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**131**

【1073】 化合物**131**係以類似於化合物**128**之方式，使用化合物**84**而非化合物**52**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.75 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.02 (m, 9H), 3.01 - 1.52 (m, 15H), 1.96 (s, 6H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 0.91 - 0.79 (m, 3H)。LCMS: 629.0。

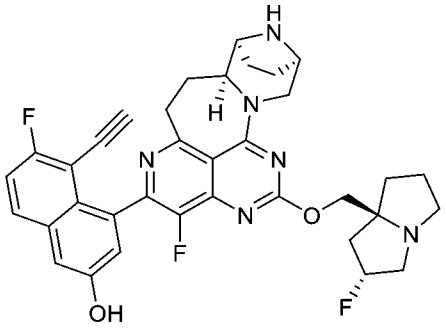
**實例132，化合物132：5-乙炔基-6-氟-4-((6aS,7S,10R)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇**




**132**

【1074】 化合物**132**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**132-7**而非中間物**2-1**合成：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.90 (dt, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 2H), 5.61 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.65 (m, 2H), 3.53 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.11 (dt, J = 21.4, 13.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.17 (m, 9H), 2.18 - 2.00 (m, 4H)。LCMS: 641.3。

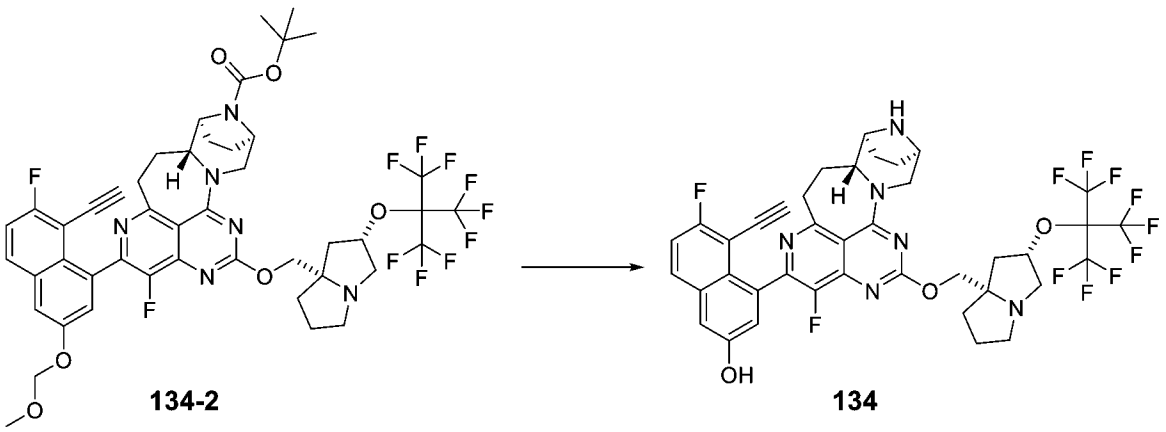
**實例133，化合物133：5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



133

【1075】 化合物**133**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**133-3**而非**中間物2-1**合成：$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.90 (ddd, J = 8.7, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 48.0, 2.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 4H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.63 (d, J = 1.0 Hz, 0H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.97 - 2.62 (m, 2H), 2.51 - 2.29 (m, 5H), 2.30 - 2.02 (m, 5H)。LCMS: 628.3

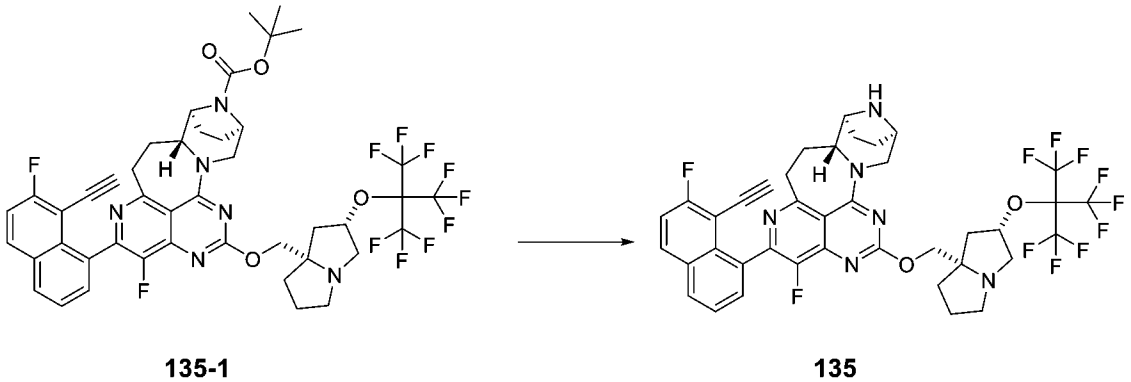
**實例134，化合物134：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



134-2　　134

【1076】　化合物**134**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**134-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (dt, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 17.1, 2.6 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 14.3, 10.9, 3.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.26 (m, 5H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 3H), 2.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 6H)。LCMS: 843.3。

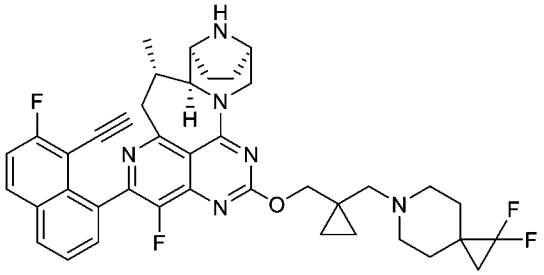
**實例135，化合物135：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



135-1　　135

【1077】 化合物**135**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**135-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.35 (m, 7H), 2.78 - 2.58 (m, J = 6.2, 5.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 5H)。LCMS: 827.3。

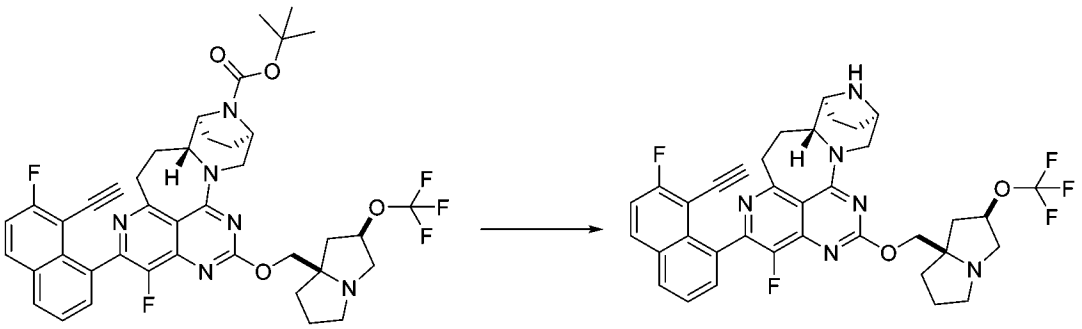
**實例136，化合物136：(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**136**

【1078】 化合物**136**係以類似於化合物**84**之方式，使用**中間物136-2**而非**中間物84-5**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.27 (m, 3H), 4.03 - 3.37 (m, 5H), 3.21 - 1.33 (m, 10H), 1.30 - 1.20 (m, 3H)。LCMS: 697.1 $[M+H]^+$

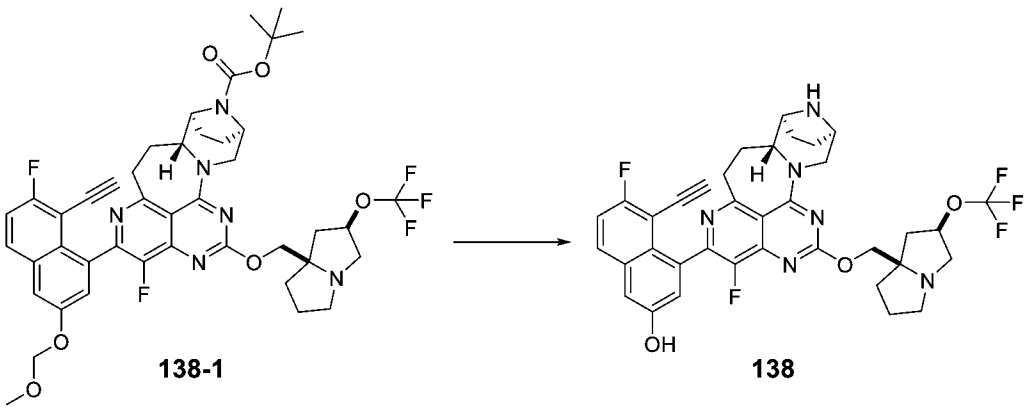
**實例137，化合物137：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



137-2　　137

【1079】　化合物**137**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**137-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 3H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.36 (m, 6H), 2.76 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.8, 5.1 Hz, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 6H)。LCMS: 677.3。

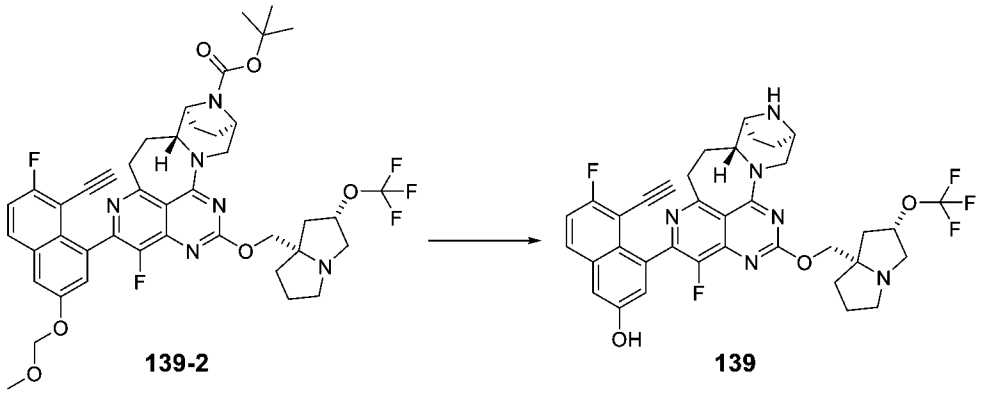
**實例138，化合物138：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



138-1　　138

【1080】　化合物**138**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**138-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (dt, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.03 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.35 (m, 7H), 2.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.5, 4.8 Hz, 1H), 2.54 - 2.00 (m, 10H)。LCMS: 693.3。

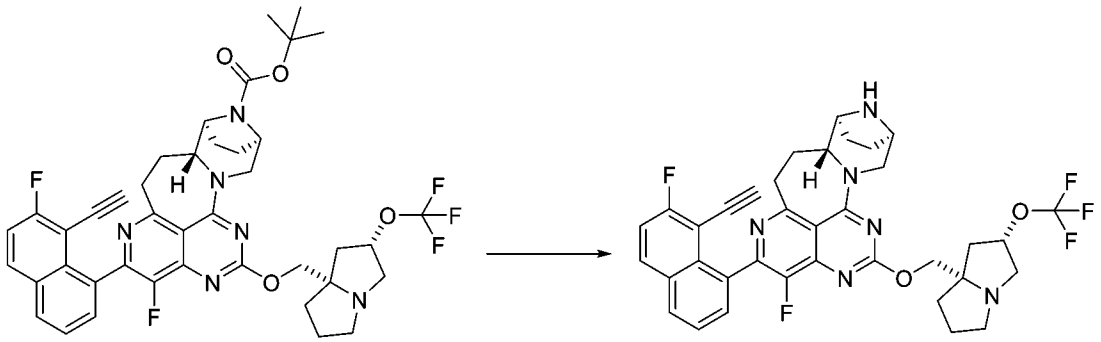
**實例139，化合物139：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



139-2　　139

【1081】　化合物**139**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**139-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 8.7, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 14.6, 2.6 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 14.6, 3.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.22 (m, 5H), 2.78 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.00 (m, 10H)。LCMS: 693.3。

**實例140，化合物140：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**

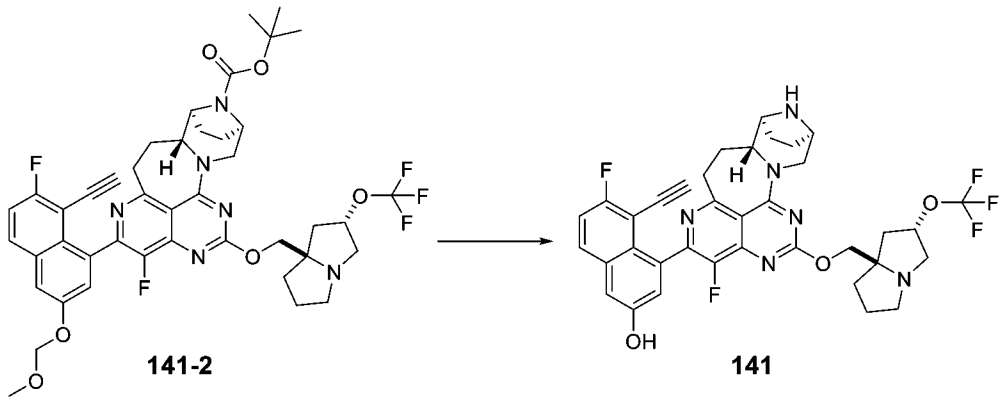


**140-1**　　**140**

【1082】　化合物**140**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**140-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.36 (m, 7H), 2.78 (d, J = 15.5

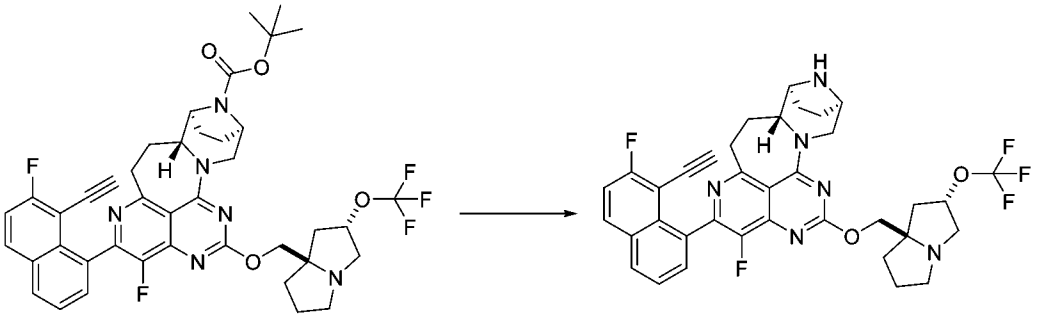
Hz, 1H), 2.66 - 2.37 (m, 4H), 2.35 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 1.98 (m, 4H)。LCMS: 667.3。

**實例141，化合物141：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((反-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【1083】 化合物**141**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**141-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 9.0, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.2, 2.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.16 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 2H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.33 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 5H), 2.86 (dd, J = 15.1, 6.0 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.54 - 1.95 (m, 10H)。LCMS: 693.3。

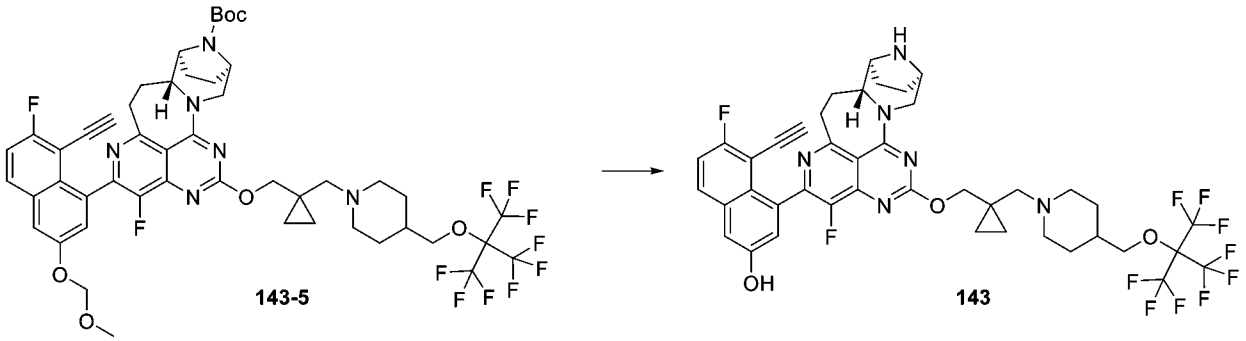
**實例142，化合物142：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((反-2-(三氟甲氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



142-1　　142

【1084】　化合物**142**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**142-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.34 (m, 5H), 2.86 (dd, J = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.54 - 1.98 (m, 10H)。LCMS: 677.3。

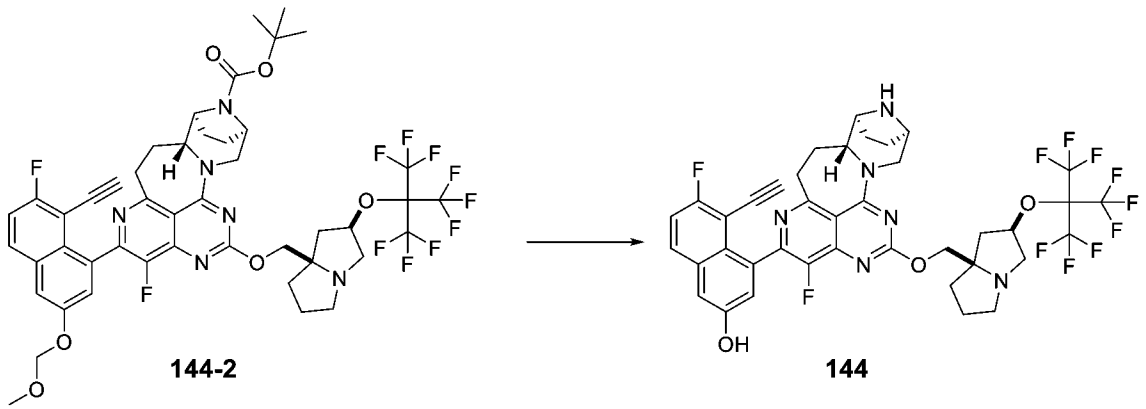
**實例143，化合物143：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



143-5　　143

【1085】 將中間物**143-5** (58.7 umol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液在0 ℃下攪拌時添加4 N HCl於二噁烷中(0.5 mL)。將所得溶液在0 ℃下攪拌。在1 h後，添加額外4 N HCl於二噁烷中(0.5 mL)並在0 ℃下攪拌。在額外30 min後，將反應混合物藉由旋轉蒸發器濃縮，將殘餘物溶解於甲醇(0.8 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC（Gemini 5 um NX-C18 110 A LC管柱250 × 21.2 mm AX）純化，以20至60%乙腈(0.1% TFA)於水(0.1% TFA)中在20 min內洗提，並將合併之流份冷凍乾燥以給出化合物**143**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 17.1, 2.6 Hz, 1H), 5.66 (td, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 3H), 4.08 (d, J = 31.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.58 - 2.31 (m, 2H), 2.06 (d, J = 24.2 Hz, 7H), 1.72 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。LCMS: 885.36。

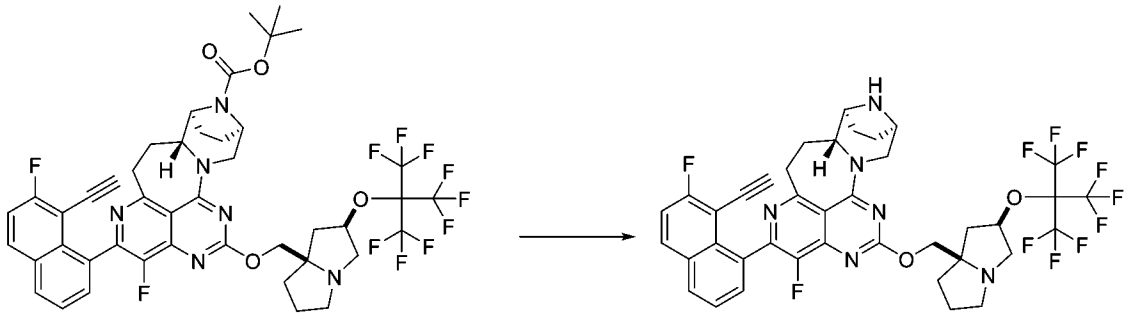
**實例144，化合物144：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



144-2　　144

【1086】　化合物**144**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**144-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 1H), 5.33 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 3H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.15 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 6H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 3H), 2.28 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.93 - 1.71 (m, 1H)。LCMS: 843.3。

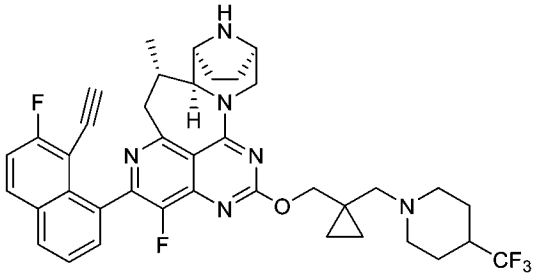
**實例145，化合物145：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((順-2-((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



145-1　　145

【1087】 化合物**145**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**145-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 14.6, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.35 (m, 7H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 3H), 2.28 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 5H)。LCMS: 827.3。

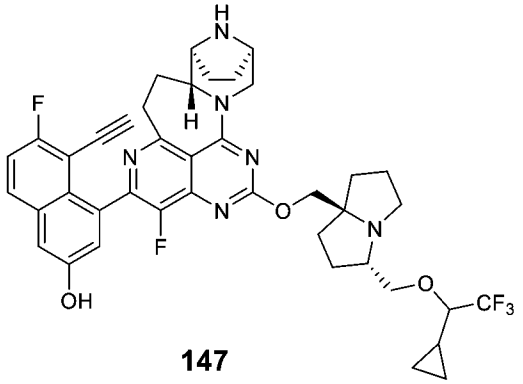
**實例146，化合物146：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**146**

【1088】 化合物**146**係以類似於化合物**84**之方式，使用**中間物146-2**而非**中間物84-5**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.25 (m, 4H), 4.09 - 3.82 (m, 3H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 1.74 (m, 13H), 1.35 - 1.21 (m, 3H)。LCMS: 703.1 $[M+H]^+$。

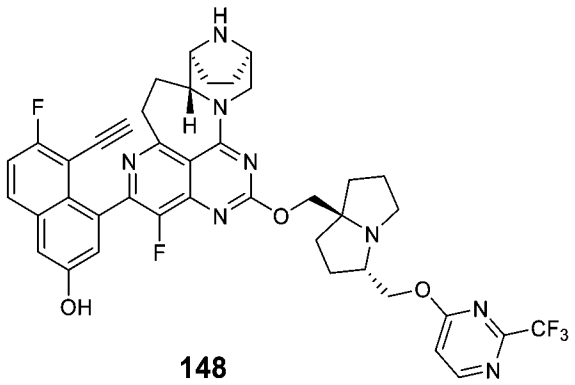
**實例147，化合物147：4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-12-(((3*S*,7a*S*)-3-((1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**147**

【1089】 化合物**147**係以類似於化合物**110**之方式合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 4.75 - 4.52 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.15 - 3.81 (m, 3H), 3.75 - 3.00 (m, 6H), 2.56 - 1.38 (m, 16H), 0.96 - 0.13 (m, 5H)。LCMS: 761.3。

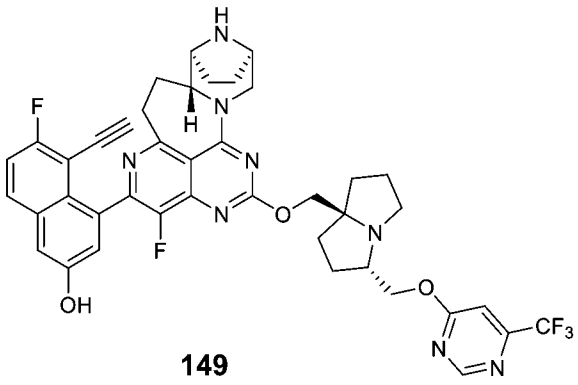
**實例148，化合物148：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**148**

【1090】　化合物**148**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**148-2**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.40 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 5.68 - 5.49 (m, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 5H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.71 - 3.19 (m, 4H), 2.95 - 1.51 (m, 16H)。LCMS: 785.3。

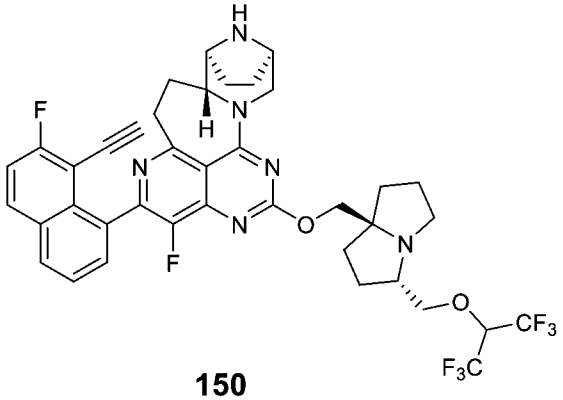
**實例149，化合物149：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**149**

【1091】　化合物**149**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**149-1**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.92 - 8.82 (m, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.68 - 5.49 (m, 1H), 4.94 - 4.80 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 3H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 2H), 2.83 - 1.69 (m, 16H)。LCMS: 785.3。

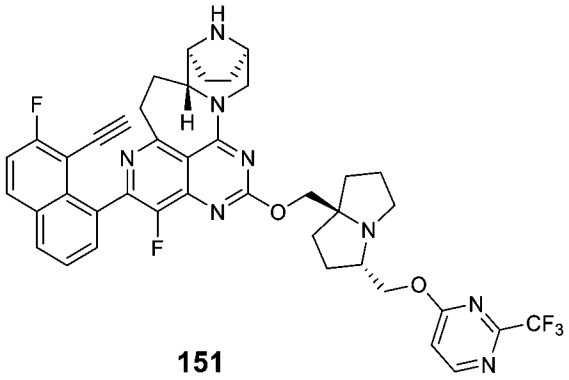
**實例150，化合物150：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**150**

【1092】　化合物**150**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**150-2**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.15 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 5.70 - 5.50 (m, 1H), 4.83 - 4.48 (m, 4H), 4.38 - 3.93 (m, 5H), 3.76 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.19 (m, 2H), 2.58 - 1.23 (m, 16H)。LCMS: 773.3。

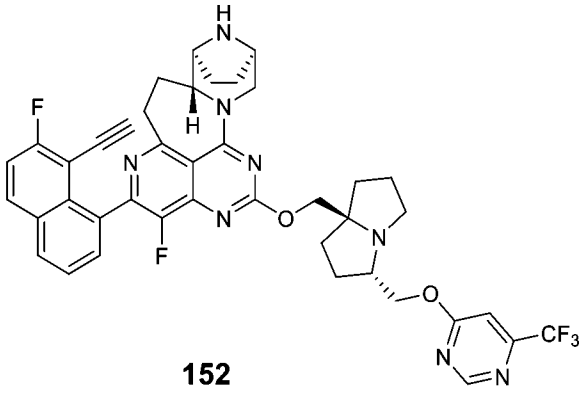
**實例151，化合物151：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**151**

【1093】　化合物**151**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**148-2**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.35 (m, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 5.66 - 5.49 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.74 - 4.52 (m, 4H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 2.63 - 1.77 (m, 16H)。LCMS: 769.3。

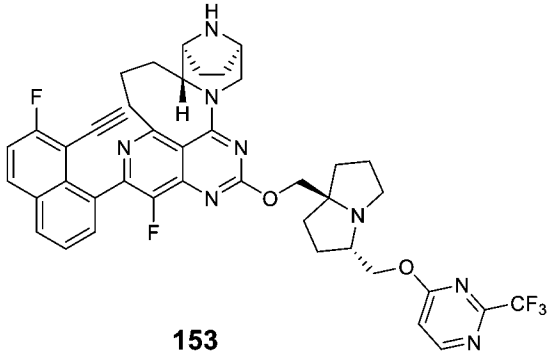
**實例152，化合物152：(5a*R*, 6*S*, 9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



152

【1094】 化合物**152**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**149-1**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 3H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.98 - 1.51 (m, 16H)。LCMS: 769.3。

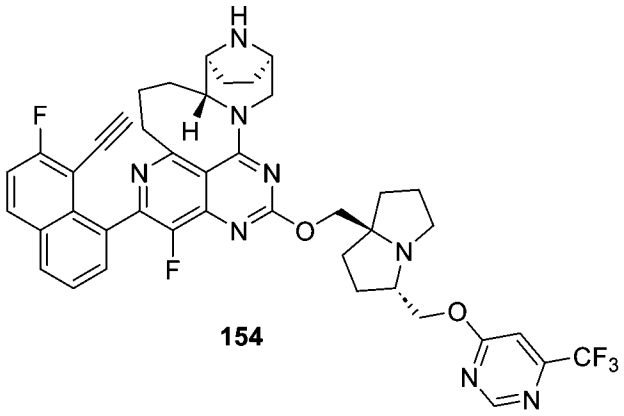
**實例153，化合物153：(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



153

【1095】 化合物**153**係以類似於化合物**115**之方式，使用中間物**148-2**而非中間物**109-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.49 - 8.42 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 2H), 4.71 - 4.54 (m, 2H), 4.47 - 3.96 (m, 4H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.46 - 3.22 (m, 2H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 1.45 (m, 16H)。LCMS: 783.3。

**實例154，化合物154：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**

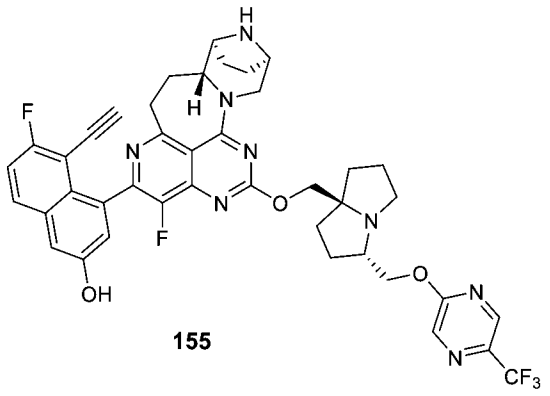


**154**

【1096】 在室溫下將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，20.0 µL，20 µmol）經由注射器添加至中間物**115-3** (3.6 mg, 5.5 µmol)、中間物**149-1** (4.0 mg, 13 µmol)、與四氫呋喃(0.1 mL)之攪拌混合物。在82 min後，依序添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1.0 mL)及水(1.0 mL)。將水層用二乙

醚(6 × 5.0 mL)萃取。將合併之有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。依序添加乙腈(0.2 mL)及氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，200 μL，800 μmol），並將所得混合物在室溫下劇烈攪拌。在13 h後，將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出**實例154**。$^1$H NMR (400 MHz，乙腈-$d_3$) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 3H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.98 - 1.51 (m, 16H)。LCMS: 783.3。

**實例155，化合物155：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)吡啉-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

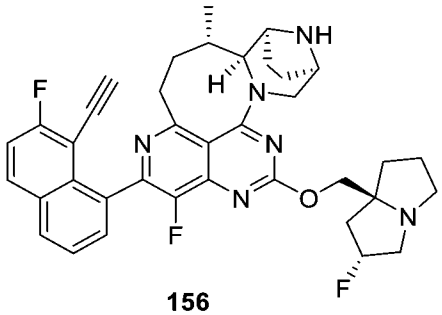



155

【1097】　化合物**155**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**155-1**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 34.7, 1.2

Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 11.3, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 24.9, 2.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 4.92 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.02-4.86(m, 2H), 4.87 - 4.63 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.49 (td, J = 13.0, 7.7 Hz, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 2.18 - 1.91 (m, 4H)。LCMS: 785.4。

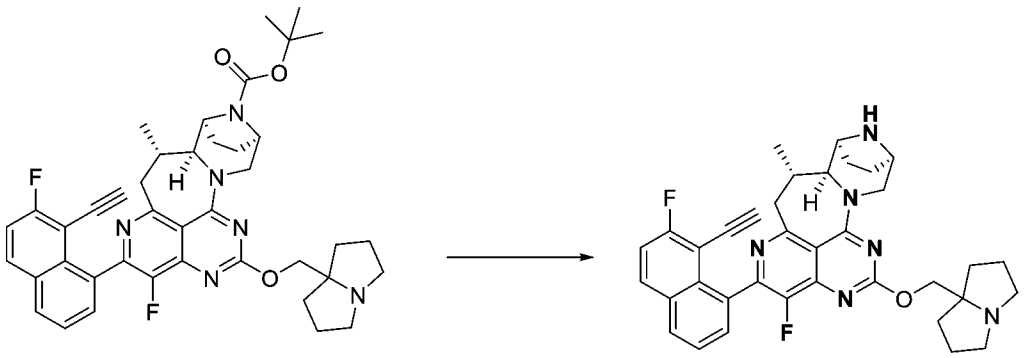
**實例156，化合物156：(6S,6aS,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



156

【1098】　化合物**156**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物156-11**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.82 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.52 - 3.42 (m, 10H), 3.26 - 2.01 (m, 13H), 1.26 - 1.19 (m, 3H)。LCMS: 639.0 $[M+H]^+$。

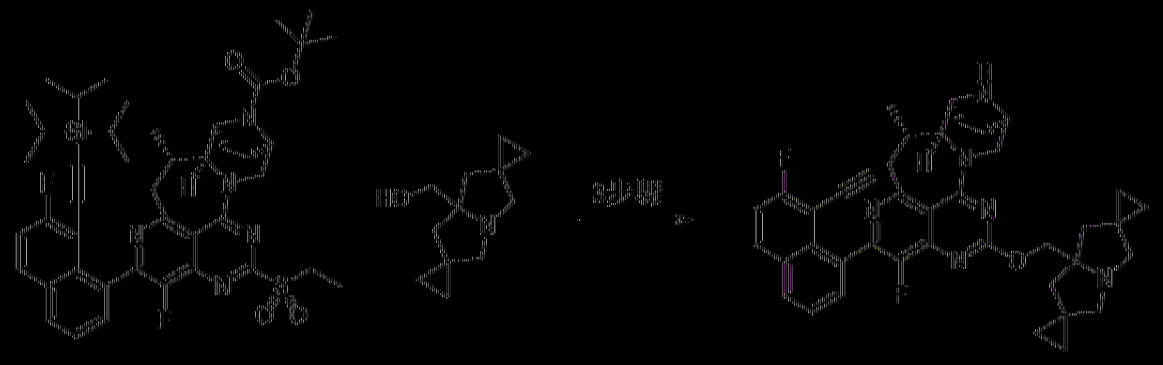
**實例157，化合物157：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



157-2　　157

【1099】　化合物**157**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**157-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 18.0, 12.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 24.1, 13.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.03 (m, 12H), 1.27 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 3H)。LCMS: 607.3。

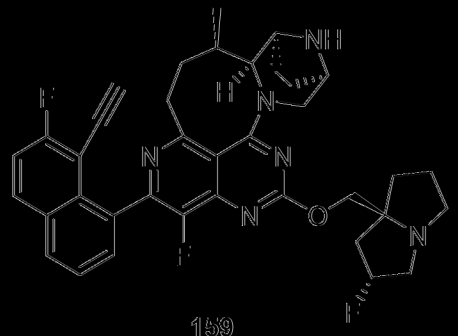
**實例158，化合物158：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



84-3　　158-1　　158

[1100]　化合物158係以類似於化合物157之方式，使用中間物84-3及158-1作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 20.2, 15.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 20.2, 11.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 3H), 3.28 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 24.1, 13.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 1.93 (m, 6H), 1.27 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 17.6, 5.2 Hz, 4H), 0.81 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 4H)。LCMS: 659.3。

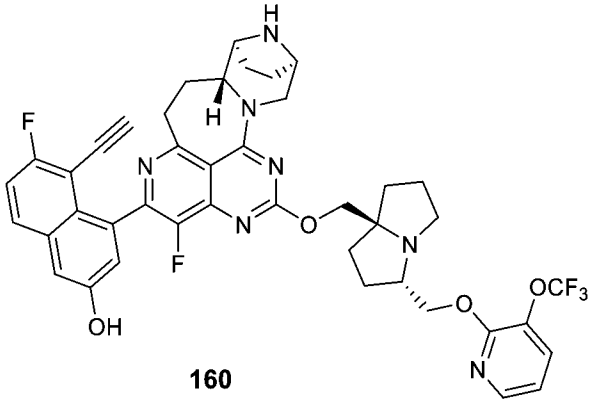
**實例159，化合物159：(6R,6aS,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯并[1,2-c]噁唑-7a(5H)-基)甲氧基)-6-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲橋環庚并[4,5]環辛并[1,2,3-de]萘**



159

【1101】 化合物**159**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物159-10**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.80 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 4.32 - 3.45 (m, 9H), 3.07 - 1.88 (m, 12H), 1.65 - 1.49 (m, 3H)。LCMS: 639.1 [M + H]$^+$。

**實例160，化合物160：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(((3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

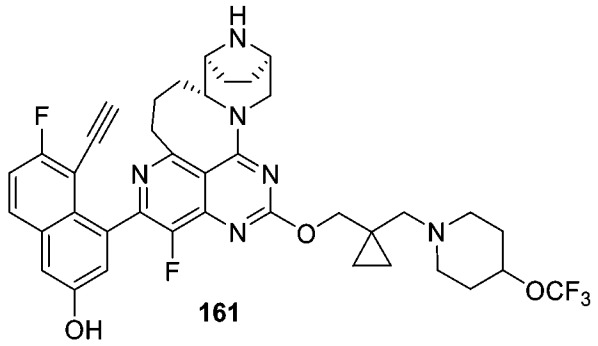



**160**

【1102】 化合物**160**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**160-1**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.14 (ddd, J = 14.7, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 18.1, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 7.9, 4.9, 4.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.64 (m, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 2H),

4.15 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 1.6 Hz, 8H), 2.58 - 2.35 (m, 4H), 2.39 - 2.15 (m, 2H), 2.20 - 1.82 (m, 5H)。LCMS: 800.4。

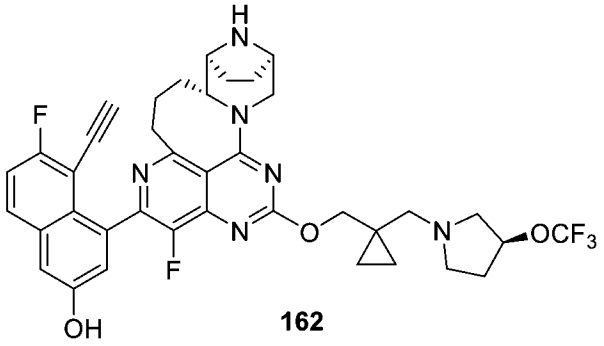
**實例161，化合物161：5-乙炔基-6-氟-4-((6aR,7S,10R)-1-氟-13-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇**




**161**

【1103】 化合物**161**係以類似於化合物**157**之方式，使用中間物**106-2**而非1,2,3,5,6,7-六氫吡咔-8-基甲醇及使用中間物**161-2**而非中間物**84-3**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.81 - 4.20 (m, 4H), 4.18 - 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.71 (m, 2H), 2.47 - 2.17 (m, 4H), 2.16 - 1.62 (m, 8H), 1.53 - 1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.92 (s, 2H)。LCMS: 735.4。

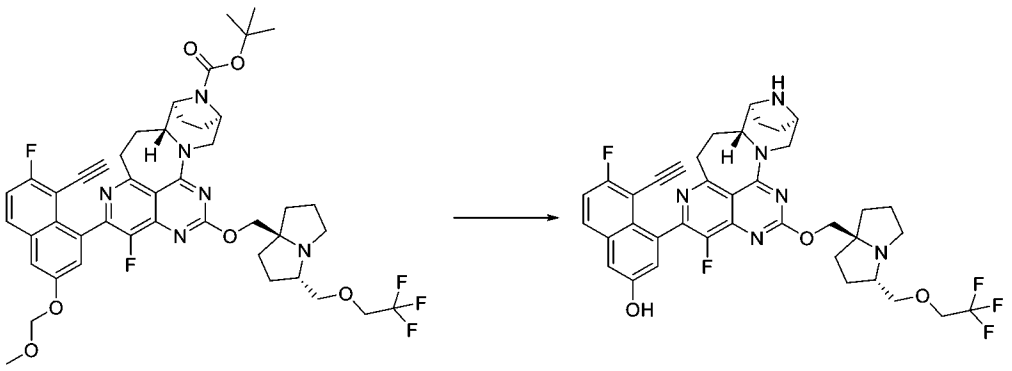
**實例162，化合物162：5-乙炔基-6-氟-4-((6aR,7S,10R)-1-氟-13-((1-((4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇**



162

【1104】 化合物**162**係以類似於化合物**161**之方式，使用中間物**103-1**而非中間物**106-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.61 - 4.42 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 3.74 (m, 4H), 3.72 - 3.37 (m, 5H), 3.27 (s, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.74 - 2.22 (m, 3H), 2.15 - 1.67 (m, 7H), 0.97 (m, 4H)。LCMS: 721.4。

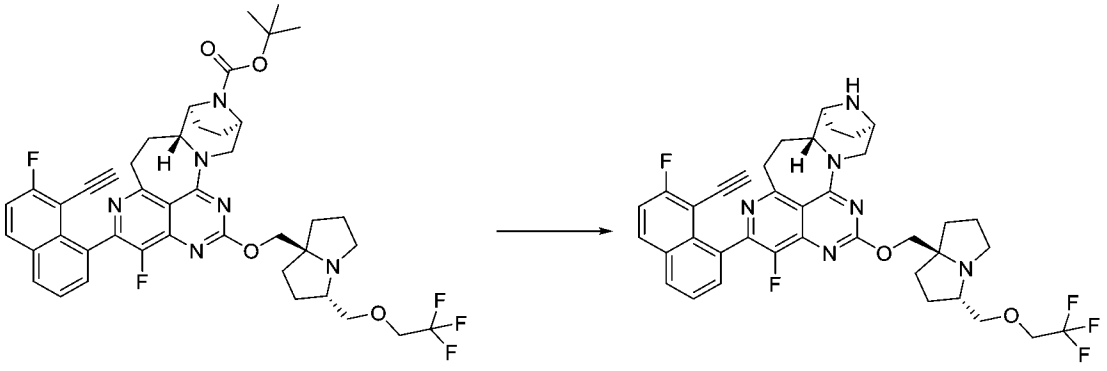
**實例163，化合物163：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



163-2　　163

【1105】　化合物**163**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**163-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.42 - 3.91 (m, 7H), 3.33 (p, J = 1.7 Hz, 8H), 2.42 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 2.31 - 1.97 (m, 8H)。LCMS: 721.2。

**實例164，化合物164：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**

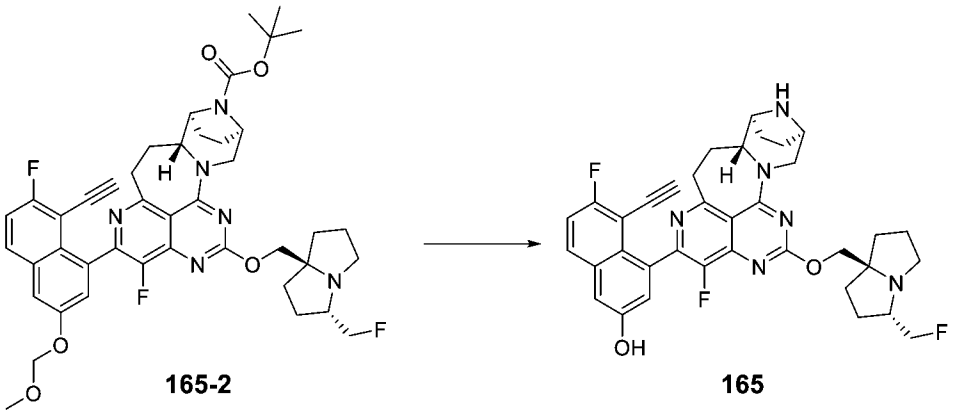


164-1　　164

【1106】　化合物**164**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**164-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.74 -

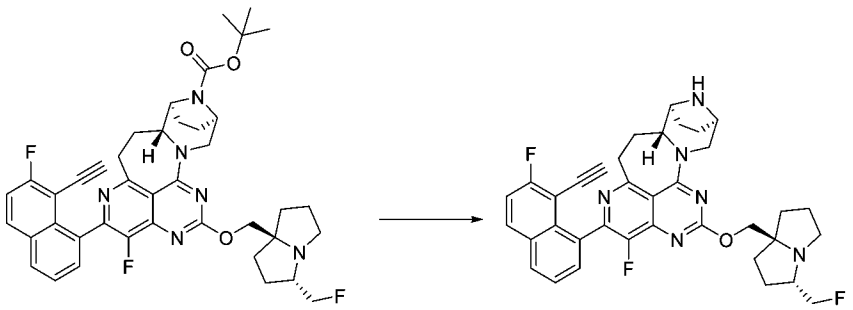
7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 3.93 (m, 9H), 3.64 - 3.36 (m, 6H), 2.42 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.29 - 1.99 (m, 9H)。LCMS: 705.6。

**實例165，化合物165：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【1107】 化合物**165**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**165-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.89 (ddt, J = 8.9, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 14.8, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.47 - 4.24 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.71 - 3.28 (m, 7H), 2.65 - 2.36 (m, 4H), 2.36 - 1.93 (m, 9H)。LCMS: 641.3。

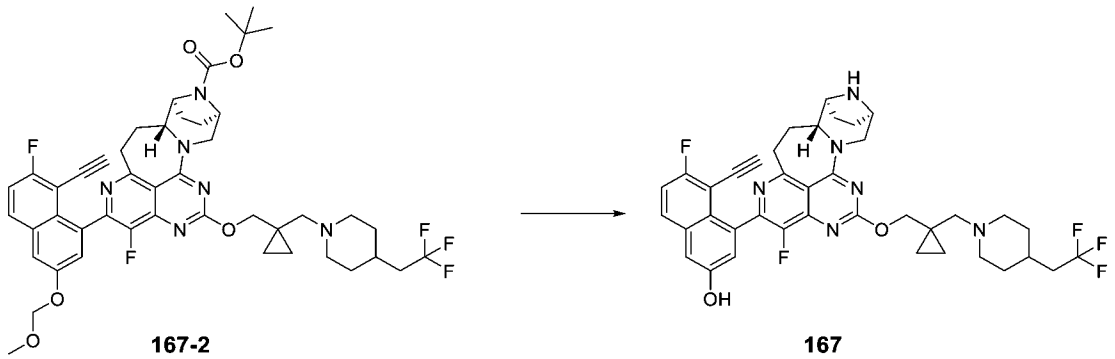
**實例166，化合物166：(5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



166-1　　166

【1108】　化合物**166**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**166-1**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 3H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.36 (m, 6H), 2.58 - 2.36 (m, 4H), 2.33 - 2.00 (m, 10H)。LCMS: 625.3。

**實例167，化合物167：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**

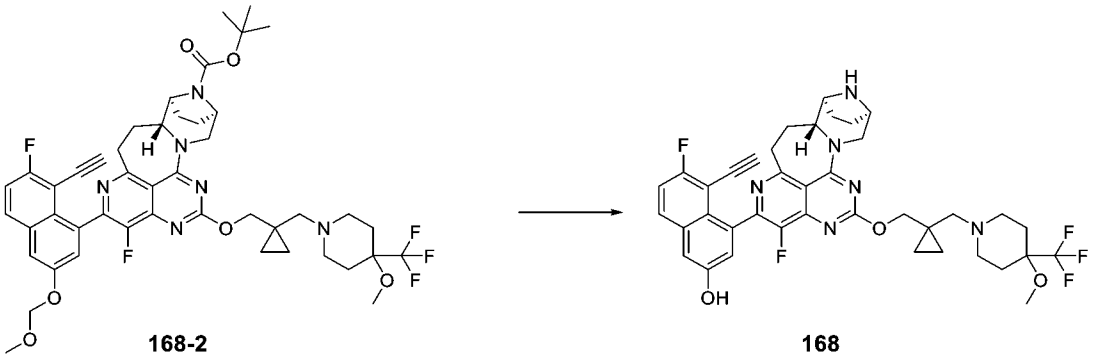


167-2　　167

【1109】　化合物**167**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**167-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.4

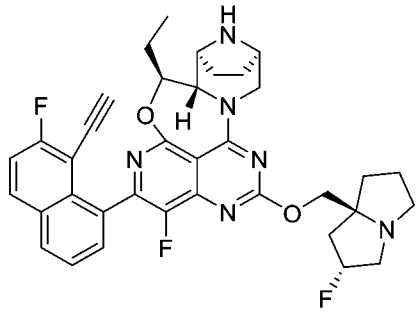
Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 17.2, 2.6 Hz, 1H), 5.68 (td, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.28 (m, 4H), 4.14 (s, 1H), 3.95 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.57 - 3.35 (m, 6H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.48 (dt, J = 18.9, 6.6 Hz, 2H), 2.26 - 1.96 (m, 8H), 1.72 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.08 - 0.82 (m, 5H)。LCMS: 719.3。

**實例168，化合物168：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-甲氧基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**




【1110】 化合物**168**係以類似於化合物**36**之方式，使用中間物**168-2**作為起始材料製備。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.4, 2.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.86 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 3.59 - 3.35 (m, 9H), 3.21 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 1.99 (m, 9H), 1.07 - 0.88 (m, 4H)。LCMS: 735.4。

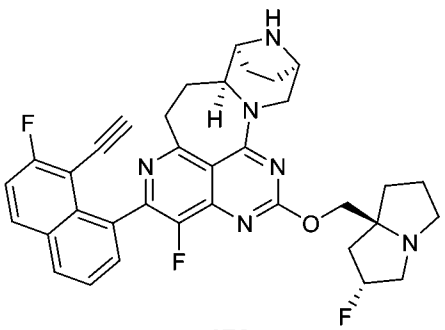
**實例169，化合物169：(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-5-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5*H*-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**169**

【1111】 化合物**169**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物116-3**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.37 (m, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.12 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.42 (m, 3H), 2.82 - 1.75 (m, 12H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS: 641.1。

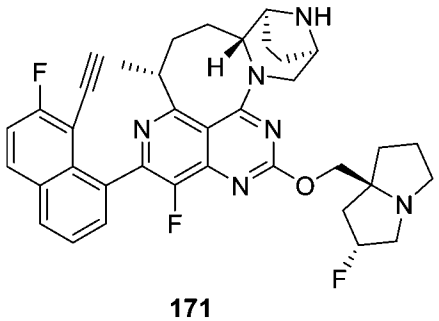
**實例170，化合物170：(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**170**

【1112】 將中間物**170-8** (40 mg, 0.06 mmol)溶解於乙腈(1 ml)中並冷卻至0℃。向其添加HCl溶液（0.5 ml，4.0 M於1,4-二噁烷中）。將所得反應混合物在0℃下攪拌1小時。在完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、及鹽水洗滌。將有機層分離，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物溶解於乙腈/水中並冷凍乾燥以提供標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.17 - 8.07 (m, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (td, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.76 - 3.39 (m, 5H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.50 - 2.25 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.29 (m, 3H)。LCMS: 611.3。

**實例171，化合物171：(4R,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**

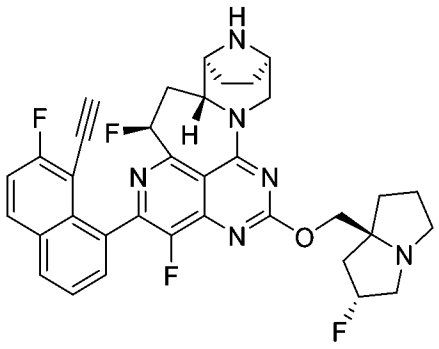



**171**

【1113】 在0℃下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，12.2 mL，48.7 mmol）經由注射器添加至**中間物171-8** (223 mg, 0.302 mmol)於乙腈(12

mL)中之劇烈攪拌溶液。在60 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1% TFA於乙腈/水中）以給出化合物**171**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.74 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 5.70 - 5.46 (m, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.38 - 3.41 (m, 9H), 2.93 - 1.57 (m, 14H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS: 639.1 $[M + H]^+$。

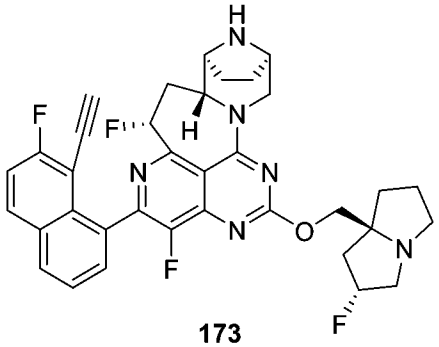
**實例172，化合物172：(4*S*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4-二氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**172**

【1114】　化合物**172**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物172-6**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.28 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (ddd, *J* = 48.7, 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 14.7, 3.1 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.55 (m, 3H), 4.43 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 3.76 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.00 - 1.94 (m, 12H)。LCMS: 629.3。

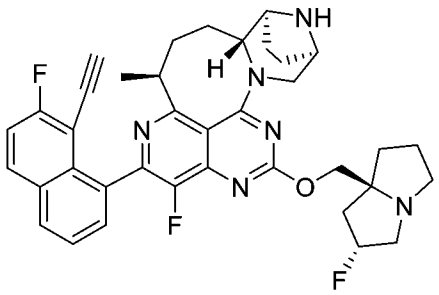
**實例173，化合物173：(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1,4-二氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



173

【1115】　化合物**173**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物173-6**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 47.3, 10.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.40 (m, 2H), 4.78 - 4.65 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 49.5 Hz, 2H), 4.13 - 3.78 (m, 3H), 3.69 - 3.35 (m, 3H), 2.95 - 1.63 (m, 12H)。LCMS: 629.0。

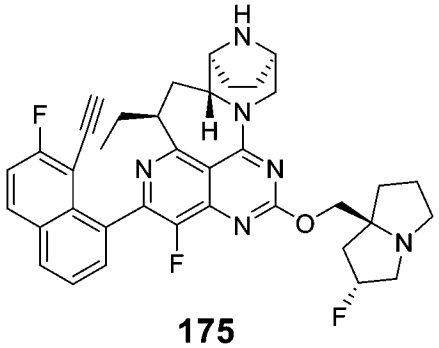
**實例174，化合物174：(4S,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**174**

【1116】　化合物**174**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物174-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 5.60 (d, $J$ = 51.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.45 - 4.20 (m, 3H), 4.05 - 3.45 (m, 6H), 2.85 - 2.13 (m, 8H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (d, $J$ = 6.5 Hz, 3H)。LCMS: 639.1 $[M + H]^+$。

**實例175，化合物175：(4S,5aR,6S,9R)-4-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**

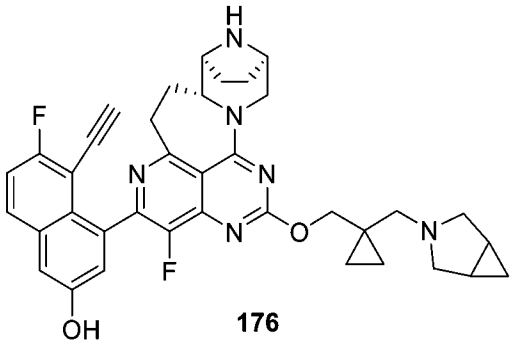


**175**

【1117】　化合物**175**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物175-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 5.59 (d, $J$ = 51.9 Hz, 1H),

4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 4H), 3.62 - 3.35 (m, 5H), 2.80 - 1.69 (m, 17H), 1.19 - 0.96 (m, 3H)。LCMS: 639.1 $[M + H]^+$。

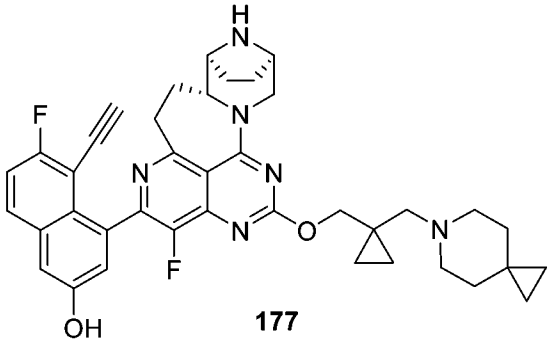
**實例176，化合物176：4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**




176

【1118】　化合物**176**係以類似於化合物**106**之方式，使用3-氮雜雙環[3.1.0]己烷而非4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 4.28 - 3.91 (m, 3H), 3.58 - 3.36 (m, 5H), 2.83 (s, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 0.97 - 0.72 (m, 7H)。LCMS: 635.1。

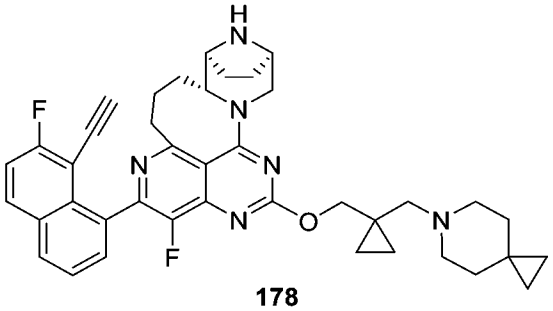
**實例177，化合物177：4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



177

【1119】 化合物**177**係以類似於化合物**106**之方式，使用6-氮雜螺[2.5]辛烷而非4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.88 (ddd, *J* = 9.1, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 15.6, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (ddd, *J* = 18.1, 14.6, 3.1 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 3H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.58 - 3.32 (m, 6H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 4H), 1.33 - 1.15 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.57 - 0.39 (m, 4H)。LCMS: 664.5。

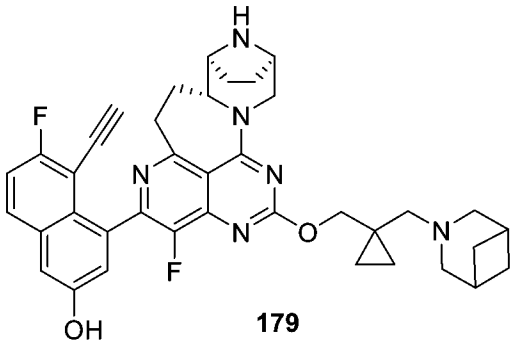
**實例178，化合物178：(6aR,7S,10R)-13-((1-((6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



178

【1120】　化合物**178**係以類似於化合物**127**之方式，使用6-氮雜螺[2.5]辛烷而非4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 17.9, 11.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.54 - 3.33 (m, 3H), 3.17 - 2.67 (m, 4H), 2.37 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 1.65 (m, 7H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.90 (s, 2H), 0.55 - 0.37 (m, 4H)。LCMS: 661.3。

**實例179，化合物179：4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**

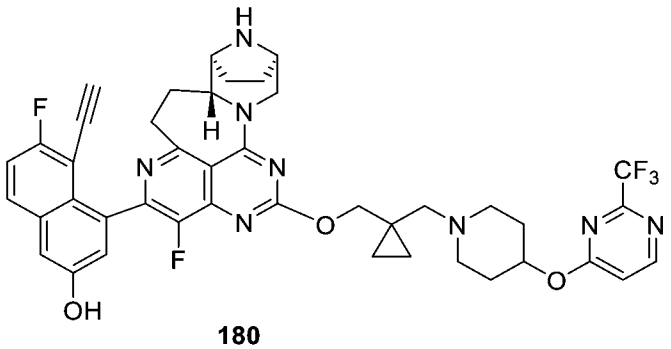



**179**

【1121】　化合物**179**係以類似於化合物**106**之方式，使用3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷而非4-(三氟甲氧基)哌啶鹽酸鹽合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (ddd, *J* = 9.2, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 14.8, 2.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J* = 18.0, 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 7.6 Hz,

1H), 4.47 (dd, *J* = 15.7, 11.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.54 - 3.33 (m, 8H), 2.62 - 2.27 (m, 6H), 2.14 - 1.95 (m, 5H), 1.57 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.03 - 0.87 (m, 4H)。LCMS: 649.2。

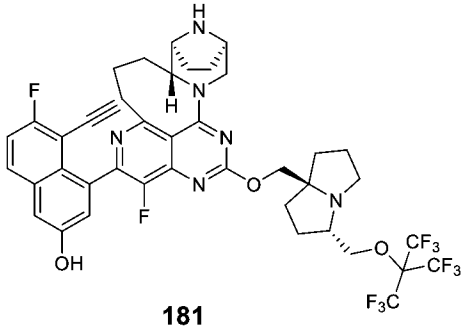
**實例180，化合物180：5-乙炔基-6-氟-4-((5aR,6S,9R)-1-氟-12-((1-((4-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**180**

【1122】 化合物**180**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**180-4**而非((1*S*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯]-7a'(5'*H*)-基)甲醇及使用雙(三甲基矽基)醯胺鉀而非雙(三甲基矽基)醯胺鋰合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.66 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 5.83 - 5.46 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.18 (d, J = 27.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.11 - 0.77 (m, 4H)。LCMS: 799.4。

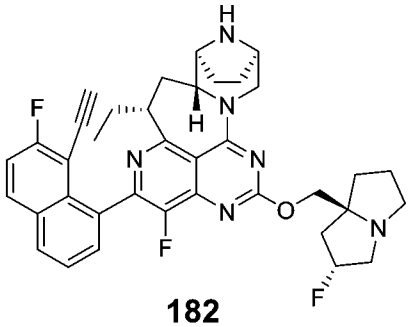
**實例181**，化合物**181**：**5-乙炔基-6-氟-4-((6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘-2-基)萘-2-醇**



**181**

【1123】 化合物**181**係以類似於化合物**63**之方式，使用中間物**181-2**而非中間物**63-7**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.13 (m, 4H), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.66 - 1.60 (m, 16H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 871.3。

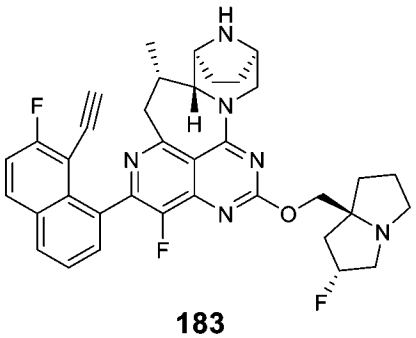
**實例182**，化合物**182**：**(4R,5aR,6S,9R)-4-乙基-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**182**

【1124】　化合物**182**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物182-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 5.68 - 5.49 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.43 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 4.24 - 3.82 (m, 5H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.74 - 1.72 (m, 11H), 1.12 - 1.02 (m, 3H)。LCMS: 639.1 [M + H]$^+$。

**實例183，化合物183：(5S,5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**

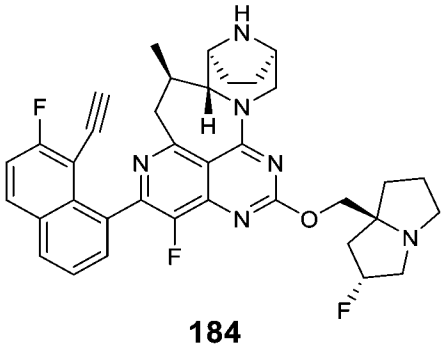


**183**

【1125】　化合物**183**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物183-9**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.73 -

7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 5.68 - 5.50 (m, 2H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 3H), 4.15 - 3.83 (m, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 4H), 2.98 - 2.06 (m, 14H), 1.05 (dd, *J* = 18.1, 7.3 Hz, 3H)。LCMS: 625.1 $[M+H]^+$

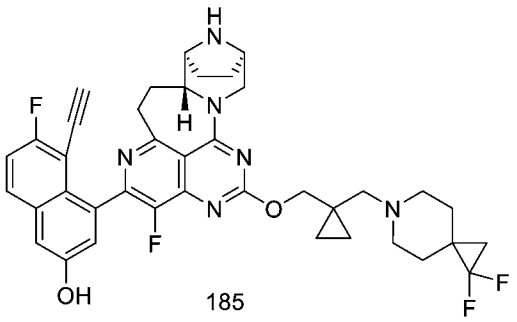
**實例184**，化合物**184**：**(5R,5aR,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



**184**

【1126】　化合物**184**係以類似於化合物**76**之方式，使用**中間物184-5**而非**中間物76-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 5.79 - 5.49 (m, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13 - 3.86 (m, 4H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.82 - 1.77 (m, 12H), 1.44 - 1.33 (m, 3H)。LCMS: 625.1 $[M+H]^+$。

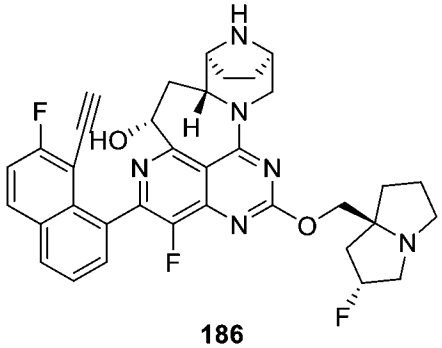
**實例185**，化合物**185**：**4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



185

【1127】　化合物**185**係以類似於化合物**78**之方式，使用1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽而非4,4-二甲基-1,4-氮矽啉鹽酸鹽合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.51 - 7.16 (m, 3H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 4.80 - 2.92 (m, 13H), 2.70 - 0.75 (m, 18H)。LCMS: 699.1。

**實例186，化合物186：(4*R*,5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-4-醇**

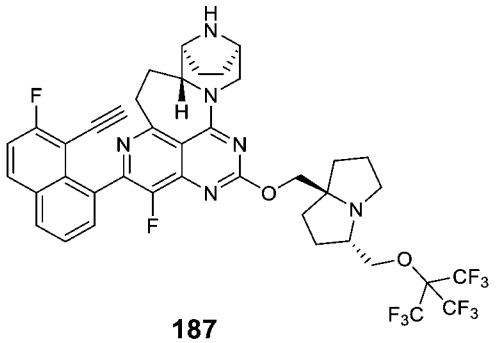


**186**

【1128】　化合物**186**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物186-6**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.24 - 8.06 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 14.6, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.61 -

4.49 (m, 1H), 4.39 - 4.16 (m, 2H), 4.11 - 3.81 (m, 3H), 3.62 - 3.39 (m, 3H), 2.83 - 1.80 (m, 11H)。LCMS: 627.1。

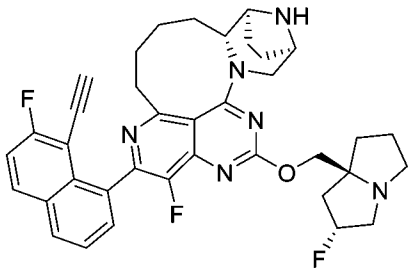
**實例187，化合物187：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((3*S*,7a*S*)-3-(((1,1,1,3,3,3-六氟-2-(三氟甲基)丙-2-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯**



187

【1129】　化合物**187**係以類似於化合物**113**之方式，使用中間物**63-4**而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咔]-7a'(5'*H*)-基)甲醇合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.25 - 8.11 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 5.82 - 5.65 (m, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.29 (m, 5H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.20 (m, 4H), 2.65 - 1.23 (m, 16H), 1.96 (s, 6H)。LCMS: 841.0。

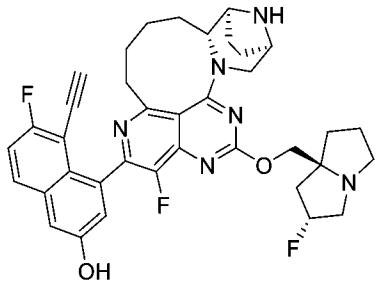
**實例188，化合物188：(7a*R*,8*S*,11*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-14-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咔-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘**



188

【1130】 化合物**188**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物188-8**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.14 (dd, $J$ = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 7.68 (q, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (td, $J$ = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 5.60 (d, $J$ = 51.6 Hz, 1H), 4.78 - 3.41 (m, 12H), 2.95 - 0.67 (m, 19H)。LCMS: 639.1。

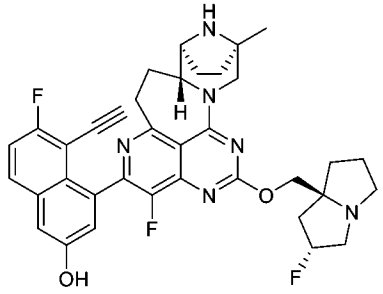
**實例189，化合物189：5-乙炔基-6-氟-4-((7a*R*,8*S*,11*R*)-1-氟-14-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-十氫-3,12a,13,15,16-五氮雜-8,11-甲撐環庚[4,5]環壬[1,2,3-*de*]萘-2-基)萘-2-醇**



189

【1131】 化合物**189**係以類似於化合物**13**之方式，使用**中間物189-2**而非**中間物13-11**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.99 - 7.74 (m, 1H), 7.46 - 7.10 (m, 3H), 5.75 - 5.21 (m, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.80 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 3.42 (m, 5H), 2.97 - 0.58 (m, 22H)。LCMS: 655.2。

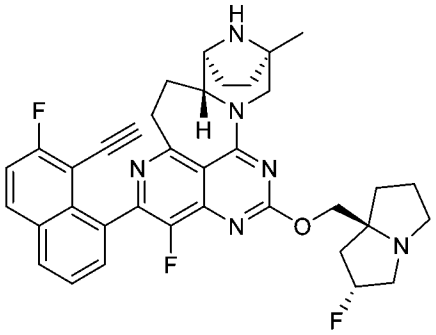
**實例190，化合物190：5-乙炔基-6-氟-4-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯-2-基)萘-2-醇**



**190**

【1132】　化合物**190**係以類似於化合物**122**之方式，使用中間物**190-5**而非中間物**63-6**，使用((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲醇而非((6'*R*,7a'*R*)-6'-氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咘]-7a'(5'*H*)-基)甲醇，及使用0.1%乙酸於乙腈/水中而非0.1%三氟乙酸於乙腈/水中合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 1H), 5.62 - 5.28 (m, 2H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 4.26 - 4.07 (m, 1H), 3.83 - 2.98 (m, 7H), 2.65 - 1.51 (m, 14H), 1.96 (s, 6H), 1.50 (s, 3H)。LCMS: 641.0。

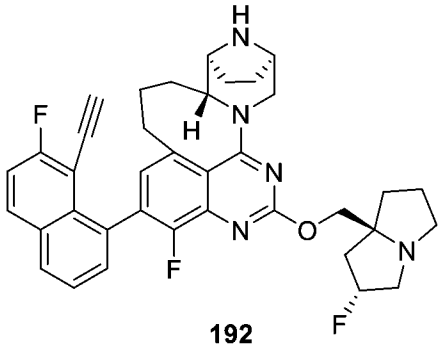
**實例191，化合物191：(5a*R*,6*S*,9*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咘-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-*ab*]庚搭烯**



**191**

【1133】　化合物**191**係以類似於化合物**190**之方式，使用((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.33 (m, 1H), 5.60 - 5.24 (m, 2H), 4.58 - 4.36 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.08 (m, 6H), 2.55 - 1.57 (m, 14H), 1.96 (s, 6H), 1.51 (s, 3H)。LCMS: 625.3。

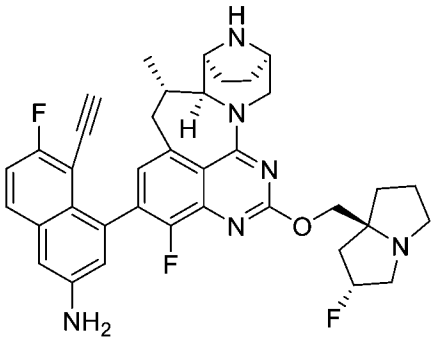
**實例192，化合物192：(1S,4R,15aR)-11-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,4,5,13,14,15,15a-八氫-1H-1,4-環亞胺氮呯并[1',2':1,8]氮雜環辛烯并[2,3,4-de]喹唑啉**



**192**

【1134】 化合物**192**係以類似於化合物**2**之方式，使用中間物**192-3**而非中間物**2-1**合成。$^{1}$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.19 - 7.99 (m, 2H), 7.62 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 1H), 5.68 - 5.41 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.71 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.39 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 3.75 (m, 5H), 3.64 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.21 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 68.9, 12.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.51 (m, 2H), 2.51 - 2.21 (m, 4H), 2.21 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.55 (m, 4H)。$^{19}$F NMR (376 MHz，甲醇-$d_4$) δ -77.69, -106.98 - -107.54 (m), -133.29 (dd, J = 309.7, 7.3 Hz), -173.89 - -175.96 (m)。LCMS: 624.37。

**實例193，化合物193：5-乙炔基-6-氟-4-((1S,4R,14S,14aS)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-14-甲基-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呯并[1',2':1,7]氮呯并[2,3,4-de]喹唑啉-11-基)萘-2-胺**

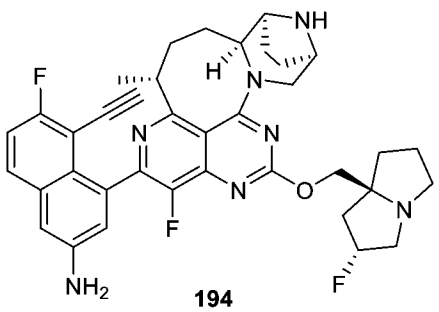


**193**

【1135】 將中間物**193-2** (11.42 mg, 12.6 umol)及2,6-二甲吡啶(6 uL, 51.8 umol)於MeCN (0.2 mL)中之溶液在rt下攪拌時添加三甲基矽基三氟甲烷磺酸酯(9 uL, 49.6 umol)。將反應混合物用MeOH (1 mL)稀釋，接著添加羥基胺鹽酸鹽(13.72 mg, 197 umol)及乙酸鈉(12.62 mg, 210 umol)。將所得混合物

在rt下攪拌45 min。在將反應混合物藉由旋轉蒸發器濃縮後，將殘餘物溶解於MeOH (0.5 mL)中，過濾，並藉由製備型HPLC（Gemini 5 um NX-C18 110 A LC管柱250 × 21.2 mm AX）純化，以5至60%乙腈(0.1% TFA)於水(0.1% TFA)中在20 min內洗提，並將收集之流份冷凍乾燥以給出化合物**193**。$^{1}$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.81 (ddd, J = 9.3, 5.8, 3.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.67 - 5.40 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 14.1, 1.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 2H), 4.29 (d, J = 30.5 Hz, 2H), 3.98 (ddd, J = 37.1, 14.1, 3.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 3H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 2.89 (q, J = 6.3, 5.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.50 (m, 3H), 2.50 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 1.96 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.20 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz，甲醇- $d_4$) δ -77.69, -112.34 (d, J = 35.5 Hz), -134.70 (d, J = 6.8 Hz), -135.78 (d, J = 6.5 Hz), -174.89 (dt, J = 53.1, 20.1 Hz)。LCMS: 639.4。

**實例194，化合物194：5-乙炔基-6-氟-4-((4R,6aS,7S,10R)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-胺**

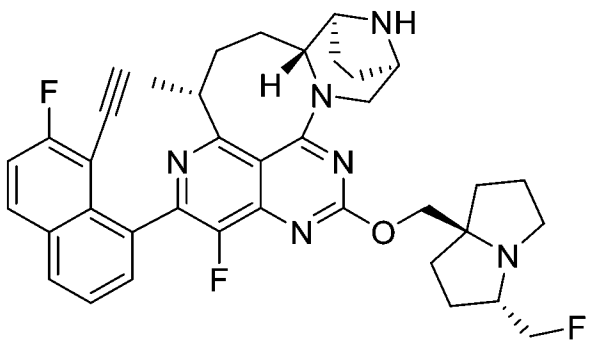



194

【1136】 將中間物**194-11** (19 mg, 0.025 mmol)溶解於1.0 mL二氯甲烷中並在室溫下用HCl溶液（0.63 ml，2.5 mmol，4 N於1,4-二噁烷中）處理。

在30分鐘後，添加己烷，並將沉澱物藉由真空過濾收集，接著溶解於MeOH/$H_2O$中並藉由RP-HPLC純化以提供化合物**194**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.87 (td, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 4H), 3.88 - 3.55 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 2.88 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 5H), 2.21 (s, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 6H), 1.50 - 1.22 (m, 4H)。LCMS: 654.4。

**實例195，化合物195：(4R,6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**

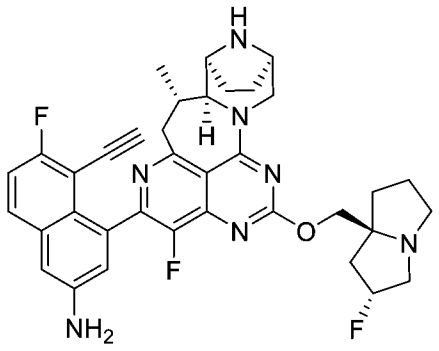



**195**

【1137】　化合物**195**係以類似於化合物**171**之方式，使用**中間物195-2**而非**中間物171-8**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.15 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 5.57 - 5.45 (m, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.41 - 4.04 (m, 4H), 3.66 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 3.48 (t, *J* = 6.4 Hz,

0H), 2.90 (q, *J* = 9.7, 9.0 Hz, 1H), 2.52 - 1.96 (m, 7H), 1.84 - 1.60 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS: 653.1。

**實例196，化合物196：5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氫-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲撐萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-胺**

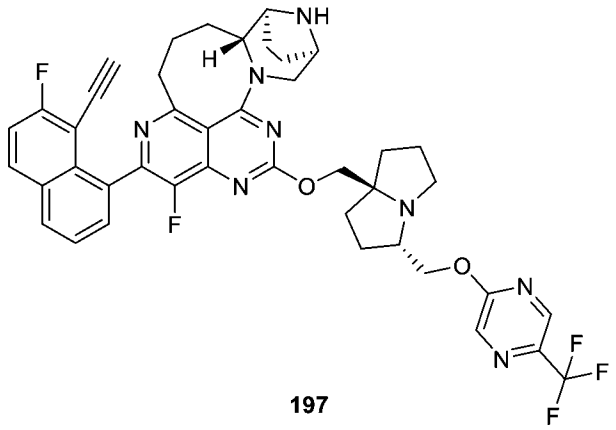


**196**

【1138】　化合物**196**係以類似於化合物**64**之方式，使用中間物**194-9**而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.93 (ddd, *J* = 8.9, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.24 (m, 3H), 5.61 (d, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.49 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.63 (m, 4H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 1.69 (m, 15H)。LCMS: 641.0。

**實例197，化合物197：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)吡咔-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲**

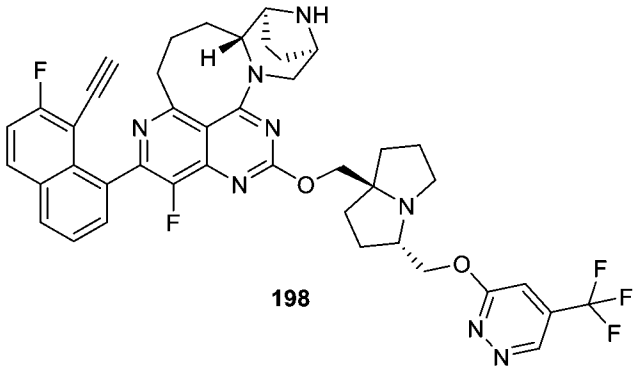
**氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**197**

【1139】 化合物**197**係以類似於化合物**154**之方式，使用中間物**155-1**而非中間物**149-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.69 (p, J = 8.4, 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 18.2, 9.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 3H), 4.43 (d, J = 39.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.69 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 3.05 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 4H), 2.13 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.80 (dd, J = 30.3, 13.0 Hz, 3H)。LCMS:783.4。

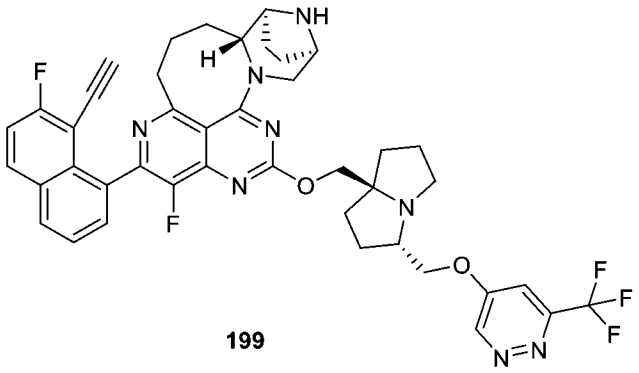
**實例198，化合物198：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(((5-(三氟甲基)嗒咿-3-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



198

【1140】 將雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液（1.0 M於四氫呋喃中，27.3 μL，27.3 μmol）在0℃下添加至中間物**115-3** (10.0 mg, 15.2 μmol)、中間物**198-1** (7.21 mg, 22.7 μmol)、與四氫呋喃(0.5 mL)之攪拌反應混合物。在完成後（約5 min），添加鹽水並用乙酸乙酯萃取。將有機層用碳酸鈉水溶液及水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以給出Boc保護的產物，其係溶解於乙腈(0.3 mL)中並冷卻至0℃。向其添加氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，250 μL，1.0 mmol）並攪拌1小時。在完成後，濃縮至乾。將殘餘物藉由RP-HPLC純化（5%至60% 0.1% TFA於MeCN中/0.1% TFA於$H_2O$中）。將含有產物之流份匯集並凍乾，以產出化合物**198**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 9.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 5.43 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.26 - 2.71 (m, 3H), 2.62 - 2.26 (m, 3H), 2.34 - 2.05 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H)。LCMS: 783.4。

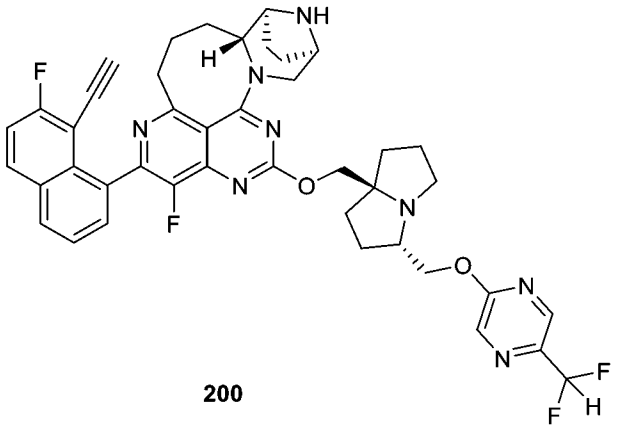
**實例199，化合物199：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嗒呯-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



199

【1141】 化合物**199**係以類似於化合物**154**之方式，使用中間物**199-3**而非中間物**149-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.06 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.94 - 7.57 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 5.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.91 (s, 0H), 4.78 (s, 2H), 4.63 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (d, J = 17.8 Hz, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.32 (d, J = 42.6 Hz, 5H), 2.15 (s, 4H), 1.81 (d, J = 27.0 Hz, 3H)。LCMS: 783.4。

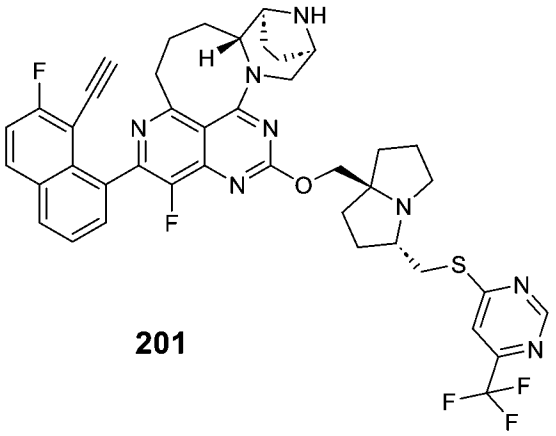
**實例200，化合物200：(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((5-(二氟甲基)吡呯-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咘-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



200

【1142】 化合物**200**係以類似於化合物**198**之方式，使用2-氯-5-(二氟甲基)吡啉而非3-氯-5-(三氟甲基)嗒啉合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.47 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 18.1, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 54.7, 3.2 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 4H), 4.39 (d, J = 66.1 Hz, 3H), 4.21 - 4.01 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 23.1, 13.3 Hz, 3H), 3.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.19 - 2.77 (m, 2H), 2.47 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.56 (m, 3H)。LCMS: 765.4。

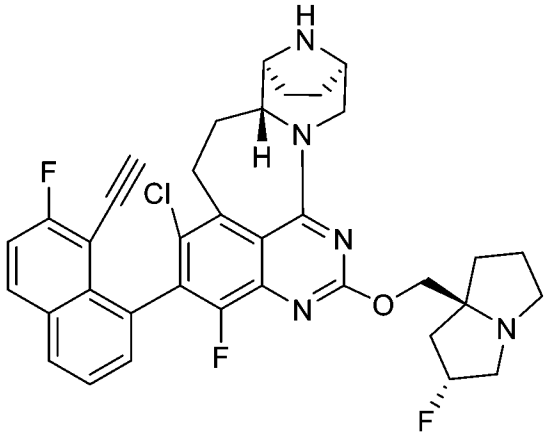
**實例201，化合物201：(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-(((3S,7aS)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)硫基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**201**

【1143】　化合物**201**係以類似於化合物**154**之方式，使用中間物**201-4**而非中間物**149-1**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 9.22 - 8.89 (m, 1H), 8.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.98 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.32 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 34.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.23 (m, 8H), 2.21 - 2.00 (m, 7H), 1.84 - 1.67 (m, 2H)。LCMS: 799.4。

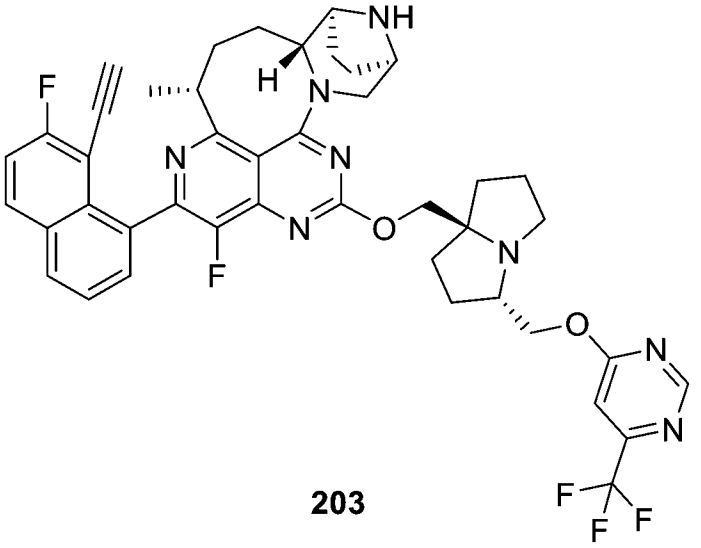
**實例202，化合物202：(1S,4R,14aR)-12-氯-11-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉**



**202**

【1144】　化合物**202**係以類似於化合物**204**之方式，使用((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷而非((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 5.66 - 5.44 (m, 2H), 4.80 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.16 - 3.78 (m, 5H), 3.60 - 3.40 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.73 - 1.97 (m, 13H)。LCMS: 644.2。

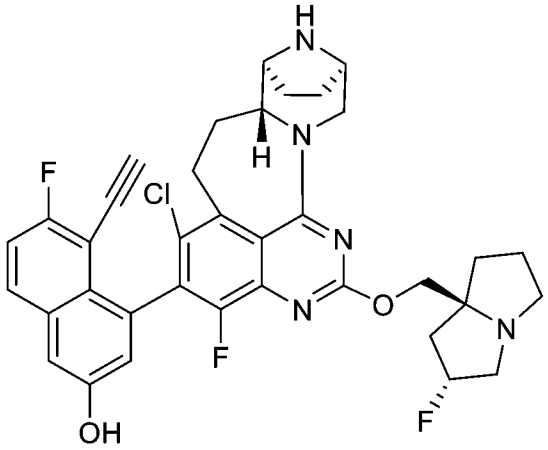
**實例203，化合物203：(4*R*,6a*R*,7*S*,10*R*)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-4-甲基-13-(((3*S*,7a*S*)-3-(((6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1*H*-吡咯-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4*H*-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-*de*]萘**



**203**

【1145】　在室溫下將氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，51.0 µL，0.204 mmol）經由注射器添加至**中間物203-2** (12.4 mg, 13.9 µmol)於乙腈(0.4 mL)中之劇烈攪拌溶液。在110 min後，將所得混合物藉由逆相製備型HPLC純化（0.1%三氟乙酸於乙腈/水中）以給出化合物**203**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 2H), 7.75 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 16.2, 1.1 Hz, 1H), 5.55 - 5.41 (m, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 13.5, 10.1, 3.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.83 (q, *J* = 9.9, 9.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 2H), 2.37 - 1.92 (m, 7H), 1.69 (td, *J* = 26.6, 23.0, 13.9 Hz, 4H), 1.36 (dd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 3H)。LCMS: 797.2。

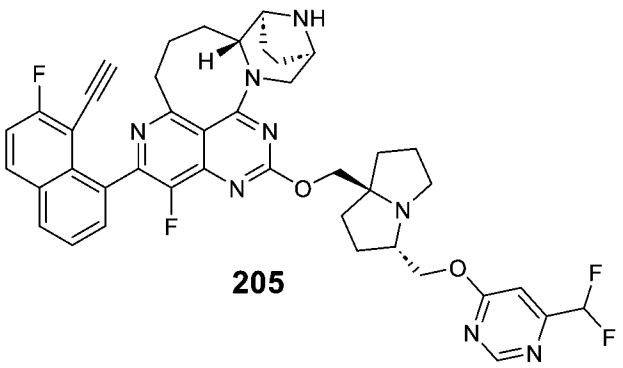
**實例204，化合物204：4-((1S,4R,14aR)-12-氯-10-氟-8-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,4,5,13,14,14a-八氫-1,4-環亞胺氮呼并[1',2':1,7]氮呼并[2,3,4-de]喹唑啉-11-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇**



**204**

【1146】　化合物**204**係以類似於化合物**79**之方式，使用中間物**204-15**而非中間物**79-5**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.04 (dd, $J$ = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.44 (m, 2H), 4.78 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.21 - 3.43 (m, 8H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.72 - 1.99 (m, 15H)。LCMS: 660.1。

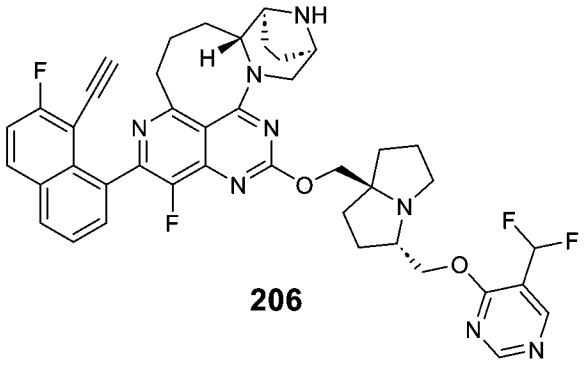
**實例205，化合物205：(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**205**

【1147】 化合物**205**係以類似於化合物**207**之方式，使用中間物**205-2**而非中間物**207-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.88 (m, 1H), 8.16 (m, 3H), 7.76 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (td, $J$ = 54.6, 6.3 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.46 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.74 - 3.39 (m, 6H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.08 (m, 5H), 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H)。LCMS: 765.4。

**實例206，化合物206：(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**

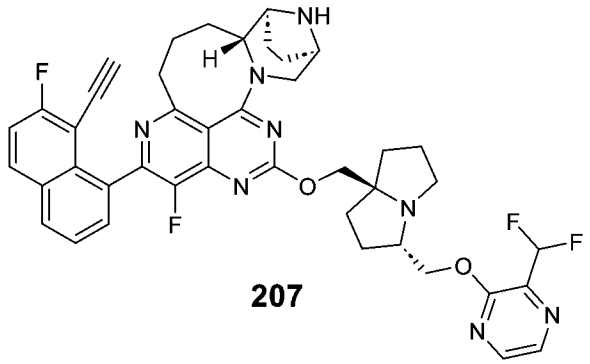


**206**

【1148】 化合物**206**係以類似於化合物**207**之方式，使用中間物**206-4**而非中間物**207-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.90 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 3H), 7.69 (q, J = 9.8, 8.5 Hz, 3H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.05 (td, J = 54.0, 13.4 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 4H), 4.44 (d, J = 37.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.83 - 3.58 (m, 4H), 3.59 - 3.38 (m, 3H), 3.18 - 2.72

(m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.41 - 2.17 (m, 5H), 2.07 - 1.66 (m, 4H)。LCMS: 765.4。

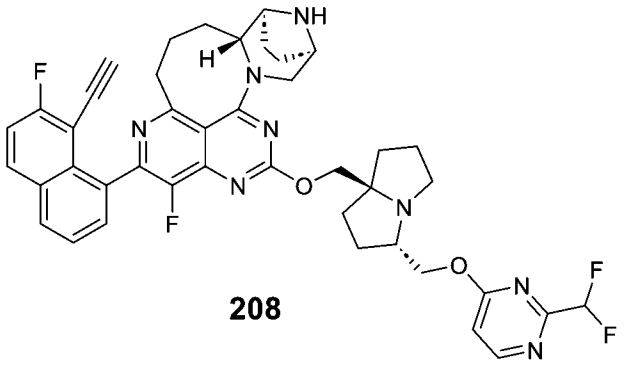
**實例207，化合物207：(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((3-(二氟甲基)吡啡-2-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咔-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**207**

【1149】 將中間物**207-3** (13 mg, 15 μmol)溶解於乙腈(0.6 mL)中並冷卻至0℃。向其添加氯化氫溶液（4.0 M於1,4-二噁烷中，500 μL，2.0 mmol）並將混合物攪拌1小時。在完成後，將混合物濃縮至乾。將殘餘物藉由RP-HPLC純化（5%至60% 0.1% TFA於MeCN中/0.1% TFA於$H_2O$中）。將含有產物之流份匯集並凍乾，以產出化合物**207**。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-$d_4$) δ 8.36 (dd, *J* = 23.0, 2.8 Hz, 2H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 6.99 (td, *J* = 53.6, 14.8 Hz, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 4H), 4.57 - 4.35 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 4H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.13 - 2.86 (m, 2H), 2.56 - 2.20 (m, 8H), 2.18 - 1.66 (m, 5H)。LCMS: 765.4。

**實例208，化合物208：(6aR,7S,10R)-13-(((3S,7aS)-3-(((2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)四氫-1H-吡咯-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4H-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲撐環庚[4,5]環辛[1,2,3-de]萘**



**208**

【1150】 化合物**208**係以類似於化合物**207**之方式，使用中間物**208-2**而非中間物**207-2**合成。$^1$H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.59 - 8.46 (m, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 3H), 4.51 - 4.23 (m, 3H), 4.24 - 4.00 (m, 2H), 3.78 - 3.39 (m, 3H), 3.58 - 3.37 (m, 3H), 3.21 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.19 (m, 5H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 3H)。LCMS: 765.4。

## IV. 生物實例

**實例A.KRAS G12D (GDP)生化檢定**

【1151】 在使用TR-FRET探針置換檢定之384孔檢定格式中，在由50 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、及0.005% Tween-20所組

成之緩衝劑中測試化合物與裝載GDP之KRAS G12D之結合。在此檢定中使用0.5 nM酶與0.25 nM Eu-鏈黴抗生物素蛋白及200 nM (2X $K_D$) Cy-5標示探針。將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。使用LabCyte ECHO Acoustic施配器系統以50 nL的化合物來預點檢定盤（384孔Non-Binding Surface盤，Corning，目錄號3824）。將化合物用5 μL之2X最終酶濃度預培養30分鐘，之後添加5 μL之2X最終濃度之Eu-鏈黴抗生物素蛋白及TR-FRET探針（10 μL最終反應體積）。將盤在室溫下培養2小時，之後在Envision盤讀取儀上測量TR-FRET比例。$IC_{50}$值係定義為造成TR-FRET比例減少50%的化合物濃度並使用S形劑量-反應模型來產生曲線擬合以進行計算。

**實例B.2D細胞存活性檢定**

【1152】 在384孔格式中測試化合物在2D檢定中抑制GP2D (KRAS G12D)細胞之存活性的能力。將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。使用LabCyte ECHO Acoustic施配器系統以每孔200 nL之測試分子來預點檢定盤。在具有5 μL施配卡匣(BioTek 7170011)之BioTEK EL406液體施配器上，將於含有10% FBS、及青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸之RPMI培養基中之1000個細胞/孔（每孔40 μL體積）接種在預點384孔盤（Greiner，目錄# 781076）中。將盤在37℃、5% $CO_2$下培養4天，之後添加CellTiter-Glo (CTG)試劑並測量發光信號。$EC_{50}$值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度並使用S形劑量-反應模型來產生曲線擬合以進行計算。

**實例C.3D細胞存活性檢定**

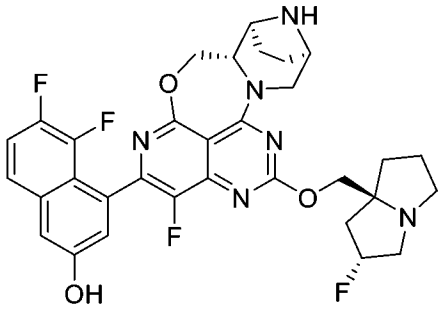
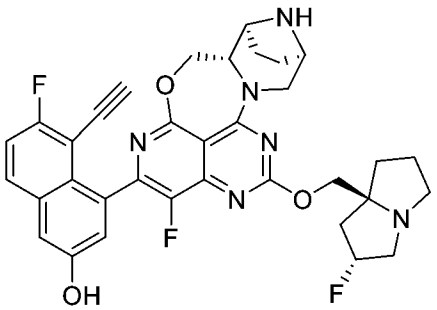
【1153】 在384孔格式中測試化合物在3D檢定中抑制AsPC-1 (KRAS G12D)細胞之存活性的能力。在第0天，在具有5 μL施配卡匣(BioTek

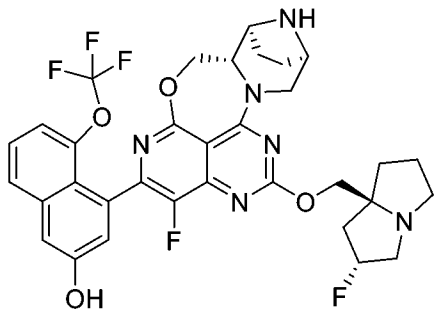
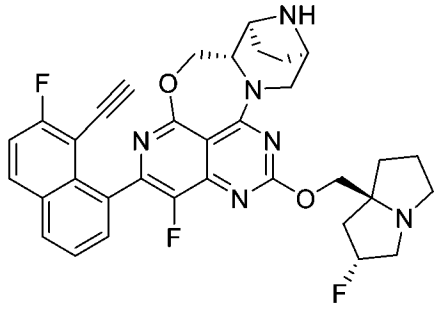
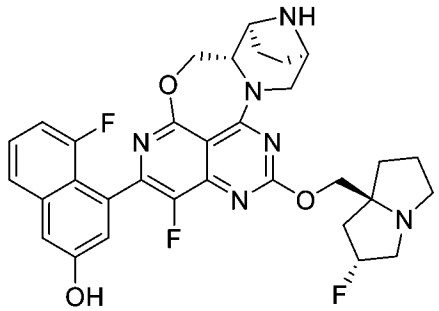
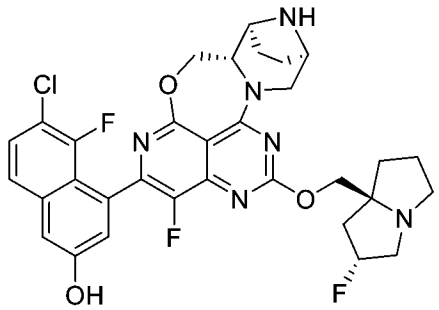
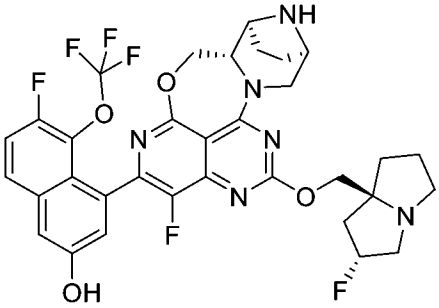
7170011)之BioTEK EL406液體施配器上，將於含有10% FBS、及青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸之DMEM中之1000個細胞/孔（每孔80 μL體積）接種在384孔超低附著球體微量盤（Corning，目錄# 3830）中。將盤在37℃、5% $CO_2$下培養3天以允許球體形成。在第3天，將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。使用Biomek FX添加每孔400 nL之測試分子。將盤在37℃、5% $CO_2$下培養4天，之後添加CellTiter-Glo 3D（Promega，目錄# 9683）試劑並測量發光信號。$EC_{50}$值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度並使用S形劑量-反應模型來產生曲線擬合以進行計算。

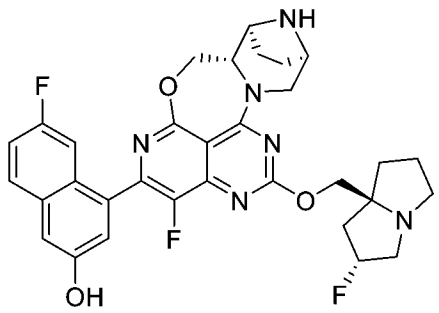
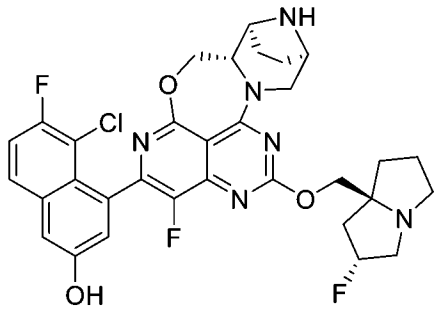
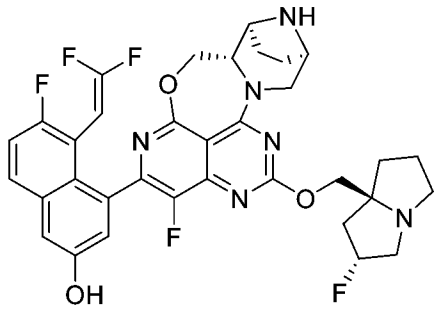
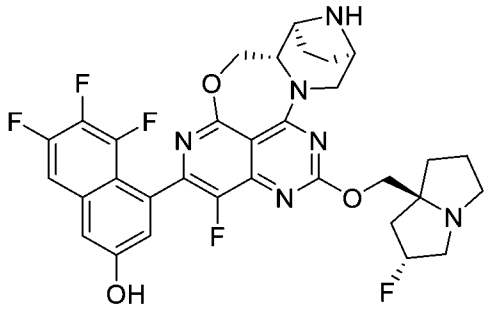
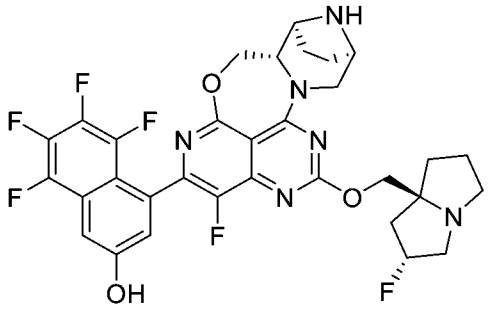
## 生物數據

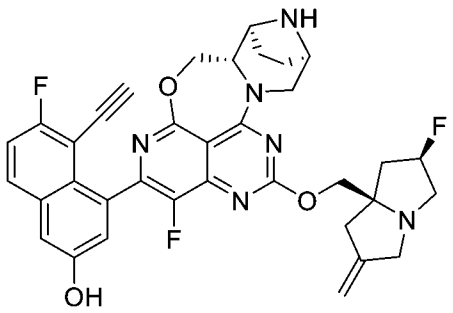
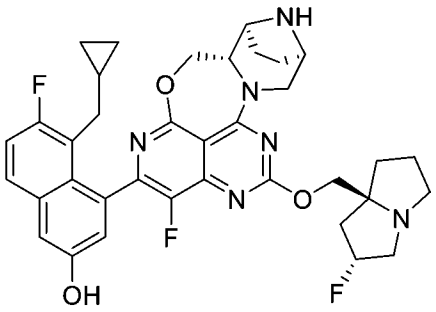
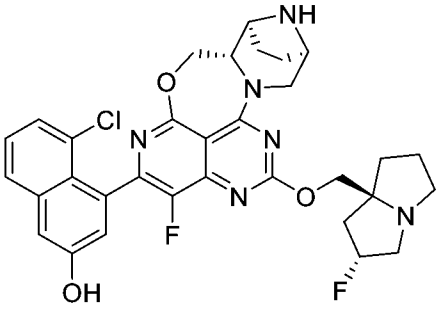
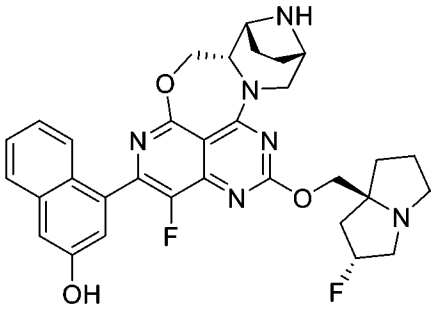
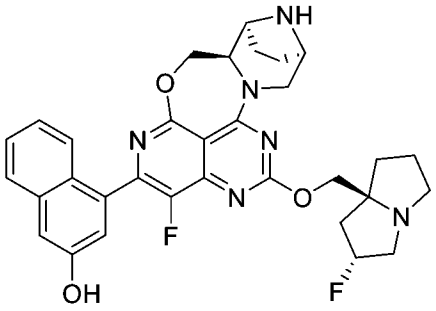
【1154】　下表2提供與本文所揭示之化合物相關的數據。

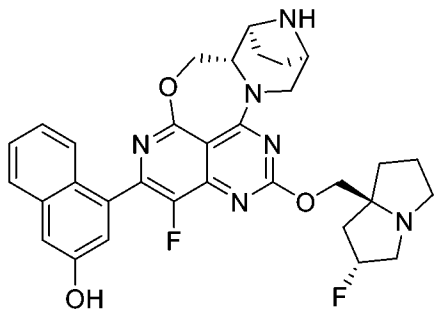
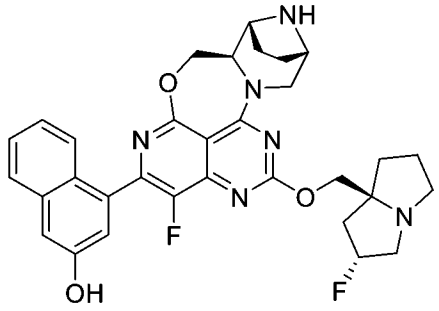
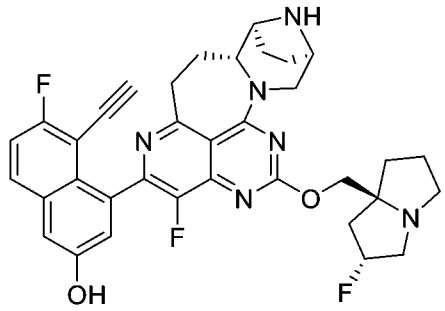
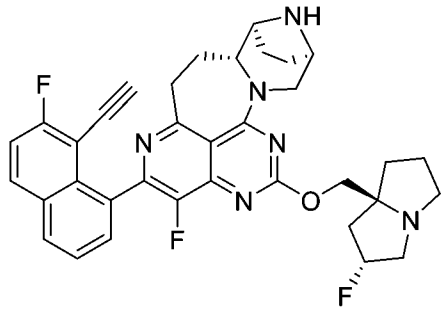
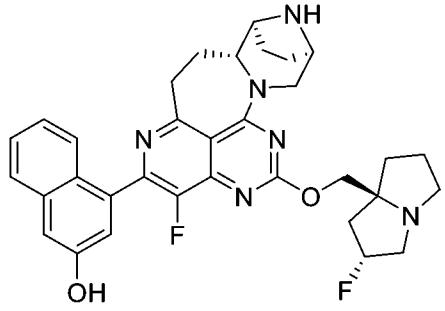
**表2.本文所揭示之化合物之生物數據**

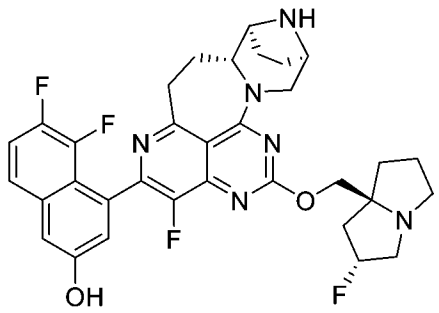
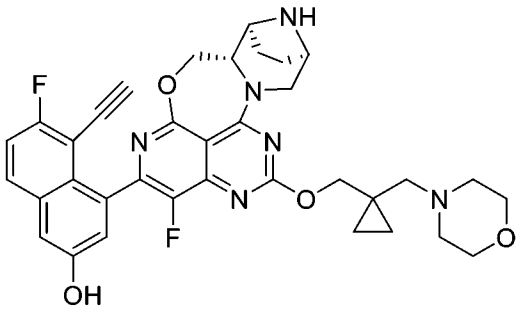
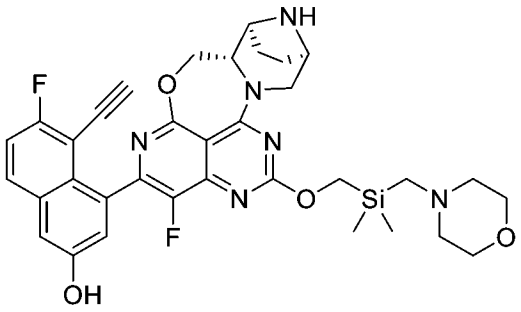
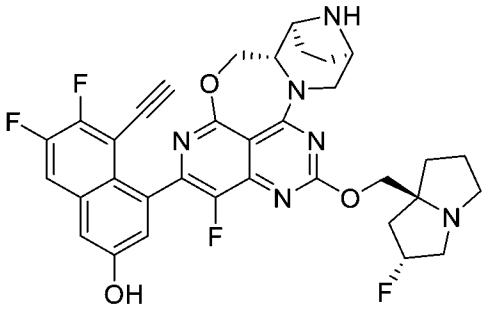
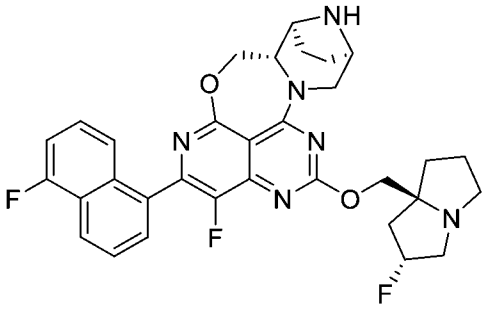
| 實例編號 | 結構 | G12D $IC_{50}$ (nM) | G12D 2D $EC_{50}$ (nM) | G12D 3D $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 0.5 | 19 | 170 |
| 2 |  | 0.2 | 6 | 42 |

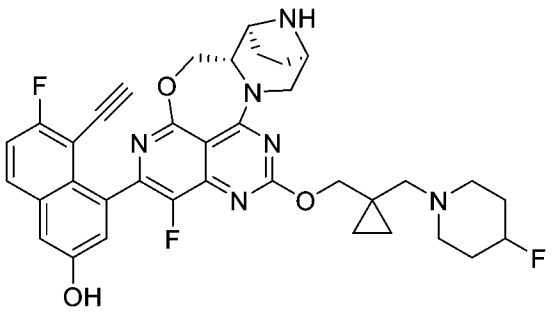
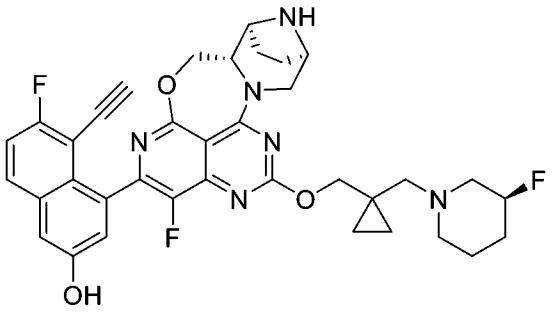
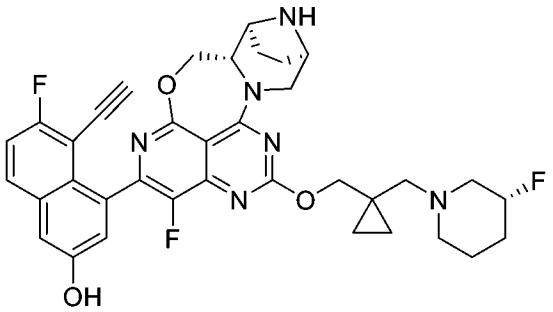
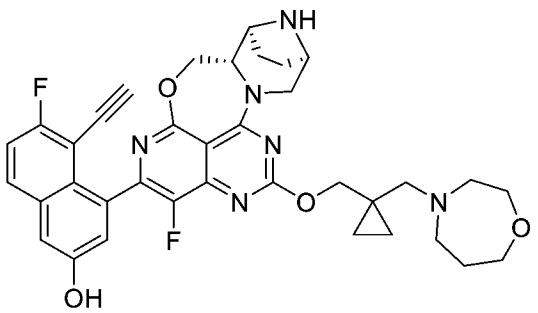
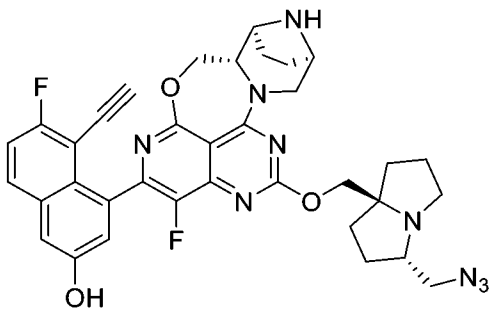
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  | 2 | 24 | 160 |
| 4 |  | 4 | 45 | 92 |
| 5 |  | 3 | 250 | N/A |
| 6 |  | 2 | 70 | N/A |
| 7 |  | 0.6 | 16 | 36 |

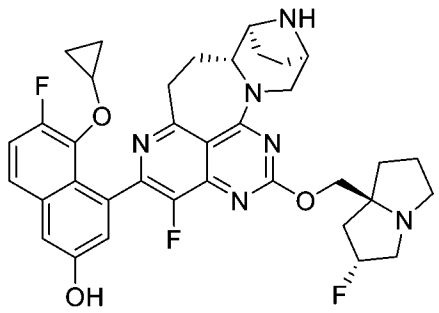
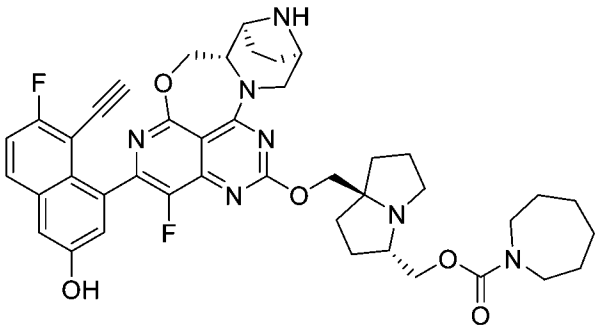
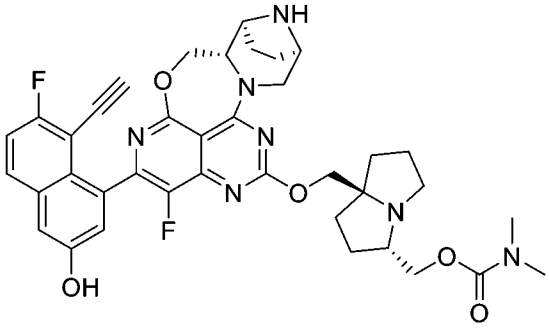
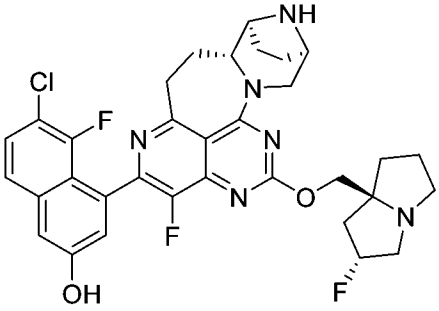
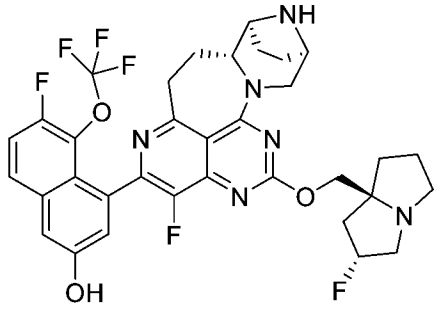
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 8 |  | 2 | 54 | N/A |
| 9 |  | 0.5 | 20 | 77 |
| 10 |  | 18 | 250 | N/A |
| 11 |  | 1 | 56 | N/A |
| 12 |  | 6 | 130 | N/A |

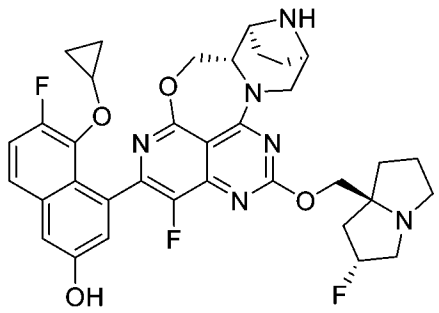
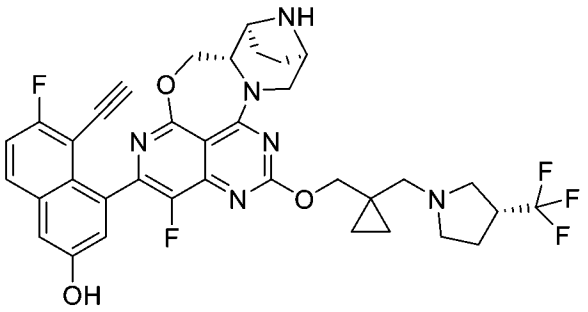
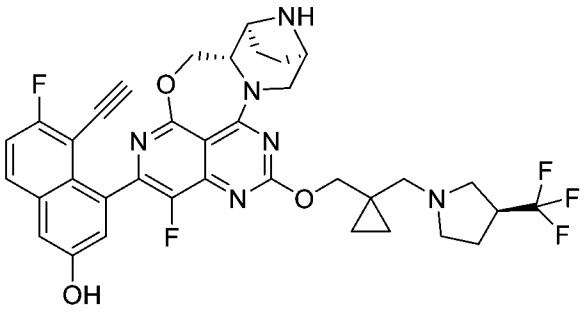
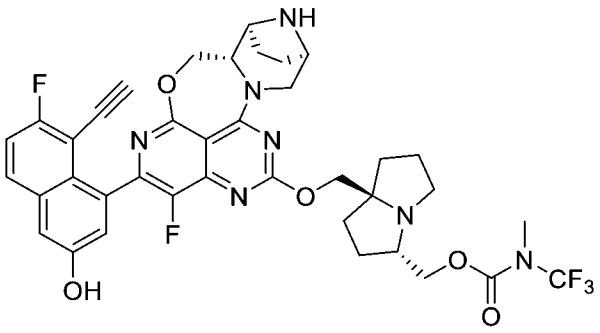
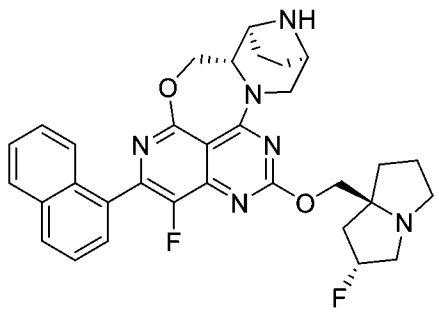
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 13 |  | 0.4 | 2 | 17 |
| 14 |  | 34 | 530 | N/A |
| 17 |  | 0.4 | 49 | 180 |
| 18 |  | >1000 | >10000 | N/A |
| 19 |  | 590 | 3300 | N/A |

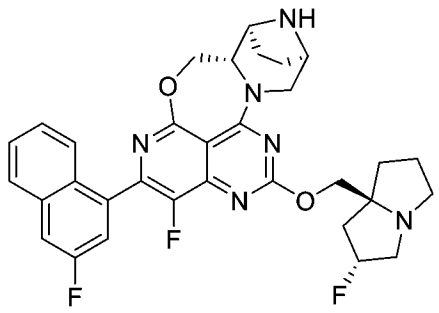
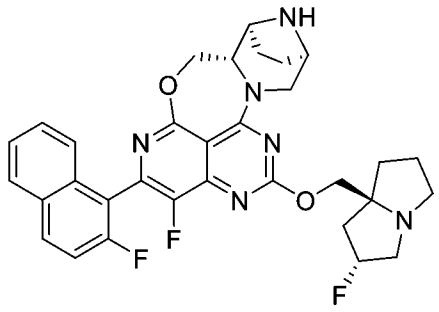
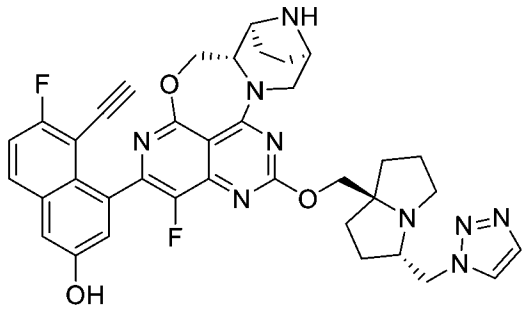
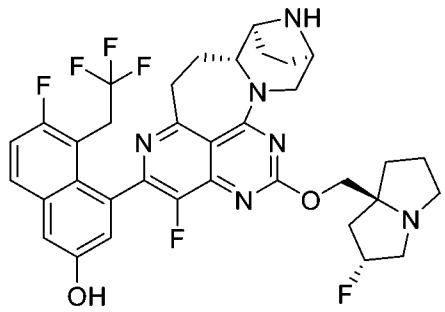
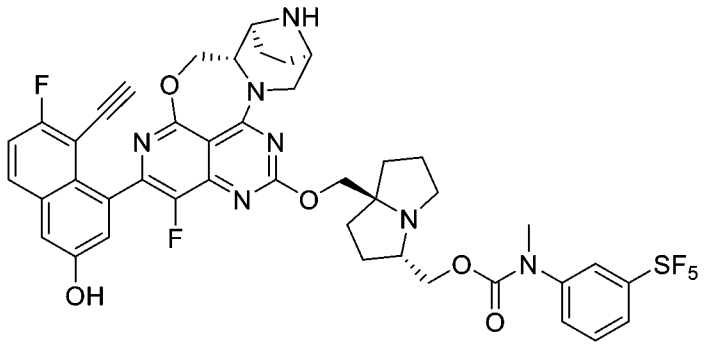
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 20 |  | 7 | 210 | >1000 |
| 21 |  | 2100 | 3100 | N/A |
| 22 |  | 0.1 | 0.6 | 2 |
| 23 |  | 1 | 9 | 31 |
| 24 |  | 1 | 17 | 190 |

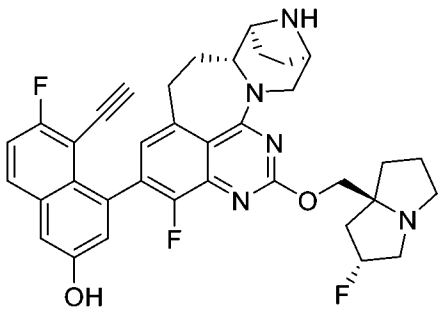
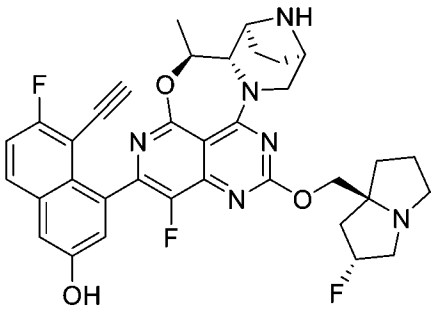
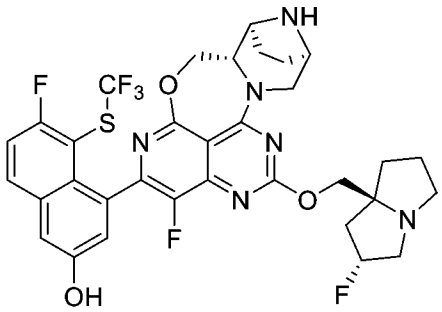
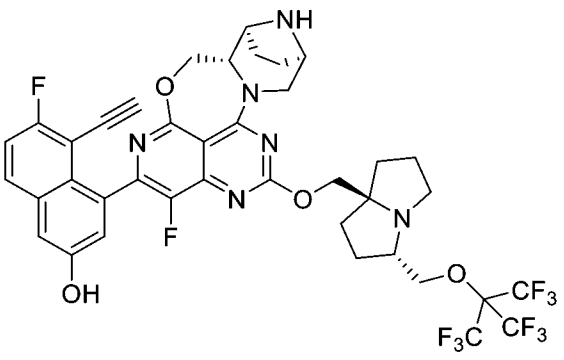
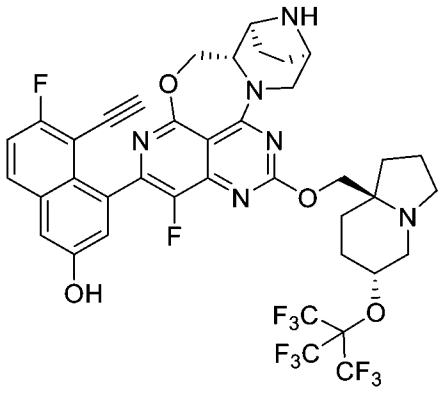
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 27 |  | 0.7 | 4 | 29 |
| 28 |  | 0.6 | 7 | N/A |
| 29 |  | 560 | >1000 | N/A |
| 30 |  | 0.2 | 11 | 260 |
| 31 |  | 4900 | >1000 | N/A |

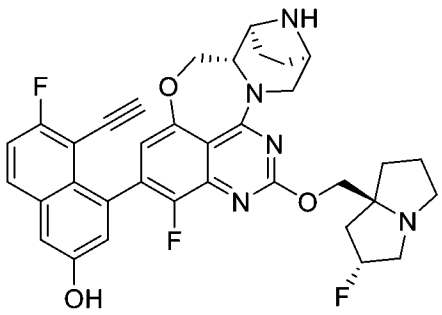
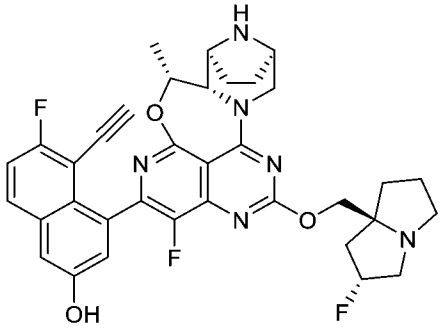
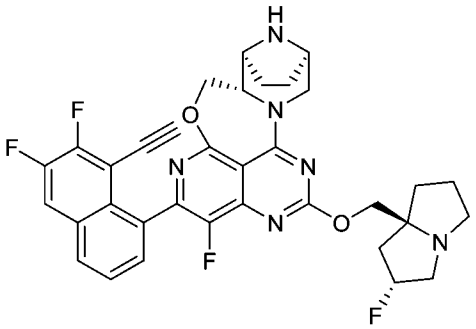
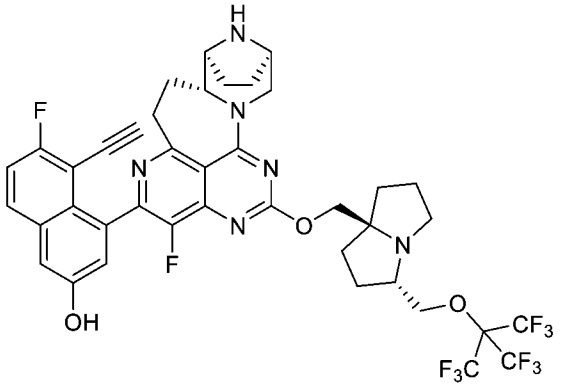
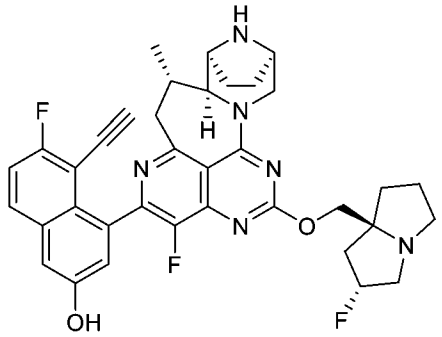
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 32 |  | 0.2 | 2 | N/A |
| 33 |  | 0.3 | 3 | N/A |
| 34 |  | 0.2 | 2 | N/A |
| 35 |  | 0.3 | 6 | 17 |
| 36 |  | 0.2 | 4 | N/A |

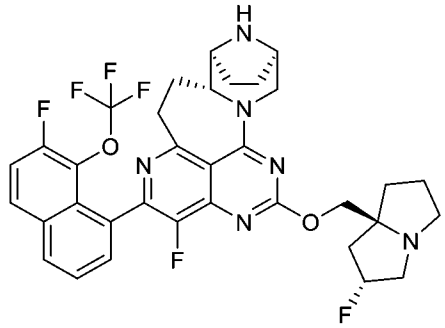
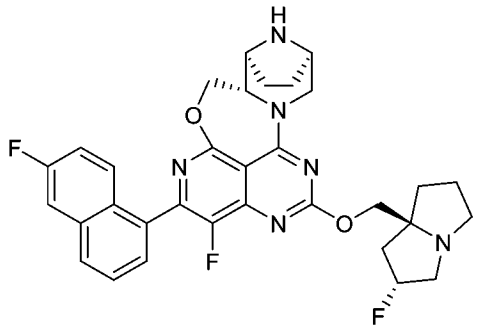
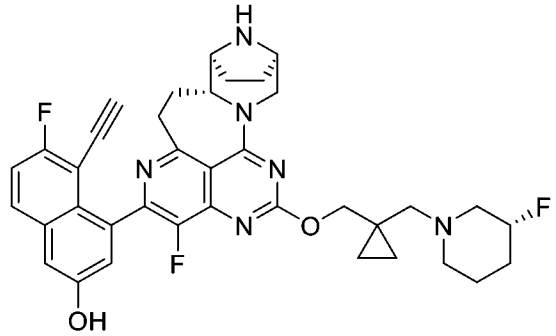
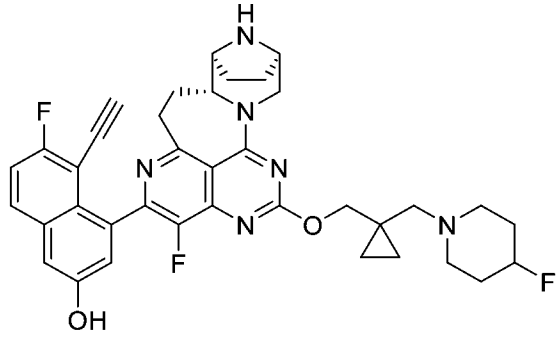
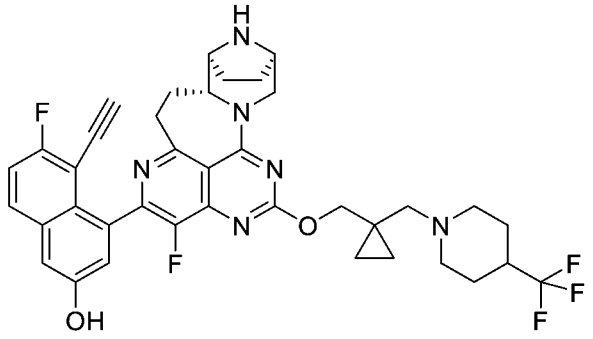
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 37 |  | 1 | 9 | N/A |
| 38 |  | 0.3 | 28 | 47 |
| 39 |  | 0.4 | 48 | 96 |
| 40 |  | 2 | 19 | 74 |
| 41 |  | 0.6 | 3 | 8 |

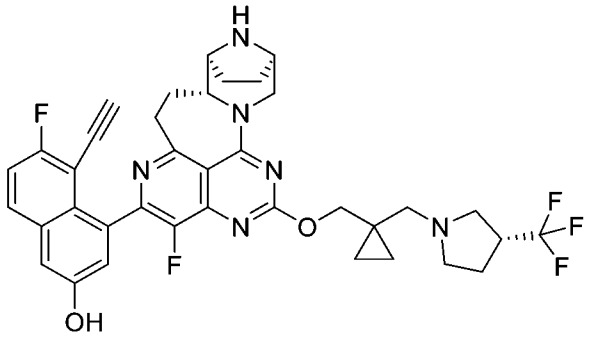
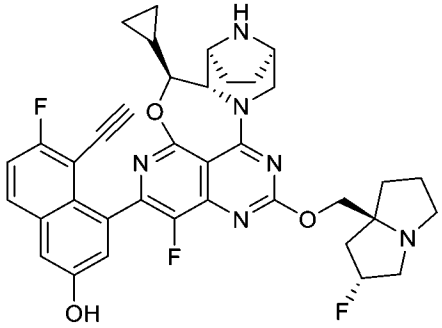
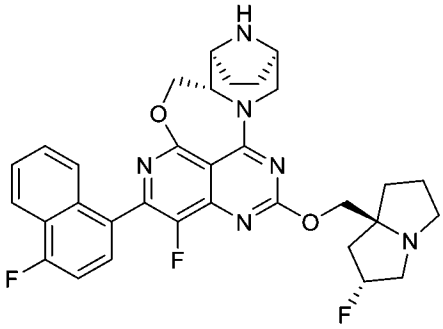
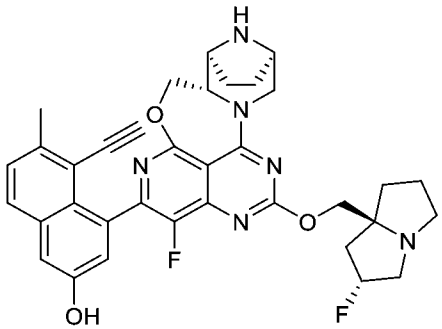
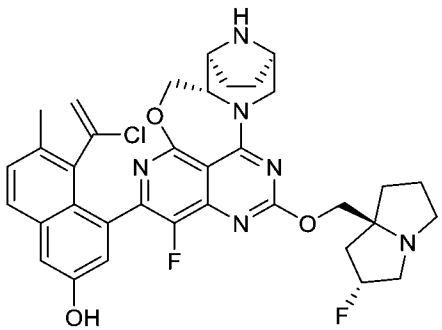
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 42 |  | 2 | 28 | 95 |
| 43 |  | 0.6 | 5 | N/A |
| 44 |  | 2 | 7 | N/A |
| 45 |  | 0.3 | 4 | N/A |
| 46 |  | 910 | >1000 | N/A |

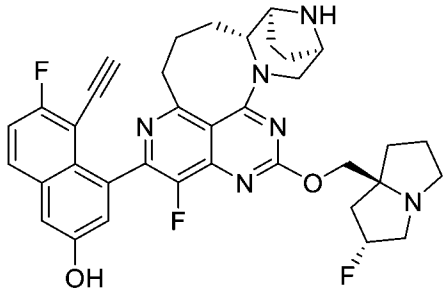
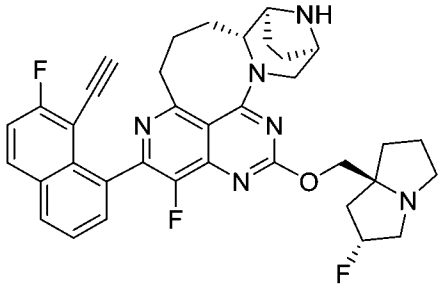
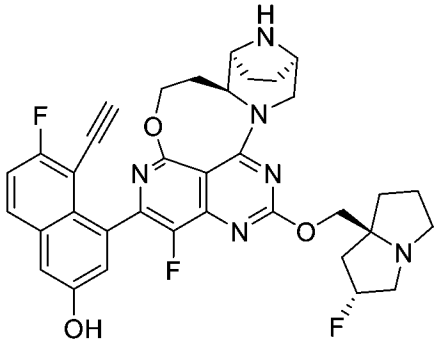
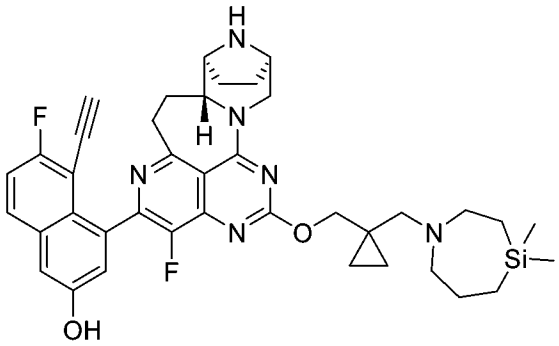
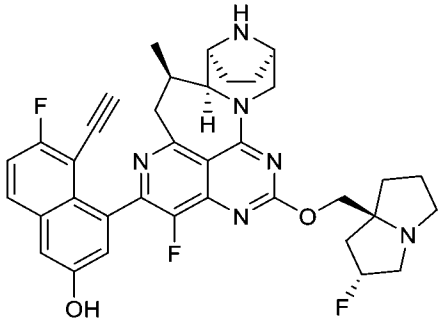
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 47 |  | 3400 | >1000 | N/A |
| 48 |  | 2200 | >1000 | N/A |
| 49 |  | 0.2 | 37 | 140 |
| 50 |  | 3 | 24 | N/A |
| 51 |  | 2 | 98 | N/A |

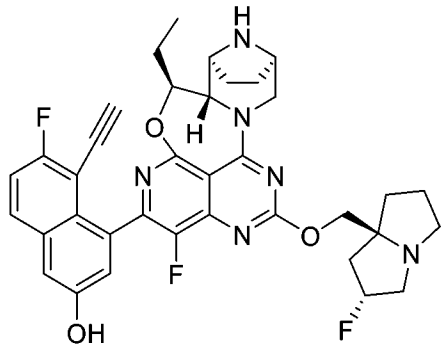
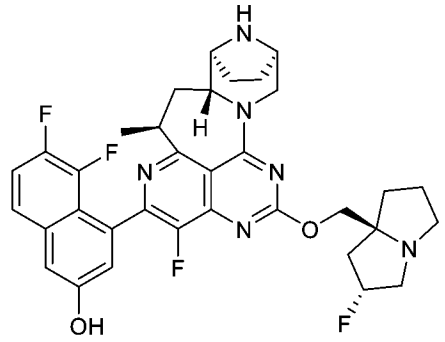
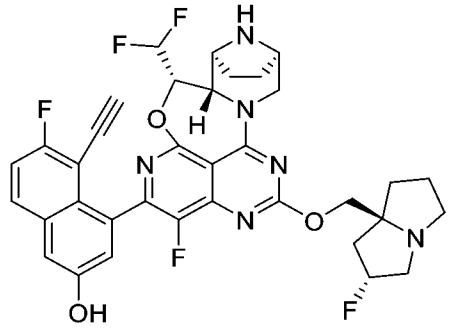
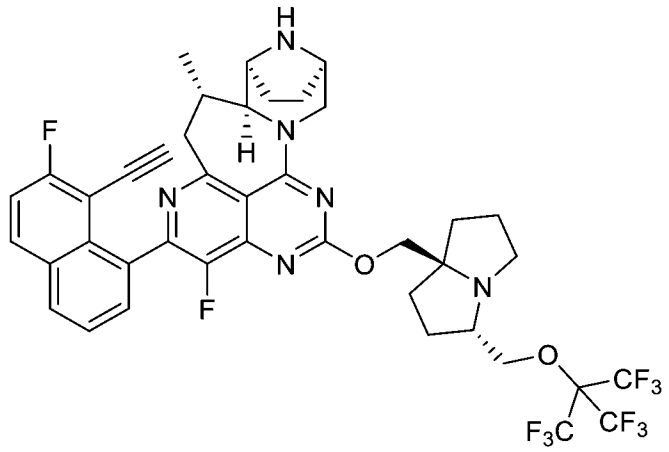
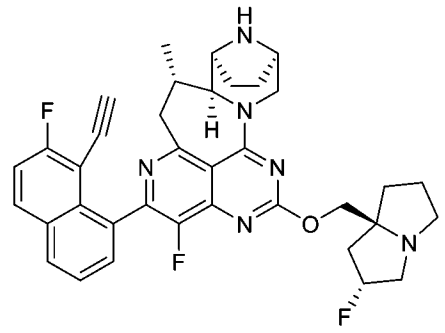
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 52 |  | 0.1 | 1 | 7 |
| 53 |  | 0.1 | 2 | - |
| 54 |  | 3 | 42 | - |
| 55 |  | 0.5 | 0.8 | - |
| 56 |  | 13 | 50 | - |

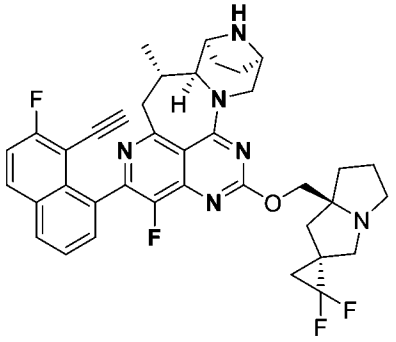
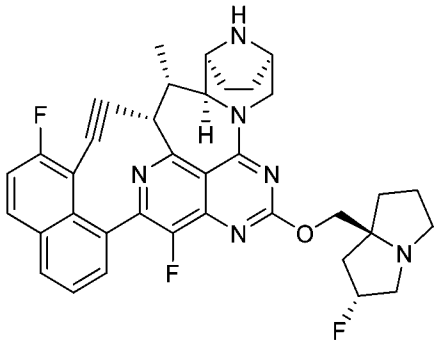
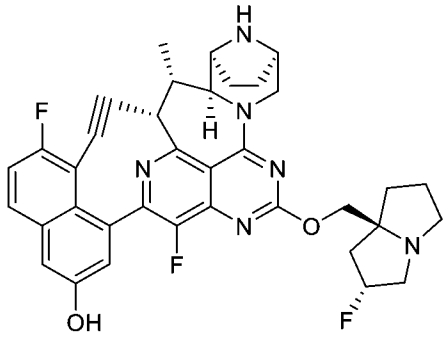
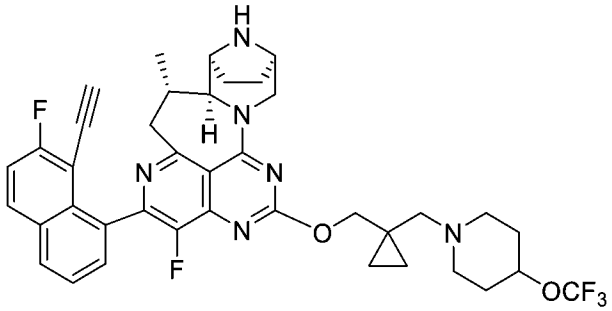
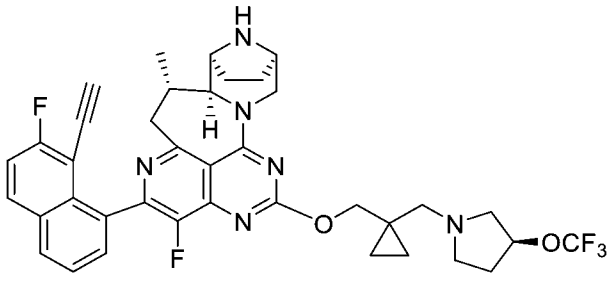
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 57 |  | 0.6 | 28 | - |
| 61 |  | 26 | 520 | - |
| 62 |  | 7 | 79 | - |
| 63 |  | 0.2 | 0.2 | - |
| 64 |  | 0.1 | 0.3 | - |

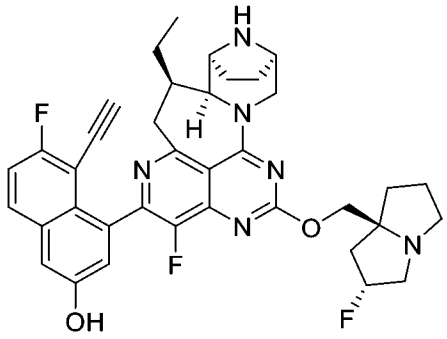
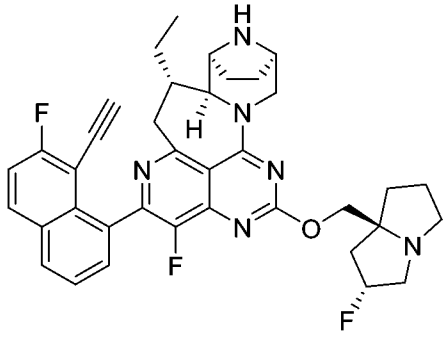
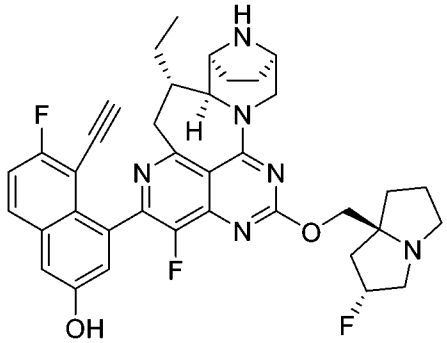
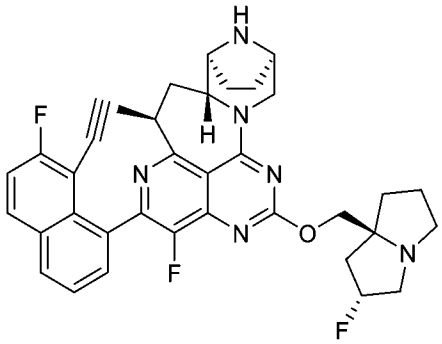
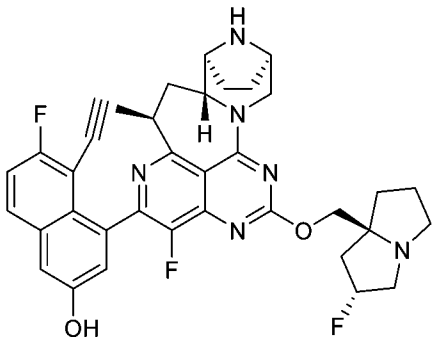
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 65 |  | 89 | 450 | - |
| 66 |  | 860 | >1000 | - |
| 67 |  | 0.08 | 1 | - |
| 68 |  | 0.05 | 0.6 | - |
| 69 |  | 0.1 | 0.6 | - |

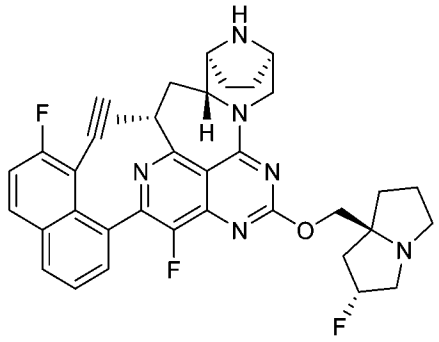
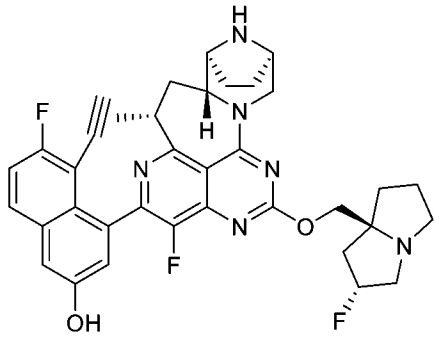
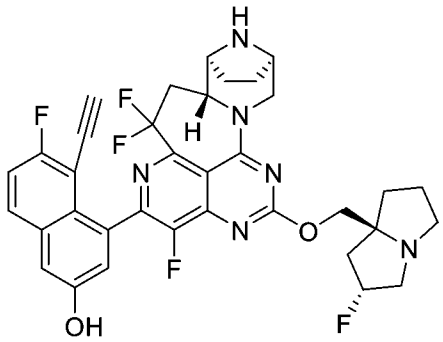
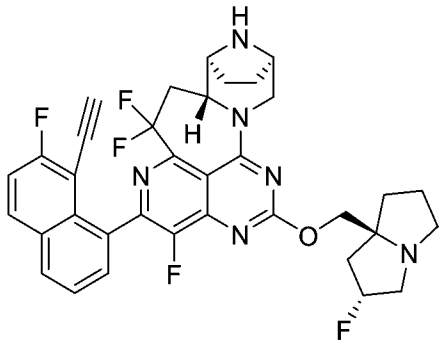
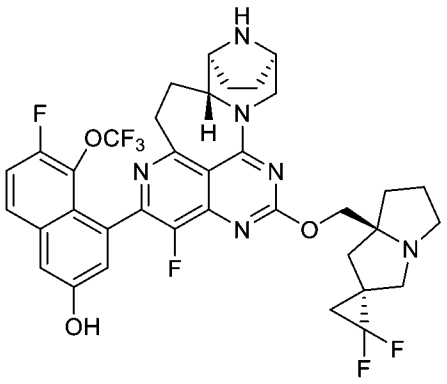
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 70 |  | 0.1 | 1 | - |
| 71 |  | 4 | 81 | - |
| 72 |  | 510 | >1000 | - |
| 73 |  | - | - | - |
| 74 |  | 16 | 310 | - |

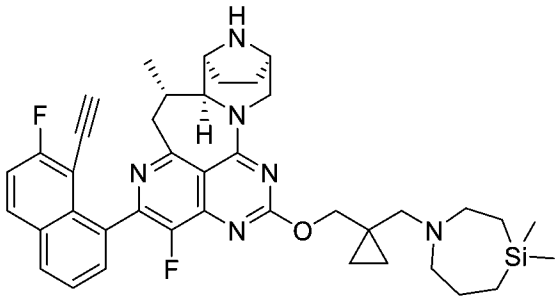
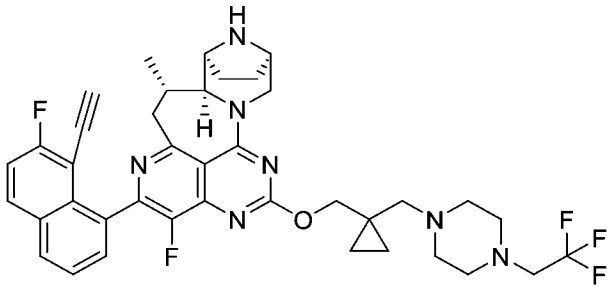
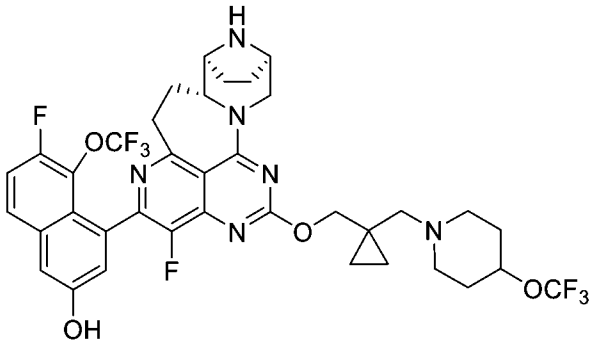
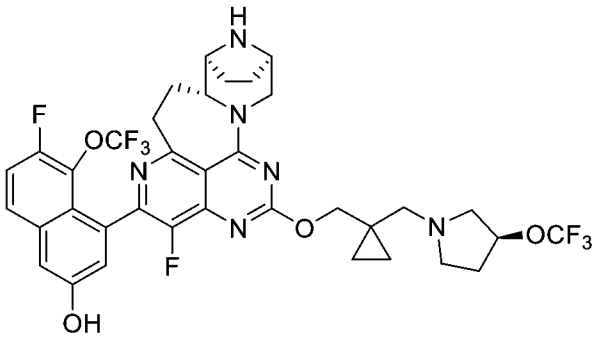
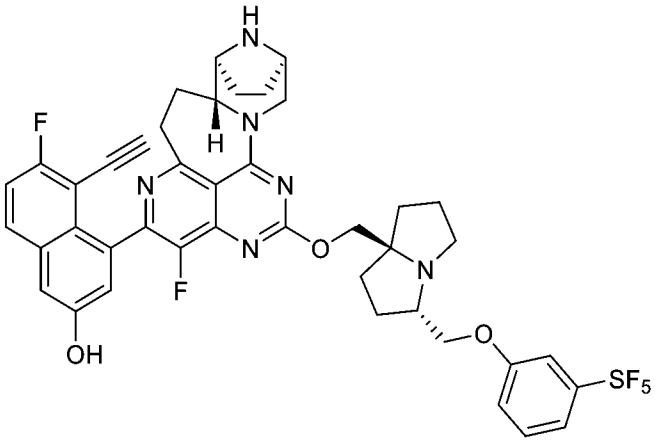
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 75 |  | 0.06 | 0.17 | 0.5 |
| 76 |  | 0.1 | 4 | 27 |
| 77 |  | 6 | 83 | - |
| 78 |  | 0.2 | 3.9 | 15 |
| 79 |  | 7 | 15.3 | |

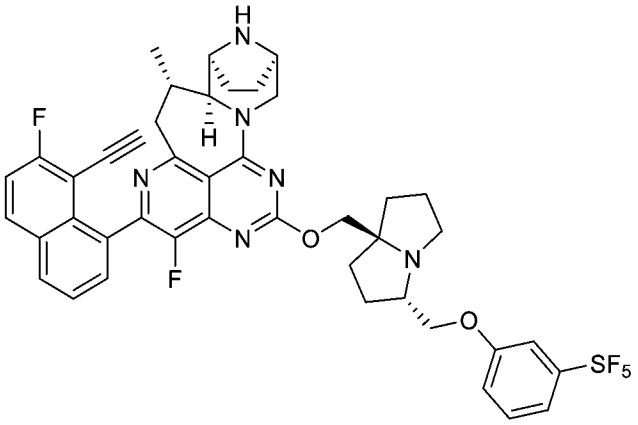
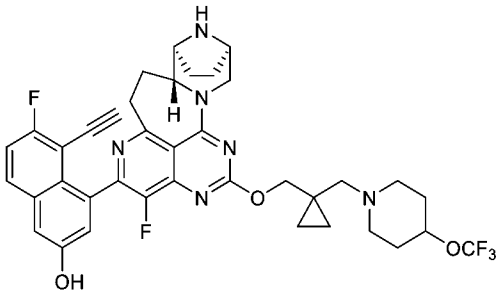
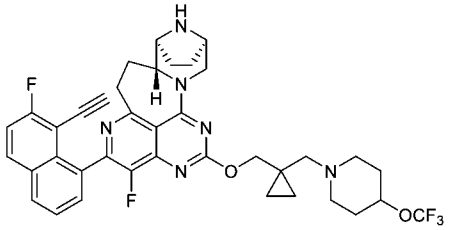
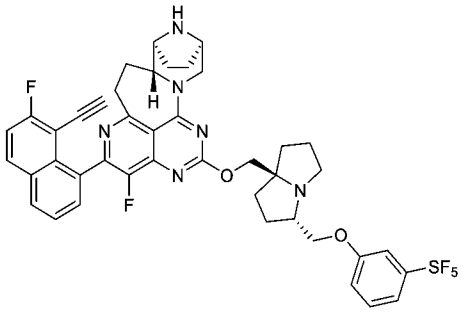
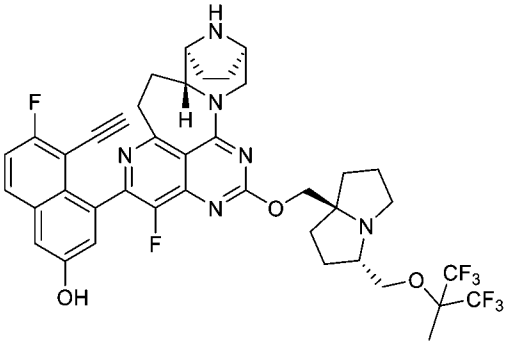
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 80 |  | 0.1 | 2.2 | 2 |
| 81 |  | 0.2 | 2.8 | 18 |
| 82 |  | 11.4 | 104.4 | |
| 83 |  | 3.2 | 67.4 | |
| 84 |  | 3.9 | 27.7 | |

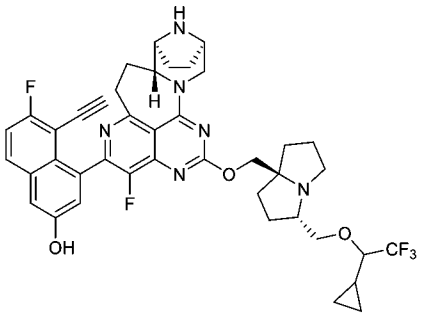
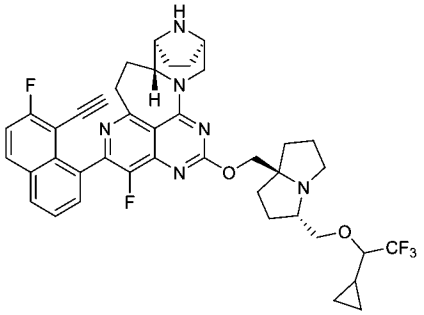
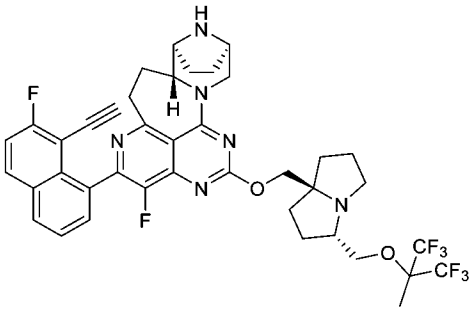
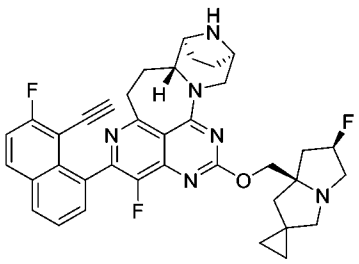
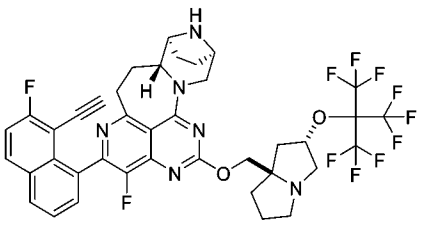
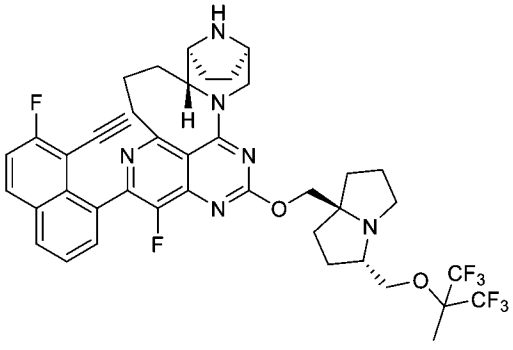
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 85 |  | 6.8 | 58 | |
| 86 |  | 0.5 | 14.4 | 64 |
| 87 |  | 0.4 | 0.2 | 0.3 |
| 88 |  | 36.5 | 254.6 | |
| 89 |  | 50.9 | 379.1 | |

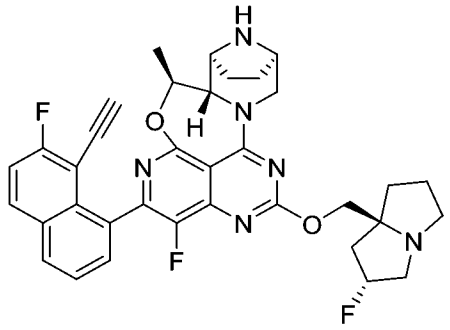
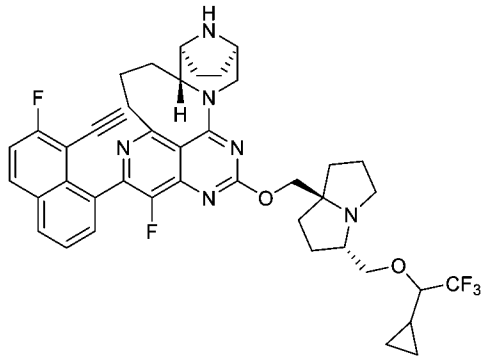
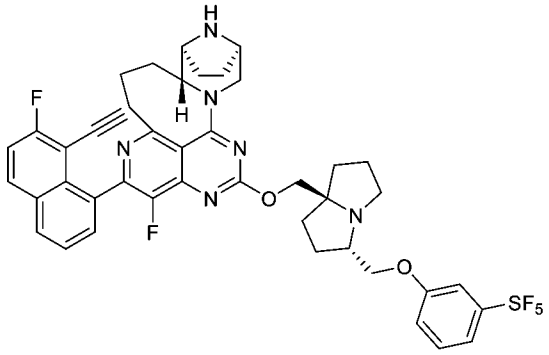
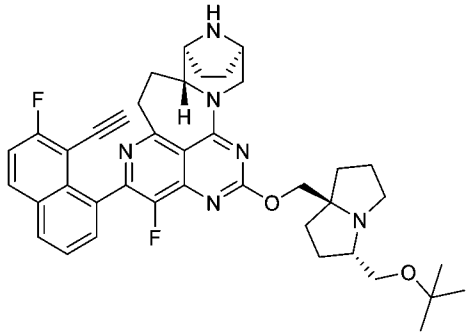
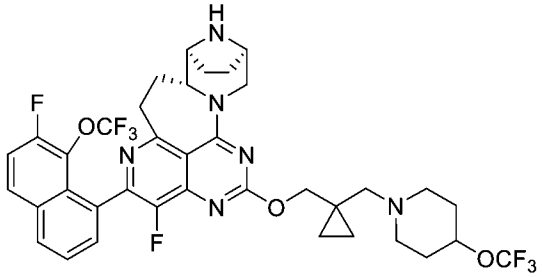
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 90 |  | 100 | 1000 | |
| 91 |  | 100 | 1000 | |
| 92 |  | 1.9 | 17.3 | 52 |
| 93 |  | 2.5 | 26.6 | 82 |
| 94 |  | 0.1 | 0.6 | 2.2 |

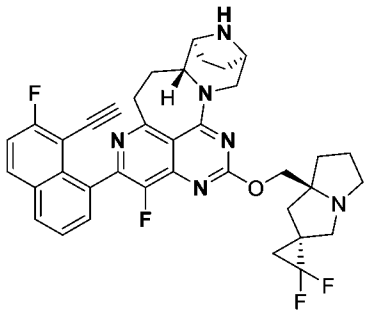
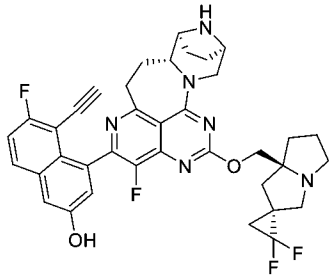
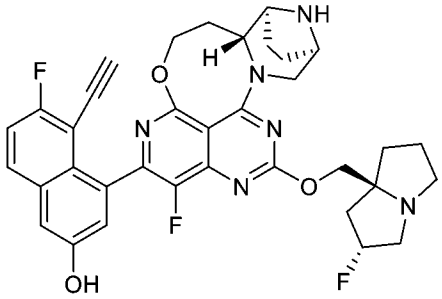
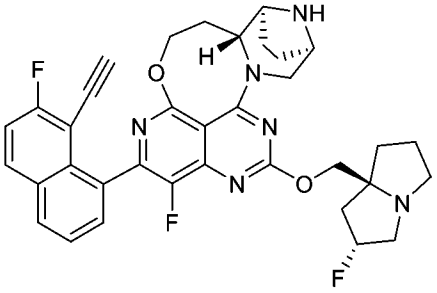
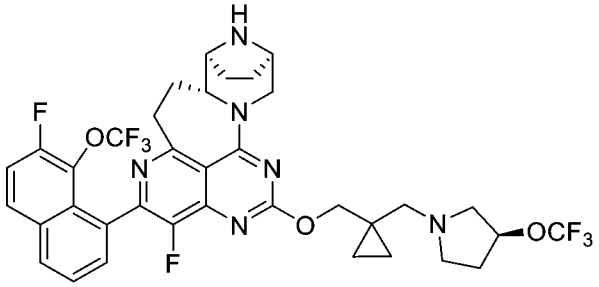
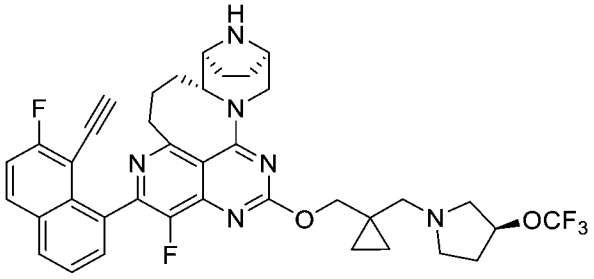
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 95 |  | 0.6 | 31.9 | 200 |
| 96 |  | 0.3 | 0.5 | 1.9 |
| 97 |  | 0.2 | 7.7 | 55 |
| 98 |  | 12.6 | 124.2 | |
| 99 |  | 0.6 | 7.4 | 110 |

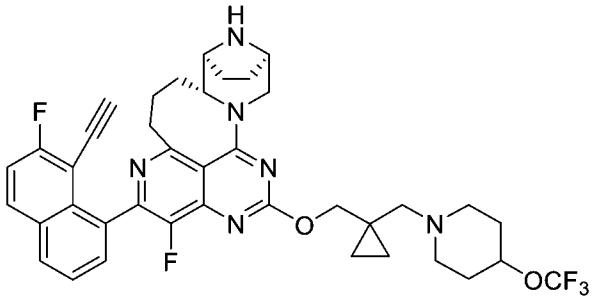
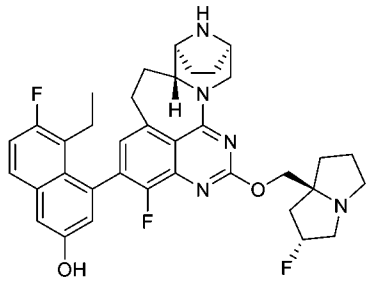
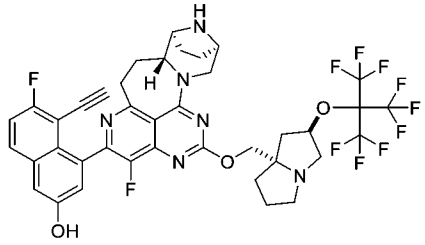
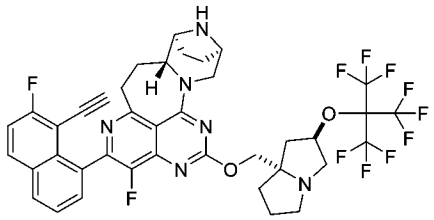
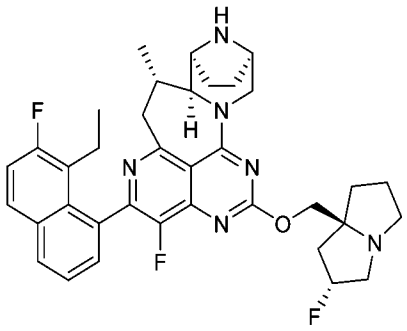
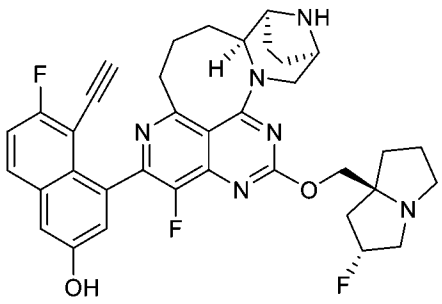
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 100 |  | 31.8 | 372.9 | |
| 101 |  | 12.7 | 175.2 | |
| 102 |  | 3.3 | 39.5 | 680 |
| 103 |  | 5.3 | 62.6 | |
| 104 |  | 0.8 | 8.7 | 53 |

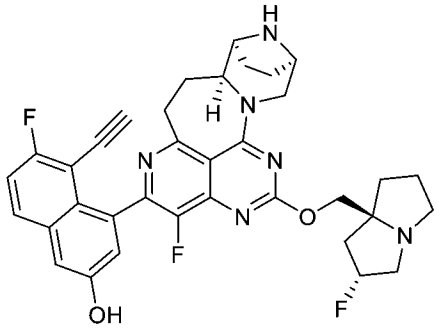
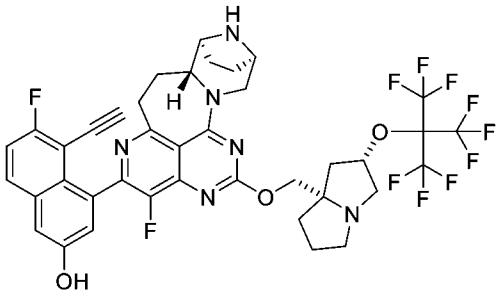
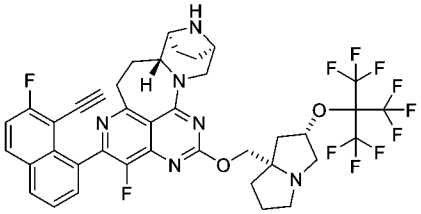
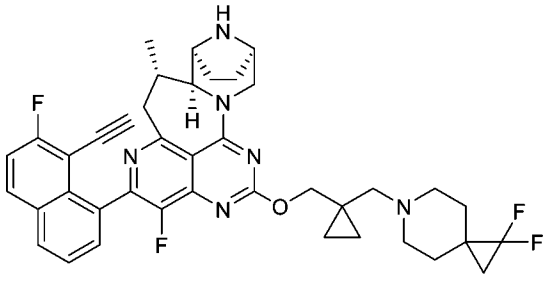
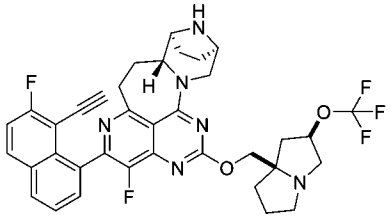
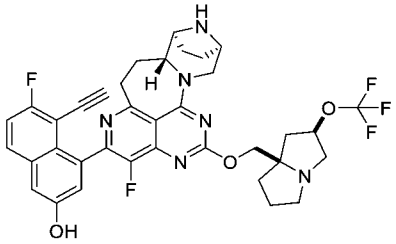
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 105 |  | 5.3 | 434.9 | |
| 106 |  | 0.2 | 1.9 | 8.2 |
| 107 |  | 7.2 | 460 | |
| 108 |  | 1.5 | 449.8 | |
| 109 |  | 0.1 | 1.2 | 0.8 |

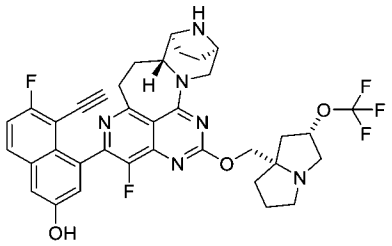
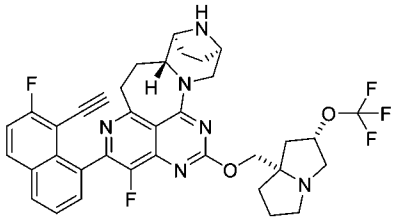
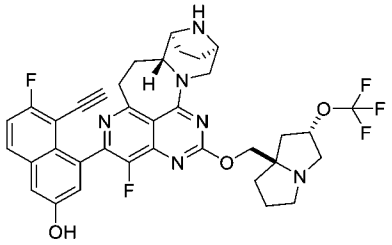
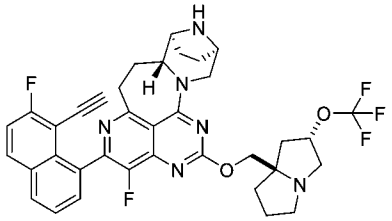
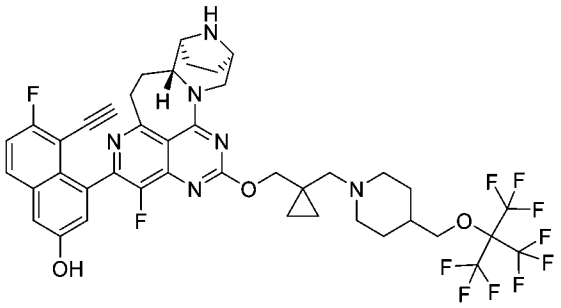
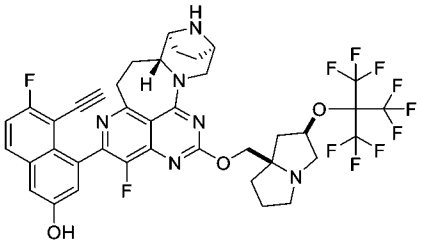
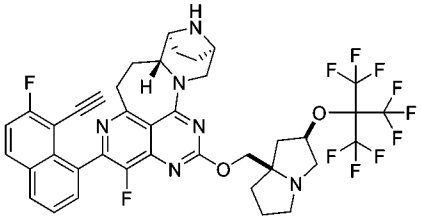
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 110 |  | 0.3 | 36.1 | 51 |
| 111 |  | 0.7 | 69.9 | 360 |
| 112 |  | 0.3 | 41 | 270 |
| 113 |  | 0.2 | 7.3 | 57 |
| 114 |  | 125 | 1000 | |
| 115 |  | 0.1 | 11.5 | 100 |

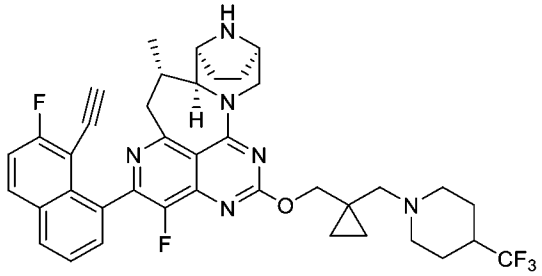
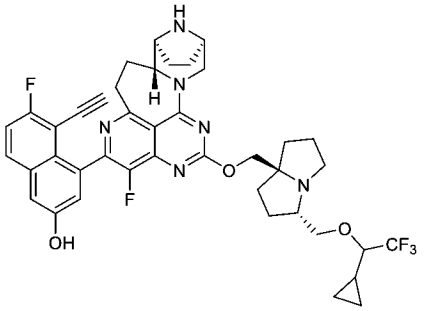
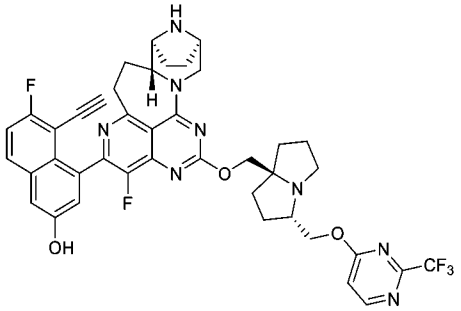
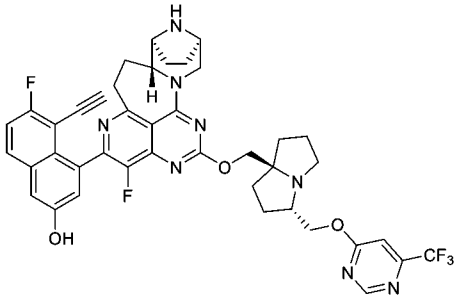
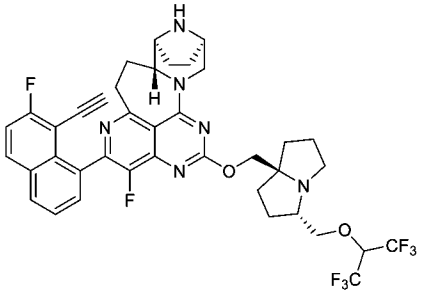
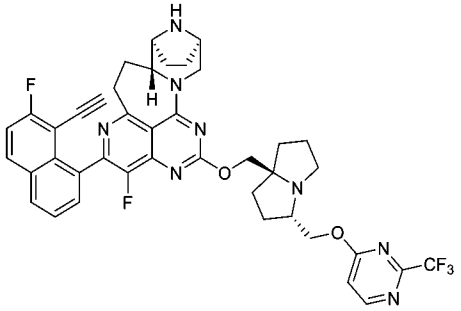
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 116 |  | 0.6 | 6 | 25 |
| 117 |  | 0.1 | 8.5 | |
| 118 |  | 0.4 | 72.7 | |
| 119 |  | 2.4 | 124.7 | 390 |
| 120 |  | 336.9 | 1000 | |

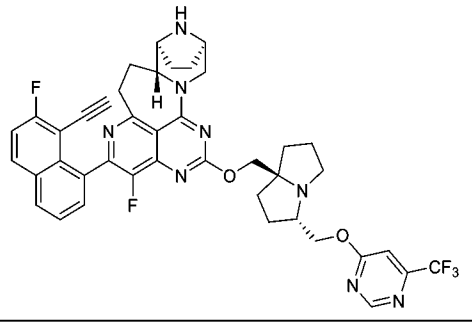
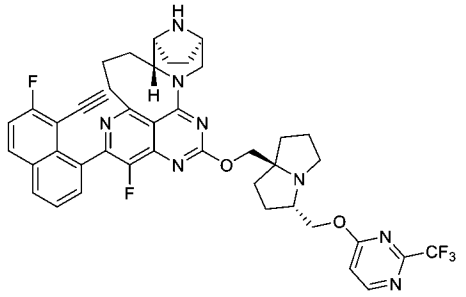
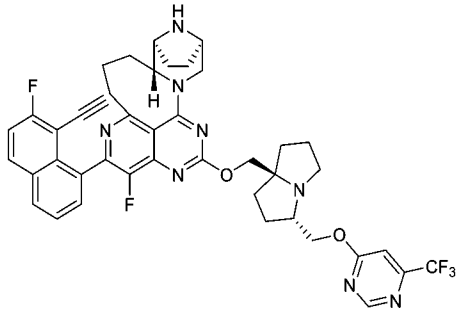
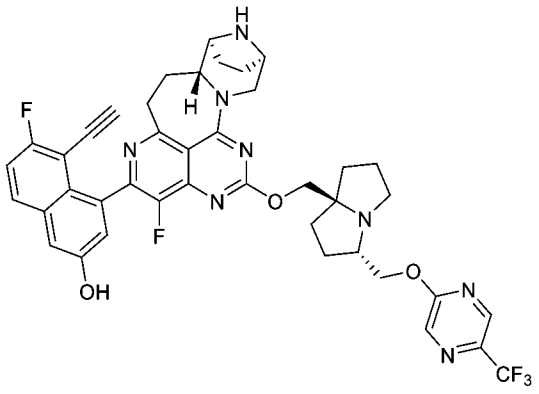
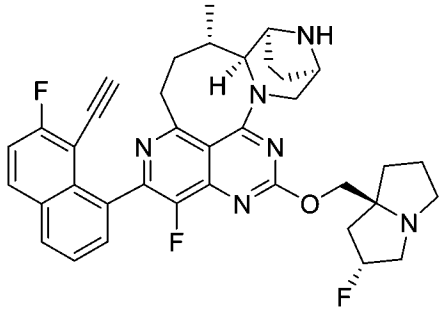
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 121 |  | 0.3 | 7 | |
| 122 |  | <0.1 | 0.1 | 2.9 |
| 123 |  | <0.1 | 0.5 | 3 |
| 124 |  | 0.5 | 26 | 81 |
| 125 |  | 416.6 | 1000 | |
| 126 |  | 2 | 94.4 | |

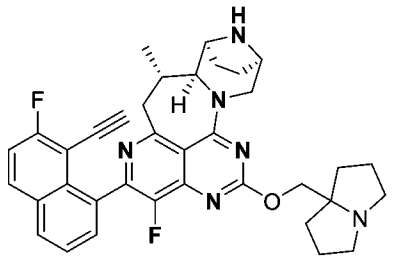
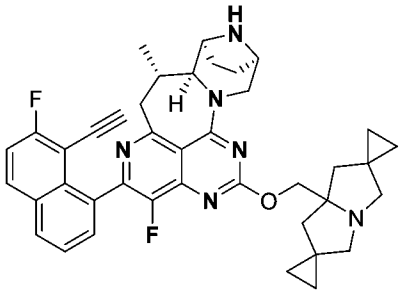
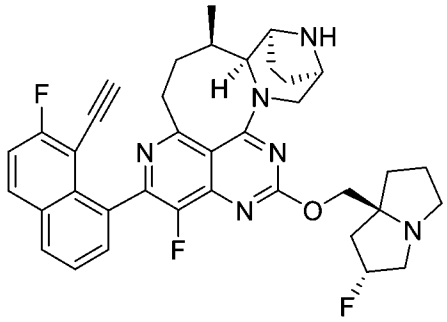
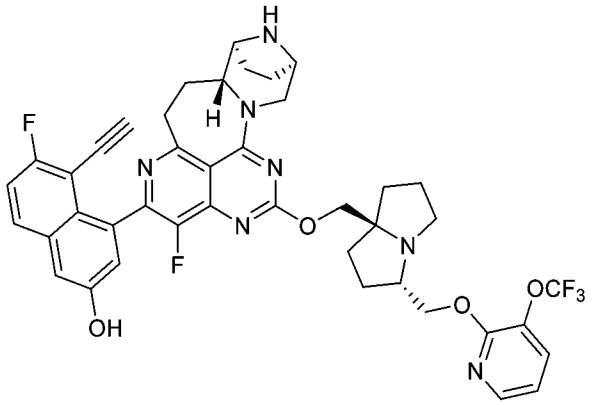
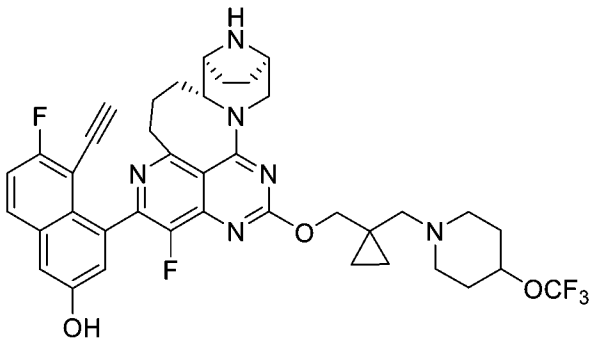
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 127 |  | 1.6 | 88.9 | |
| 128 |  | 0.2 | 4.1 | 59 |
| 129 |  | 2.7 | 13.3 | |
| 130 |  | 100 | 100 | |
| 131 |  | 55.3 | 100 | |
| 132 |  | 0.2 | 2.2 | 50 |

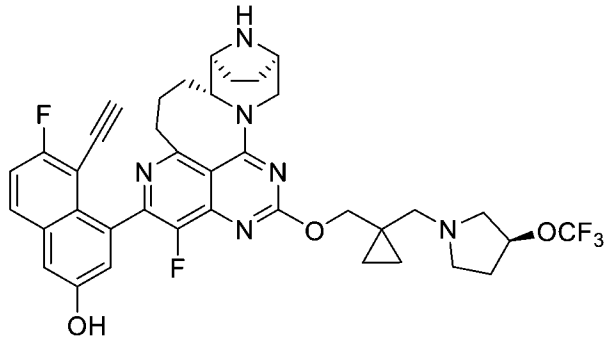
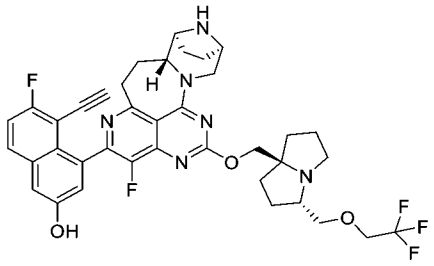
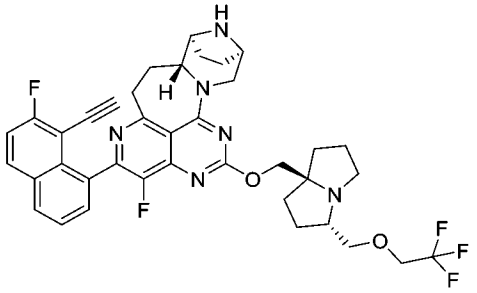
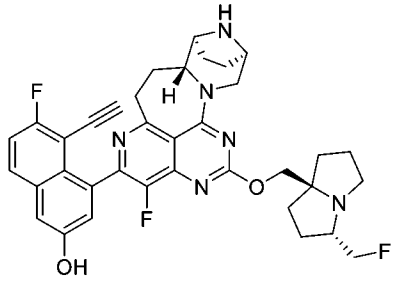
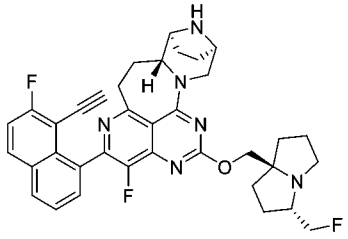
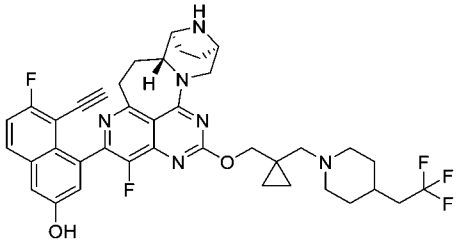
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 133 |  | 0.1 | 1.1 | |
| 134 |  | 0.5 | 2.2 | 31 |
| 135 |  | 88.1 | 100 | |
| 136 |  | 17.1 | 100 | |
| 137 |  | 24.5 | 100 | |
| 138 |  | 0.3 | 17.2 | |

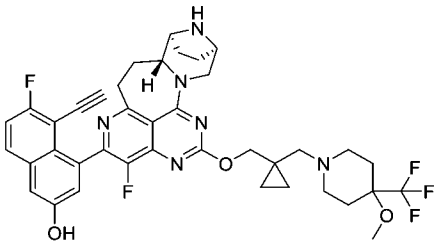
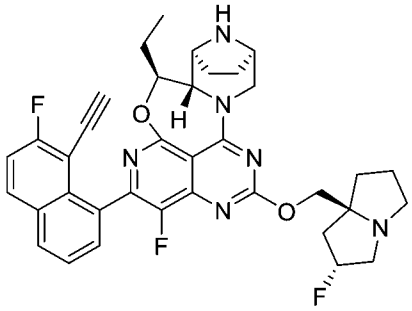
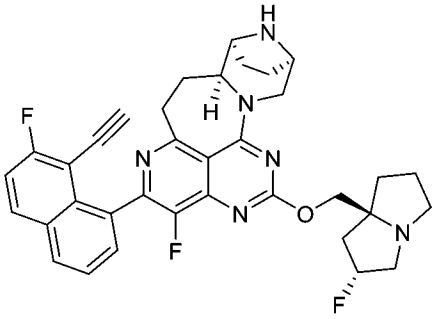
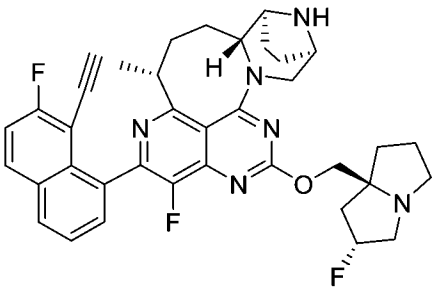
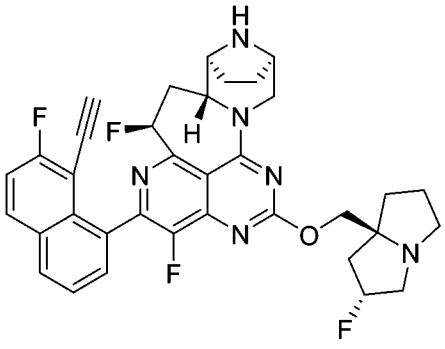
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 139 |  | 0.1 | 0.6 | 4.2 |
| 140 |  | 3.7 | 75.9 | |
| 141 |  | 0.2 | 0.4 | 3.7 |
| 142 |  | 3.6 | 94.8 | |
| 143 |  | 1.9 | 3.1 | 110 |
| 144 |  | 83.1 | 100 | |
| 145 |  | 100 | 100 | |

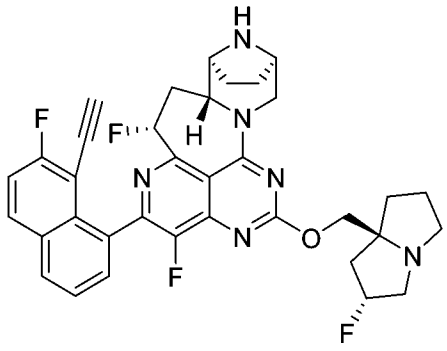
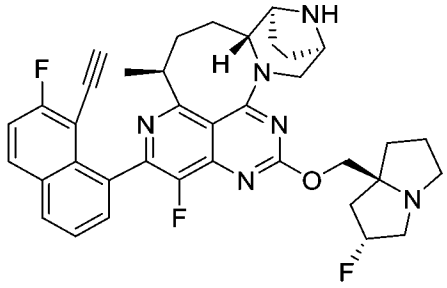
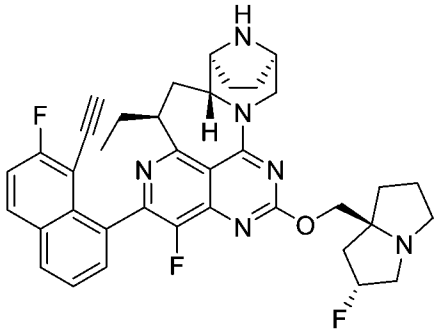
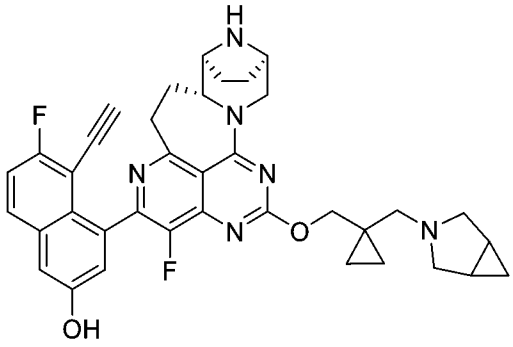
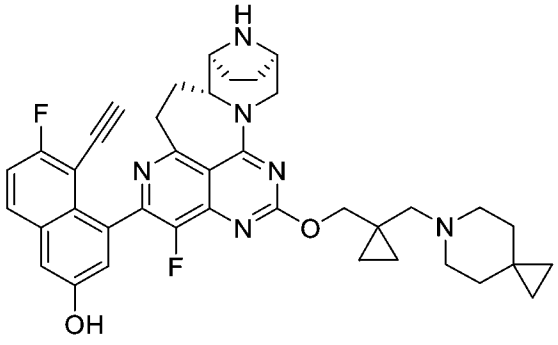
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 146 |  | 15.6 | 100 | |
| 147 |  | <0.1 | 1.3 | 19 |
| 148 |  | 0.1 | 0.7 | 7.7 |
| 149 |  | <0.1 | 0.3 | |
| 150 |  | 0.2 | 47.2 | |
| 151 |  | 0.1 | 5 | |

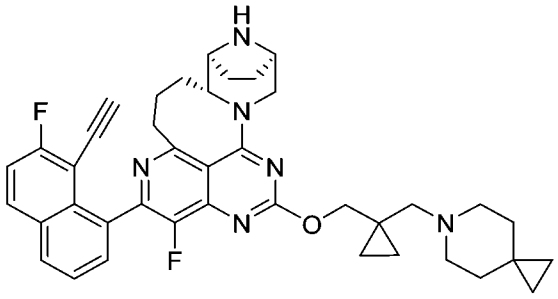
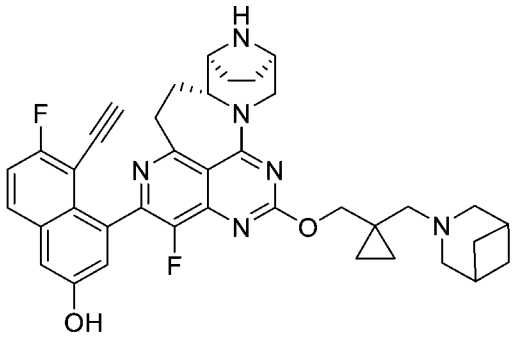
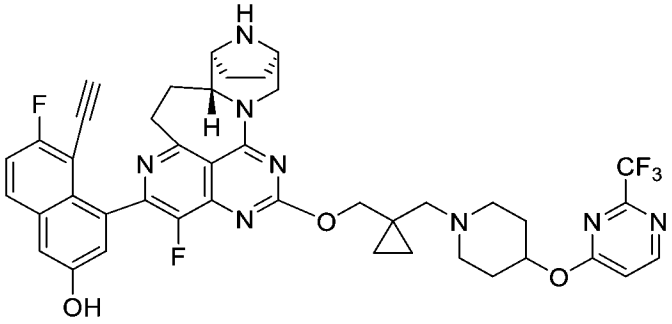
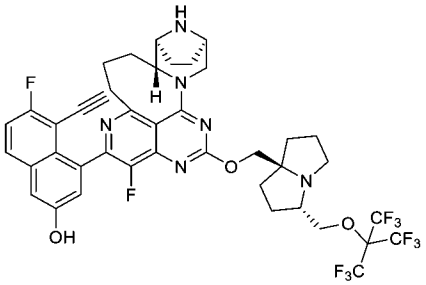
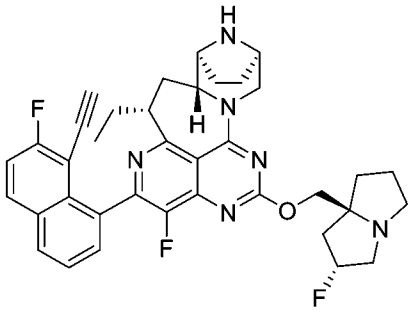
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 152 |  | 0.1 | 5.4 | |
| 153 |  | 0.3 | 4.3 | |
| 154 |  | 0.1 | 1 | |
| 155 |  | 0.1 | 0.3 | 5.2 |
| 156 |  | 100 | 100 | |

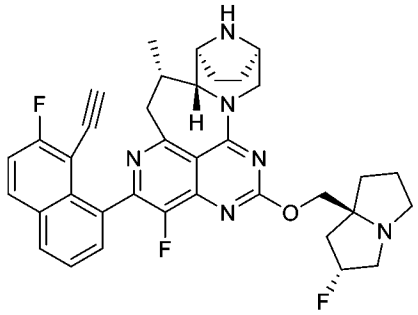
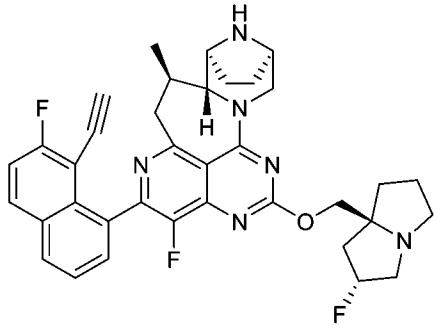
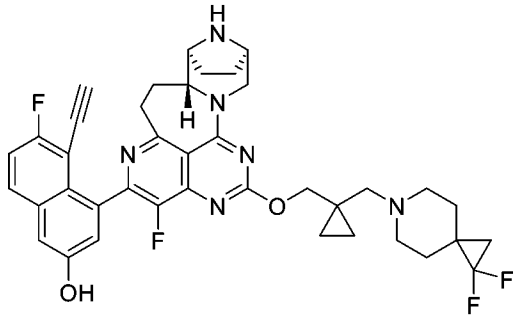
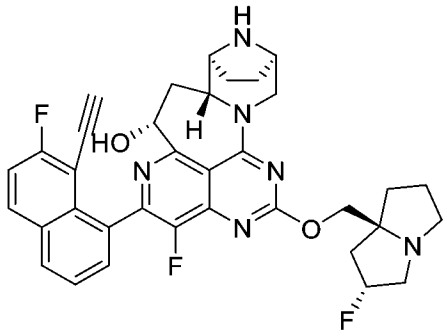
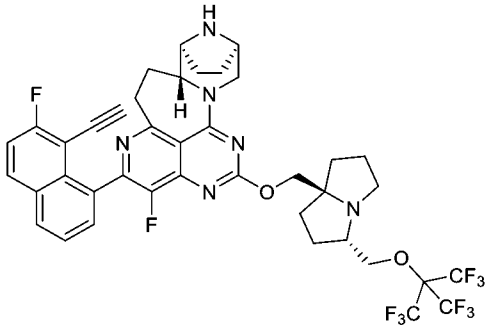
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 157 |  | 6.4 | 29.4 | |
| 158 |  | 12.5 | 100 | |
| 159 |  | 100 | 100 | |
| 160 |  | 0.2 | 1.4 | 16 |
| 161 |  | 0.3 | 0.3 | 23 |

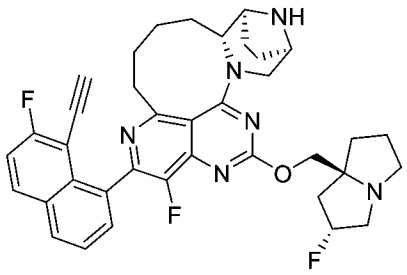
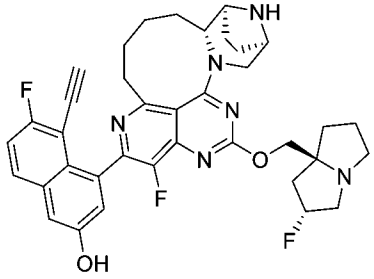
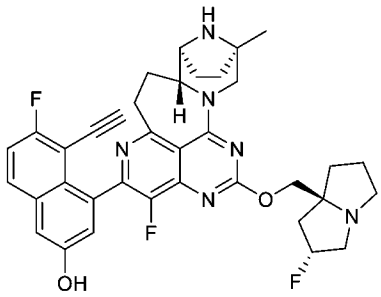
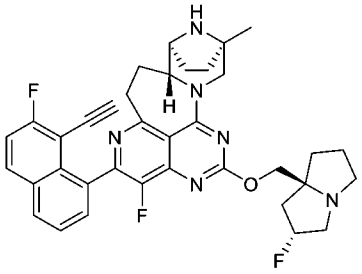
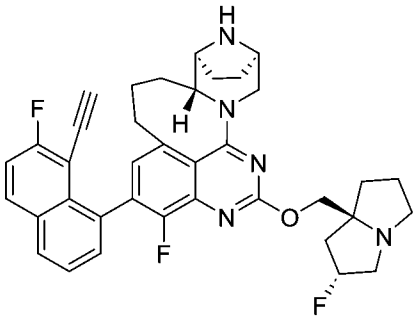
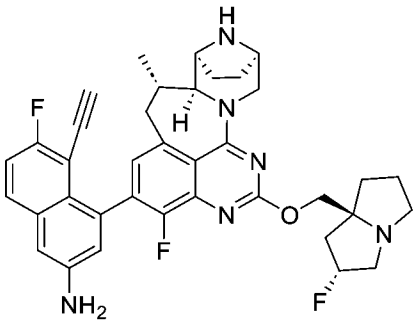
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 162 |  | 0.4 | 0.5 | |
| 163 |  | 0.1 | 5.1 | |
| 164 |  | 0.3 | 38 | |
| 165 |  | <0.1 | 0.7 | 3.9 |
| 166 |  | 0.3 | 3.5 | 110 |
| 167 |  | <0.1 | 0.7 | 32 |

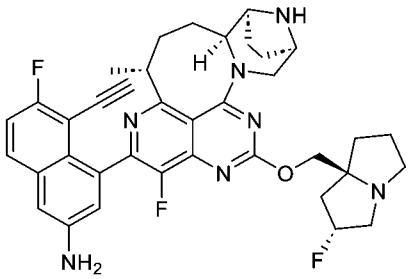
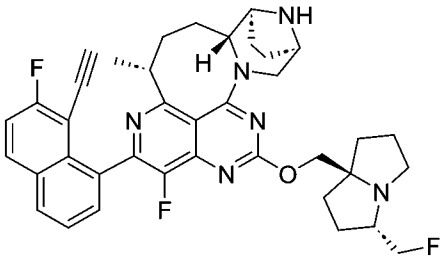
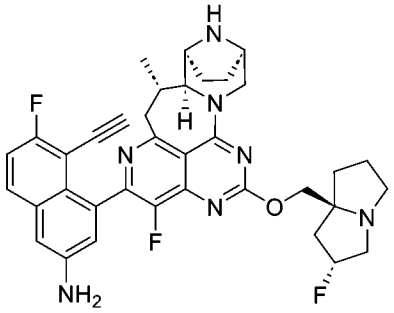
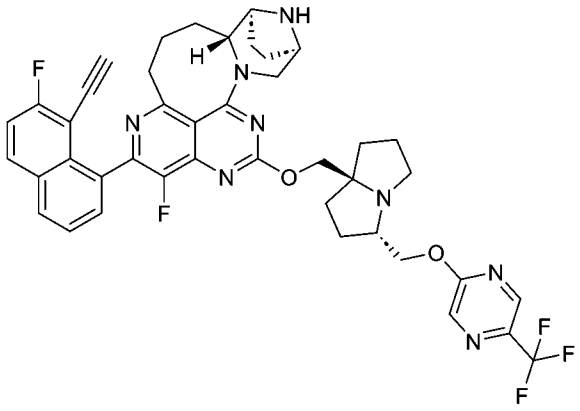
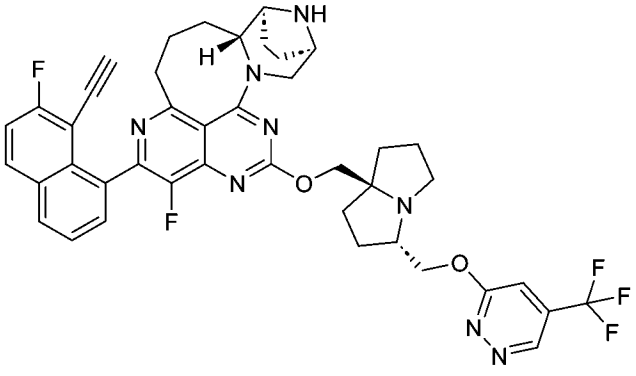
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 168 |  | 0.2 | 0.5 | 24 |
| 169 |  | 0.8 | 26.5 | 190 |
| 170 |  | 18.1 | 100 | >1,000 |
| 171 |  | <0.1 | 1.9 | 120 |
| 172 |  | 3.5 | 65.3 | 480 |

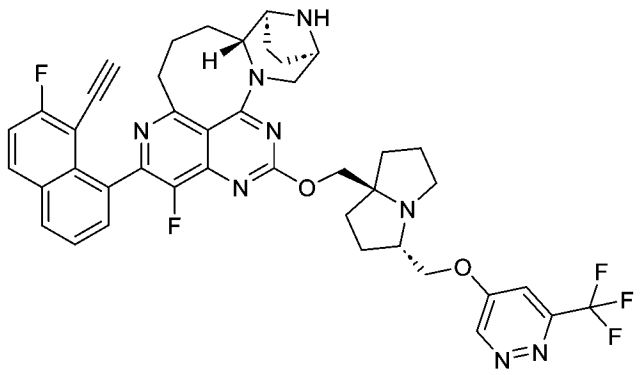
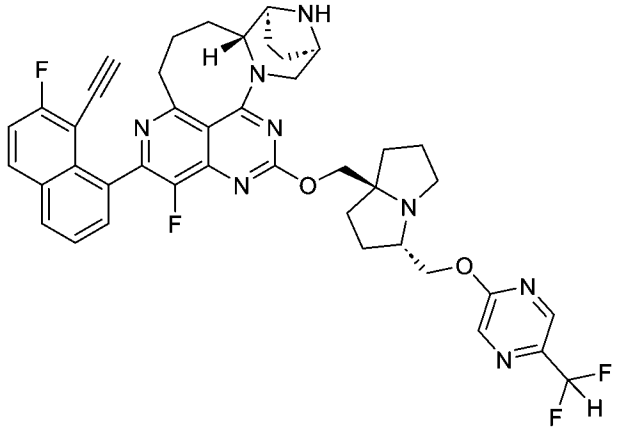
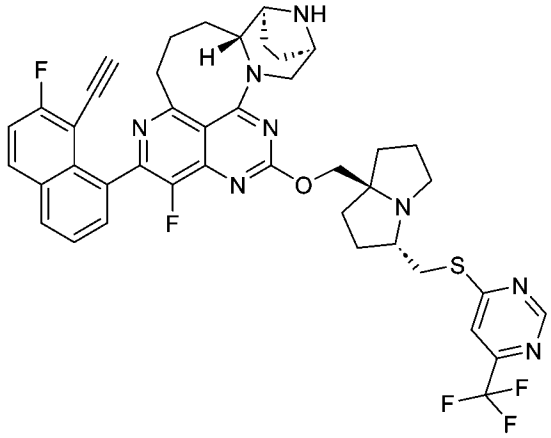
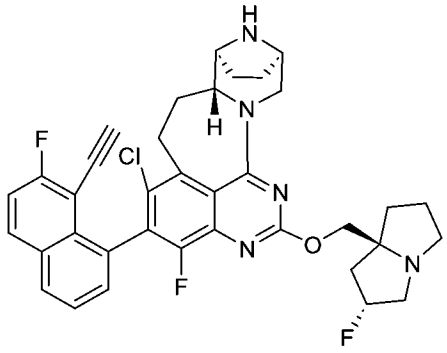
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 173 |  | <0.1 | 4.2 | 100 |
| 174 |  | 5.7 | 100 | |
| 175 |  | 0.5 | 11.9 | 150 |
| 176 |  | 0.1 | 0.4 | 9.8 |
| 177 |  | 0.1 | 1.5 | 20 |

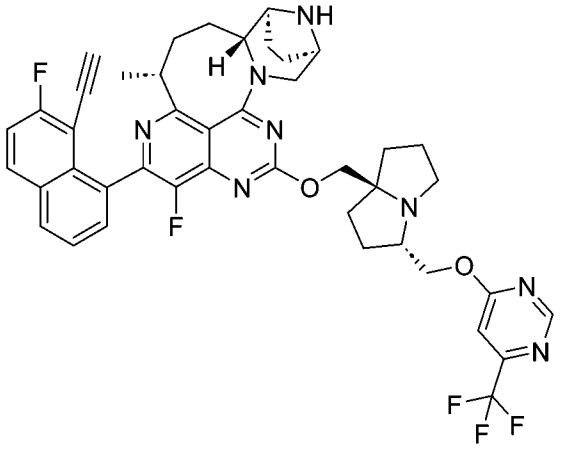
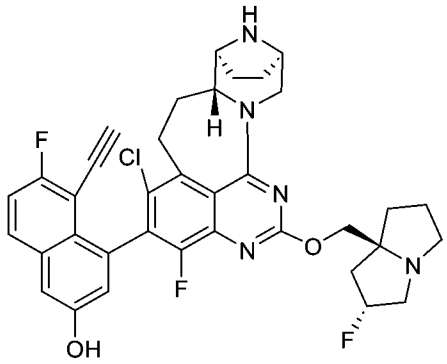
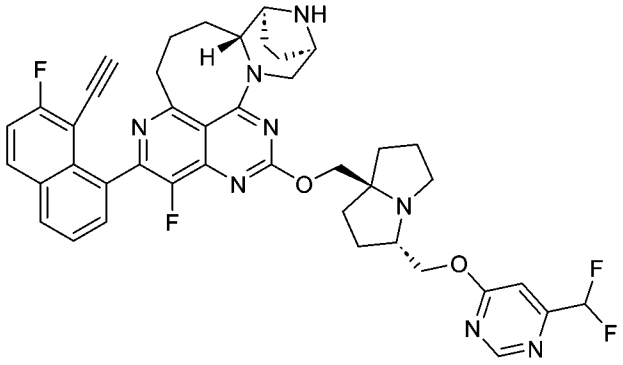
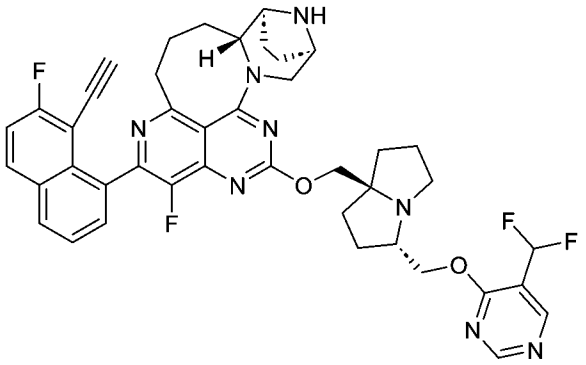
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 178 |  | 0.7 | 37.4 | |
| 179 |  | 0.1 | 0.4 | 7.7 |
| 180 |  | 0.8 | 5.1 | |
| 181 |  | 0.5 | 0.3 | 6.9 |
| 182 |  | 0.4 | 87 | |

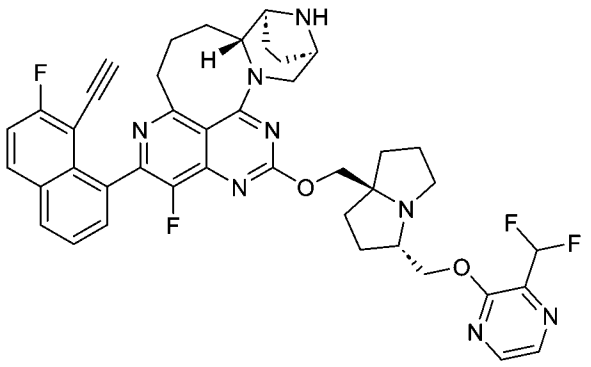
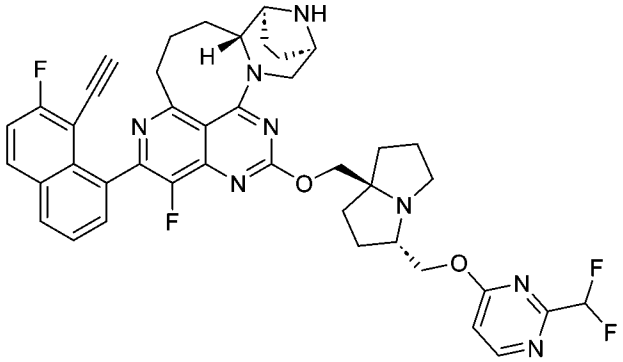
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 183 |  | 1.9 | 63 | 270 |
| 184 |  | 0.7 | 19 | |
| 185 |  | 0.4 | 2.7 | 23.1 |
| 186 |  | 0.2 | 13 | |
| 187 |  | 0.9 | 62 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 188 |  | 0.2 | 100 | |
| 189 |  | 0.1 | 0.6 | 2.9 |
| 190 |  | 0.1 | 1.5 | 7.9 |
| 191 |  | 2 | 39.8 | 110 |
| 192 |  | 0.1 | 4.5 | |
| 193 |  | 0.05 | 4.9 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 194 |  | 31 | 70 | |
| 195 |  | 0.07 | 1.5 | |
| 196 |  | 0.1 | 1.8 | |
| 197 |  | 0.04 | 2.4 | |
| 198 |  | 0.02 | 2.4 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 199 |  | 0.07 | 3.2 | |
| 200 |  | 0.05 | 2.9 | |
| 201 |  | 0.02 | 10 | |
| 202 |  | 0.37 | 64 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 203 |  | 0.12 | 1.2 | |
| 204 |  | 0.1 | 1.3 | |
| 205 |  | 0.06 | 2.2 | |
| 206 |  | 0.04 | 1.6 | |

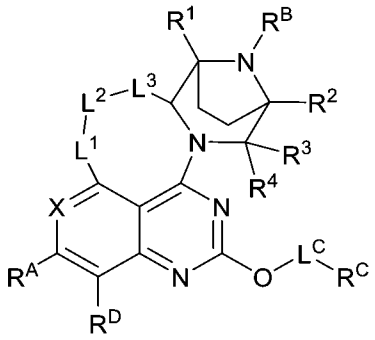
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 207 |  | 0.06 | 1 | |
| 208 |  | 0.09 | 3.3 | |

【1155】 本揭露提供對各種實施例及技術的參考。然而，應理解的是，在保持在本揭露之精神及範疇內的同時，可進行許多變化及修改。本說明書係在理解其被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。

【符號說明】

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式I之化合物：



式I、

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係$(CH_2)_mCN$或鹵基；

m係0、1、2、或3；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$L^1$係O、S、或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1a}$及$R^{1b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

替代地，$L^2$係O或S，且$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2a}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{1b}$及$R^{2b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$烷氧基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、-CN、$C_1$-$C_3$氰烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{3a}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

替代地，$R^{2b}$及$R^{3b}$可與其等所附接之原子組合以形成$C_3$-$C_6$環烷基；

$R^A$係苯基或萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_{10}$烷氧基、$C_1$-$C_{10}$羥烷基、$C_2$-$C_{10}$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$C_1$-$C_{10}$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-CN、$-C(O)R^{A2a}$、$-C(O)OR^{A2a}$、$-OC(O)R^{A2a}$、$-OC(O)OR^{A2a}$、$-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$、$-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$、$-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$、側氧基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-S(O)_2R^{A2a}$、$-S(O)_2OR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、-($C_0$-$C_3$烷基)-$SF_5$、$-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至14員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至14員雜環基)、$C_6$-$C_{14}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{14}$芳基)、5至14員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至14員雜芳基)，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代，且其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個$R^{A4}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基、-CN、$-OR^{A3a}$、$-SR^{A3a}$、$-N(R^{A3a})(R^{A3b})$、$C_3$-$C_8$環烷基、或5至14員雜芳基；

各$R^{A3a}$及$R^{A3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A4}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、鹵基、-CN、-OH、或-N($R^{A4a}$)($R^{A4b}$)；

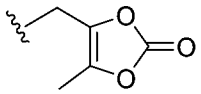
各$R^{A4a}$及$R^{A4b}$獨立地係H或$C_1$-$C_6$烷基；

替代地，二個$R^{A2}$可組合以在$R^A$上之二個相鄰原子上形成$C_3$-$C_{10}$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、3至10員雜環基、或5至14員雜芳基；

$R^B$係H、-C(O)$R^{B1}$、或-C(O)O$R^{B2}$；

$R^{B1}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B1a}$取代；

$R^{B2}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、($C_1$-$C_6$烷基)-OC(O)$R^{B3}$、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、5至14員雜芳基、或



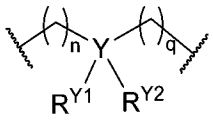
，

其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B2a}$取代；

$R^{B3}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中該$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基經0、1、2、或3個$R^{B3a}$取代；

各$R^{B1a}$、$R^{B2a}$、及$R^{B3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、側氧基、-OH、-CN、或$C_3$-$C_{10}$環烷基；

$L^C$係鍵或



；

Y係C或Si；

n係0、1、2、或3；

q係0、1、2、或3；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_{10}$環烷基或3至10員雜環基；

$R^C$係H、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$羥烷基、$C_2$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$-NH_2$、$-NHR^{C1}$、$-N(R^{C1})_2$、$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、或5至14員雜芳基，其中各$C_3$-$C_8$環烷基、3至14員雜環基、$C_6$-$C_{14}$芳基、及3至14員雜芳基經0、1、2、3、或4個$R^{C3}$取代；

各$R^{C1}$係獨立地選自$C_1$-$C_6$烷基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、$C_1$-$C_6$羥烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$雜烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-$N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-CN$、$-C(O)R^{C3a}$、$-C(O)OR^{C3a}$、$-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$、$-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$、$=CH_2$、$=CF_2$、側氧基、$-OR^{C3a}$、$-SR^{C3a}$、$-N(R^{C3a})(R^{C3b})$、$-N_3$、$SF_5$、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_6$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經下列取代：0、1、2、或3個-CN、-

$C(O)OR^{C3a1}$、$-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$、$-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$、$-OR^{C3a1}$、$-SR^{C3a1}$、$N_3$、$SF_5$、或經0、1、2、或3個$R^{C3a2}$取代之3至10員雜環基，各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代，各烯基經0、1、2、或3個鹵基取代，且各烷氧基烷基及炔基經下列取代：0、1、2、或3個$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、經0或1個$C_1$-$C_6$鹵烷基取代之$C_3$-$C_8$環烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基；

各$R^{C3a}$及$R^{C3b}$獨立地係H、$C_1$-$C_{10}$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_3$-$C_6$環烷基、3至6員雜環基、或5至10員雜芳基，其中各芳基及雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、-CN、或$R^{C3a2}$取代；

替代地，$R^{C3a}$及$R^{C3b}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)、3至10員雜環基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(3至10員雜環基)、$C_6$-$C_{10}$芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、-($C_2$-$C_4$炔基)-($C_6$-$C_{10}$芳基)、5至10員雜芳基、-($C_1$-$C_3$烷基)-(5至10員雜芳基)、或$SF_5$，其中各環烷基、烷基-環烷基、雜環基、烷基-雜環基、芳基、烷基-芳基、炔基-芳基、雜芳基、及烷基-雜芳基經0、1、2、或3個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；

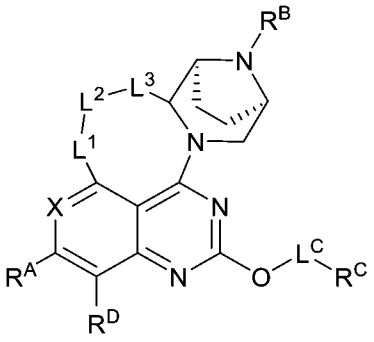
$R^D$係鹵基；

各雜環基具有1、2、3、或4個選自N、O、S、及Si之雜原子；且

各雜芳基具有1、2、3、或4個選自N、O、及S之雜原子。

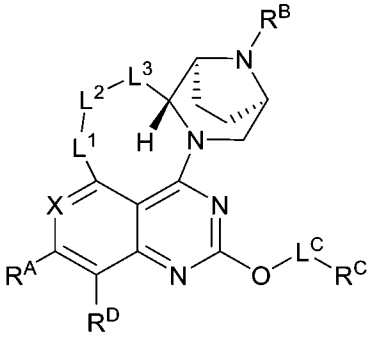
【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各自係H。

【請求項3】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-1)之結構：



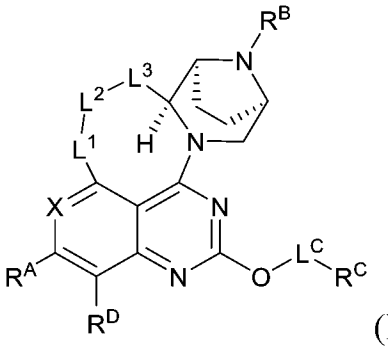
(I-1)。

【請求項4】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-2)之結構：



(I-2)。

【請求項5】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(I-3)之結構：



(I-3)。

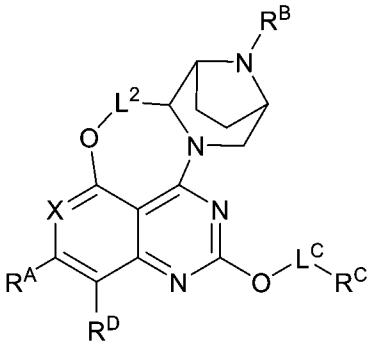
【請求項6】如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係N。

【請求項7】如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH。

【請求項8】如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係C-Cl。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係O。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa)之結構：



(IIa)。

【請求項11】如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CHR^{1b}$。

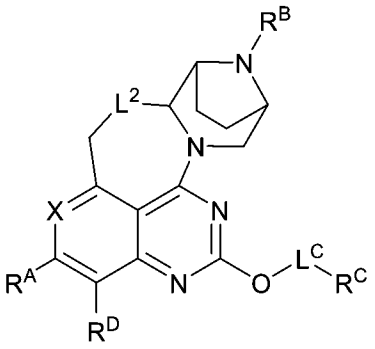
【請求項12】如請求項1至8、或11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH_2$。

【請求項13】如請求項1至8、或11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1a}$及$R^{1b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、或鹵基。

【請求項14】如請求項1至8、11、或13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係$C_1$-$C_3$烷基或鹵基。

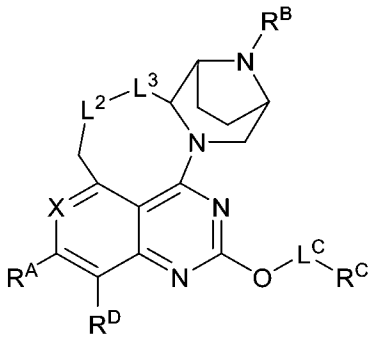
【請求項15】如請求項1至8、11、或13至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{1b}$係甲基。

【請求項16】如請求項1至8、或11至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb)之結構：



(IIb)。

【請求項17】如請求項1至8、或11至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib)之結構：



(Ib)。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2a}$及$R^{2b}$各自獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、鹵基、或$C_1$-$C_6$鹵烷基。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^2$係$CHR^{2b}$。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H或$C_1$-$C_3$烷基。

【請求項21】如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係H。

【請求項22】如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係$C_1$-$C_3$烷基。

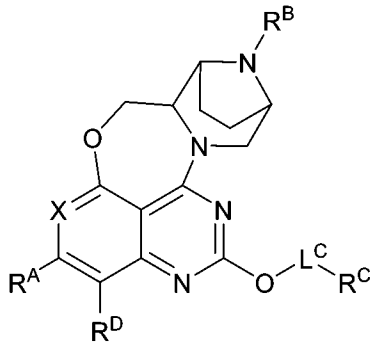
【請求項23】如請求項1至20、或22中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{2b}$係甲基。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^3$係鍵。

【請求項25】如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^3$係$CR^{3a}R^{3b}$。

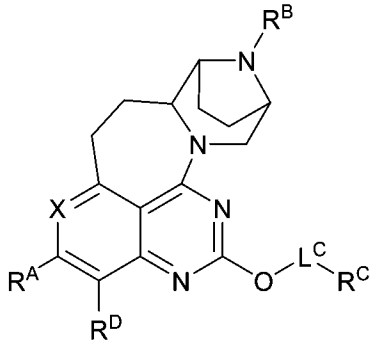
【請求項26】如請求項1至23、或25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^{3a}$及$R^{3b}$係H。

【請求項27】如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa-1)之結構：



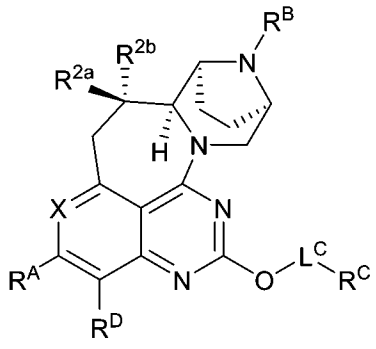
(IIa-1)。

【請求項28】如請求項1至9、11至13、或16至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb-1)之結構：



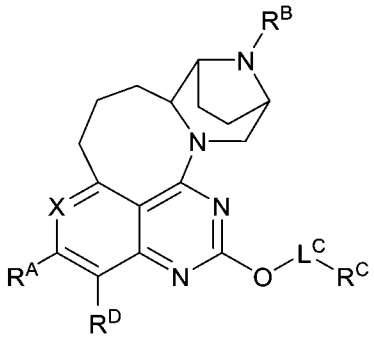
(IIb-1)。

【請求項29】如請求項1至3、5至8、11至13、16至21、或24中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIb-2)之結構：



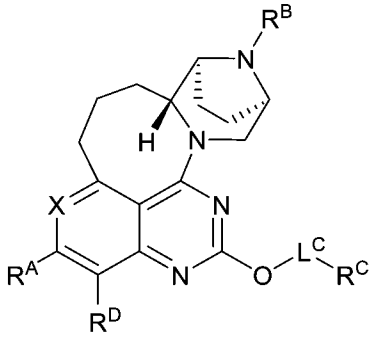
(IIb-2)。

【請求項30】如請求項1至8、11至13、17至21、或25至26中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-1)之結構：



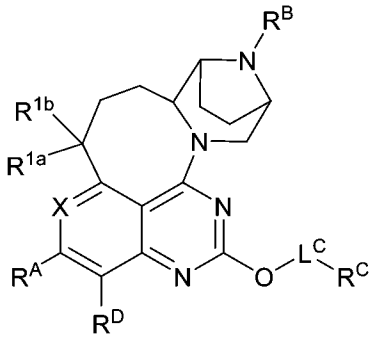
(Ib-1)。

【請求項31】如請求項1至4、6至8、11至13、17至21、或25至26中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-2)之結構：



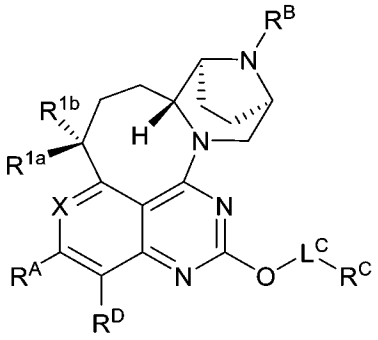
(Ib-2)。

【請求項32】如請求項1至8、11至15、17至21、或25至26中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-3)之結構：



(Ib-3)。

【請求項33】如請求項1至4、6至8、11至15、17至21、或25至26中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-4)之結構：



(Ib-4)。

【請求項34】如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代之萘基。

【請求項35】如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

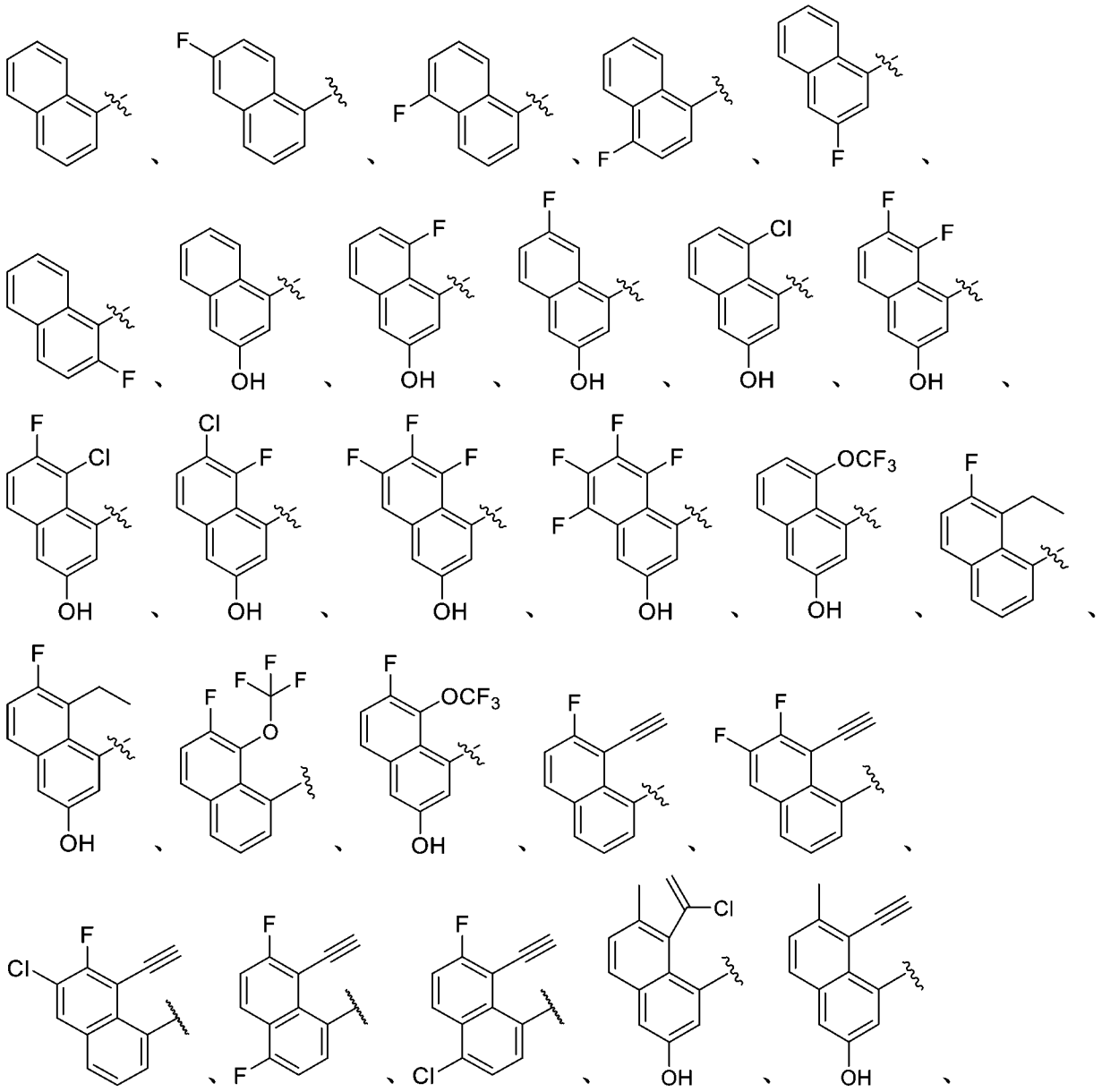
各$R^{A2}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、-OH、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、-$OR^{A2a}$、-$SR^{A2a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中各烯基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代；

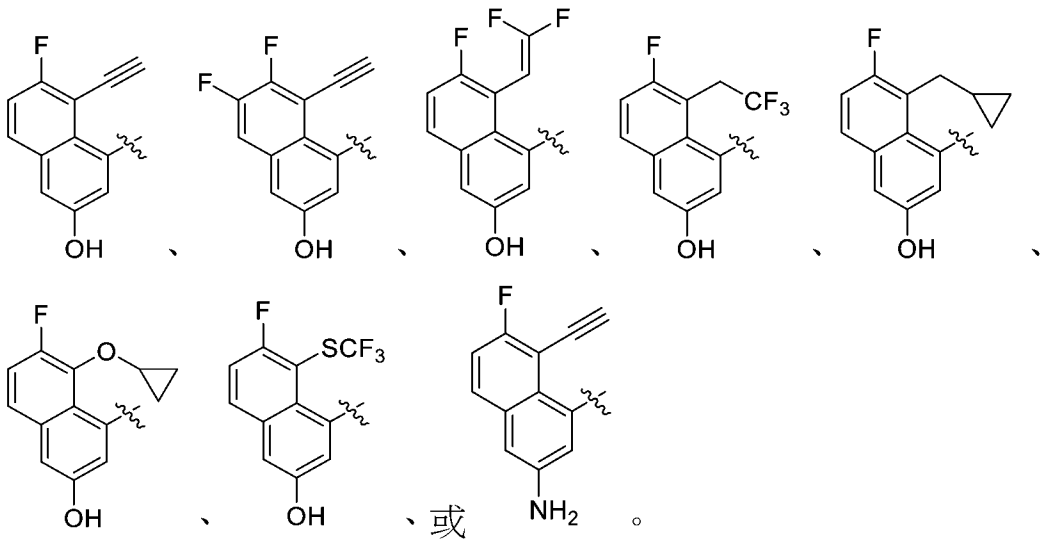
各$R^{A2a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；且

各$R^{A3}$獨立地係鹵。

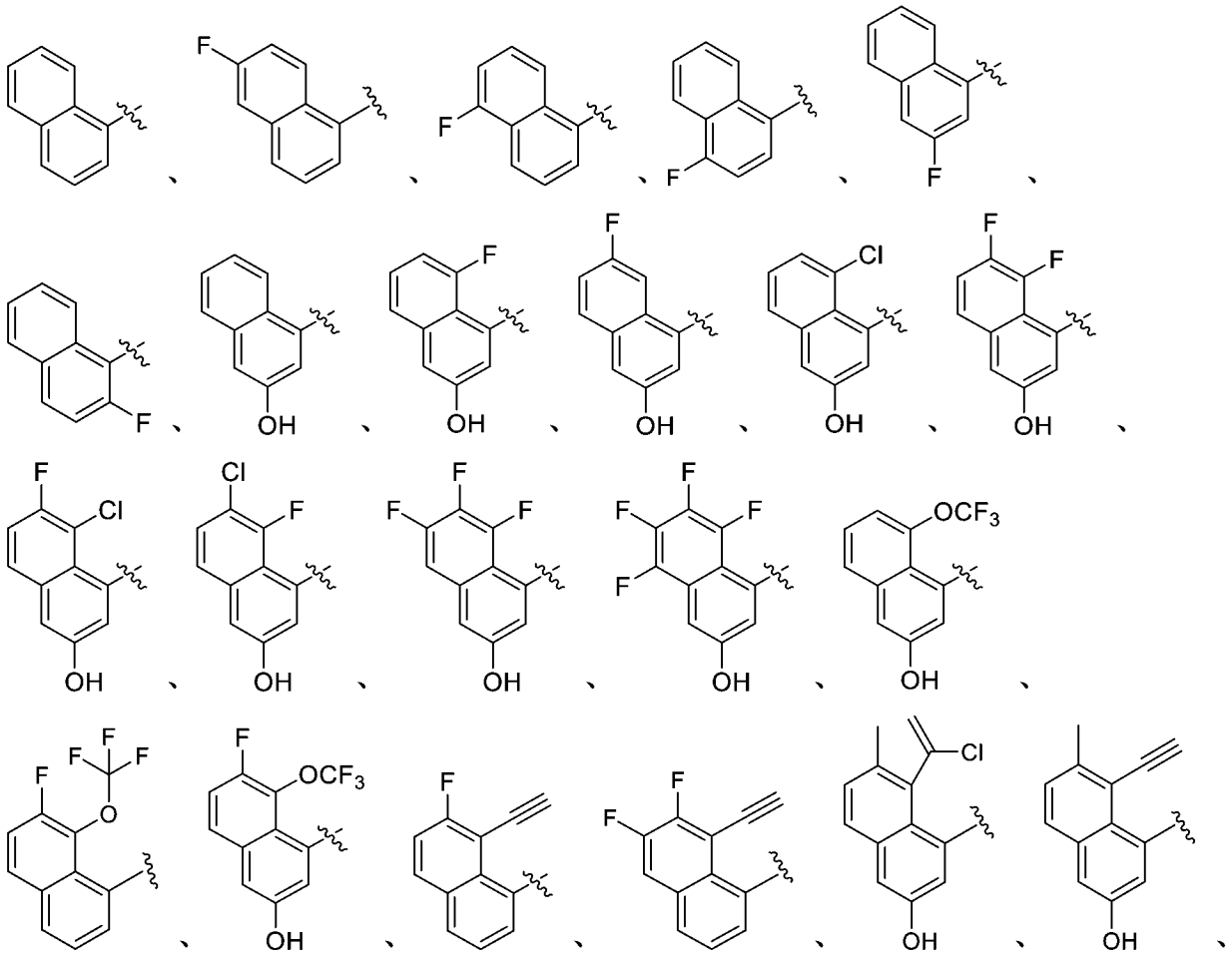
【請求項36】如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中各$R^{A2}$獨立地係Me、-OH、-C(Cl)=$CH_2$、-CH=$CHF_2$、-C≡CH、F、Cl、-$CH_2CF_3$、-$OCF_3$、-O-環丙基、-$SCF_3$、或-$CH_2$-環丙基。

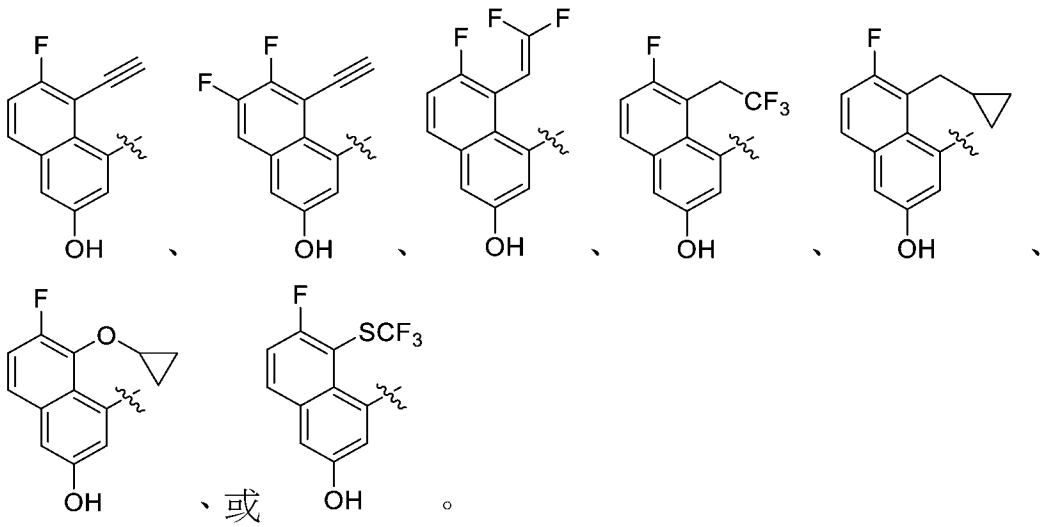
【請求項37】如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



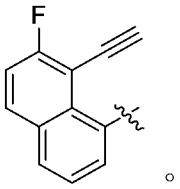


【請求項38】如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係





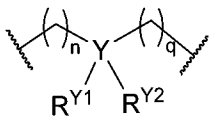
【請求項39】如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



【請求項40】如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^B$係H。

【請求項41】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$L^C$係



；

Y係C或Si；

n係0或1；

q係0或1；

$R^{Y1}$係H或Me；且

$R^{Y2}$係H或Me；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成環丙基。

【請求項42】如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^{C}$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經1個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；且

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基，其中各芳基或雜芳基經0、1、2、3、或4個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【請求項43】如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^{C}$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，其中各烷基經1個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；且

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_6$-$C_{10}$芳基，其中各芳基經1個$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^C$係-$CH_2$-。

【請求項45】如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^C$係經0、1、2、或3個$R^{C3}$取代之8至14員雜環基；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-(5至10員雜芳基)，

其中各烷基經1個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

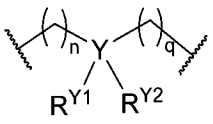
各$R^{C3a}$獨立地係$C_1$-$C_6$鹵烷基；及

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_6$-$C_{10}$芳基，其中各芳基經1個$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環。

【請求項46】如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$L^C$係



；

Y係C或Si；

n係1；

q係1；

$R^{Y1}$係Me；且

$R^{Y2}$係Me；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成環丙基。

【請求項47】如請求項1至43、或46中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^C$係經0、1、或2個$R^{C3}$取代之3至7員雜環基；且

各$R^{C3}$獨立地係鹵基或$C_1$-$C_6$鹵烷基。

【請求項48】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

$L^C$係-$CH_2$-；

$R^C$係經1個$R^{C3}$取代之3至14員雜環基；

$R^{C3}$係經一個-$OR^{C3a1}$或-$SR^{C3a1}$取代之$C_1$-$C_6$烷基；且

$R^{C3a1}$係經0、1、或2個$C_1$-$C_3$鹵烷基或$C_1$-$C_3$鹵烷氧基取代之5至10員雜芳基。

【請求項49】如請求項48之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

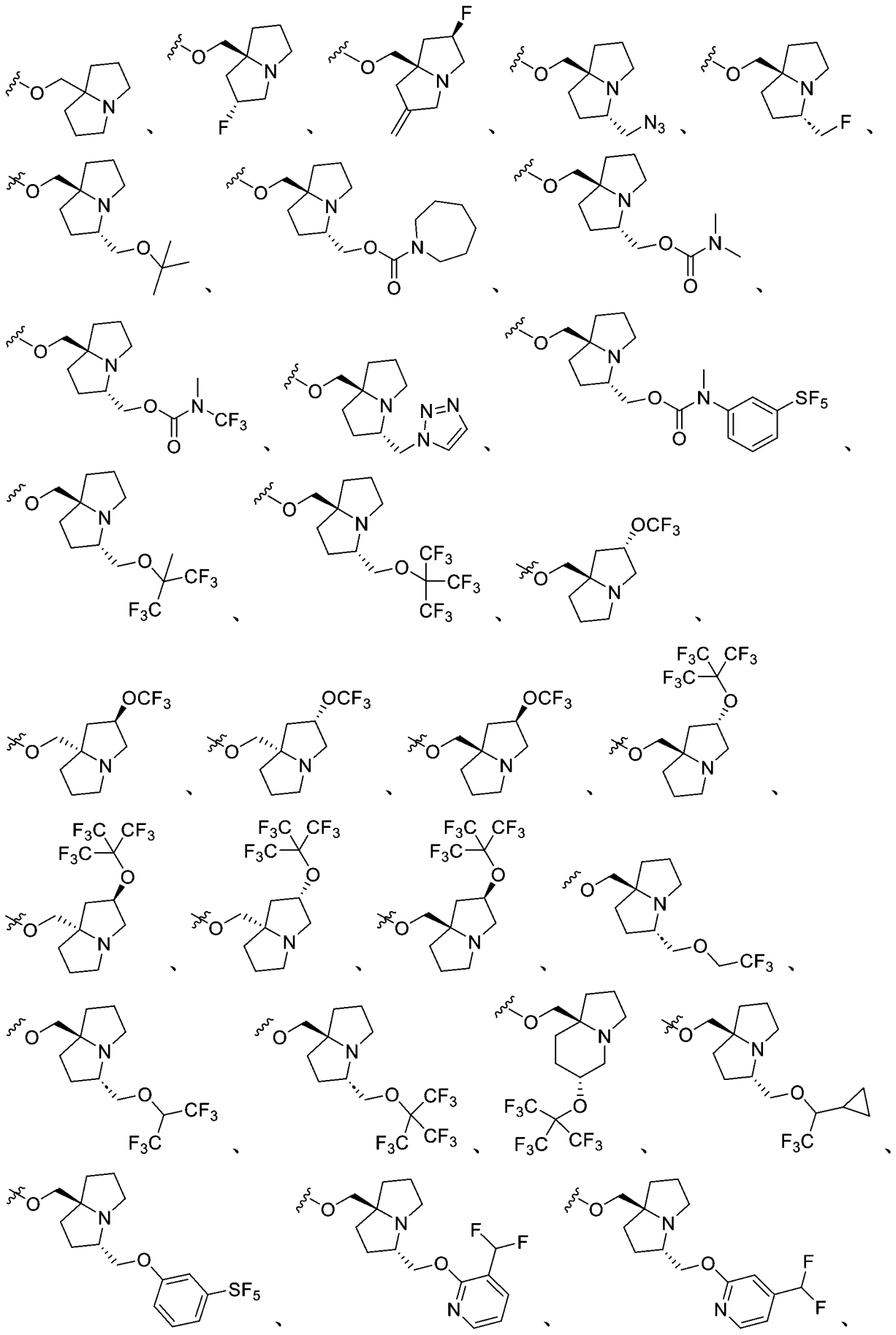
$L^C$係-$CH_2$-；

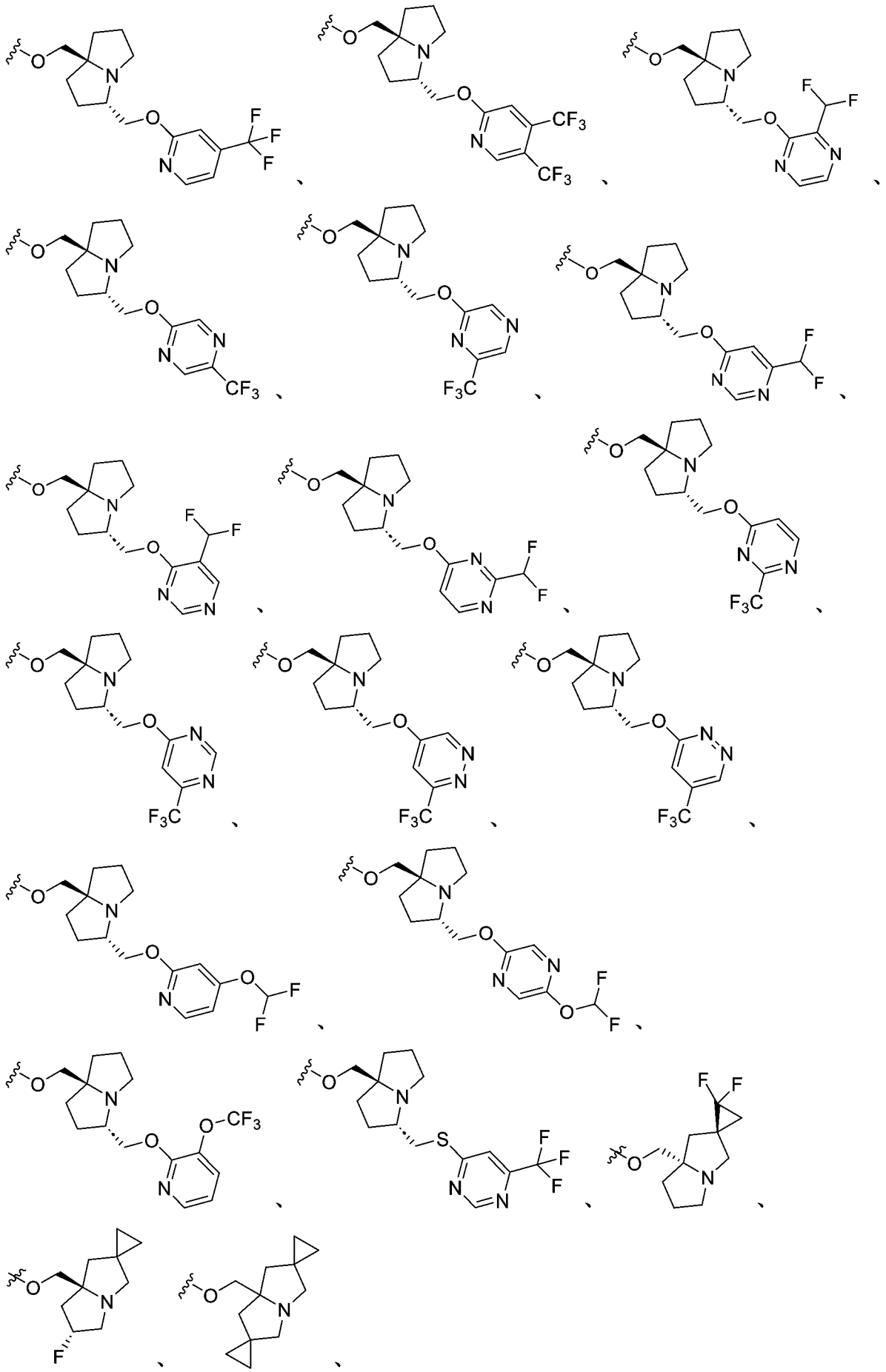
$R^C$係經1個$R^{C3}$取代之4至8員雜環基；

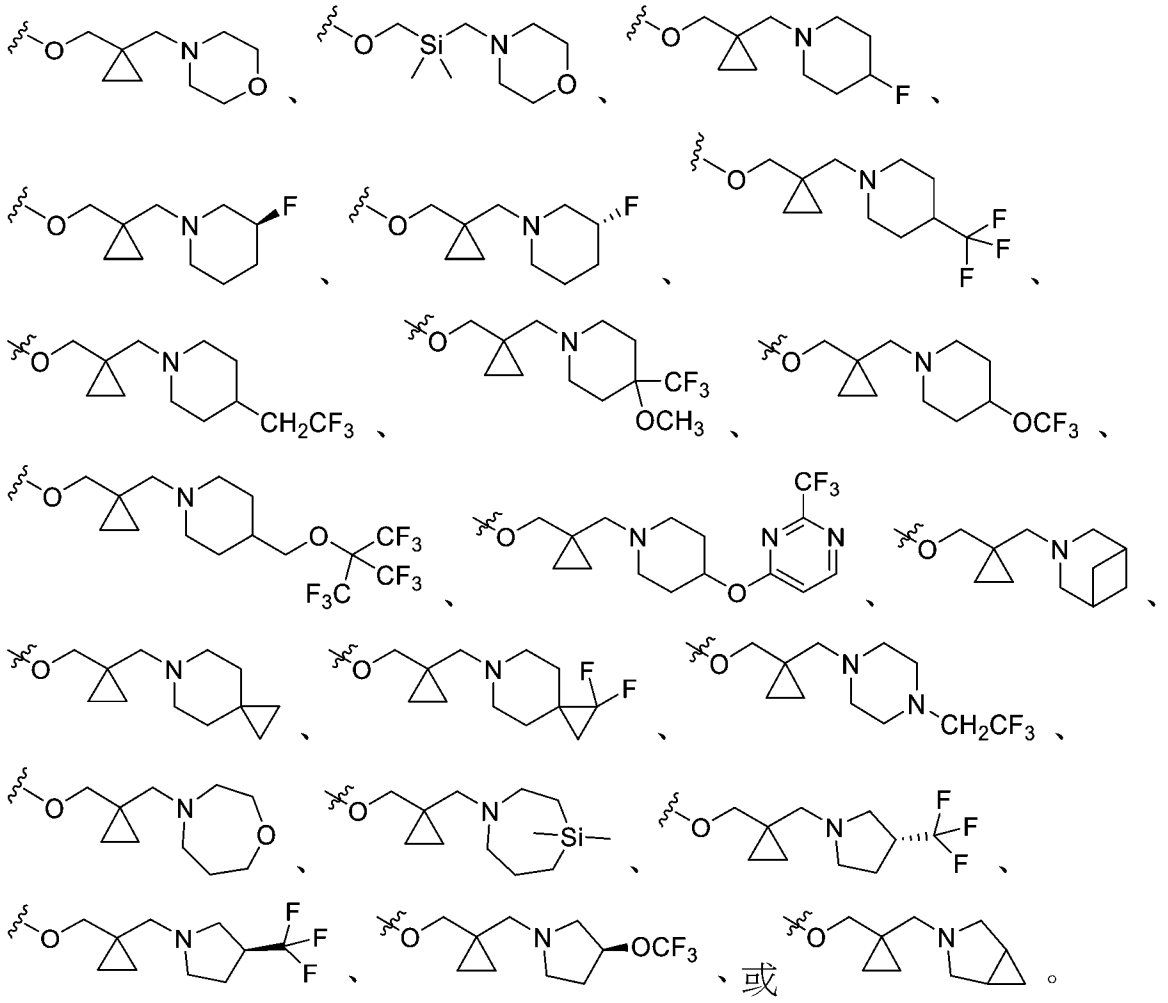
$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$；及

$R^{C3a1}$係嘧啶，其中該嘧啶經1個三氟甲基取代。

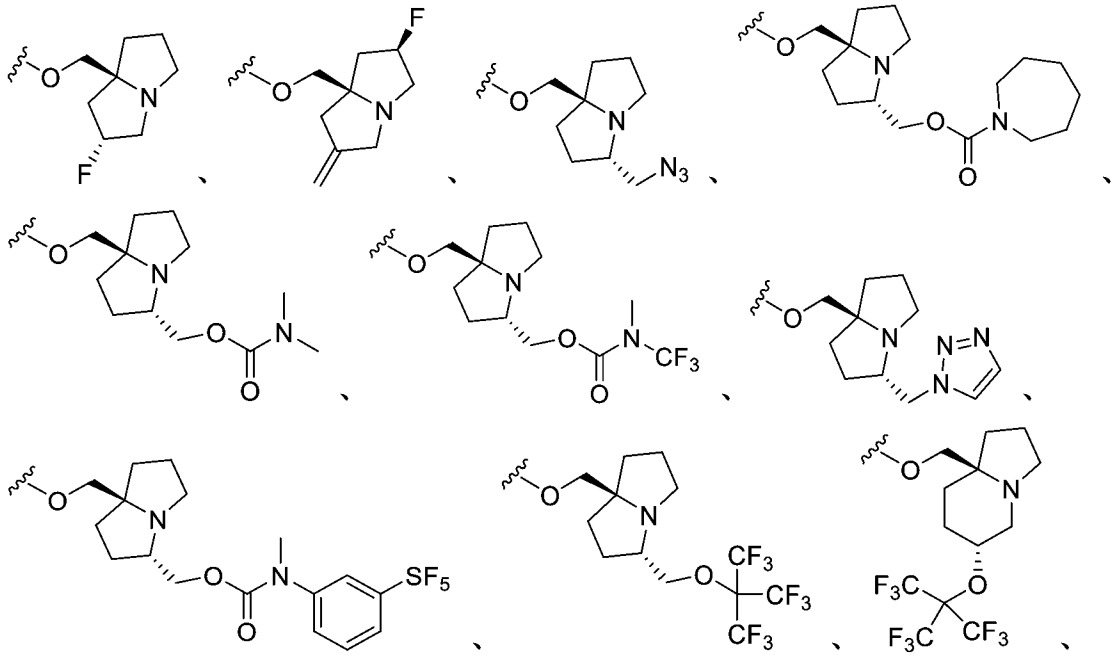
【請求項50】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該-O-$L^C$-$R^C$部份係

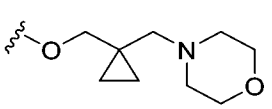
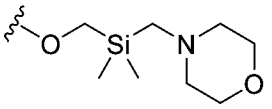
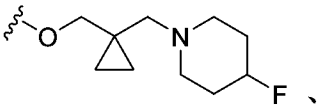
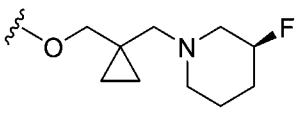
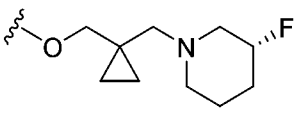
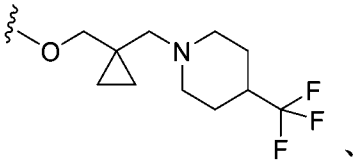
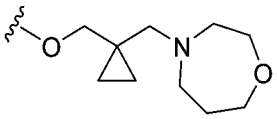
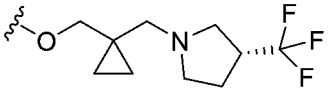
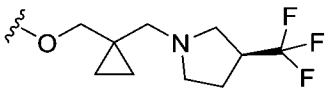




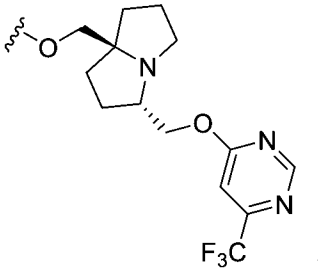
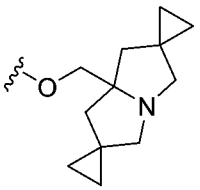
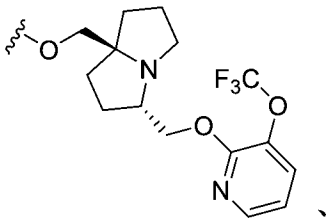
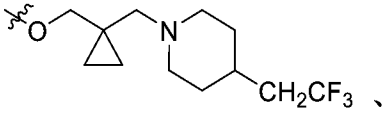
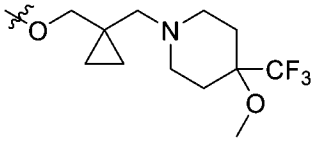
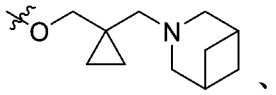
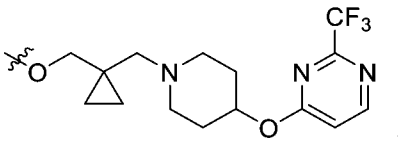
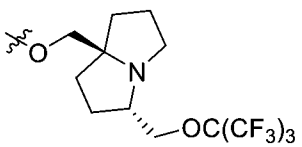
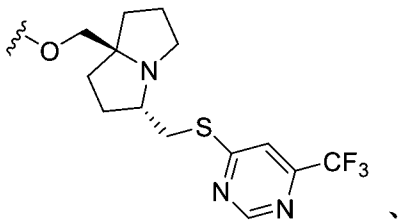
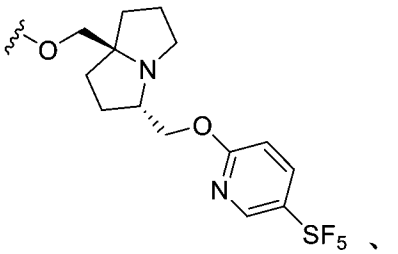
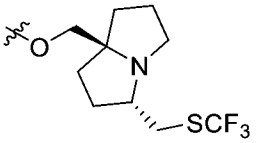
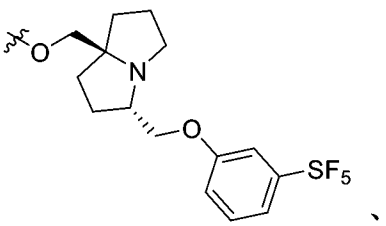
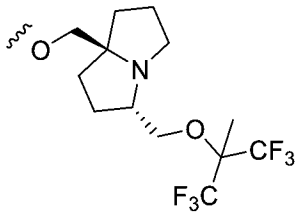
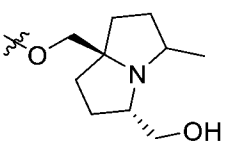
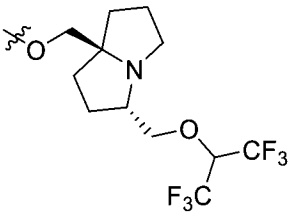


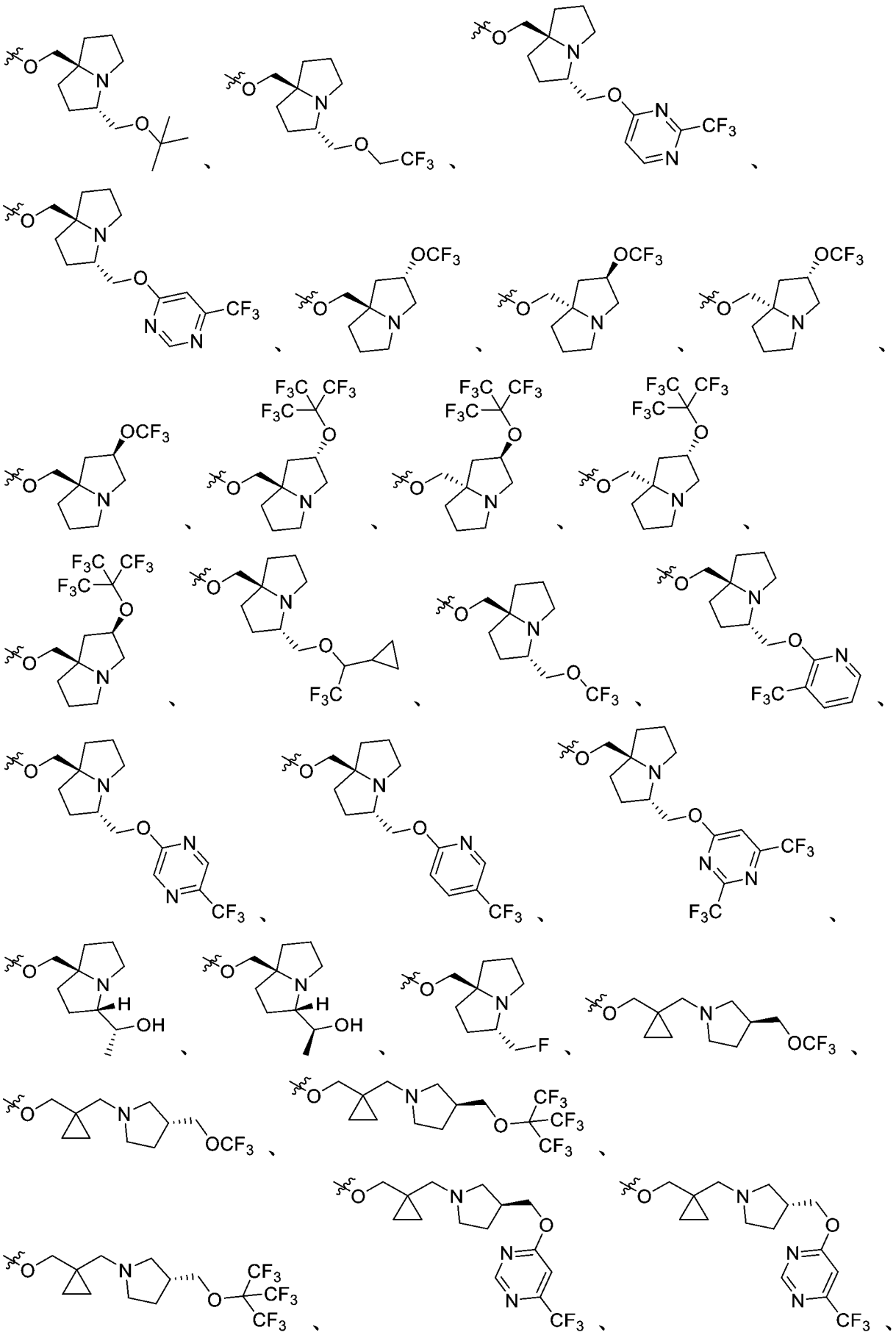
【請求項51】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該-O-$L^C$-$R^C$部份係

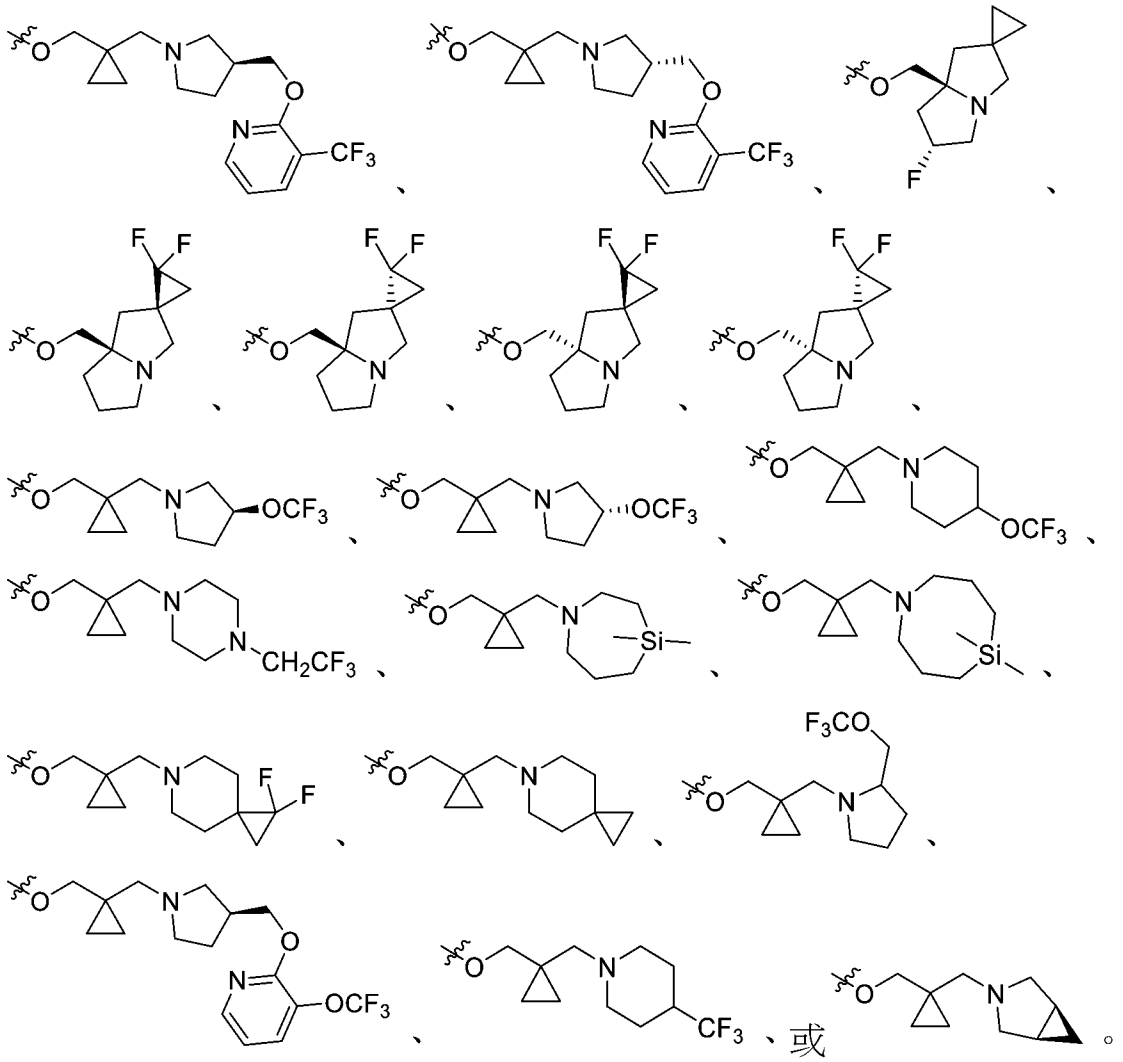



、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或
。

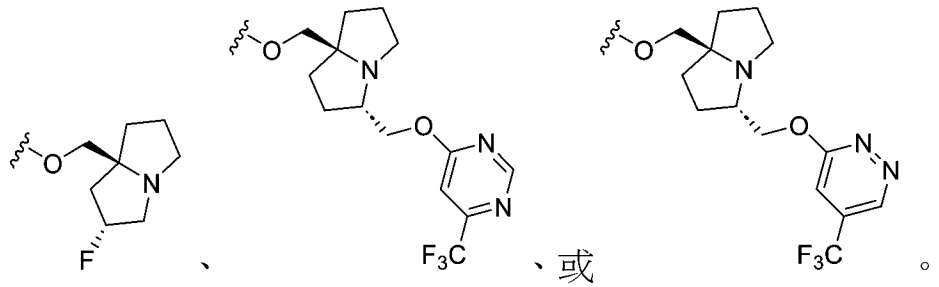
【請求項52】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該-O-$L^C$-$R^C$部份係


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、





【請求項53】如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該-O-$L^C$-$R^C$部份係



【請求項54】如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^D$係F。

【請求項55】如請求項1及3至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或$CR^x$；

$R^x$係鹵基；

$L^1$係O或$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、或鹵基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各獨立地係H、$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_6$環烷基；

$L^3$係鍵或$CR^{3a}R^{3b}$；

$R^{3a}$及$R^{3b}$各獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$R^A$係萘基，其中$R^A$經0、1、2、3、4、或5個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係-OH、$C_1$-$C_3$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$烷氧基、

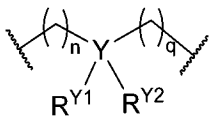
$C_1$-$C_6$硫烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$-OR^{A2a}$、$-SR^{A2a}$、$-N(R^{A2a})(R^{A2b})$、或-($C_1$-$C_6$烷基)-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中各烷基、烯基、炔基、烷氧基、及鹵烷基經0、1、2、或3個$R^{A3}$取代；

各$R^{A2a}$及$R^{A2b}$獨立地係H、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或$C_3$-$C_8$環烷基；

各$R^{A3}$獨立地係鹵基；

$R^B$係H；

$L^C$係鍵或



；

Y係C或Si；

n係0或1；

q係0或1；

$R^{Y1}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$R^{Y2}$係H或$C_1$-$C_3$烷基；

替代地，$R^{Y1}$及$R^{Y2}$組合以形成$C_3$-$C_8$環烷基；

$R^C$係3至14員雜環基，其中各3至14員雜環基經0、1、2、3、或4個$R^{C3}$取代；

各$R^{C3}$獨立地係$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、鹵基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、=$CH_2$、-$OR^{C3a}$，其中各烷基經0、1、2、或3個-OC(O)N($R^{C3a1}$)($R^{C3a2}$)、-$OR^{C3a1}$、-$SR^{C3a1}$、或$N_3$取代；

$R^{C3a}$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、或5至10員雜芳基，其中該雜芳基經1個$R^{C3a2}$取代；

各$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$獨立地係$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_6$-$C_{10}$芳基、或5至10員雜芳基，其中該芳基或雜芳基經1或2個鹵基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷氧基、或$SF_5$取代；

替代地，$R^{C3a1}$及$R^{C3a2}$與其等所附接之N一起形成3至8員雜環；且

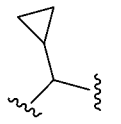
$R^D$係F。

【請求項56】如請求項1及3至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N、CH、或C-Cl；

$L^1$係O、$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、CHF、或$CF_2$；

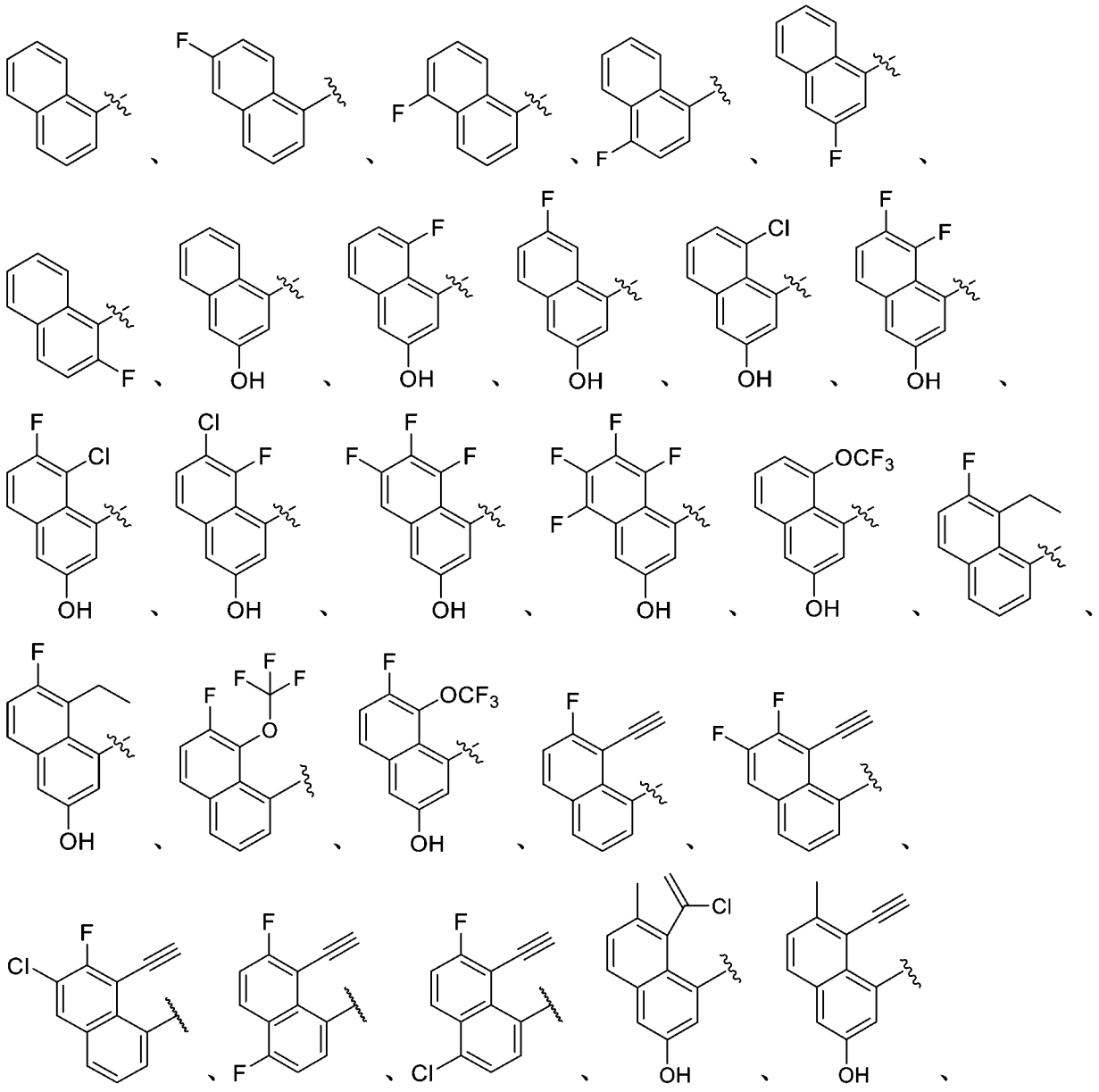
$L^2$係$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、$CHCHF_2$、或

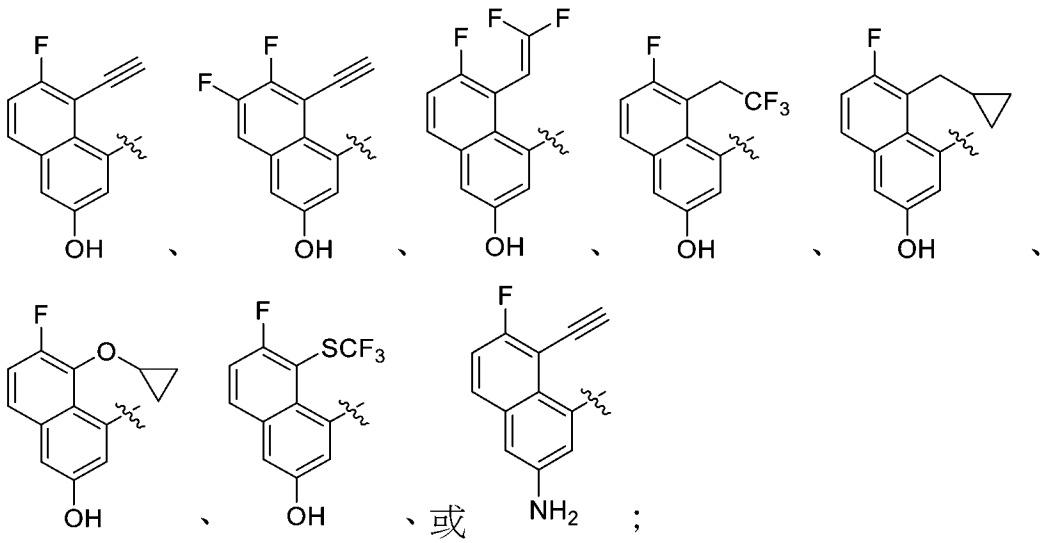
 ；

$L^3$係鍵、$CH_2$、或$CHCH_3$；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

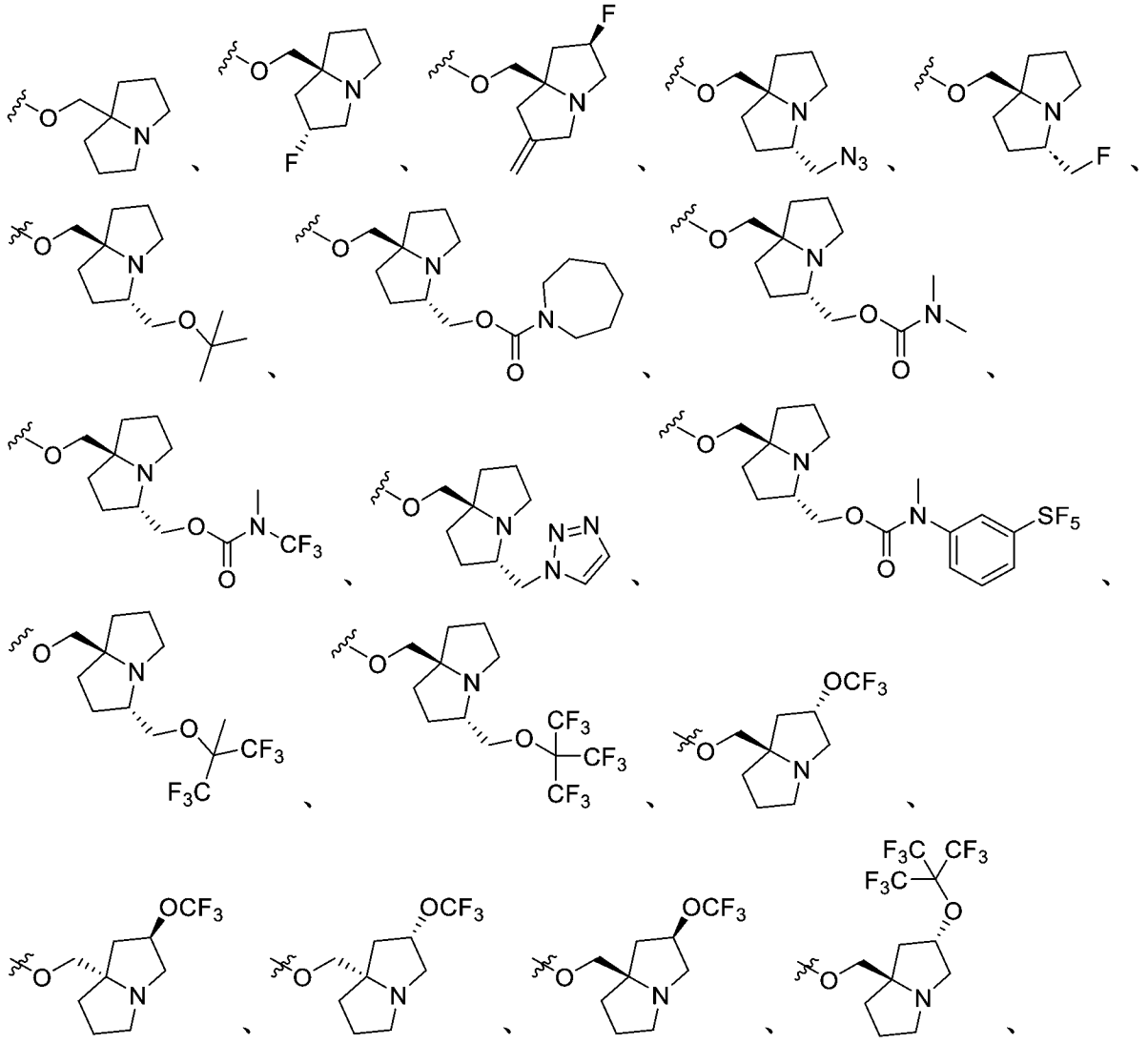
$R^A$係

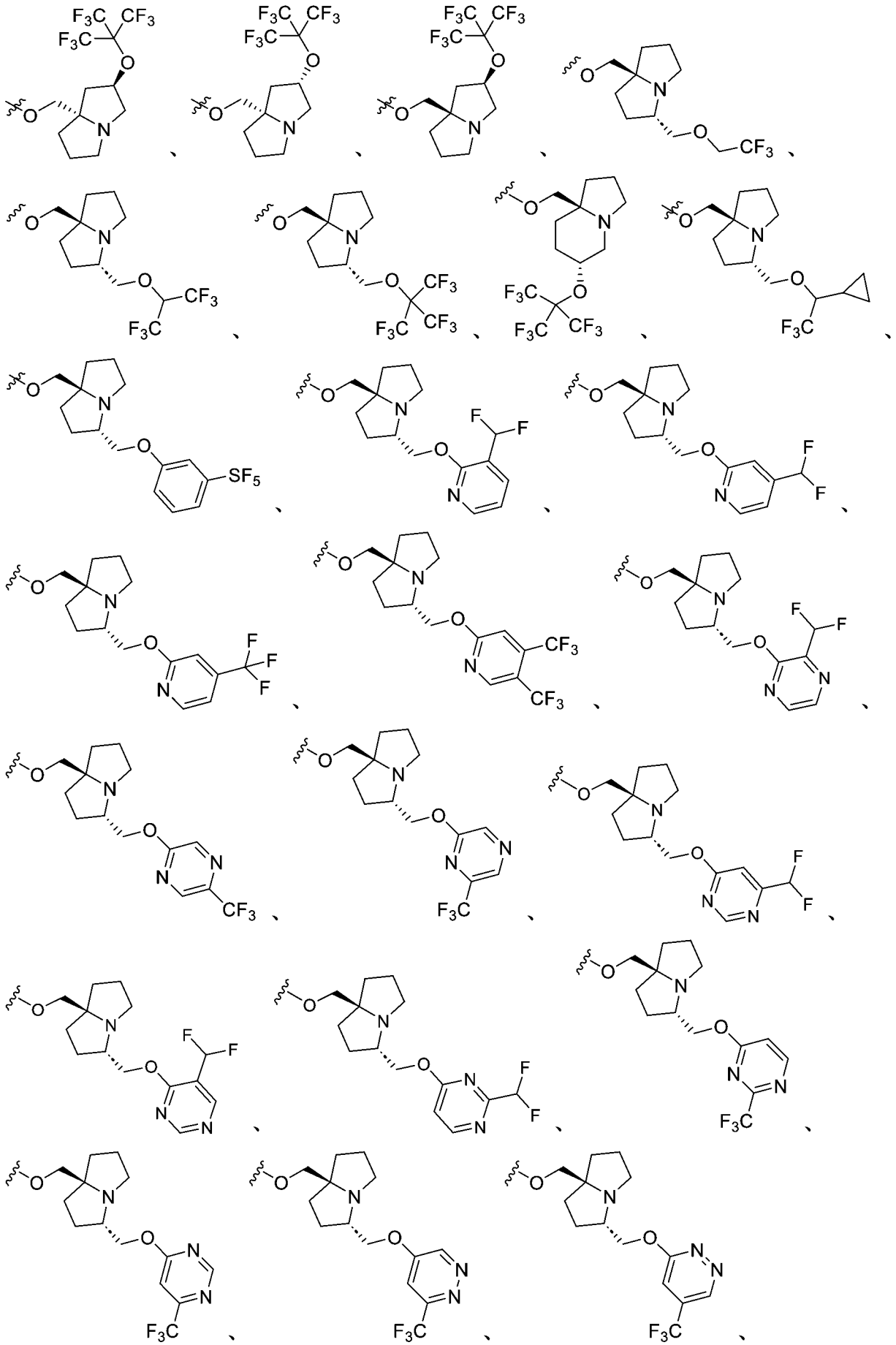


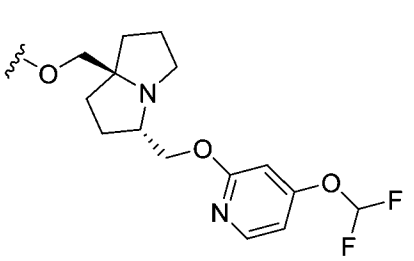
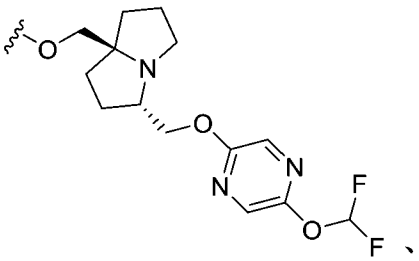
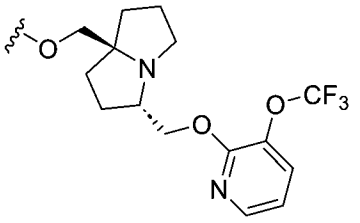
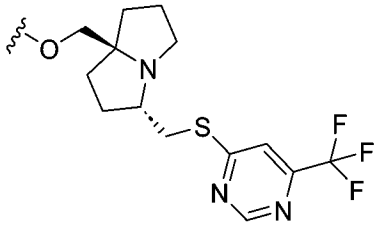
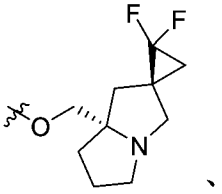
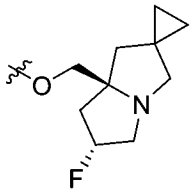
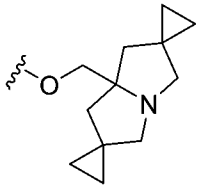
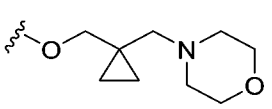
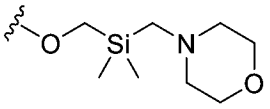
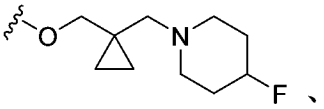
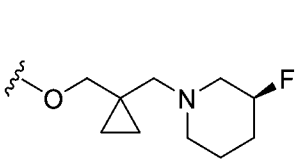
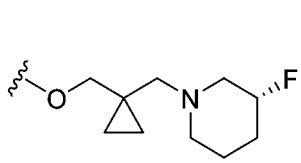
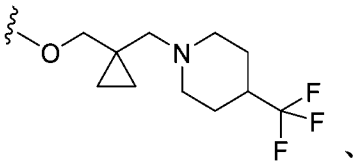
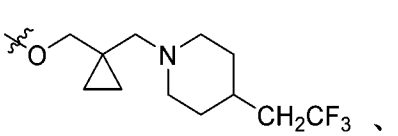
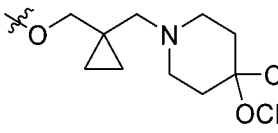
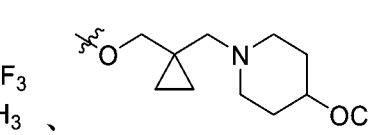
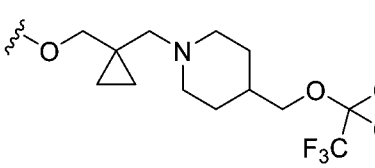
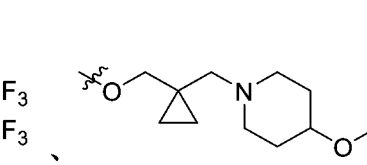
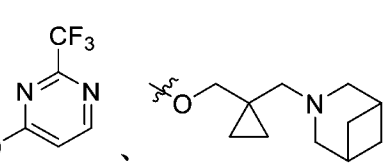
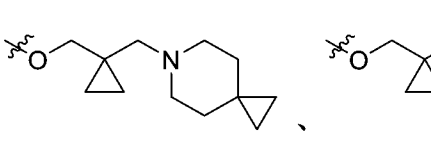
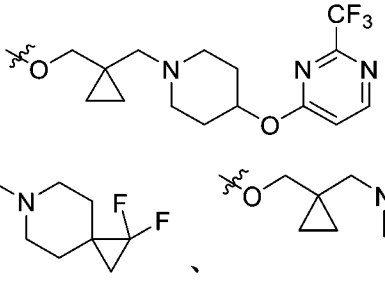
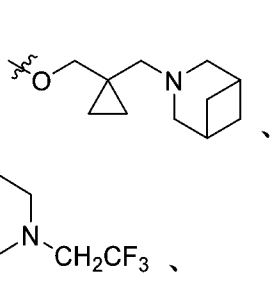
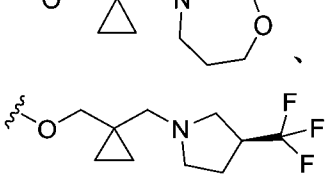
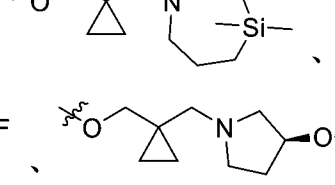
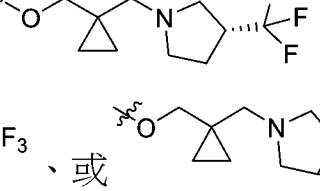
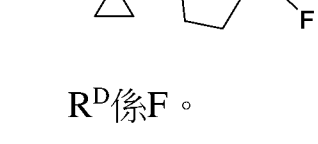
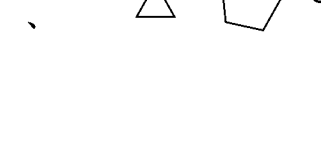
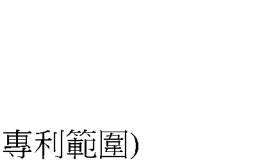


$R^B$係H；

該-O-$L^C$-$R^C$部份係





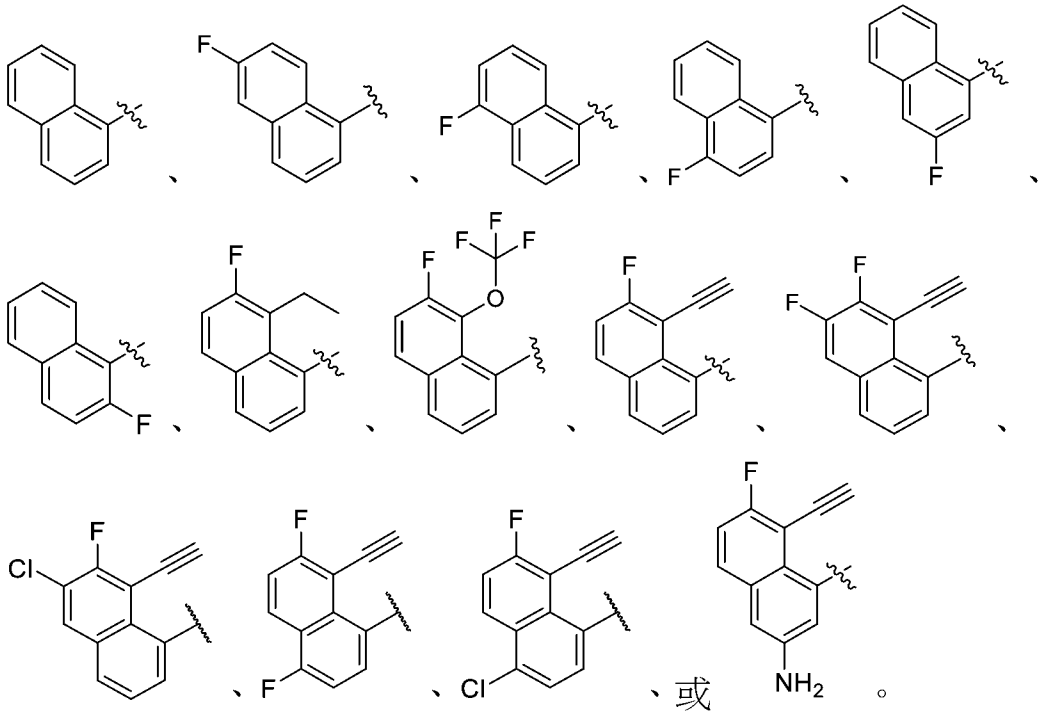
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、或  ；及

$R^D$係F。

【請求項57】如請求項56之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^1$係$CH_2$、$CHCH_3$、$CHCH_2CH_3$、CHF、或$CF_2$。

【請求項58】如請求項56或57之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$L^3$係$CH_2$或$CHCH_3$。

【請求項59】如請求項56至58中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中$R^A$係



【請求項60】如請求項1及3至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N；

$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$L^1$係$CR^{1a}R^{1b}$；

$R^{1a}$及$R^{1b}$各獨立地係H或$C_1$-$C_3$烷基；

$L^2$係$CR^{2a}R^{2b}$；

$R^{2a}$及$R^{2b}$各係H；

$L^3$係$CR^{3a}R^{3b}$；

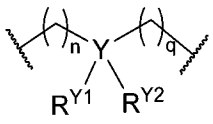
$R^{3a}$及$R^{3b}$各係H；

$R^A$係萘基，其中$R^A$經2個$R^{A2}$取代；

各$R^{A2}$獨立地係$C_2$-$C_6$炔基或鹵基；

$R^B$係H；

$L^C$係




；

Y係C；

n係0；

q係0；

$R^{Y1}$係H；

$R^{Y2}$係H；

$R^C$係3至14員雜環基，其中該3至14員雜環基經1個$R^{C3}$取代；

$R^{C3}$係$C_1$-$C_6$烷基、鹵基、或$C_1$-$C_6$鹵烷基，其中該烷基經1個-$OR^{C3a1}$取代；

$R^{C3a1}$係5至10員雜芳基，其中該雜芳基經1個$C_1$-$C_3$鹵烷基取代；且

$R^D$係F。

【請求項61】如請求項1及3至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

X係N；

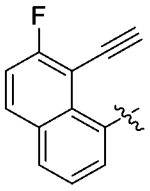
$R^1$、$R^2$、$R^3$、及$R^4$各係H；

$L^1$係$CH_2$或$CHCH_3$；

$L^2$係$CH_2$；

$L^3$係$CH_2$；

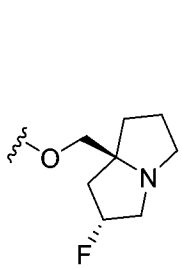
$R^A$係



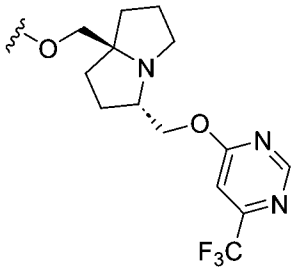

；

$R^B$係H；

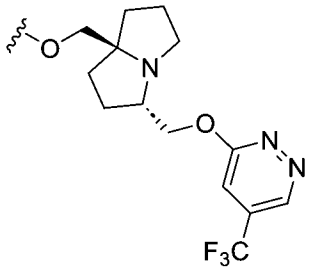
該-O-$L^C$-$R^C$部份係




、



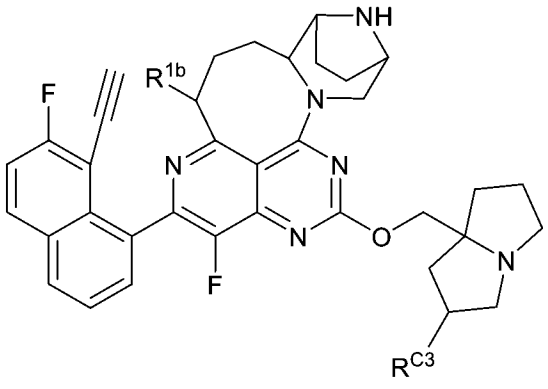

、或



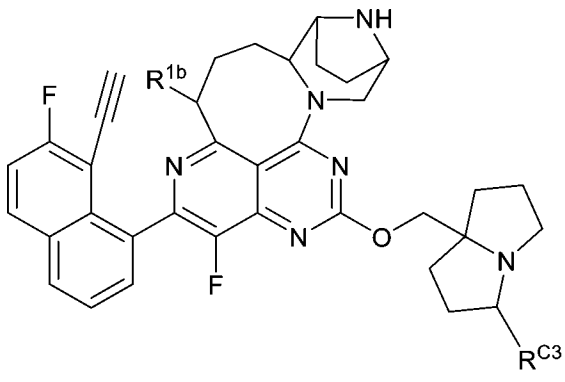

；及

$R^D$係F。

【請求項62】如請求項1、3至5、17、及30至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-5)或式(Ib-6)之結構：




(Ib-5)、



(Ib-6)，

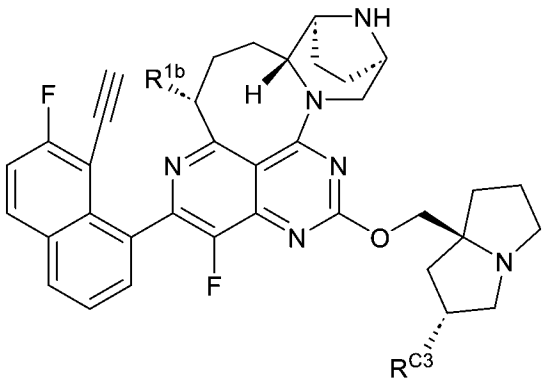
其中

$R^{1b}$係H或甲基；

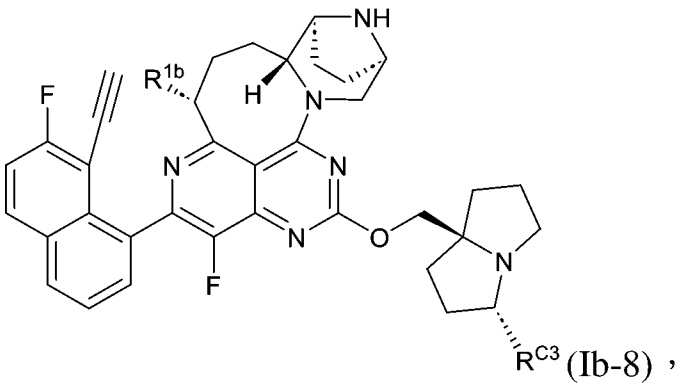
$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$或F；及

$R^{C3a1}$係經一個鹵基或$C_1$-$C_2$鹵烷基取代之5至6員雜芳基。

【請求項63】如請求項1、3至5、17、及30至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(Ib-7)或式(Ib-8)之結構：



(Ib-7)、



(Ib-8)，

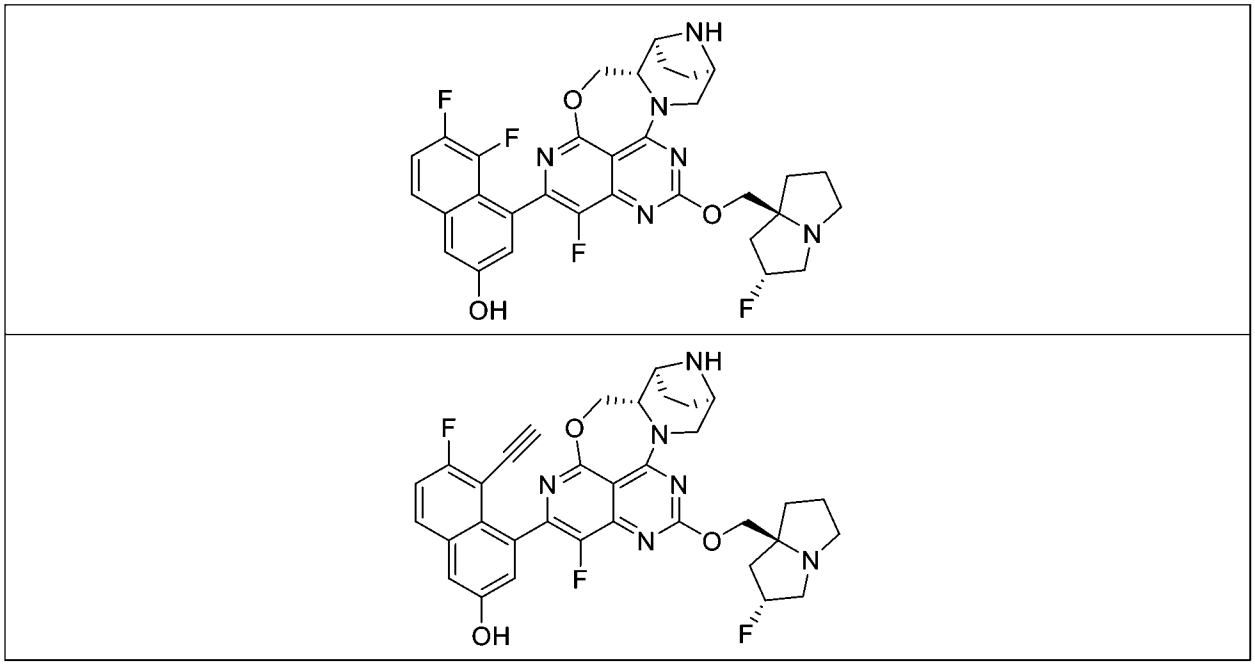
其中

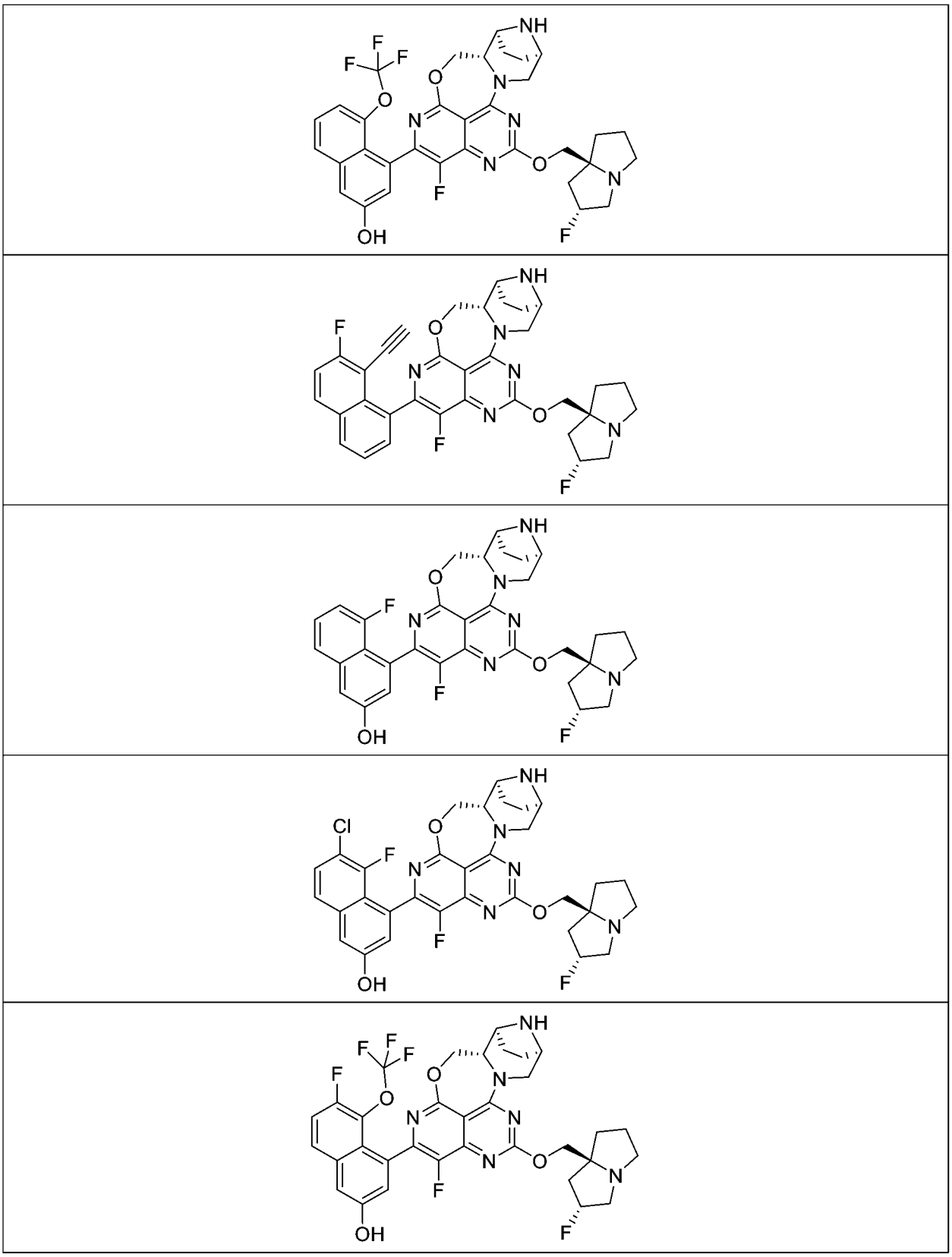
$R^{1b}$係H或甲基；

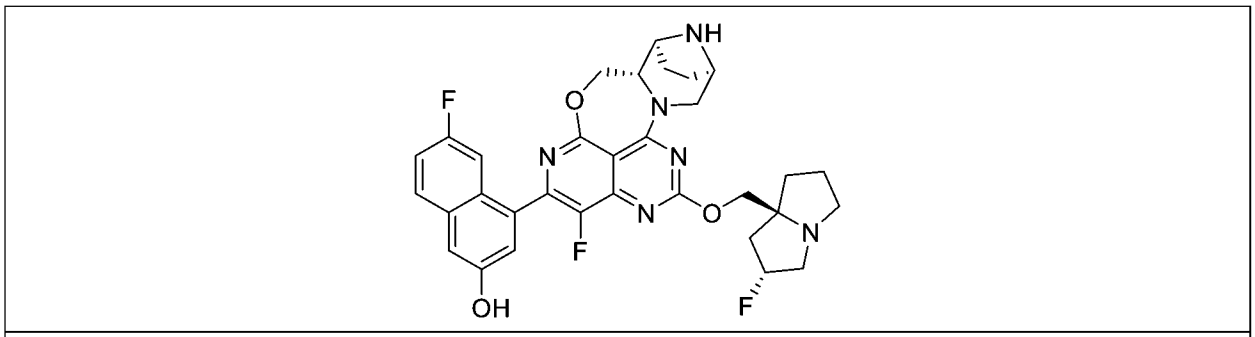
$R^{C3}$係-$CH_2OR^{C3a1}$或F；及

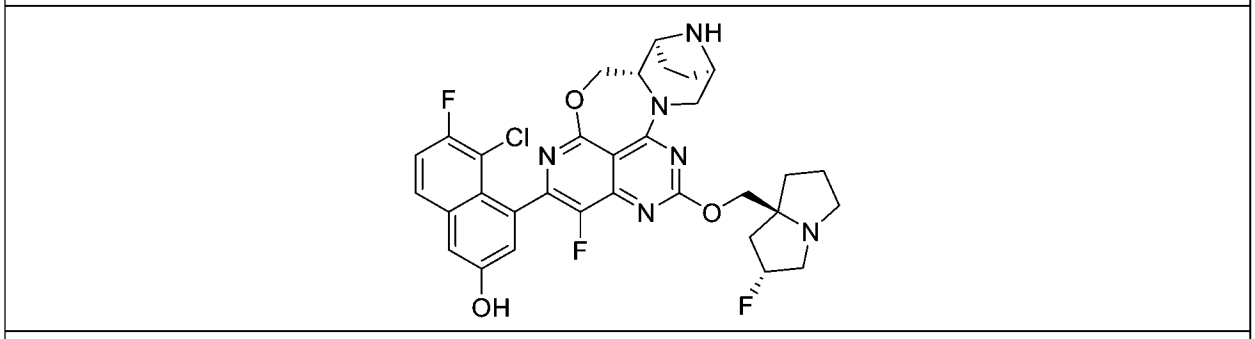
$R^{C3a1}$係經一個鹵基或$C_1$-$C_2$鹵烷基取代之5至6員雜芳基。

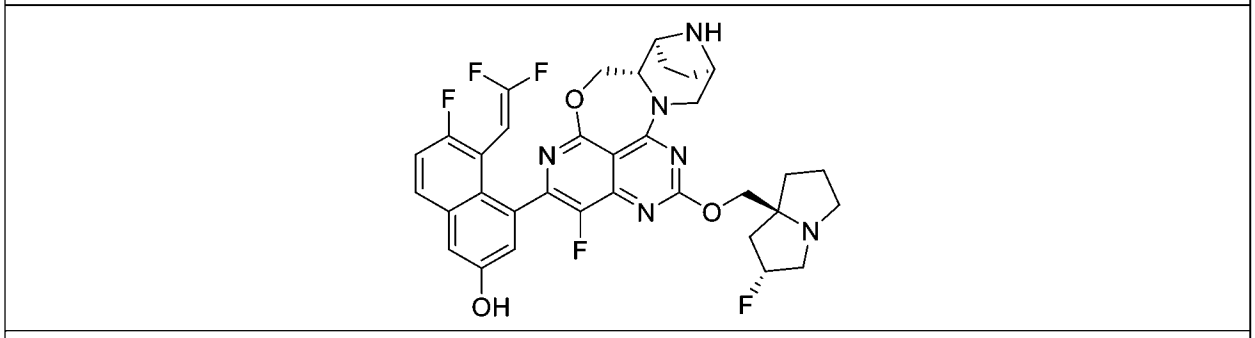
【請求項64】如請求項1至63中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：

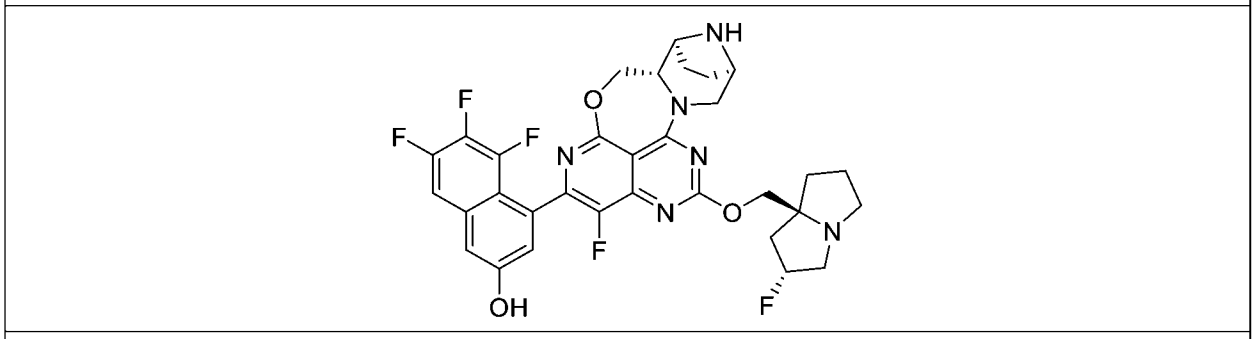


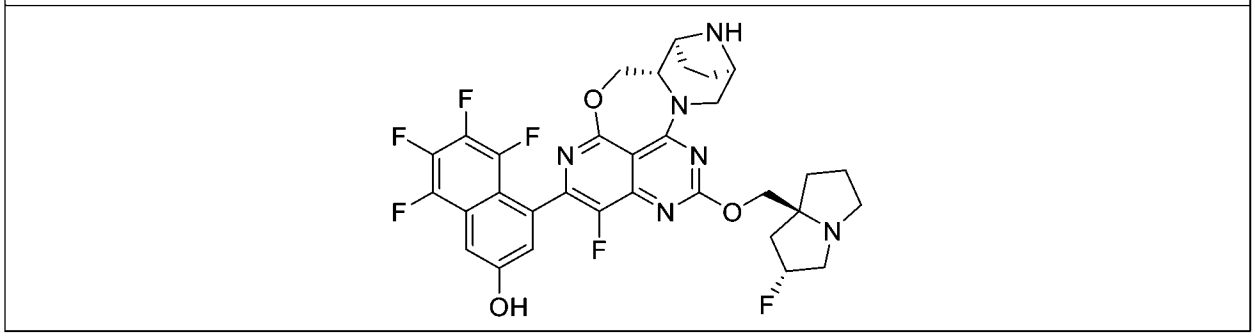


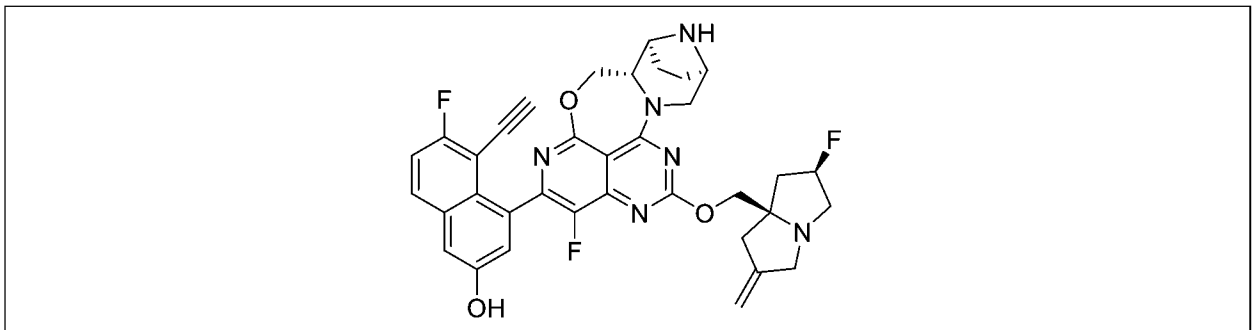


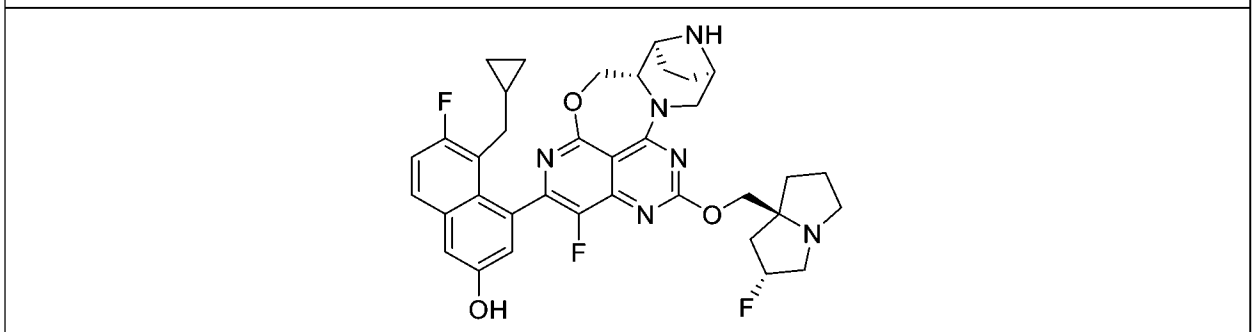


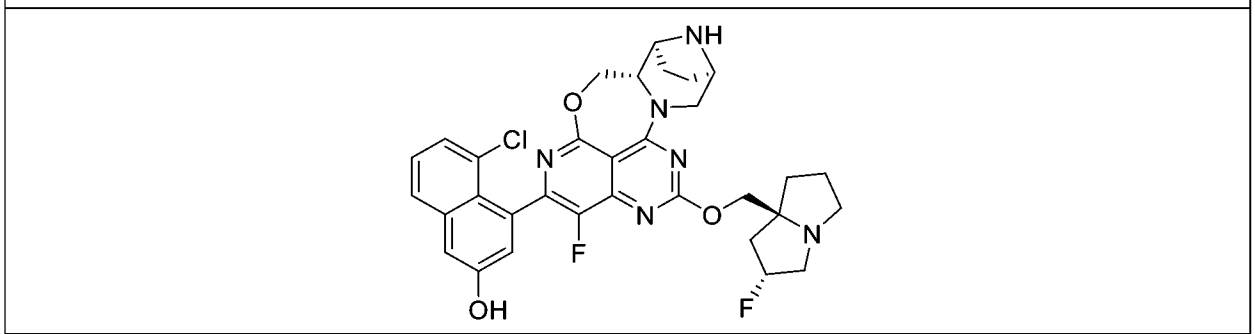


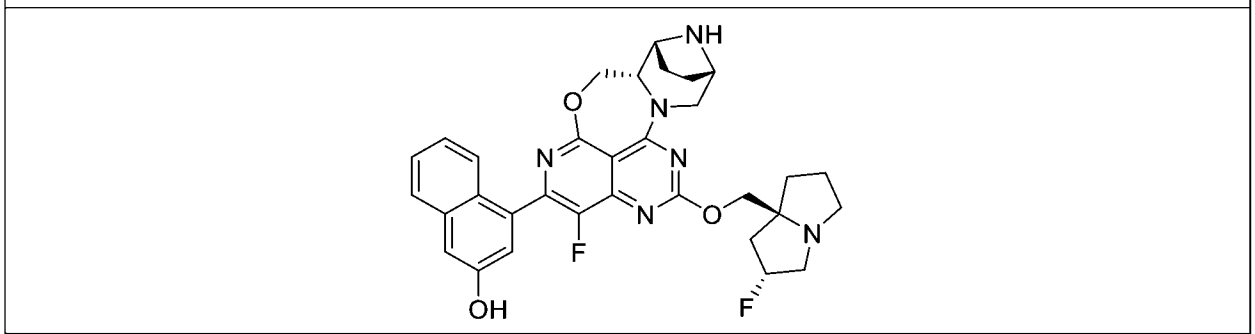


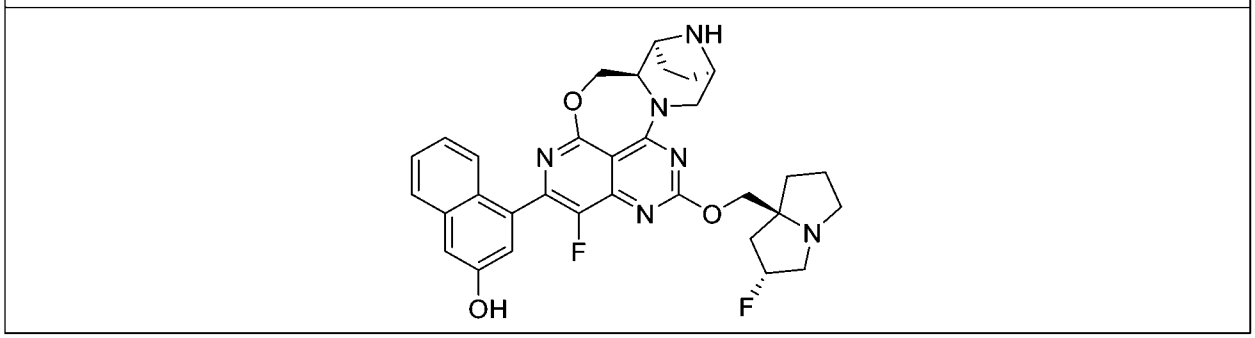


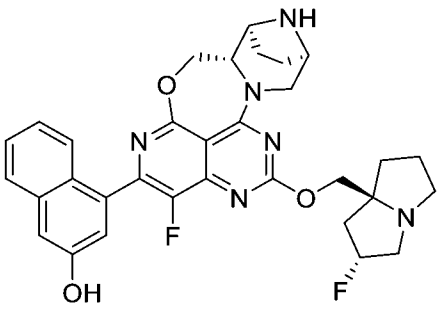


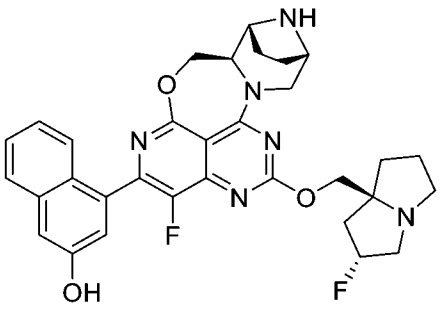


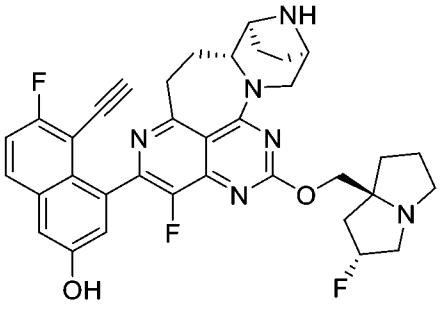


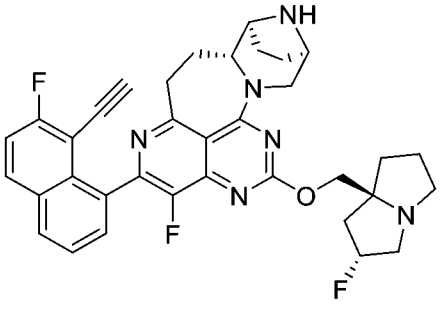


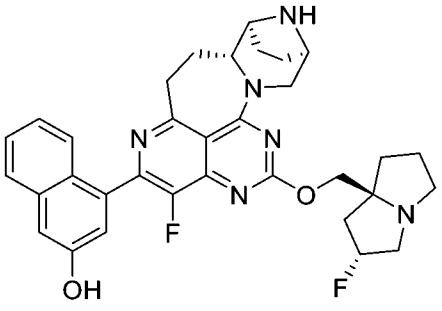


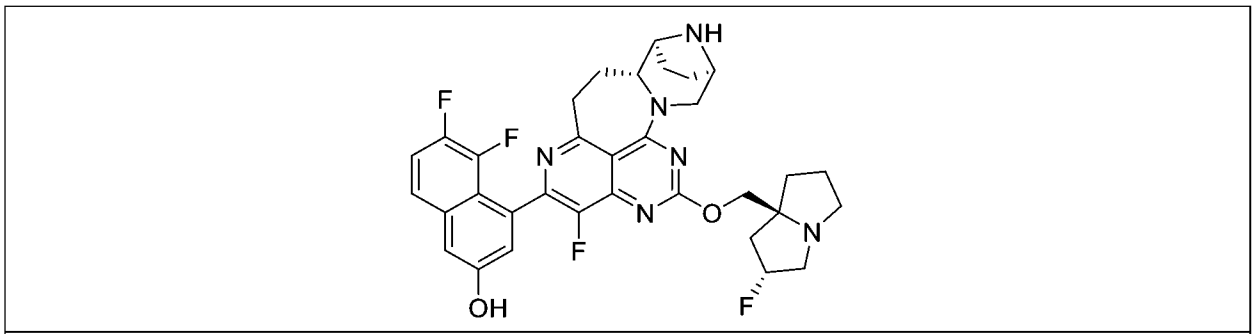


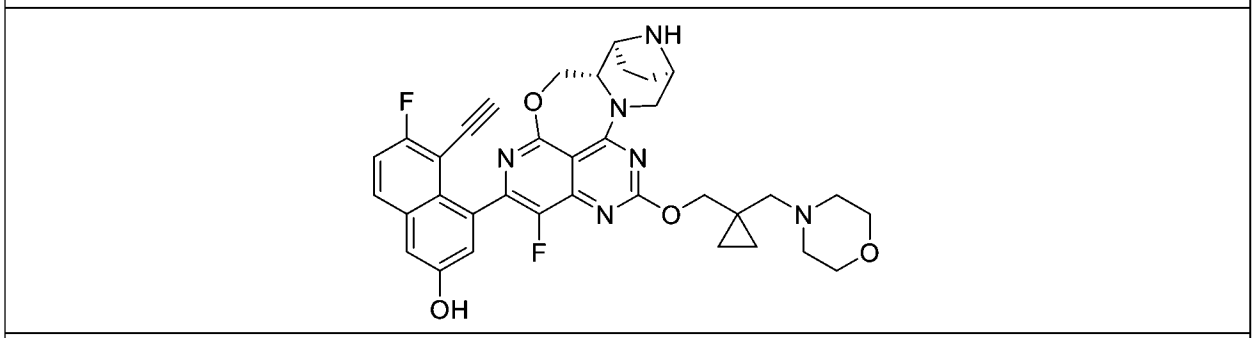


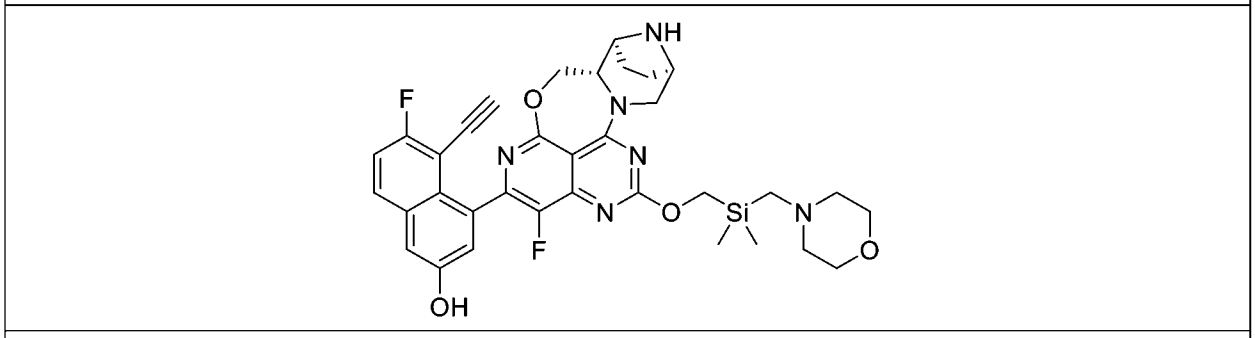


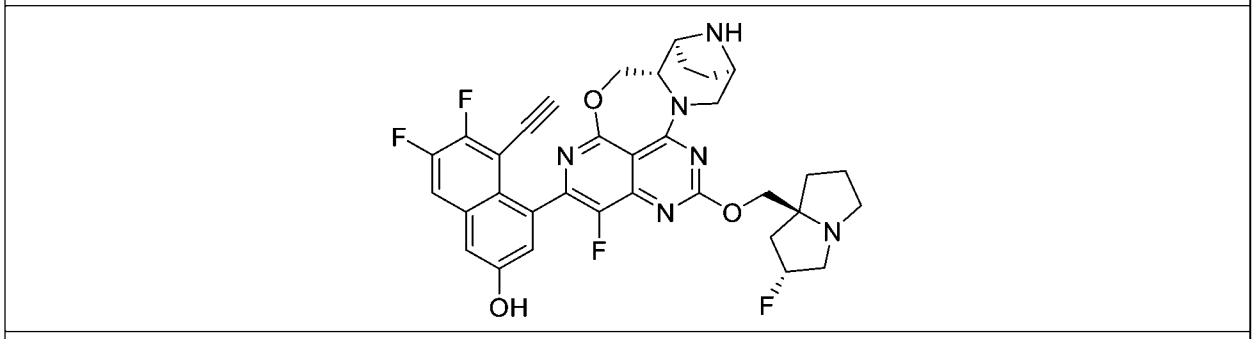


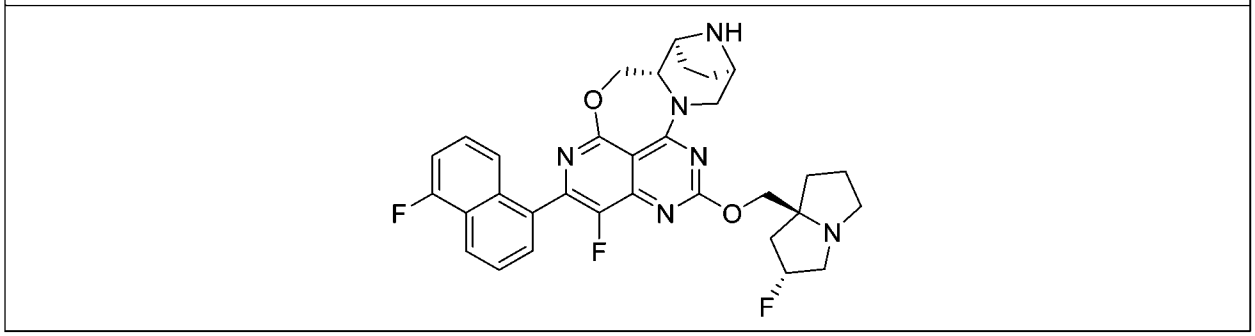


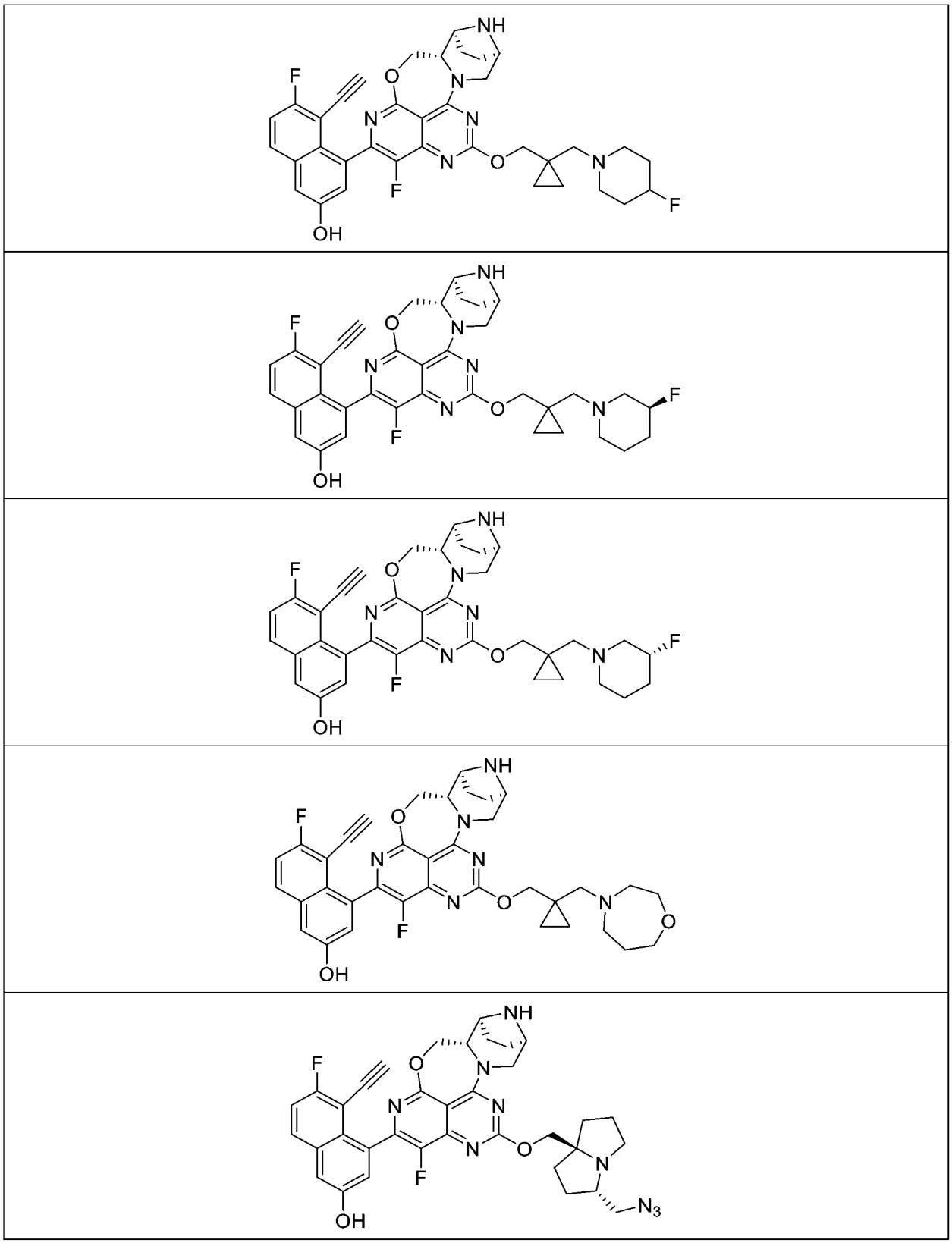


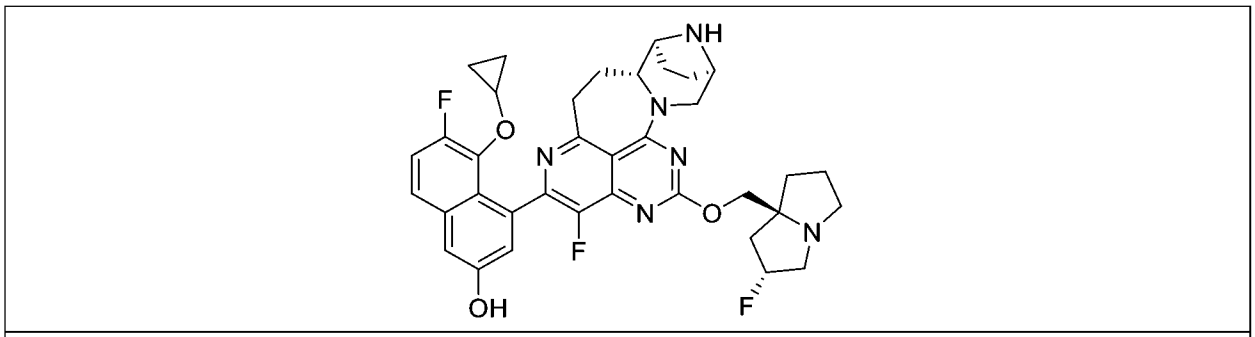


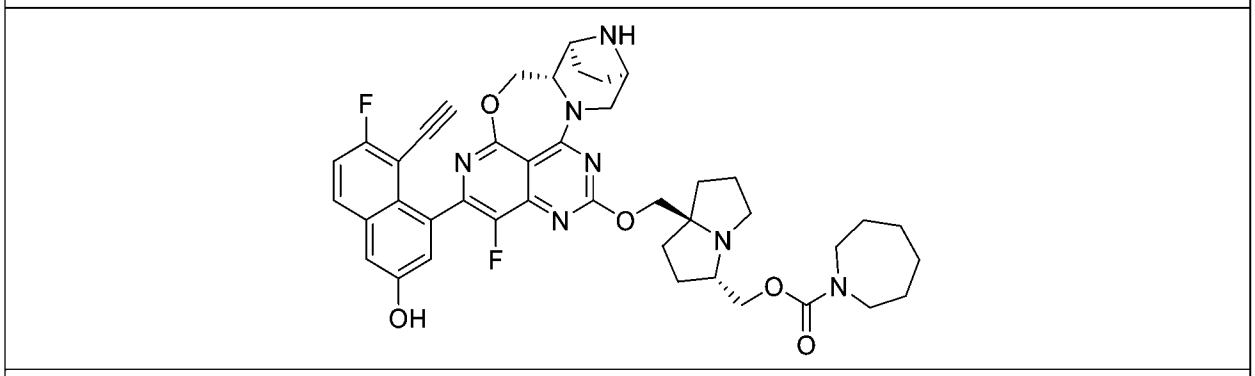


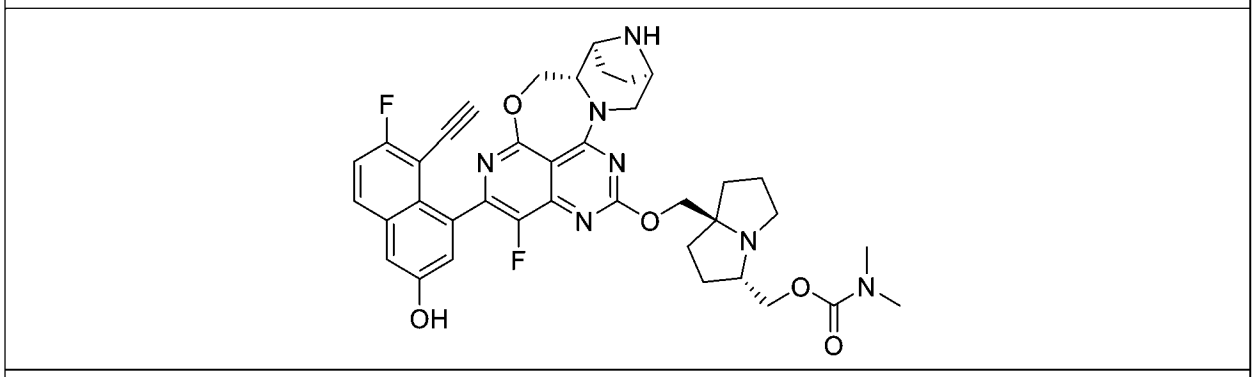


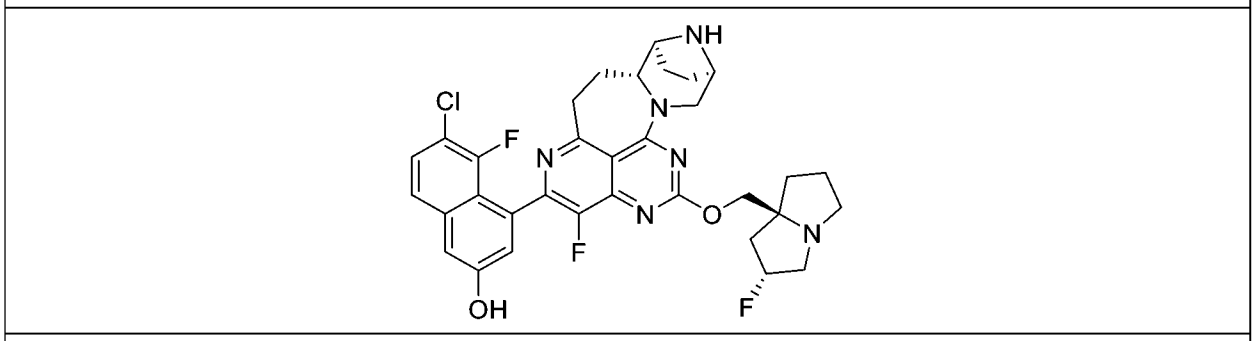


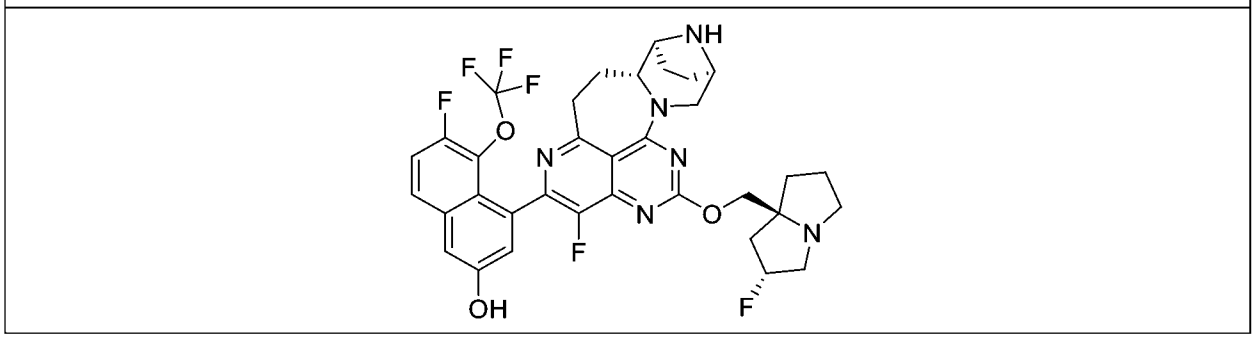


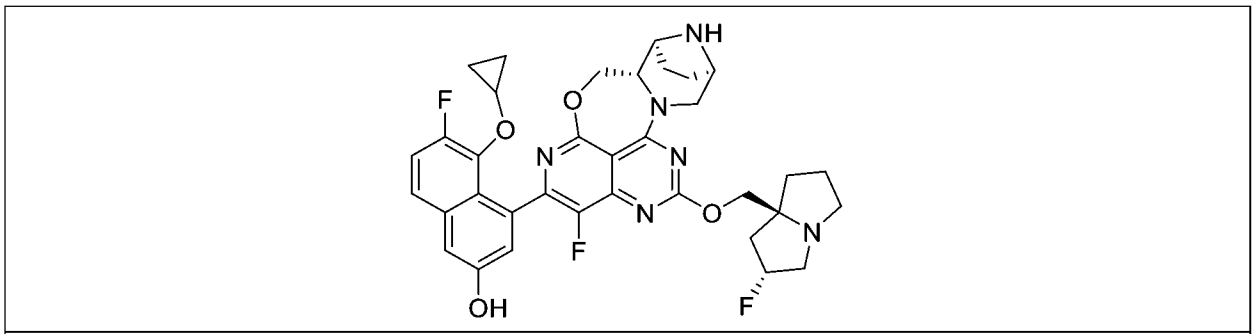


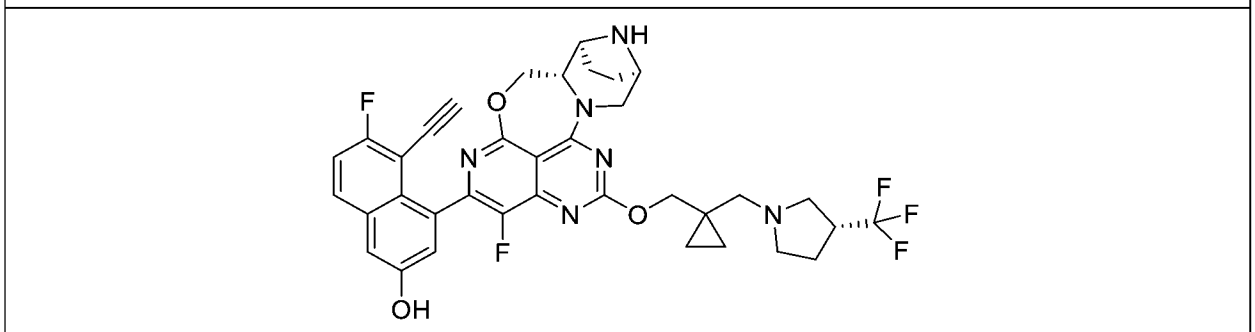


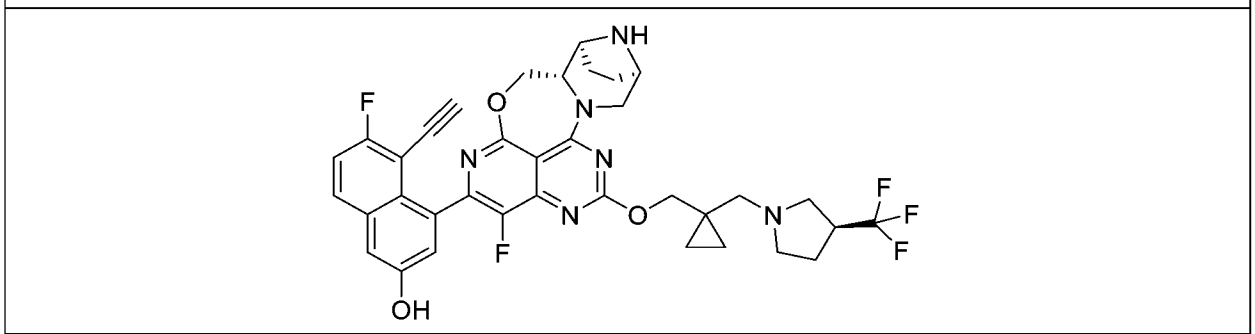


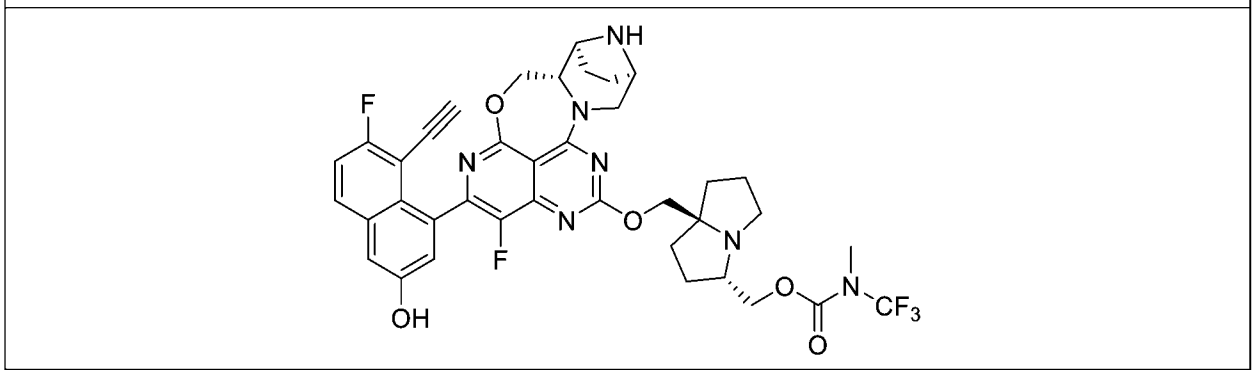


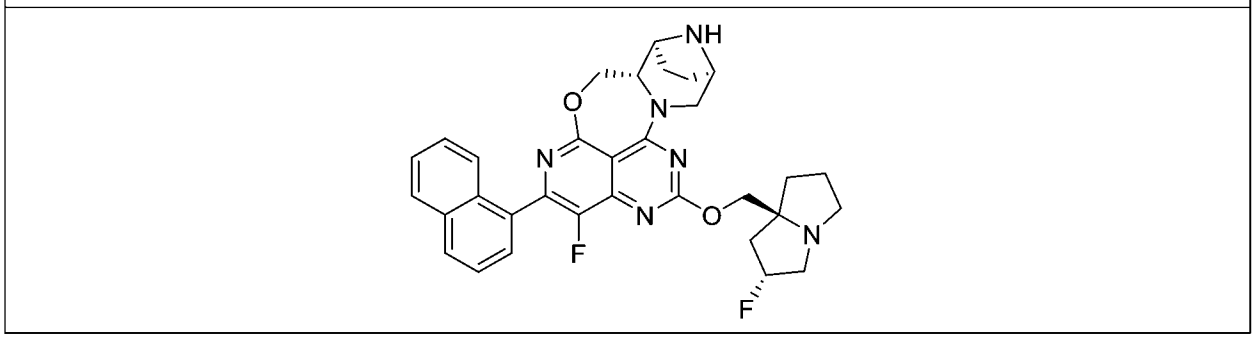


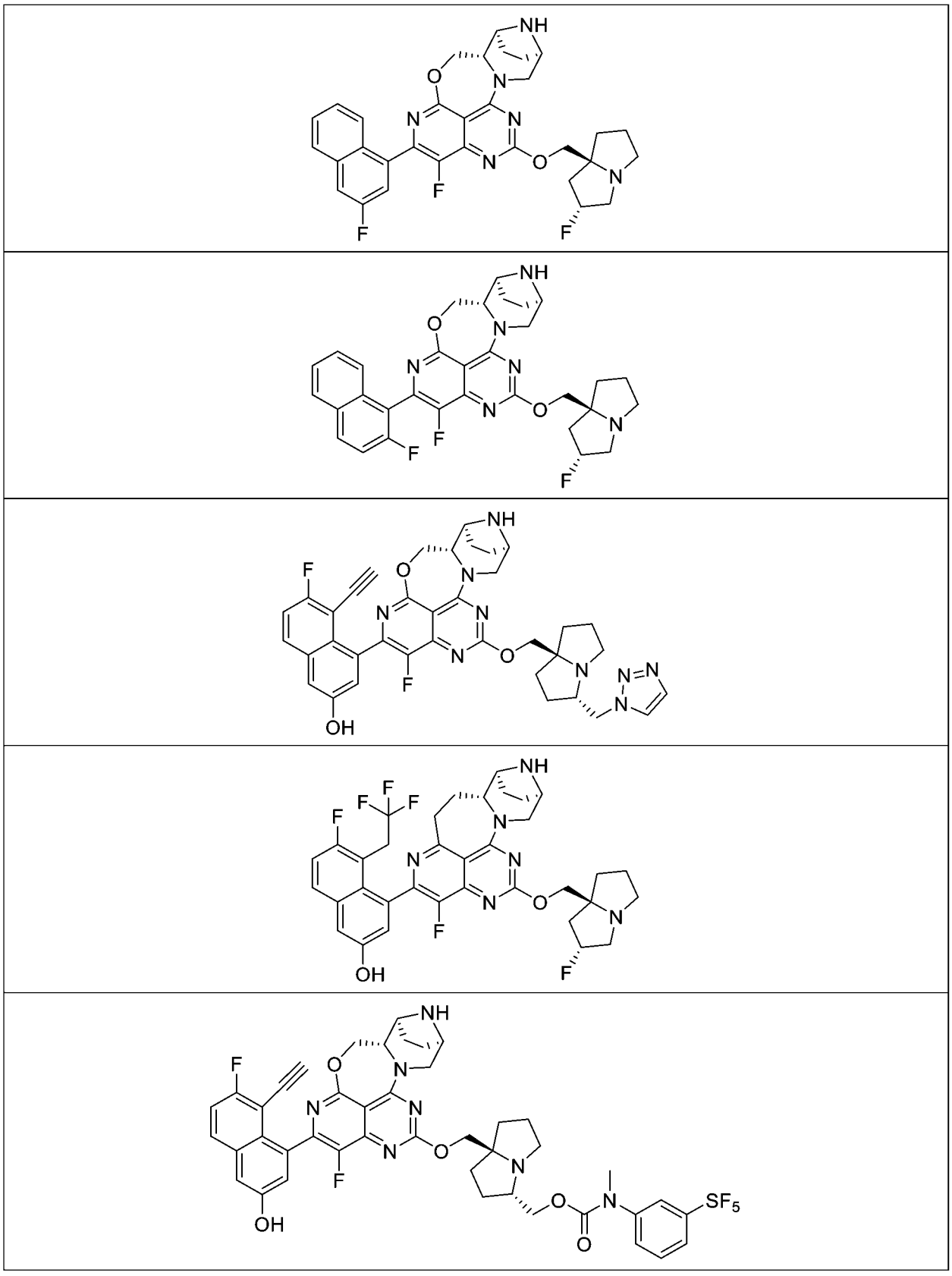


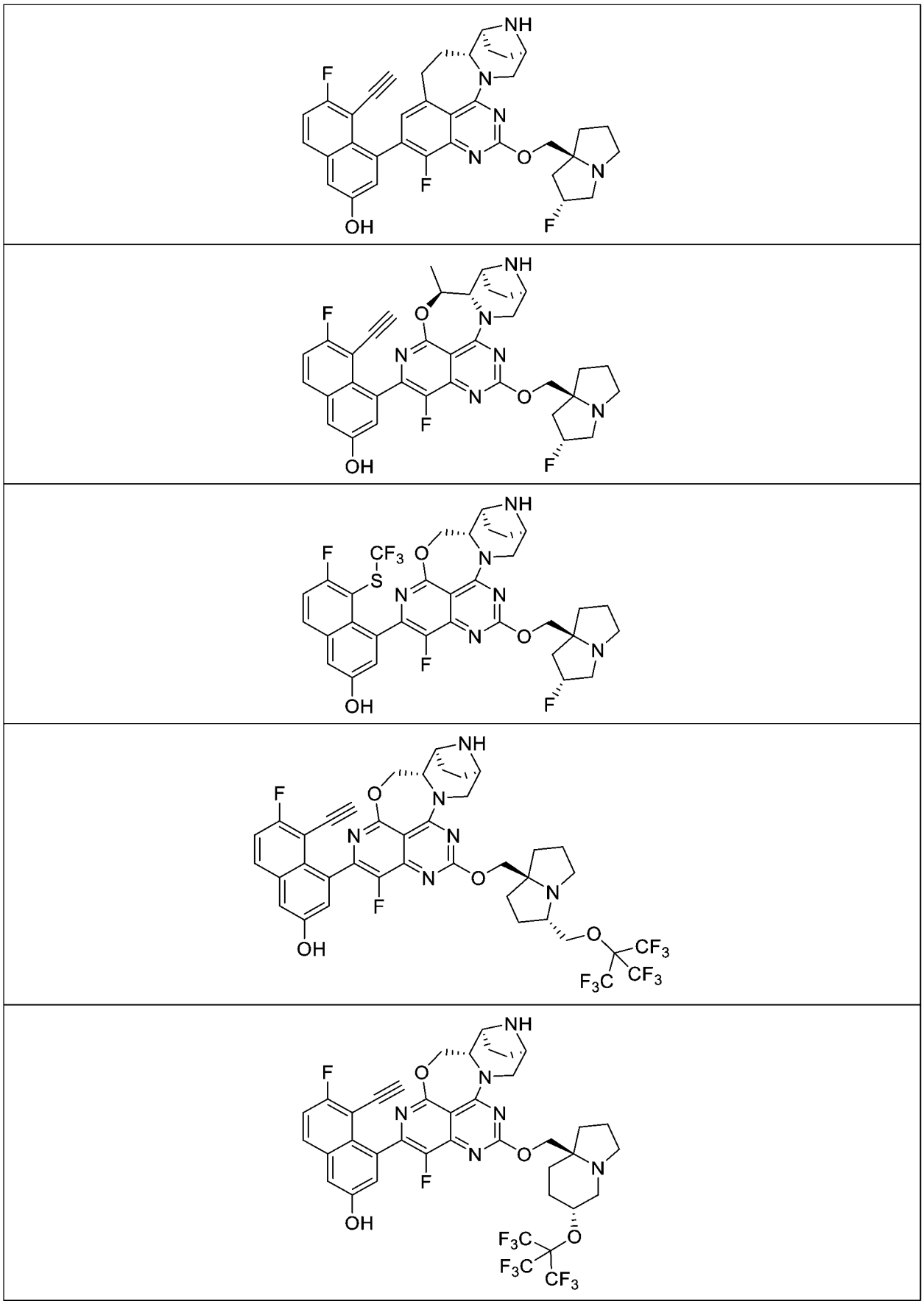


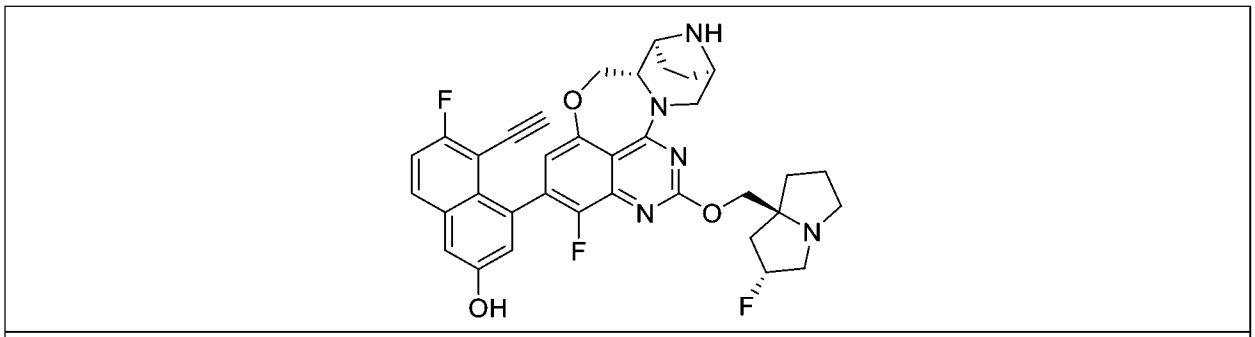


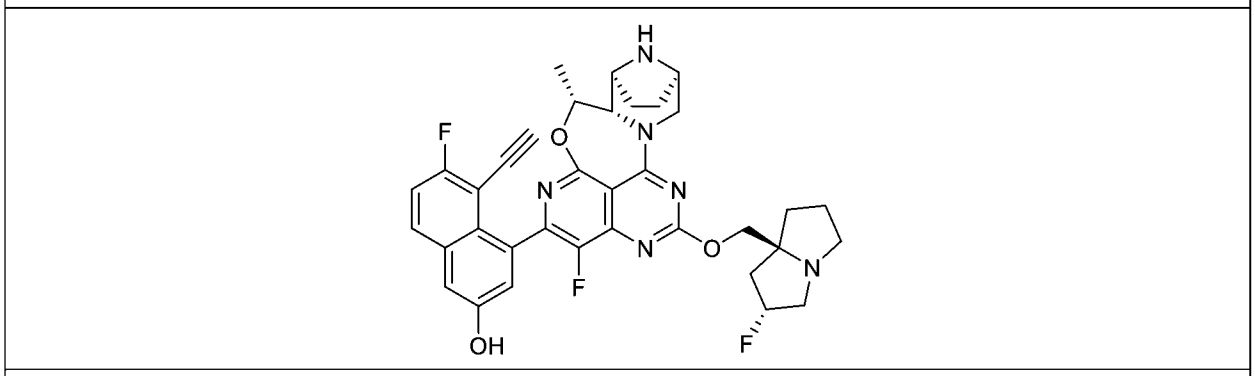


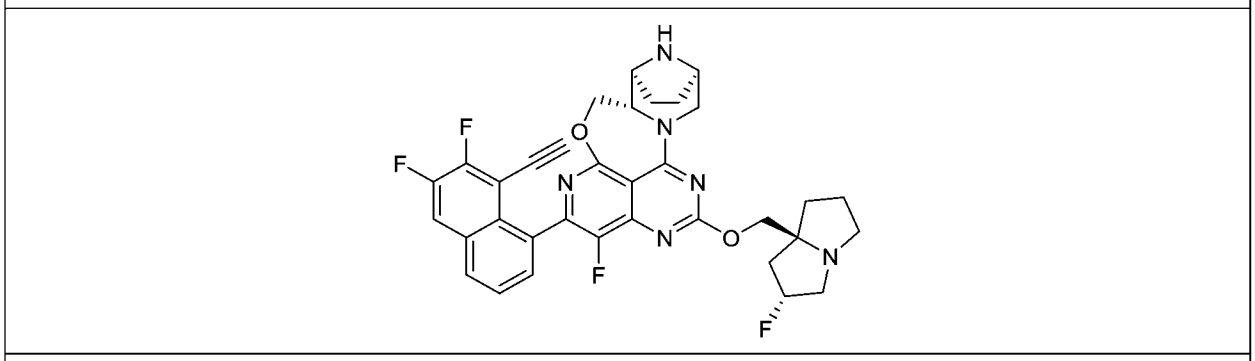


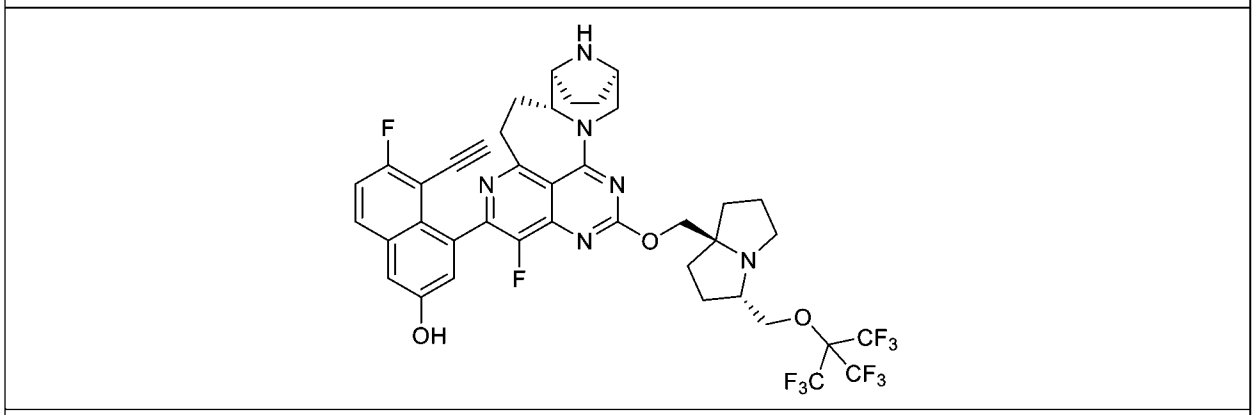


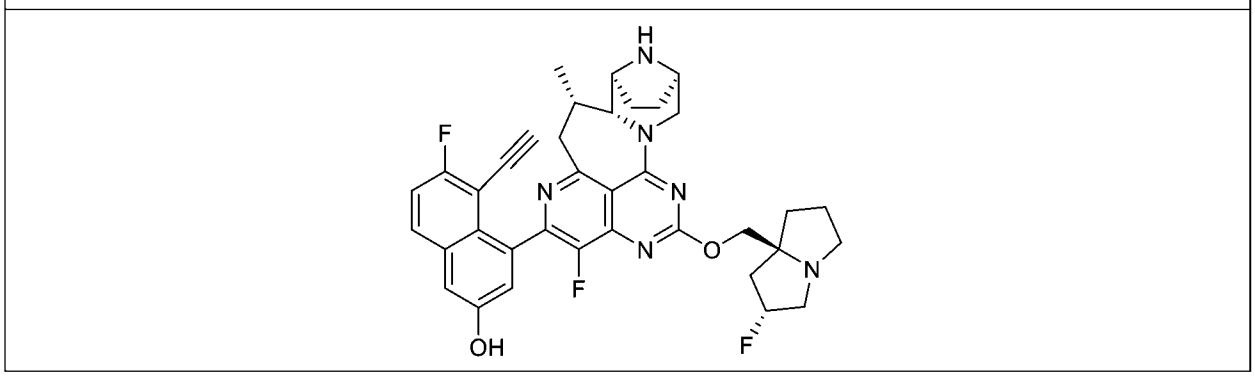


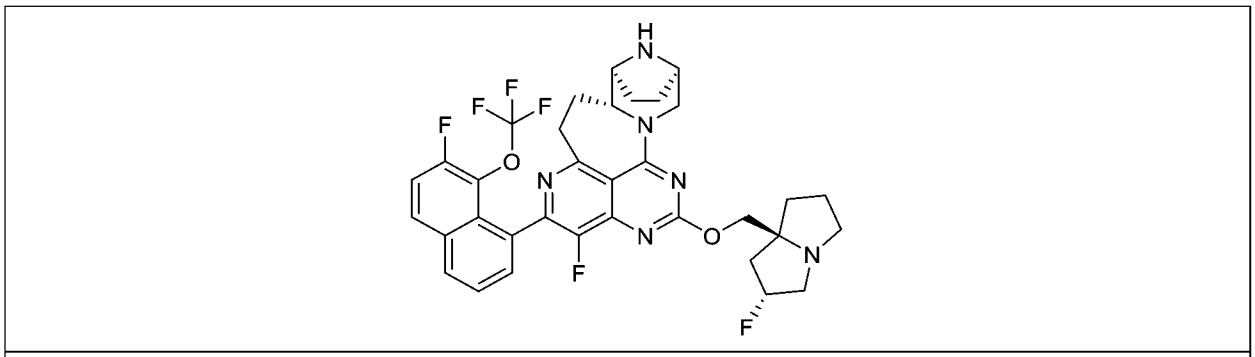


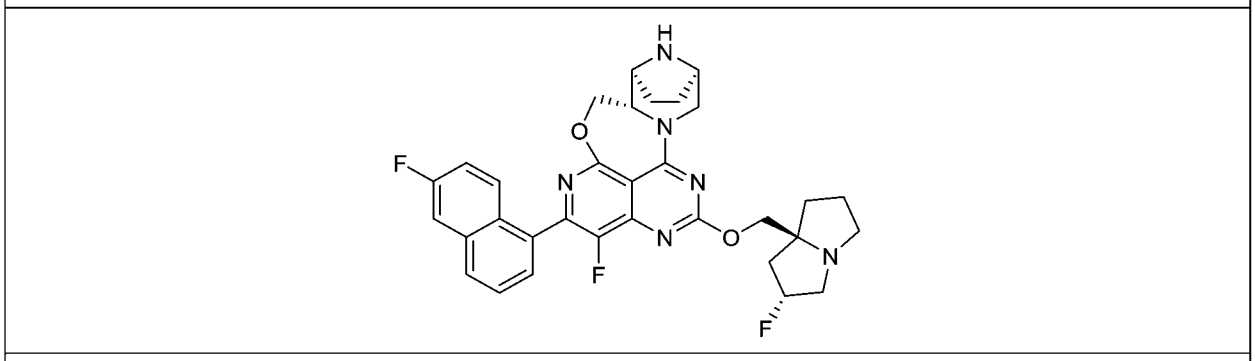


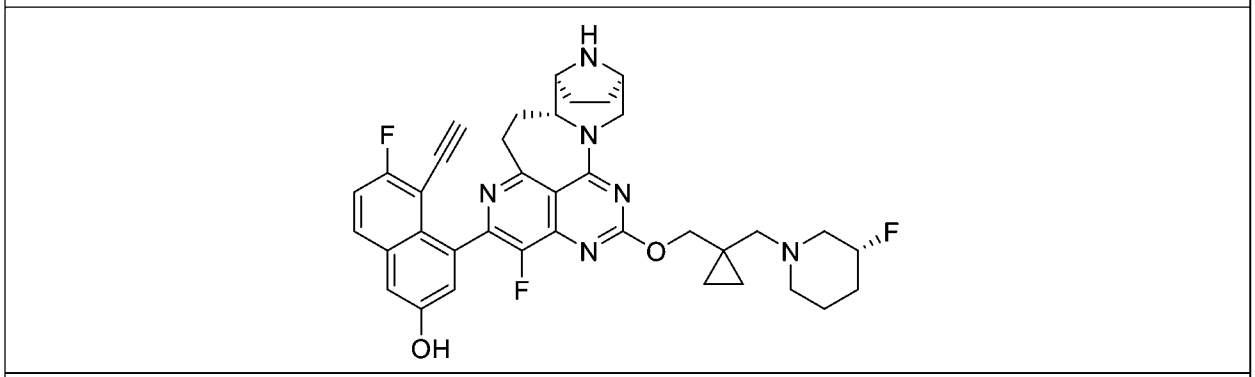


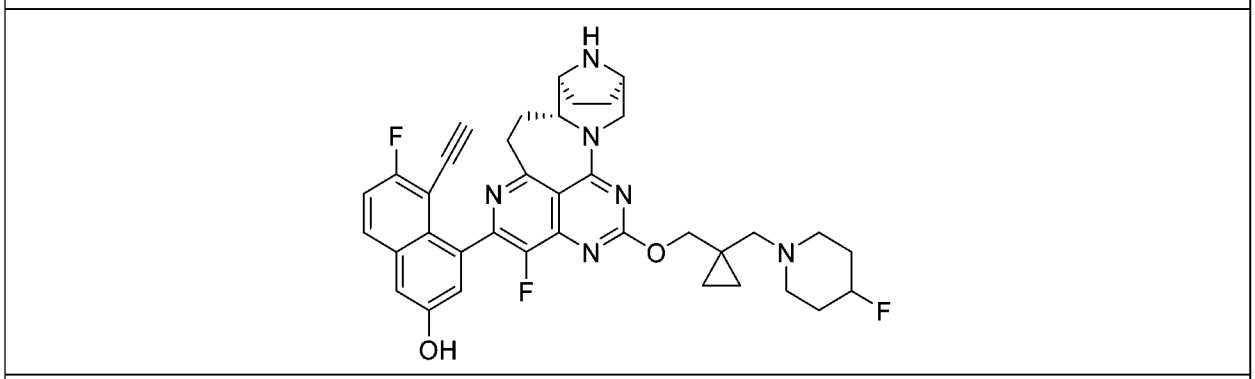


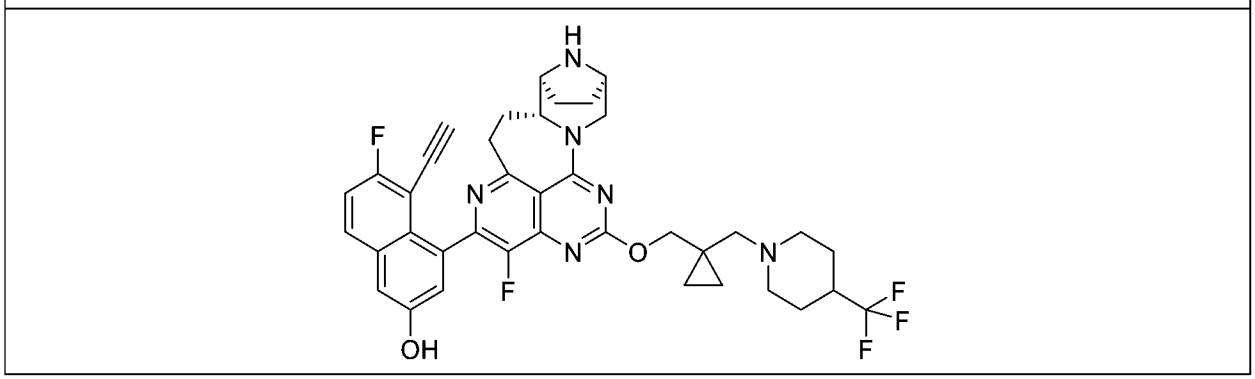


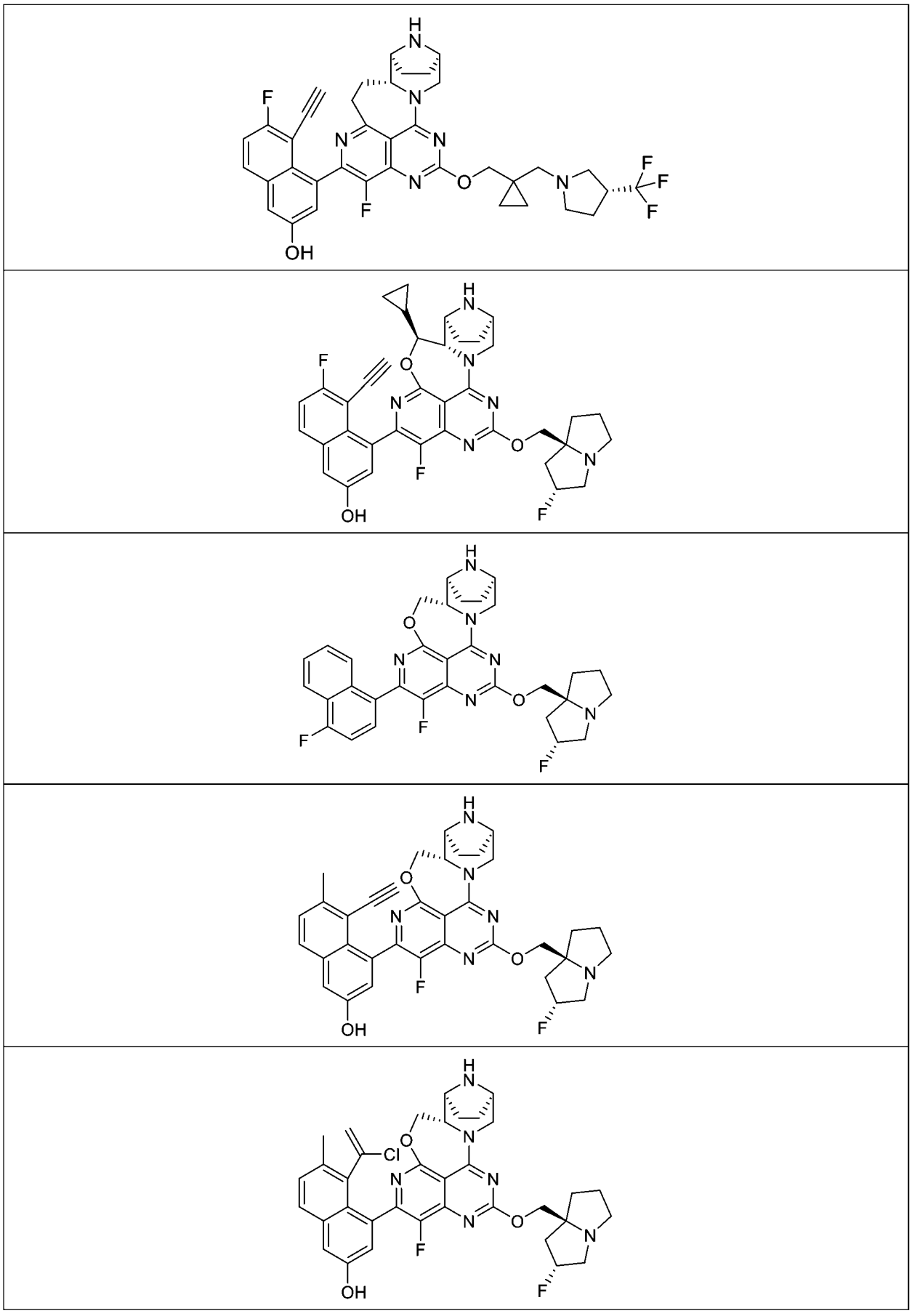


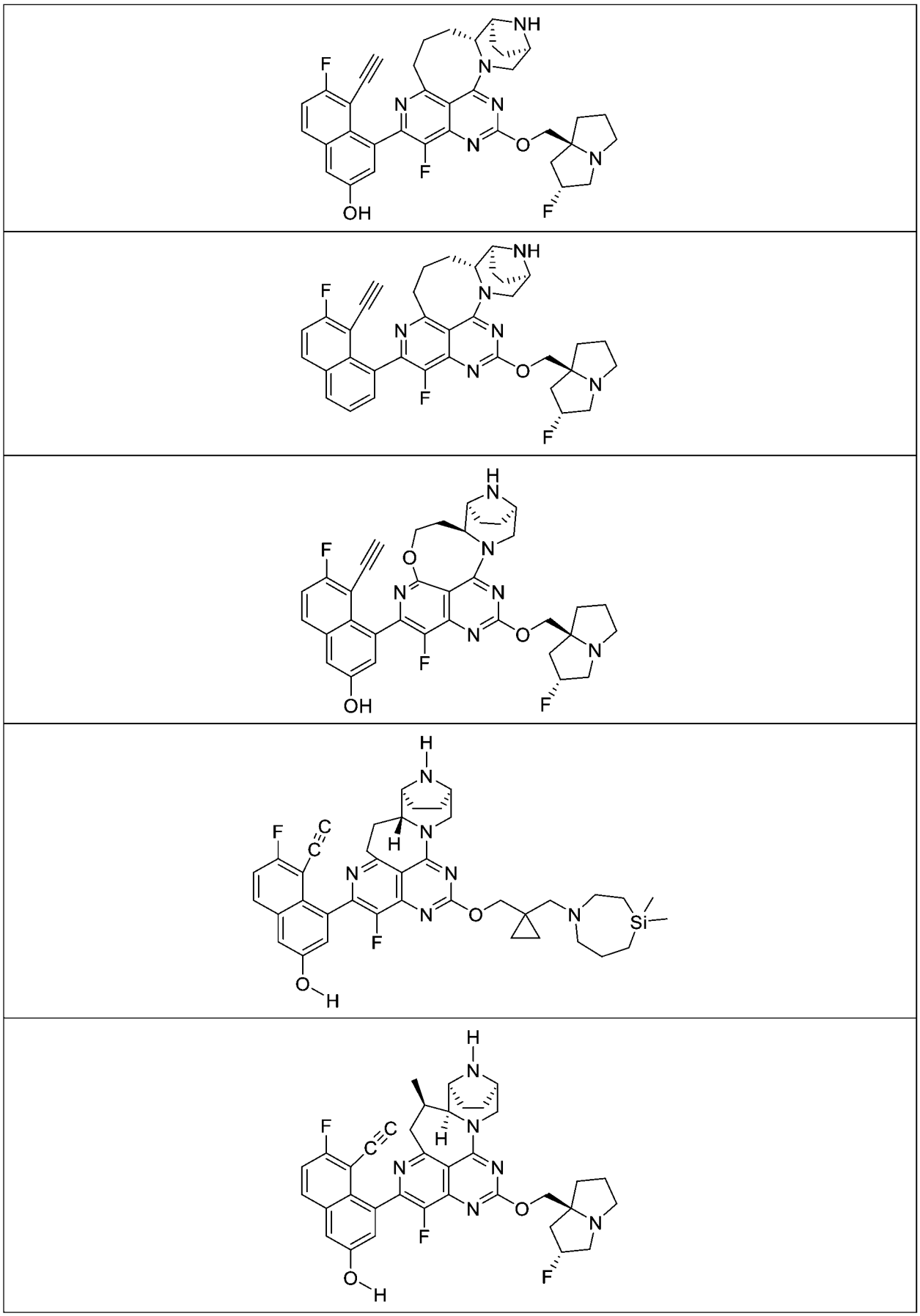


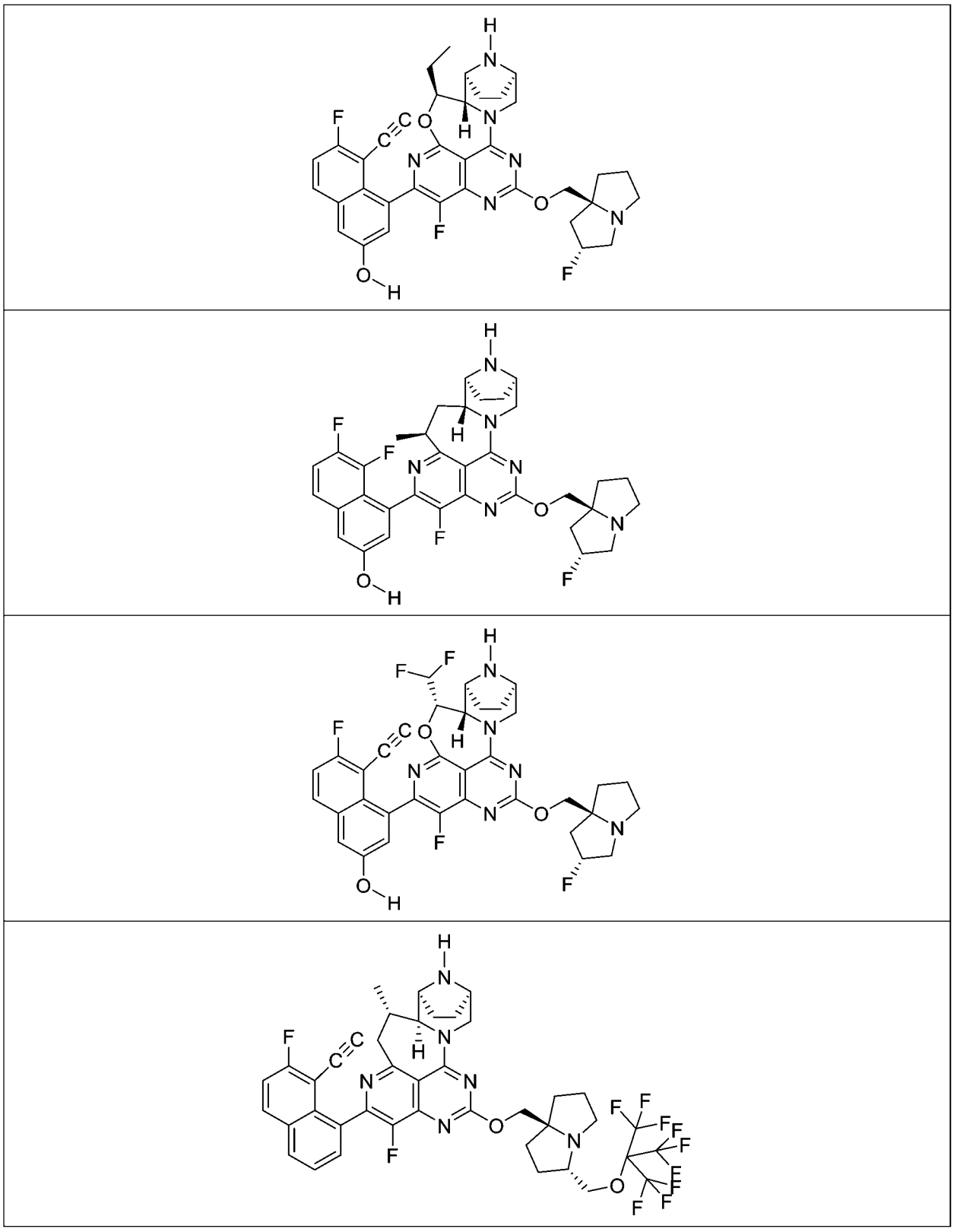


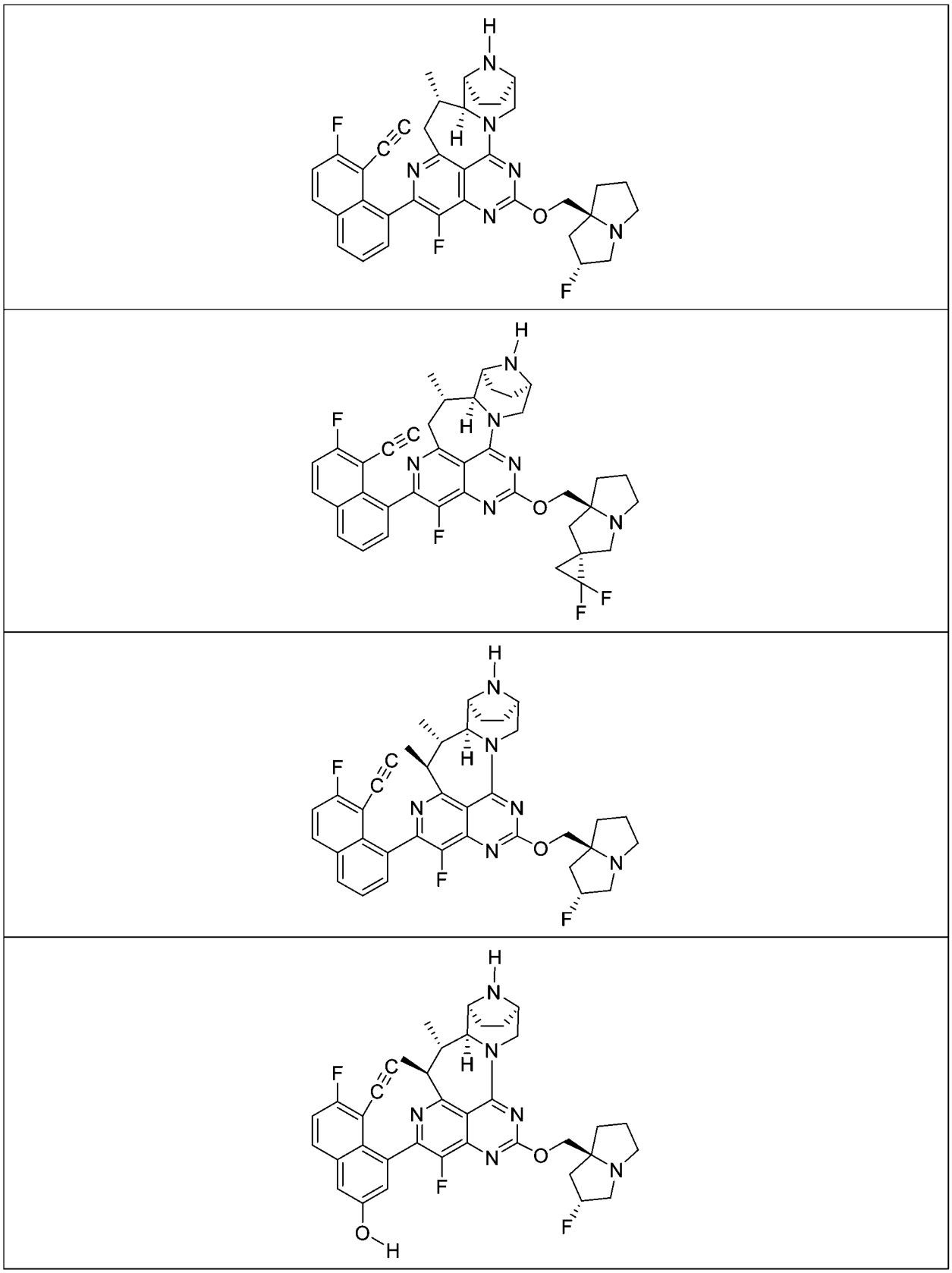


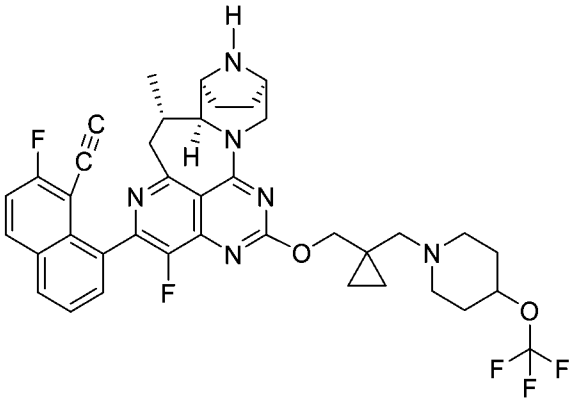


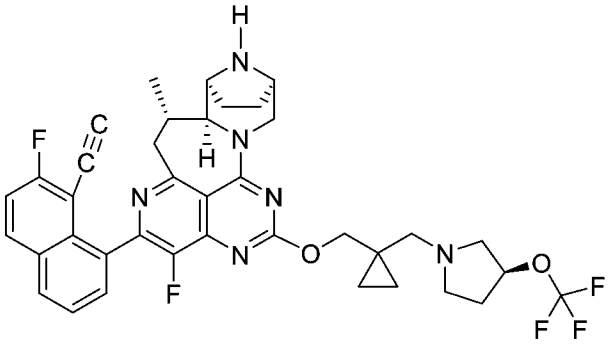


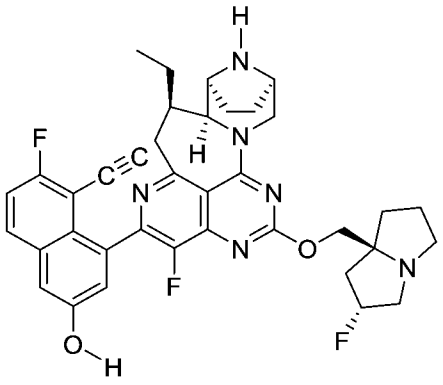


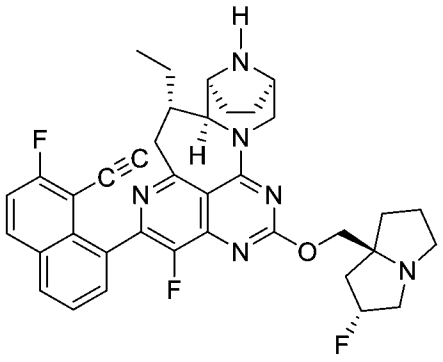


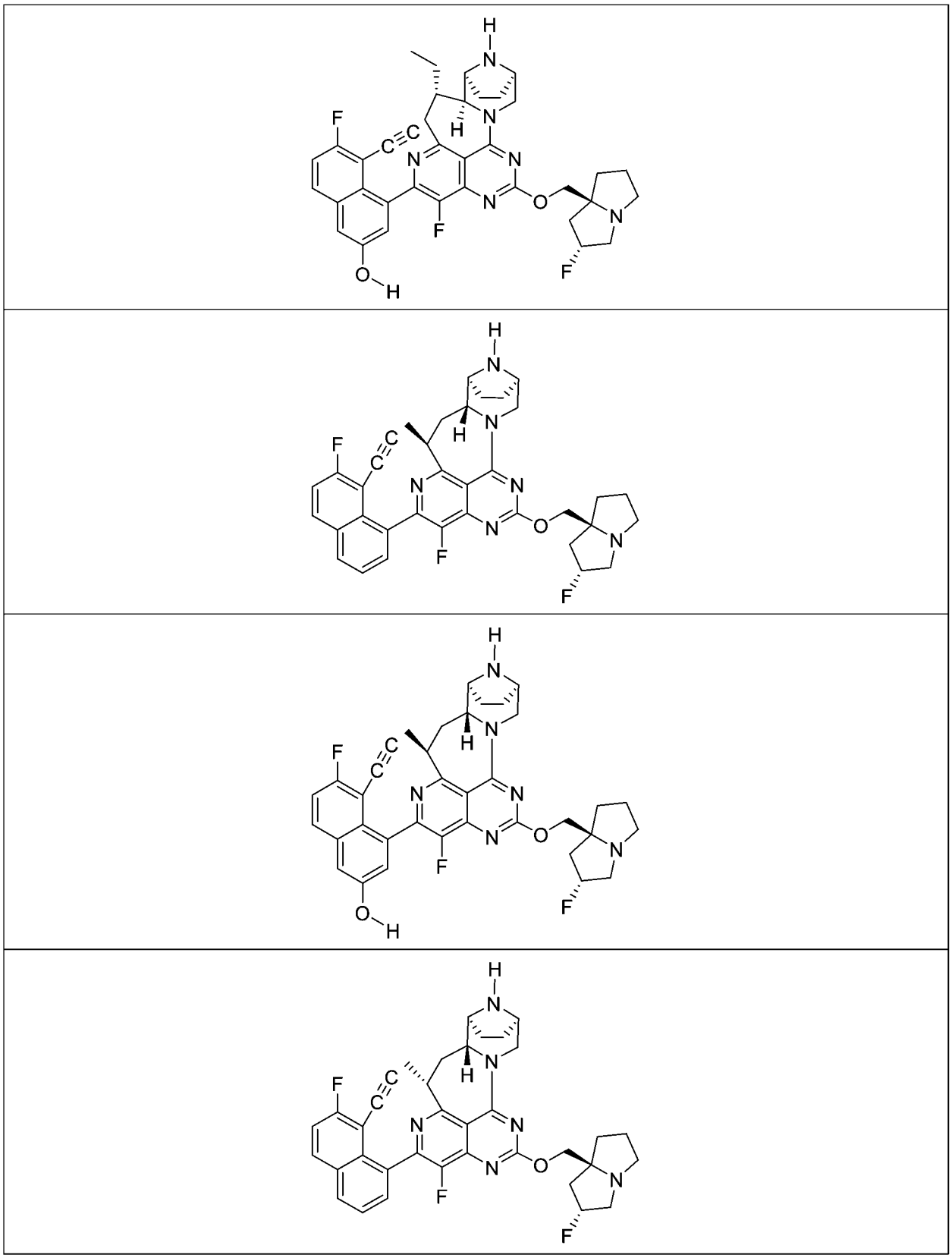


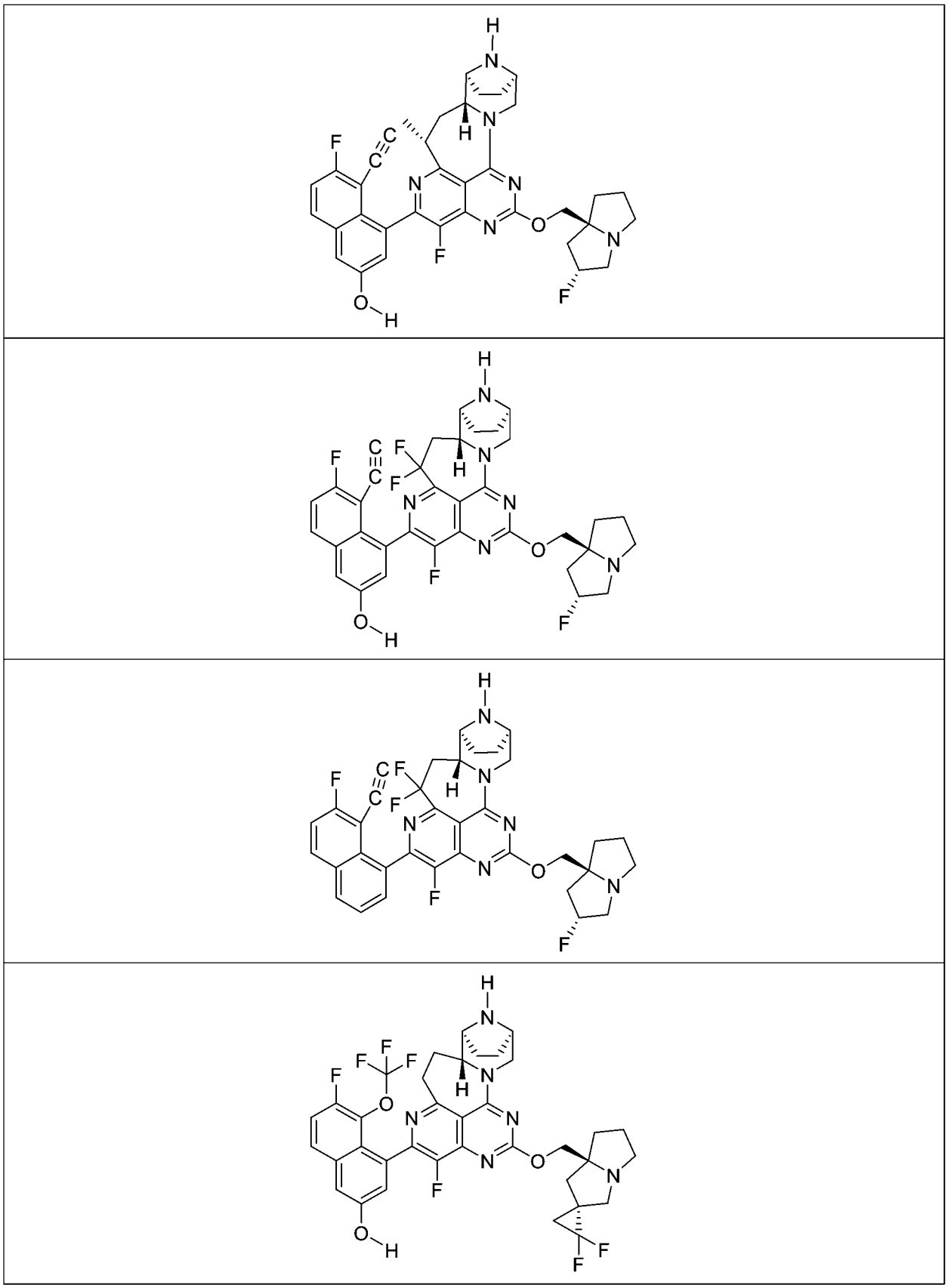


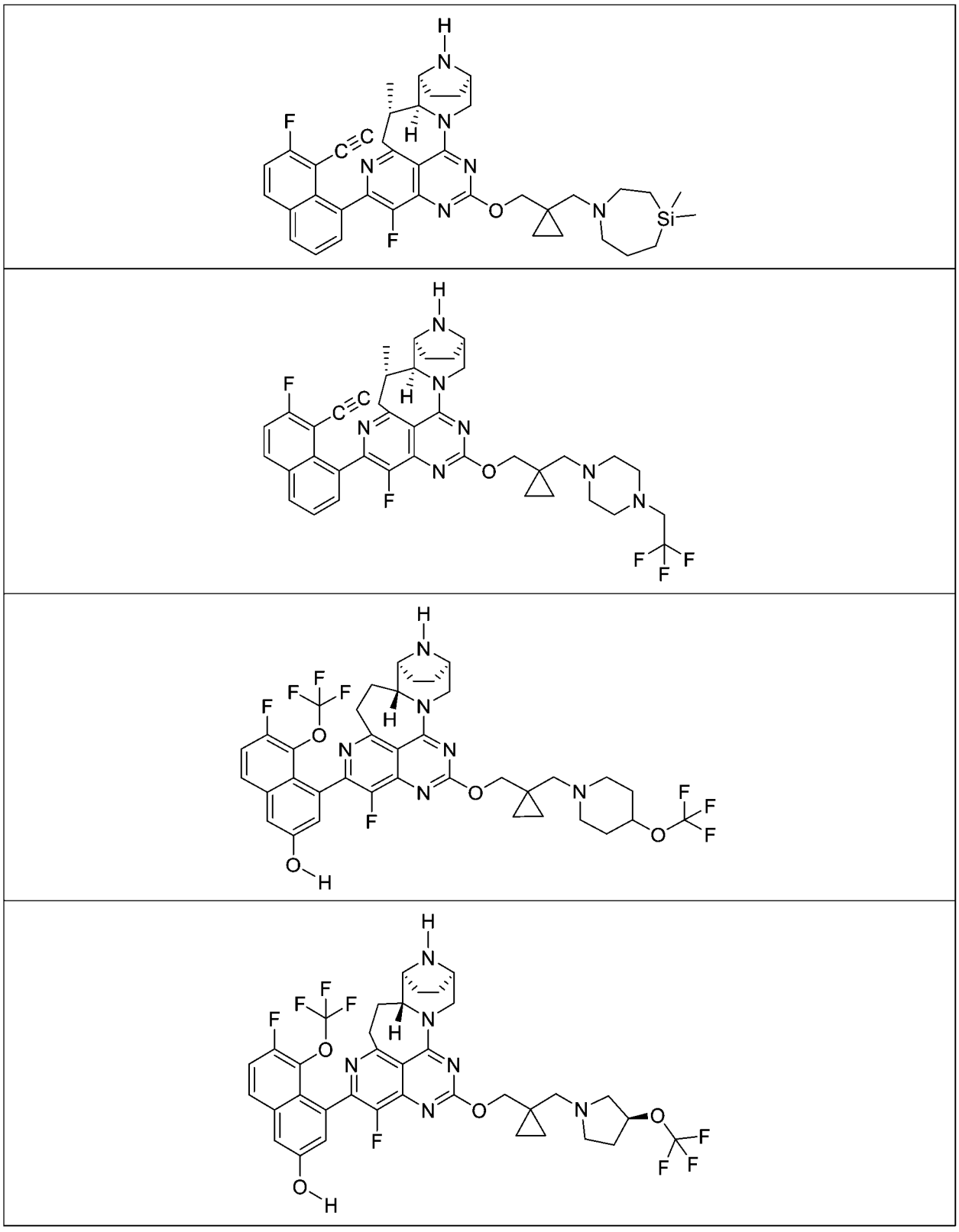


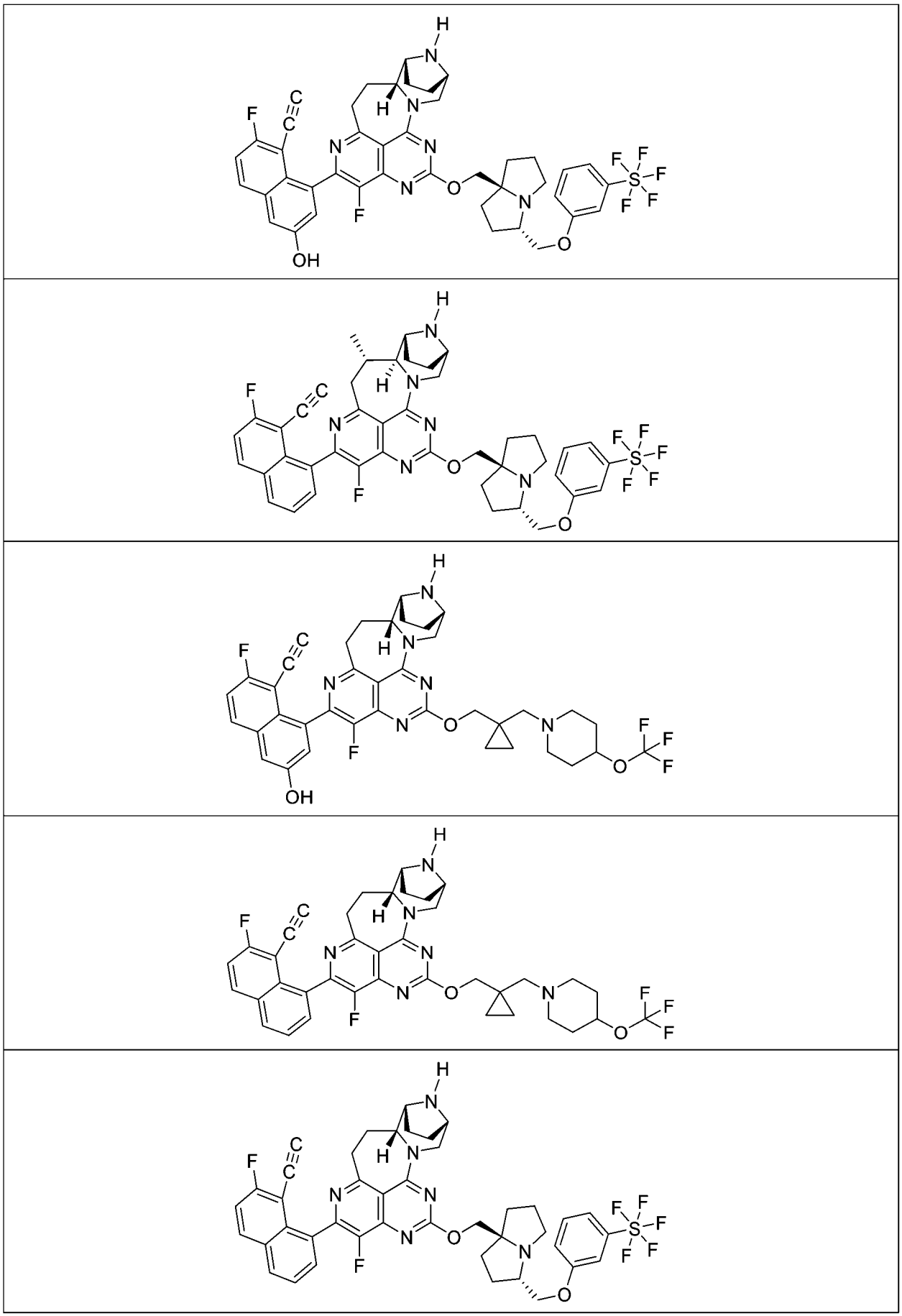


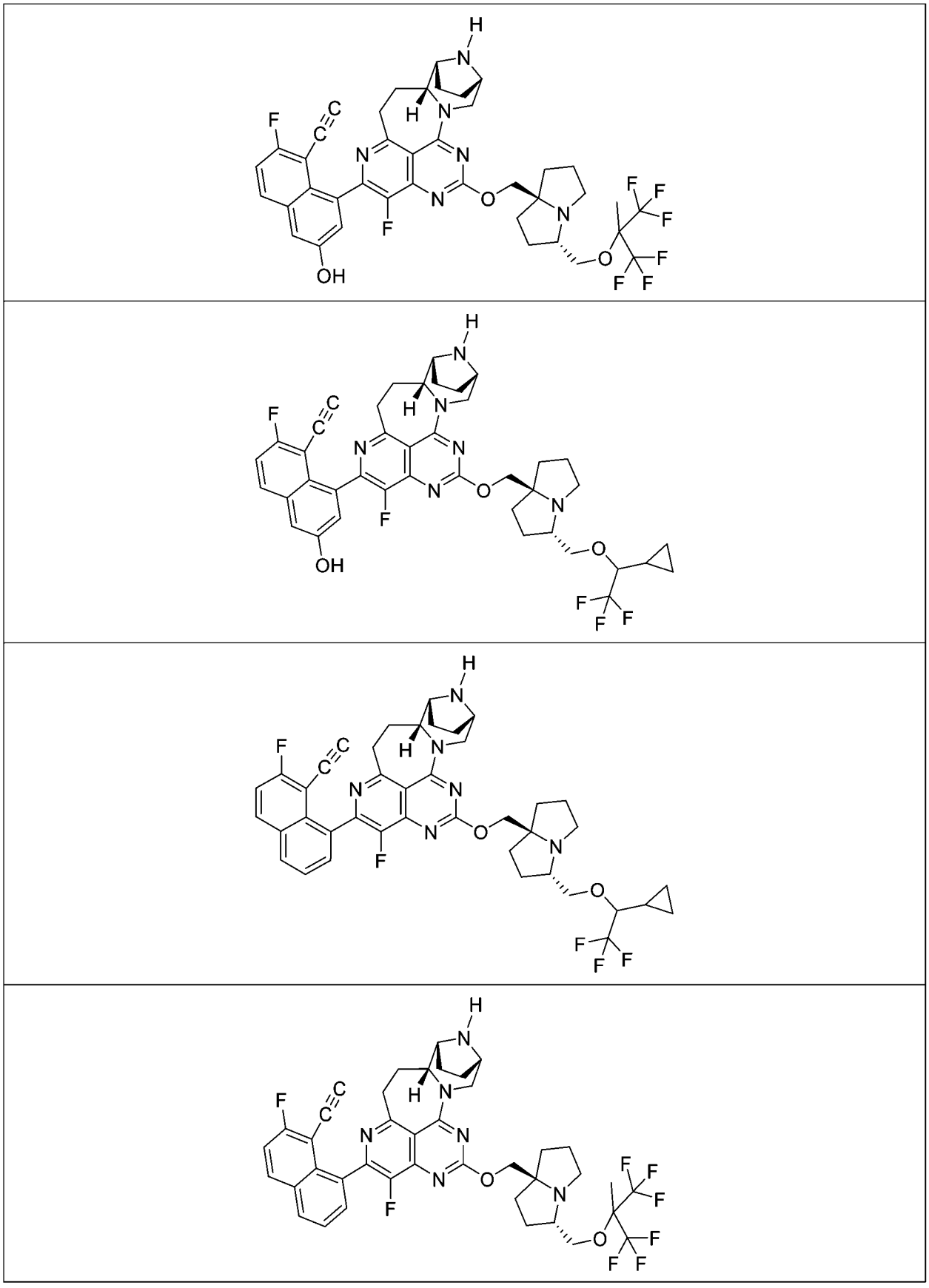


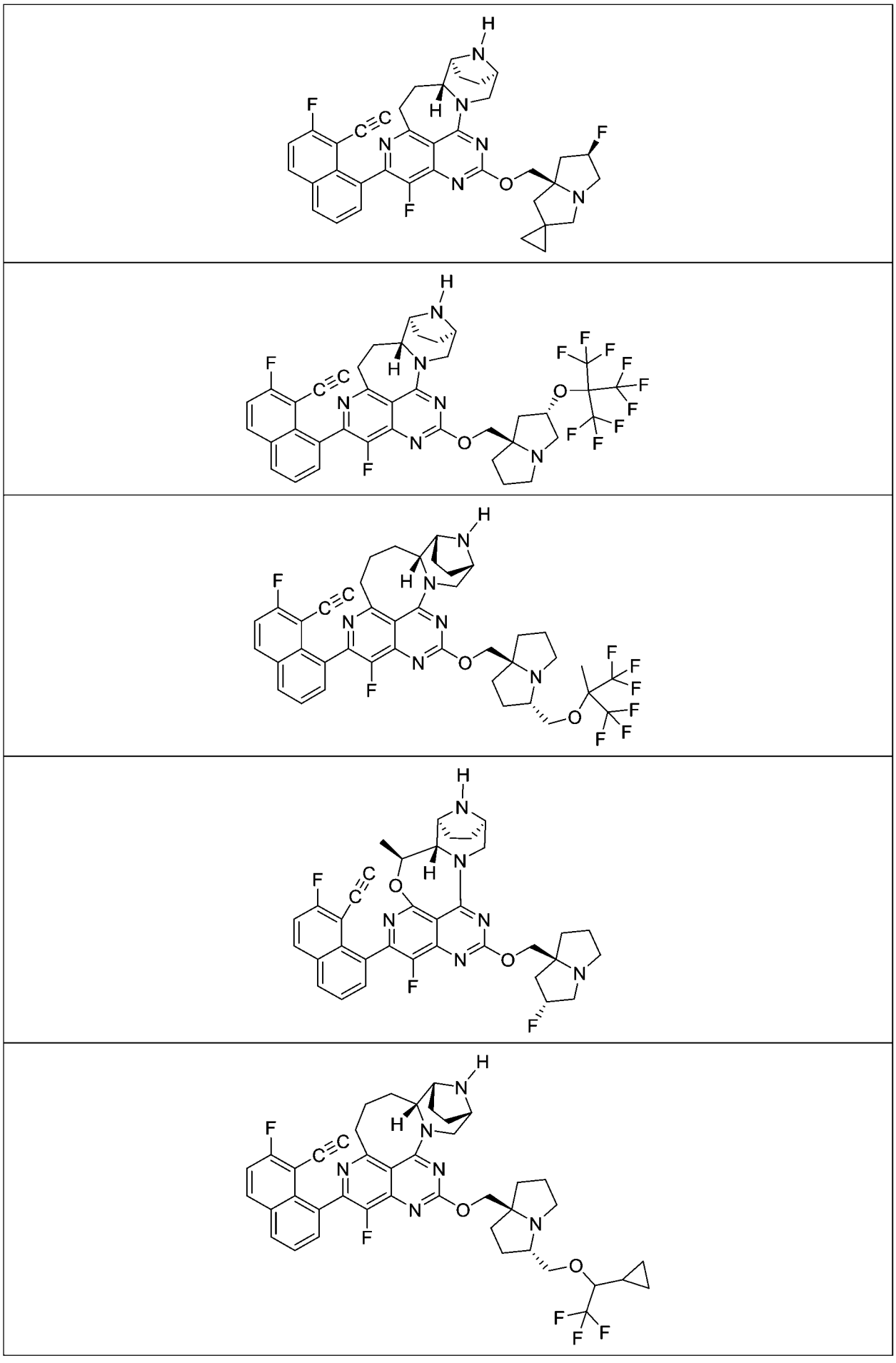


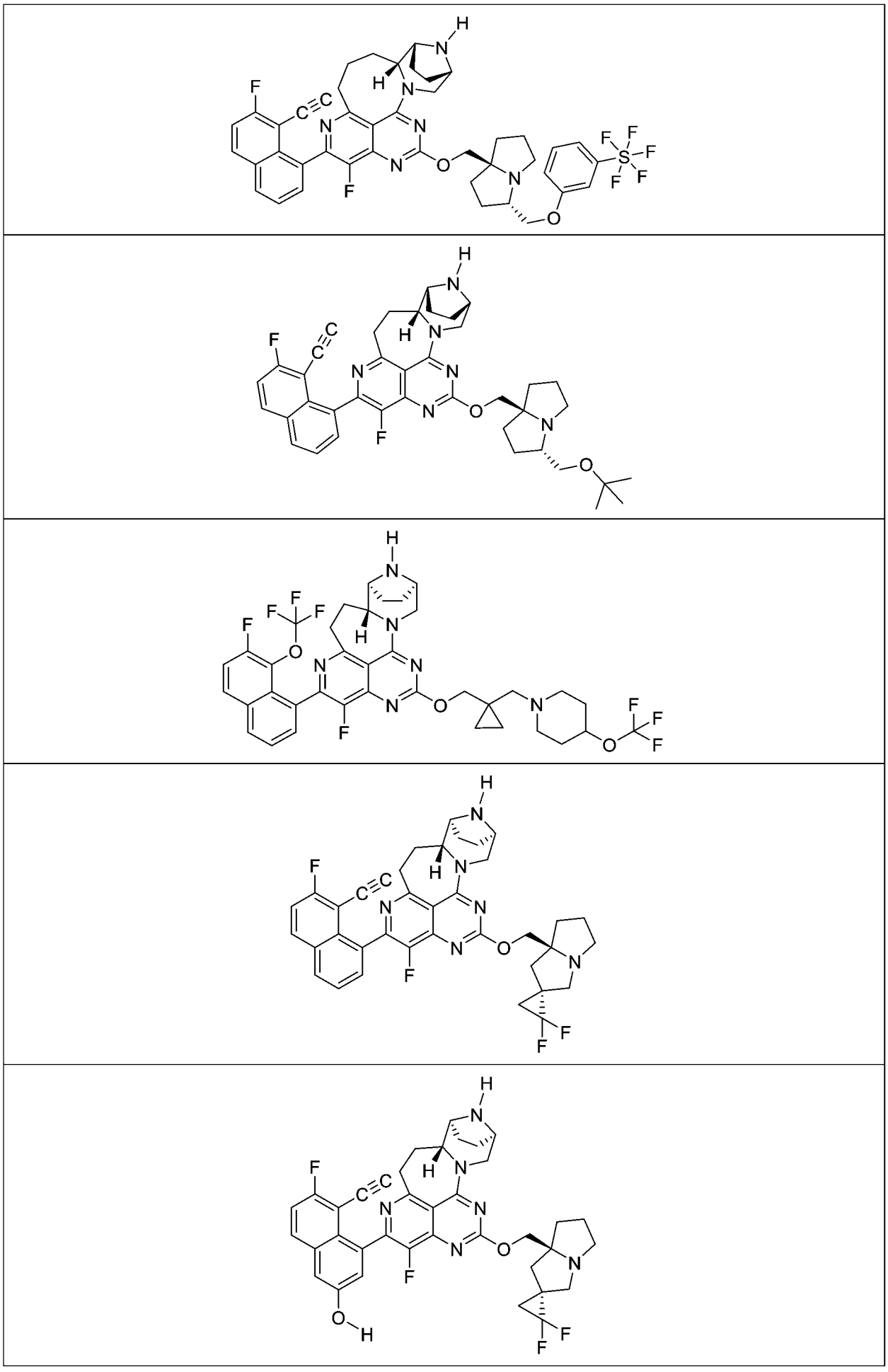


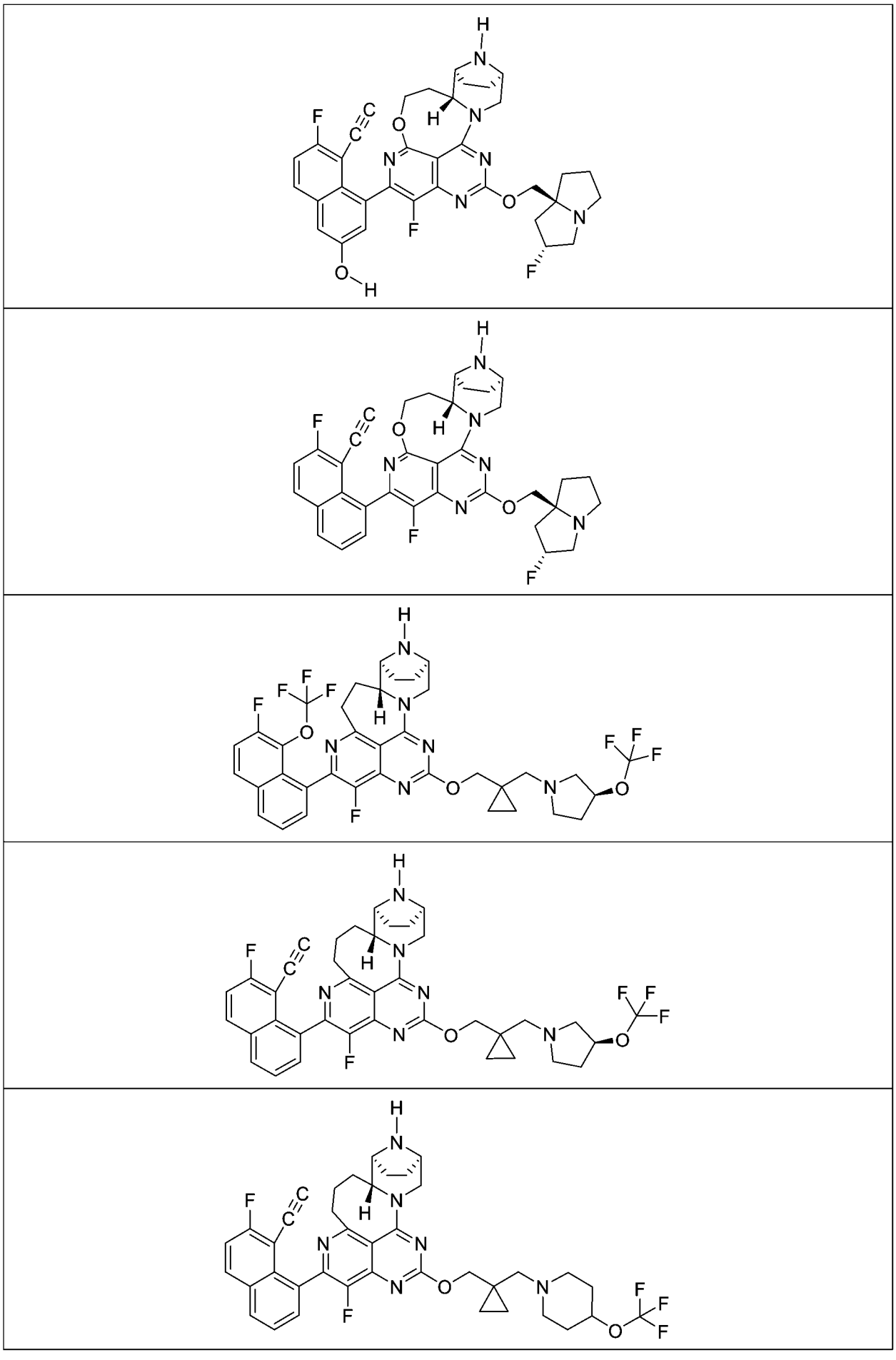


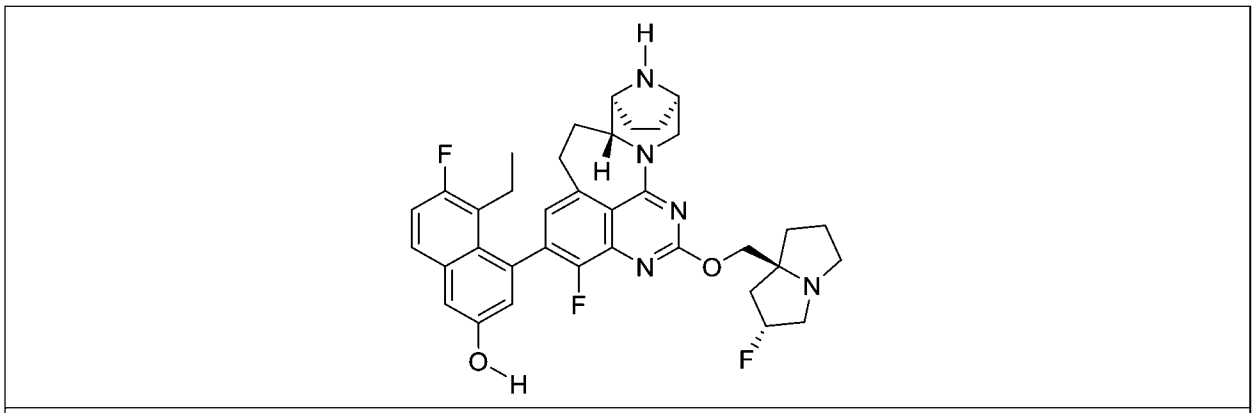


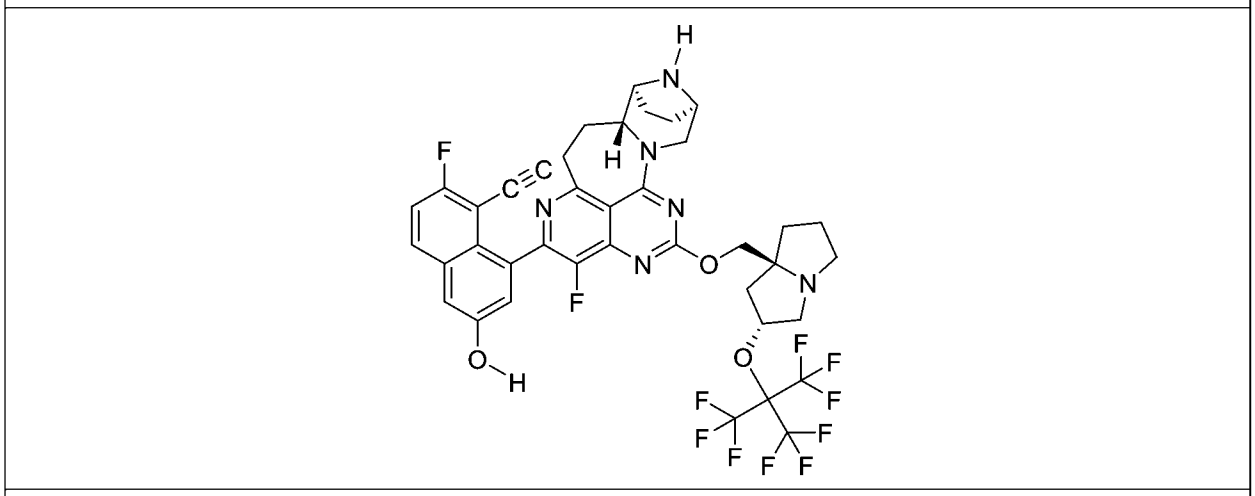


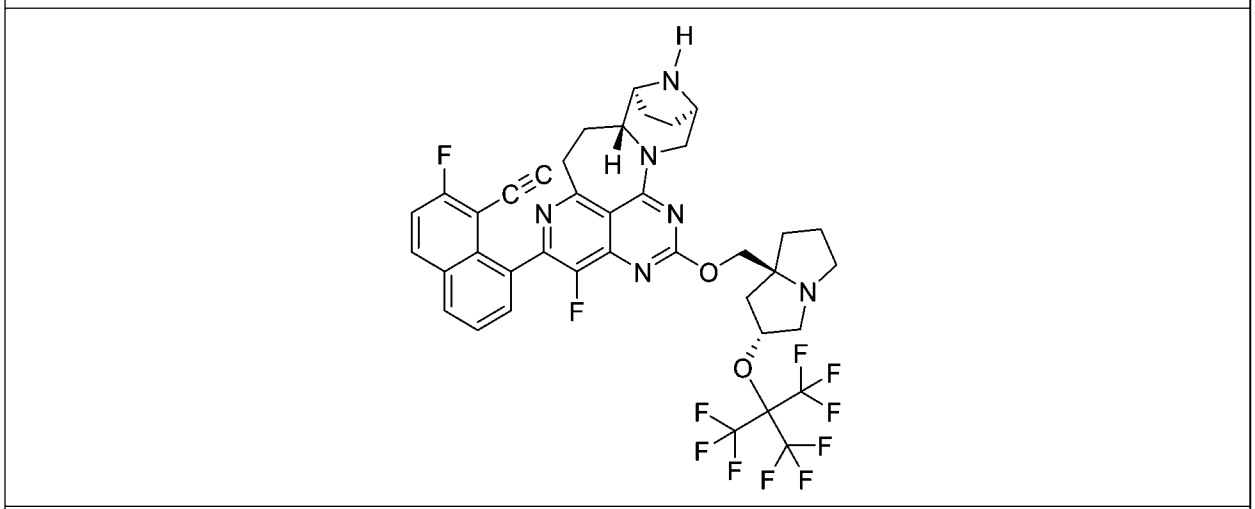


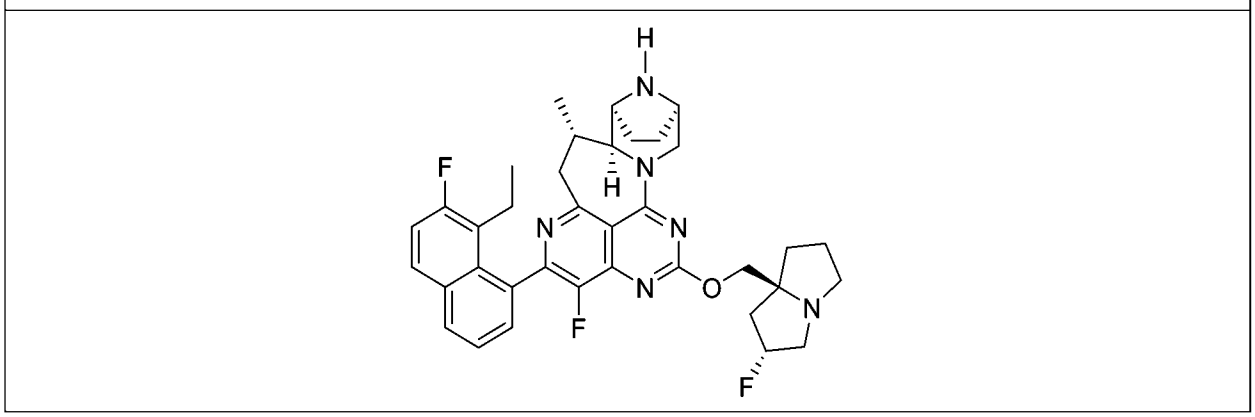


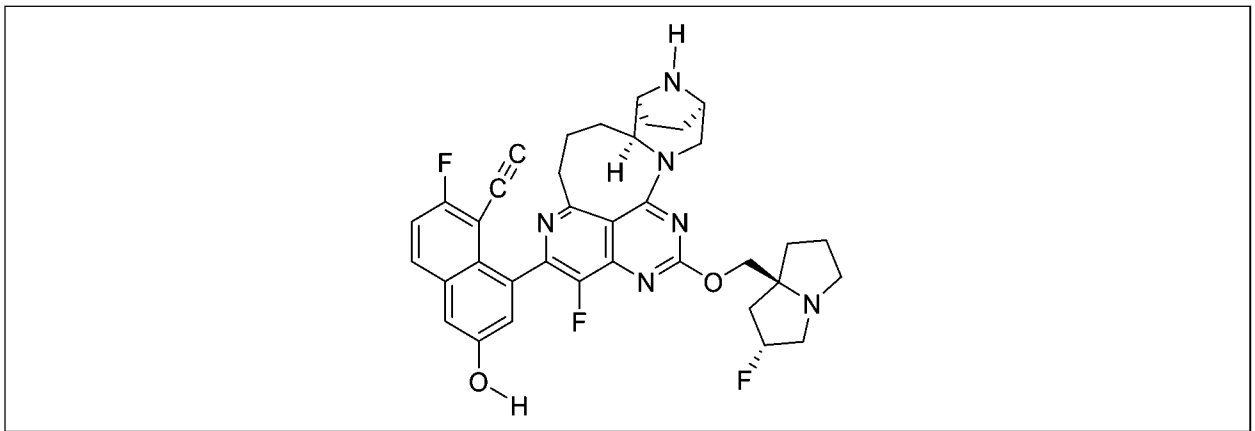


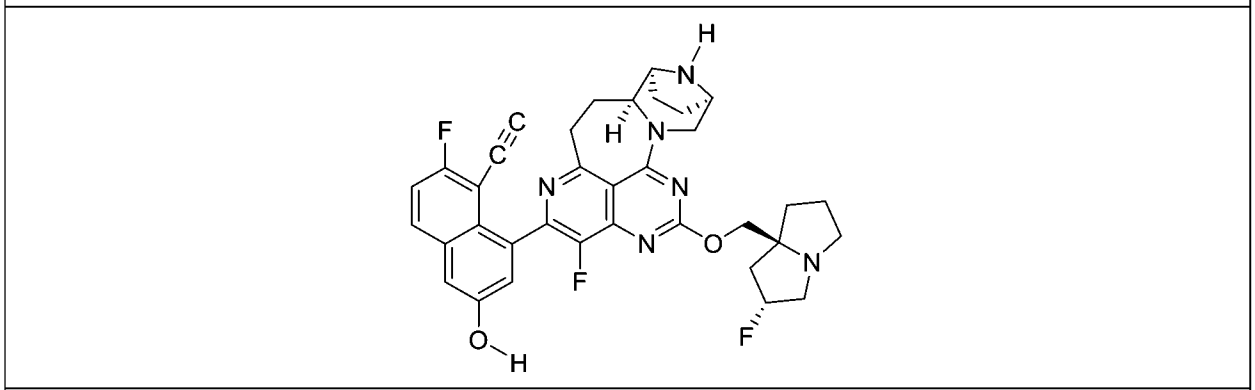


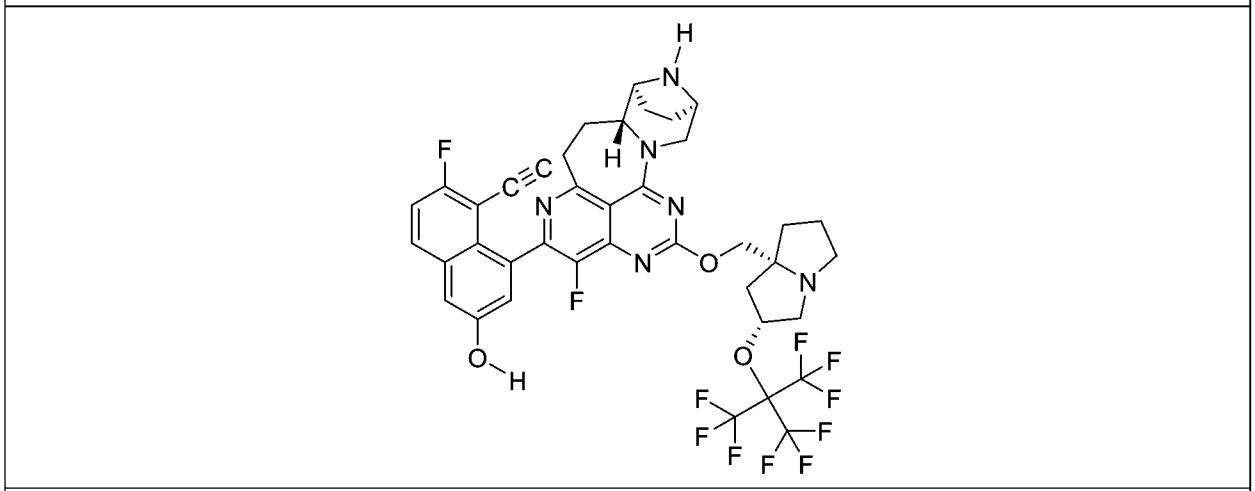


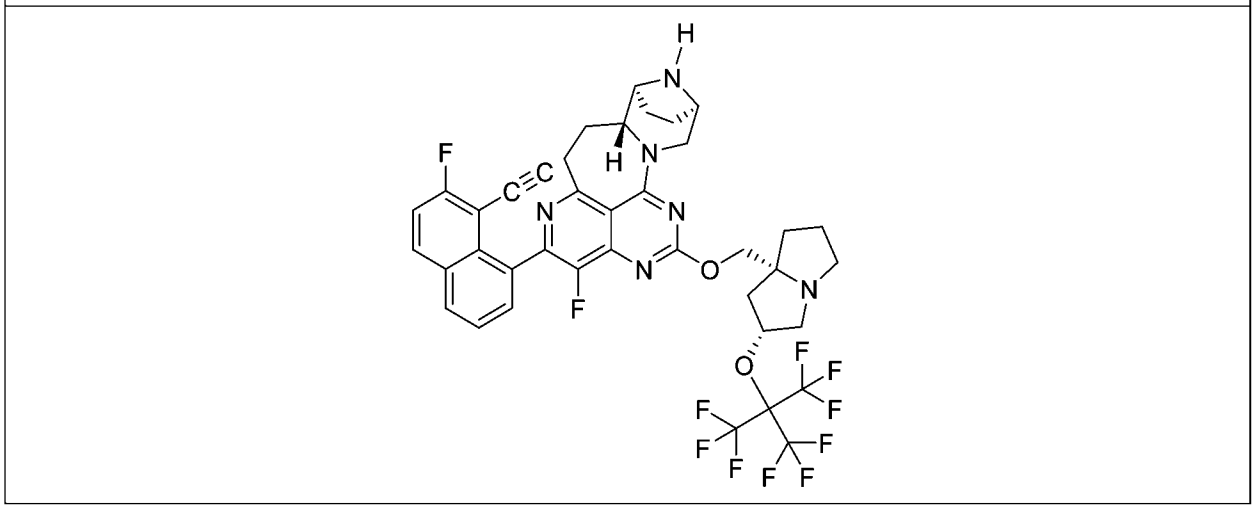


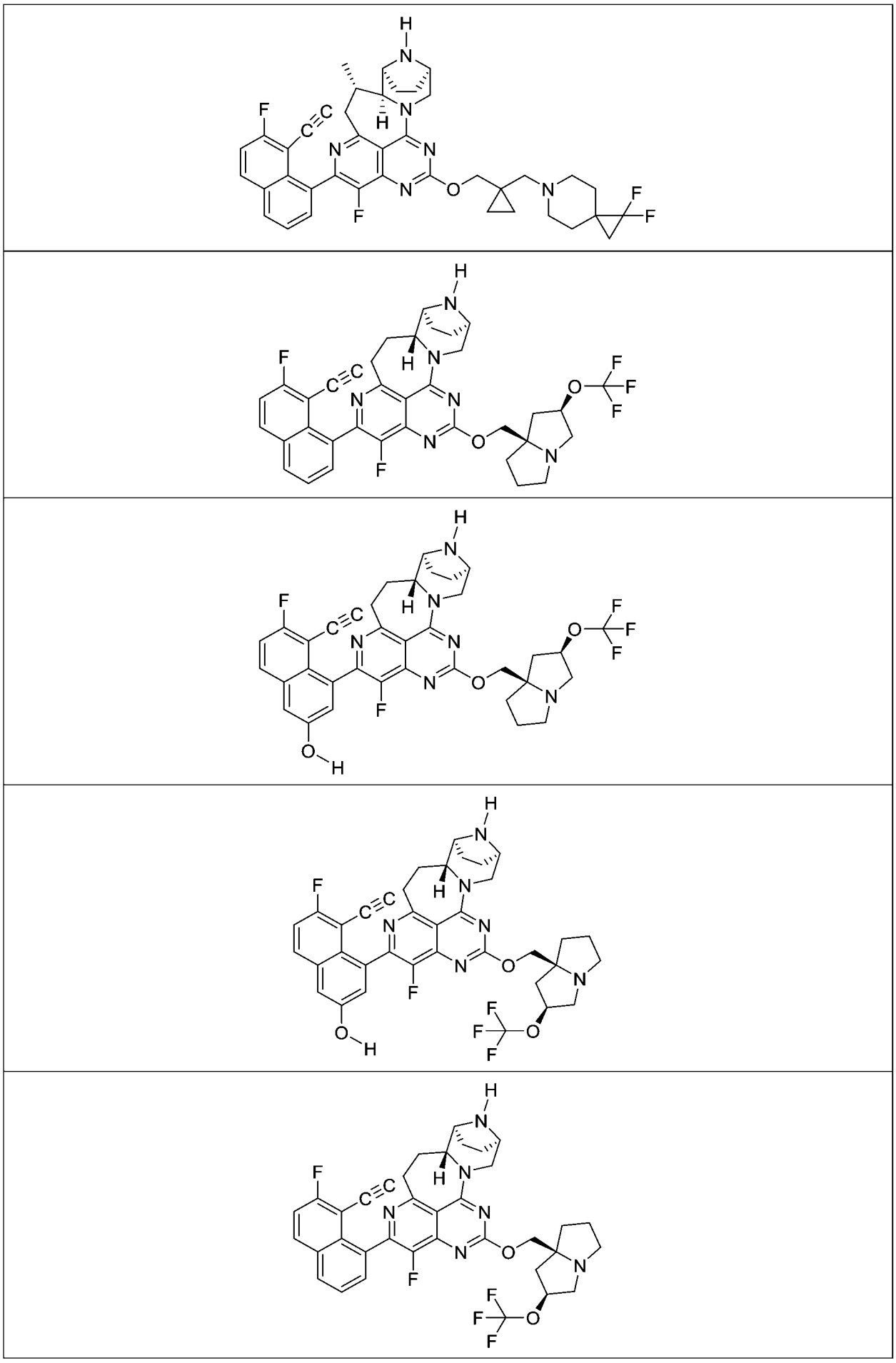


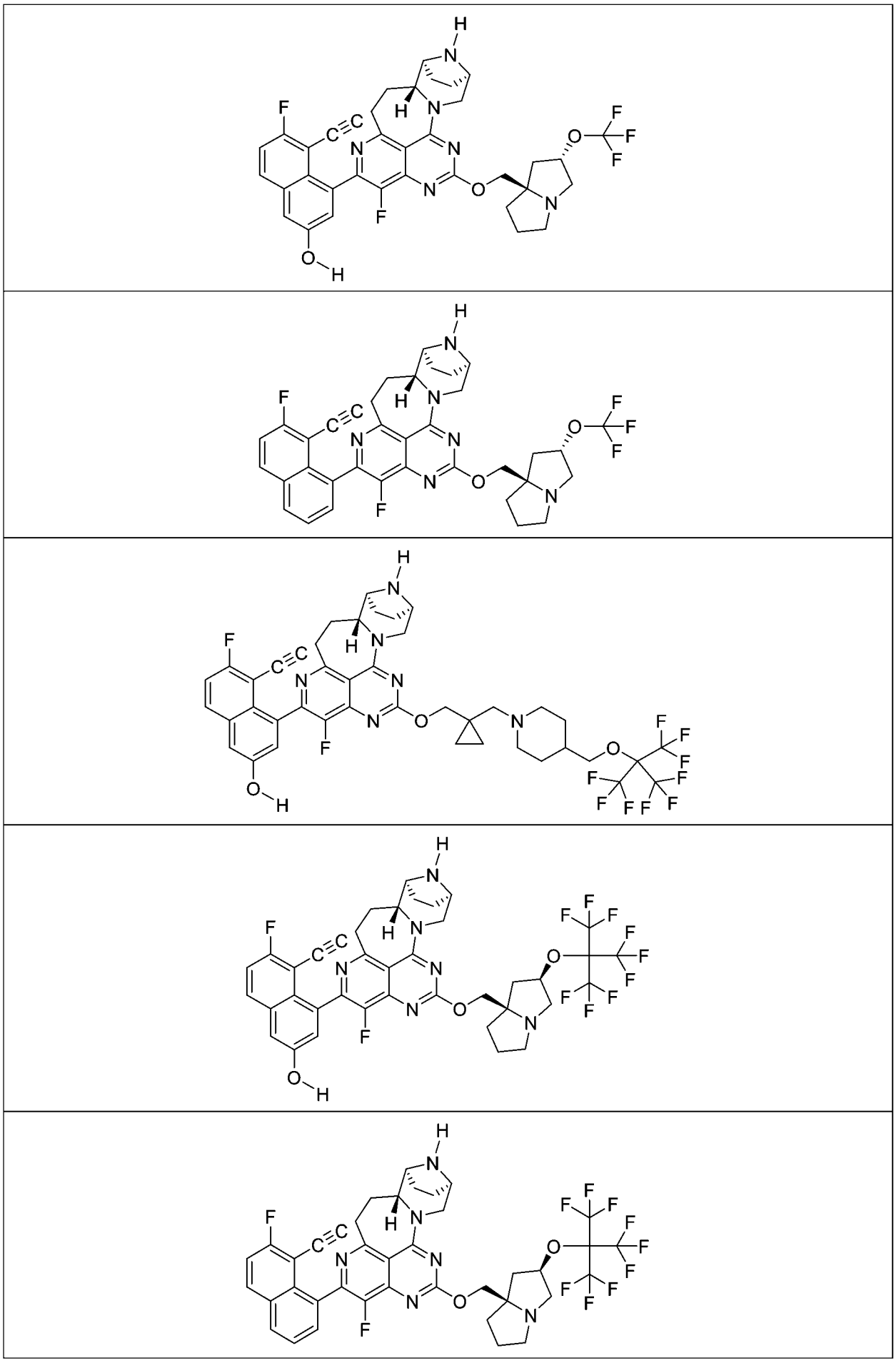


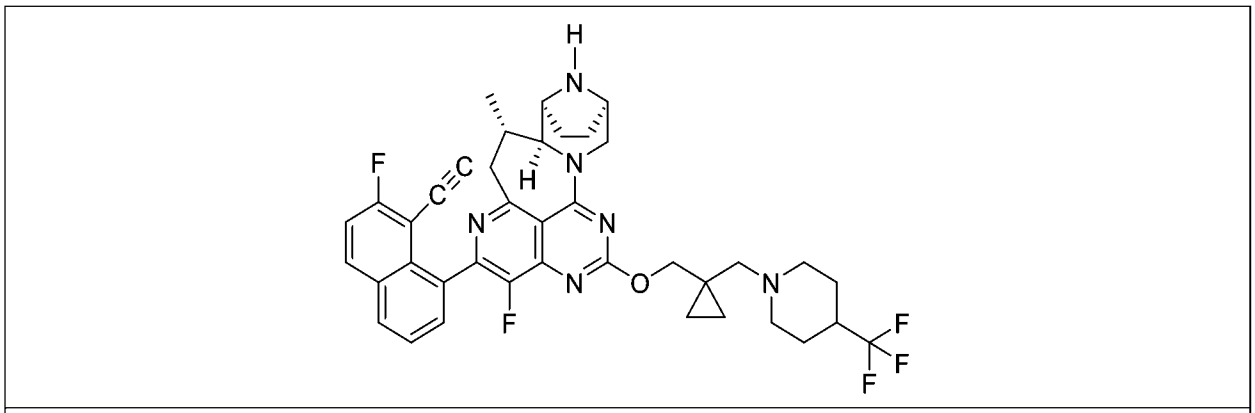


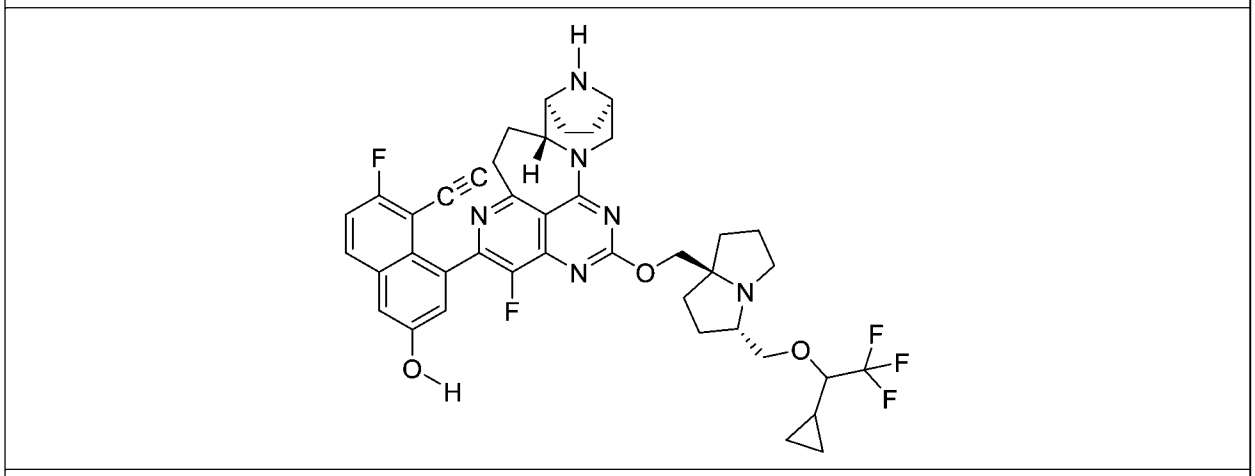


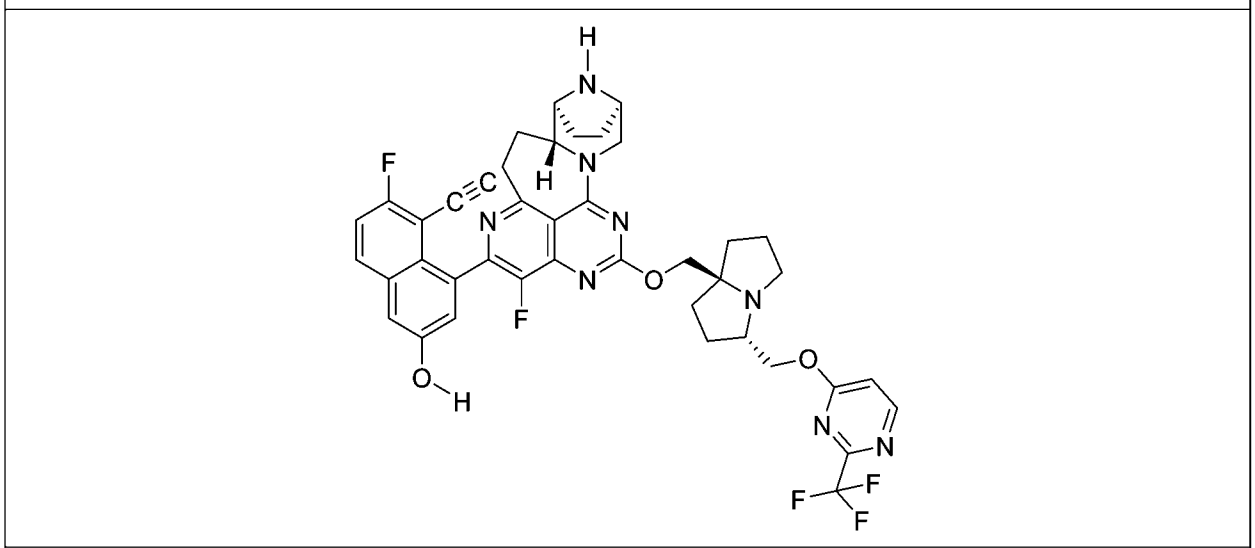


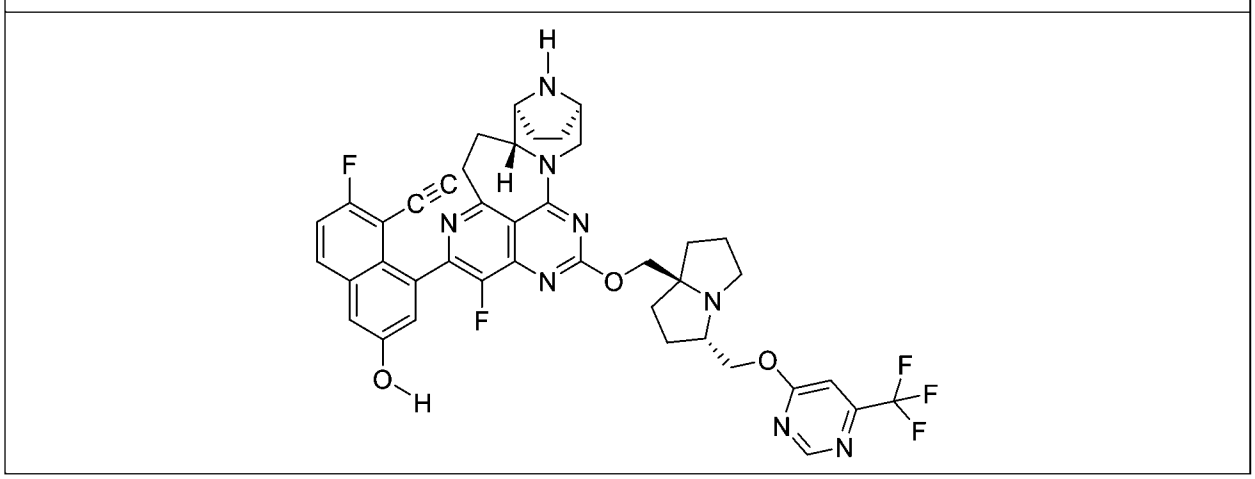


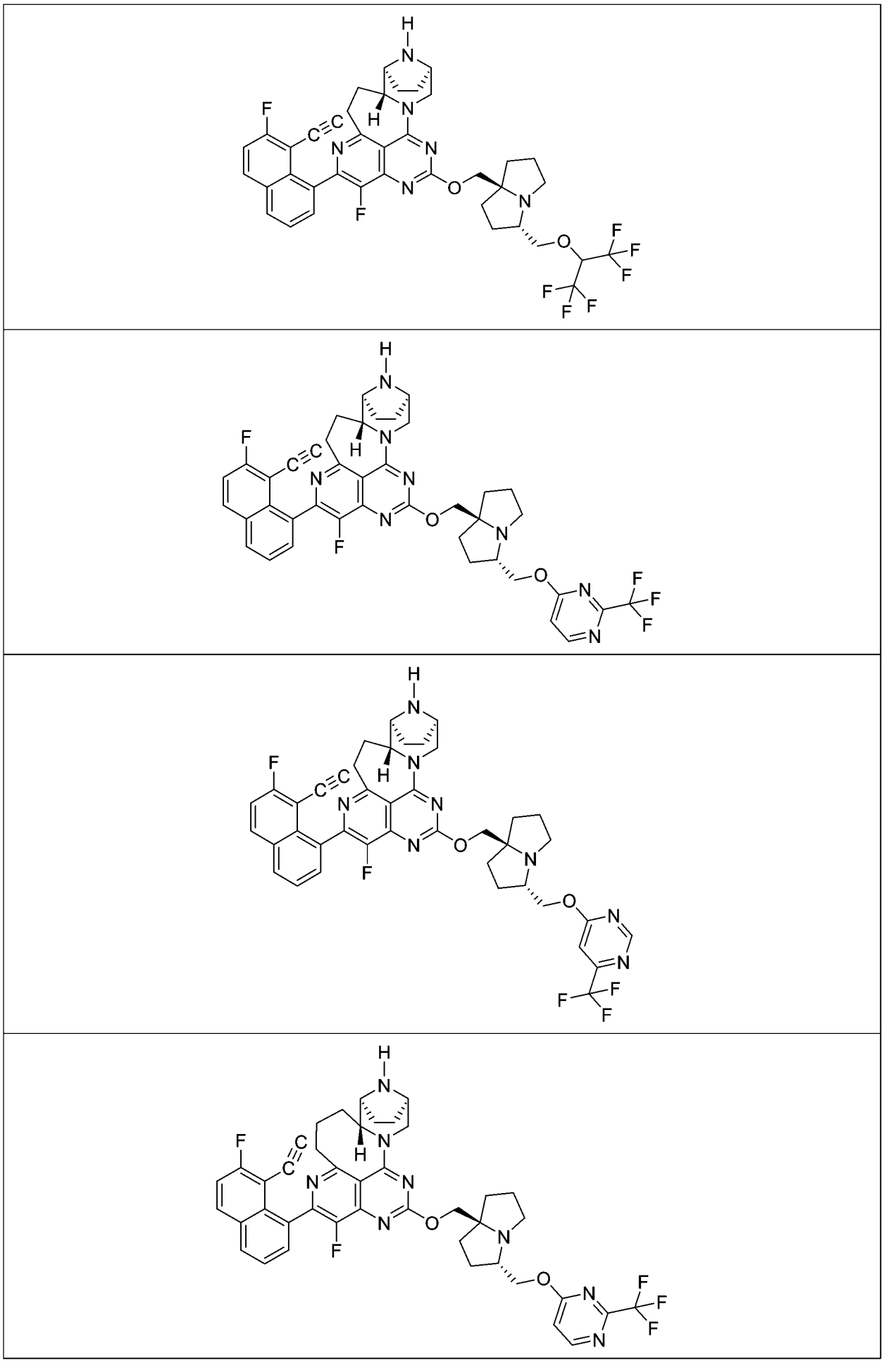


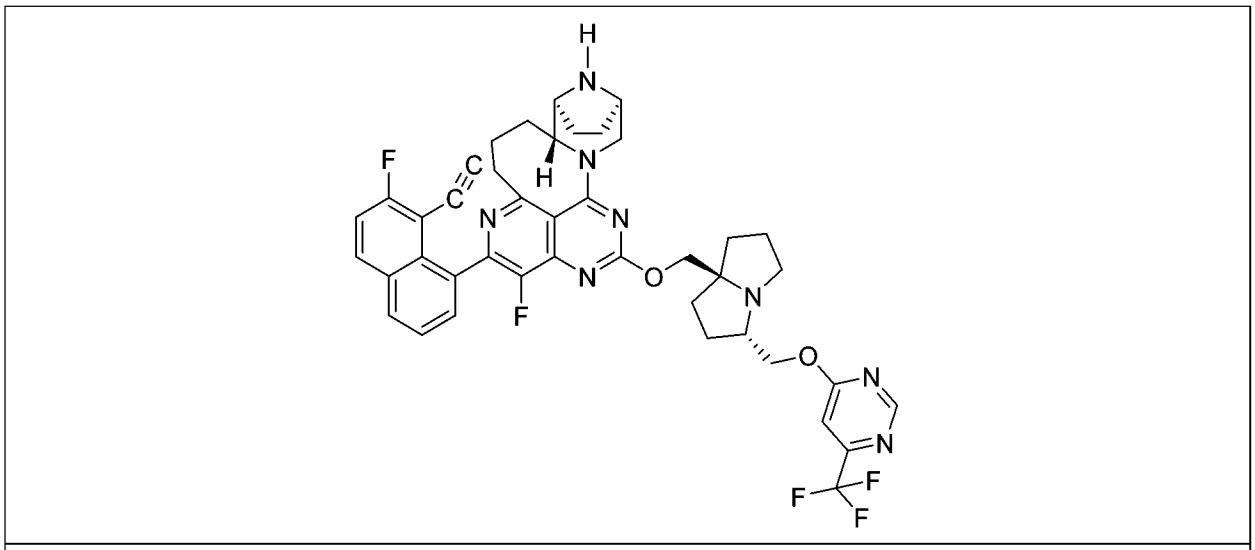


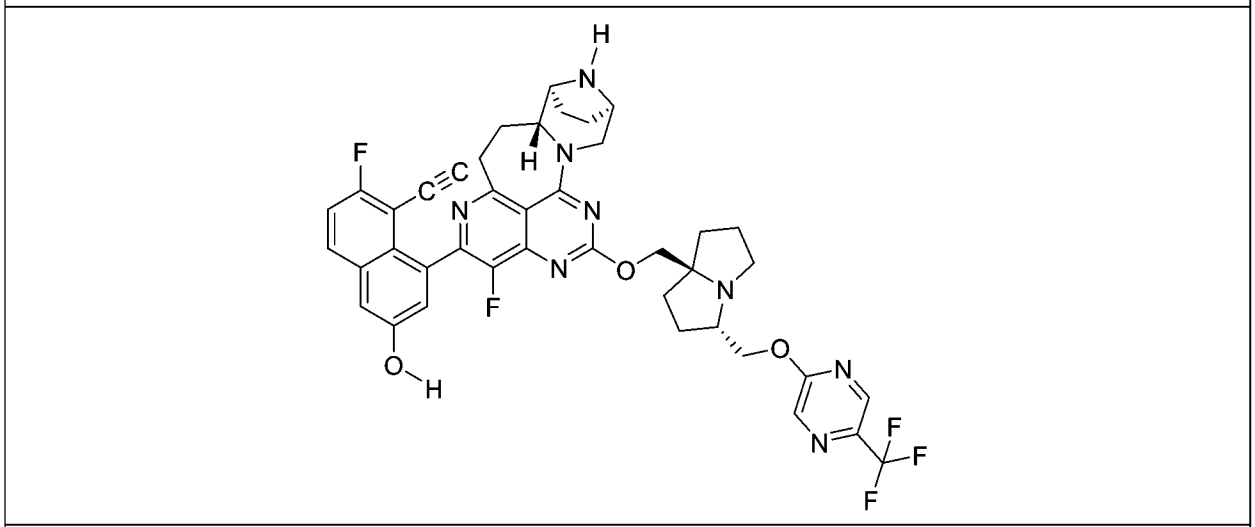


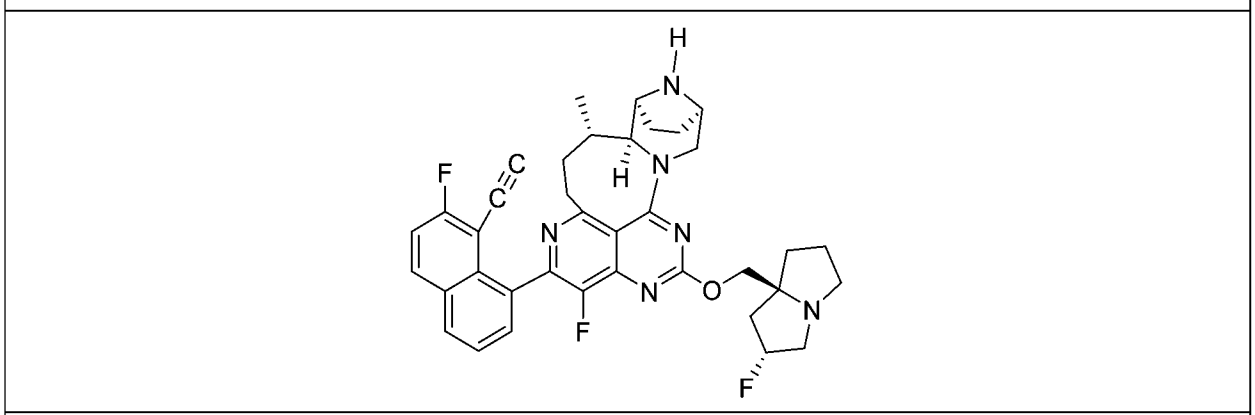


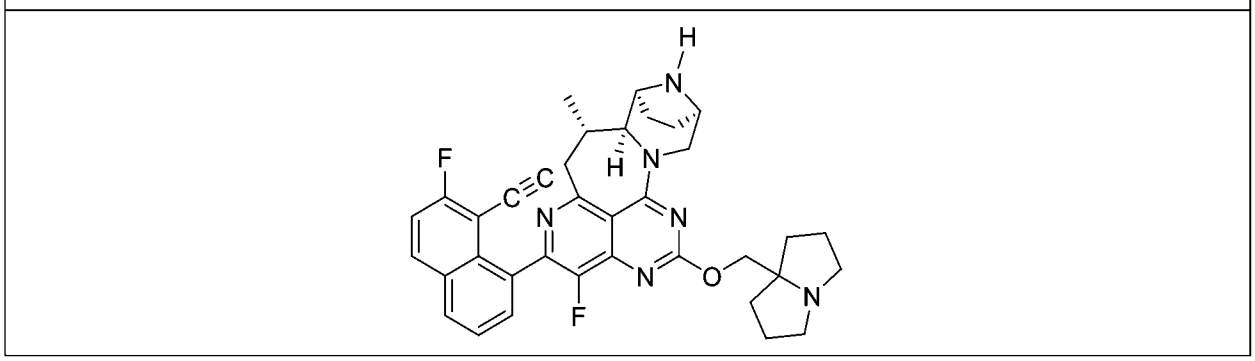


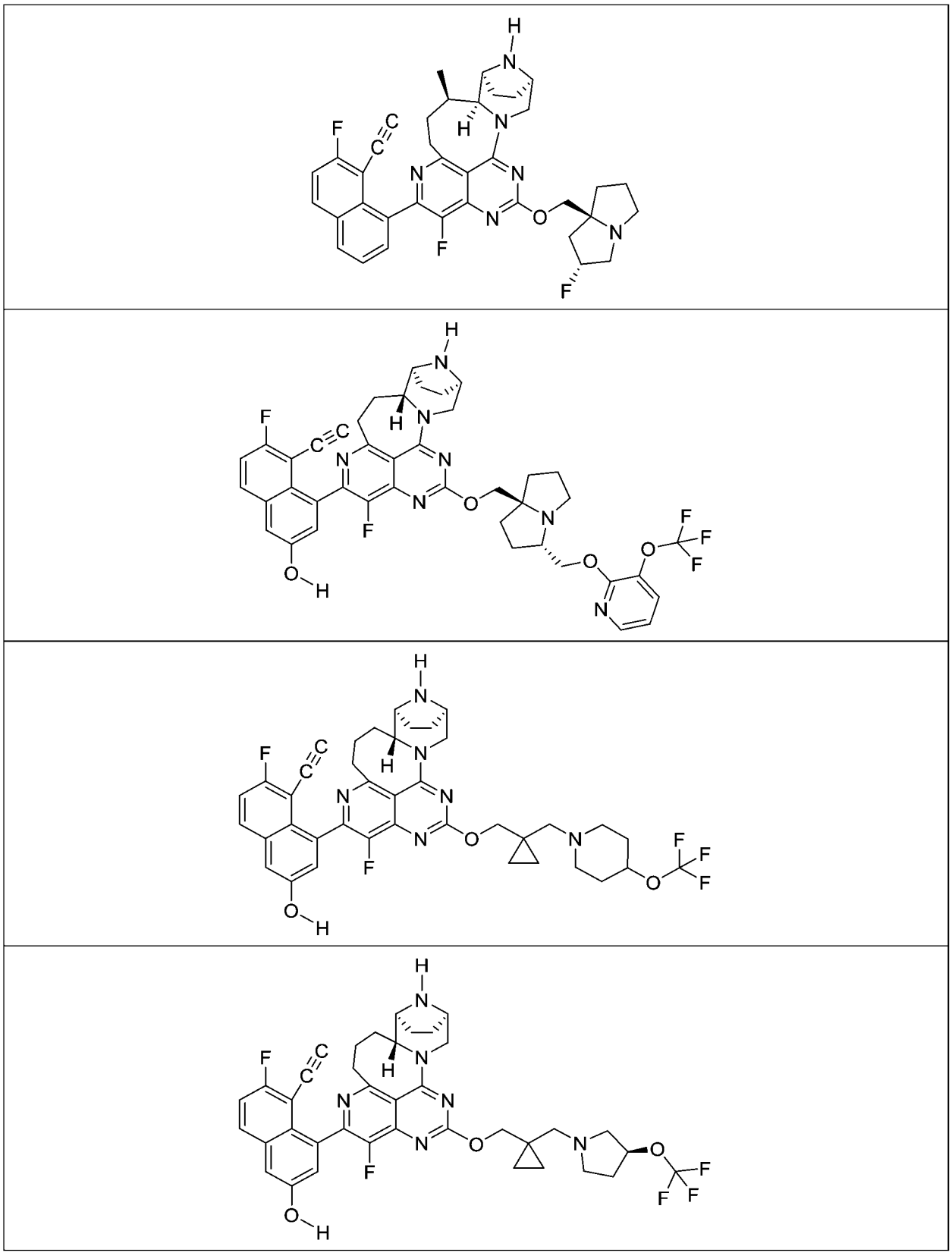


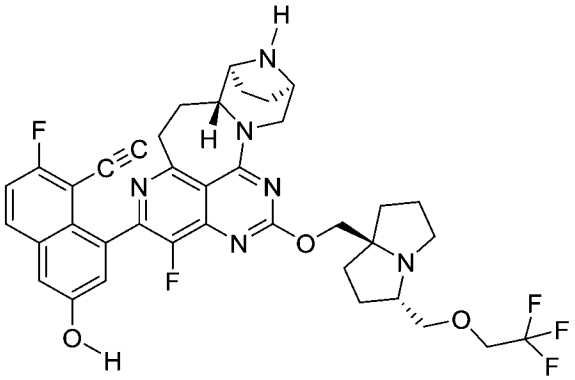


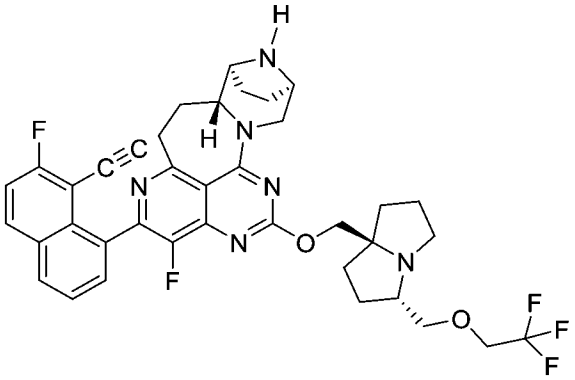


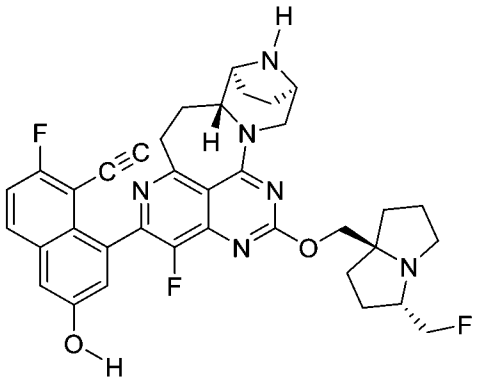


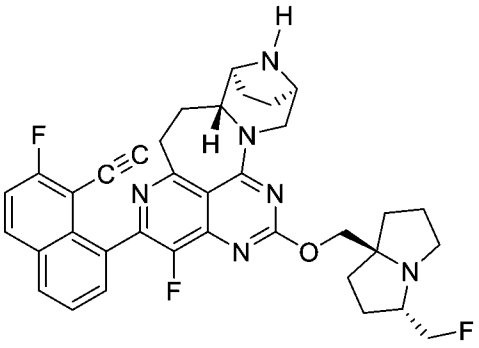


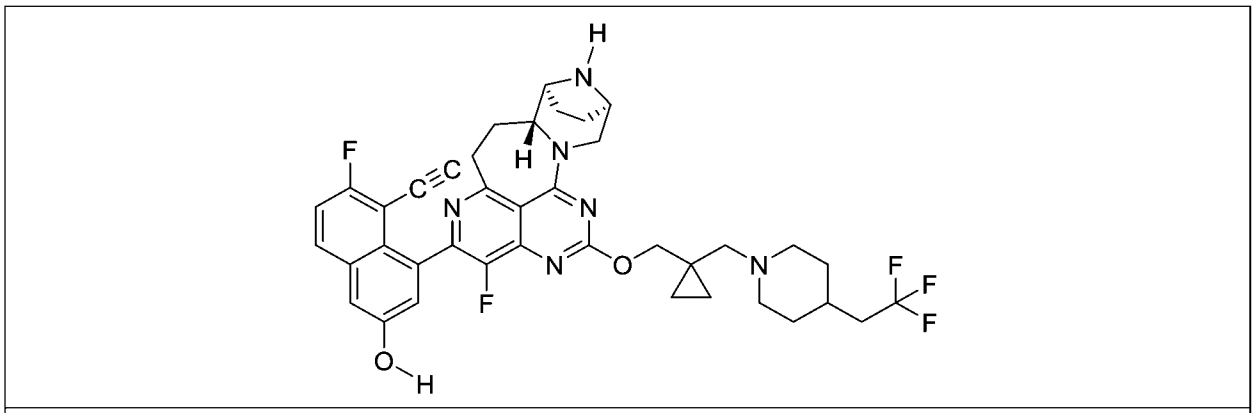


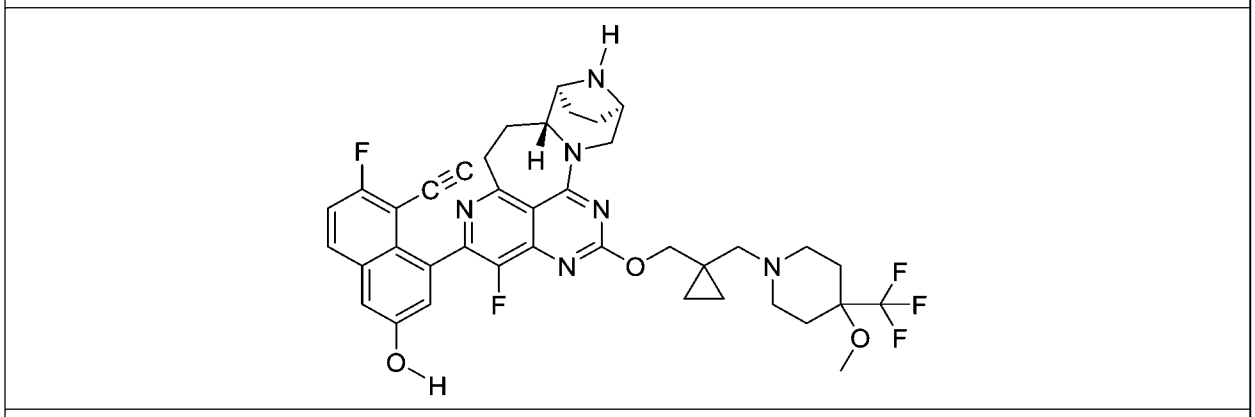


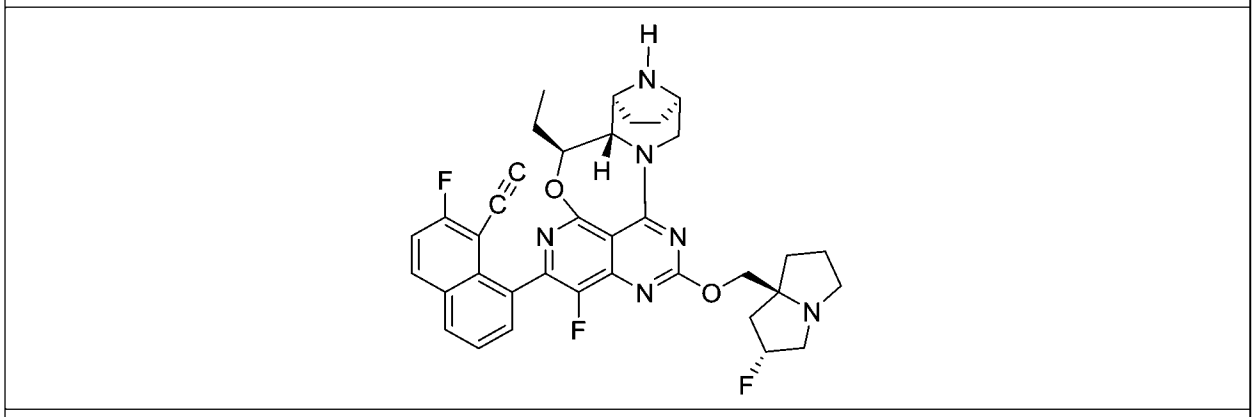


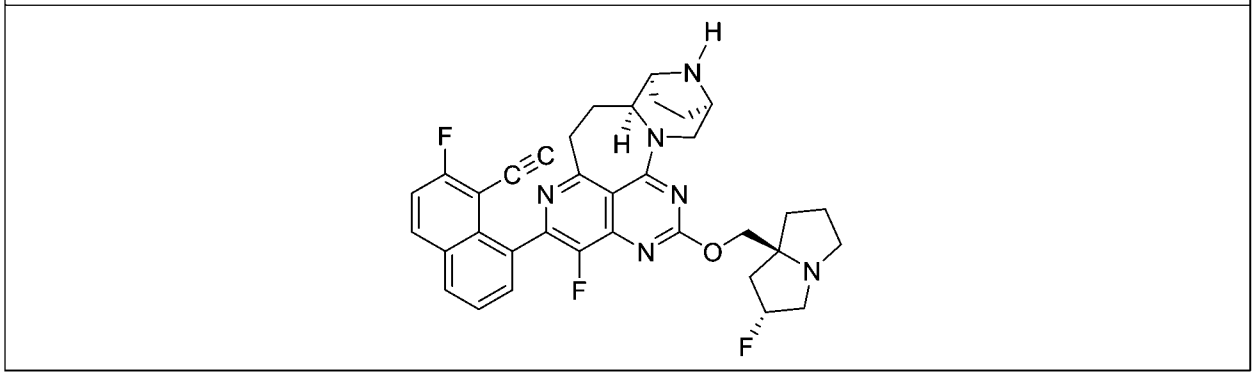


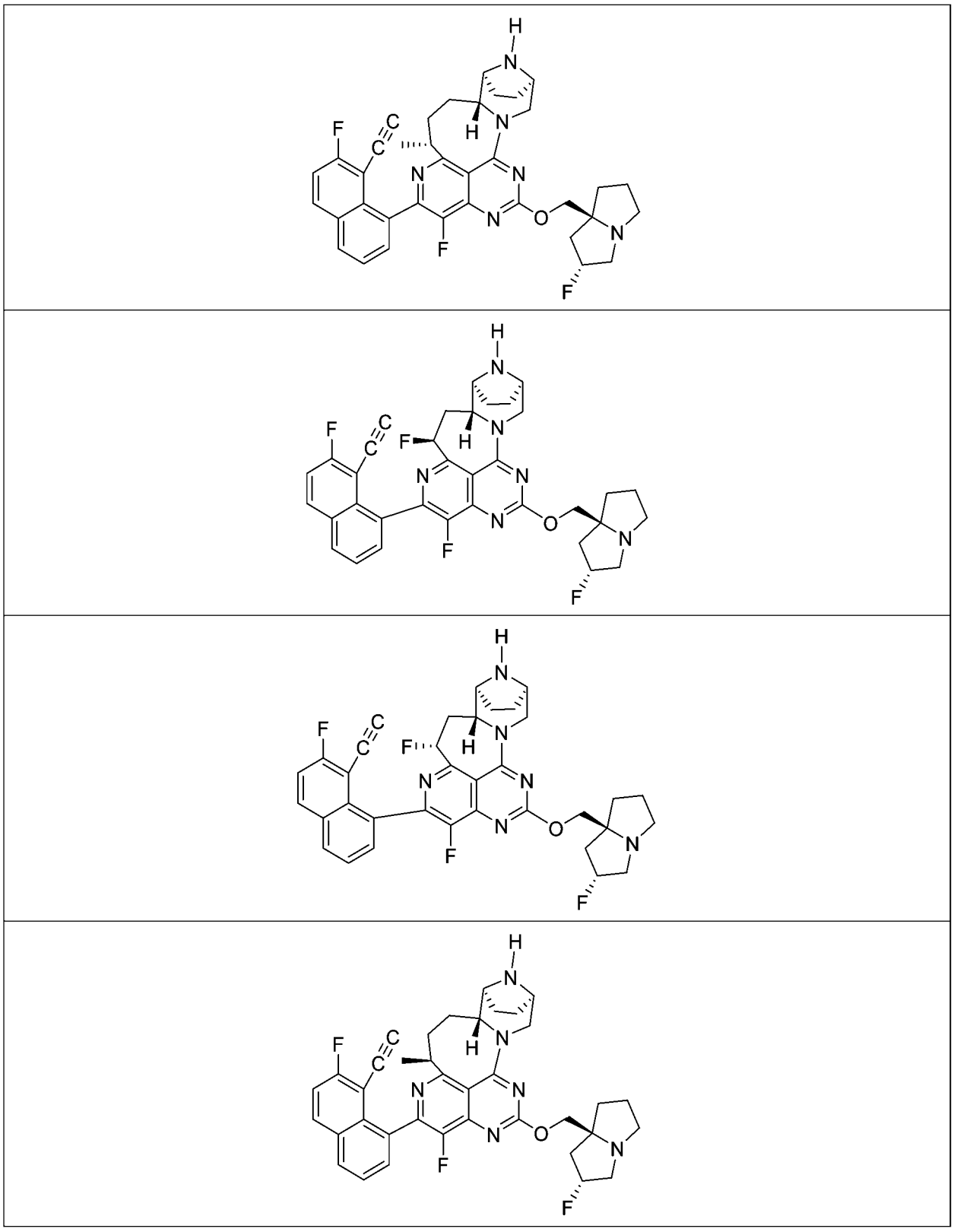


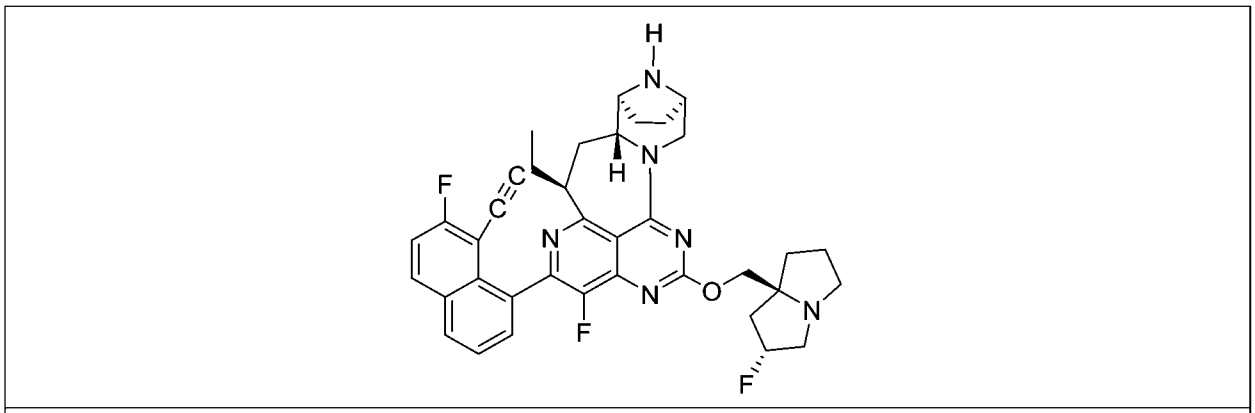


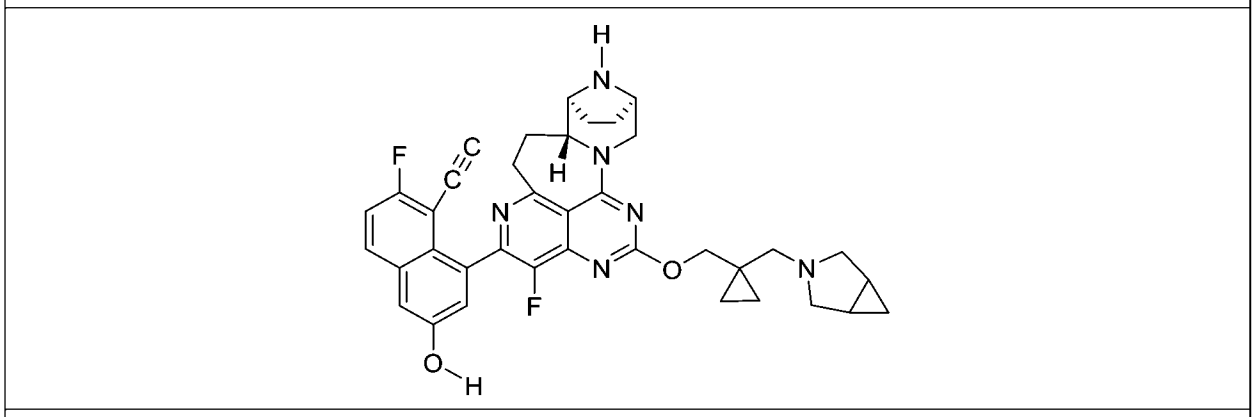


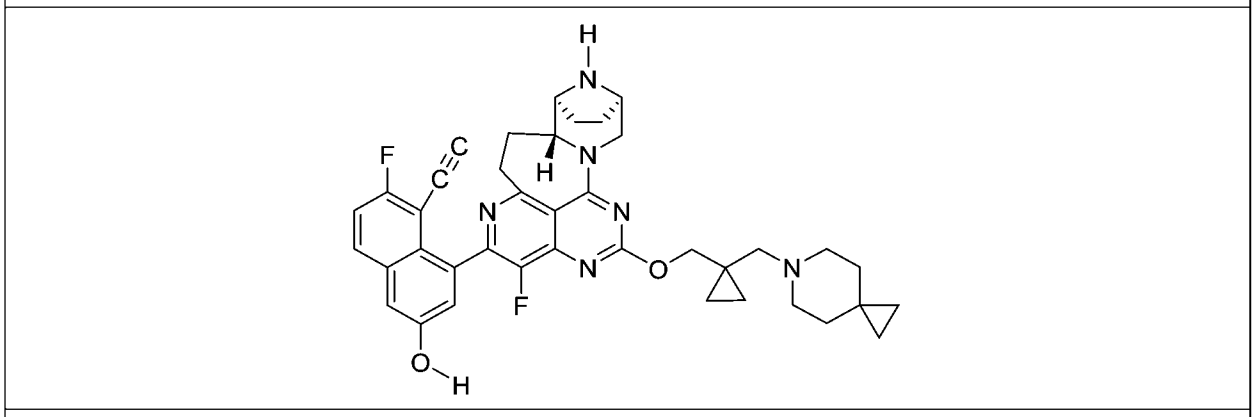


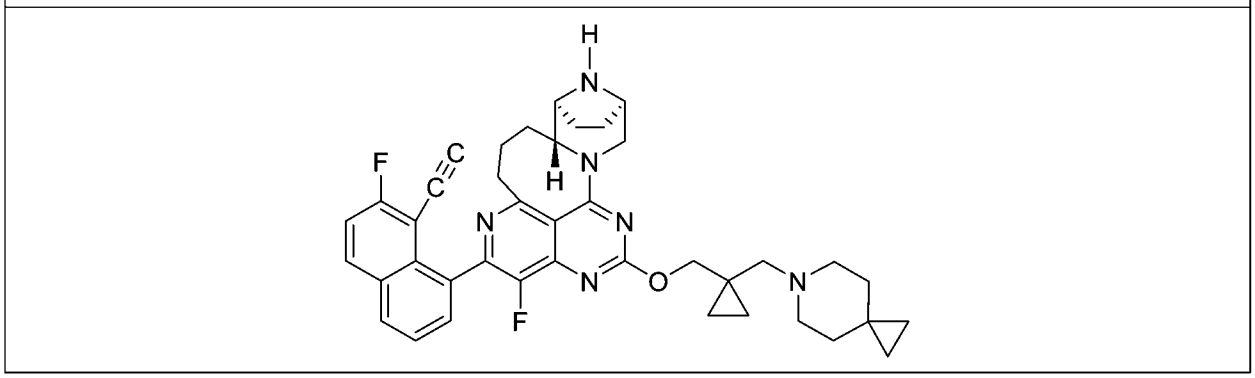


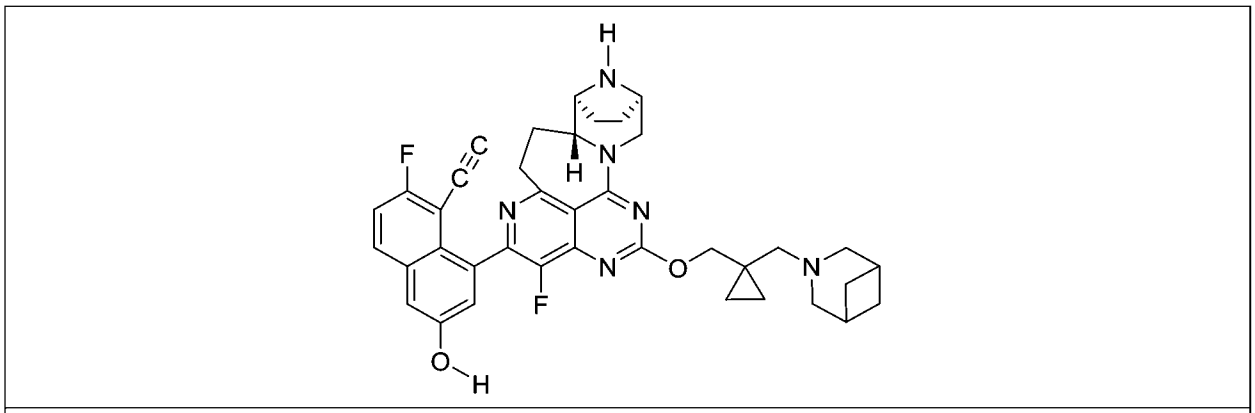


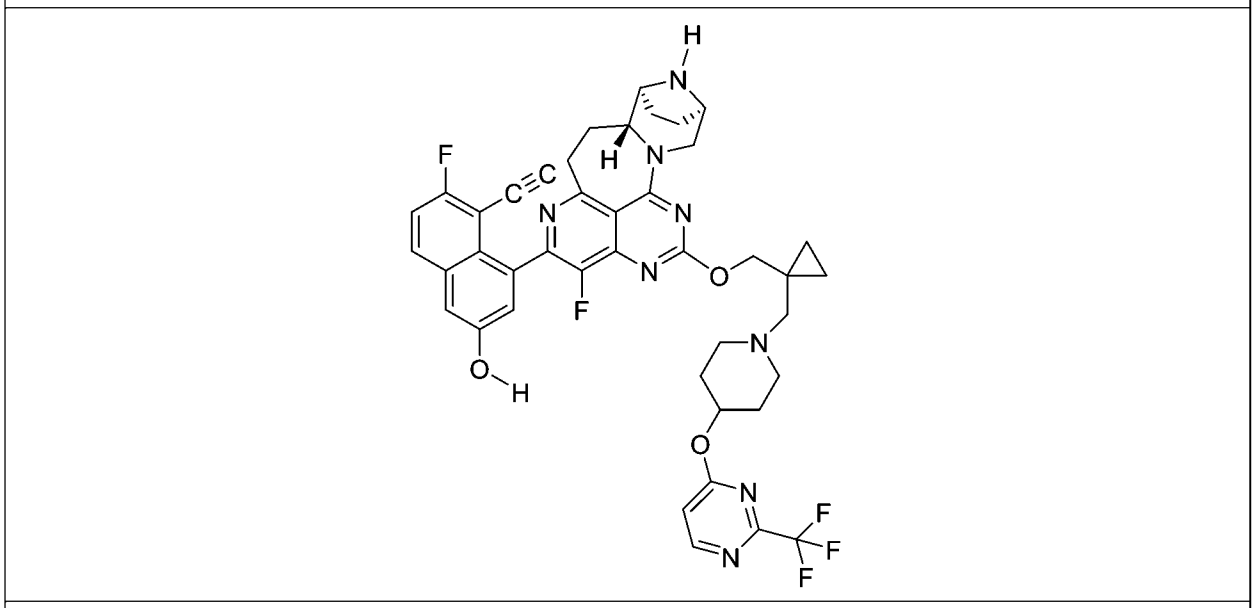


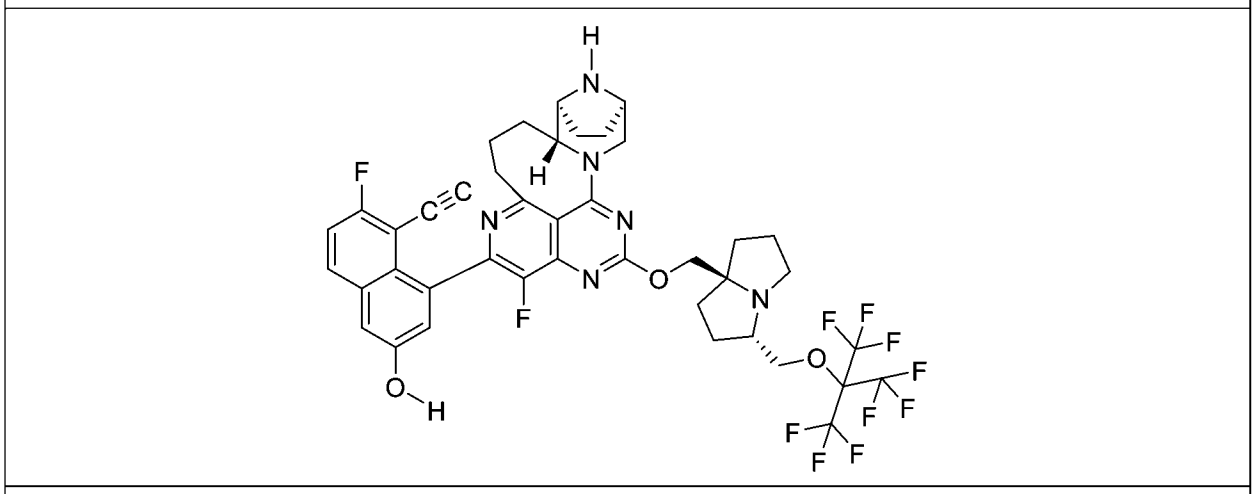


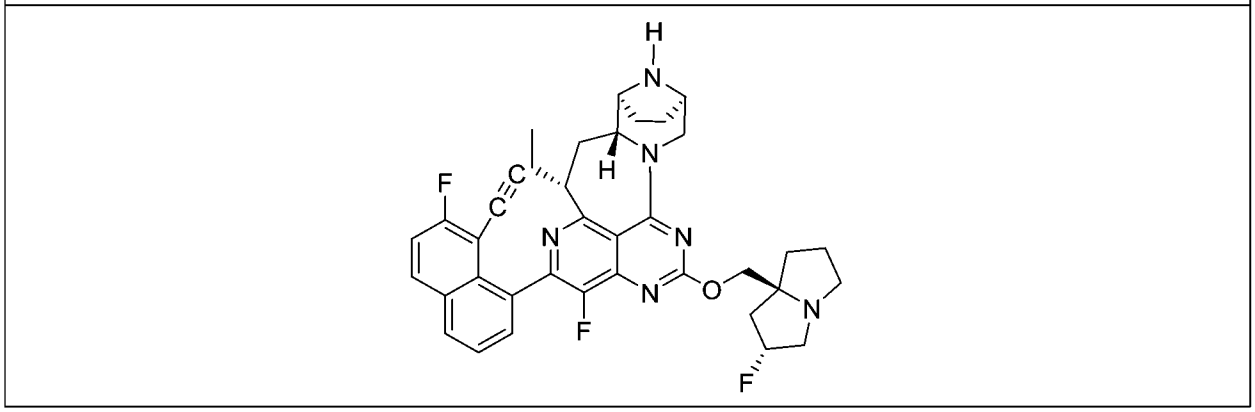


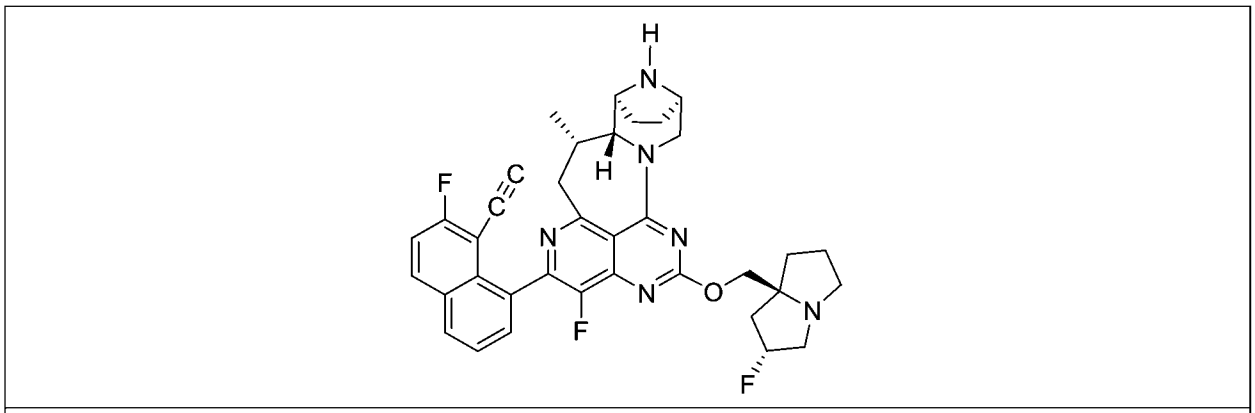


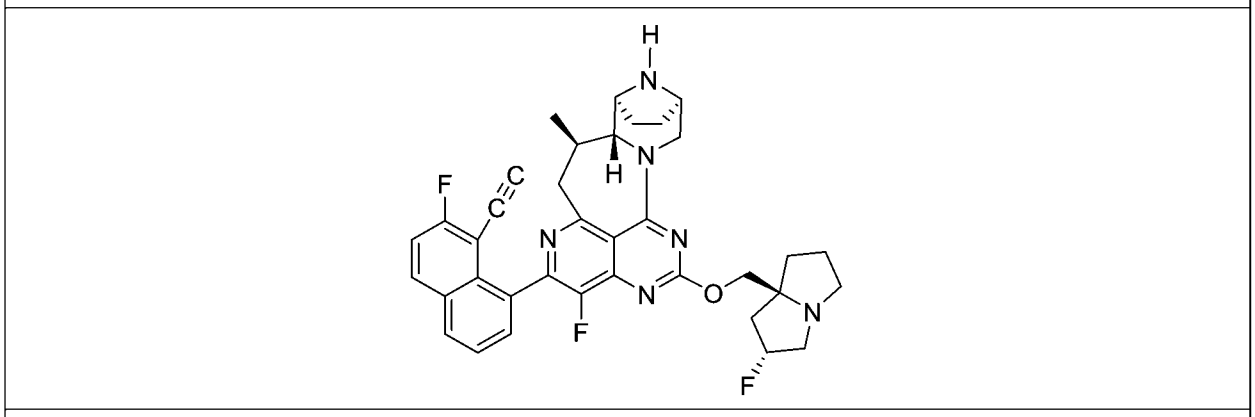


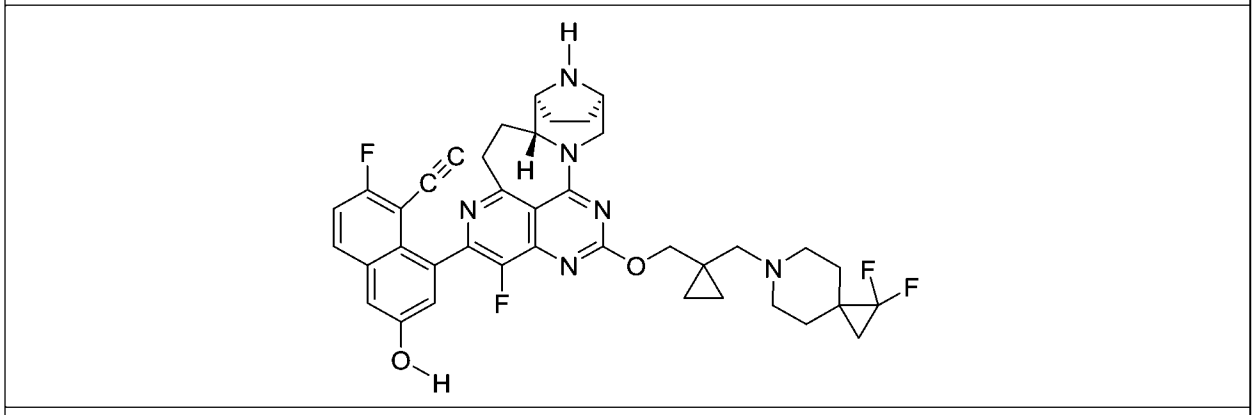


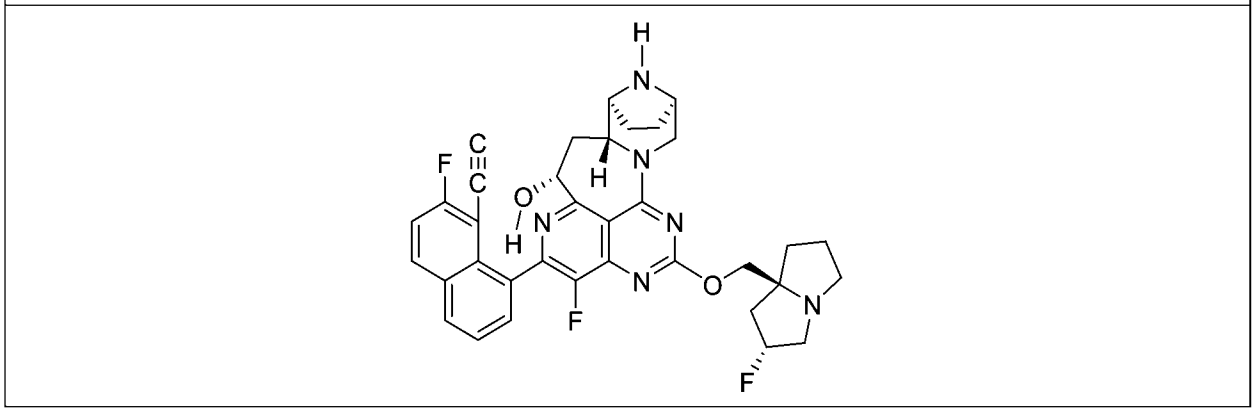


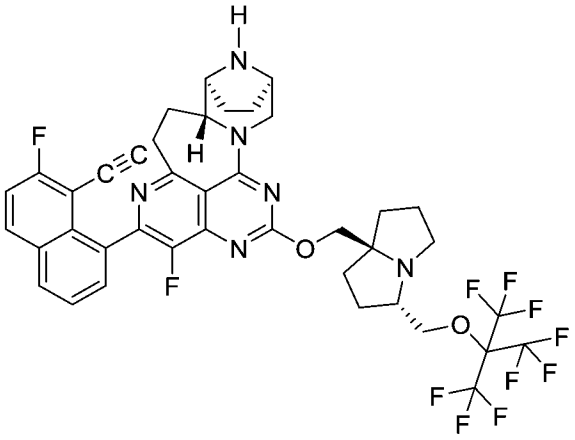


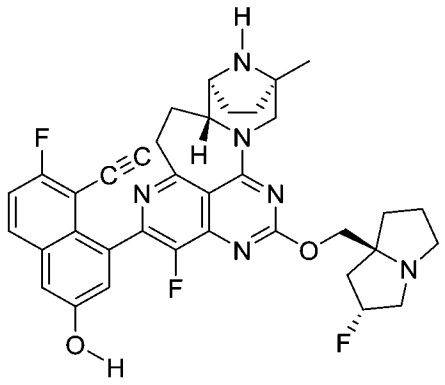


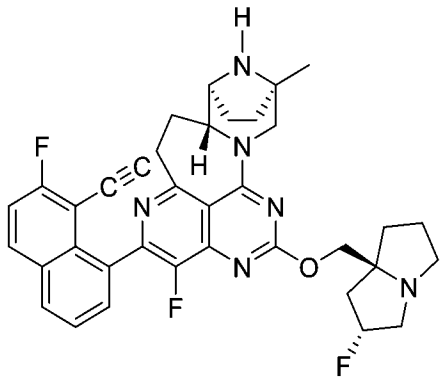


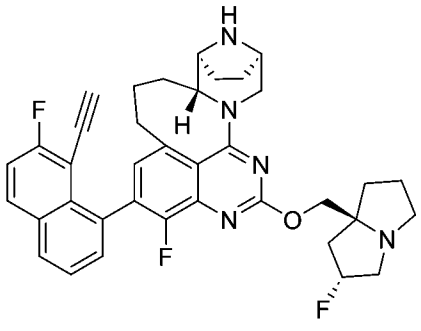


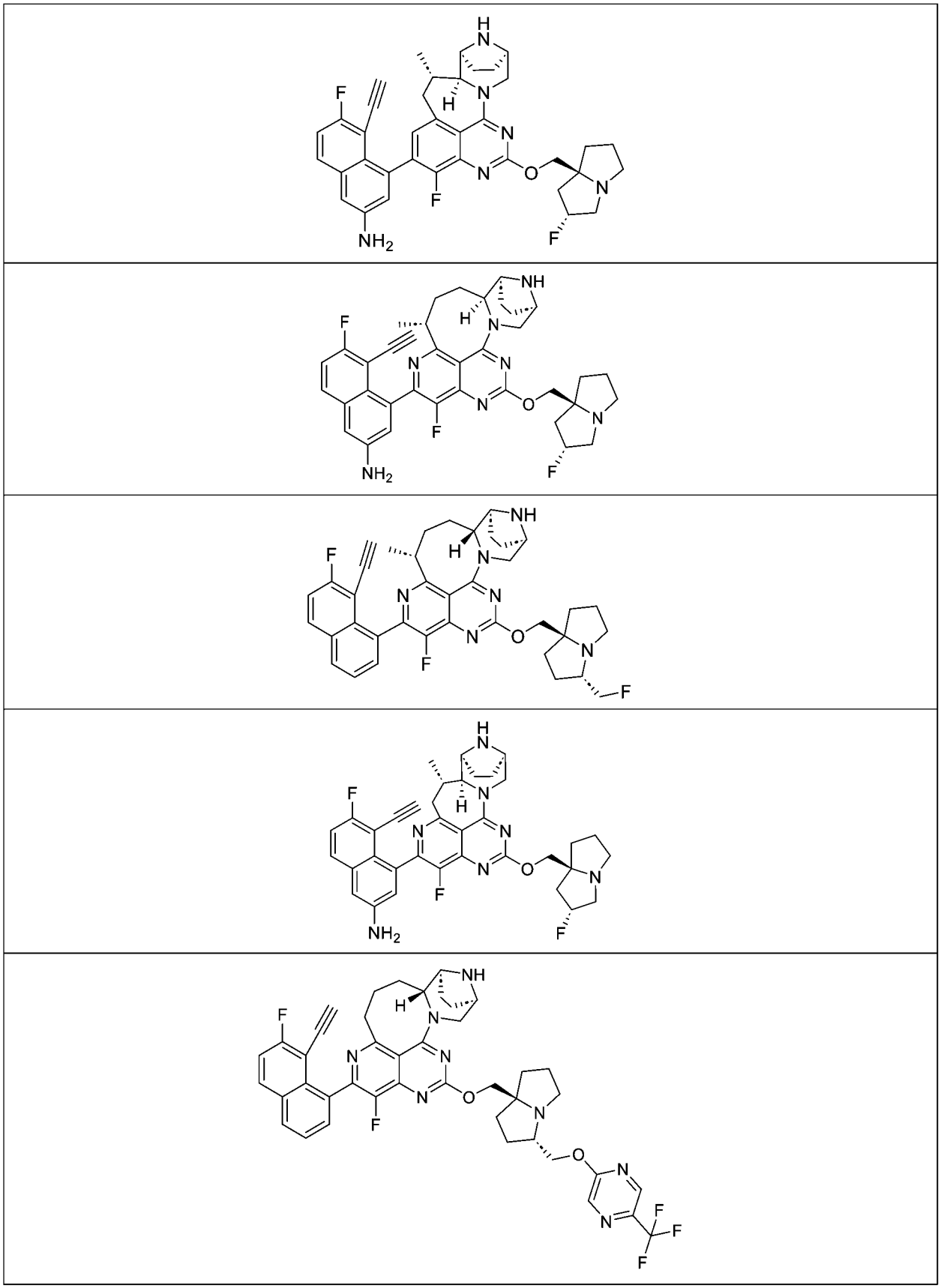


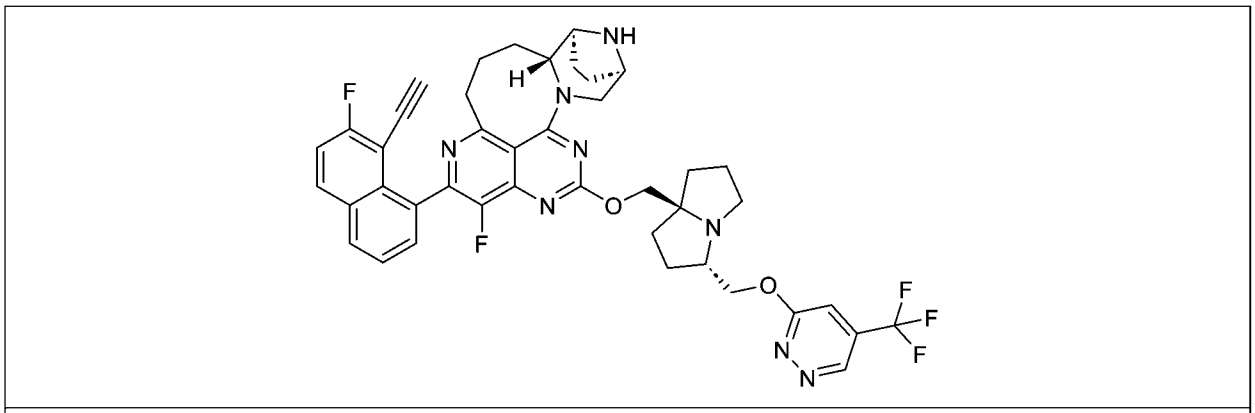


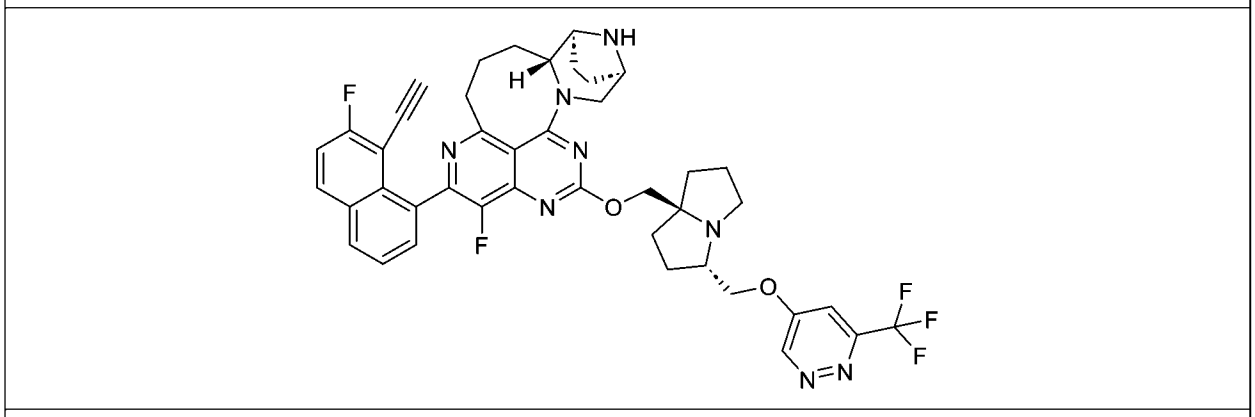


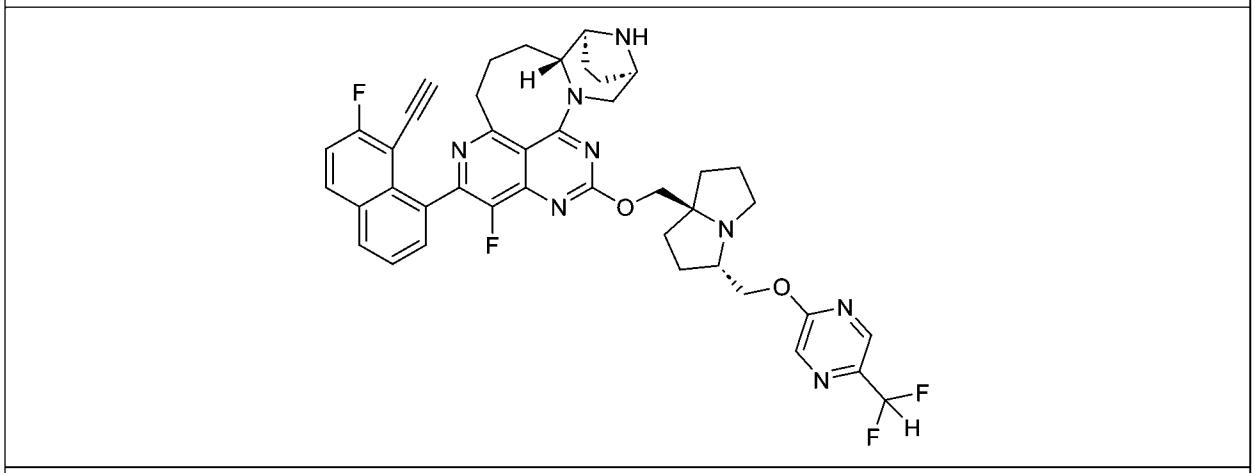


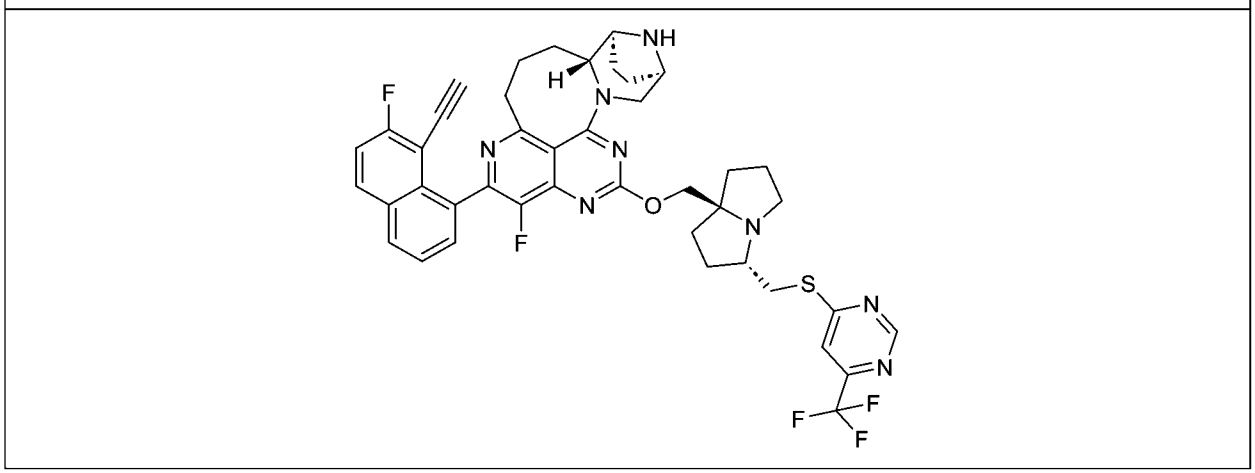


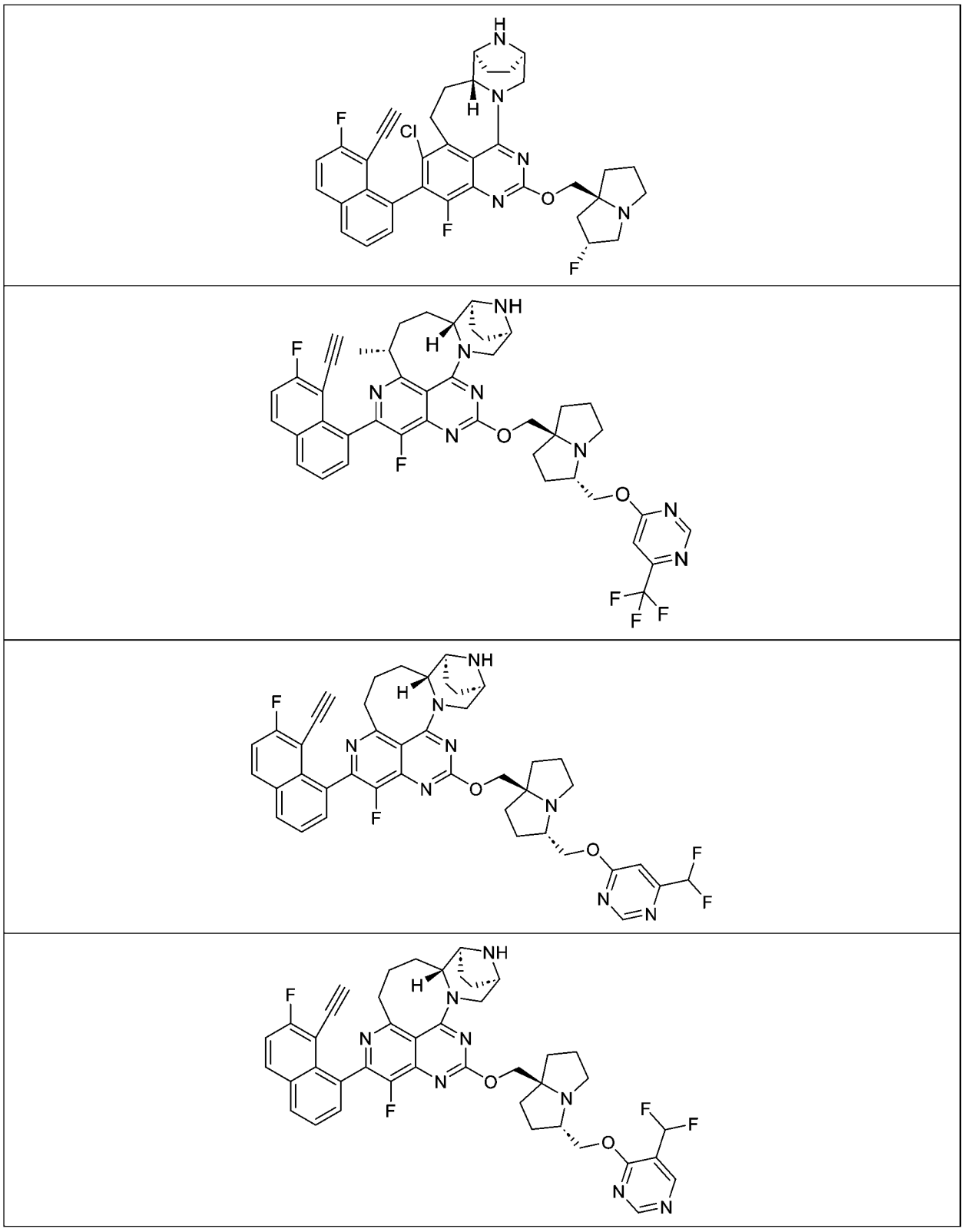


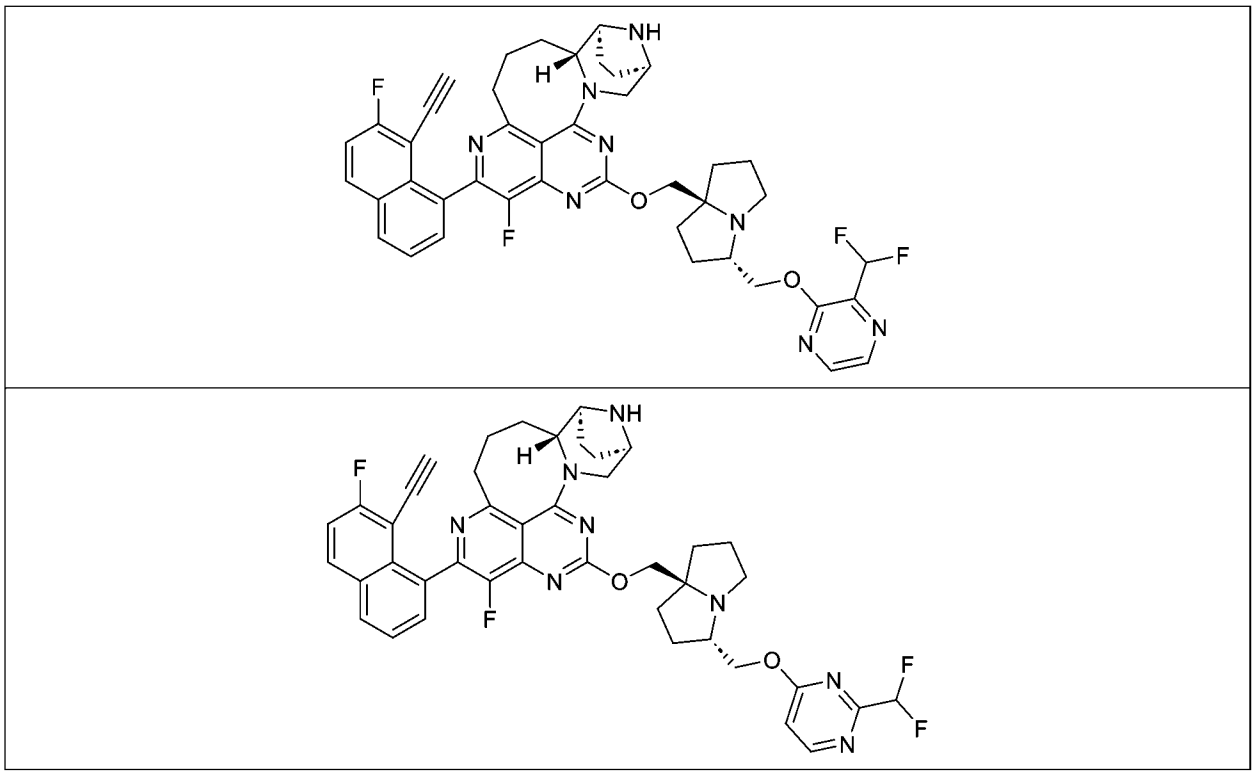




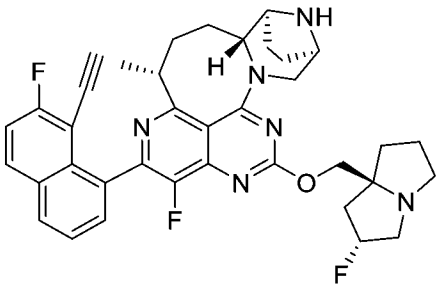






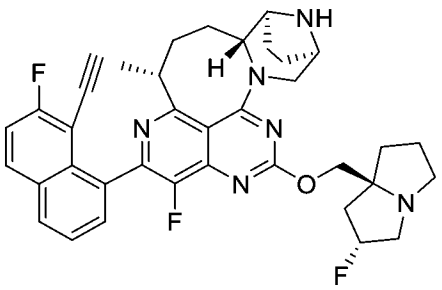


【請求項65】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



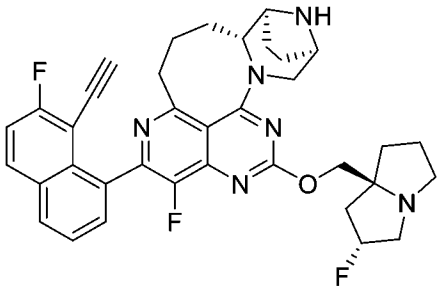
。

【請求項66】如請求項1之化合物，其具有以下結構：



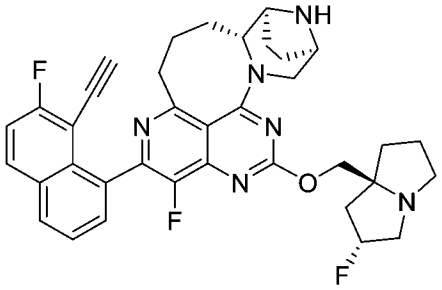
。

【請求項67】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



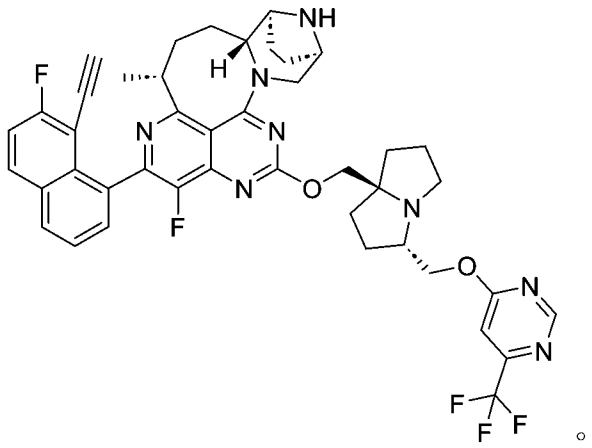
。

【請求項68】如請求項1之化合物，其具有以下結構：

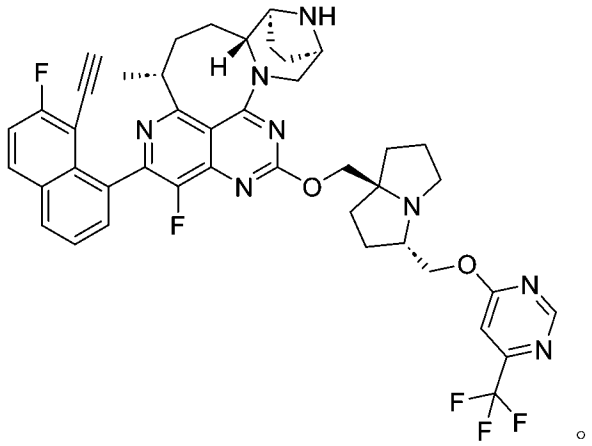


。

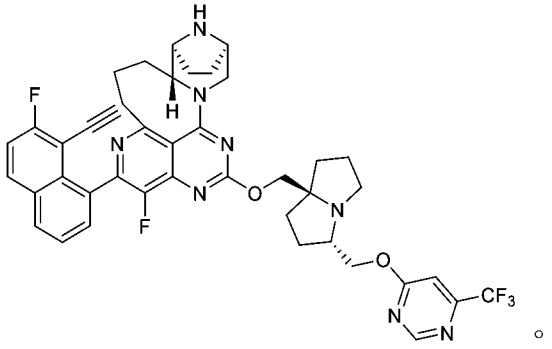
【請求項69】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



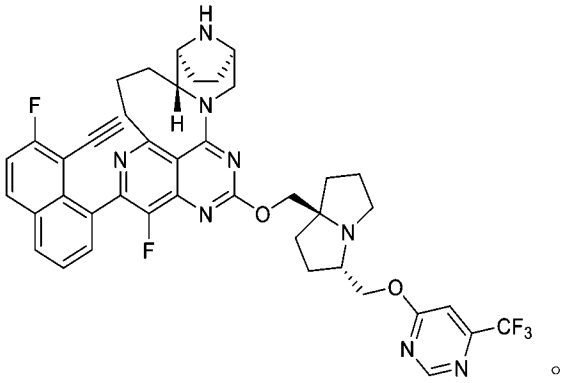
【請求項70】如請求項1之化合物，其具有以下結構：



【請求項71】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：

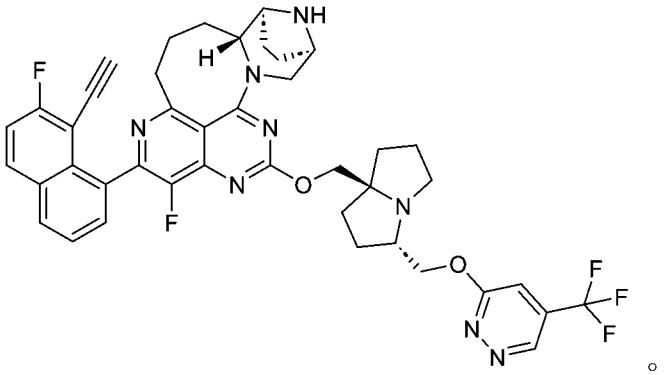


【請求項72】如請求項1之化合物，其具有以下結構：



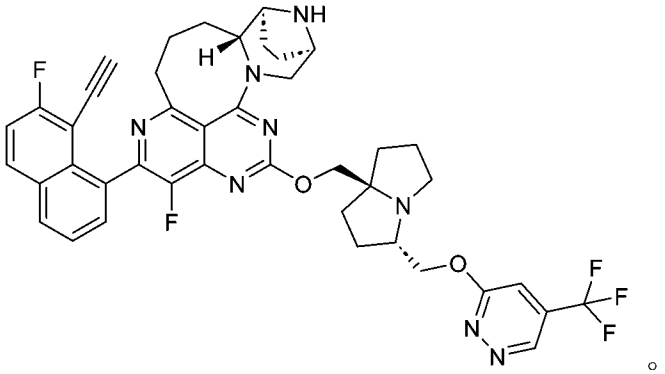
。

【請求項73】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



。

【請求項74】如請求項1之化合物，其具有以下結構：



。

【請求項75】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至74中任一項之化合物、及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項76】如請求項75之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【請求項77】一種抑制有需要之對象之KRAS G12D蛋白質之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量的如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項75或76之醫藥組成物。

【請求項78】一種治療有需要之對象之癌症之方法，該方法包含向該對象投予治療有效量的如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項75或76之醫藥組成物。

【請求項79】如請求項78之方法，其中該癌症係KRAS G12D相關癌症。

【請求項80】如請求項78或79之方法，其中該癌症係血液癌症，其選自急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、B細胞ALL、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、未分化白血病、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、Waldestrom氏巨球蛋白血症(WM))、及多發性骨髓瘤(MM)。

【請求項81】如請求項78至80中任一項之方法，其中該癌症係實體腫瘤且係選自肺癌、結腸直腸癌、胃癌、腎癌、卵巢癌、睪丸癌、子宮癌、膀胱癌、乳癌、前列腺癌、子宮頸癌、胰臟癌、及頭頸癌。

【請求項82】如請求項78至81中任一項之方法，其中該癌症係胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、

子宮頸癌、子宮癌、胃癌、膽管癌、睪丸癌、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨髓增生不良症候群、甲狀腺癌、或結腸癌。

【請求項83】如請求項78至82中任一項之方法，其中該癌症係胰臟癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮內膜癌(endometrial cancer)、子宮內膜癌(uterine endometrical carcinoma)、膽管癌、睪丸生殖細胞癌、子宮頸鱗狀癌、或骨髓增生不良症候群。

【請求項84】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係骨髓增生不良症候群。

【請求項85】如請求項78至84中任一項之方法，其中該癌症係高風險骨髓增生不良症候群或低風險骨髓增生不良症候群。

【請求項86】如請求項78至85中任一項之方法，其中該癌症係高風險骨髓增生不良症候群。

【請求項87】如請求項78至85中任一項之方法，其中該癌症係低風險骨髓增生不良症候群。

【請求項88】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係結腸直腸癌。

【請求項89】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項90】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係胰臟癌。

【請求項91】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係子宮內膜癌(endometrial cancer)。

【請求項92】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係子宮內膜癌(uterine endometrical carcinoma)。

【請求項93】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係睪丸生殖細胞癌。

【請求項94】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係子宮頸鱗狀癌。

【請求項95】如請求項78至83中任一項之方法，其中該癌症係膽管癌。

【請求項96】如請求項78至95中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑或治療方式組合投予。

【請求項97】如請求項76之醫藥組成物、或如請求項96之方法，其中該一或多種額外治療劑或額外治療方式包含一、二、三、或四種額外治療劑及/或治療方式。

【請求項98】如請求項97之醫藥組成物或方法，其中該額外治療劑或治療方式係選自免疫檢查點調節劑、抗體-藥物接合物(ADC)、抗細胞凋亡劑、靶向抗癌治療劑、化學治療劑、手術、或放射療法。

【請求項99】如請求項98之醫藥組成物或方法，其中該免疫檢查點調節劑係選自抗PD-(L)1抗體、抗TIGIT抗體、抗CTLA4抗體、抗CCR8抗體、抗TREM1抗體、抗TREM2抗體、CD47抑制劑、DGKα抑制劑、HPK1抑制劑、FLT3促效劑、腺苷受體拮抗劑、CD39抑制劑、CD73抑制劑、IL-2變體(IL-2v)、及CAR-T細胞療法。

【請求項100】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該抗PD-(L)1抗體係選自派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、柯希利單抗(cosibelimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、緹勒珠單抗(tislelizumab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)、巴替利單抗(balstilimab)、特瑞普利單抗

(toripalimab)、西利單抗(cetrelimab)、傑諾珠單抗(genolimzumab)、帕洛利單抗(prolgolimab)、洛達利單抗(lodapolimab)、坎立珠單抗(camrelizumab)、布格利單抗(budigalimab)、阿維魯單抗(avelumab)、多斯利單抗(dostarlimab)、恩弗利單抗(envafolimab)、信迪利單抗(sintilimab)、及賽帕利單抗(zimberelimab)。

【請求項101】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該抗TIGIT抗體係選自替瑞利尤單抗(tiragolumab)、維博利單抗(vibostolimab)、多伐尼單抗(domvanalimab)、AB308、AK127、BMS-986207、及厄提吉利單抗(etigilimab)。

【請求項102】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該抗CTLA4抗體係選自伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、及澤弗利單抗(zalifrelimab)。

【請求項103】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該CD47抑制劑係選自馬格羅單抗(magrolimab)、來那普利單抗(letaplimab)、利佐帕單抗(lemzoparlimab)、AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及Q-1801。

【請求項104】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該腺苷受體拮抗劑係艾魯美冷(etrumadenant) (AB928)、塔米迪南(taminadenant)、TT-10、TT-4、或M1069。

【請求項105】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該CD39抑制劑係TTX-030。

【請求項106】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該CD73抑制劑係奎立克魯司他(quemliclustat) (AB680)、尤萊利單抗(uliledlimab)、木帕多禮單抗(mupadolimab)、ORIC-533、ATG-037、PT-199、AK131、NZV930、BMS-986179、或奧勒魯單抗(oleclumab)。

【請求項107】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該IL-2v係阿地介白素(aldesleukin) (Proleukin)、貝加德盧金(bempegaldesleukin) (NKTR-214)、內姆瓦盧金阿法(nemvaleukin alfa) (ALKS-4230)、THOR-202 (SAR-444245)、BNT-151、ANV-419、XTX-202、RG-6279 (RO-7284755)、NL-201、STK-012、SHR-1916、或GS-4528。

【請求項108】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該ADC係選自薩西土珠單抗戈維特坎(sacituzumab govitecan)、達妥伯單抗德魯替康(datopotamab deruxtecan)、因福土單抗維多汀(enfortumab vedotin)、及曲妥珠單抗德魯替康(trastuzumab deruxtecan)。

【請求項109】如請求項99之醫藥組成物或方法，其中該額外治療劑係選自依地利司(idealisib)、薩西土珠單抗戈維特坎、馬格羅單抗、GS-0189、GS-3583、賽帕利單抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、GS-1811 (JTX-1811)、奎立克魯司他(AB680)、艾魯美冷(AB928)、多伐尼單抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、西卡思羅(axicabtagene ciloleucel)、及布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)。

【請求項110】如請求項97之醫藥組成物或方法，其中該一或多種額外治療劑獨立地係化學治療劑、免疫治療劑、荷爾蒙劑、抗荷爾蒙劑、靶向療法劑、或抗血管生成劑。

【請求項111】如請求項97之醫藥組成物或方法，其中該一或多種額外治療劑獨立地係SNS-301、5-FU +亞葉酸(leucovorin) +奧沙利鉑(oxaliplatin) +伊立替康(irinotecan)、5-FU +奈米微脂體伊立替康、5-FU、阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®)、阿柏西普(aflibercept) (Zaltrap®)、阿柏西普+ FOLFIRI、白蛋白結合型太平洋紫杉醇、艾樂替尼(alectinib) (Alecensa®)、阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex®)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、阿扎胞苷

(azacitidine) (Vidaza®)、貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin®)、貝伐單抗+卡鉑(carboplatin) +白蛋白結合型太平洋紫杉醇、貝伐單抗+卡鉑+培美曲塞(pemetrexed)、貝伐單抗+ FOLFIRI、貝伐單抗+ FOLFOX、貝伐單抗+ FOLFOXIRI、貝伐單抗+亞葉酸+ 5-FU +奧沙利鉑(FOLFOX)、貝伐單抗+ XELOX、貝伐單抗、BGB324、畢尼替尼(binimetinib) +恩考非尼(encorafenib) +西妥昔單抗(cetuximab)、布格替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、卡那單抗(canakinumab)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、卡鉑+培美曲塞、卡鉑、西米普利單抗、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®)、西妥昔單抗+ FOLFIRI、順鉑(cisplatin) +吉西他濱(gemcitabine)、順鉑+培美曲塞、順鉑、克唑替尼(crizotinib) (Xalkori®)、阿糖胞苷(cytarabine) +道諾黴素(daunorubicin)、阿糖胞苷+艾達黴素(idarubicin)、阿糖胞苷、達拉菲尼(dabrafenib) (Tafinlar®)、達拉菲尼+曲美替尼、達妥伯單抗德魯替康(DS-1062)、達妥伯單抗德魯替康+德瓦魯單抗、達妥伯單抗德魯替康+派姆單抗、道諾黴素、地西他濱(decitabine) (Dacogen®)、多西紫杉醇(docetaxel)、多伐尼單抗、多斯利單抗(Jemperli®)、阿黴素、DSP-7888、德瓦魯單抗+曲美木單抗、德瓦魯單抗、艾那尼布(enasidenib)、因福土單抗維多汀(Padcev®)、恩曲替尼(entrectinib) (Tarceva®)、埃羅替尼(erlotinib)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane) (Aromasin®)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、FOLFIRI、FOLFIRINOX、FOLFOXIRI、吉非替尼(gefitinib) (Iressa®)、吉西他濱+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、吉西他濱、瓜達西他濱(guadecitabine)、艾達黴素、異環磷醯胺(ifosfamide)、依美德史塔(imetelstat)、伊立替康、艾伏尼布(ivosidenib)、LB-100、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®)、來那度胺、樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®)、來曲唑(letrozole) (Femara®)、亞葉酸+奈米微脂體伊立替康、亞葉酸、朗斯弗(Lonsurf) (Orcantas®)、盧帕西普(luspatercept)、白蛋

白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®)、那帕布新(napabucasin) + FOLFIRI +貝伐單抗、納武單抗(Opdivo®)、納武單抗+多西紫杉醇(docetaxel)、納武單抗+伊匹單抗、諾格介白素α(nogapendekin alfa) (N-803) +派姆單抗、諾格介白素α、奧西伯利單抗(ociperlimab) +緹勒珠單抗、奧西伯利單抗(ociperlimab)、奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso®)、奧沙利鉑(FOLFOX)、太平洋紫杉醇、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(Keytruda®)、派姆單抗+卡鉑+白蛋白結合型太平洋紫杉醇、派姆單抗+卡鉑+培美曲塞、派姆單抗+樂伐替尼+培美曲塞、派姆單抗+奧拉帕尼(olaparib)、派姆單抗+培美曲塞+卡鉑、培美曲塞(Alimta®)、培美曲塞+順鉑+卡鉑、佩沃塔特(pevonedistat)、黃體素、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、雷莫蘆單抗+多西紫杉醇、瑞戈非尼(regorafenib) (Stivarga®)、瑞戈替布(rigosertib)、洛達司他(roxadustat)、薩巴托利單抗(sabatolimab)、西林俄(selinexor)、替瑞利尤單抗+阿特珠單抗、替瑞利尤單抗、曲美替尼(trametinib) (Mekinist®)、曲美替尼+達拉菲尼+帕尼單抗、曲妥珠單抗+帕妥珠單抗、曲妥珠單抗德魯替康(Enhertu®)、曲妥珠單抗、凡德他尼(vandetanib)、維羅非尼(vemurafenib)、維奈托克(venetoclax)、維博利單抗+派姆單抗、維博利單抗、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、XELOX、或ziv-阿柏西普。

【請求項112】一種用於製造用於治療有需要之對象之癌症的藥劑之方法，其特徵在於使用如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項113】一種用於製造用於抑制有需要之對象之癌症轉移的藥劑之方法，其特徵在於使用如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項114】一種如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於治療對象之癌症的藥劑之用途。

【請求項115】一種如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造用於抑制對象之癌症轉移的藥劑之用途。

【請求項116】如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療有需要之對象之癌症。

【請求項117】如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於抑制有需要之對象之癌症轉移。

【請求項118】如請求項1至74中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於療法。