202417454

(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 202417454 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112130032 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/16 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
C07D498/22 (2006.01) *A61K31/553 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/5383 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/11 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/111871
2022/09/23 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/121125
2023/03/01 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/079087
2023/05/10 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/093212

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)
開曼群島

(72)發明人：喻超 YU, CHAO (CN) ；陳捷 CHEN, JIE (CN) ；邊屹超 BIAN, YICHAO (CN) ；李曉宇 LI, XIAOYU (CN) ；孫漢資 SUN, HANZI (CN) ；劉 華慶 LIU, HUAQING (US) ；王策 WANG, CE (CN) ；王 志偉 WANG, ZHIWEI (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

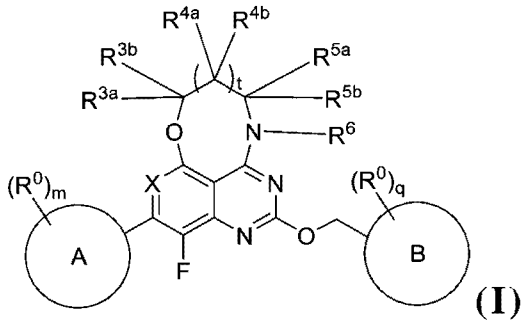
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：0 共 279 頁

(54)名稱

雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

(57)摘要

本文提供了具有以下結構的化合物：

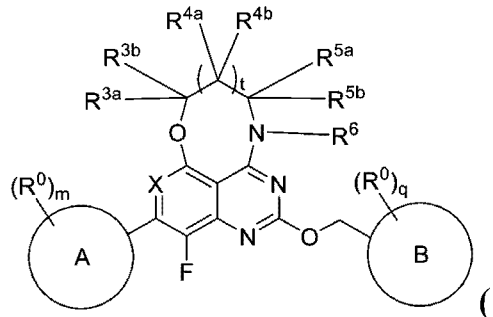


(I)

，

其中該等取代基如本文所定義，還提供了包含有效量的化合物的組成物，以及用於調節 KRAS G12D 和/或 G12V 活性之方法。

Provided herein are compounds having the following structure:



(I)

,

wherein the substituents are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a compound, and methods for modulating activity of KRAS G12D and/or G12V.

202417454
專利案號：112130032

【發明摘要】

【中文發明名稱】

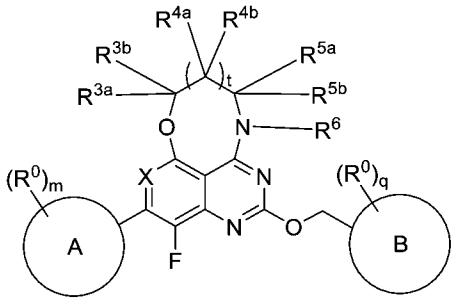
雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【中文】

本文提供了具有以下結構的化合物：

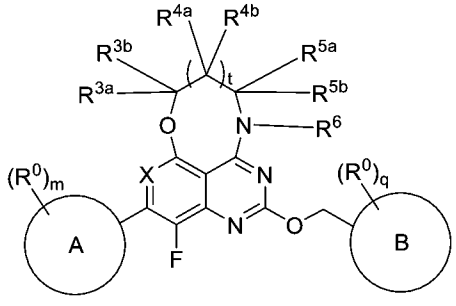


(I)，

其中該等取代基如本文所定義，還提供了包含有效量的化合物的組成物，以及用於調節KRAS G12D和/或G12V活性之方法。

【英文】

Provided herein are compounds having the following structure:



(I),

wherein the substituents are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a compound, and methods for modulating activity of KRAS G12D and/or G12V.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雜環化合物、其組成物及用其進行治療之方法

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH

【技術領域】

【0001】本文提供了可用於治療癌症的雜環化合物、包含該等化合物的藥物組成物以及使用該等化合物治療癌症或藉由抑制KRAS活性可治療或可預防的病症之方法，該等方法包括向有需要的受試者投與有效量的化合物。

【先前技術】

【0002】Ras係一個蛋白質家族，其通過其C末端膜靶向區與細胞膜相關並且作為細胞內傳訊網路中的分子開關而眾所周知（Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues [Ras歷史：傳奇仍在繼續]. *Small GTPases* [小GTP酶]. 2010;1(1):2-27）。Ras蛋白與GTP或GDP結合，並在「開啟」和「關閉」狀態之間切換。當Ras蛋白與GDP結合時，它處於關閉（或無活性）狀態。並且當Ras被某些促生長刺激物（如生長因子）開啟時，將誘導Ras蛋白將其結合的GDP交換為GTP並且變成開啟（或活性）狀態（Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years [RAS癌基因：前30年]. *Nat Rev Cancer* [癌症自然評論]

2003;3(6):459-465）。藉由切換到活性狀態，Ras蛋白可以與不同的下游蛋白相互作用，並激活相關的傳訊途徑（Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy [靶向蛋白質的異戊二烯化進行癌症治療]. *Nat Rev Cancer* [癌症自然評論]. 2011;11(11):775-791）。Ras超家族含有不同的亞家族，包括Ras、Ral、Rap、Rheb、Rad、Rit和Miro（Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance [Ras超家族一覽]. *J Cell Sci.* [細胞科學雜誌] 2005;118(第5部分):843-846）。HRas、NRas和KRas係Ras家族中研究最充分的蛋白質，因為該等蛋白質係人類癌症中最常見的癌基因（O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors [RAS的藥理學靶向：直接抑制劑的最新成功]. *Pharmacol Res.* [藥理學研究] 2019;139:503-511）。

【0003】KRas係人類癌症中最常見的突變基因之一。基於體細胞突變目錄（COSMIC）數據庫的數據，KRas突變可見於約20%的人類癌症，包括胰臟癌、結直腸癌、肺癌、皮膚癌等（O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors [RAS的藥理學靶向：直接抑制劑的最新成功]. *Pharmacol Res* [藥理學研究]. 2019;139:503-511）。發現最常見的KRas突變位於G12和G13位置處，該等突變阻斷GTP酶激活蛋白（GAP）刺激的KRas的GTP水解活性（Wang W, Fang G, Rudolph J. Ras inhibition via direct Ras binding--is there a path forward? [經由直接Ras結合的Ras抑制——是否有前進的道路？] *Bioorg Med Chem Lett* [生物有機化學與藥物化學快報]. 2012;22(18):5766-5776）。這導致KRas蛋白的過度激活，並且最終導致失控的細胞增殖和癌症。

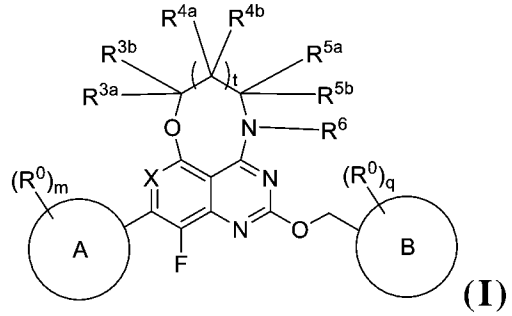
【0004】在不同癌症中，胰臟癌被認為是KRas上癮程度最高的癌症類型。KRas突變發現於94.1%的胰臟導管腺癌（PDAC）中。KRas的G12D（41%）和G12V（34%）突變係所有KRas突變的PDAC中最主要的兩種突變（Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer [KRAS：胰臟癌的關鍵驅動因素和治療靶標]. *Cold Spring Harb Perspect Med* [冷泉港醫學展望]. 2018;8(9):a031435）。由小鼠模型生成的體內數據證明胰臟癌的進展和維持高度依賴於KRas下游傳訊的組成性激活（Siveke JT, Schmid RM. Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer--it's Kras and Tp53 after all [小鼠轉移性胰臟癌中的染色體不穩定性--竟然是Kras和Tp53]. *Cancer Cell* [癌細胞]. 2005;7(5):405-407）。這表明突變的KRas蛋白係胰臟癌和其他具有KRas突變的癌症的非常有吸引力的藥物靶標。因為WT KRas蛋白在正常組織的功能中也起著關鍵作用，並且證明WT KRas功能對成人造血作用至關重要（Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years [RAS癌基因：前30年]. *Nat Rev Cancer.* [癌症自然評論] 2003;3(6):459-465）。一種潛在的藥物分子可以選擇性地抑制癌細胞中突變的Kras蛋白並使其在正常細胞中的WT伴侶不受影響，這係非常值得的。

【0005】因此，KRas G12D和G12V突變係癌症和具有此突變的其他癌症的非常有吸引力的靶標。因此，能夠選擇性結合Kras G12D或G12V並抑制其功能的小分子治療劑將非常有用。

【0006】本申請此節中的任何參考文獻的引用或標識不應解釋為承認該參考文獻係本申請的先前技術。

【發明內容】

【0007】本文提供了具有以下式 (I) 的化合物：



(I)

【0008】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，其中取代基如本文所定義。

【0009】在一個實施方式中，化合物選自表1-表5。

【0010】在一個實施方式中，本文提供了一種用於抑制細胞內KRAS突變體蛋白或KRAS擴增的活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸，視需要其中KRAS突變體蛋白係KRAS G12D和/或G12V突變體蛋白。

【0011】在一個實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥，視需要其中癌症由KRAS突變介導；較佳的是KRAS G12D和/或G12V突變。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

定義

【0012】如本文所用，「KRAS基因」係指選自由以下組成之群組的基因：DIRAS1、DIRAS2、DIRAS3、ERAS、GEM、HRAS、KRAS、MRAS、NKIRAS1、NKIRAS2、NRAS、RALA、RALB、RAP1A、RAP1B、RAP2A、RAP2B、RAP2C、RASD1、RASD2、RASL10A、RASL10B、RASL11A、RASL11B、RASL12、REM1、REM2、RERG、RERGL、RRAD、RRAS、RRAS2，及其突變體。

【0013】如本文所用，「KRAS蛋白」係指由KRAS基因表現的蛋白或其同種型（Scolnick EM, Papageoege AG, Shih TY (1979),「Guanine nucleotide-binding activity for src protein of rat-derived murine sarcoma viruses [大鼠源性鼠肉瘤病毒src蛋白的鳥嘌呤核苷酸結合活性],」 Proc Natl Acad Sci USA.[美國國家科學院院刊] 76 (5): 5355-5559；Kranenburg O (2005年11月)「The KRAS oncogene: past, present, and future [KRAS癌基因：過去、現在和未來],」 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer [生物化學與生物物理學報（BBA）-癌症綜述], 1756 (2): 81-2）。

【0014】如本文所用，「G12D突變」係指位於KRAS蛋白G結構域的第12個胺基酸殘基從甘胺酸突變為天冬胺酸。

【0015】如本文所用，「KRAS G12D」或「G12D」係指具有G12D突變的KRAS蛋白。

【0016】如本文所用，「G12V突變」係指位於KRAS蛋白G結構域的第12個胺基酸殘基從甘胺酸突變為纈胺酸。

【0017】如本文所用，「KRAS G12V」或「G12V」係指具有G12V突變的KRAS蛋白。

【0018】如本文所用，「KRAS擴增」或「KRAS基因擴增」係指在一些癌細胞中增加KRAS基因拷貝數的遺傳改變。這可以導致參與細胞生長和存活的KRAS蛋白的更高表現和活性。在一些類型的癌症中發現了KRAS擴增，例如肺癌、乳癌、食道癌、卵巢癌和睪丸癌。

【0019】如本文以及在說明書和所附申請專利範圍中所用，不定冠詞「一個/種（a和an）」以及定冠詞「該（the）」包括複數以及單數指代物，除非上下文另有明確指示。

【0020】如本文所用，除非另有說明，術語「約（about）」和「大約（approximately）」，當關於組成物或劑型的成分的劑量、量或重量百分數使用時，意指由熟悉該項技術者所知的劑量、量或重量百分數，以提供與從指定劑量、量或重量百分數獲得的藥理作用等效的藥理作用。在某些實施方式中，術語「約」和「大約」，當在此上下文中使用時，考慮是在指定劑量、量或重量百分數的30%以內、20%以內、15%以內、10%以內、或5%以內的劑量、量或重量百分數。

【0021】如本文所用且除非另有說明，術語「約」和「大約」，當關於提供用來表徵特定固體形式的數值或值範圍使用時，例如關於特定溫度或溫度範圍，例如像描述熔化、脫水、去溶劑化或玻璃化轉變溫度；質量變化，例如像作為溫度或濕度的函數的質量變化；溶劑或水含量，例如以質量或百分比表示；或峰位置，例如像在藉由例如IR或拉曼光譜（Raman spectroscopy）或XRPD的分析中；表示該值或值的範圍可以在熟悉該項技術者認為合理的程度上偏離，同時仍然描述固體形式。用於表徵晶體形式和非晶形固體的技術包括但不限於熱重分析（TGA）、微差掃描熱量法（DSC）、X射線粉末繞射法（XRPD）、單晶X射線繞射法、振動光譜（例如紅外（IR）和拉曼光譜）、固態和

溶液核磁共振（NMR）光譜、光學顯微鏡、高溫熱台光學顯微鏡、掃描電子顯微鏡（SEM）、電子晶體學和定量分析、粒度分析（PSA）、表面積分析、溶解度研究和溶出度研究。在某些實施方式中，術語「約」和「大約」，當在此上下文中使用時，指示數值或值的範圍可以在所述值或值的範圍的30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%以內變化。例如，在一些實施方式中，XRPD峰位置的值可變化最多±0.2° 2θ（或±0.2度2θ），同時仍描述特定的XRPD峰。

【0022】「烷基」基團係飽和、部分飽和或不飽和直鏈或支鏈非環烴，具有1至10個碳原子，通常為1至8個碳原子，或在一些實施方式中為1至6個、1至4個或2至6個碳原子。代表性烷基基團包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基；而飽和支鏈烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、三級戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。不飽和烷基基團之實例包括但不限於乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、-C≡CH、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡C(CH_3)和-CH_2C≡C(CH_7CH_3)等。烷基基團可為取代的或未取代的。當本文所述之烷基基團被說成是「取代的」時，它們可以被本文揭露的示例性化合物和實施方式中發現的任何一或多個取代基以及以下取代：鹵素（氯、碘、溴、或氟）；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；肼；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸基；膦；硫代羰基；磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；酯；脲；尿烷；肟；羥胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化

物；肼；醯肼；腙；疊氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；$B(OH)_2$；或O(烷基)胺基羰基。

【0023】「烯基」基團係具有2至10個碳原子，通常2至8個碳原子，並且包括至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈非環烴。代表性直鏈和支鏈(C_2C_8)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、2戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、3辛烯基等。烯基基團的雙鍵可以不共軛或與另一個不飽和基團共軛。烯基基團可為未取代的或取代的。

【0024】「炔基」基團係指含有至少兩個碳原子和一或多個碳-碳三鍵的單價烴基部分。炔基視需要被取代，並且可為直鏈、支鏈或環狀的。炔基包括但不限於以下那些基團：具有2-20個碳原子，即C_{2-20}炔基；具有2-12個碳原子，即C_{2-12}炔基；具有2-8個碳原子，即C_{2-8}炔基；具有2-6個碳原子，即C_{2-6}炔基；以及具有2-4個碳原子，即C_{2-4}炔基。炔基部分之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基和丁炔基。

【0025】「環烷基」基團係具有3至10個碳原子的飽和、部分飽和、或不飽和環狀烷基基團，其具有可視需要被1至3個烷基基團取代的單個環或多個縮合環或橋接環。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環成員，而在其他實施方式中，環碳原子的數量範圍為3至5、3至6、或3至7。包含超過一個環的環烷基可為稠合的、螺環的或橋接的、或其組合。舉例來說，此類環烷基基團包括單環結構，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基等，或包括多環或橋接環結構，如1-雙環[1.1.1]戊基、雙

環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基等。不飽和環烷基基團之實例包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。環烷基基團可為取代的或未取代的。舉例來說，此類取代的環烷基基團包括環己醇等。

【0026】「橋接」雙環系統包括共用三個、四個或五個相鄰環原子的兩個環。如本文所用，術語「橋」係指連接分子的兩個不同部分的原子或原子鏈。通過橋連接的兩個原子（通常但不總是兩個三級碳原子）被稱為「橋頭原子（bridgehead）」。除了橋之外，兩個橋頭原子藉由至少兩個單獨的原子或原子鏈連接。橋接雙環系統之實例包括金剛烷基、降冰片基、雙環 [3.2.1] 辛基、雙環 [2.2.2] 辛基、雙環 [3.3.1] 壬基、雙環 [3.2. .3] 壬基、2-氧雜-雙環 [2.2.2] 辛基、1-氮雜-雙環 [2.2.2] 辛基、3-氮雜-雙環 [3.2.1] 辛基、和2，實例包括但不限於6-二氧雜-三環 [3.3.1.03,7] 壬基。在一個實施方式中，橋係未取代的或取代的-$(CH_2)_n$-，其中n係1、2、3、4或5。在一個實施方式中，橋係-CH_2-。在一個實施方式中，橋係-$(CH_2)_2$-。在一個實施方式中，橋係-$(CH_2)_3$-。在一個實施方式中，橋係-CH_2-O-CH_2-。「螺」雙環系統在兩個環之間共用單個環原子（通常是四級碳原子）。

【0027】「芳基」基團係具有6至14個碳原子的芳族碳環基團，其具有單個環（例如苯基）或多個縮合環（例如萘基或蒽基）。在一些實施方式中，芳基基團含有6-14個碳原子，在其他實施方式中，其含有在基團的環部分中的6至12或甚至6至10個碳原子。特定芳基包括苯基、聯苯基、萘基等。芳基基團可為取代的或未取代的。短語「芳基基團」還包括含有稠合環的基團，如稠合芳族-脂肪族環系統（例如，二氫茚基、四氫萘基等）。

【0028】「雜環基」係芳族（也稱為雜芳基）或非芳族環烷基，其中一至四個環碳原子獨立地被來自由O、S和N組成之群組的雜原子替代。在一些實施方式中，雜環基基團包括3至10個環成員，而其他此類基團具有3至5個、3至6個、或3至8個環成員。雜環基也可以與任何環原子（即，雜環的任何碳原子或雜原子）上的其他基團鍵合。雜環基基團可為取代的或未取代的。雜環基基團可以包括多個縮合環，包括但不限於雙環、三環和四環、以及橋接環系統或螺環系統。雜環基基團包括不飽和、部分飽和和飽和環系，例如像，咪唑基、咪唑啉基和咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮或咪唑啶-2,4-二酮基）基團。短語雜環基包括稠合環種類，包括包含稠合芳族和非芳族基團的那些種類，例如像1-和2-胺基四氫化萘、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基）、2,3-二氫苯并[1,4]二噁英基和苯并[1,3]二氧雜環戊烯基。該短語還包括含有雜原子的橋接多環系統，例如但不限於奎寧環基。雜環基基團的代表性實例包括但不限於吖丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基）、吡唑啶基、四氫噻唑基、四氫苯硫基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基（例如，苯并[d]異噁唑基）、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌吩基（例如，哌吩-2-酮基）、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基（例如、四氫-2H-哌喃基）、四氫硫代哌喃基、噻噁烊基、二氧基、二噻烷基、哌喃基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基、吡吩基、三吩基、二氫吡啶基、二氫二苯硫基（dihydrodithiinyl）、二氫二亞硫醯基、1,4-二氧雜螺[4.5]

癸烷基、2-側氧基-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷、1-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷、3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷、3-側氧基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷、2-側氧基-1-氧雜-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷、高哌啡基、奎寧環基、吲哚基（例如，吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基）、吲哚啉基、異吲哚基、異吲哚啉基、氮雜吲哚基（吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基）、吲唑基、吲啡基、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基）、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁啡基、苯并二苯硫基（benzodithiinyl）、苯并氧雜苯硫基（benzoxathiinyl）、苯并噻啡基、苯并噁唑基（即，苯并[d]噁唑基）、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、吡唑并吡啶基（例如，1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基）、咪唑并吡啶基（例如，氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基）、三唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噁吟基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基（例如，3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基）、喹啡基、喹噁啉基、喹唑啉基、啐啉基、酞啡基、嗪啶基、喋啶基、硫雜萘基、二氫苯并噻啡基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、二氫苯并二噁英基、四氫吲哚基、四氫吲唑基、四氫苯并咪唑基、四氫苯并三唑基、四氫吡咯并吡啶基、四氫吡唑并吡啶基、四氫咪唑并吡啶基、四氫三唑并吡啶基、四氫嘧啶-2(1H)-酮和四氫喹啉基基團。代表性非芳族雜環基基團不包括包含稠合芳族基團的稠合環種類。非芳族雜環基基團之實例包括吖丙啶基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡咯啶基、咪唑啶基（例如，咪唑啶-4-酮基或咪唑啶-2,4-二酮基）、吡唑啶基、四氫噻唑基、四氫苯硫基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啡基（例如，

哌啡-2-酮基）、味啉基、硫代味啉基、四氫哌喃基（例如，四氫-2H-哌喃基）、四氫硫代哌喃基、噻噁呫基、二噻烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、高哌啡基、奎寧環基、或四氫嘧啶-2(1H)-酮。代表性的取代的雜環基基團可以被各種取代基（如下文列出的那些）單取代，或取代多於一次（例如但不限於吡啶基或味啉基基團，2次、3次、4次、5次、或6次），或雙取代。

【0029】「雜芳基」基團係在雜芳環系統中具有一至四個雜原子作為環原子的芳基環系統，其中其餘的原子係碳原子。在一些實施方式中，雜芳基基團含有3至6個環原子，在其他實施方式中，其含有在基團的環部分中的6至9個或甚至6至10個原子。合適的雜原子包括氧、硫和氮。在某些實施方式中，雜芳基環系統係單環或雙環的。非限制性實例包括但不限於以下基團，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、苯并異噁唑基（例如，苯并[d]異噁唑基）、噻唑基、吡咯基、嗒啡基、嘧啶基、吡啡基、苯硫基、苯并苯硫基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基（例如，吲哚基-2-酮基或異吲哚啉-1-酮基）、氮雜吲哚基（吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基）、吲唑基、苯并咪唑基（例如，1H-苯并[d]咪唑基）、咪唑并吡啶基（例如，氮雜苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基）、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基（例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基）、苯并噁唑基（例如，苯并[d]噁唑基）、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、異噁唑并吡啶基、硫雜萘基、噁唭基、黃噁唭基、腺噁唭基、鳥噁唭基、喹啉基、異喹啉基（例如，3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基）、四氫喹啉基、喹噁啉基和喹唑啉基基團。

【0030】如本文所用，「螺環」係指其中相鄰的環通過單個原子附接的

兩個或更多個環。螺環中的各個環可為相同或不同的。螺環中的各個環可為取代的或未取代的，並且可以與一組螺環中的其他各個環具有不同的取代基。

【0031】「環烷基烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-環烷基，其中烷基和環烷基如上文所定義。取代的環烷基烷基基團可以在該基團的烷基、環烷基、或烷基和環烷基部分這兩者處係取代的。代表性環烷基烷基基團包括但不限於甲基環丙基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、乙基環丙基、乙基環丁基、乙基環戊基、乙基環己基、丙基環戊基、丙基環己基等。

【0032】「芳烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-芳基，其中烷基和芳基如上文所定義。取代的芳烷基基團可以在該基團的烷基、芳基、或烷基和芳基部分這兩者處係取代的。代表性芳烷基基團包括但不限於苄基和苯乙基基團以及稠合(環烷基芳基)烷基基團，如4-乙基-二氫茚基。

【0033】「雜環基烷基」基團係具有以下式的基團：-烷基-雜環基，其中烷基和雜環基如上文所定義。取代的雜環基烷基基團可以在該基團的烷基、雜環基、或烷基和雜環基部分這兩者處係取代的。代表性雜環基烷基基團包括但不限於4-乙基味啉基、4-丙基味啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氫呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

【0034】「鹵素」係氟、氯、溴或碘。

【0035】「羥基烷基」基團係被一或多個羥基基團取代的上述烷基基團。

【0036】「烷氧基（alkoxy或alkoxyl）」基團係-O-(烷基)，其中烷基

如上文所定義。

【0037】「烷氧基烷基」基團係-(烷基)-O-(烷基)，其中烷基如上文所定義。

【0038】「胺基」基團係具有以下式的基團：$-NH_2$。

【0039】「烷基胺基」基團係具有以下式的基團：-NH-烷基或-N(烷基)$_2$，其中每個烷基獨立地如上文所定義。

【0040】「羧基」基團係具有以下式的基團：-C(O)OH。

【0041】「胺基羰基」基團係具有以下式的基團：$-C(O)N(R^{\#})_2$、$-C(O)NH(R^{\#})$或$-C(O)NH_2$，其中每個$R^{\#}$獨立地是取代的或未取代的如本文所定義的烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基或雜環基基團。

【0042】「醯胺基」基團係具有以下式的基團：$-NHC(O)(R^{\#})$或-N(烷基)$C(O)(R^{\#})$，其中每個烷基和$R^{\#}$獨立地如上文所定義。

【0043】「磺醯基胺基」基團係具有以下式的基團：$-NHSO_2(R^{\#})$或-N(烷基)$SO_2(R^{\#})$，其中每個烷基和$R^{\#}$如上文所定義。

【0044】「脲」基團係具有以下式的基團：-N(烷基)$C(O)N(R^{\#})_2$、-N(烷基)$C(O)NH(R^{\#})$、-N(烷基)$C(O)NH_2$、$-NHC(O)N(R^{\#})_2$、$-NHC(O)NH(R^{\#})$、或$-NH(CO)NHR^{\#}$，其中每個烷基和$R^{\#}$獨立地如上文所定義。

【0045】當本文所述之基團（除烷基基團外）被稱為「取代的」時，它們可以被任何適當的一或多個取代基取代。取代基的說明性實例係在本文揭露的示例性化合物和實施方式中發現的那些，以及鹵素（氯、碘、溴、或氟）；烷基；羥基；烷氧基；烷氧基烷基；胺基；烷基胺基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亞胺；醯亞胺；脒；胍；烯胺；胺基羰基；醯胺基；膦酸基；膦；硫代羰基；磺醯基；碸；磺醯胺；酮；醛；

酯；脲；尿烷；肟；羟胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；醌肼；腙；叠氮化物；異氰酸酯；異硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧（=O）；$B(OH)_2$，O(烷基)胺基羰基；環烷基，其可為單環的或者稠合或非稠合多環的（例如，環丙基、環丁基、環戊基、或環己基），或雜環基，其可為單環的或者稠合或非稠合多環的（例如，吡咯啶基、哌啶基、哌吩基、味啉基、或噻吩基）；單環或者稠合或非稠合多環芳基或雜芳基（例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吖啶基、吡吩基、嗒吩基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并苯硫基、或苯并呋喃基）；芳基氧基；芳烷基氧基；雜環基氧基；以及雜環基烷氧基。

【0046】如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指由藥學上可接受的無毒酸或鹼（包括無機酸和鹼以及有機酸和鹼）製備的鹽。具有式(I)之化合物的合適的藥學上可接受的鹼加成鹽包括但不限於本領域熟知的那些，參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明頓藥物科學], 第18版, Mack Publishing [麥克出版社], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1990)，*或Remington: The Science and Practice of Pharmacy* [雷明頓：藥物科學與實踐], 第19版, Mack Publishing [麥克出版社], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1995)。

【0047】如本文所用並且除非另有指示，術語「立體異構物」或「立體異構純的」意指化合物的一種立體異構物，其基本上不含該化合物的其他立體異構物。例如，具有一個手性中心的立體異構純化合物將基本上不含該化合物的相反鏡像異構物。具有兩個手性中心的立體異構純化合物將基本上不含該化合物的其他非鏡像異構物。典型的立體異

構純化合物包含按重量計大於約80%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約20%的該化合物的其他立體異構物，按重量計大於約90%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約10%的該化合物的其他立體異構物，按重量計大於約95%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約5%的該化合物的其他立體異構物，或按重量計大於約97%的該化合物的一種立體異構物和按重量計小於約3%的該化合物的其他立體異構物。該等化合物可以有手性中心，並且可以以外消旋物、單獨的鏡像異構物或非鏡像異構物、以及其混合物的形式存在。所有該等異構形式（包括其混合物）都包括在本文揭露的實施方式中。

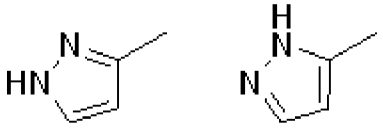
【0048】該等化合物的立體異構純形式的用途以及該等形式的混合物的用途都涵蓋在本文揭露的實施方式中。例如，包含特定化合物的等量或不等量鏡像異構物的混合物可以用於本文揭露的方法和組成物中。可以使用標準技術（如手性柱或手性拆分劑）來不對稱地合成或拆分該等異構物。參見例如，Jacques, J.等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* [鏡像異構物、外消旋物及拆分](Wiley-Interscience [威利國際科學出版社], 紐約, 1981)；Wilen, S. H.等人, *Tetrahedron* [四面體] 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* [碳化合物的立體化學](McGraw-Hill [麥格勞希爾出版社], 紐約州, 1962)；以及Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* [拆分劑和光學解析度表] 第268頁 (E.L.Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press [聖母大學出版社], 聖母大學, 印第安那州, 1972)。

【0049】還應注意的是，化合物可以包括E和Z異構物或其混合物，以

及順式和反式異構物或其混合物。在某些實施方式中，化合物被分離為E或Z異構物。在其他實施方式中，化合物係E和Z異構物的混合物。

【0050】如本文所用且除非另有指示，「阻轉異構物」係指由圍繞單鍵軸的受阻旋轉產生的立體異構物，其中旋轉能壘足夠高，可以分離各個旋轉異構物。

【0051】「互變異構物」係指彼此平衡的化合物的異構形式。該等異構形式的濃度將取決於該化合物所處的環境，並可能根據例如該化合物是否為固體或處於有機溶液或水溶液中而有所不同。例如，在水溶液中，吡唑可以表現出以下異構形式，它們被稱為彼此的互變異構物：



。

【0052】如熟悉該項技術者容易理解的，很多官能基和其他結構都可能表現出互變異構，並且具有式 (I) 之化合物的所有互變異構物都在本發明之範圍內。

【0053】還應注意的是，化合物可以在一或多個原子處含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用放射性同位素進行放射性標記，例如用氚（^{3}H）、碘-125（^{125}I）、硫-35（^{35}S）或碳-14（^{14}C）標記，或者可為同位素富集的，例如富集氘（^{2}H）、碳-13（^{13}C）或氮-15（^{15}N）。如本文所用，「同位素體」係同位素富集的化合物。術語「同位素富集的」係指具有不同於原子的天然同位素組成的同位素組成的原子。「同位素富集的」還可以指含有至少一個具有不同於該原子的天然同位素組成的同位素組成的原子的化合物。術語「同位素組成」係指給定原子的每種同位素的量。放射性標記的和同位素富集的化合物可用作治療劑（例如，癌症和炎症治療劑）、研究試劑（例如，結合測定試劑）和

診斷劑（例如，體內顯像劑）。本文所述之化合物的所有同位素變化（無論是否具有放射性）都應涵蓋在本文所提供的實施方式的範圍內。在一些實施方式中，提供了化合物的同位素體，例如，該等同位素體係氘、碳-13或氮-15富集的化合物。

【0054】如本文所用的「治療」意指障礙、疾病或病症或與障礙、疾病或病症相關的一或多個症狀的整體或部分緩解，或減緩或停止該等症狀的進一步進展或惡化，或緩解或根除障礙、疾病或症狀本身的一或多個病因。在一些實施方式中，「治療」意指障礙、疾病或病症的整體或部分緩解，或減緩或停止該等症狀的進一步進展或惡化。在另一個實施方式中，「治療」意指障礙、疾病或病症或與病症相關的症狀的整體或部分緩解，其中該病症係可藉由抑制KRAS（較佳的是G12D和/或G12V）來治療或預防的。

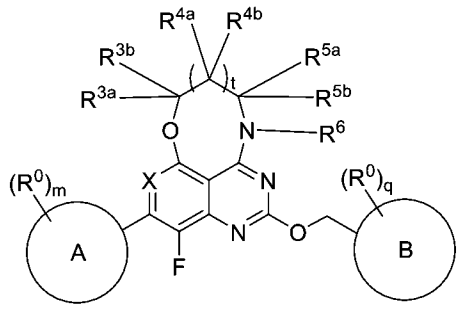
【0055】如本文所用的「預防」意指如下方法，該方法延遲和/或阻止障礙、疾病或病症的整體或部分發病、復發或傳播；阻攔受試者患上障礙、疾病或病症；或降低受試者患障礙、疾病或病症的風險。在一個實施方式中，該病症係可藉由抑制KRAS（較佳的是G12D和/或G12V）來治療或預防的病症。

【0056】與化合物連接使用的術語「有效量」意指能夠治療或預防本文揭露的障礙、疾病或病症或其症狀的量。

【0057】術語「受試者」包括動物，包括但不限於諸如牛、猴、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠等動物，在一個實施方式中係哺乳動物，在另一個實施方式中係人類。

【0058】化合物

【0059】**方面1**：本文提供了具有以下式 (I) 的化合物：



(I)

及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

其中：

環A係未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

環B係未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；

X係N或C-R^8；

每個R^0獨立地是H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{1-4}炔基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或一或多對R^0基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、未取代的或取代的雜環基、未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

視需要，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、和R^{5b}各自獨立地是H、鹵素、未取代的或取代的胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或

該R^{3a}和R^{3b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{4a}和R^{4b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{5a}和R^{5b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{3a}和R^{4a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{3a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{4a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

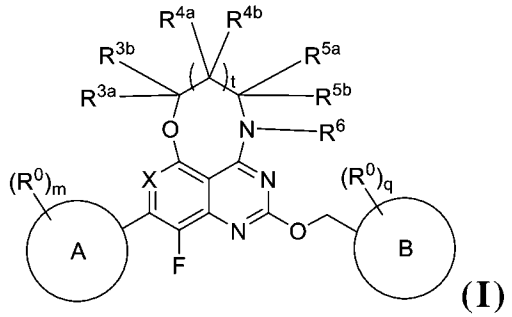
R^6係H、未取代的或取代的C_{1-8}烷基、未取代的或取代的C_{1-8}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-8}環烷基、或未取代的或取代的3員至8員雜環基；

R^8係H、鹵素、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷基、未取代的或取代的C_{3-5}鹵代環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷氧基、CN、OH或胺基；

t係0或1；並且

m和q各自獨立地是介於0與環A和B上分別允許的取代基的最大數量之間的整數。

【0060】方面1A：本文提供了具有以下式 (I) 的化合物：



(I)

及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

其中：

環A係未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

環B係未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；

X係N或C-R^8；

每個R^0獨立地是H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{1-4}炔基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或一或多對R^0基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、未取代的或取代的雜環基、未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

該R^{3a}和R^{4a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；並且R^{3b}、R^{4b}、R^{5a}、和R^{5b}各自獨立地是H、鹵素、未取代的或取代的胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或者該R^{5a}和R^{5b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{3a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；並且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、鹵素、未取代的或取代的胺基、-CN、-OH、未取代的或

取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或者該R^{4a}和R^{4b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{4a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；並且R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、鹵素、未取代的或取代的胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或者該R^{3a}和R^{3b}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；

R^6係H、未取代的或取代的C_{1-8}烷基、未取代的或取代的C_{1-8}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-8}環烷基、或未取代的或取代的3員至8員雜環基；

R^8係H、鹵素、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷基、未取代的或取代的C_{3-5}鹵代環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷氧基、CN、OH或胺基；

t係0或1；並且

m和q各自獨立地是介於0與環A和B上分別允許的取代基的最大數量之間的整數。

【0061】在一些實施方式中，m係介於0與5之間的整數。在一些實施方式中，m係介於1與4之間的整數。在一些實施方式中，m係介於2與3之

間的整數。在一些實施方式中，m係2或3的整數。在一些實施方式中，q係介於0與5之間的整數。在一些實施方式中，q係介於1與4之間的整數。在一些實施方式中，q係介於1與3之間的整數。在一些實施方式中，q係1或2的整數。

【0062】在一個實施方式中，X係N。在一個實施方式中，X係C-R^8。在一個實施方式中，X係C-H、C-F、C-Cl或C-CF_3。在一個實施方式中，X係C-Cl。在一個實施方式中，X係C-CF_3。

【0063】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-8}烷基、未取代的或取代的雜烷基、未取代的或取代的C_{3-8}環烷基、未取代的或取代的3員至8員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

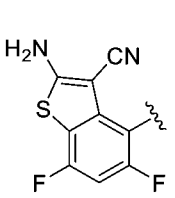
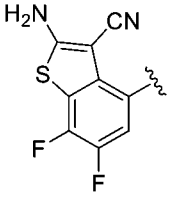
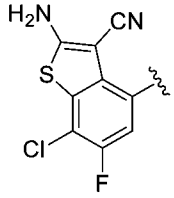
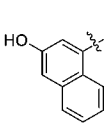
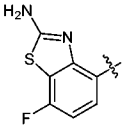
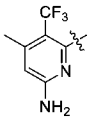
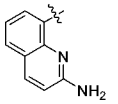
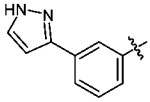
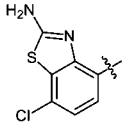
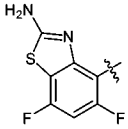
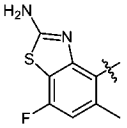
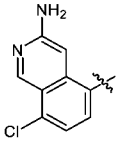
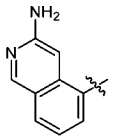
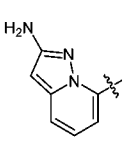
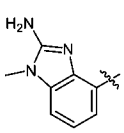
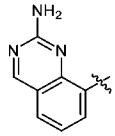
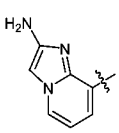
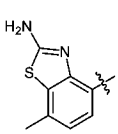
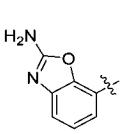
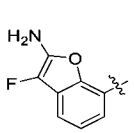
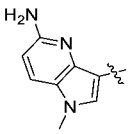
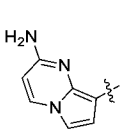
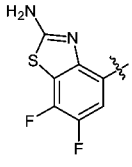
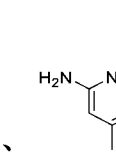
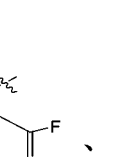
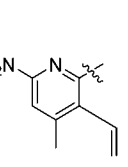
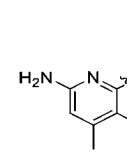
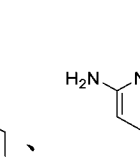
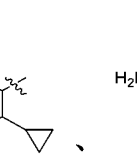
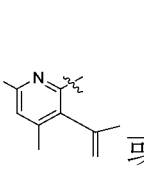
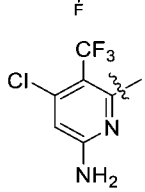
【0064】**方面2**：

【0065】在一個實施方式中，環A係視需要被一或多個取代基取代的芳基基團（例如，苯基或萘基）。在一個實施方式中，取代基係F、Cl、Br、胺基、-CN、OH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CF_2CH_3、-CF_2CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、乙烯基（-CH=CH）、-丙烯基（例如，-$C(CH_3)$=CH）、-CF=CH、芳基、雜芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基或己氧基。在一個實施方式中，取代基係F、Cl、Br、胺基、-CN、OH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CF_2CH_3、-CF_2CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、乙烯基（-CH=CH）、-丙烯基（如-$C(CH_3)$=CH）、-CF=CH、芳基、雜芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、環丙基、甲基環丙基、氟環丙基、二氟

環丙基、氟甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基或己氧基。

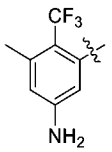
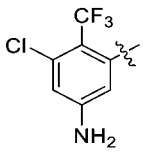
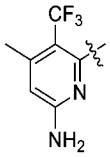
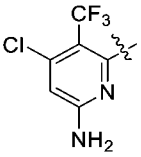
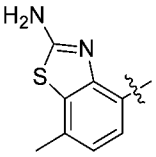
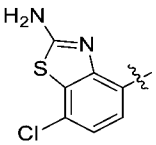
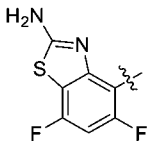
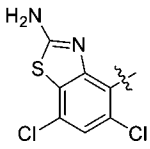
【0066】在一個實施方式中，環A係視需要被一或多個取代基取代的5至7員單環雜芳基或8至12員雙環雜芳基基團。在一些較佳的實施方式中，環A係吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡唑并吡啶基、苯并咪唑基、喹唑啉基或喹唑啉基。在一個實施方式中，取代基係F、Cl、Br、$C(CH_3)$=CH或-CH=CH、-CF=CH、-CN、OH、$-NH_2$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_2CH_3$、$-CF_2CF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基或己氧基。在一個實施方式中，取代基係F、Cl、Br、$C(CH_3)$=CH或-CH=CH、-CF=CH、-CN、OH、NH_2、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_2CH_3$、$-CF_2CF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、環丙基、甲基環丙基、氟環丙基、二氟環丙基、氟甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基或己氧基。在一些較佳的實施方式中，環A係吡啶基、苯并噻唑基、喹啉

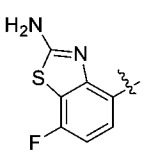
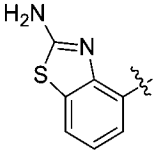
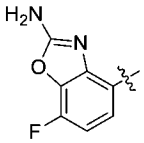
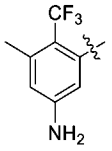
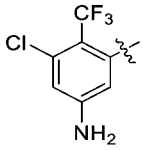
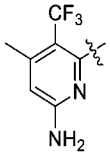
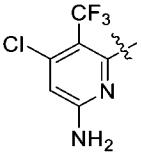
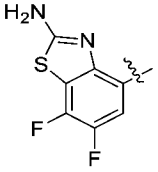
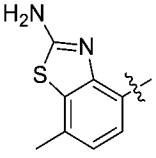
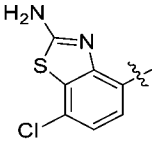
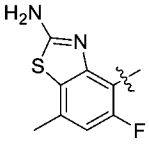
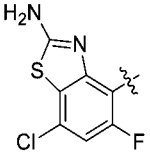
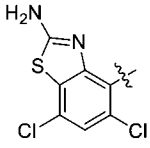
基、異喹啉基、吡唑并吡啶基、苯并咪唑基、喹唑啉基或喹唑啉基。

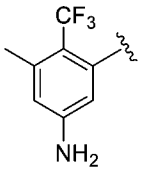
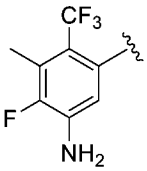
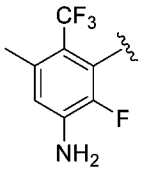
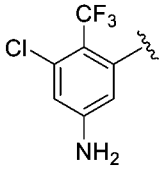
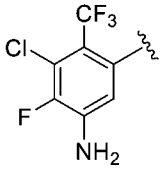
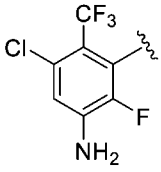
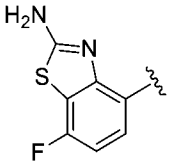
【0067】在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、或。

【0068】在一個實施方式中，環A係 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

【0069】在一個實施方式中，環A係 、、、

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

【0070】在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

【0071】在一個實施方式中，環A係  、  或  。在一個實施方式中，環A係  、  或  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

【0072】**方面3**：

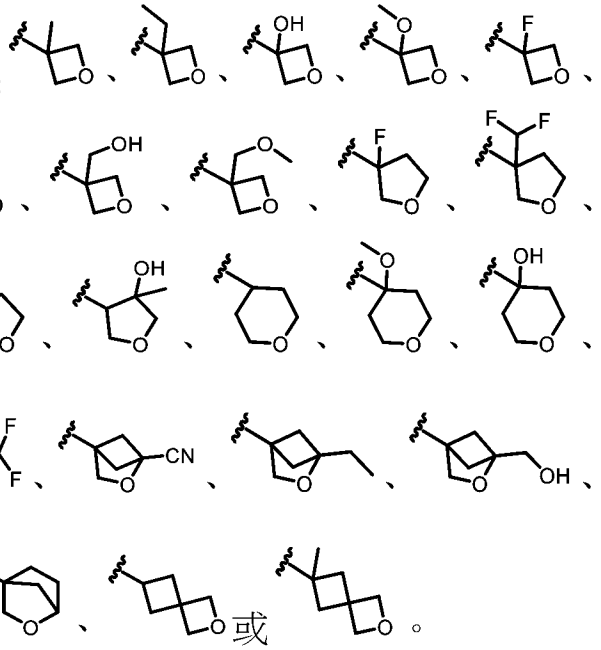
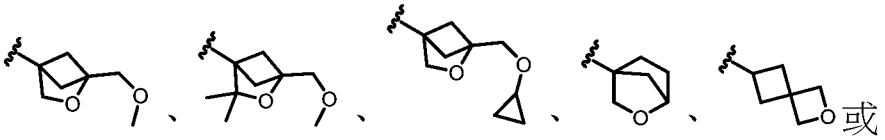
【0073】在一個實施方式中，環B係未取代的或取代的環烷基或未取代的或取代的雜環基。在一個實施方式中，雜環基包含至少一個氧作為環成員。在一個實施方式中，雜環基包含至少一個氮作為環成員。

【0074】在一個實施方式中，環B係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、包含一個或兩個或三個氮原子作為環成員的3至9員

雜環。在一個實施方式中，環B係噁唑啶基、咪唑啶基、四氫噻唑基、吡唑啶基、味啉基、硫代味啉基、哌啶基、哌咁基、噁咁基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基、嗒咁基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、苯硫基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基、苯基、四氫吡啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、八氫吲哚咁基、八氫喹咁基、六氫-1H-吡咯咁基、四氫異喹啉基或四氫吡啶基；並且環B係視需要取代的。在一個實施方式中，環B係氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、二氫-2H-哌喃基、氧雜雙環[2.1.1]己基、氧雜雙環[2.2.1]庚基、氧雜螺[3.3]庚基、氧雜雙環[3.2.1]辛基、氧雜雙環[2.2.2]辛基、氧雜螺[3.5]壬基或氧雜螺[3.4]辛基；並且環B係視需要取代的。在一個實施方式中，環B視需要被鹵素、氰基、羥基、烷氧基或視需要被鹵素、氰基、羥基、烷氧基、雜環基、環烷基或環烷基氧基取代的烷基取代。

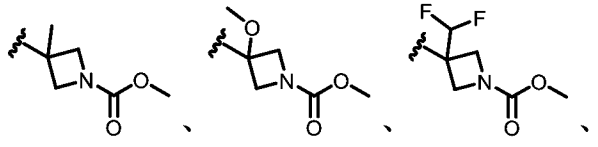
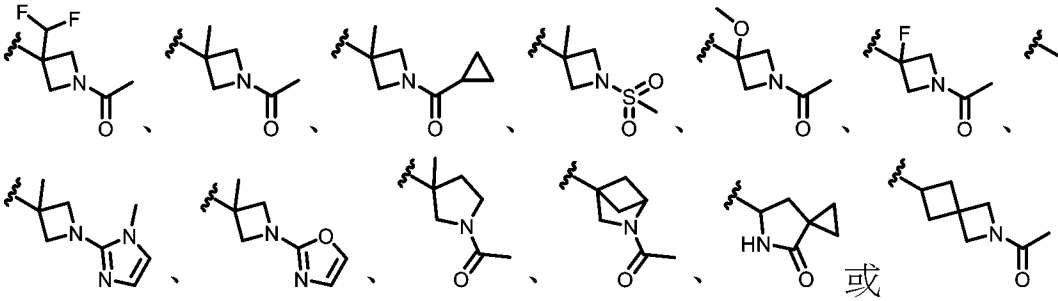
【0075】在一個實施方式中，環B係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、包含一個或兩個或三個氮原子作為環成員的3至9員雜環、噁唑啶基、咪唑啶基、四氫噻唑基、吡唑啶基、味啉基、硫代味啉基、哌啶基、哌咁基、噁唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基、嗒咁基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、苯硫基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基、苯基或視需要被一或多個取代基取代的四氫吡啶基。在一個實施方式中，取代基係甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基-C_{1-8}烷基-、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、噁唑啶基、咪唑啶基、四氫噻唑基、吡唑啶基、味啉基、哌啶基、哌咁基、噁唑基、噁唑基、吡啶基、

嘧啶基、吡咁基、嗒咁基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、苯硫基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡咁基或側氧基；或者兩個取代基連同它們所附接的碳原子一起形成3至8員不飽和的或飽和的環，所述環包含0、1、2或3個獨立地選自氮、氧或硫的雜原子。

【0076】在一個實施方式中，環B係  或  。

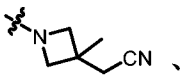
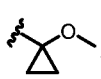
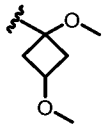
【0077】在一個實施方式中，環B係氮雜環丁醯基、吡啶基、異噁唑基、噁唑基、二氫-2H-哌喃基、四氫-2H-哌喃基、吡咯啶酮基、氮雜螺[3.3]庚基、氮雜雙環[2.1.1]己基、吡咯啶基、1H-吡唑基；並且環B係視需要取代的。

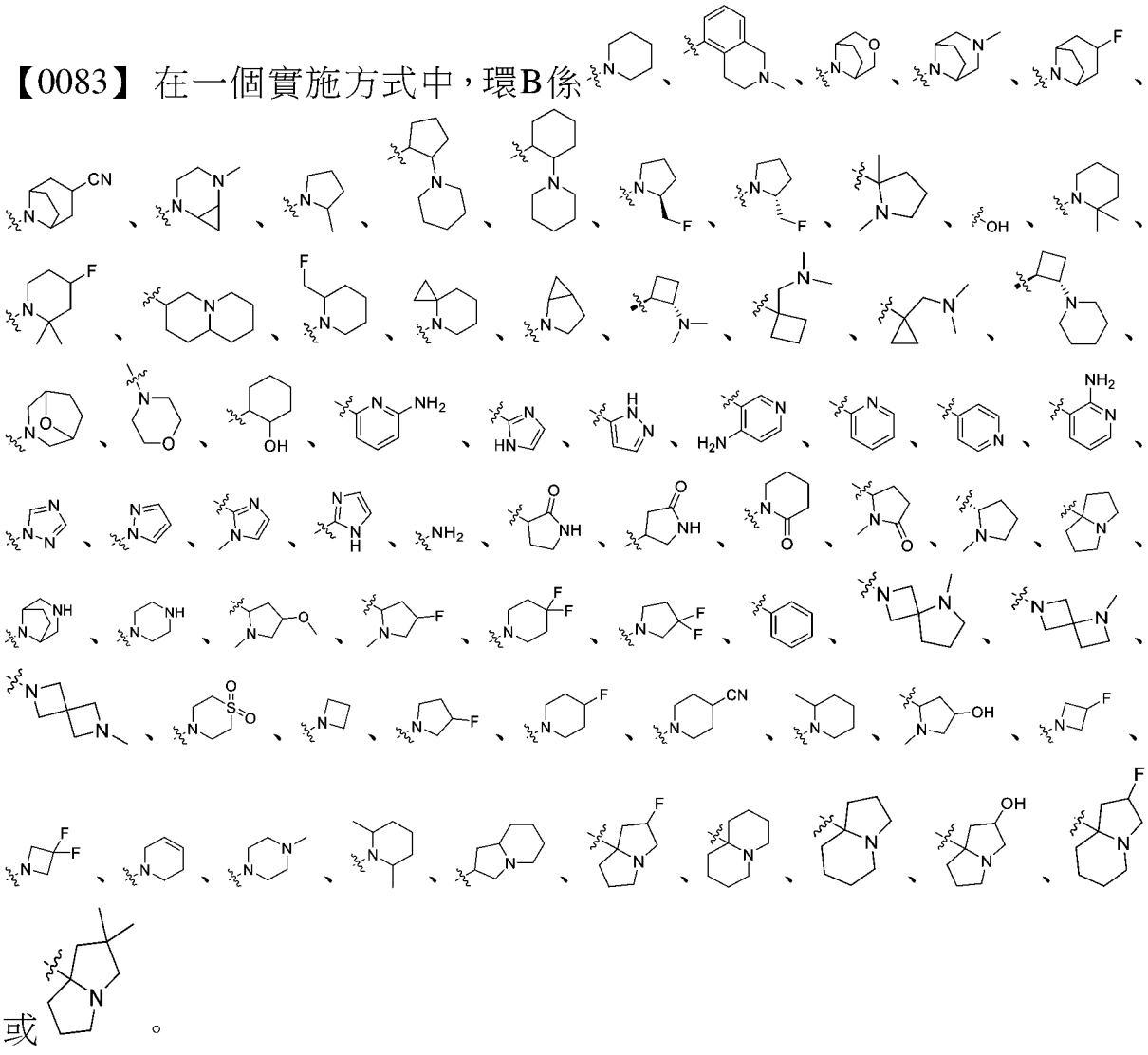
【0078】在一個實施方式中，環B視需要被鹵素、氰基、羥基、烷氧基或視需要被鹵素、氰基、羥基或烷氧基取代的烷基取代。

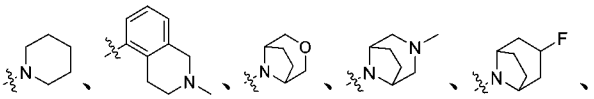
【0079】在一個實施方式中，環B係  或  。

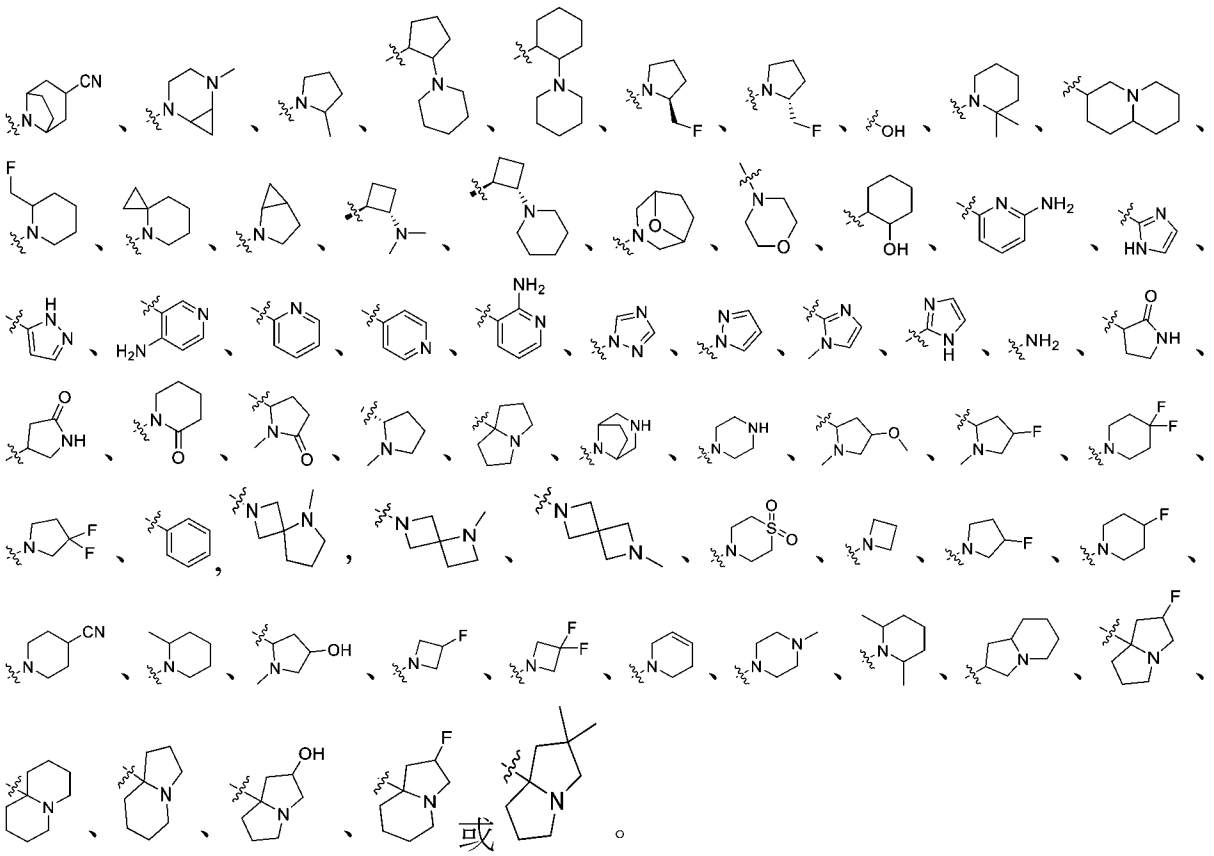
【0080】在一個實施方式中，環B係氮雜環丁醯基、吡啶基、異噁唑基、噁唑基、二氫-2H-哌嗪基、四氫-2H-哌嗪基、吡咯啶酮基、氮雜螺[3.3]庚基、氮雜雙環[2.1.1]己基、吡咯啶基、1H-吡唑基；並且環B係視需要取代的。

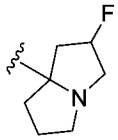
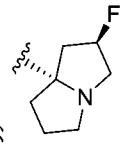
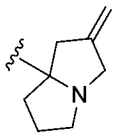
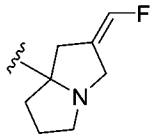
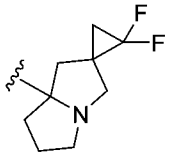
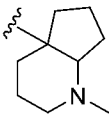
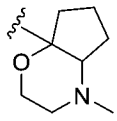
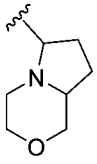
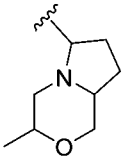
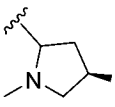
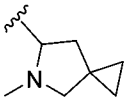
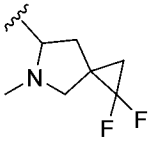
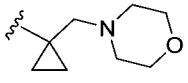
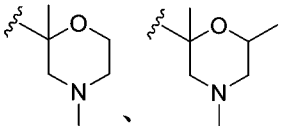
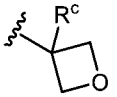
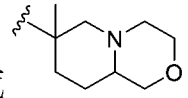
【0081】在一個實施方式中，環B係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或氮雜環丁醯基；並且環B係視需要取代的。

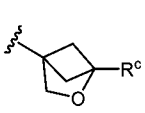
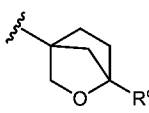
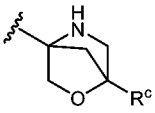
【0082】在一個實施方式中，環B係  、  或  。

【0083】在一個實施方式中，環B係  或。

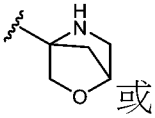
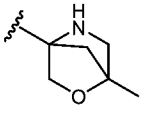
【0084】在一個實施方式中，環B係  、



【0085】在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係。在一個實施方式中，環B係。在一個實施方式中，環B係。在一個實施方式中，環B係。在一個實施方式中，環B係

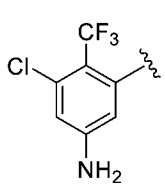
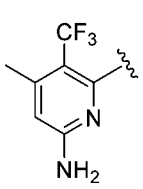
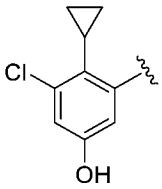
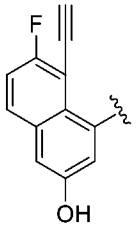
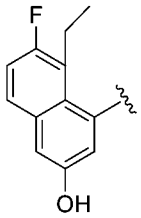
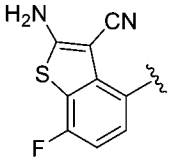
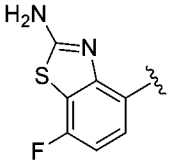
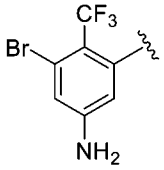
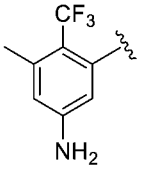
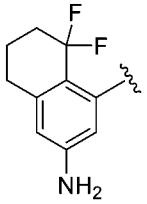
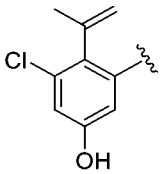
 、  或 

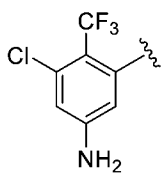
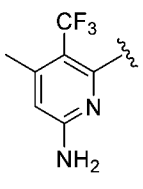
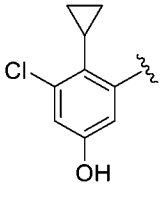
其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

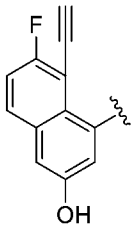
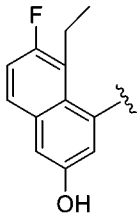
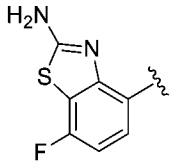
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一個實施方式中，環B係  或  。

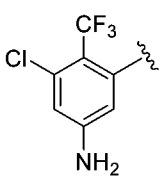
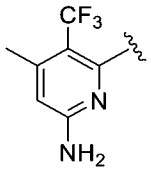
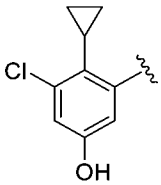
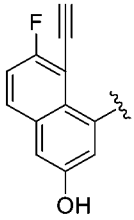
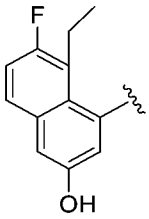
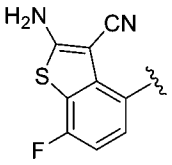
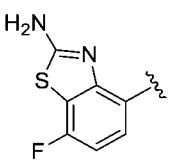
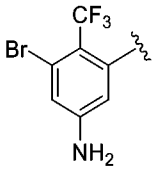
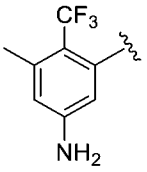
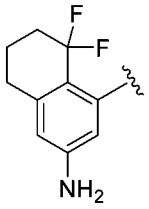
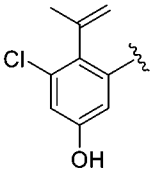
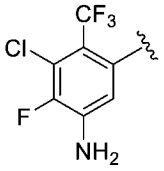
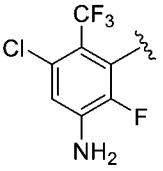
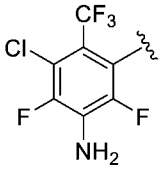
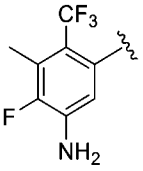
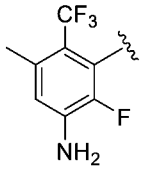
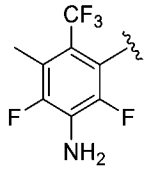
【0086】方面4：

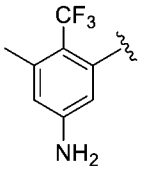
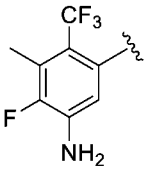
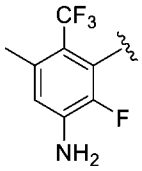
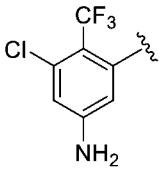
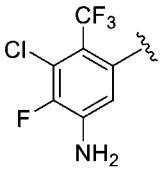
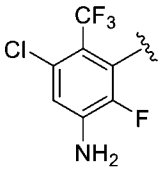
【0087】在一個實施方式中，環A係取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的萘基、取代的或未取代的苯并[b]苯硫基或取代的或未取代的苯并[d]噻唑基。

【0088】在一個實施方式中，環A係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

【0089】在一個實施方式中，環A係  、  、  、

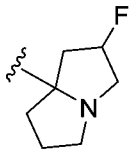
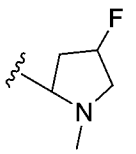
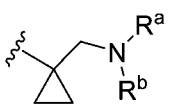
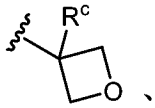
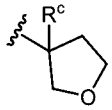
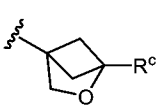
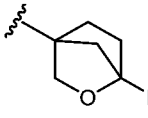

、 
、 
或 
。

【0090】在一個實施方式中，環A係 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 

或 
。

【0091】在一個實施方式中，環A係 
、 
或 
。在一個實施方式中，環A係 
、 
或 
。

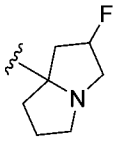
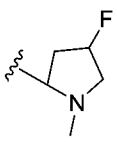
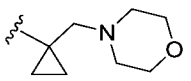
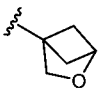
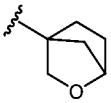
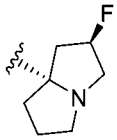
【0092】**方面5**：

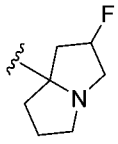
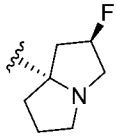
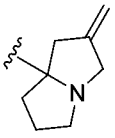
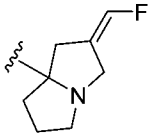
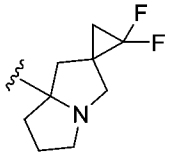
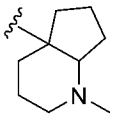
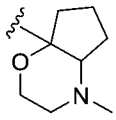
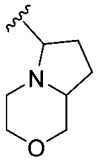
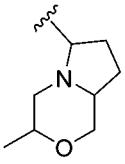
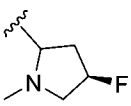
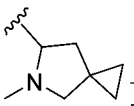
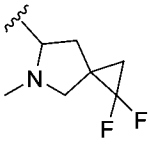
【0093】在一個實施方式中，環B係取代的或未取代的六氫-1H-吡咯啉基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的胺基甲基環丙基、取代的或未取代的氧雜環丁烷基、取代的或未取代的四氫呋喃基、取代的或未取代的氧雜雙環[2.1.1]己烷基、取代的或未取代的氧雜雙環[2.2.1]庚烷基。

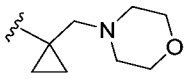
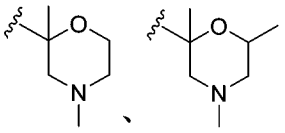
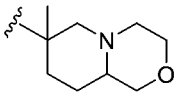
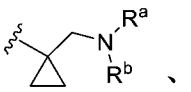
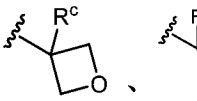
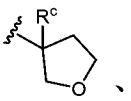
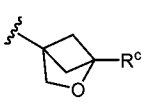
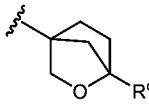
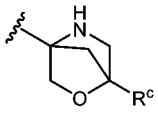
【0094】在一個實施方式中，環B係  、  、  、  、  、  或  ，

其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

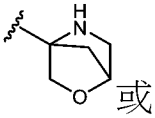
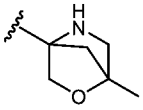
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

【0095】在一個實施方式中，環B係  、  、  、  、  、  或  。在一個實施方式中，環B係  。

【0096】在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施

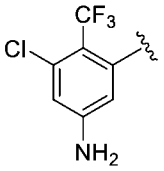
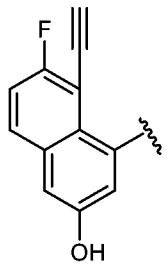
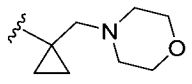
方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  、  。在一個實施方式中，環B係  、  、  、  、  或 

其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

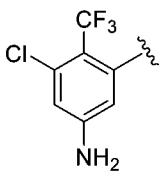
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一個實施方式中，環B係  或  。

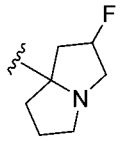
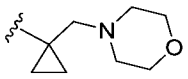
【0097】**方面6**：在一個實施方式中，t係0。

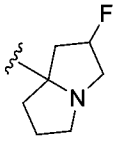
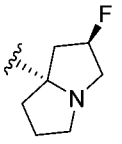
【0098】第2.1組：在一個實施方式中，X係N。

【0099】在一個實施方式中，環A係  或  ；並且環B係  或  。

【0100】在一個實施方式中，R^1係甲基或Cl。在一個實施方式中，R^2係-CF_3。在一個實施方式中，R^7係-NH_2。

【0101】第2.1.1組：在一個實施方式中，環A係  。

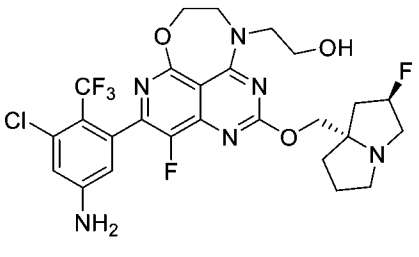
【0102】在一個實施方式中，環B係  或  。

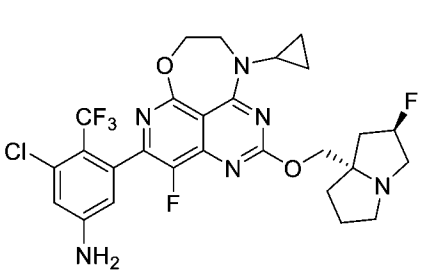
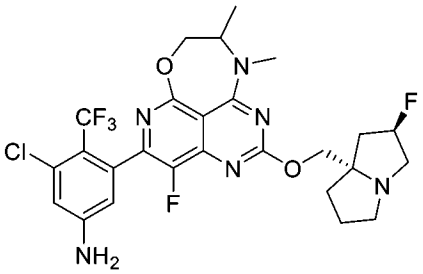
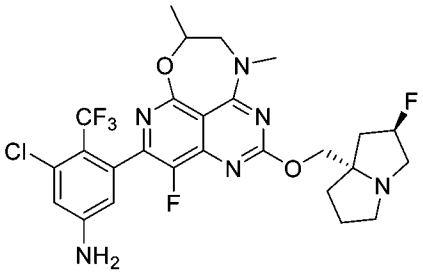
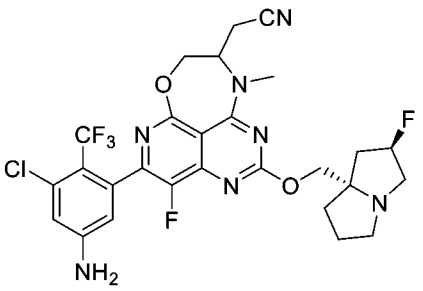
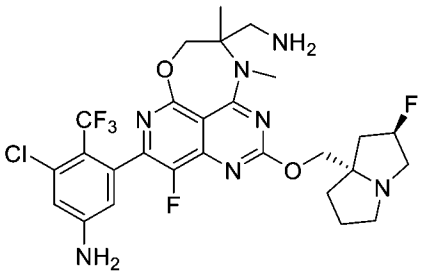
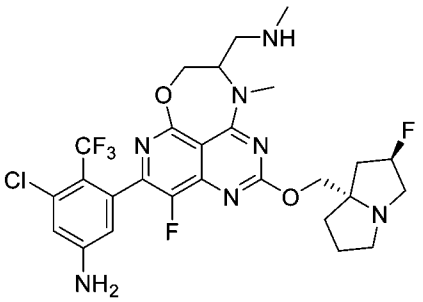
【0103】第2.1.1.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

【0104】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【0105】在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、環丙基或環丁基，視需要被CN或OH取代。在一個實施方式中，R^6係甲基。在一個實施方式中，R^6係2-羥乙基。在一個實施方式中，R^6係環丙基。

【0106】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、未取代的或取代的甲基、或未取代的或取代的乙基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、甲基或乙基，視需要被OH、CN、胺基或甲基胺基取代。

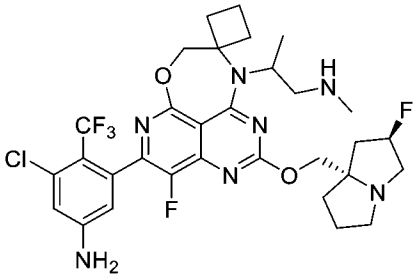
【0107】在一個實施方式中，化合物係  、


、

、

、

、

或

。

【0108】在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0109】在一個實施方式中，R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的C_{3-5}環烷基。在一個實施方式中，R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環丙基、或未取代的或取代的環丁基。

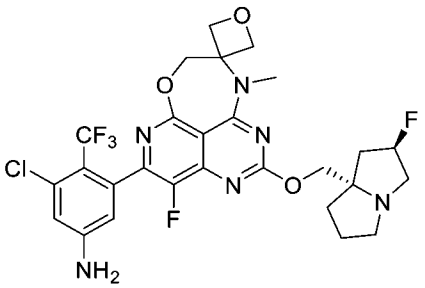
【0110】在一個實施方式中，化合物係


。

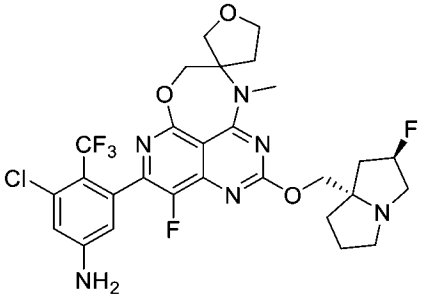
【0111】在一個實施方式中，R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的雜環基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基或二噁烷基。在一個實施方式中，雜環

基係氧雜環丁烷基或四氫呋喃基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基。在一個實施方式中，雜環基係四氫呋喃基。

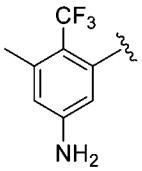
【0112】在一個實施方式中，化合物係

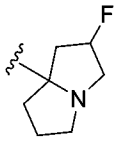
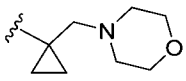


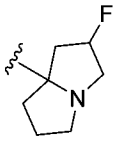
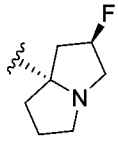
或

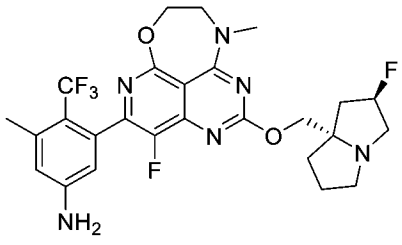


。

【0113】第2.1.2組：在一個實施方式中，環A係  。

【0114】在一個實施方式中，環B係  或  。

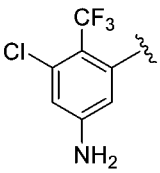
【0115】第2.1.2.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

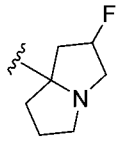
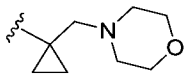


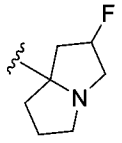
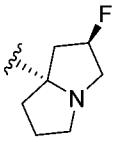
【0116】在一個實施方式中，化合物係 。

【0117】**方面7**：在一個實施方式中，t係1。

【0118】第3.1組：在一個實施方式中，X係N。

【0119】第3.1.1組：在一個實施方式中，環A係  。

【0120】在一個實施方式中，環B係  或  。

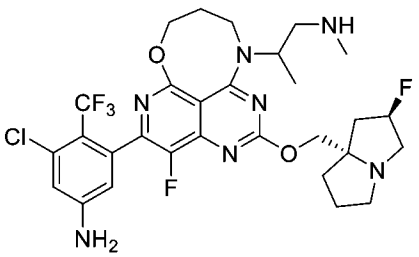
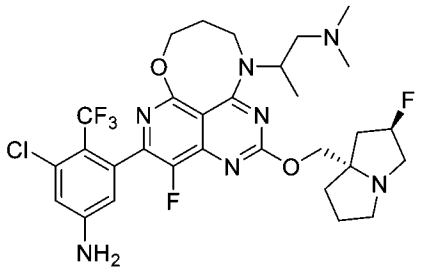
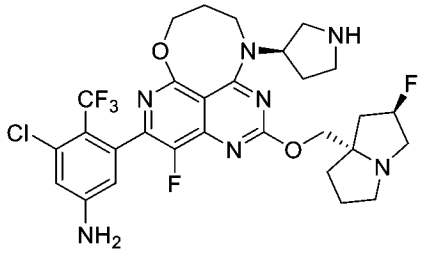
【0121】第3.1.1.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

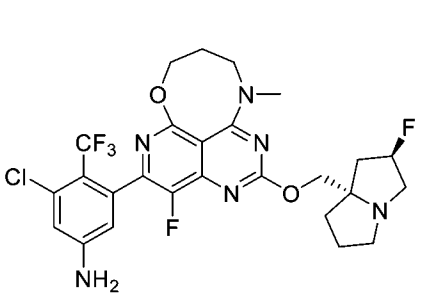
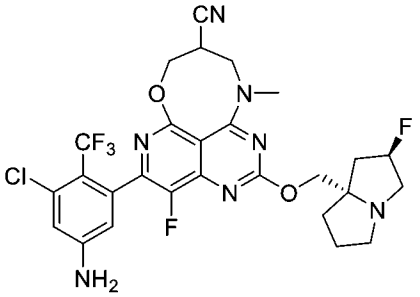
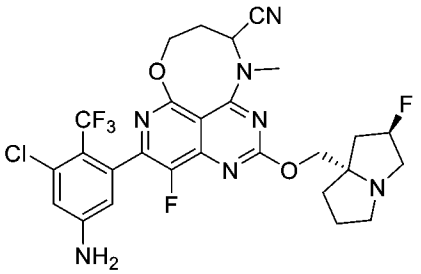
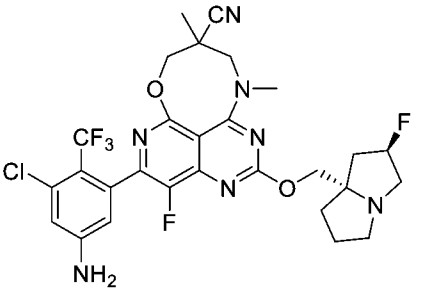
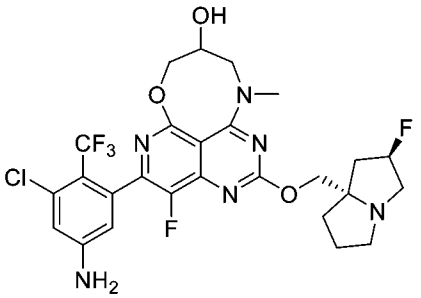
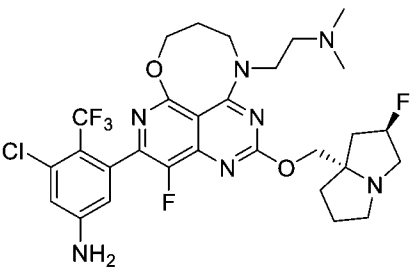
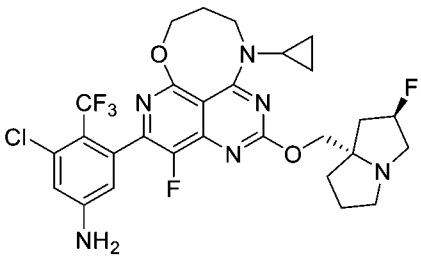
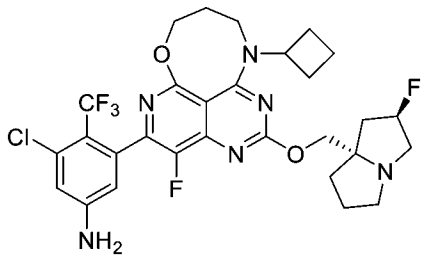
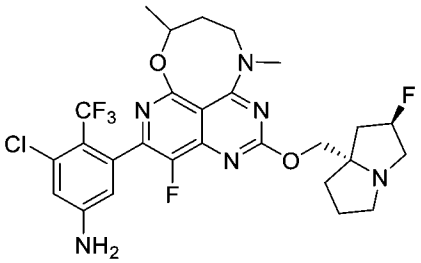
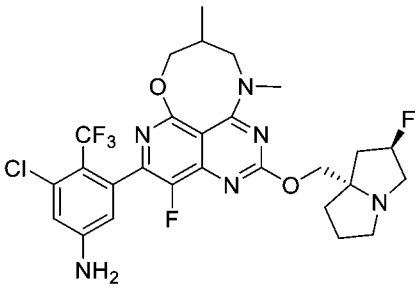
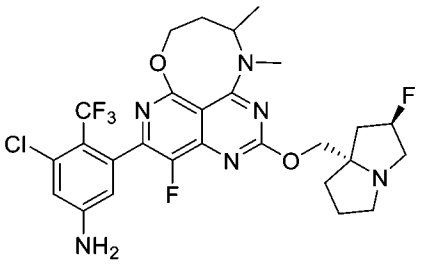
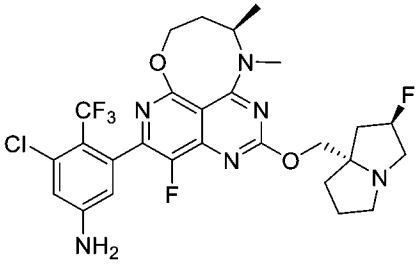
【0122】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。

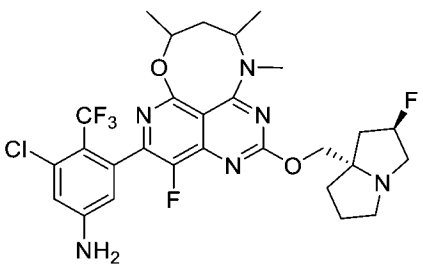
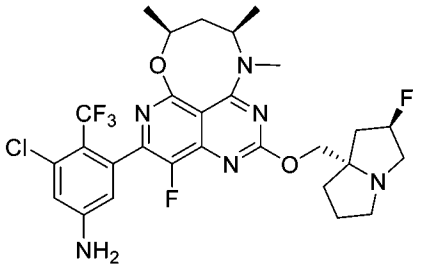
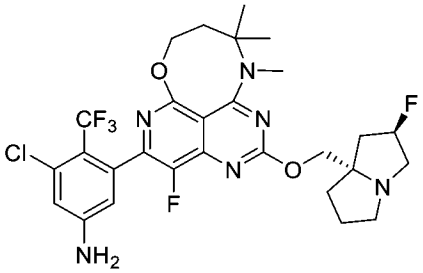
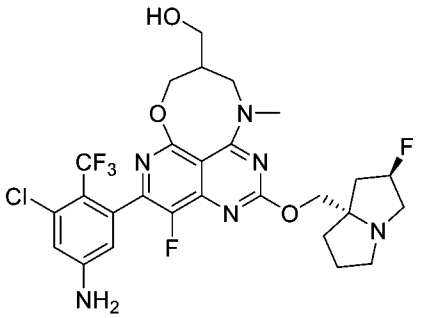
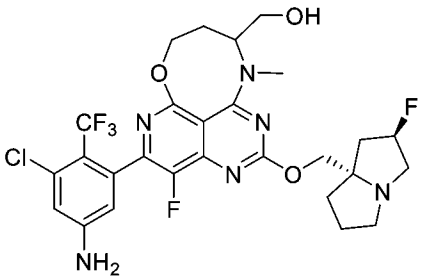
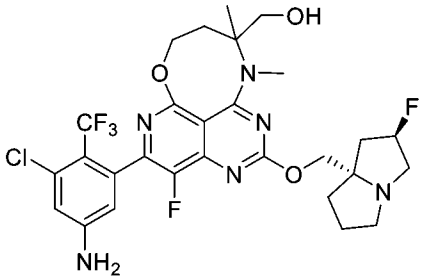
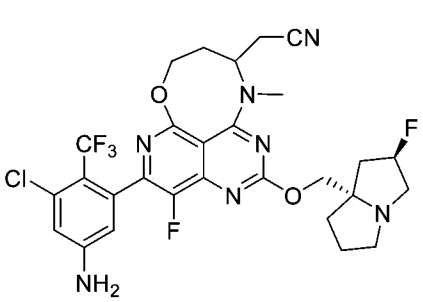
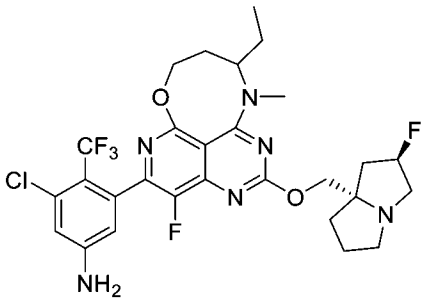
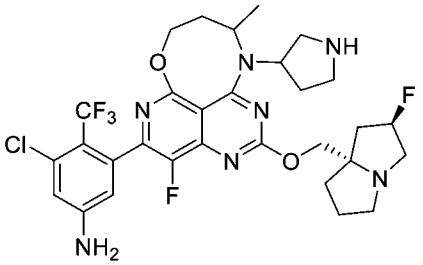
【0123】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的甲基、或未取代的或取代的乙基。

【0124】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【0125】在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、環丙基或環丁基，視需要被CN或OH取代。在一個實施方式中，R^6係甲基。在一個實施方式中，R^6係環丙基。在一個實施方式中，R^6係環丁基。在一個實施方式中，R^6係1-(甲基胺基)丙-2-基。

【0126】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

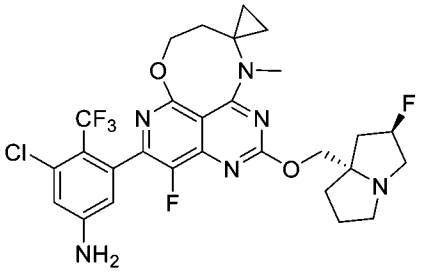
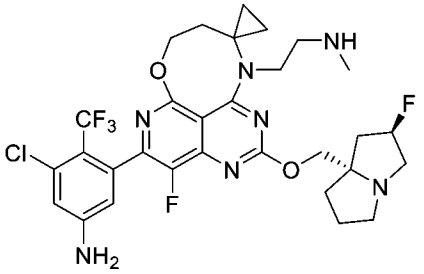
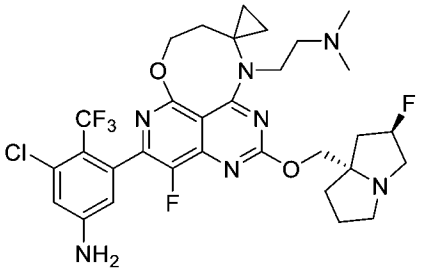
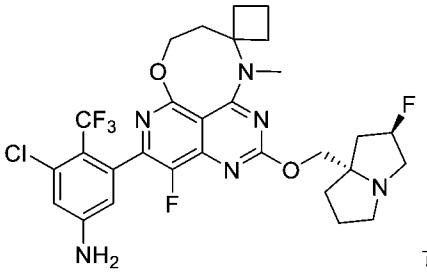
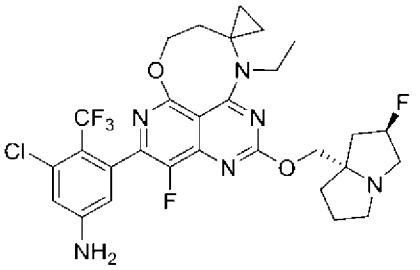

、

、

、

、

、

、

、

或

。

【0127】在一個實施方式中，R^6係甲基、2-(甲基胺基)-乙基或2-(二甲基胺基)-乙基。

【0128】在一個實施方式中，R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的C_{3-5}環烷基。在一個實施方式中，C_{3-5}環烷基係環丙基、環丁基或環戊基。在一個實施方式中，雜環基係環丙基或環丁

基。在一個實施方式中，雜環基係環丙基。在一個實施方式中，雜環基係環丁基。

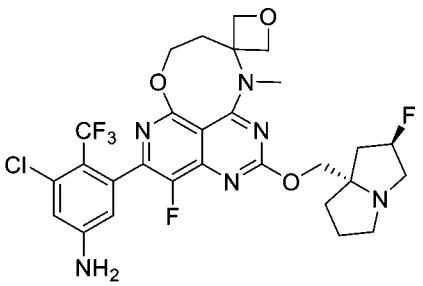
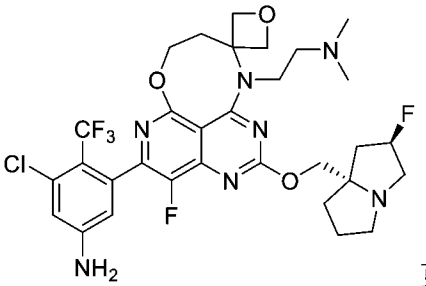
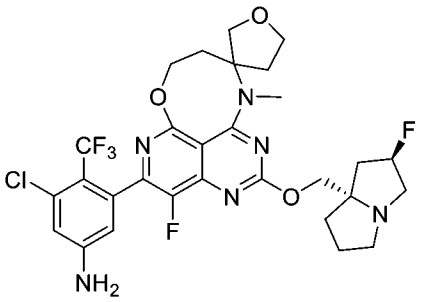
【0129】在一個實施方式中，化合物係


、

、

、

或

。

【0130】在一個實施方式中，R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的雜環基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基或二噁烷基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基或四氫呋喃基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基。在一個實施方式中，雜環基係四氫呋喃基。

【0131】在一個實施方式中，R^6係甲基、2-(甲基胺基)-乙基或2-(二甲基胺基)-乙基。

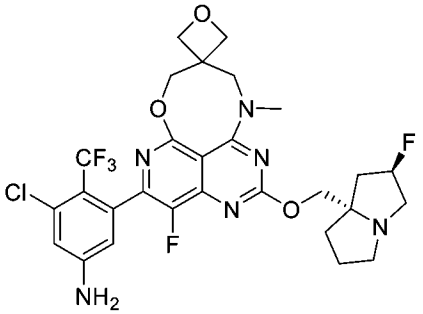
【0132】在一個實施方式中，化合物係

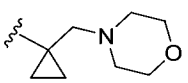

、

或

。

【0133】在一個實施方式中，R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的雜環基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基或二噁烷基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基或四氫呋喃基。在一個實施方式中，雜環基係四氫呋喃基。在一個實施方式中，雜環基係氧雜環丁烷基。

【0134】在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0135】在一個實施方式中，化合物係


。

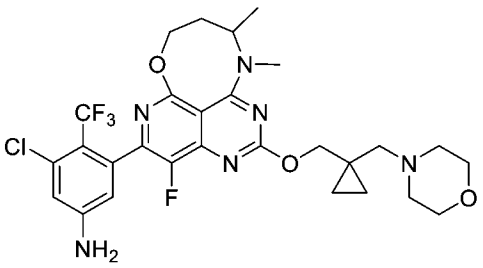
【0136】第3.1.1.3組：在一個實施方式中，環B係  。

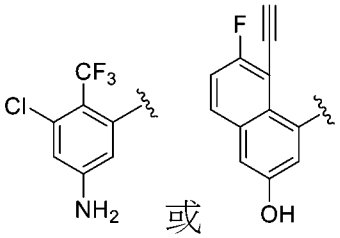
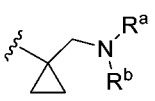
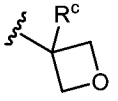
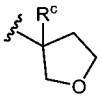
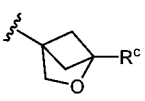
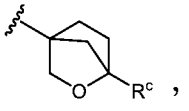
【0137】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的$C_{1\text{-}5}$烷基、未取代的或取代的$C_{3\text{-}5}$環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【0138】在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、環丙基或環丁基，視需要被CN或OH取代。在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0139】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。

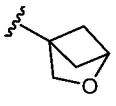
【0140】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的甲基、或未取代的或取代的乙基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或甲基。

【0141】在一個實施方式中，化合物係  。

【0142】在一個實施方式中，環A係  或 ；並且環B係  、  、  、  、或  ，

其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

【0143】第3.1.1.6組：在一個實施方式中，環B係  。

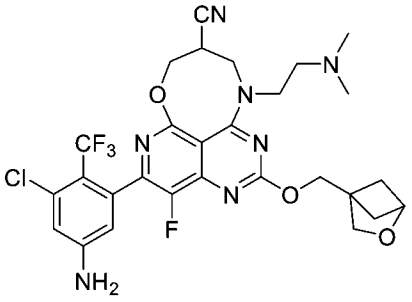
【0144】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}

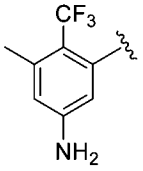
烷基。

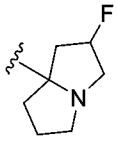
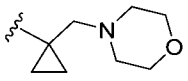
【0145】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的甲基、或未取代的或取代的乙基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或CN。

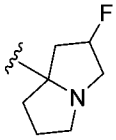
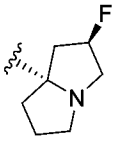
【0146】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【0147】在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、環丙基或環丁基，視需要被CN或OH取代。在一個實施方式中，R^6係2-(二甲基胺基)乙基或1-(甲基胺基)丙-2-基。

【0148】在一個實施方式中，化合物係  。

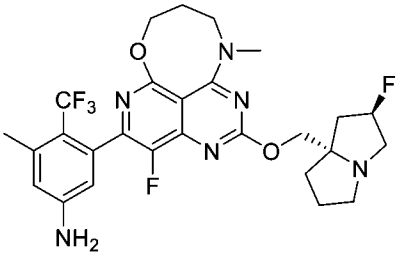
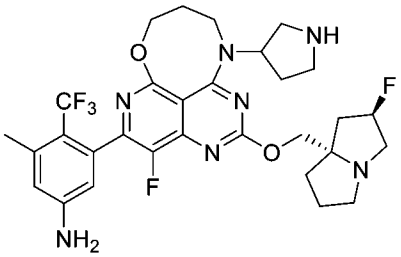
【0149】第3.1.2組：在一個實施方式中，環A係  。

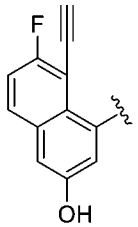
【0150】在一個實施方式中，環B係  或  。

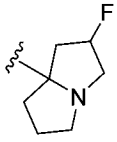
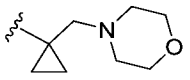
【0151】第3.1.2.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

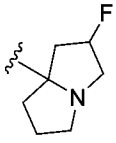
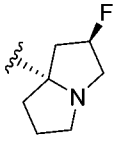
【0152】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【0153】在一個實施方式中，R^6係甲基或吡咯啶基。在一個實施方式中，R^6係甲基。在一個實施方式中，R^6係吡咯啶基。

【0154】在一個實施方式中，化合物係  或  。

【0155】第3.1.4組：在一個實施方式中，環A係  。

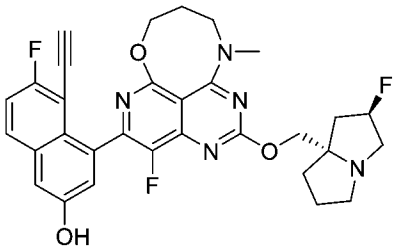
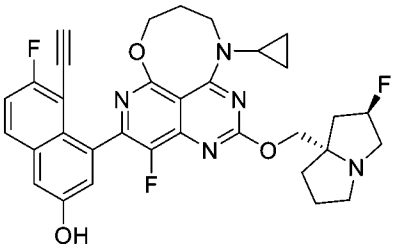
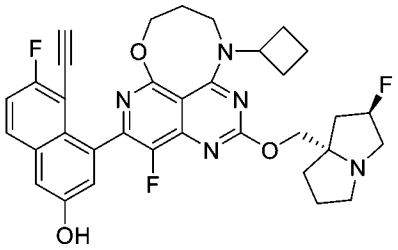
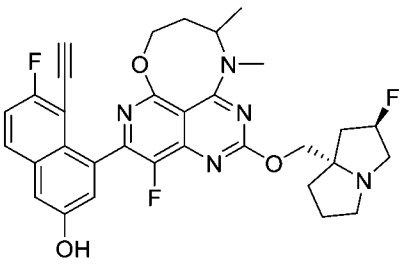
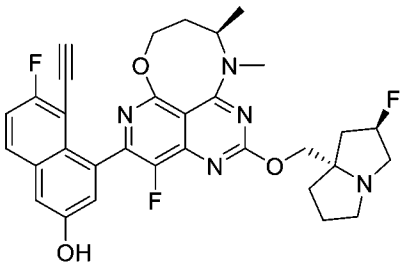
【0156】在一個實施方式中，環B係  或  。

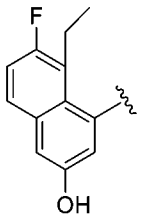
【0157】第3.1.4.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

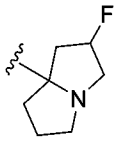
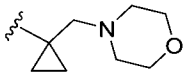
【0158】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的$C_{1\text{-}5}$烷基、未取代的或取代的$C_{3\text{-}5}$環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。在一個實施方式中，R^6係環丙基。在一個實施方式中，R^6係環丁基。

【0159】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立

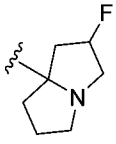
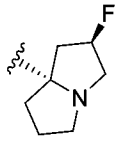
地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或甲基。

【0160】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、  或  。

【0161】第3.1.5組：在一個實施方式中，環A係  。

【0162】在一個實施方式中，環B係  或  。

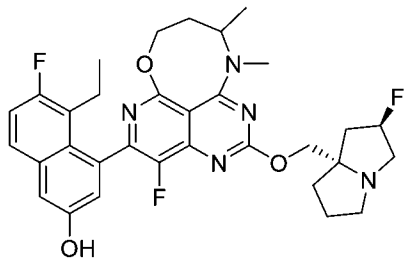
【0163】

【0164】第3.1.5.1組：在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

【0165】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立

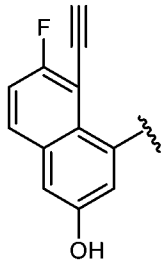
地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或甲基。

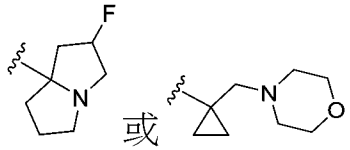
【0166】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0167】在一個實施方式中，化合物係  。

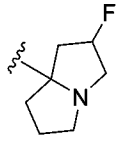
【0168】第3.2組：在一個實施方式中，X係C-H、C-F、C-Cl或C-CF_3。

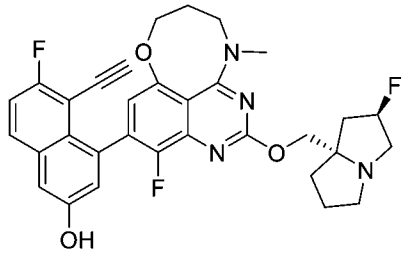
【0169】第3.2.4組：在一個實施方式中，X係C-H。

【0170】在一個實施方式中，環A係  。

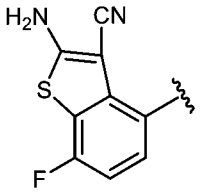
【0171】在一個實施方式中，環B係  。

【0172】第3.2.4.1組：在一個實施方式中，R^6係甲基。

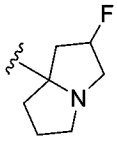
【0173】在一個實施方式中，環B係  。

【0174】在一個實施方式中，化合物係  。

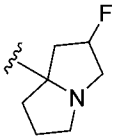
【0175】第3.2.6.1組：在一個實施方式中，X係C-H。



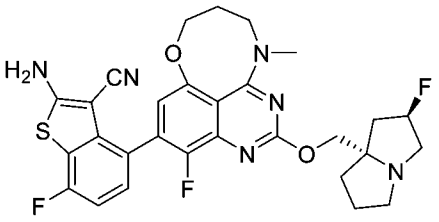
【0176】在一個實施方式中，環A係 。



【0177】在一個實施方式中，環B係 或 。

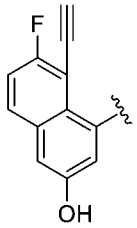


【0178】在一個實施方式中，環B係 。在一個實施方式中，R^6係甲基。

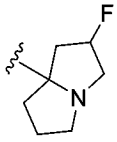


【0179】在一個實施方式中，化合物係 。

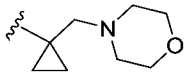
【0180】第3.3.4組：在一個實施方式中，X係C-F。



【0181】在一個實施方式中，環A係 。

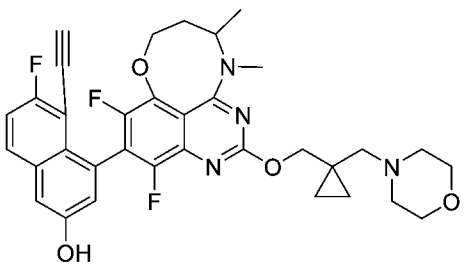


【0182】在一個實施方式中，環B係 或 。

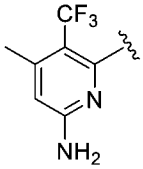
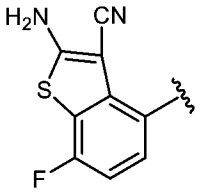


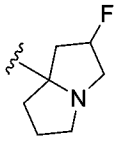
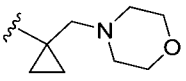
【0183】在一個實施方式中，環B係 。

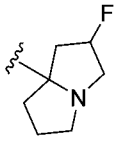
【0184】在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。在一個實施方式中，R^6係甲基。



【0185】在一個實施方式中，化合物係 。

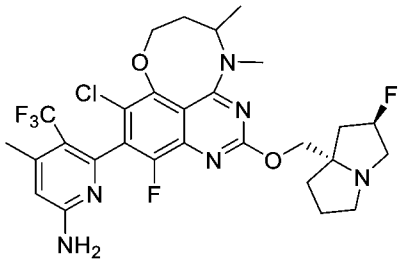
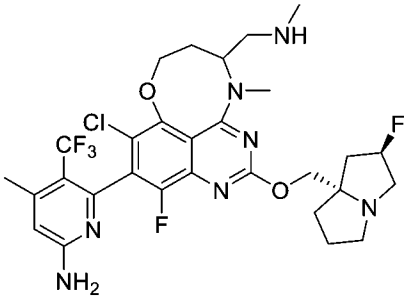
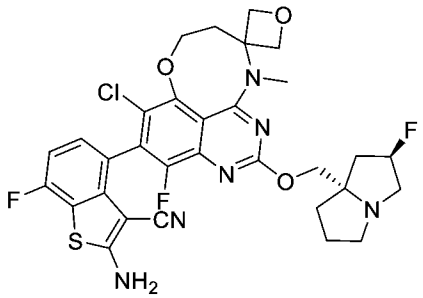
【0186】第3.4.2.1組：在一個實施方式中，X係C-Cl。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

【0187】在一個實施方式中，環B係  或  。

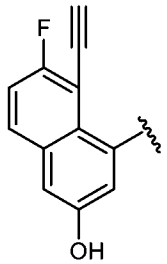
【0188】在一個實施方式中，環B係  。

【0189】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基胺基甲基。

【0190】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

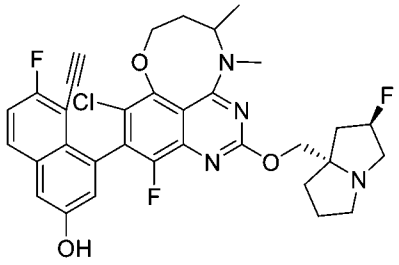
【0191】在一個實施方式中，化合物係  、  或  。

【0192】第3.4.4.1組：在一個實施方式中，X係C-Cl。

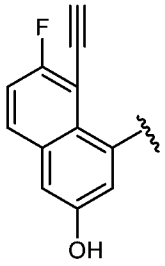
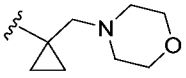


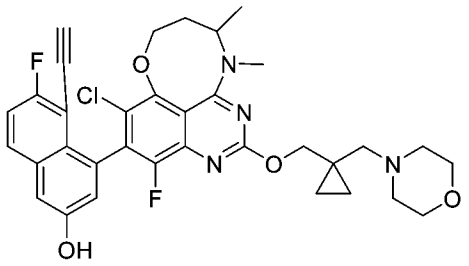
【0193】在一個實施方式中，環A係 。

【0194】在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。在一個實施方式中，R^{6}係甲基。



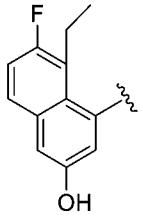
【0195】在一個實施方式中，化合物係 。

【0196】第3.4.4.3組：在一個實施方式中，X係C-Cl。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。在一個實施方式中，R^{6}係甲基。

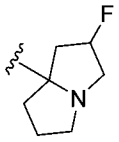
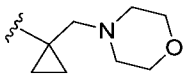


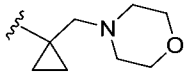
【0197】在一個實施方式中，化合物係 。

【0198】第3.4.5.3組：在一個實施方式中，X係C-Cl。



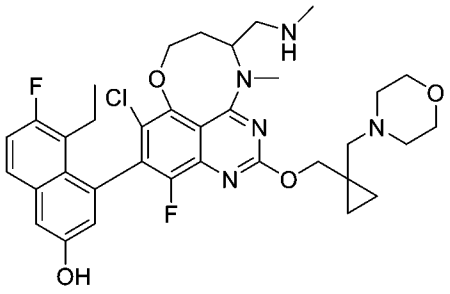
【0199】在一個實施方式中，環A係 。

【0200】在一個實施方式中，環B係  或  。

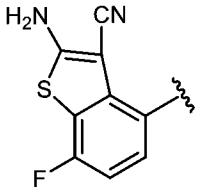
【0201】在一個實施方式中，環B係  。

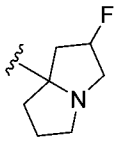
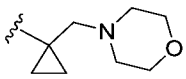
【0202】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基胺基甲基。

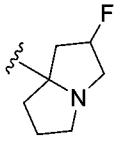
【0203】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0204】在一個實施方式中，化合物係  。

【0205】第3.4.6.1組：在一個實施方式中，X係C-Cl。

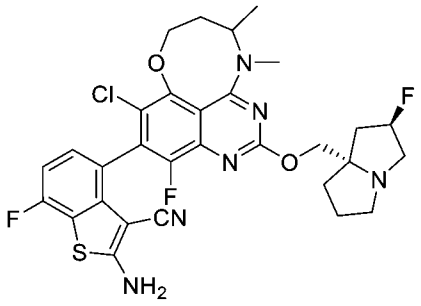
【0206】在一個實施方式中，環A係  。

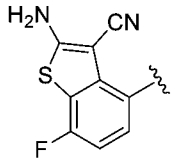
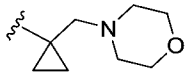
【0207】在一個實施方式中，環B係  或  。

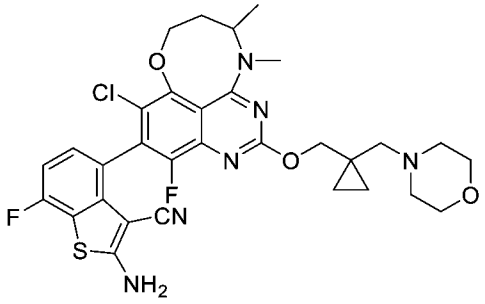
【0208】在一個實施方式中，環B係  。

【0209】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H或甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。

【0210】在一個實施方式中，R^{6}係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^{6}係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^{6}係甲基。

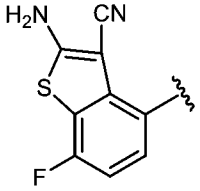
【0211】在一個實施方式中，化合物係  。

【0212】第3.4.6.3組：在一個實施方式中，X係C-Cl。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基。在一個實施方式中，R^{6}係甲基。

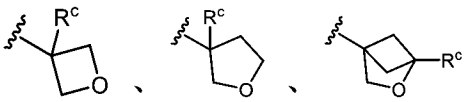
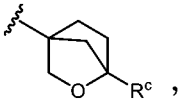


【0213】在一個實施方式中，化合物係 。

【0214】第3.4.6.6組：在一個實施方式中，X係C-Cl。

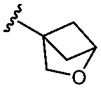


【0215】在一個實施方式中，環A係 。

【0216】在一個實施方式中，環B係  、、或  ，

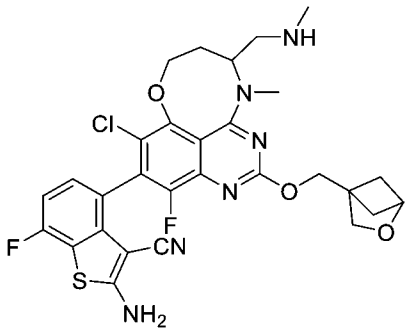
其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

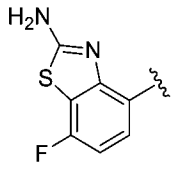
【0217】在一個實施方式中，環B係  。

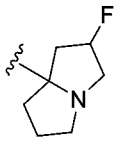
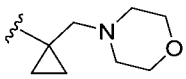
【0218】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基胺基甲基。

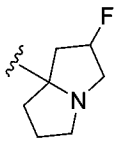
【0219】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

【0220】在一個實施方式中，化合物係  。

【0221】第3.4.7.1組：在一個實施方式中，X係C-Cl。

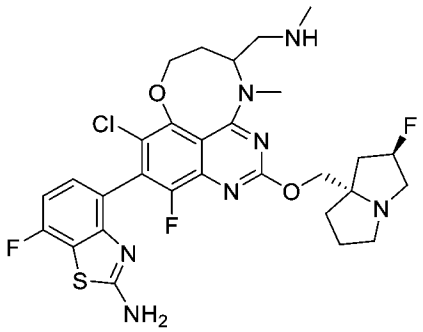
【0222】在一個實施方式中，環A係  。

【0223】在一個實施方式中，環B係  或  。

【0224】在一個實施方式中，環B係  。

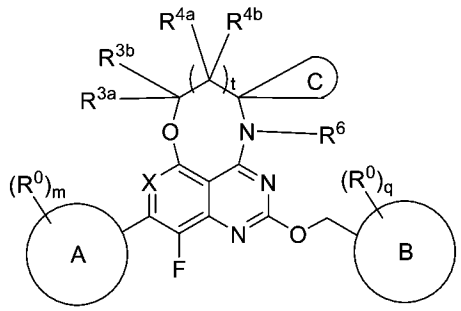
【0225】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{5a}係甲基胺基甲基。

【0226】在一個實施方式中，R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、環丙基或環丁基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

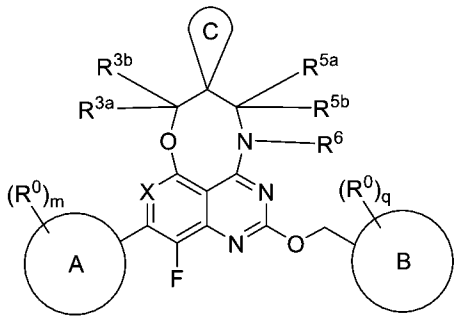
【0227】在一個實施方式中，化合物係  。

【0228】**方面8**：在一個實施方式中，化合物選自表4和表5。

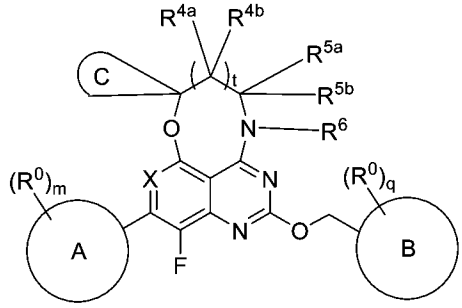
【0229】**方面9**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式之一：



(Ia)、



(Ib)、



(Ic)

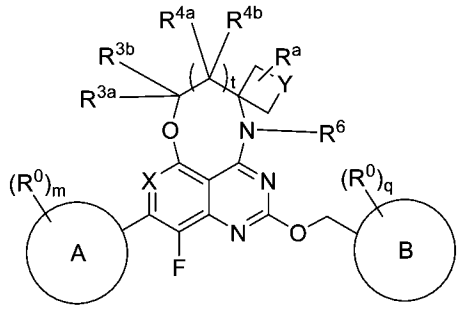
【0230】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0231】其中：

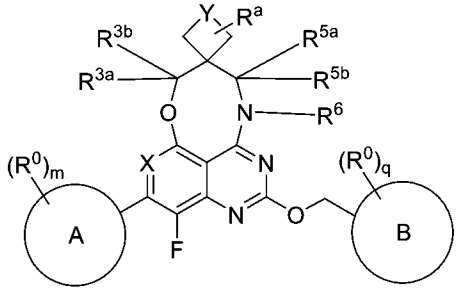
【0232】環C係未取代的或取代的C_{3-6}環烷基或未取代的或取代的3員至6員雜環基。

【0233】在一個實施方式中，環C有一個氧作為雜原子。

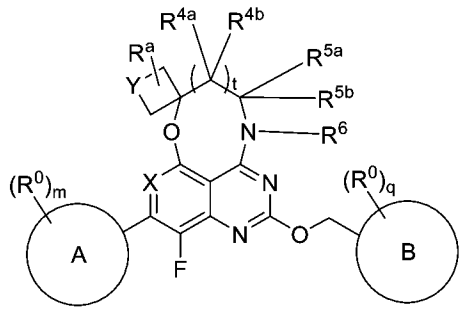
【0234】在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式之一：



(IIa)、



(IIb)、



(IIc)

【0235】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0236】其中：

【0237】Y係CH_2、O、NH、N-R^9、N-C(=O)-R^{10}、或O=S=O；

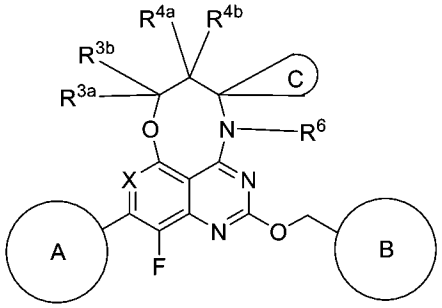
【0238】R^9係取代的或未取代的C_{1-4}烷基或未取代的或取代的C_{3-5}環烷基；

R^{10}係取代的或未取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基或未取代的或取代的3員至5員雜環基；並且

【0239】R^a係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

【0240】在一個實施方式中，Y係CH_2。在一個實施方式中，Y係O。在一個實施方式中，Y係NH。

【0241】**方面10**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



(Ia2)，

【0242】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構

物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0243】其中：

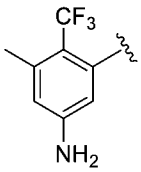
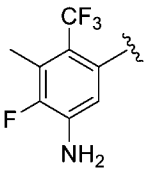
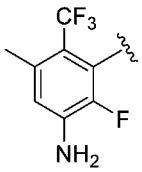
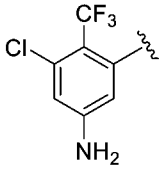
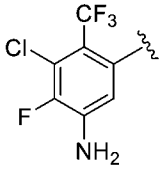
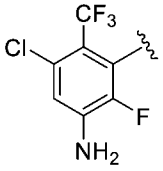
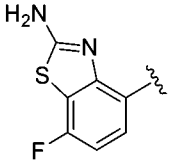
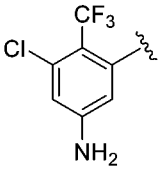
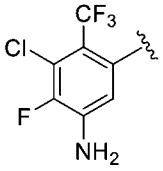
【0244】環C係未取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。

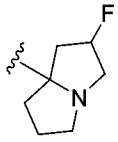
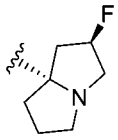
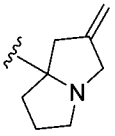
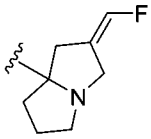
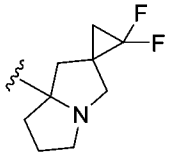
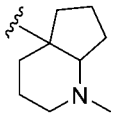
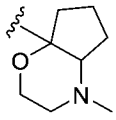
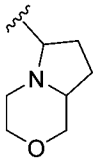
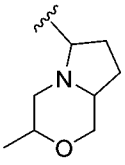
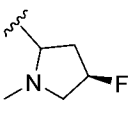
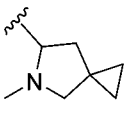
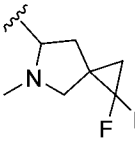
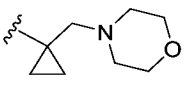
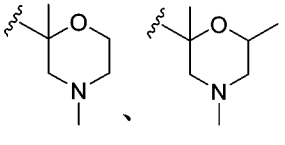
【0245】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}各自獨立地是H、OH、CN、鹵素、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、和R^{4b}各自獨立地是H、F、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、和R^{4b}各自獨立地是H、F、或未取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、和R^{4b}各自獨立地是H或F。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、和R^{4b}各自獨立地是H。

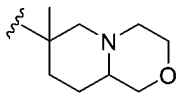
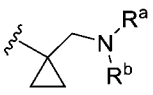
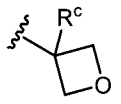
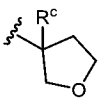
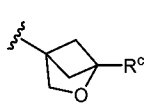
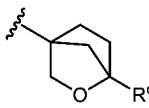
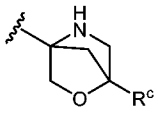
【0246】在一個實施方式中，環C係環丙基環、環丁基環、氧雜環丁烷環，視需要被OH、CN、鹵素、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基取代。在一個實施方式中，環C係環丙基環、環丁基環、氧雜環丁烷環，視需要被OH取代。在一個實施方式中，環C係環丙基環、環丁基環、氧雜環丁烷環，其各自視需要被一或多個F取代。在一個實施方式中，環C係環丙基環，視需要被一個或兩個F取代。在一個實施方式中，環C係未取代的環丙基環。在一個實施方式中，環C係未取代的環丁基環。

【0247】在一個實施方式中，R^6係H、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、2-二甲基胺基-乙基、或環丙基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

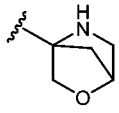
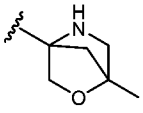
【0248】在一個實施方式中，X係N。在一個實施方式中，X係C-Cl。

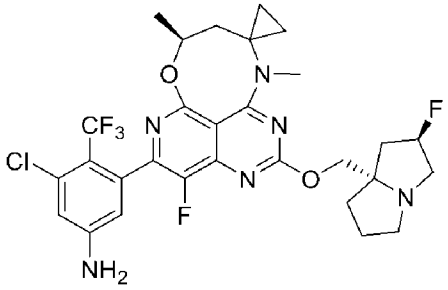
【0249】在一個實施方式中，環A係  、  或  。在一個實施方式中，環A係  、  或  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

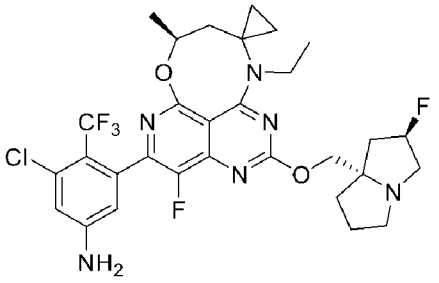
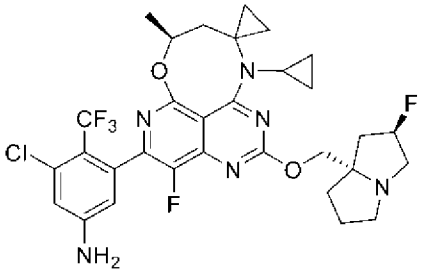
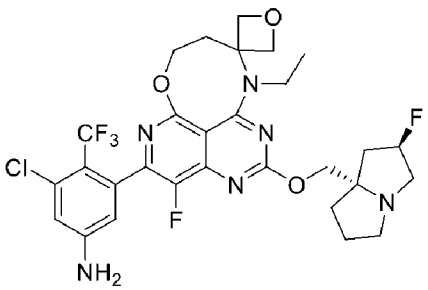
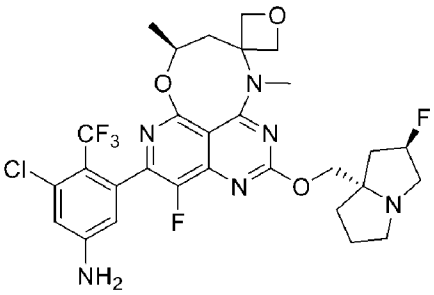
【0250】在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  、

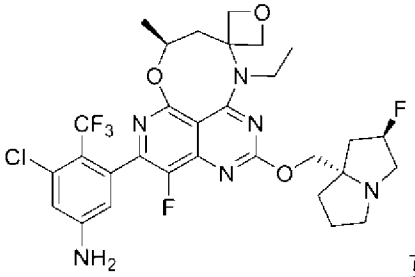
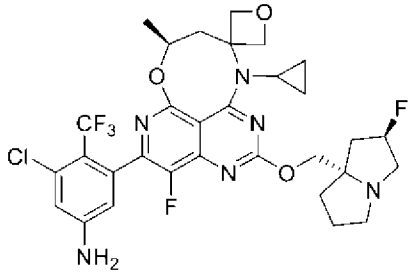
或  。在一個實施方式中，環B係  、  、  、  、  或 

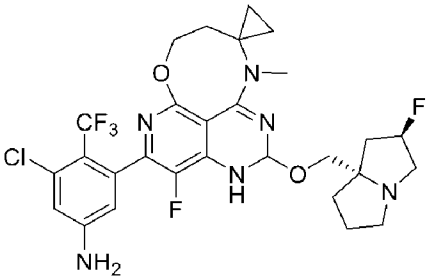
其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

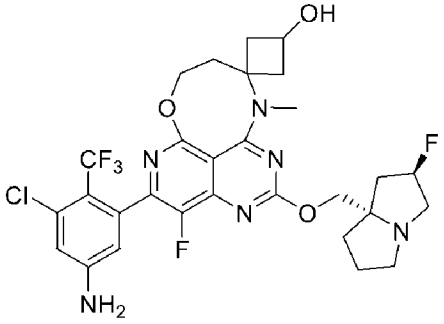
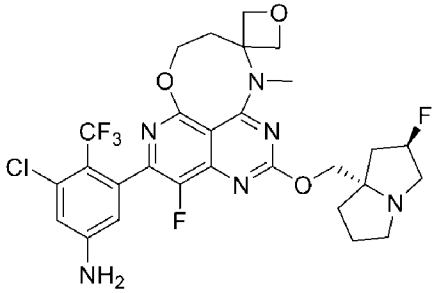
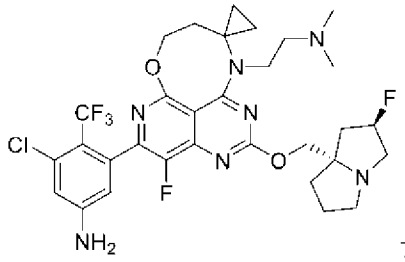
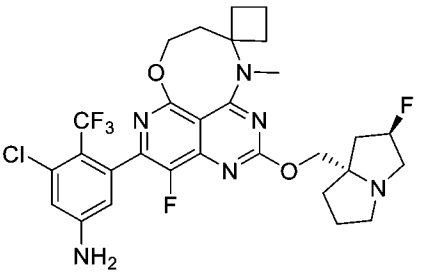
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一個實施方式中，環B係  或  。

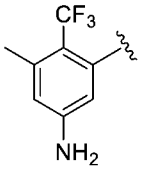
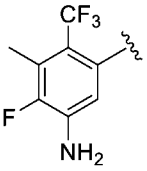
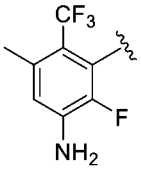
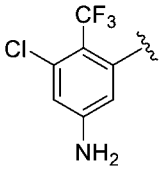
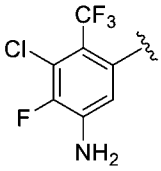
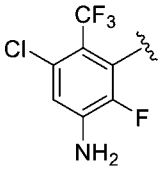


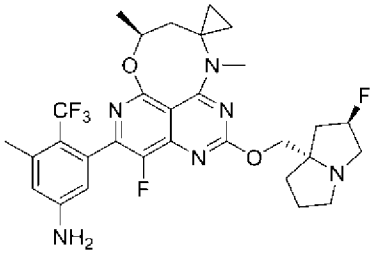
【0251】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、  、

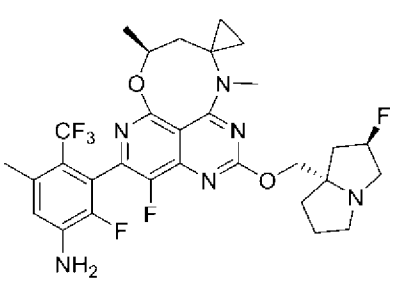
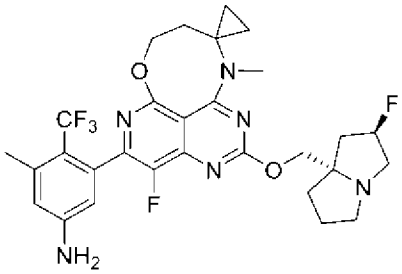
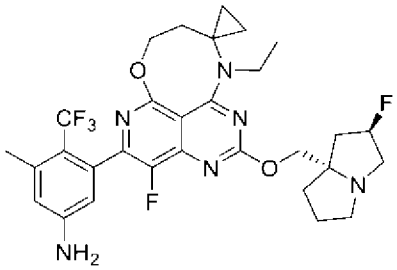
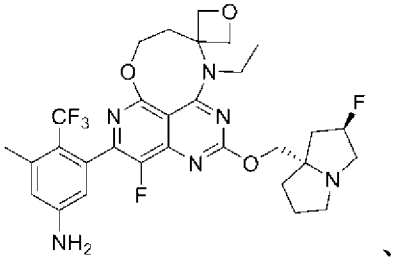
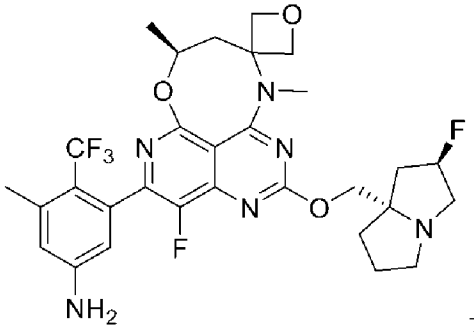
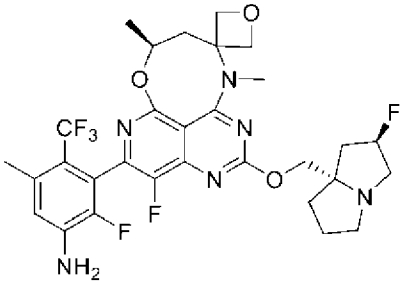

或

。

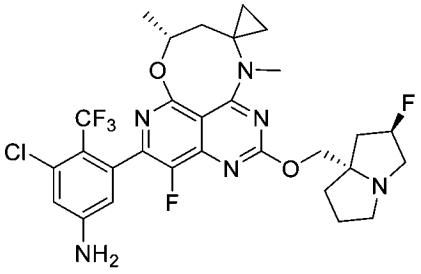


【0252】在一個實施方式中，化合物係

、

、

或

。

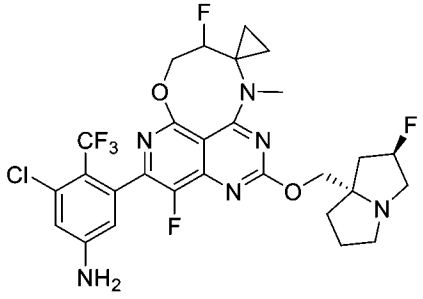
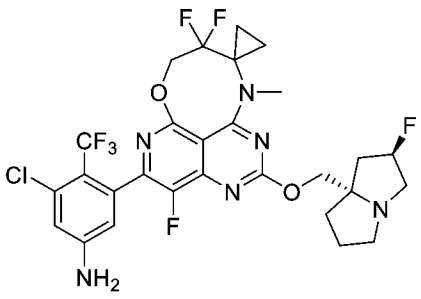
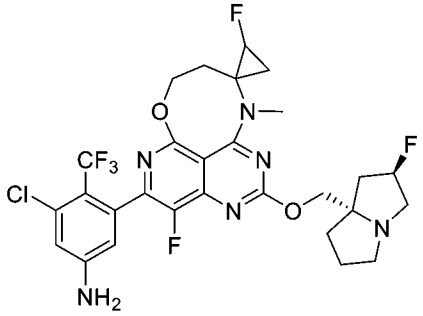
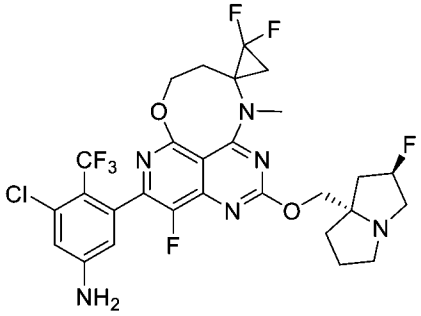
【0253】在一個實施方式中，環A係

、

或

。在一個實施方式中，環A係

、

或

。

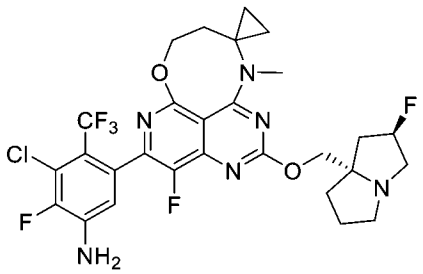
【0254】在一個實施方式中，化合物係

、

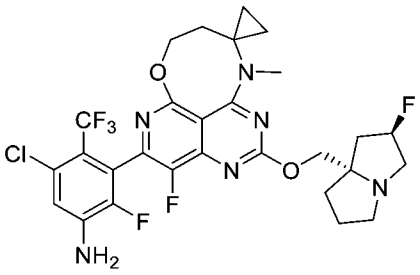
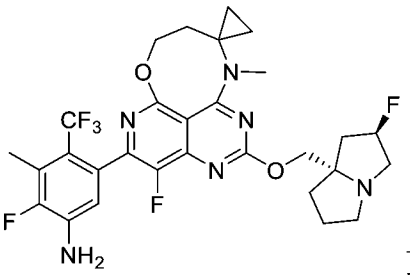
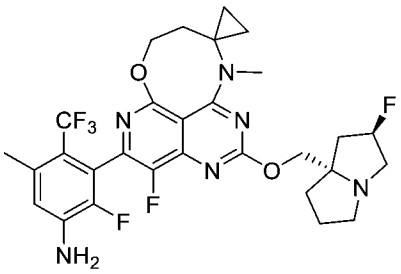

、

、

、

、


或
。

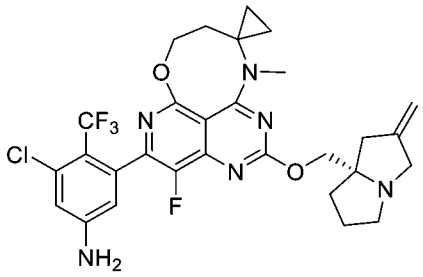

、

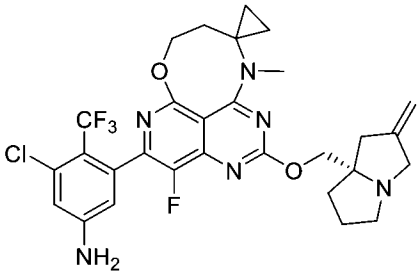
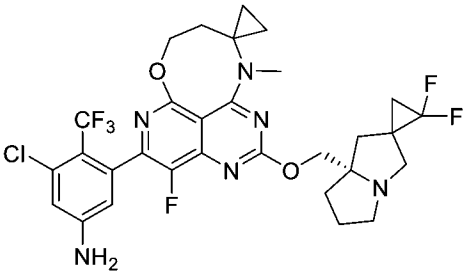
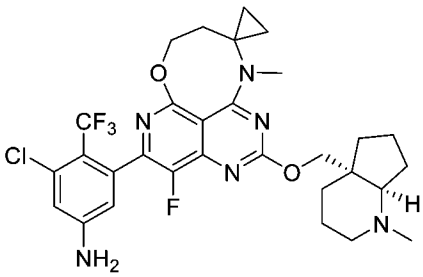
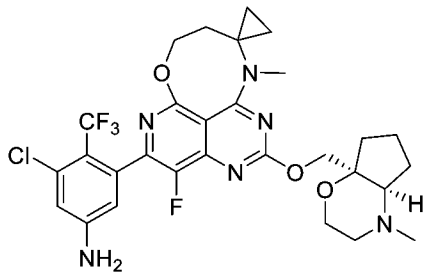
【0255】在一個實施方式中，化合物係

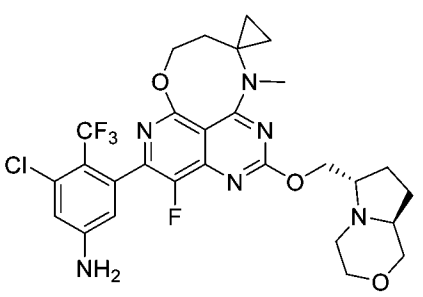
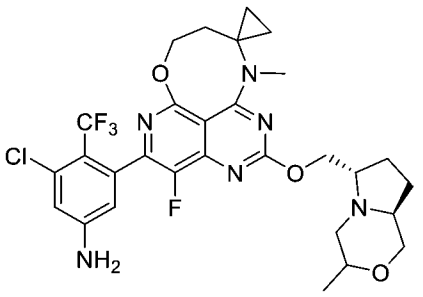
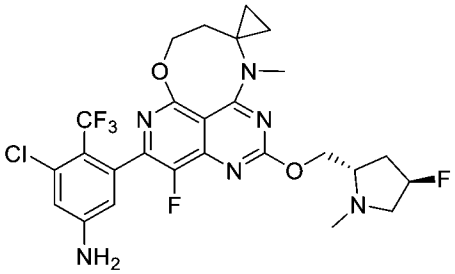
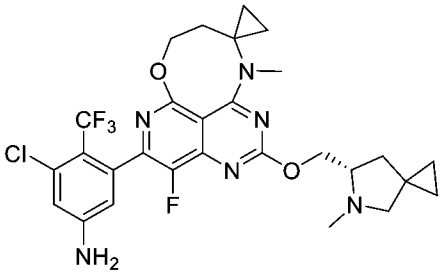
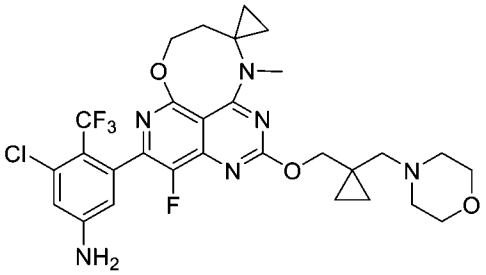

、

、


或
。



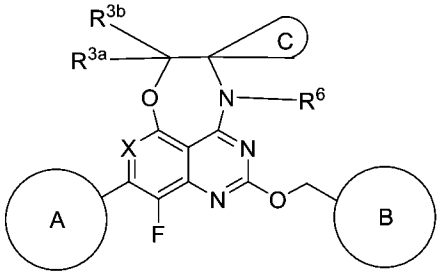
【0256】在一個實施方式中，化合物係  、  或  。



【0257】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、  、


、

、

、

或

。

【0258】**方面11**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



【0259】

【0260】(Ia3)，

【0261】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0262】其中：

【0263】環C係未取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。

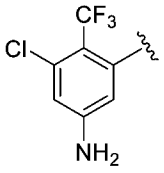
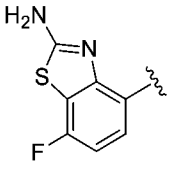
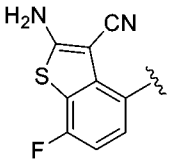
【0264】在一個實施方式中，R^{3a}和R^{3b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式

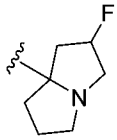
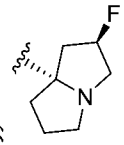
中，R^{3a}和R^{3b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}和R^{3b}各自獨立地是H、或未取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}和R^{3b}各自獨立地是H。

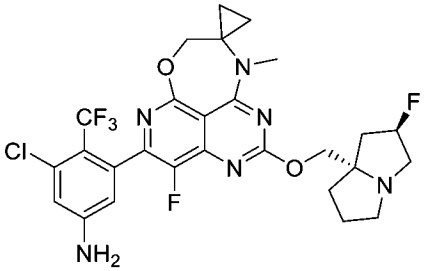
【0265】在一個實施方式中，環C係環丙基環、環丁基環、氧雜環丁烷環，視需要被OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基取代。在一個實施方式中，環C係環丙基環、環丁基環、氧雜環丁烷環，視需要被OH取代。

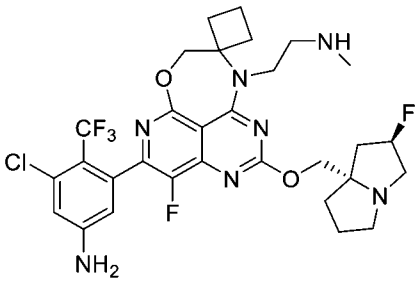
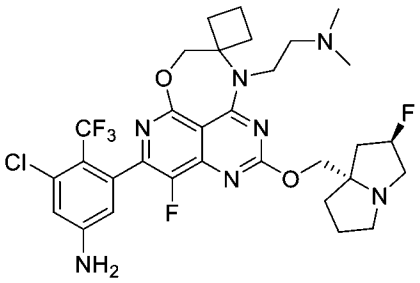
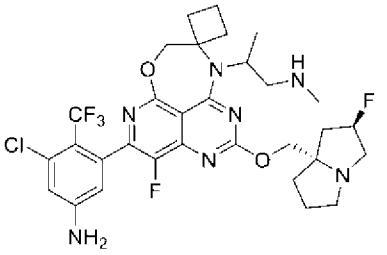
【0266】在一個實施方式中，R^6係H、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、2-(二甲基胺基)-乙基、2-(甲基胺基)-乙基、1-(甲基胺基)丙-2-基、或環丙基。

【0267】在一個實施方式中，X係N。在一個實施方式中，X係C-Cl。

【0268】在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

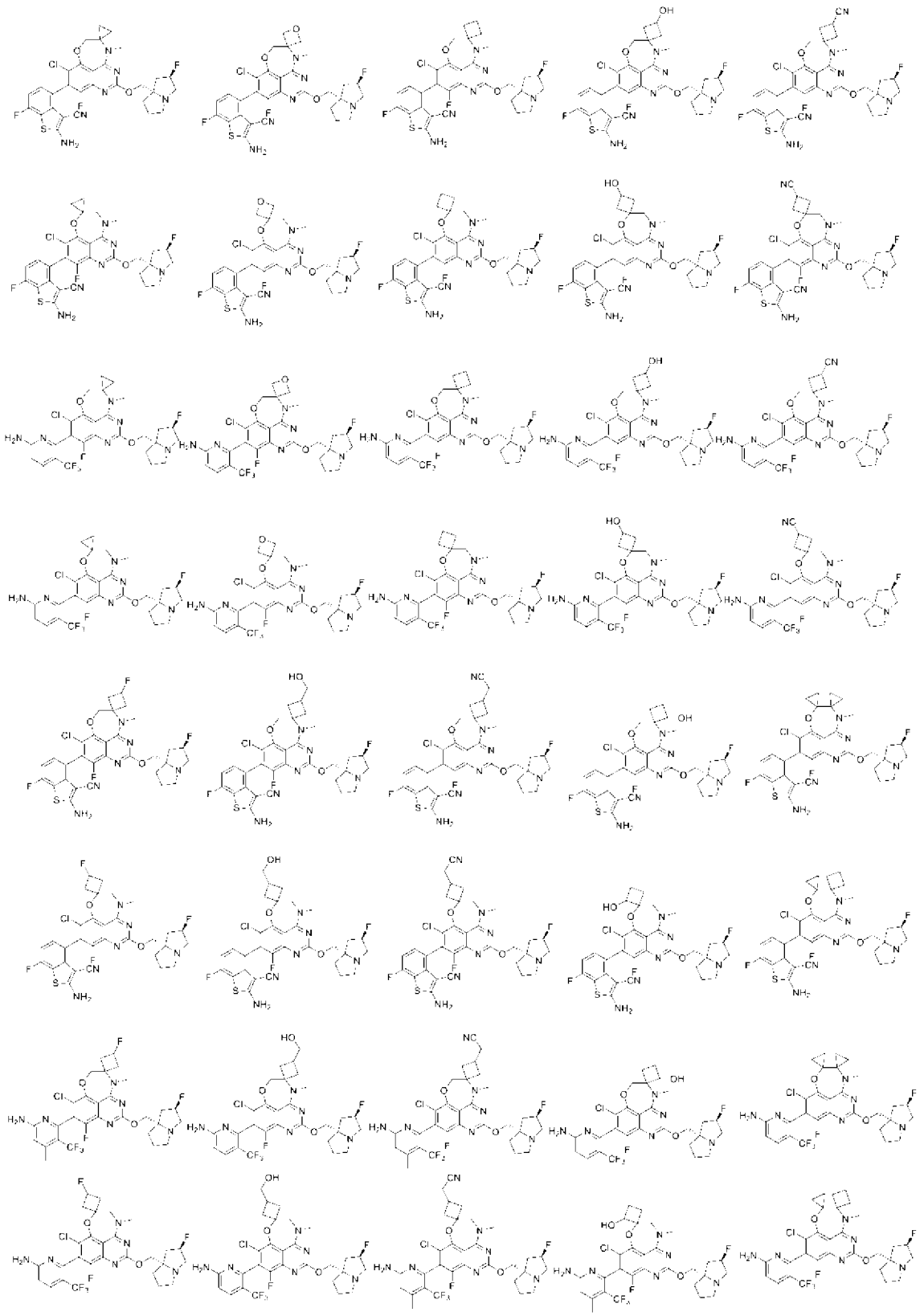
【0269】在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。

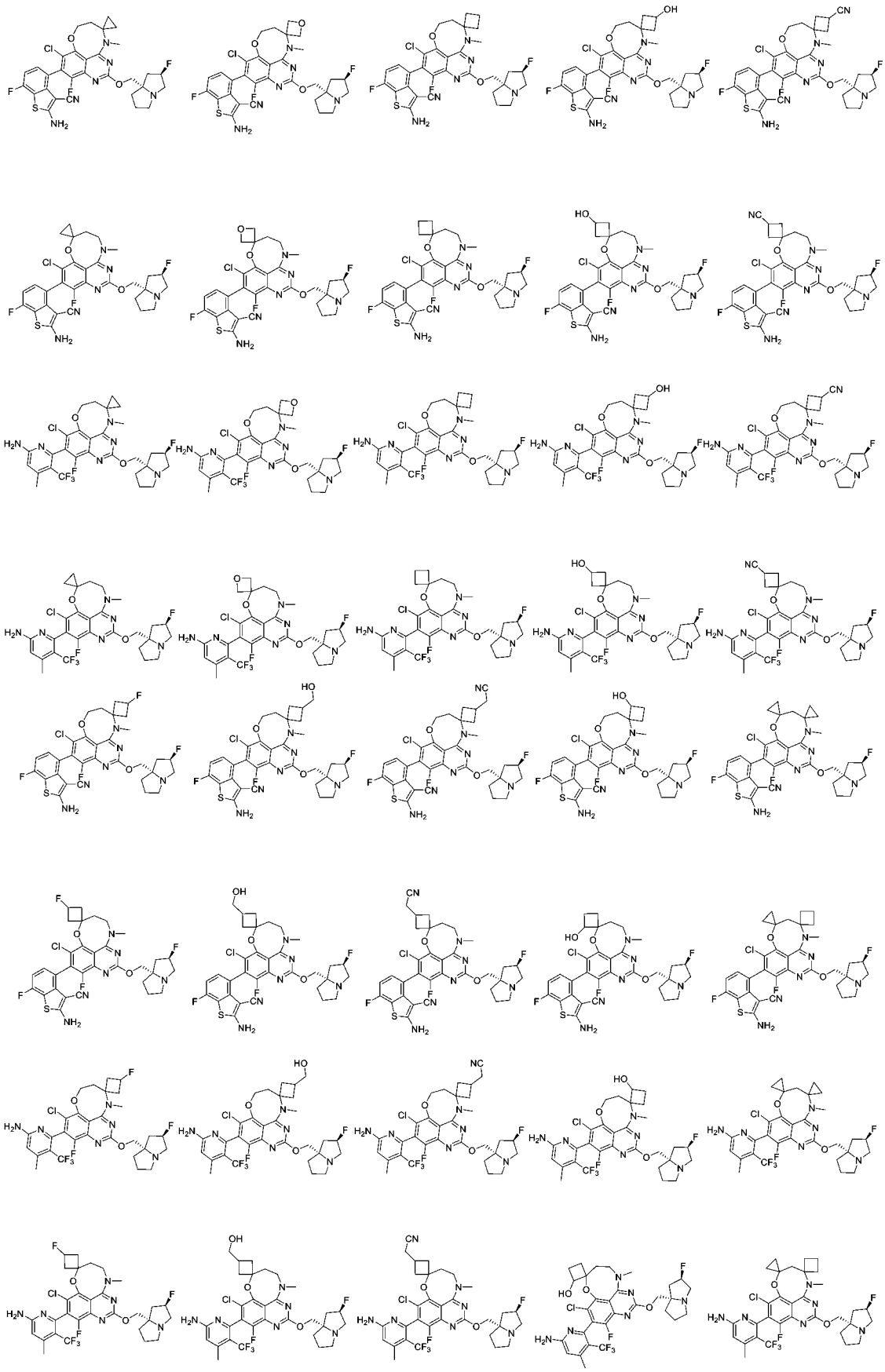
【0270】在一個實施方式中，化合物係  、


、

或

。

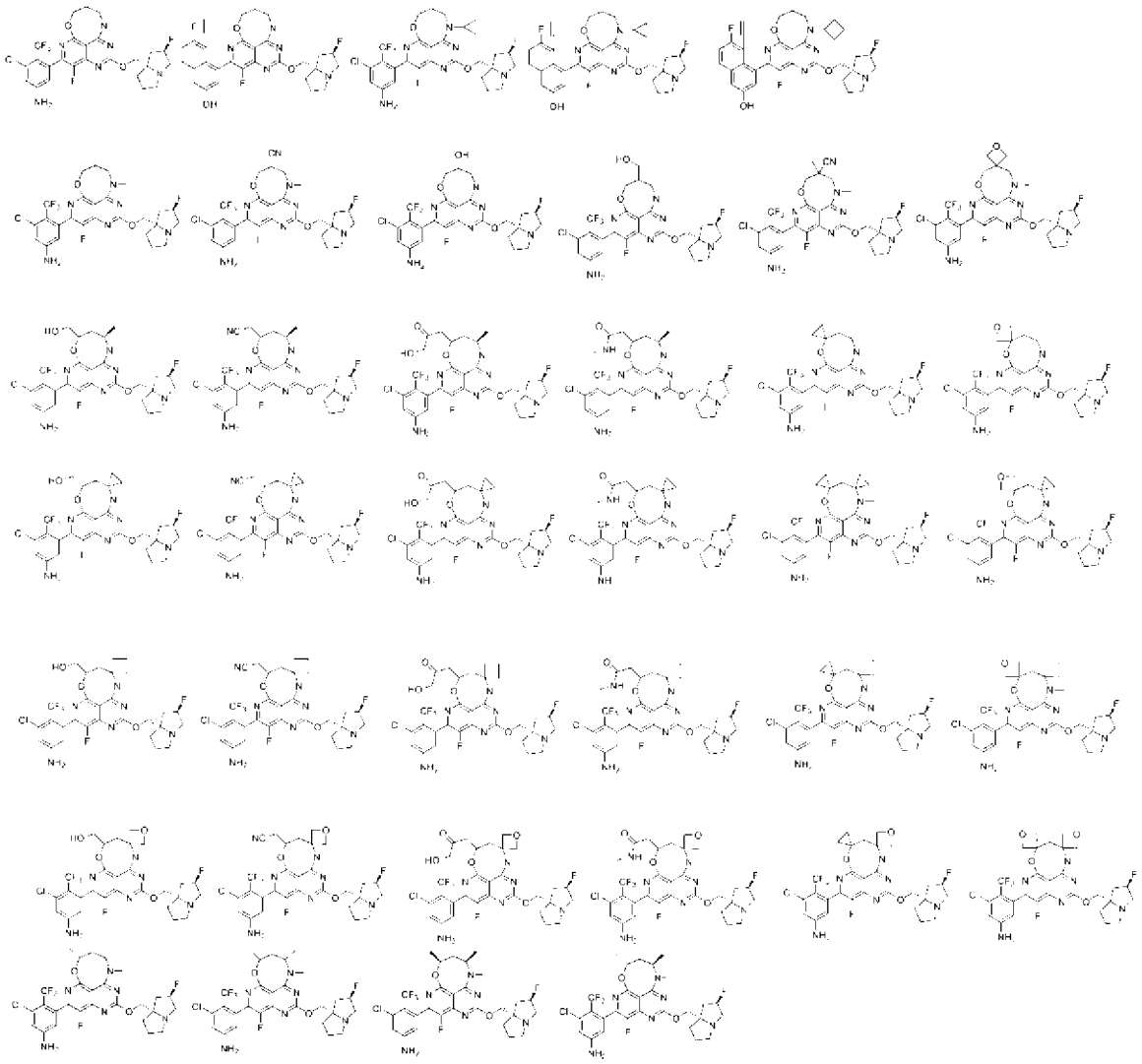
【0271】**方面12**：本文提供了選自下表的化合物：

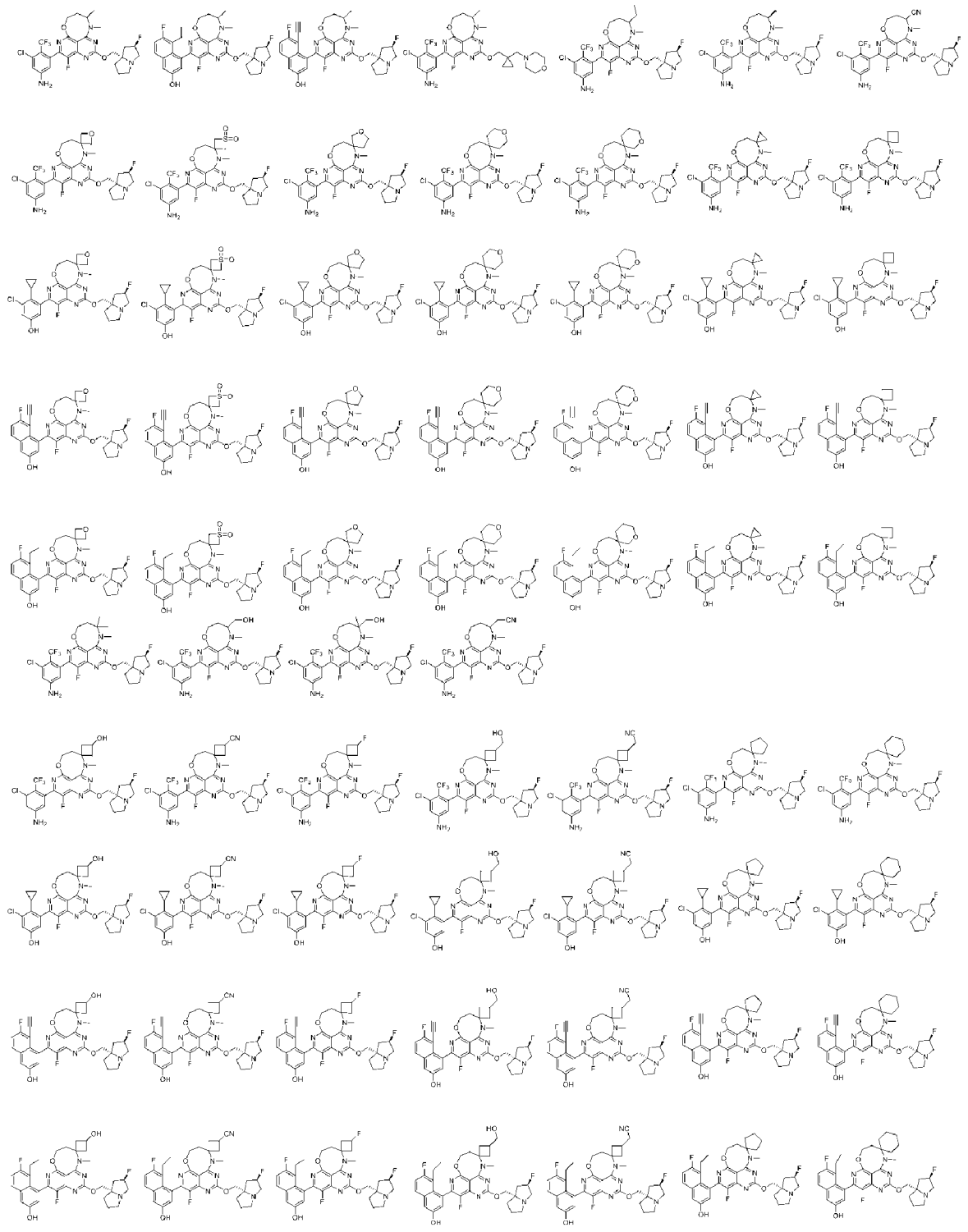
【0272】[表1]

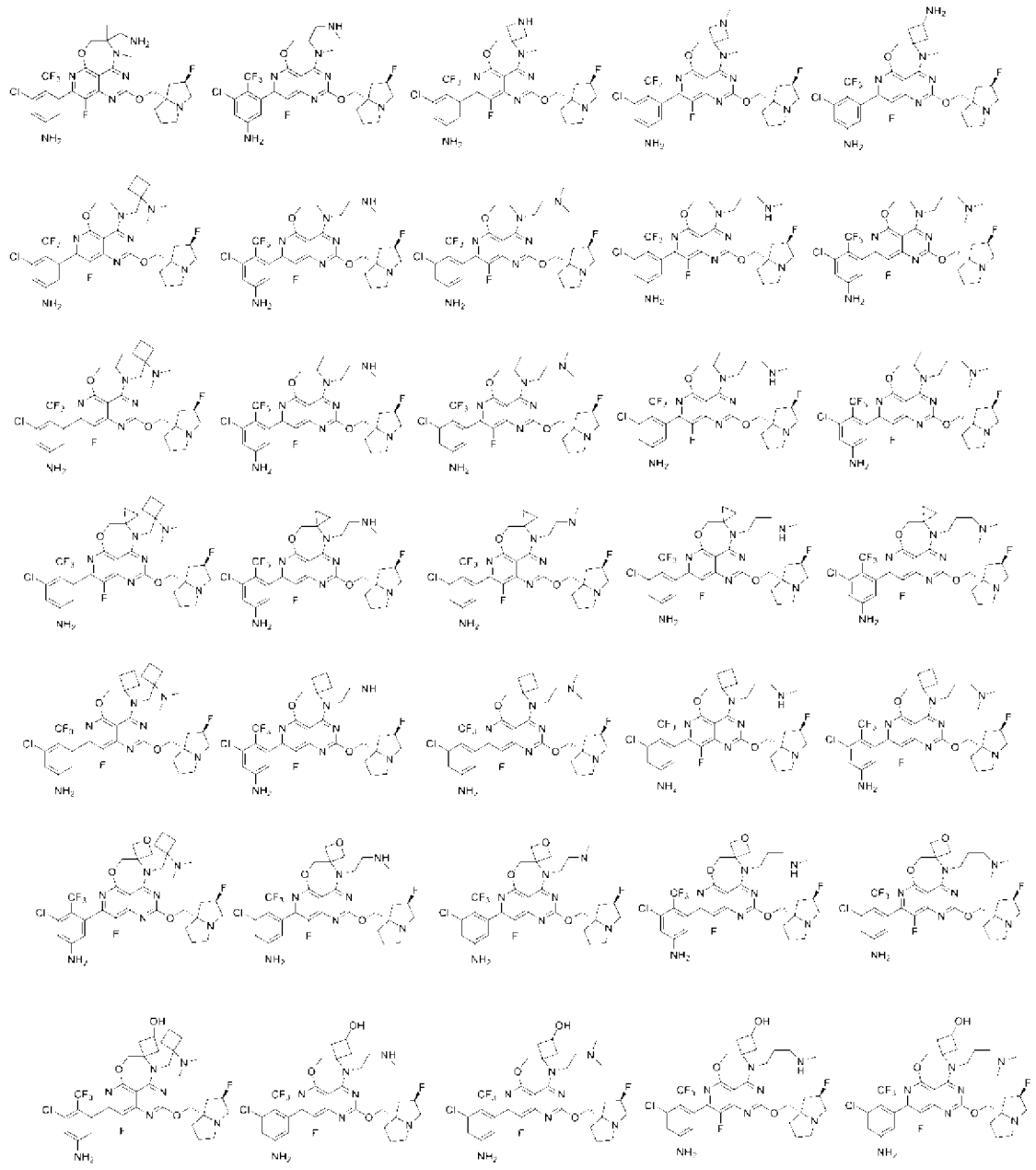


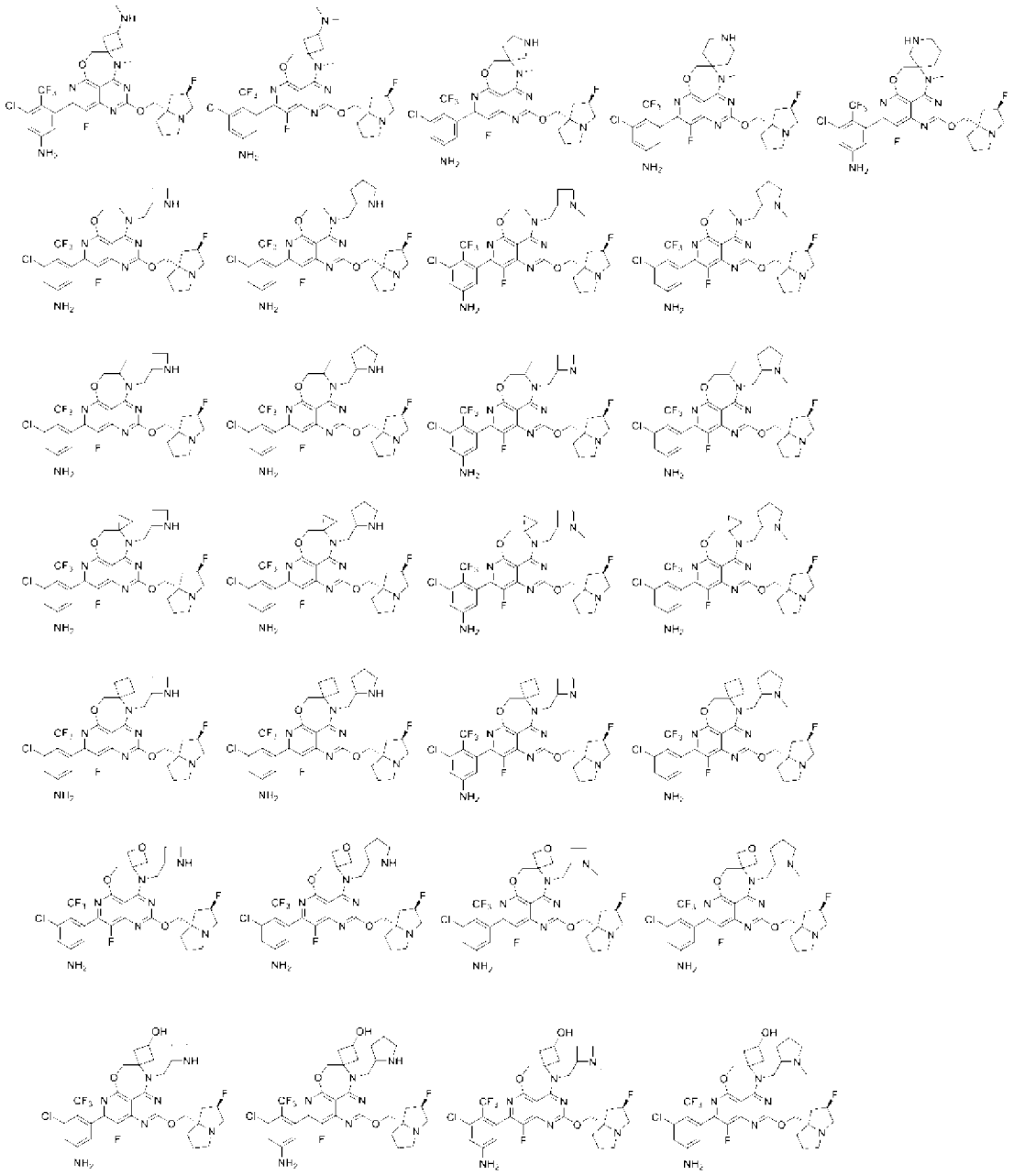


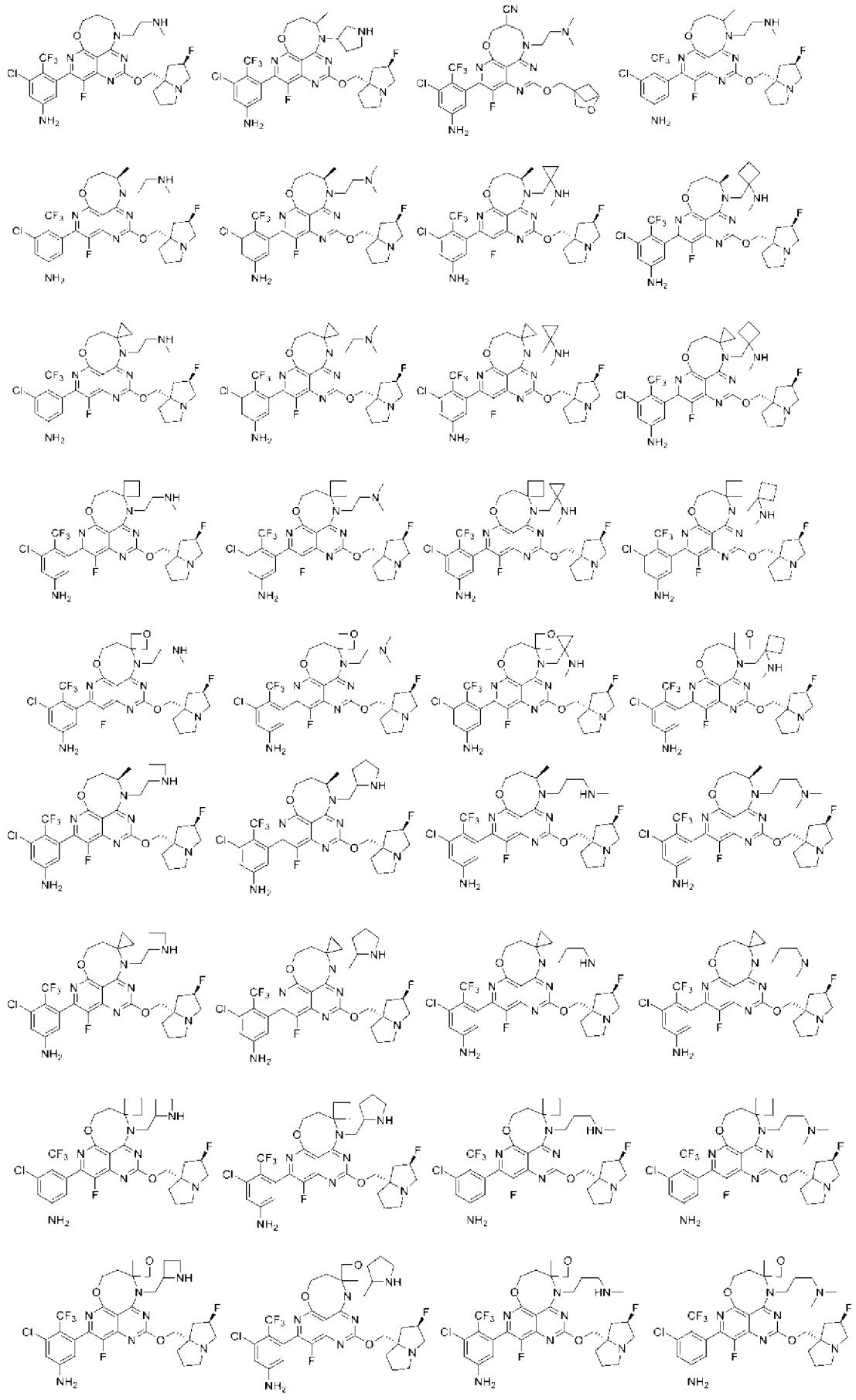


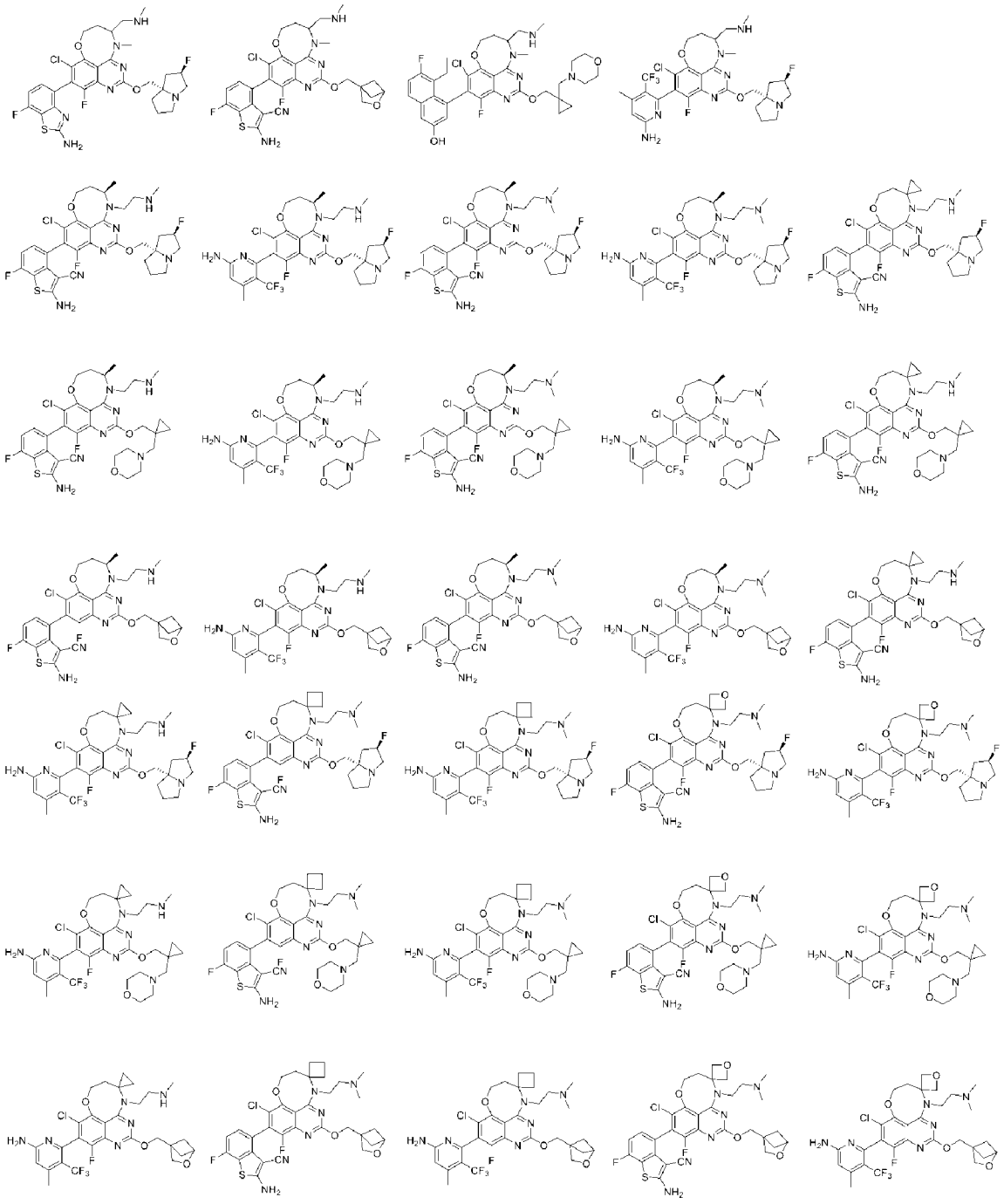






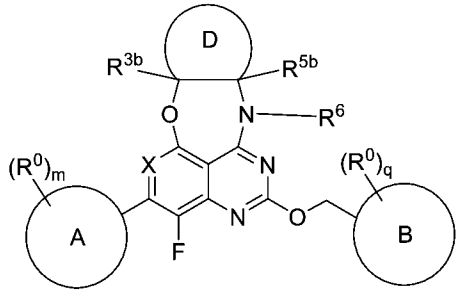






。

【0273】**方面13**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



(Id)

【0274】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0275】其中：

【0276】環D係未取代的或取代的3員至6員環烷基或未取代的或取代的3員至6員雜環基；或

環D係未取代的或取代的3員至7員環烷基或未取代的或取代的3員至7員雜環基。

【0277】在一個實施方式中，環D有一個氧作為雜原子。

【0278】在一些實施方式中，環D係未取代的或取代的環戊基環、未取代的或取代的環己基環、未取代的或取代的環庚基環、未取代的或取代的四氫呋喃基環、未取代的或取代的四氫哌喃基環、或未取代的或取代的氧雜環庚烷基環。

【0279】在一個實施方式中，環D視需要被OH、CN、鹵素、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基取代。在一個實施方式中，環D視需要被OH、F或CN取代。

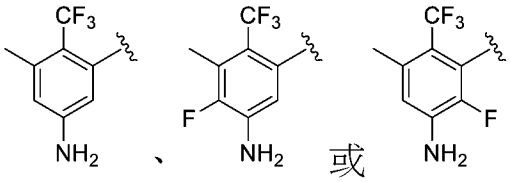
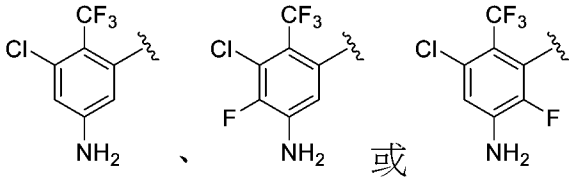
【0280】在一個實施方式中，環D視需要被3員至6員螺環烷基或未取代的或取代的3員至6員螺雜環基取代。在一個實施方式中，環D視需要被螺環丙基取代。

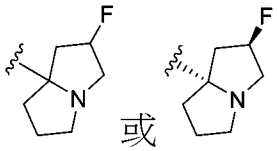
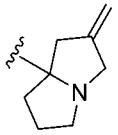
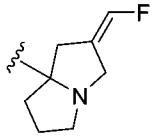
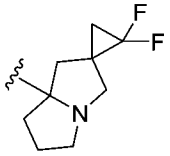
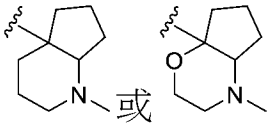
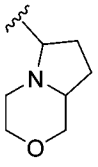
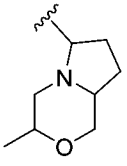
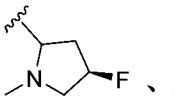
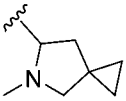
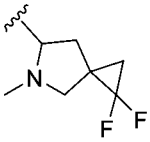
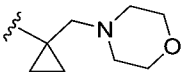
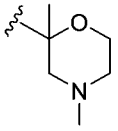
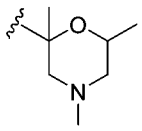
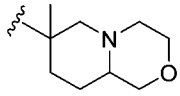
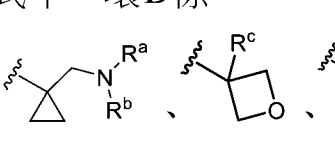
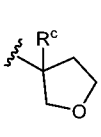
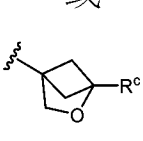
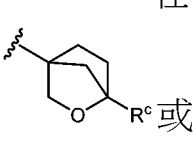
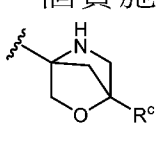
【0281】在一個實施方式中，R^{3b}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3b}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3b}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3b}和R^{5b}各自獨立地是H。

【0282】在一個實施方式中，R^{6}係H、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未

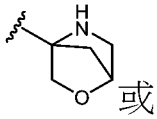
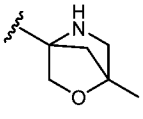
取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、2-甲基胺基-乙基、或環丙基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

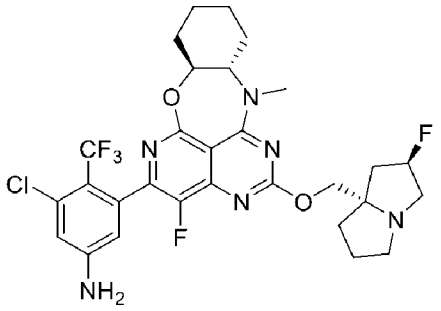
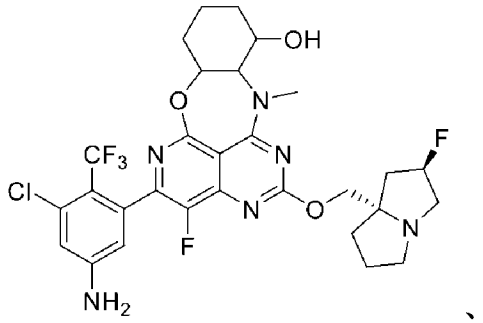
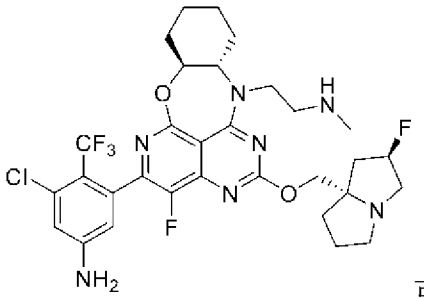
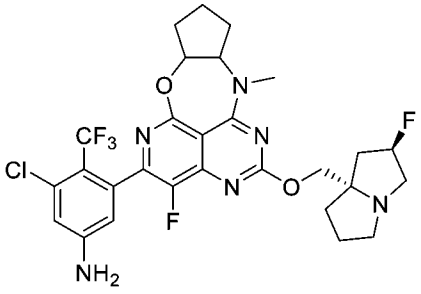
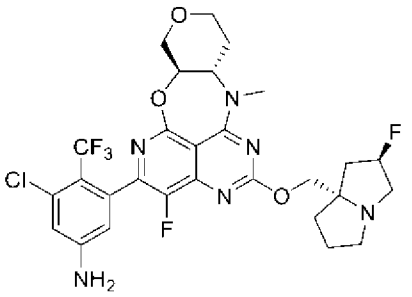
【0283】在一個實施方式中，X係N。

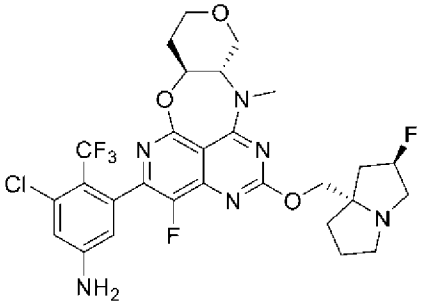
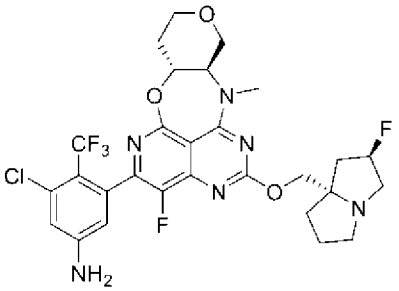
【0284】在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

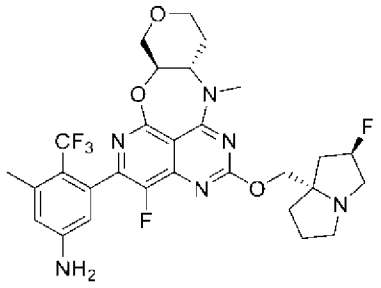
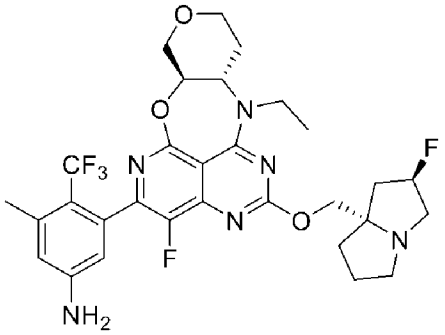
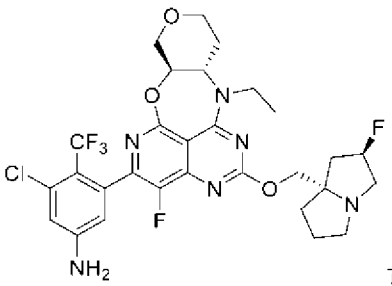
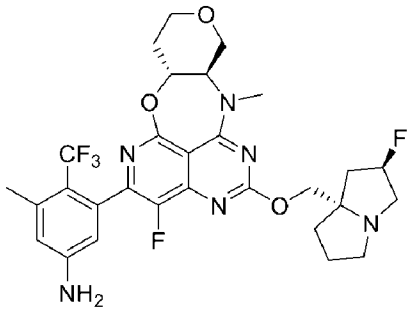
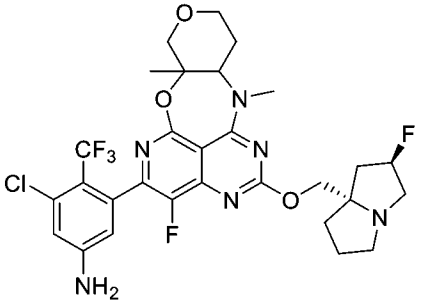
【0285】在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  、 、  、  、  或  其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取

代的含N、O或S的雜環；並且

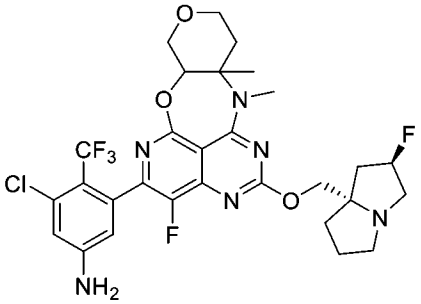
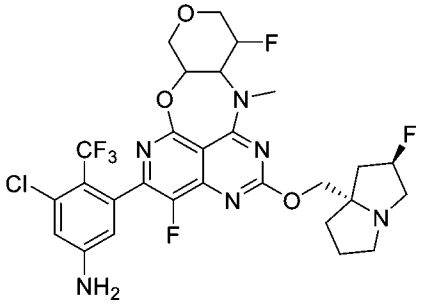
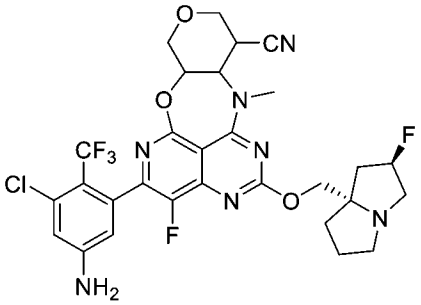
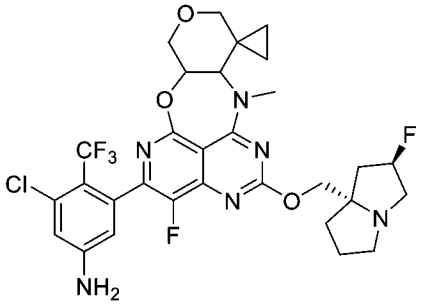
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一個實施方式中，環B係  或  。

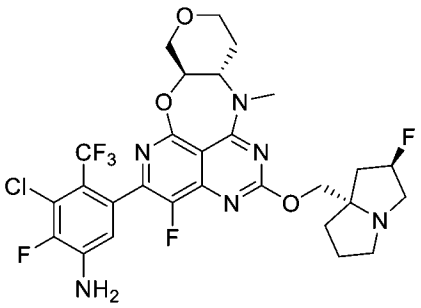
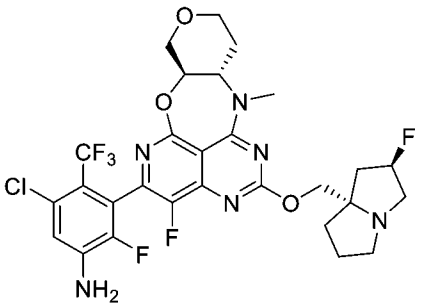
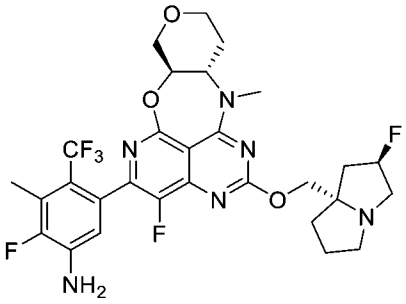
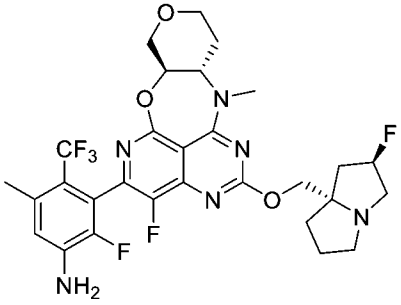
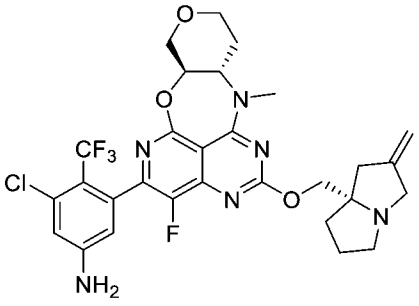
【0286】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、  或  。

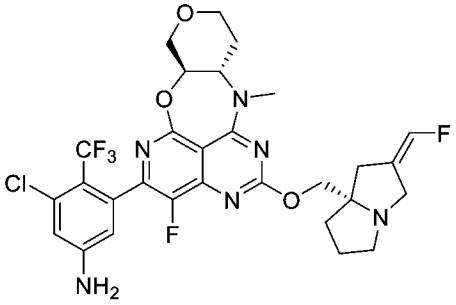
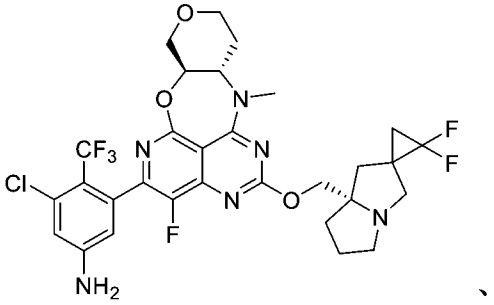
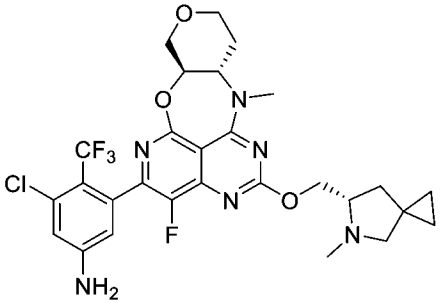
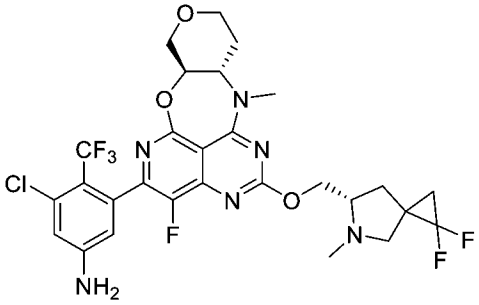
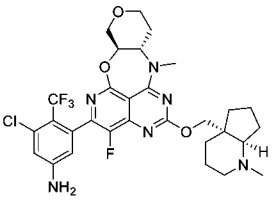
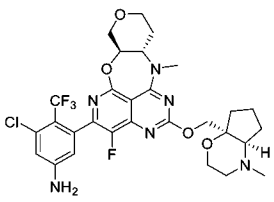
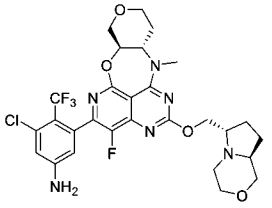
【0287】在一個實施方式中，化合物係  、  、

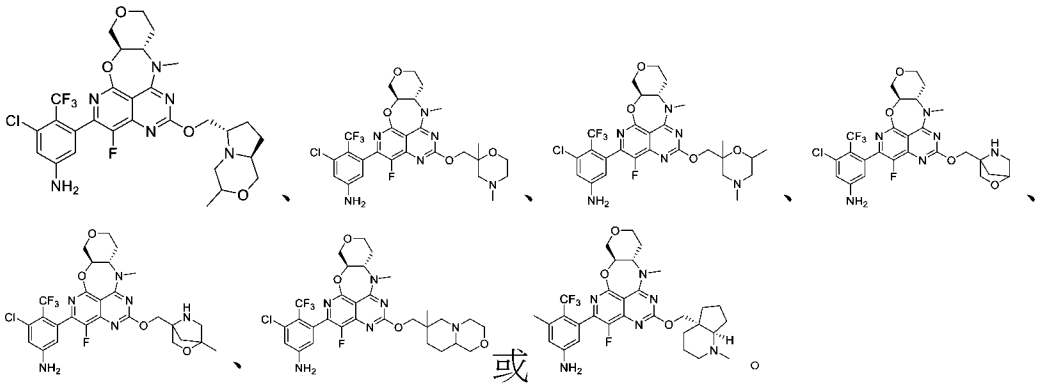

、

、

或

。


【0288】在一個實施方式中，化合物係

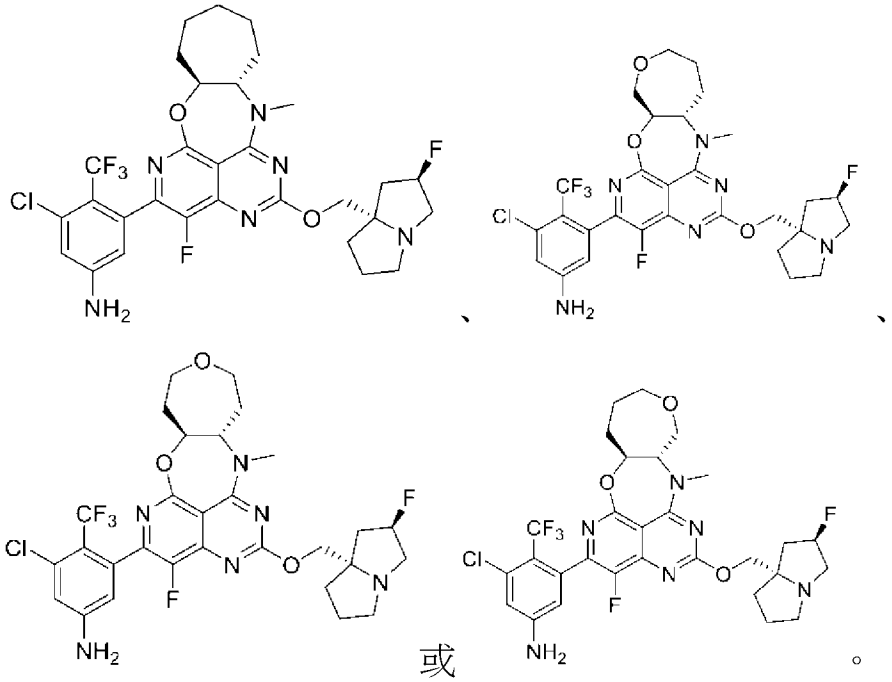

、

、

、

、


、

、


或

。

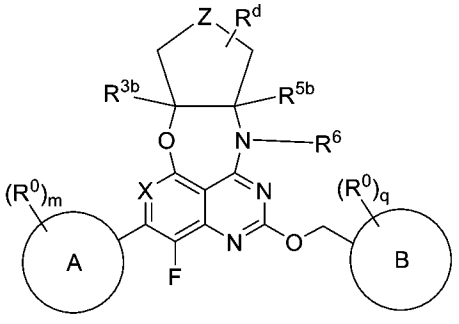
【0289】在一個實施方式中，化合物係

、

、

、

、

、

、

、


或。

【0290】在一個實施方式中，化合物係


或。

【0291】**方面14**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式之一：


(IId)

【0292】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0293】其中：

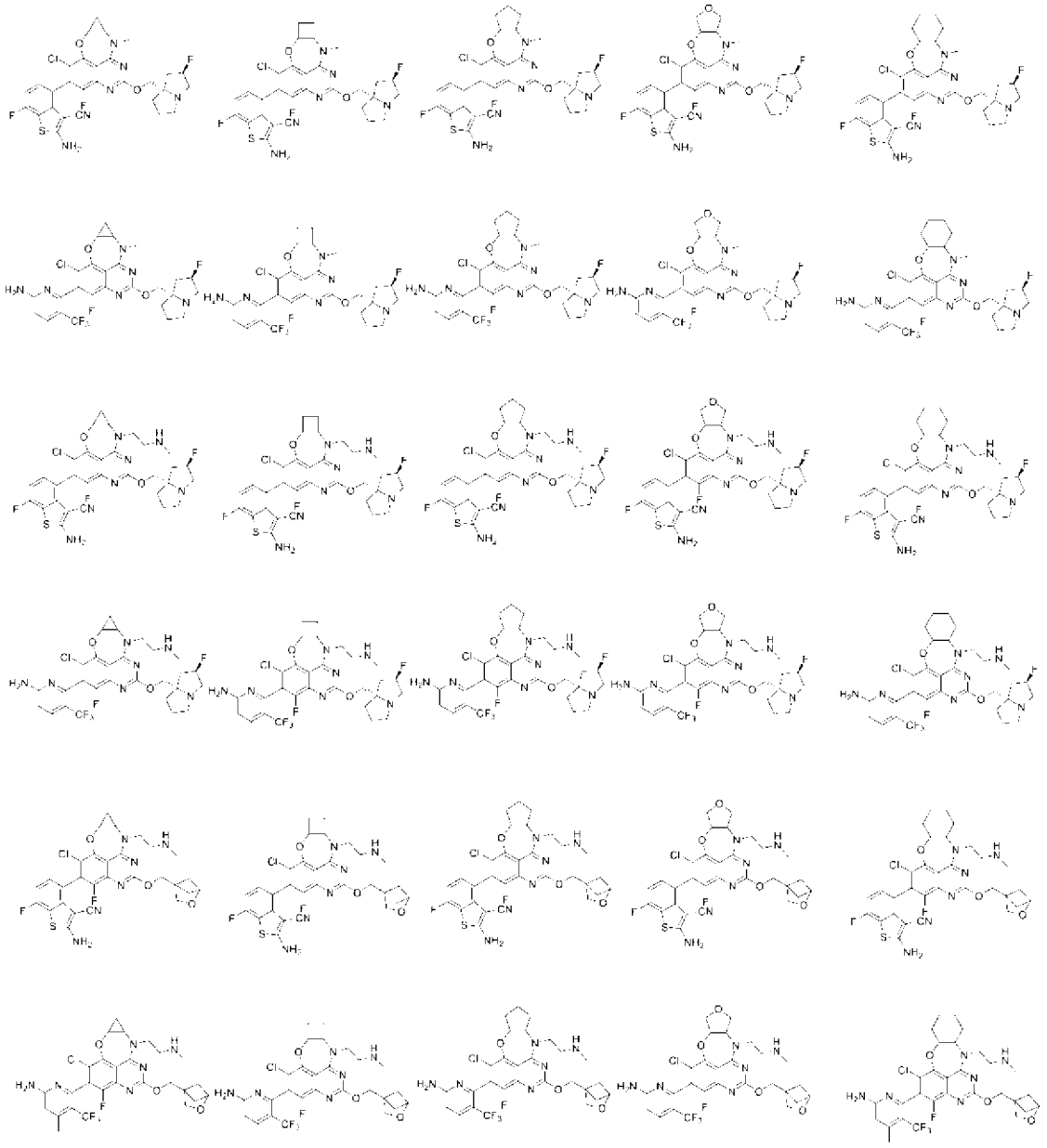
【0294】Z係CH_2、NH、或O；並且

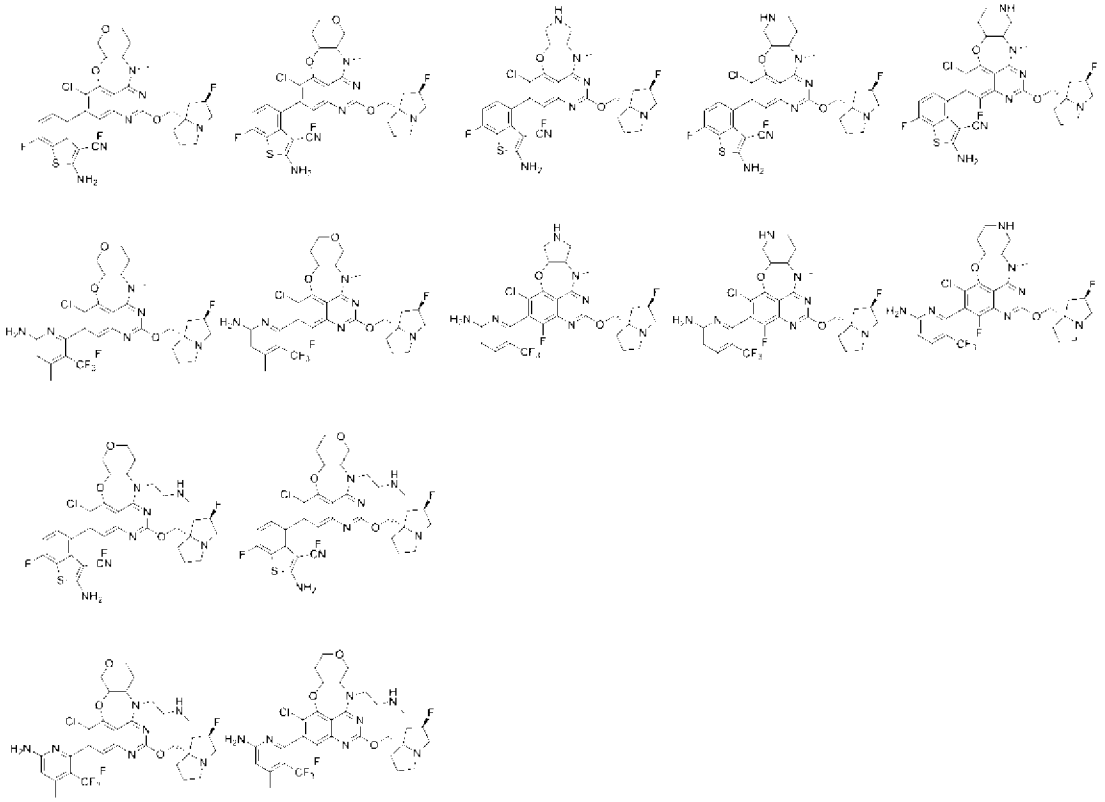
【0295】R^d係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

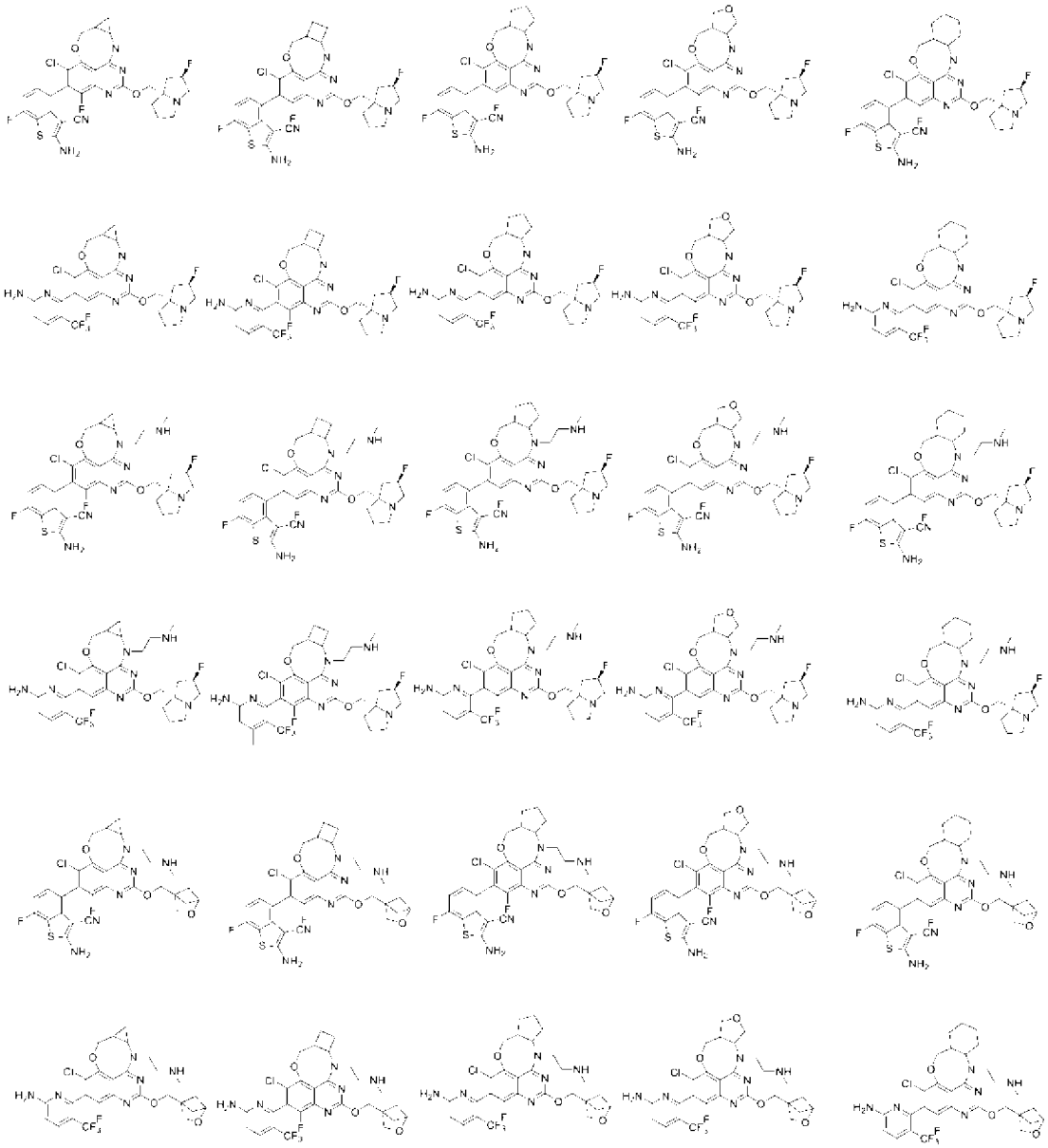
【0296】在一個實施方式中，Z係CH_2。在一個實施方式中，Z係O。在一個實施方式中，Z係NH。

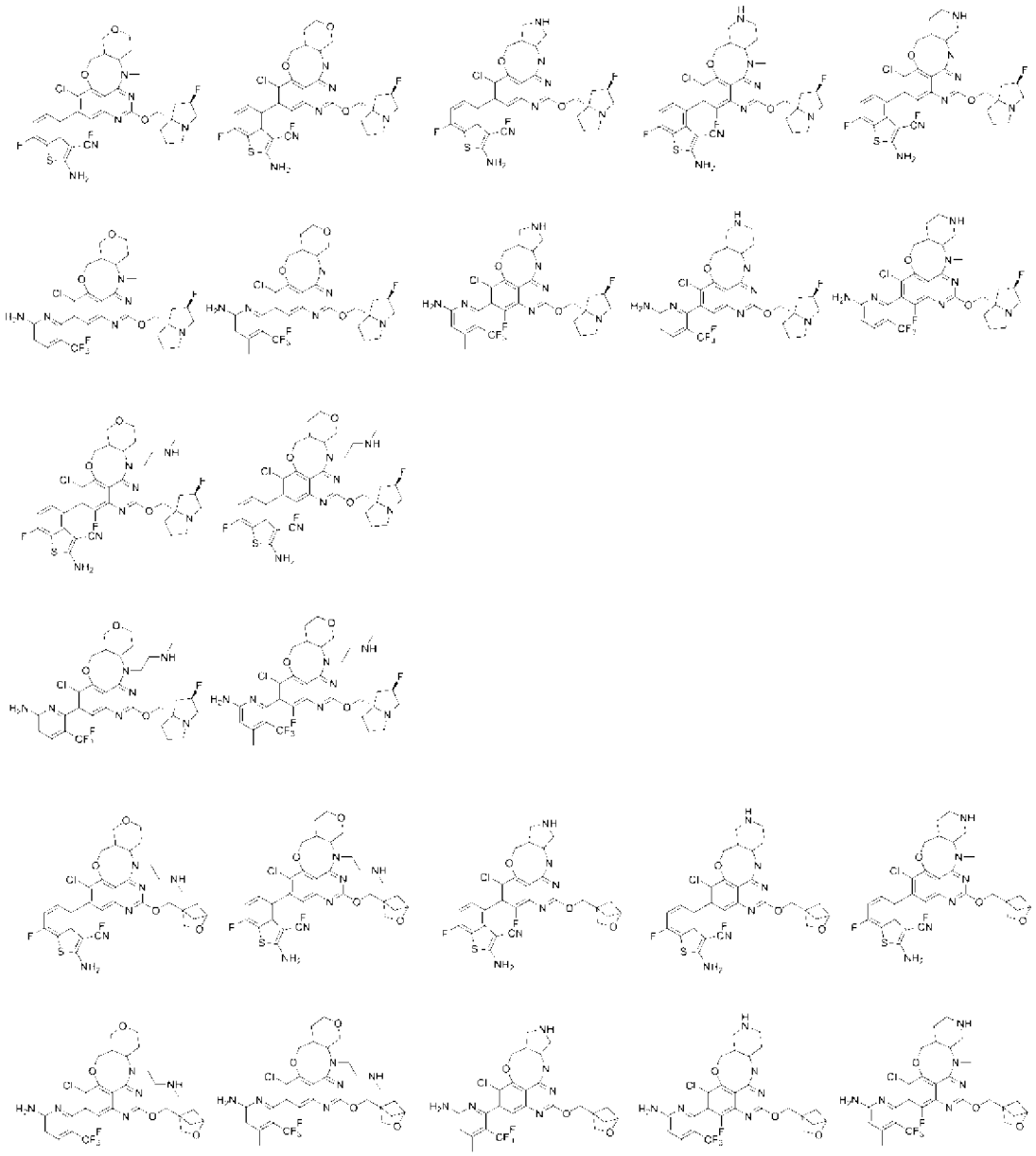
【0297】**方面15**：本文提供了選自下表的化合物：

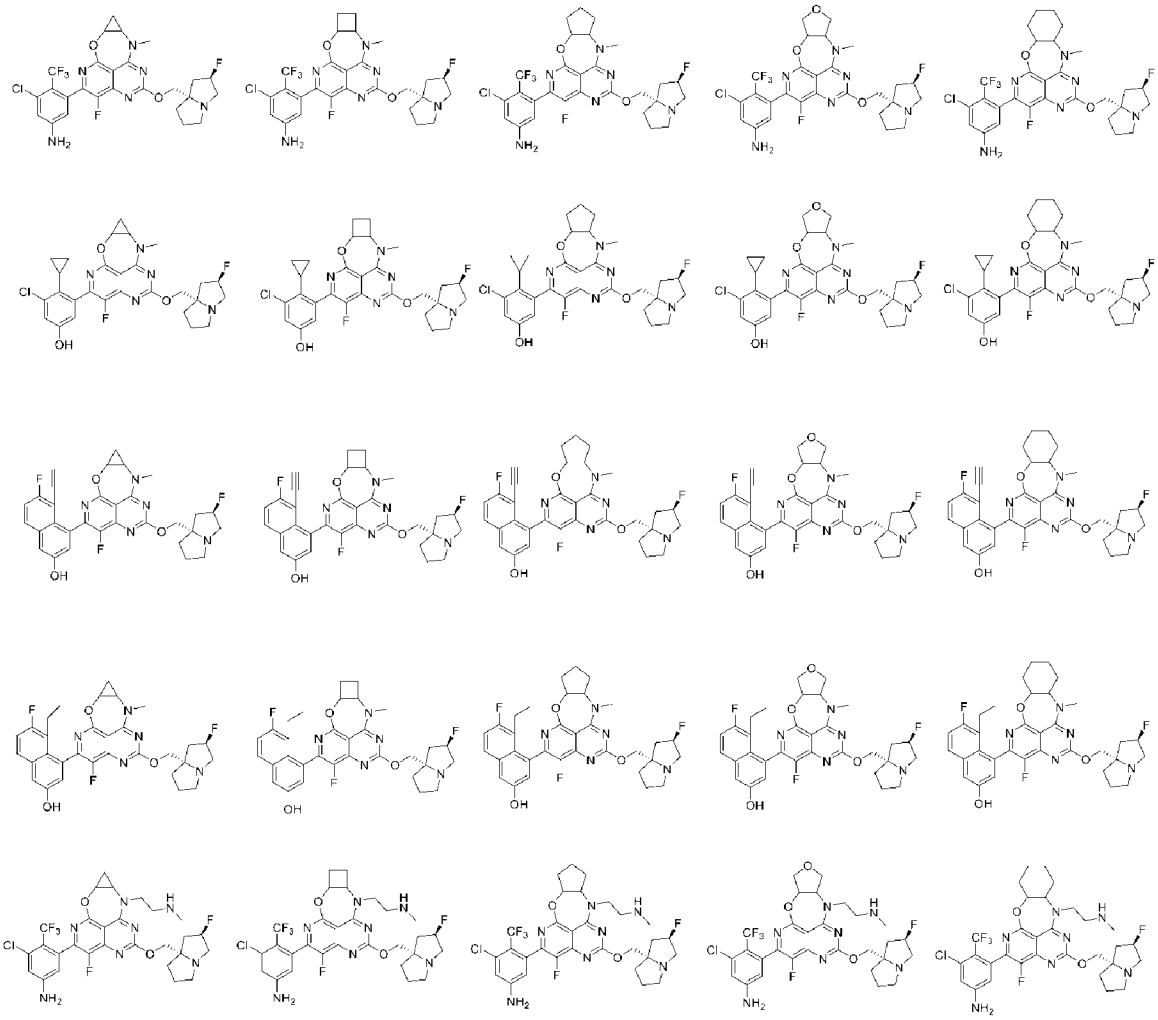
【0298】[表2]

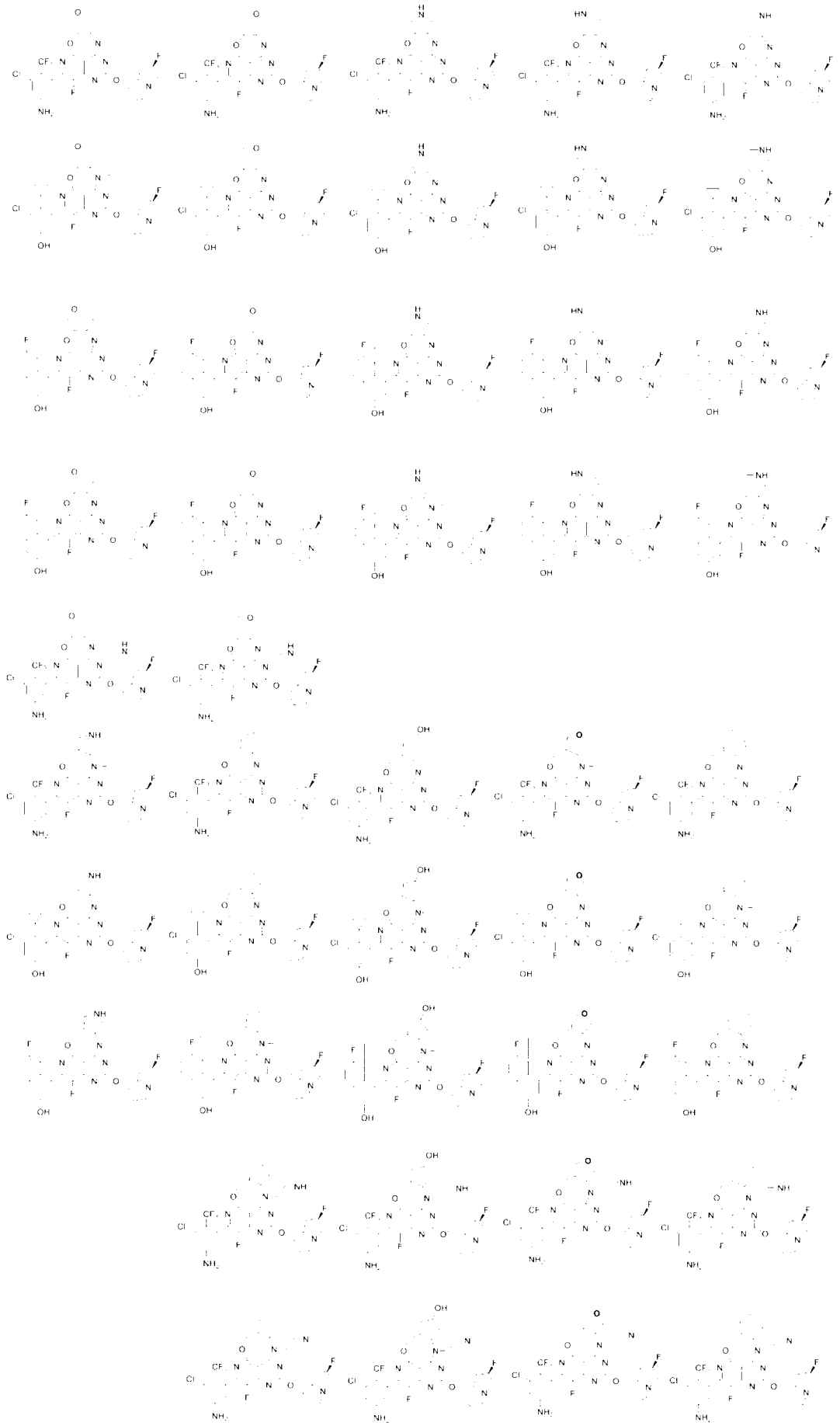


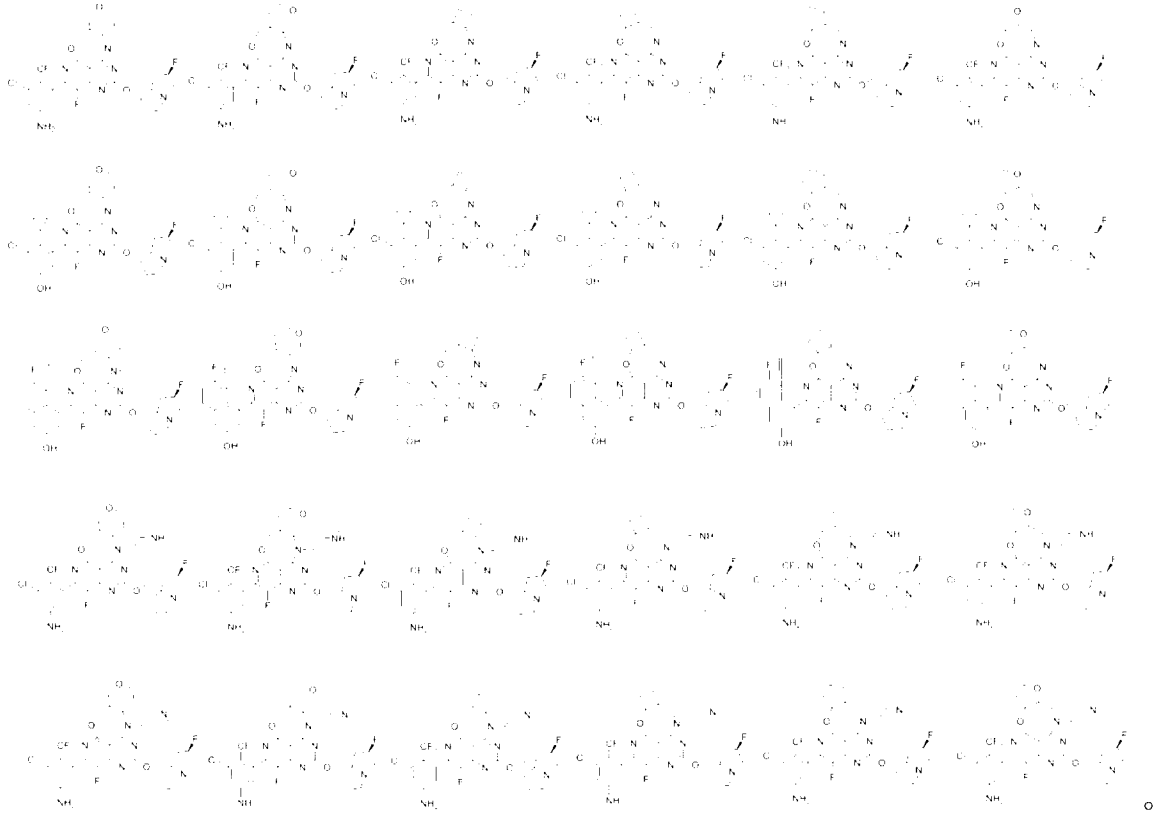




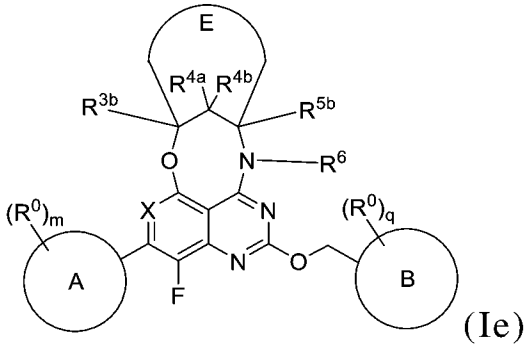








【0299】**方面16**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



(Ie)

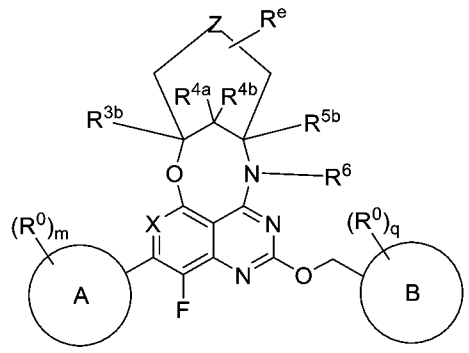
【0300】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0301】其中：

【0302】環E係未取代的或取代的4員至6員環烷基或未取代的或取代的4員至6員雜環基。

【0303】在一個實施方式中，環E有一個氧作為雜原子。

【0304】在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



(IIe)

【0305】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

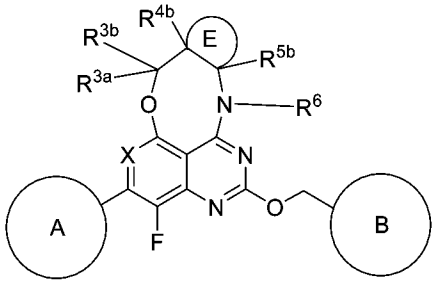
【0306】其中：

【0307】Z係CH_2、NH、或O；並且

【0308】R^e係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

【0309】在一個實施方式中，Z係CH_2。在一個實施方式中，Z係O。在一個實施方式中，Z係NH。

【0310】**方面17**：在一些實施方式中，本文提供的化合物具有下式：



(IIe2)，

【0311】及其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體和前驅藥，

【0312】其中：

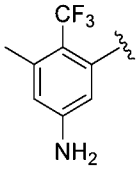
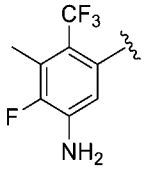
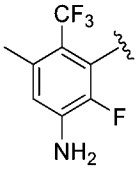
【0313】環E係未取代的或取代的環戊基環、未取代的或取代的環己基環、未取代的或取代的環庚基環、未取代的或取代的四氫呋喃基環、未取代的或取代的四氫哌喃基環、或未取代的或取代的氧雜環庚烷基環。

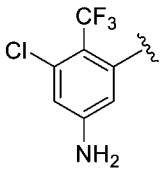
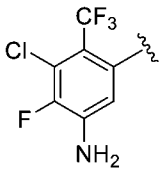
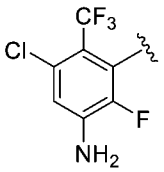
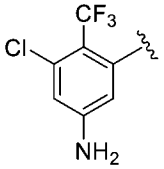
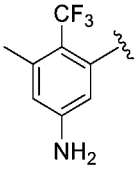
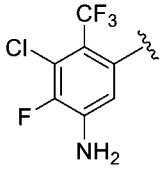
【0314】在一個實施方式中，環E係未取代的或取代的環戊基環。在一個實施方式中，環E係未取代的或取代的四氫呋喃基環。在一個實施方式中，環E視需要被OH、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基取代。在一個實施方式中，環E視需要被OH取代。在一個實施方式中，環E係未取代的四氫呋喃基環。在一個實施方式中，環E係未取代的四氫哌喃基環。在一個實施方式中，環E係未取代的氧雜環庚烷基環。

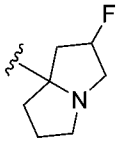
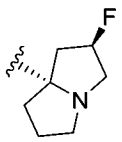
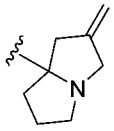
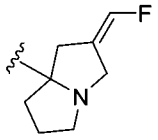
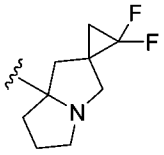
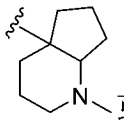
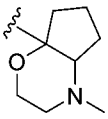
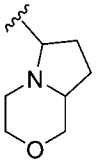
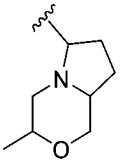
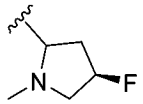
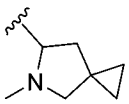
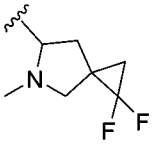
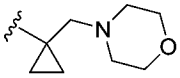
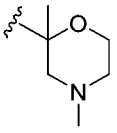
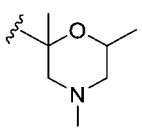
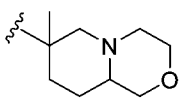
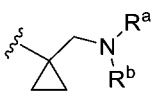
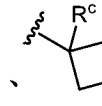
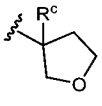
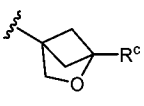
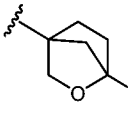
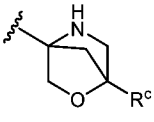
【0315】在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、鹵素、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、或未取代的或取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、鹵素或未取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H、F、CN或未取代的甲基。在一個實施方式中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4b}和R^{5b}各自獨立地是H。

【0316】在一個實施方式中，R^6係H、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{3-4}環烷基、或未取代的或取代的3員至4員雜環基。在一個實施方式中，R^6係甲基、乙基、2-甲基胺基-乙基、或環丙基。在一個實施方式中，R^6係甲基。

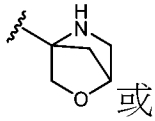
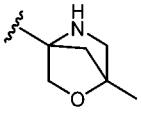
【0317】在一個實施方式中，X係N。在一個實施方式中，X係CCF_3。在一個實施方式中，X係CH。

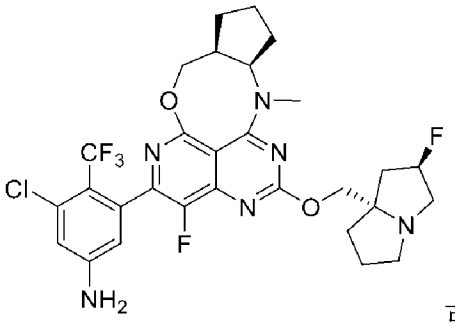
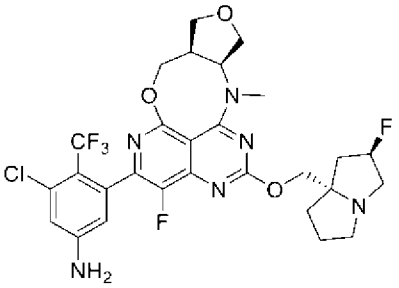
【0318】在一個實施方式中，環A係  、  或  。在

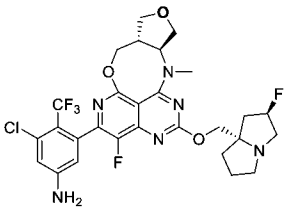
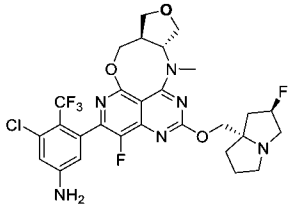
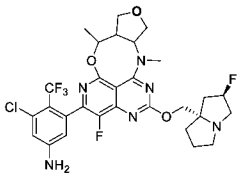
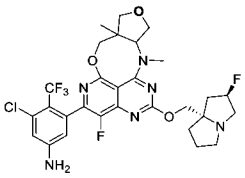
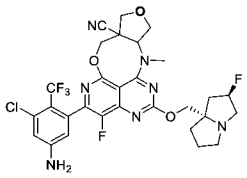
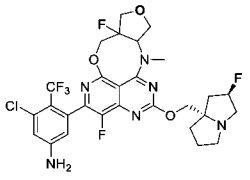
一個實施方式中，環A係  、  或  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。在一個實施方式中，環A係  。

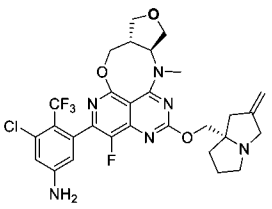
【0319】在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  或  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  。在一個實施方式中，環B係  、  或  。在一個實施方式中，環B係  、  、  、  、  或 

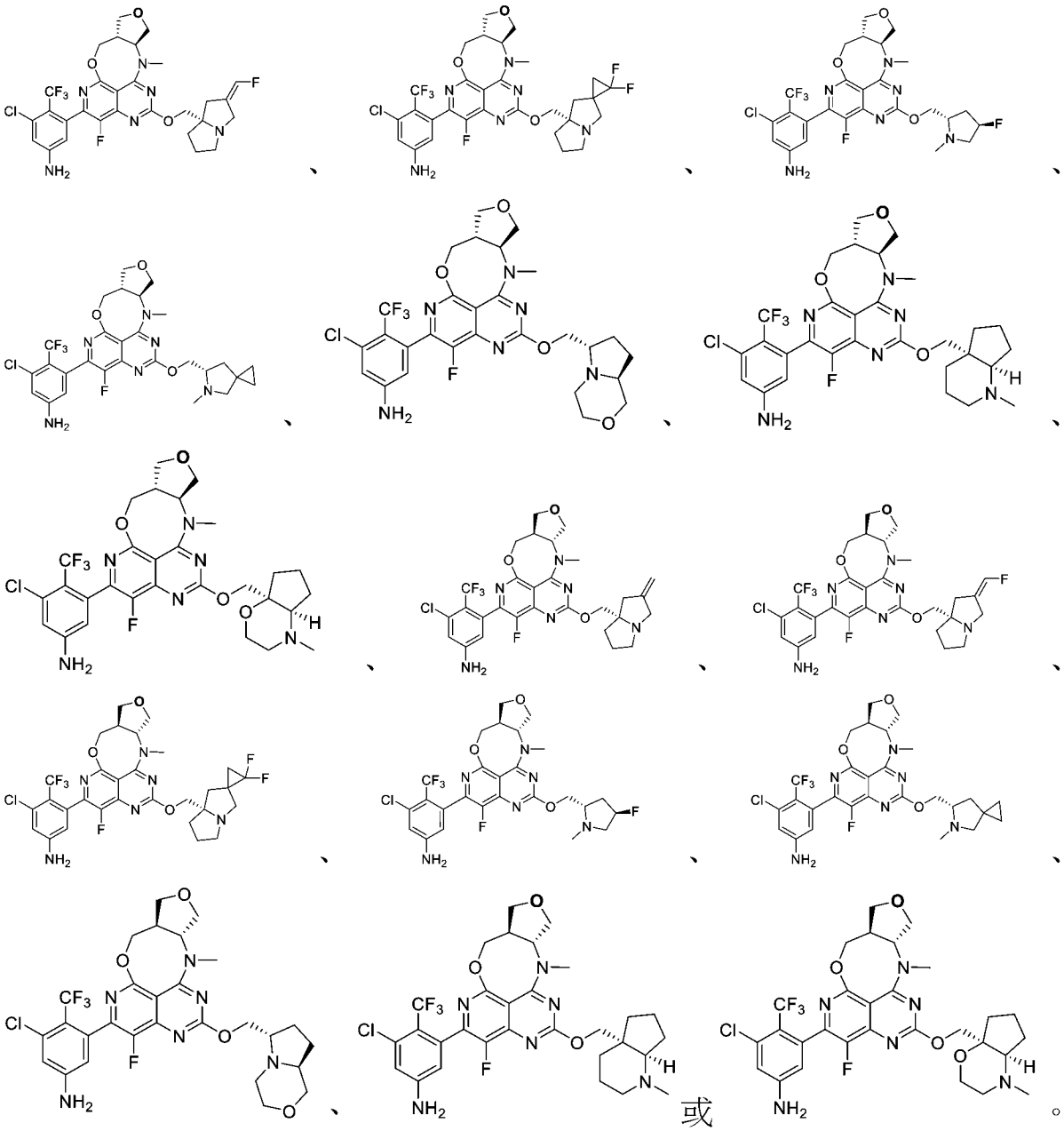
其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一個實施方式中，環B係  或  。

【0320】在一個實施方式中，化合物係  或  。

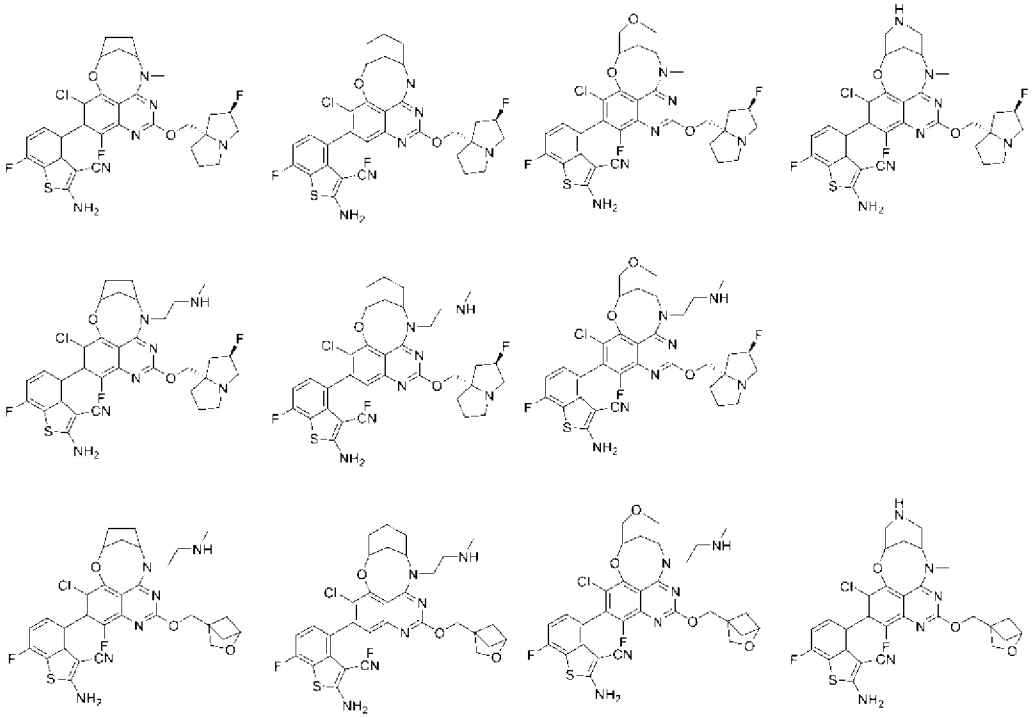
【0321】在一個實施方式中，化合物係  、  、  、  、  或  。

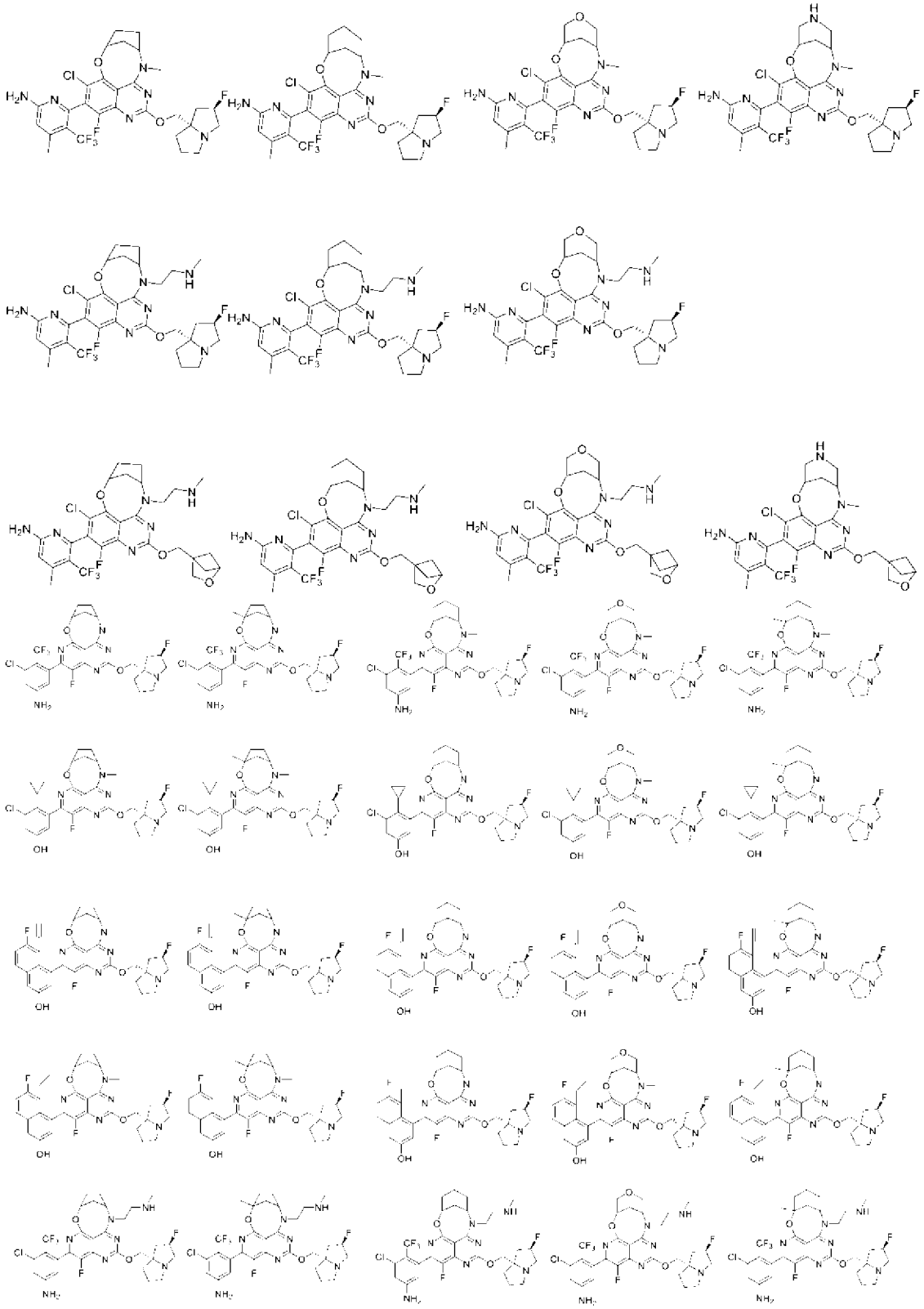
【0322】在一個實施方式中，化合物係  、

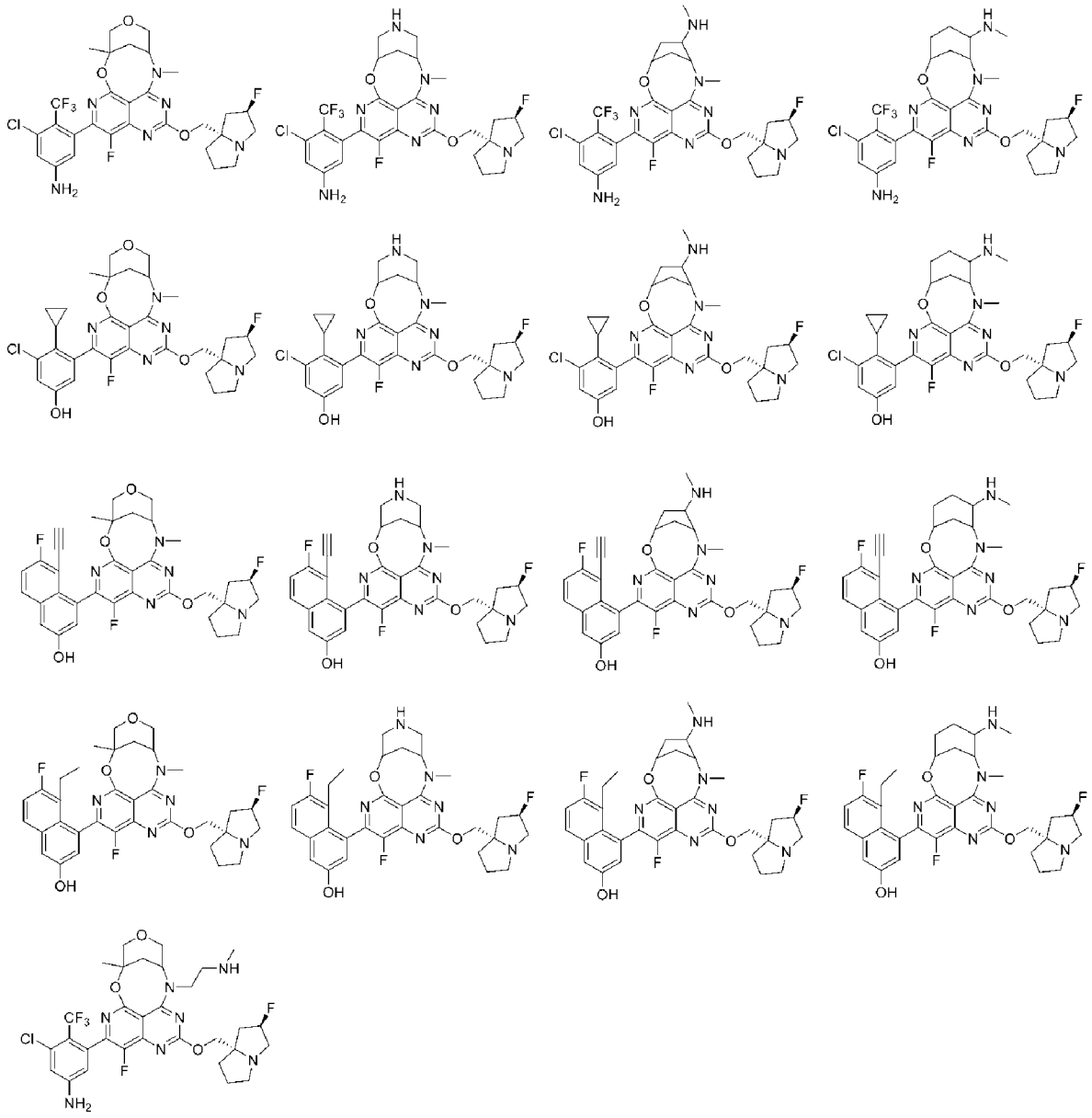


【0323】**方面18**：本文提供了選自下表的化合物：

【0324】[表3]







。

【0325】**方面19**：在一個實施方式中，本文提供了藥物組成物，該藥物組成物包含有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的載劑、賦形劑或媒劑。

【0326】**方面20**：在一個實施方式中，本文提供了一種用於抑制細胞內KRAS突變體蛋白活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立

體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸，視需要其中KRAS突變體蛋白係KRAS G12D和/或G12V突變體蛋白。在一個實施方式中，本文提供了一種用於抑制細胞內KRAS擴增活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸，視需要其中KRAS突變體蛋白係KRAS G12D和/或G12V突變體蛋白。

【0327】**方面21**：在一個實施方式中，本文提供了一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥，視需要其中癌症由KRAS突變介導；較佳的是KRAS G12D和/或G12V突變。本文提供了用於治療或預防癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的本文提供的化合物。

【0328】**方面22**：本文提供了調節KRAS G12D和/或G12V的活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的本文提供的化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸。

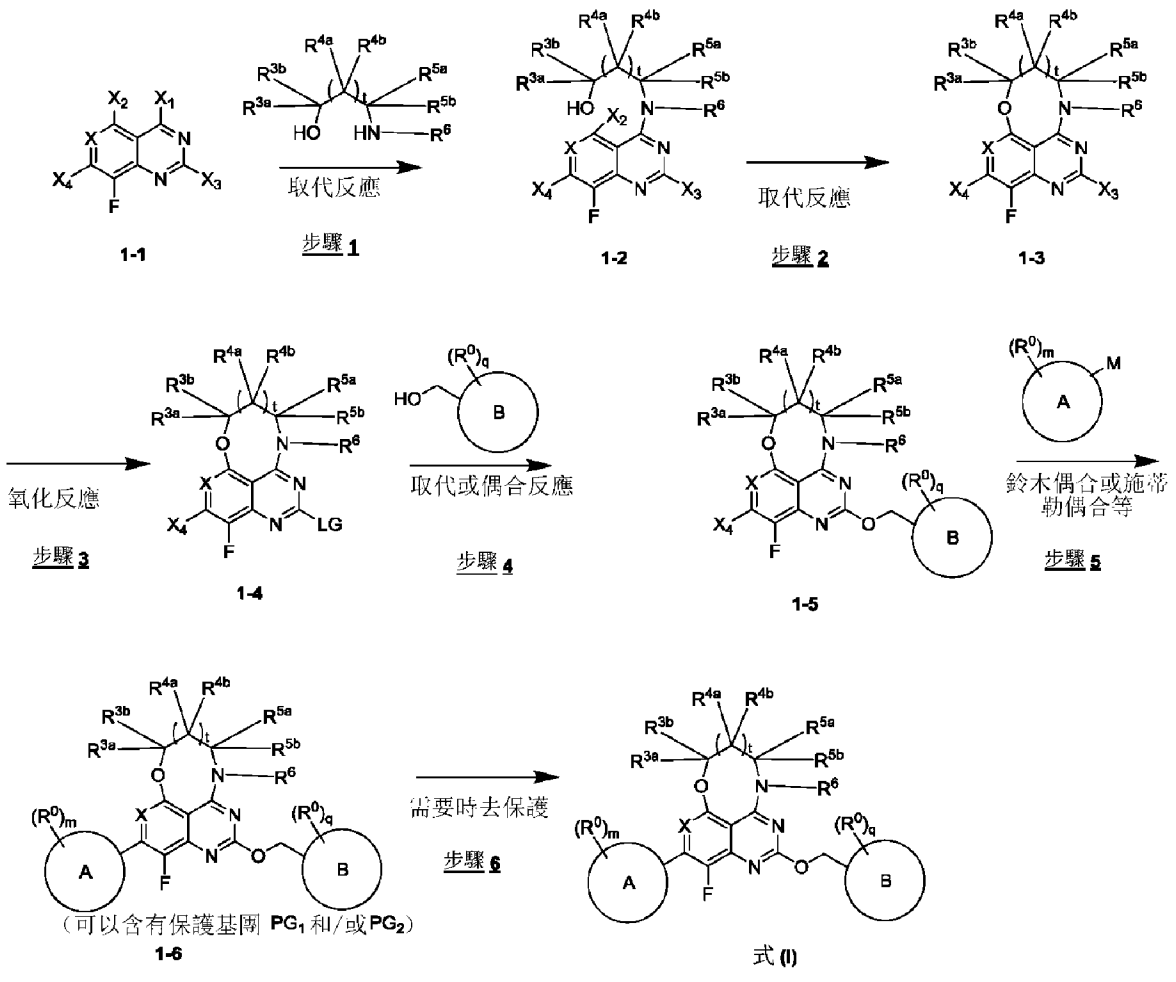
【0329】**方面23**：本文提供了用於治療癌症的套組（kit），該套組包含 (a) 包含本文提供的化合物的藥物組成物；和 (b) 用於投與有效量的包含本文提供的KRAS G12D和/或G12V抑制劑的藥物組成物以治療個體的癌症的說明書。

【0330】藉由參考旨在舉例說明非限制性實施方式的具體實施方式和實例，可以更充分地理解本發明實施方式。

【0331】製備化合物之方法

【0332】可以使用常規有機合成和可商購起始材料來製備化合物。舉例來說而不是限制，具有式 (I) 之化合物可以按下文所示的方案1-3以及本文所述之實例中所概述地製備。應注意的是，熟悉該項技術者知曉如何修改說明性方案和實例中所述之程序以得到所需產物。常見的保護基團可用於防止某些官能基發生不希望的反應。示例性保護基團描述於「Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團]」, 第4版, P. G. M. Wuts；T. W. Greene, John Wiley [約翰威利公司], 2007以及其中引用的參考文獻。

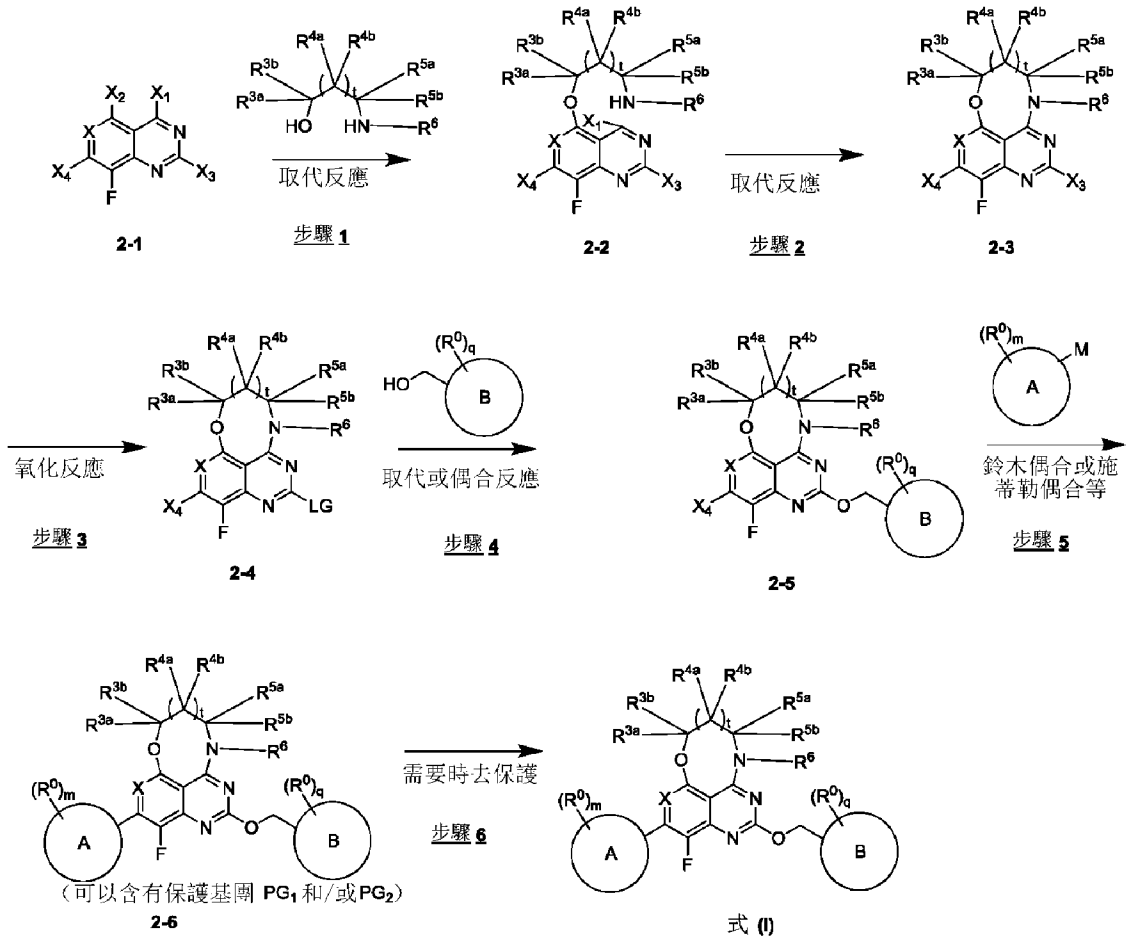
【0333】方案1



【0334】如方案1所示，在一些實施方式中，本文提供了用於製備如式

(I) 所定義的化合物之方法。鹵素取代的化合物1-1（X_2和X_4係鹵素，X_1係OH或Cl，X_3可為甲基硫醇基）在取代條件（例如，HATU、DIEA，如果X_1係OH的話；DIEA、DCM，如果X_1係Cl的話）下轉化成化合物1-2；然後化合物1-2在取代條件（例如，NaH、THF）下轉化成化合物1-3；然後化合物1-3在氧化條件（如果LG係甲基磺醯基或甲基亞磺醯基，則m-CPBA氧化）下轉化成化合物1-4；然後化合物1-4轉化成化合物1-5，接著進行取代或偶合反應（例如，NaH、THF）；化合物1-5進一步進行金屬催化的交叉偶合反應，如鈴木（Suzuki）、根岸（Negishi）或施蒂勒（Stille）偶合（例如$Pd(dtbpf)Cl_2$、K_3PO_4、1,4-二噁𠮿、水，用於鈴木偶合），得到化合物1-6，其中M可為硼酸、硼酸酯、金屬（如Zn）、三丁基錫等；最後，然後將含有保護基團的化合物1-6去保護（例如，當PG_1和PG_2含有Boc基團時，用TFA和DCM去保護Boc基團；當PG_1和PG_2含有TIPS基團時，用CsF和DMF去保護TIPS基團），得到如式 (I) 所定義的化合物。

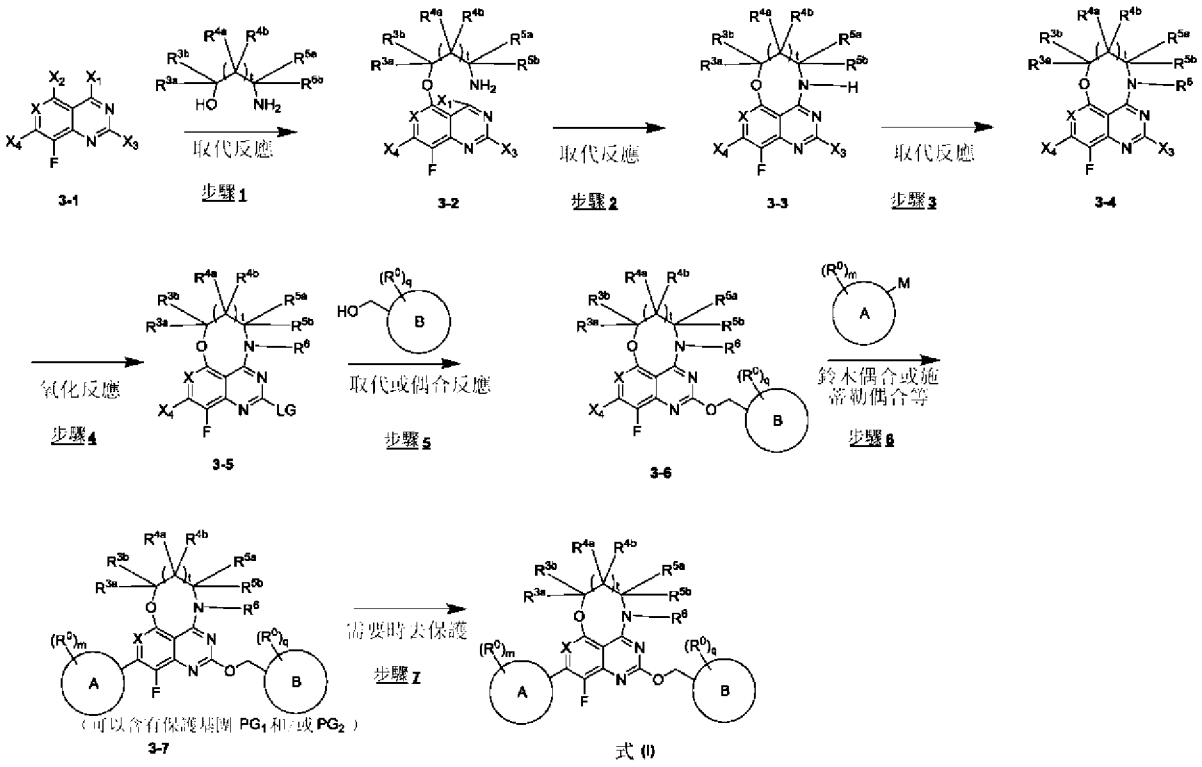
【0335】 方案2



【0336】如方案2所示，在一些實施方式中，本文提供了用於製備如式(I) 所定義的化合物之方法。鹵素取代的化合物2-1（X_2和X_4係鹵素，X_1係OH或Cl，且X_3可為甲基硫醇基）在取代條件（例如，NaH、THF）下轉化成化合物2-2；然後化合物2-2在取代條件（例如，HATU、DIEA，如果X_1係OH的話；DIEA、DCM，如果X_1係Cl的話）下轉化成化合物2-3；然後化合物2-3在氧化條件（如果LG係甲基磺醯基或甲基亞磺醯基，則m-CPBA氧化）下轉化成化合物2-4；然後化合物2-4轉化成化合物2-5，接著進行取代或偶合反應（例如，NaH、THF）；化合物2-5進一步進行金屬催化的交叉偶合反應，如鈴木、根岸或施蒂勒偶合（例如$Pd(dtbpf)Cl_2$、K_3PO_4、1,4-二噁𠮿、水，用於鈴木偶合），得到化合物2-6，其中M可為硼酸、硼酸酯、金屬（如Zn）、三丁基錫等；最後，

然後將含有保護基團的化合物2-6去保護（例如，當PG_1和PG_2含有Boc基團時，用TFA和DCM去保護Boc基團；當PG_1和PG_2含有TIPS基團時，用CsF和DMF去保護TIPS基團），得到如式 (I) 所定義的化合物。

【0337】方案3



【0338】如方案3所示，在一些實施方式中，本文提供了用於製備如式 (I) 所定義的化合物之方法。鹵素取代的化合物3-1（X_2和X_4係鹵素，X_1係OH或Cl，且X_3可為甲基硫醇基）在取代條件（例如，NaH、THF）下轉化成化合物3-2；然後化合物3-2在取代條件（例如，HATU或BOPCl、DIEA，如果X_1係OH的話；DIEA、DCM，如果X_1係Cl的話）下轉化成化合物3-3；然後化合物3-3在取代條件（例如，如果R^6係Me，則NaH和MeI）下轉化成化合物3-4；然後化合物3-4在氧化條件（如果LG係甲基磺醯基或甲基亞磺醯基，則m-CPBA氧化）下轉化成化合物3-5；然後化合物3-5轉化成化合物3-6，接著進行取代或偶合反應（例如，NaH、THF）；化合物3-6進一步進行金屬催化的交叉偶合反應，

如鈴木、根岸或施蒂勒偶合（例如$Pd(dtbpf)Cl_2$、K_3PO_4、1,4-二噁𠮿、水，用於鈴木偶合），得到化合物3-7，其中M可為硼酸、硼酸酯、金屬（如Zn）、三丁基錫等；最後，然後將含有保護基團的化合物3-7去保護（例如，當PG_1和PG_2含有Boc基團時，用TFA和DCM去保護Boc基團；當PG_1和PG_2含有TIPS基團時，用CsF和DMF去保護TIPS基團），得到如式 (I) 所定義的化合物。

【0339】藉由參考旨在舉例說明非限制性實施方式的具體實施方式和實例，可以更充分地理解本發明實施方式。

【0340】實例

【0341】以下實例旨在純示例性的，並且不應當視為以任何方式限制。除非另有說明，否則下文所述實例中的實驗方法為常規方法。除非另有說明，否則試劑和材料均為可商購的。使用的所有溶劑和化學品均為分析級或化學純度。使用前將溶劑全部再蒸餾。無水溶劑均根據標準方法或參考方法製備。用於柱層析法的矽膠（100-200目）和用於薄層層析法（TLC）的矽膠（GF254）係可從中國的青島海洋化工有限公司（Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.）或煙臺化工有限公司（Yantai Chemical Co., Ltd.）商購的；除非另有說明，否則這兩者均用石油醚（60°C-90°C）/乙酸乙酯（v/v）洗脫，並用碘或者磷鉬酸在乙醇中之溶液目測觀察。除非另有說明，否則所有萃取溶劑均經無水Na_2SO_4乾燥。

【0342】除非另有指示，否則下文所闡述的反應在氮氣或氬氣的正壓力下或在無水溶劑中用乾燥管進行；反應燒瓶配有橡膠隔片，用於經由注射器引入底物和試劑；並將玻璃器皿進行烘箱乾燥和/或加熱乾燥。

【0343】除非另有指示，否則柱層析純化在具有矽膠柱的Biotage系統（製造商：Dyax公司（Dyax Corporation））上或在二氧化矽SepPak柱（沃特世公司（Waters））上進行，或者在使用預填充矽膠柱的Teledyne Isco Combiflash純化系統上進行。

【0344】^{1}H NMR譜在Varian儀器上以TMS（四甲基矽烷）作為內標在400 MHz或500 MHz下記錄。使用$CDCl_3$、CD_2Cl_2、CD_3OD、D_2O、d_6-DMSO、d_6-丙酮或$(CD_3)_2CO$作為溶劑以及四甲基矽烷（0.00 ppm）或殘餘溶劑（$CDCl_3$：7.25 ppm；CD_3OD：3.31 ppm；D_2O：4.79 ppm；d_6-DMSO：2.50 ppm；d_6-丙酮：2.05；$(CD_3)_2CO$：2.05）作為參考標準獲得^{1}H-NMR譜。當報告多重峰數時，使用以下縮寫：s（單峰）、d（二重峰）、t（三重峰）、q（四重峰）、qn（五重峰）、sx（六重峰）、m（多重峰）、br（寬峰）、dd（雙二重峰）、dt（雙三重峰）。如果給出偶合常數，則以赫茲（Hz）報告。

【0345】藉由使用配備有在214 nm和254 nm處檢測的二極體陣列檢測器（DAD）和離子阱（ESI源）的Agilent1100,1200高效液相層析-離子阱質譜儀（LC-MSD Trap）記錄LC/MS數據。除試劑以外的所有化合物名稱均藉由ChemDraw® 19.1生成。

【0346】在以下實例中，使用以下縮寫：

AcOH	乙酸
Aq.	水性
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Brine（鹽水）	飽和氯化鈉水溶液
Bn	苄基

BnBr	苄基溴
Boc	三級丁氧基羰基
BOP	苯并三唑-1-基-氧基-三- (二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽
BOPCl	雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)膦醯氯
CH_2Cl_2或DCM	二氯甲烷
CAN	硝酸鈰(IV)銨（硝酸鈰銨）
Cs_2CO_3	碳酸銫
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DHP	3,4-二氫-2H-哌喃
DIEA或DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-N,N-二甲基胺基吡啶
DMB	(2,4-二甲氧基苯基)甲胺
戴斯-馬丁（Dess-Martin）/DMP	戴斯-馬丁高碘烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲醯胺 二甲基縮醛（dimethyl acetal purum）

DMSO	二甲基亞碸
DMEDA	二甲基乙二胺
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_3SiH	三乙基矽烷基氫化物（Triethyl silhydride）
Et_2O或ether	二乙醚
g	克
h或hr	小時
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
Hex	己烷
HCl	鹽酸
HMDS	六甲基二矽氮烷
HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
IBX	2-碘醯基苯甲酸
i-PrOH	異丙醇
LCMS	液相層析-質譜法
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰
K_2OsO_4•H2O	鋨酸鉀(VI)二水合物

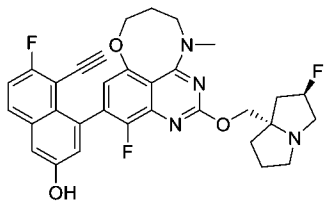
K_3PO_4	磷酸三鉀
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分鐘
ms或MS	質譜
m-CPBA	2-氯過氧苯甲酸
MOM	甲氧基甲基
MPLC	中壓液相層析法
Na_2SO_4	硫酸鈉
$NaBH(OAc)_3$/ST	三乙醯基硼氫化鈉
AB	氫化鈉
NaH	雙(三甲基矽基)醯胺鈉
NaHMDS	
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
NMO	4-甲基味啉N-氧化物
NMP	N-甲基吡咯啶酮
PE	石油醚

PMB	(4-甲氧基苯基)甲胺
$POCl_3$	三氯氧磷
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基磷
$PddppfCl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀
$Pd_2(dba)_3$	(II) 三(二亞苄基丙酮)二鈀
Prep	製備型
PTSA	4-甲基苯磺酸
Rt或rt	室溫
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基二苯基
sat.	飽和
SEMCl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷
TBSCl	三級丁基二甲基氯矽烷
TEA/Et3N	三乙胺
t-BuOK	三級丁醇鉀
t-BuONa	三級丁醇鈉
T_3P	正丙基膦酸環酐
TIPS	三異丙基矽基
TMSCN	三甲基矽氰
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃

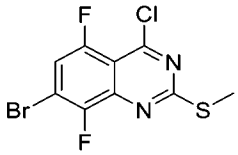
TLC	薄層層析法
tBuXPhospd-G3	甲磺酸(2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II)
tBuXPhos	
UHP	2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基過氧化脲
μL	微升
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吖□星
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
4CzIPN	(4r,6r)-2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)間苯二甲腈

【0347】化合物合成

【0348】**實例1**：5-乙炔基-6-氟-4-(11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉-10-基)萘-2-醇



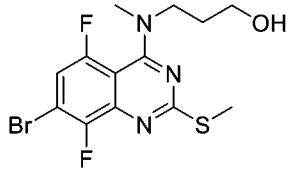
【0349】步驟1：7-溴-4-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉



【0350】向7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4(3H)-酮（10 g，32.6 mmol）在$POCl_3$（30 mL）中之懸浮液中滴加DIPEA（15 mL）。將混合物在100°C攪拌過夜。然後將混合物冷卻至室溫並真空濃縮。用DCM稀釋混合物，濾出固體，得到粗產物，並藉由矽膠柱層析法（80 g，用

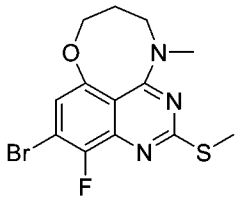
PE/EtOAc = 100%：0% - 75%：25%洗脫）進一步純化，得到標題化合物（6.9 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 324.4。

【0351】步驟2：3-((7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)丙-1-醇



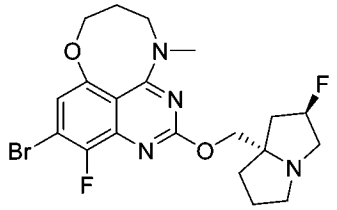
【0352】在0°C，向7-溴-4-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉（1.2 g，3.7 mmol）和3-(甲基胺基)丙-1-醇（0.4 g，4.6 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加DIEA（1.43 g，11.1 mol）。將混合物在室溫下攪拌1 h。然後，將混合物真空濃縮，並將殘留物藉由矽膠柱層析法（12 g，用PE/EtOAc= 100%：0% - 0%：100%洗脫）純化，得到標題化合物（540 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 378.0。

【0353】步驟3：10-溴-11-氟-4-甲基-2-(甲硫基)-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉



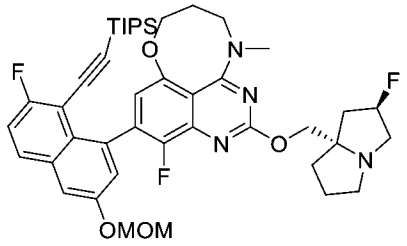
【0354】在0°C，向3-((7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)(甲基)胺基)丙-1-醇（540 mg，1.4 mmol）在THF（20 mL）中之溶液中分批添加NaH（171 mg，4.3 mmol，60%），並將混合物在55°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，用冰水（2.5 mL）淬滅，用EtOAc（20 mL*3）萃取。將合併的有機層真空濃縮，並將殘留物藉由矽膠柱層析法（12 g，用PE/EtOAc = 100%：0% - 0%：100%洗脫）純化，得到標題化合物（190 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 358.1。

【0355】步驟4：10-溴-11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉



【0356】在0°C，向10-溴-11-氟-4-甲基-2-(甲硫基)-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉（190 mg，0.5 mmol）在DCM（10 mL）中之混合物中分批添加m-CPBA（104 mg，0.6 mmol）。將混合物在0°C攪拌2小時。同時，在0°C向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（253 mg，1.59 mmol）在THF（5 mL）中之混合物中滴加LiHMDS（1.06 mL，1.06 mmol，1M，在THF中）。將混合物在室溫再攪拌30分鐘，並將所得THF混合物滴加到上述DCM溶液中。將混合物在室溫攪拌2小時，用MeOH（5mL）淬滅，並將混合物真空濃縮。將殘留物用矽膠層析柱（用DCM/MeOH = 90%：10%洗脫）純化，得到標題化合物（48 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 469.3。

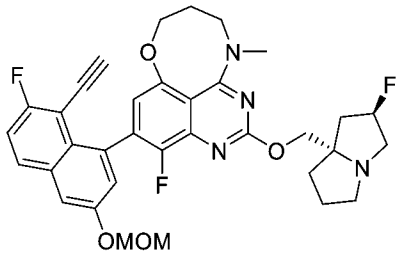
【0357】步驟5：11-氟-10-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉



【0358】將10-溴-11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑

啉（48 mg，0.1 mmol）、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（105 mg，0.2 mmol）、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物（8.5 mg，0.01 mmol）、$NaHCO_3$（17.3 mg，0.2 mmol）在二噁烷/水（10 mL/2 mL）中的混合物在90°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，真空濃縮，並將殘留物用層析柱（4g，用DCM/MeOH = 90%：10%洗脫）純化，得到粗產物，粗產物藉由prep-TLC（DCM/MeOH = 17/1，兩次）進一步純化，得到標題化合物（10 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 775.7。

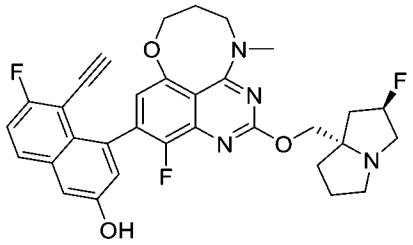
【0359】步驟6：10-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉



【0360】向11-氟-10-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉（10 mg，0.01 mmol）在DMF（5 mL）中之溶液中添加CsF（10mg，0.06 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時。然後，過濾混合物，將過濾物真空濃縮，得到粗產物，其不經進一步純化用於下一步驟（13 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 619.5。

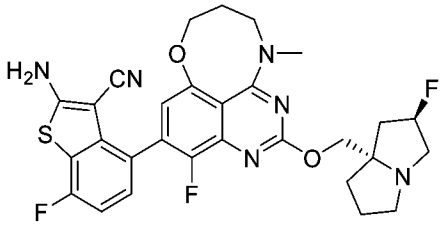
【0361】步驟7：5-乙炔基-6-氟-4-(11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并

[4,3,2-脫]喹唑啉-10-基)萘-2-醇



【0362】向10-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉（13 mg，0.021 mmol）在二噁烷（4 mL）中之溶液中添加HCl（2 mL，4M，在二噁烷中）。將混合物在室溫攪拌2小時。將混合物真空濃縮，用prep-HPLC純化，得到標題產物（4.2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 575.2。

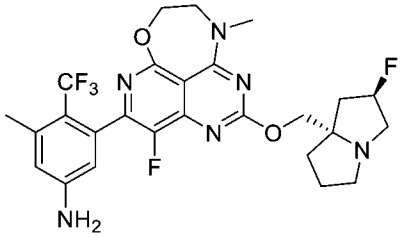
【0363】**實例2**：2-胺基-7-氟-4-(11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉-10-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈



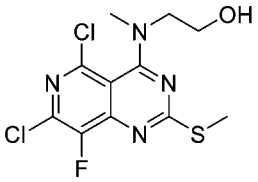
【0364】**實例2**藉由類似於**實例1**（步驟5/6/7）所述之程序製備，其中將((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-

2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷替換成三級丁基 (3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物（0.84 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.99 (s, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.71-6.60 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 4.30 -4.00 (m, 4H), 3.59-3.54 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.25-1.76 (m, 7H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 581.4。

【0365】**實例3**：3-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



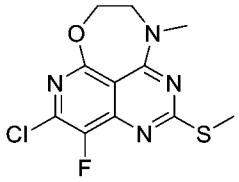
【0366】步驟1：2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙-1-醇



【0367】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（296 mg，1 mmol）在DCM（15 mL）中之溶液中添加DIPEA（387 mg，3 mmol）和2-(甲基胺基)乙-1-醇（68 mg，0.9 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE : EA = 2 : 1）純化，得到標題產物（211 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 337.1。

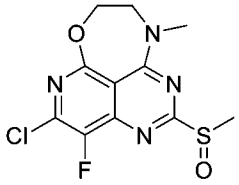
【0368】步驟2：5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜

-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



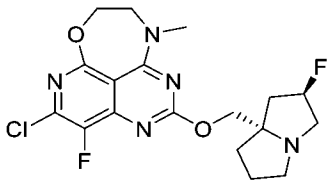
【0369】在室溫向2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基)胺基) 乙-1-醇（210 mg，0.625 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（50 mg，1.25 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，將混合物用2滴冰水淬滅，並蒸發溶劑。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE : EA = 1 : 1）純化，得到標題產物（40 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 301.1。

【0370】步驟3：5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



【0371】在室溫向5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（40 mg，0.13 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中添加*m*-CPBA（27 mg，0.16 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL*3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（50 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 317.1

【0372】步驟4：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



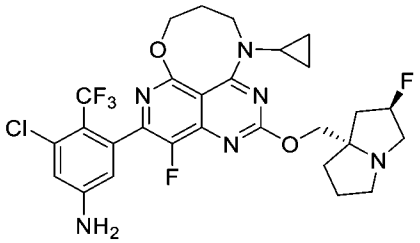
【0373】在室溫向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（75 mg，0.474 mmol）在10 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.3 mL，0.3 mmol），並在室溫攪拌1小時。然後，將5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（50 mg，0.158 mmol）在THF（10 mL）中之溶液添加到反應混合物中並在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將溶劑蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（27 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 412.1。

【0374】步驟5：3-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

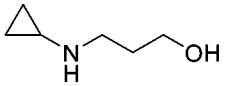
【0375】將5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（36 mg，0.088 mmol）、二噁烷/H_2O（10/2 mL）、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（106 mg，0.352 mmol）、$NaHCO_3$（22 mg，0.26 mmol）、和$Pd(dtbpf)Cl_2$（4 mg，0.0088 mmol）的混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（22.7 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.71 - 6.65 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.50 - 1.93 (m, 9H)。

MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 571.2。

【0376】**實例4**：3-氯-5-(11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

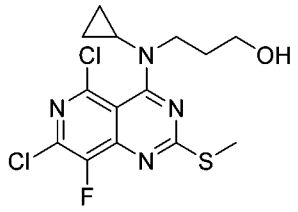


【0377】步驟1：3-(環丙基胺基) 丙-1-醇



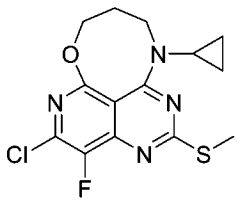
【0378】在室溫將環丙胺（855 mg，15 mmol）與3-溴丙-1-醇（417 mg，3 mmol）混合，並將混合物在50°C攪拌過夜。完成後，濃縮混合物，得到殘留物，為標題化合物（658 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 116.1。

【0379】步驟2：3-(環丙基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丙-1-醇



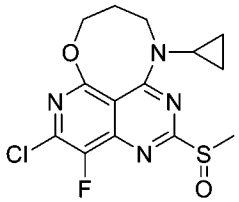
【0380】在0°C向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（498 mg，1.69 mmol）在DCM（25 mL）中之溶液中添加DIPEA（545 mg，4.23 mmol）和3-(環丙基胺基) 丙-1-醇（196 mg，1.69 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE : EA = 1 : 1）純化，得到標題產物（230 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 377.1。

【0381】步驟3：5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



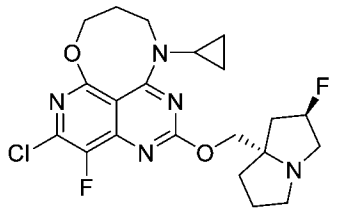
【0382】在室溫向 3-(環丙基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丙-1-醇（230 mg，0.61 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（50 mg，1.22 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時，然後用2滴冰水淬滅，並將溶劑蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE : EA = 3 : 1）純化，得到標題產物（330 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 341.1。

【0383】步驟4：5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



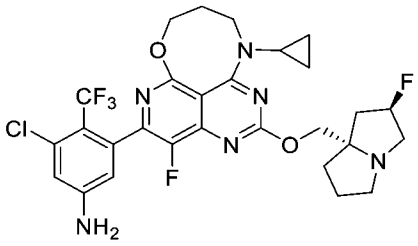
【0384】在室溫向5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（330 mg，0.62 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加*m*-CPBA（105 mg，0.62 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（339 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 357.1。

【0385】步驟5：5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0386】在室溫向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（453 mg，2.85 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，1.9 mL，1.9 mmol），並在室溫攪拌1小時。然後將5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（339 mg，0.95 mmol）在THF（10 mL）中之溶液添加到反應混合物中，並將混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物的溶劑蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM：MeOH = 10：1）純化，得到標題產物（44 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 452.1。

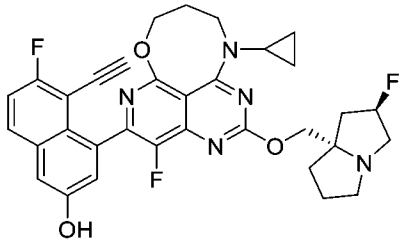
【0387】步驟6：3-氯-5-(11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



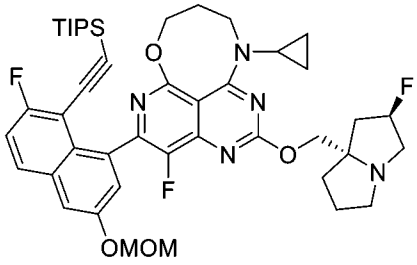
【0388】在室溫向5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（22 mg，0.049 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（63 mg，0.196 mmol）、$NaHCO_3$（12.3mg，0.147 mmol）和Pd(dtbpf)Cl_2（3.2 mg，0.0049 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小

時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，並將殘留物藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到粗產物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 2.48 - 1.93 (m, 8H), 1.09 - 0.96 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2。

【0389】**實例5**：4-(11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



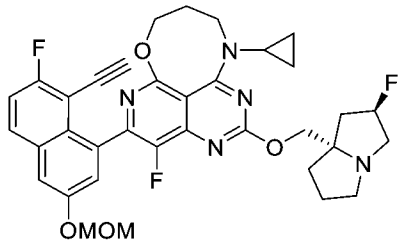
【0390】步驟1：11-環丙基-4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0391】在室溫向5-氯-11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（22 mg，0.049 mmol）在二噁烷/H2O（10/2 mL）中之溶

液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（100 mg，0.196 mmol）、$NaHCO_3$（12.3mg，0.147 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（3.2 mg，0.0049 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。完成後，將混合物進行蒸發並藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 20 : 1）純化，得到標題產物（23 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 802.4。

【0392】步驟2：11-環丙基-5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



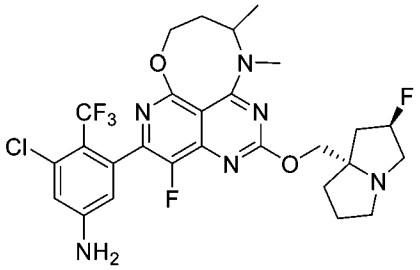
【0393】在室溫向11-環丙基-4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（23 mg，0.029 mmol）在DMF（1.5 mL）中之溶液中添加CsF（22 mg，0.145 mmol）。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（12 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 646.3

【0394】步驟3：4-(11-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

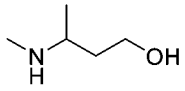
【0395】在室溫向11-環丙基-5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-

8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（12 mg，0.019 mmol）在EtOAc（5 mL）中之溶液中添加HCl（4 N，1 mL）。將所得混合物在室溫濃縮，並用Na_2CO_3調節pH至7，並濃縮有機層，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（5.6 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 - 9.70 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 -7.17 (m, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.19 - 1.75 (m, 8H), 1.02 - 0.83 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 602.3。

【0396】**實例6**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



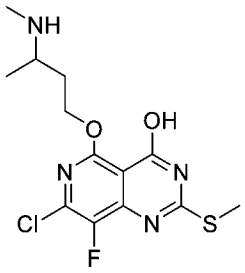
【0397】步驟1：3-(甲基胺基) 丁-1-醇



【0398】在0°C，向三級丁基 (4-羥基丁烷-2-基) 胺基甲酸酯（1890 mg，10 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加$LiAlH_4$（650 mg，17 mmol），並將混合物在70°C攪拌過夜。完成後，將混合物冷卻至室溫，添加十水硫酸鈉並攪拌0.5 h。對所得混合物進行過濾，並將有機相濃縮，得到殘留物，為標題化合物（707 mg，粗品）。MS (ESI, m/e)

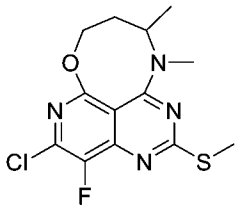
$[M+H]^+$ 104.1。

【0399】步驟2：7-氯-8-氟-5-(3-(甲基胺基)丁氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



【0400】在室溫向3-(甲基胺基) 丁-1-醇（153 mg，1.5 mmol）在THF（10 mL）中之溶液中添加氫化鈉（80 mg，2 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-醇（279 mg，1 mmol）的THF（10 mL）溶液添加到反應混合物中並在室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（DCM：MeOH = 10：1）純化，得到標題產物（134 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 347.1。

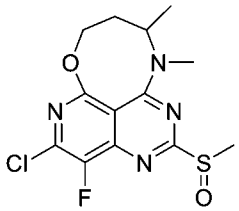
【0401】步驟3：5-氯-4-氟-10,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0402】在室溫向 7-氯-8-氟-5-(3-(甲基胺基)丁氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（127 mg，0.366 mmol）在20 mL DMF中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（238 mg，1.83 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（347 mg，0.915 mmol），並將其在室溫攪拌1 h。然後，添加另一批N,N-二異丙基乙胺（708 mg，5.49 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷

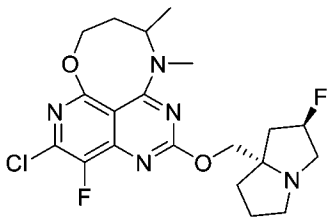
酸鹽（3.47 g，9.15 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。將混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE：EtOAc = 1：5）純化，得到標題產物（92 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329.1。

【0403】步驟4：5-氯-4-氟-10,11-二甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0404】在室溫向5-氯-4-氟-10,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（92 mg，0.28 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中添加*m*-CPBA（53 mg，0.31 mmol），將混合物在室溫攪拌1 h。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（92 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 345.1。

【0405】步驟5：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



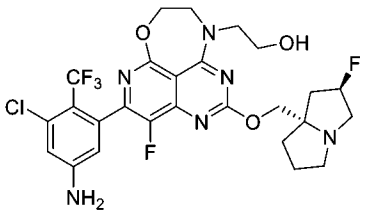
【0406】在室溫向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（127 mg，0.8 mmol）在10 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.5 mL，0.5 mmol），並在室溫攪拌1小時。然後將5-氯-4-

氟-10,11-二甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（92 mg，0.267 mmol）的THF（10 mL）溶液添加到反應混合物中並在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（27 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 440.1。

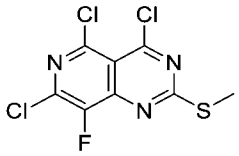
【0407】步驟6：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0408】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（27 mg，0.06 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（77 mg，0.24 mmol）、$NaHCO_3$（15 mg，0.18 mmol）和Pd(dtbpf)Cl_2（4 mg，0.006 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法(DCM/MeOH = 10/1)純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（4.2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 - 6.87 (m, 1H), 6.62 - 6.34 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.46 - 1.90 (m, 8H), 1.49 - 1.39 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2。

【0409】**實例7**：2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇

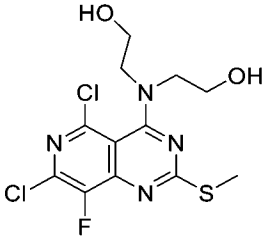


【0410】步驟1：4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



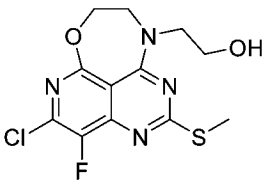
【0411】向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（1.00 g，3.57 mmol）在15 mL乙腈中之溶液中添加0.5 mL *N,N*-二異丙基乙胺和三氯氧磷（760 mg，5.00 mmol）。將反應在80°C攪拌16小時，然後冷卻至室溫。對混合物進行蒸發，得到標題產物（1.10 g，粗品），該產物不經純化用於下一步驟。

【0412】步驟2：2,2'-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮烷二基)雙(乙-1-醇)



【0413】在-40°C，向 4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（粗品，500 mg，1.69 mmol）在15 mL二氯甲烷中之溶液中添加2,2'-氮烷二基雙(乙-1-醇)（210 mg，2.00 mmol）和0.5 mL *N,N*-二異丙基乙胺。將反應在-40°C攪拌4小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋，並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物（250 mg）不經純化，繼續進行下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 367.4。

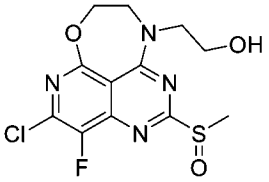
【0414】步驟3：2-(5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇



【0415】在0°C，向2,2'-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮烷二基)雙(乙-1-醇)（250 mg，0.68 mmol）在10 mL四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉（60 mg，1.50 mmol，60% w/w）。將反應在室溫攪拌16小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋，並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠柱純化，得到標題化合物(130 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 331.2。

【0416】步驟4：2-(5-氯-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10

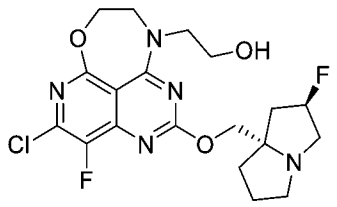
【0417】-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇



【0418】在0°C，向 2-(5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇（130 mg，0.39 mmol）在5 mL二氯甲烷中之溶液中添加3-氯過苯甲酸（87 mg，0.50 mmol）。將反應在0°C攪拌2小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋，並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物（120 mg）不經純化，繼續進行下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 347.0。

【0419】步驟5：2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)

【0420】甲氧基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇



【0421】向 2-(5-氯-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜

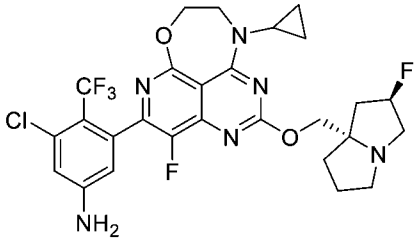
【0422】-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇(粗品，120 mg，0.35 mmol）在5 mL四氫呋喃中之溶液中添加((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基) 甲醇（160 mg，1.00 mmol）。然後 在0°C滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 mmol/L，在四氫呋喃中，1.0 mL）。將混合物在0°C攪拌1 h，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋，並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠柱純化，得到標題化合物（20 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 442.0。

【0423】步驟6：2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇

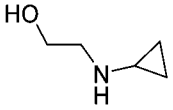
【0424】向 2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-10-基)乙-1-醇（20 mg，0.05 mmol）在2.5 mL 1,4-二噁烷和0.5 mL水中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（33 mg，0.10 mmol）、 1,1'-雙 (二-*三級丁基膦基*)二茂鐵二氯化鈀（6 mg，0.01 mmol）和碳酸氫鈉（13 mg，0.15 mmol）。將反應在90°C攪拌6小時，並將反應冷卻至室溫。然後用二氯甲烷和水稀釋並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由Prep-HPLC純化，得到標題化合物（0.6 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86-6.85 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.37-5.18 (m,

1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.13-3.82 (m, 5H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 601.4。

【0425】**實例8**：3-氯-5-(10-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

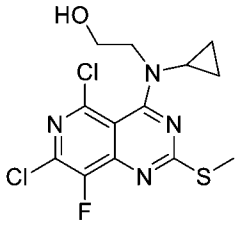


【0426】步驟1：2-(環丙基胺基)乙-1-醇



【0427】向 2-溴乙-1-醇（1.24 g，10.0 mmol）在30 mL乙醇中之溶液中添加環丙胺（1.72 g，30.0mmol）。將反應在60°C攪拌16小時，並將混合物冷卻至室溫，蒸發得到粗產物（1.20 g），其不經純化並繼續進行下一步驟。

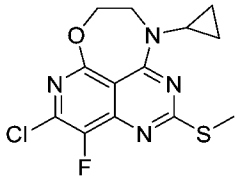
【0428】步驟2：2-(環丙基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)乙-1-醇



【0429】在0°C，向 4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（粗品，500 mg，1.69 mmol）在15 mL二氯甲烷中之溶液中添加2-(環丙基胺基)乙-1-醇（粗品，300 mg，2.97 mmol）和0.5 mL *N,N*-二異丙

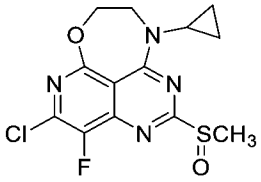
基乙胺。將反應在室溫攪拌4小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將粗產物藉由矽膠柱純化，得到標題產物（80 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 363.4。

【0430】步驟3：5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



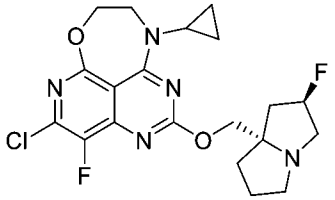
【0431】在0°C，向 2-(環丙基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)乙-1-醇（80 mg，0.22 mmol）在10 mL四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉（24 mg，0.60 mmol，60% w/w）。將反應在室溫攪拌16小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠柱純化，得到標題化合物（50 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 327.3。

【0432】步驟4：5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



【0433】在0°C，向 5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（50 mg，0.15 mmol）在5 mL二氯甲烷中之溶液中添加3-氯過苯甲酸（31 mg，0.20 mmol）。將反應在0°C攪拌2小時，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物（50 mg）不經純化，繼續進行下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 349.2。

【0434】步驟5：5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



【0435】向 5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（粗品，50 mg，0.14 mmol）在5 mL四氫呋喃中之溶液中添加((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（80 mg，0.50 mmol）。然後 在0°C滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1 mmol/L，在四氫呋喃中，0.5 mL）。將混合物在0°C攪拌1 h，並將混合物用二氯甲烷和水稀釋。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠柱純化，得到標題化合物（22 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 438.0。

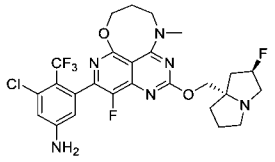
【0436】步驟6：3-氯-5-(10-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0437】向 5-氯-10-環丙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H

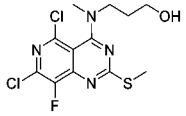
【0438】-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（22 mg，0.05 mmol）在2.5 mL 1,4-二噁烷和0.5 mL水中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（33 mg，0.10 mmol）、1,1'-雙 (二-*三級丁基膦基*)二茂鐵二氯化鈀（6 mg，0.01 mmol）和碳酸氫鈉（13 mg, 0.15 mmol）。將反應在90°C攪拌6小時，並將反應冷卻至室溫。然後用二氯甲烷和水

稀釋並且合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由Prep-HPLC純化，得到標題化合物（0.7 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86-6.84 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.37-5.20 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 597.5。

【0439】**實例9**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

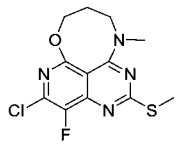


【0440】步驟1：3-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙-1-醇



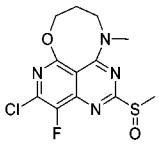
【0441】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.0 mmol）在DCM（10 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（387 mg，3.0 mmol）和3-(甲基胺基)丙-1-醇（89 mg，1.0 mmol），並將所得混合物在室溫攪拌30 min。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（PE/EtOAc = 4：1至1：2）純化，得到所需產物（213 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 351.1。

【0442】步驟2：5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘



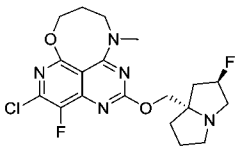
【0443】在0°C，向3-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙-1-醇（213 mg，0.61 mmol）在THF（6 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（48 mg，1.2 mmol，60%），並將所得混合物在室溫攪拌2小時。將反應用H_2O淬滅，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（PE/EtOAc = 10：1至1：1）純化，得到產物（186 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315.3。

【0444】步驟3：5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘



【0445】在0°C，向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘（120 mg，0.38 mmol）在DCM（6 mL）中之攪拌溶液中添加m-CPBA（93 mg，0.46 mmol，85%），並將所得混合物在0°C攪拌10 min。將反應用aq. $Na_2S_2O_3$淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用Sat. aq $NaHCO_3$和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 331.1。

【0446】步驟4：5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘

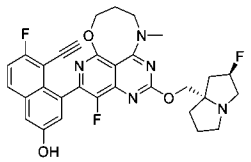


【0447】在0°C，向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘（0.38 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（120 mg，0.76 mmol）在THF（6 mL）中之攪拌溶液中滴加LiHMDS（0.76 mL，0.76 mmol，1 M，在THF中），並將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用Sat. aq NH_4Cl淬滅，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至30 : 1）純化，得到產物（125 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 426.2。

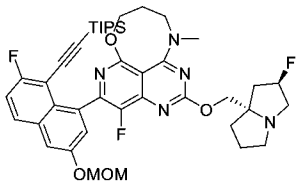
【0448】步驟5：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0449】向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（25 mg，0.06 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（43 mg，0.12 mmol，89%）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（7.8 mg，0.012 mmol）和$NaHCO_3$（15 mg，0.18 mmol）的混合物中添加二噁烷（2.0 mL）和H_2O（0.4 mL）。將反應混合物在90°C攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至5 : 1）、然後prep-HPLC純化，得到標題產物（6.2 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.87 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 4.52 - 4.21 (m, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.43 - 1.85 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.4。

【0450】**實例10**：5-乙炔基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘-5-基)萘-2-醇

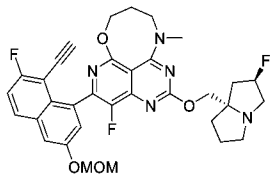


【0451】步驟1：4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘



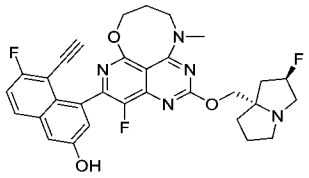
【0452】向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（50 mg，0.12 mmol）、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（123 mg，0.24 mmol）、Pd(dtbpf)Cl2（15.6 mg，0.024 mmol）和NaHCO3（30 mg，0.36 mmol）的混合物中添加二噁烷（5.0 mL）和H_2O（1.0 mL）。將反應混合物在90°C攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至10：1）純化，得到標題產物（75 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 776.5。

【0453】步驟2：5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘



【0454】向4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘（75 mg，0.10 mmol）在DMF（3 mL）中之攪拌溶液中添加CsF（152 mg，1.0 mmol），並將所得混合物在室溫攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc和H_2O稀釋，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將粗品不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 620.3。

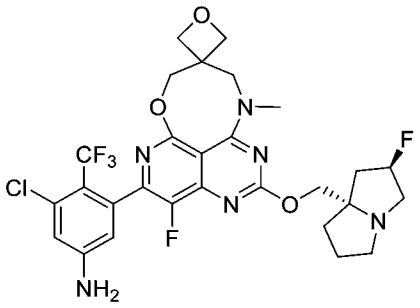
【0455】步驟3：5-乙炔基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘-5-基)萘-2-醇



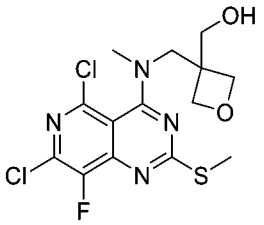
【0456】在0°C，向5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘（0.10 mmol）在DCM（5.0 mL）中之攪拌溶液中添加4N HCl（在二噁烷中）（1.0 mL），並將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物濃縮並用DIEA鹼化，將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至10 : 1）、然後Prep-HPLC純化，得到產物（19.7 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 5.55 - 5.32 (m, 1H), 4.58 -

4.35 (m, 4H), 3.83 - 3.50 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 2.60 - 1.97 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 576.8。

【0457】**實例11**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

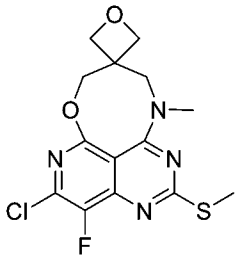


【0458】步驟1：(3-(((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲醇



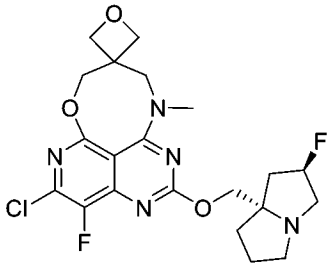
【0459】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（0.85 g，2.9 mmol）在DCM（30 mL）中之溶液中添加DIPEA（1.1g，0.85 mmol）和(3-((甲基胺基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲醇（374 mg，2.9 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc = 2：1）純化，得到標題產物（600 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 393.3。

【0460】步驟2：5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯



【0461】在室溫向 (3-(((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲醇（600 mg，1.5mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中）（1.5 mL，1.5 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（450 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1。

【0462】步驟3：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯



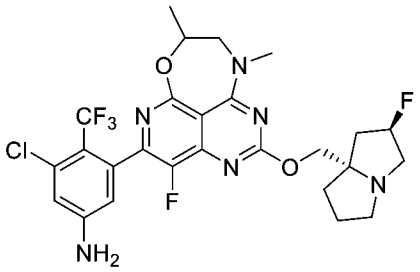
【0463】在室溫向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯（450 mg，1.26 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加m-CPBA（231 mg，1.51 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h作為溶液1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（602 mg，3.79 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，2.5 mL，2.5 mmol），並在室溫攪拌1小時作為溶液2。然後在室溫將溶液2添加到溶液1中，並將混合物在室

溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（180 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.2。

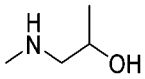
【0464】步驟4：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0465】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-10,11-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯（60 mg，0.128 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（82 mg，0.256 mmol）、$NaHCO_3$（2.5 mg，0.256 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（16.6 mg，0.0256 mmol），並將混合物在100°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（4.43 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.96 - 6.81 (m, 1H), 6.55 - 6.40 (m, 1H), 5.48 - 5.26 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 5H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 1.88 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 327.2。

【0466】**實例12**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10-二甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

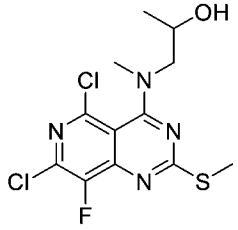


【0467】步驟1：1-(甲基胺基) 丙-2-醇



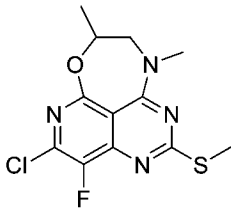
【0468】在室溫向三級丁基 (2-羥基丙基) (甲基)胺基甲酸酯（440 mg，2.33 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（5 mL），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發，得到標題產物（300 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 90.1。

【0469】步驟2：1-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基)胺基) 丙-2-醇



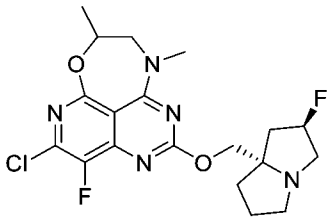
【0470】在0°C向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（339 mg，1.17 mmol）在DCM（30 mL）中之溶液中添加DIPEA（350 mg，2.91 mmol）和1-(甲基胺基) 丙-2-醇（150 mg，1.17 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（160 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 351.1。

【0471】步驟3：5-氯-4-氟-8,10-二甲基-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘



【0472】在室溫向 1-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基)胺基) 丙-2-醇（160 mg，0.46 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（37 mg，0.92 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE : EtOAc = 1 : 1）純化，得到標題產物（63 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315.1。

【0473】步驟 4 ： 5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-8,10-二甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘

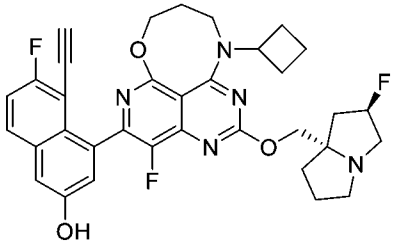


【0474】在室溫向5-氯-4-氟-8,10-二甲基-2-(甲硫基)-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（63 mg，0.2 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加m-CPBA（34.5 mg，0.2 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h作為溶液1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（95.4 mg，0.6 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.4 mL，0.4 mmol），並在室溫攪拌1小時作為溶液2。然後在室溫將溶液2添加到溶液1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（80 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 426.1。

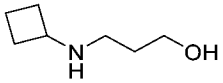
【0475】步驟5：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10-二甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0476】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-8,10-二甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘（42.5 mg，0.1 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（80 mg，0.25 mmol）、$NaHCO_3$（25.2mg，0.3 mmol）和Pd(dtbpf)Cl_2（6.5 mg，0.01 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（5.8 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.46 - 1.94 (m, 6H), 1.60 - 1.52 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.2。

【0477】**實例13**：4-(11-環丁基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



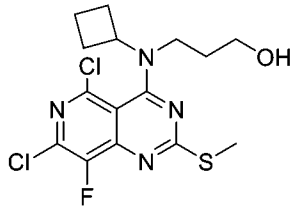
【0478】步驟1：3-(環丁基胺基) 丙-1-醇



【0479】在室溫將環丁胺（710 mg，10 mmol）與3-溴丙-1-醇（278

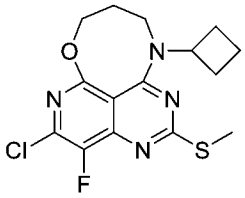
mg，2 mmol）混合，並將混合物在50°C攪拌過夜。完成後，濃縮混合物，得到殘留物，為標題化合物（500 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1。

【0480】步驟2：3-(環丁基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) 胺基) 丙-1-醇



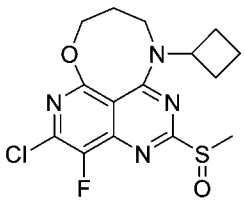
【0481】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（330 mg，1.11 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加DIPEA（358 mg，2.78 mmol）和3-(環丁基胺基) 丙-1-醇（258 mg，1 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（230 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 390.1。

【0482】步驟3：5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



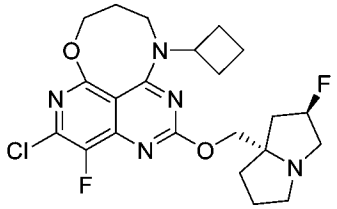
【0483】在室溫向 3-(環丁基(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) 胺基) 丙-1-醇（350 mg，0.9 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（72 mg，1.8 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，將混合物用2滴冰水淬滅，並對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE：EtOAc = 3：1）純化，得到標題產物（280 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 355.1。

【0484】步驟4：5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0485】在室溫向5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（280 mg，0.79 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加*m*-CPBA（163.5 mg，0.95 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（330 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 371.1

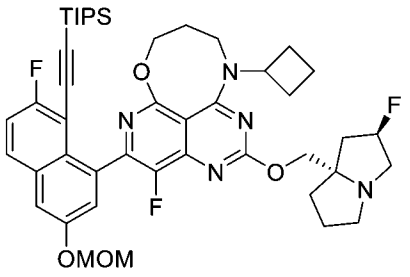
【0486】步驟5：5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0487】在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（167 mg，1.05 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.7 mL，0.7 mmol），並在室溫攪拌1小時。然後將5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（130 mg，0.35 mmol）在THF（10 mL）中之溶液添加到反應混合物中，並將混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM：MeOH = 10：1）純化，得到標題產物（78 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$

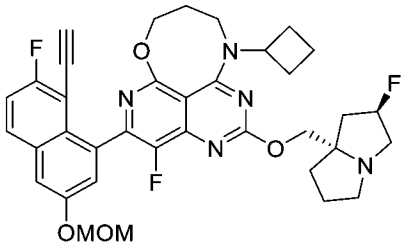
466.1。

【0488】步驟6：11-環丁基-4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0489】在室溫向5-氯-11-環丁基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（48 mg，0.1 mmol）在二噁烷/H2O（10/2 mL）中之溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（205 mg，0.4 mmol）、$NaHCO_3$（25 mg，0.3 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（6.5 mg，0.01 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。完成後，對混合物進行蒸發並藉由矽膠層析柱（DCM：MeOH = 20：1）純化，得到標題產物（67 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 816.4。

【0490】步驟7：11-環丁基-5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘

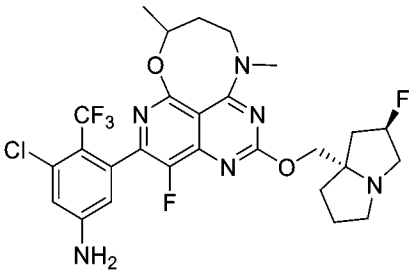


【0491】在室溫向11-環丁基-4-氟-5-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（67 mg，0.082 mmol）在DMF（2 mL）中之溶液中添加CsF（62 mg，0.41 mmol）。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（66 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 660.3。

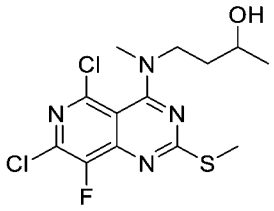
【0492】步驟7：4-(11-環丁基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

【0493】在室溫向11-環丁基-5-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（33 mg，0.05 mmol）在EtOAc（5 mL）中之溶液中添加HCl（4 N，1 mL）。將所得混合物在室溫濃縮，並用Na_2CO_3調節pH至7，並濃縮有機層，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（5.2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 5.63 - 5.42 (m, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 4H), 4.02 - 3.40 (m, 7H), 2.73 - 1.83 (m, 14H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 616.3。

【0494】**實例14**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

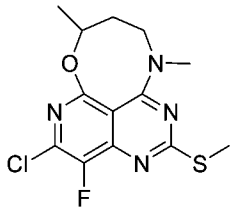


【0495】步驟1：4-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-2-醇



【0496】在0°C向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（0.85 g，2.9 mmol）在DCM（30 mL）中之溶液中添加DIPEA（1.1 g，0.85 mmol）和4-(甲基胺基)丁-2-醇（346 mg，2.9 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc = 2：1）純化，得到標題產物（450 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 365.2。

【0497】步驟2：5-氯-4-氟-8,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘

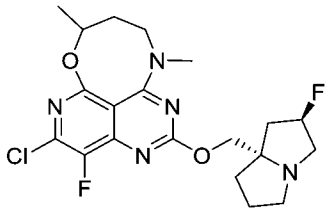


【0498】在室溫向 4-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-2-醇（450 mg，1.23mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（60%，在油中，49.5 mg，1.23 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（100 mg）。MS (ESI,

m/e) $[M+H]^+$ 329.1。

【0499】步驟3：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘

【0500】



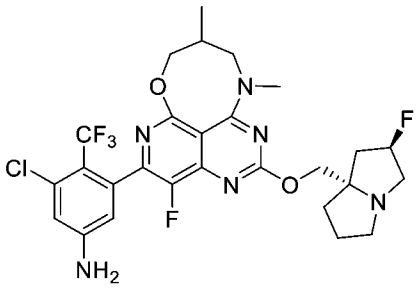
【0501】在室溫向5-氯-4-氟-8,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（100 mg，0.3 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加m-CPBA（56 mg，0.36 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h作為溶液1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（145 mg，0.9 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.6 mL，0.6 mmol），並在室溫攪拌1小時作為溶液2。然後在室溫將溶液2添加到溶液1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM：MeOH = 10：1）純化，得到標題產物（40 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 440.2。

【0502】步驟4：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

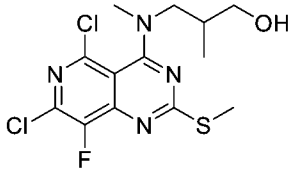
【0503】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（40 mg，0.09 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之

溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（43.8 mg，0.136 mmol）、$NaHCO_3$（15.3 mg，0.18 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（5.9 mg，0.009 mmol），並將混合物在100°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（1.58 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.62 - 6.37 (m, 1H), 5.43 - 5.28 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.43 - 4.23 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.42 - 1.84 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2。

【0504】**實例15**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-9,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11 四氮雜環辛[脫] 萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



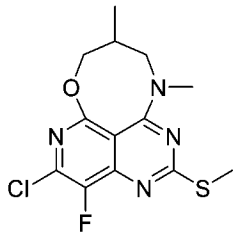
【0505】步驟1：3-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基)胺基)-2-甲基丙-1-醇



【0506】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（1000 mg，3.3 mmol）在DCM（30 mL）中之溶液中添加DIPEA（1300 mg，9.9 mmol）和2-甲基-3-(甲基胺基) 丙-1-醇（340 mg，3.3 mmol）。

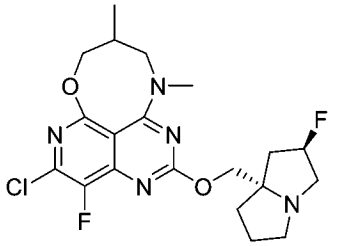
將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（610 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 365.1。

【0507】步驟2：5-氯-4-氟-9,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0508】在室溫向3-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基)胺基)-2-甲基丙-1-醇（585 mg，1.6 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加NaH（128 mg，3.2 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE：EtOAc = 1：2）純化，得到標題產物（486 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329.1。

【0509】步驟3：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-9,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



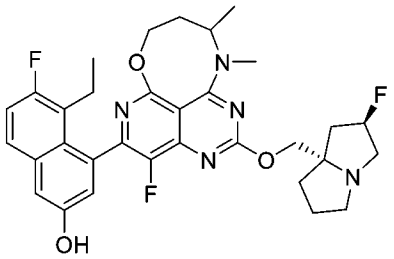
【0510】在室溫向5-氯-4-氟-9,11-二甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（486 mg，1.48 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加m-CPBA（255 mg，1.48 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h作為溶液1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡

咯咁-7a(5H)-基) 甲醇（706 mg，4.44 mmol）在20 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，3 mL，3 mmol），並在室溫攪拌1小時作為溶液2。然後在室溫將溶液2添加到溶液1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（417 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 439.1。

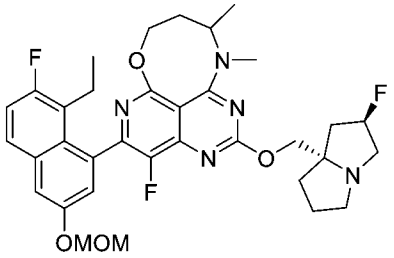
【0511】步驟4：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯咁-7a(5H)-基) 甲氧基)-9,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0512】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯咁-7a(5H)-基)甲氧基)-9,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（50 mg，0.11 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（85 mg，0.275 mmol）、$NaHCO_3$（28 mg，0.33 mmol）和Pd(dtbpf)Cl_2（7 mg，0.011 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（1.66 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 4H), 3.58 - 3.32 (m, 8H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.43 - 1.91 (m, 7H), 1.25 - 1.17 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2。

【0513】**實例16**：5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯咁-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)萘-2-醇



【0514】步驟1：5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基) 萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0515】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（48 mg，0.11 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基) 萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（79 mg，0.22 mmol）、$NaHCO_3$（28 mg，0.33 mmol）和Pd(dtbpf)Cl_2（7 mg，0.011 mmol），並將混合物在95°C攪拌3小時。將所得的冷卻混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化以給出標題產物（36 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 638.2。

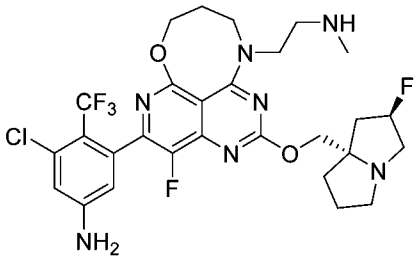
【0516】步驟2：5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)萘-2-醇

【0517】在室溫向5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基) 萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（36 mg，0.056

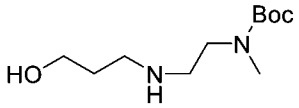
mmol）在EtOAc（4 mL）中之溶液中添加HCl（4N，在二噁烷中，1 mL），並將混合物在室溫攪拌2小時。將所得混合物在室溫濃縮，並用Na_2CO_3調節pH至7，並濃縮有機層，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（8.8 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.30 - 6.96 (m, 3H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.58 - 4.00 (m, 5H), 3.61 - 3.35 (m, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.61 - 1.96 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 594.3。

【0518】**實例17**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-(2-(甲基胺基)乙基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0519】



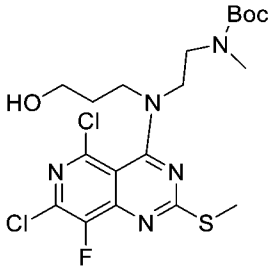
【0520】步驟1：三級丁基 (2-((3-羥基丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0521】

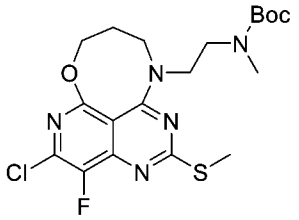
【0522】將3-溴丙-1-醇（2.1 g，10 mmol）在三級丁基 (2-胺基乙基)(甲基)胺基甲酸酯（3 mL）中之溶液在40°C攪拌15小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟（4.3 g，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 233.5。

【0523】步驟2：三級丁基 (2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(3-羥基丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0524】將4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（2.1 g，7.17 mmol）、三級丁基 (2-((3-羥基丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（3.9 g，21.5 mmol）和DIPEA（4.6 g，36 mmol）在DCM（20 mL）中之混合物在25°C攪拌2小時。完成後，用DCM（50 mL）稀釋反應混合物，並用水（15 mL x 3）洗滌。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮濾液，得到殘留物。將殘留物藉由矽膠（PE : EtOAc = 1 : 4）純化，得到標題產物（800 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 494.5。

【0525】步驟3：三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯

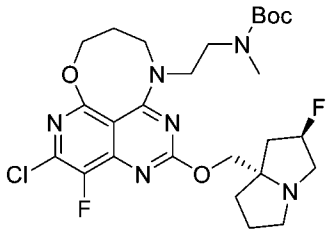


【0526】

【0527】在0°C，向三級丁基 (2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(3-羥基丙基)胺基) 乙基) (甲基)胺基甲酸酯（494 mg，1.0 mmol）在THF（5 mL）中之溶液中添加LiHMDS（2 mL，2 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌4小時。完成後，濃縮反應混合物，得到殘留物。將殘留物藉由Prep-TLC（PE : EtOAc = 1 : 1）純化，得到標題產物（380 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 458.4。

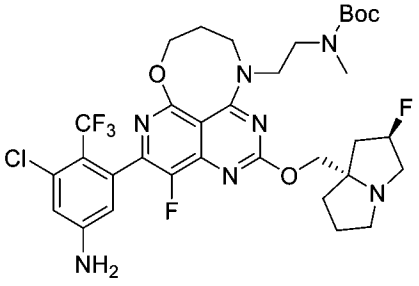
【0528】步驟4：三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯

【0529】



【0530】將三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（535 mg，1.17 mmol）、和m-CPBA（404 mg，2.34 mmol）在DCM（10 mL）中之混合物在25°C攪拌1 h，得到混合物1。同時，在0°C，向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（80 mg，0.5 mmol）在THF（5 mL）中之溶液中添加LiHMDS（0.5 ml，0.5 mmol），並將所得混合物在0°C攪拌0.5 h，得到混合物2。然後，向混合物2中添加混合物1，所得混合物在室溫攪拌2小時。完成後，將反應混合物濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由Prep-TLC（PE：EtOAc = 1：10）純化，得到標題產物（98 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 569.5。

【0531】步驟5：三級丁基 (2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



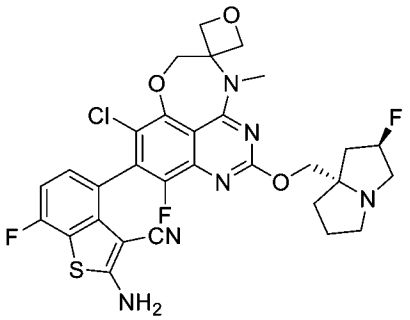
【0532】將三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（85 mg，0.15 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（145 mg，0.45 mmol）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（10 mg，0.015 mmol）、和$NaHCO_3$（38 mg，0.45 mmol）在二噁吅（10 mL）和水（2 mL）中之混合物在80°C攪拌2小時。完成後，將反應混合物濃縮，藉由prep-TLC（EtOAc : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（90 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 728.5。

【0533】步驟6：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-11-(2-(甲基胺基)乙基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0534】在室溫向三級丁基 (2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（80 mg，0.11 mmol）在DCM（4 mL）中之溶液中添加TFA（4 mL）。將所得混合物在室溫攪拌2小時。完成後，濃縮反應混合物，得到殘留物。將殘留物藉由prep-HPLC純化，得到標題產物（17.0 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 4.55-4.23 (m, 5H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.45 - 1.93 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 628.3。

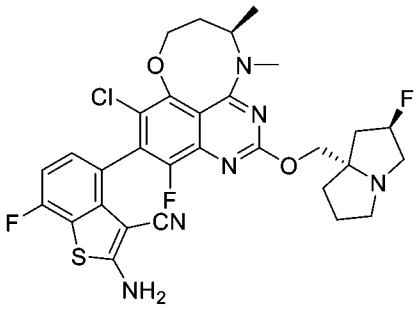
【0535】**實例18**：2-胺基-4-(8'-氯-10'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-4'-甲基-4'H,6'H-螺[氧雜環丁烷-3,5'-[1,4]

氧氮雜萜并[5,6,7-脫]喹唑啉]-9'-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈



【0536】**實例18**藉由類似於**實例1**所述之程序製備，其中將7-溴-4-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉和3-(甲基胺基)丙-1-醇替換成7-溴-4,6-二氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉和(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)甲醇，製備得到標題產物（0.8 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.97-4.82 (m, 3H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.20-3.98 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.17-1.95 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 643.3。

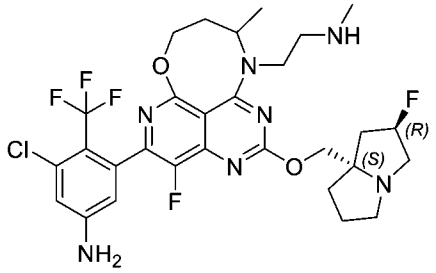
【0537】**實例19**：2-胺基-4-((R)-9-氯-11-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉-10-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈



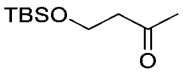
【0538】**實例19**藉由類似於**實例1**所述之程序製備，其中將7-溴-4-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉和3-(甲基胺基)丙-1-醇替換成7-溴-4,6-二氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉和(R)-3-(甲基胺基)丁-1-醇，製備得到

標題產物（5.8 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 2H), 7.35-7.05 (m, 2H), 5.42-5.20 (m, 1H), 4.49-4.17 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 5H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.05-1.71 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 629.4。

【0539】**實例20**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-11-(2-(甲基胺基)乙基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

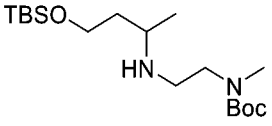


【0540】步驟1：4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-酮



【0541】在0°C，向 4-羥基丁烷-2-酮（5 g，56.82 mmol）、DIPEA（20 mL，113.64 mmol）和DMAP（685 mg，5.62 mmol）在二氯甲烷（200 mL）中之溶液中添加TBSOTf（16.5 g，62.49 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時，然後將其用二氯甲烷和水稀釋。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（石油醚：EtOAc = 5：1）純化，得到標題化合物（9.1 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 203.5。

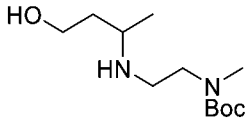
【0542】步驟2：三級丁基 (2-((4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0543】在室溫向 4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-酮（1 g，4.95

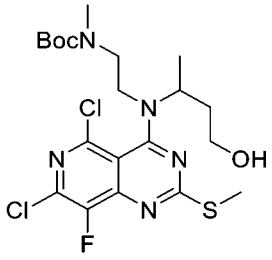
mmol）和三級丁基 (2-胺基乙基)(甲基)胺基甲酸酯（861 mg，4.95 mmol）在MeOH（100 mL）中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（1.3 g，5.94 mmol）。將混合物在室溫攪拌2小時。溶劑真空蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM：MeOH = 20：1）純化，得到標題化合物（320 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.5。

【0544】步驟3：三級丁基 (2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0545】在室溫向 三級丁基 (2-((4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（300 mg，0.83 mmol）在THF（20 mL）中之溶液中添加TBAF（0.92 mL，0.92 mmol，1M THF溶液）。將混合物在室溫攪拌過夜。將溶劑真空蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到粗產物（150 mg，含TBAF）。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 247.5。

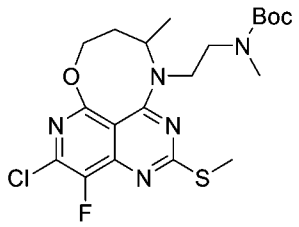
【0546】步驟4：三級丁基 (2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0547】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（1.78 mmol）在DCM（10 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（689 mg，5.34 mmol）和三級丁基 (2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（440 mg，1.78 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌30 min。將

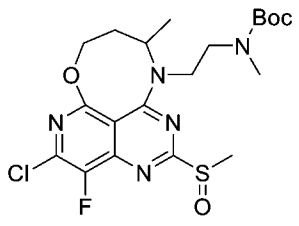
反應混合物濃縮並藉由快速層析法（石油醚：EtOAc = 4：1至1：2）純化，得到所需產物（262 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 508.5。

【0548】步驟5：三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲硫基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0549】在0°C，向三級丁基 (2-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（262 mg，0.52 mmol）在THF（10 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（31 mg，0.77 mmol，60%）。將所得混合物在室溫攪拌2 h。將反應用H_2O淬滅，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（PE/EtOAc = 10：1至1：1）純化，得到產物（162 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 472.5。

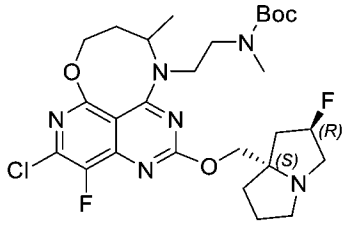
【0550】步驟6：三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0551】在0°C，向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[*脫*]萘（162 mg，0.34 mmol）在DCM（6 mL）中之溶液中添加m-CPBA（84 mg，0.41 mmol，85%），將所得

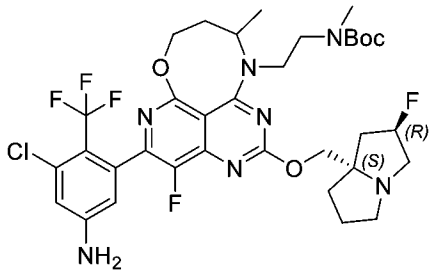
混合物在0°C攪拌10 min。將反應用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 488.5。

【0552】步驟7：三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



【0553】在0°C，向三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（0.34 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（108 mg，0.68 mmol）在THF（6 mL）中之溶液中滴加LiHMDS（0.68 mL，0.68 mmol，1 M，在THF中），將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用飽和NH_4Cl水溶液淬滅，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至30：1）純化，得到產物（63 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$583.5。

【0554】步驟8：三級丁基 (2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯



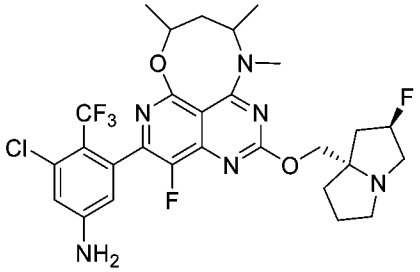
【0555】向三級丁基 (2-(5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基) (甲基)胺基甲酸酯（60 mg，0.10 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（64 mg，0.2 mmol）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（7.8 mg，0.012 mmol）和$NaHCO_3$（15 mg，0.18 mmol）的混合物中添加二噁烷（2.0 mL）和H_2O（0.4 mL）。將反應混合物在90°C攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至5 : 1）、然後prep-HPLC純化，得到標題產物（30 mg）。

【0556】步驟9：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-11-(2-(甲基胺基)乙基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

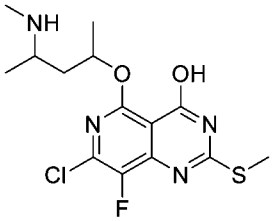
【0557】向三級丁基 (2-(5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-9,10-二氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-11(8H)-基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯（30 mg，0.04 mmol）在DCM（5 mL）中之混合物中添加TFA（1 mL）。將反應混合物在室溫攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由prep-HPLC純化，得到標題產物的甲酸酯（4 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.59-6.35 (m, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.52-4.11 (m, 6H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.44-3.34 (m,

5H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.31-1.98 (m, 8H), 1.51-1.44 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 642.5。

【0558】**實例21**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10,11-三甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

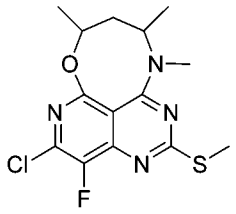


【0559】步驟1：7-氯-8-氟-5-((4-(甲基胺基)戊烷-2-基)氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



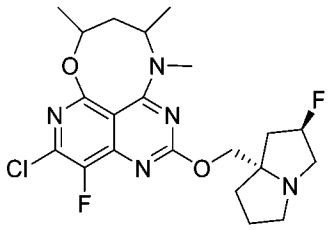
【0560】在室溫向4-(甲基胺基)戊烷-2-醇（234 mg，2 mmol）在THF（10 mL）中之溶液中添加氫化鈉（80 mg，2 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（560 mg，2 mmol）添加到反應混合物中並在室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（260 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1。

【0561】步驟2：5-氯-4-氟-8,10,11-三甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0562】在室溫向 7-氯-8-氟-5-((4-(甲基胺基)戊烷-2-基)氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（260 mg，0.72 mmol）在20 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(278.7 mg，2.16 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（547.2 mg，1.44 mmol）並將其在室溫攪拌1 h。然後，添加更多的N,N-二異丙基乙胺（278.7 mg，2.16 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（547.2 mg，1.44 mmol），並將混合物在室溫攪拌2小時。然後將混合物用水稀釋、用EtOAc萃取，合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE : EtOAc = 1 : 5）純化，得到標題產物（70 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1。

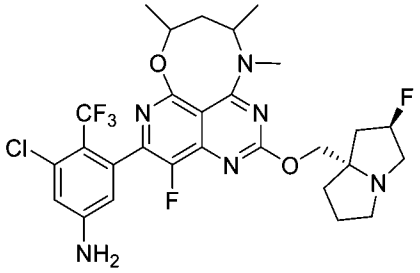
【0563】步驟 3 ： 5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10,11-三甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘



【0564】在室溫向 5-氯-4-氟-8,10,11-三甲基-2-(甲硫基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（70 mg，0.205mmol）在10 mL二氯甲烷中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(42.4 mg，0.246 mmol)，並將其在室溫攪拌2小時作為混合物1。同時，在室溫將LiHMDS（1 N，在THF中，0.4 mL）添加到((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)

甲醇（97.6 mg，0.614mmol）的THF（10 mL）溶液中，並將其在室溫攪拌2小時作為混合物2。然後在室溫將混合物2添加到混合物1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。然後對其進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（87 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 454.2。

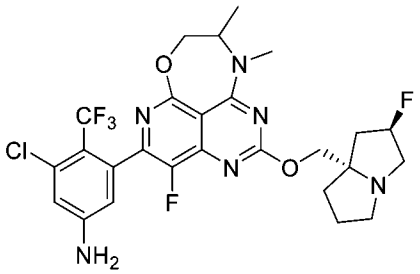
【0565】步驟4：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10,11-三甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0566】向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10,11-三甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘（87 mg，0.192 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（124 mg，0.384 mmol）、NaHCO3（48.4 mg，0.576 mmol）和Pd(dtbpf)Cl2（25 mg，0.0384 mmol）的混合物中添加二噁烷（10 mL）和水（2 mL）。將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（1.6 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.63 - 6.39 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 2H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 5H), 3.02 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.79

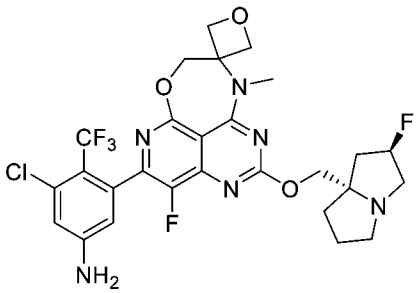
(m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.2。

【0567】**實例22**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二甲基-9,10-二氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜環庚烷[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



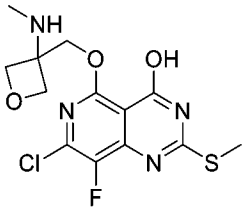
【0568】**實例22**藉由類似於**實例15**所述之程序製備，其中將2-甲基-3-(甲基胺基)丙-1-醇替換成2-(甲基胺基)丙-1-醇，製備得到標題產物（4 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (s, 1 H), 6.54-6.40 (m, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.36-5.20 (m, 1 H), 4.55-4.40 (m, 2 H), 4.13-3.99 (m, 3 H), 3.33-3.29 (m, 2 H), 3.14-3.01 (m, 3 H), 2.85-2.76 (m, 1 H), 2.14-1.96 (m, 3 H), 1.88-1.76 (m, 3 H), 1.32-1.22 (m, 4 H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.4。

【0569】**實例23**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



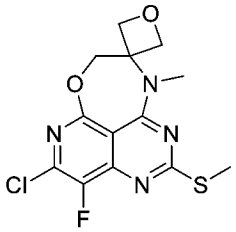
【0570】步驟1：7-氯-8-氟-5-((3-(甲基胺基) 氧雜環丁烷-3-基) 甲氧

基)-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-醇



【0571】在室溫向(3-(甲基胺基) 氧雜環丁烷-3-基) 甲醇（412 mg，4 mmol）在THF（20 mL）中之溶液中添加氫化鈉（100 mg，5 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1小時。然後將5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-醇（558 mg，2 mmol）的THF（20 mL）溶液添加到反應混合物中並在室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（826 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1。

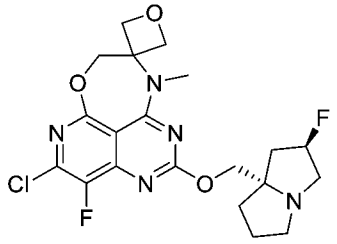
【0572】步驟2：5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲硫基)-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯



【0573】在室溫向 7-氯-8-氟-5-((3-(甲基胺基) 氧雜環丁烷-3-基) 甲氧基)-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-醇（390 mg，1.08 mmol）在30 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（774 mg，6 mmol）和2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（1100 mg，3 mmol）並將其在室溫攪拌1 h。然後將其用水稀釋、用EtOAc萃取，合併有機層，經硫酸鈉乾燥並蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（PE : EtOAc = 1 : 5）純化，得到標題產物（457 mg，粗

品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1。

【0574】步驟3：5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10-甲基-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯



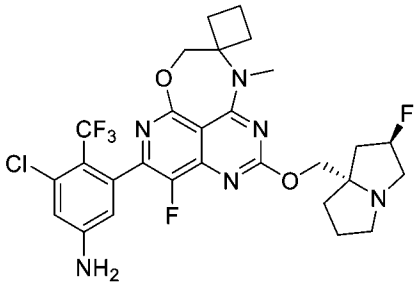
【0575】在室溫向5-氯-4-氟-10-甲基-2-(甲硫基)-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯（200 mg，0.58 mmol）在DCM（15 mL）中之溶液中添加m-CPBA（99.7 mg，0.58 mmol），並將混合物在室溫攪拌1 h作為混合物1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（277 mg，1.74 mmol）在15 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，1.16 mL，1.16 mmol），並在室溫攪拌1小時作為混合物2。然後在室溫將混合物2添加到混合物1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（145 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 454.2。

【0576】步驟4：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10-甲基-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

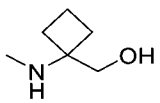
【0577】在室溫向5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10-甲基-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚

烷[脫]萘-9,3'-氧雜環丁烷]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯（55 mg，0.12 mmol）在二噁𠮿/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（77 mg，0.24 mmol）、$NaHCO_3$（30 mg，0.35 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（7.8 mg，0.012 mmol），將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（5.29 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 1H), 5.13 - 5.11 (m, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 2H), 4.74 - 4.69 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.44 - 1.89 (m, 6H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.2。

【0578】**實例24**：3-氯-5-(4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺



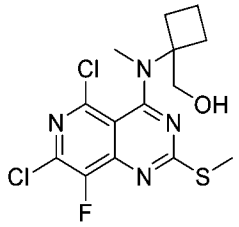
【0579】步驟1：(1-(甲基胺基) 環丁基) 甲醇



【0580】在0°C，向1-((三級丁氧基羰基) 胺基) 環丁烷-1-甲酸（1.5 g，6.98 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加$LiAlH_4$（663 mg，17.48 mmol），將混合物在70°C攪拌過夜。完成後，將混合物冷卻至室溫，

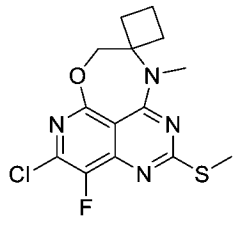
添加十水硫酸鈉並攪拌0.5 h。對所得混合物進行過濾，並將有機相濃縮，得到殘留物，為標題化合物（721 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1。

【0581】步驟2：(1-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基) 胺基) 環丁基) 甲醇



【0582】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶（1540 mg，2.6 mmol）在DCM（25 mL）中之溶液中添加DIPEA（671 mg，5.2 mmol）和(1-(甲基胺基) 環丁基) 甲醇（300 mg，2.6 mmol）。將所得混合物在0°C至室溫攪拌1小時。完成後，將反應混合物濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（PE：EtOAc =1：1）純化，得到標題產物（498 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 377.1。

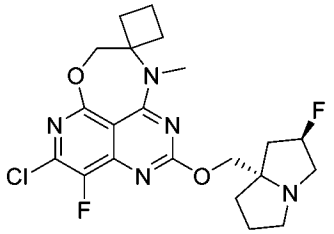
【0583】步驟3：5'-氯-4'-氟-10'-甲基-2'-(甲硫基)-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



【0584】在室溫向 (1-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基) (甲基) 胺基) 環丁基) 甲醇（498 mg，1.32 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加LiHMDS（1.7 mL，1.7 mmol），將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱

（PE : EtOAc = 1 : 2）純化，得到標題產物（97 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 341.1。

【0585】步驟4：5'-氯-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



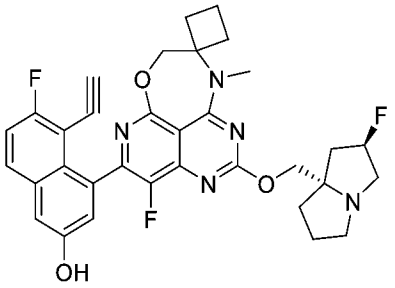
【0586】在室溫向5'-氯-4'-氟-10'-甲基-2'-(甲硫基)-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（97 mg，0.285 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中添加m-cpba（49 mg，0.285 mmol），將混合物在室溫攪拌1 h作為混合物1。同時，在室溫向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲醇（136 mg，0.855 mmol）在10 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（1 N，在THF中，0.6 mL，0.6 mmol），並在室溫攪拌1小時作為混合物2。然後在室溫將混合物2添加到混合物1中，並將混合物在室溫攪拌2小時。完成後，對反應混合物進行蒸發。將殘留物藉由矽膠層析柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（75 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 452.2。

【0587】步驟5：3-氯-5-(4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺

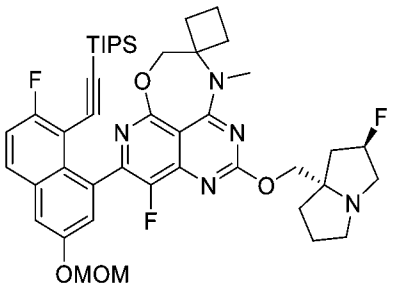
【0588】在室溫向5'-氯-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-

7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（45 mg，0.1 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基) 苯胺（80 mg，0.25 mmol）、$NaHCO_3$（25 mg，0.3 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（13 mg，0.02 mmol），將混合物在95°C攪拌3小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（9 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 6H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.76 -2.65 (m, 2H), 2.50 - 1.93 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2。

【0589】**實例25**：5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯吩-7a(5H)-基) 甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基) 萘-2-醇

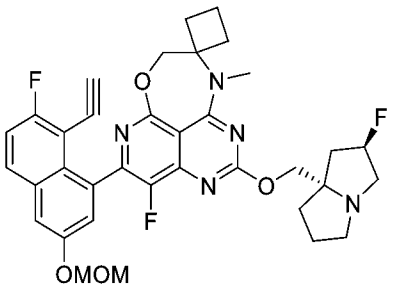


【0590】步驟1：4'-氟-5'-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯吩-7a(5H)-基)甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



【0591】在室溫向5'-氯-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（30 mg，0.067 mmol）在二噁烷/H_2O（10/2 mL）中之溶液中添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（86 mg，0.17 mmol）、$NaHCO_3$（17 mg，0.2 mmol）和$Pd(dtbpf)Cl_2$（5 mg，0.007 mmol），將混合物在95°C攪拌3小時。將所得的冷卻混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化以給出標題產物（25 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 802.4。

【0592】步驟2：5'-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基) 萘-1-基)-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



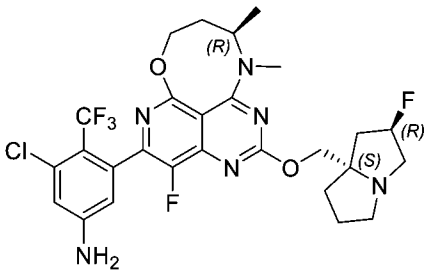
【0593】在室溫向4'-氟-5'-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（25 mg，0.03 mmol）在

DMF（4mL）中之溶液中添加CsF（23 mg，0.15 mmol）。完成後，將混合物用水（10 mL）稀釋。用DCM（20 mL *3）萃取水層，濃縮合併的有機層，得到殘留物，為標題化合物（30 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 646.3。

【0594】步驟3：5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基）甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基) 萘-2-醇

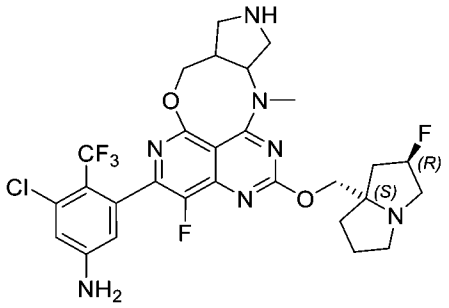
【0595】在室溫向5'-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基) 萘-1-基)-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基) 甲氧基)-10'-甲基-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（30 mg，0.046 mmol）在DCM（2 mL）中之溶液中添加HCl（4N，在二噁烊中，1 mL），將混合物在室溫攪拌2小時。將所得混合物在室溫濃縮，並用Na_2CO_3調節pH至7，並濃縮有機層，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（7.9 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 7H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 1.96 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 602.3。

【0596】**實例26**：3-氯-5-((R)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-10,11-二甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

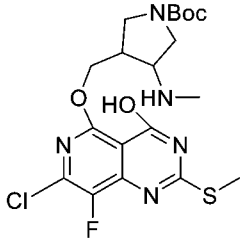


【0597】**實例26**藉由類似於**實例6**所述之程序製備，其中將3-(甲基胺基) 丁-1-醇替換成(R)-3-(甲基胺基)丁-1-醇，製備得到標題產物（6.4 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.68 - 6.30 (m, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.46 - 1.90 (m, 8H), 1.49 - 1.39 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2。

【0598】**實例27**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,10,11,11a,12-六氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



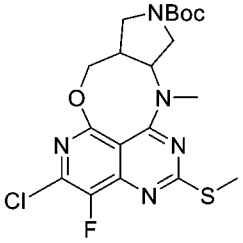
【0599】步驟1：三級丁基 3-(((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸酯



【0600】向三級丁基 3-(羥基甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸酯

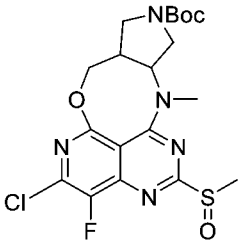
（253 mg，1.1 mmol）在THF（50 mL）中之混合物中添加NaH（48 mg，2 mmol）、5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（279 mg，1 mmol）。將混合物在40°C攪拌3小時。然後對冷卻的所得混合物進行濃縮。將殘留物藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到產物（420 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 474.4。

【0601】步驟2：三級丁基 5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯



【0602】向三級丁基 3-(((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸酯（420 mg，0.888 mmol）在DCM（40 mL）中之溶液中添加HATU（675 mg，1.776 mmol）和DIPEA（0.76 mL，4.44 mmol），並在室溫攪拌12小時。將所得的冷卻溶液濃縮並藉由pre-TLC（石油醚：EtOAc = 1：1）純化，得到標題產物（80 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 456.4。

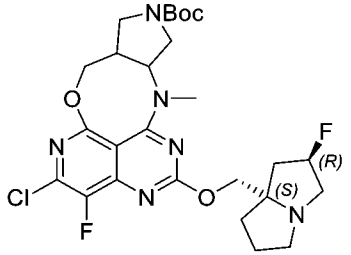
【0603】步驟3：三級丁基 5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯



【0604】在0°C，將三級丁基 5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-

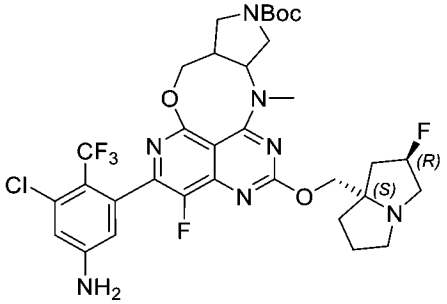
8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯（91 mg，0.2 mmol）和m-CPBA（42 mg，0.24 mmol）在DCM（4 mL）中之混合物攪拌60 min。將所得冷卻混合物不經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 472.5。

【0605】步驟4：三級丁基 5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊 [5,6] 環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯



【0606】在0°C，向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲醇（64 mg，0.4 mmol）在THF（2 mL）中之溶液中添加LiHMDS（1M，0.4 mL，0.4 mmol），持續10 min。然後將步驟3所得溶液傾析到該反應混合物中，攪拌30 min，並濃縮。將殘留物藉由pre-TLC(DCM/MeOH = 10/1）純化，得到標題產物（80 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 567.4。

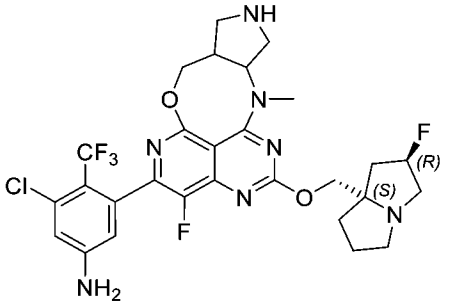
【0607】步驟5：三級丁基 5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯



【0608】向三級丁基 5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-

7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯（80 mg，0.142 mmol）、$NaHCO_3$（34 mg，0.426 mmol）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（9.2 mg，0.0142 mmol）和3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（136 mg，0.426 mmol）的混合物中添加1,4-二噁烷（5 mL）和水（1 mL），並將混合物在90°C攪拌2小時。將所得的冷卻混合物濃縮並藉由pre-TLC（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到標題產物（79 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 726.6。

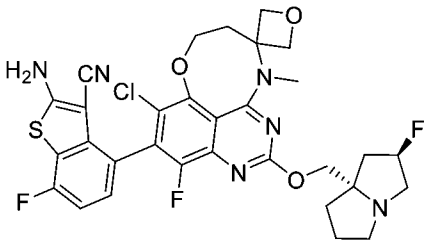
【0609】步驟6：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,10,11,11a,12-六氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0610】向 三級丁基 5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H-7-氧雜-1,3,6,10,12-戊氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-10(11H)-甲酸酯（22 mg，0.03mmol）在4 mL二氯甲烷中之溶液中添加4 mL三氟乙酸。將混合物在室溫攪拌2小時，然後在35°C以下進行蒸發。將殘留物藉由prep-HPLC純化，得到標題產物（3.0 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.58 - 6.40 (m, 1H), 5.65 - 5.45 (m, 1H), 4.75 - 4.51 (m, 5H), 4.08 - 3.49 (m, 10H),

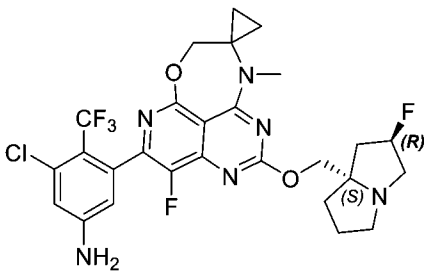
3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.61 - 2.11 (m, 6H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 626.5。

【0611】**實例28**：2-胺基-4-(9'-氯-11'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4'-甲基-6',7'-二氫-4'H-螺[氧雜環丁烷-3,5'-[1,5]氧氮雜環辛烷并[4,3,2-脫]喹唑啉]-10'-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈



【0612】**實例28**藉由類似於**實例19**所述之程序製備，其中將(R)-3-(甲基胺基)丁-1-醇替換成2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇，製備得到標題產物（25 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 2H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 5.60 - 5.40 (m, 1H), 4.80 - 4.13 (m, 8H), 3.18 (s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 1.90 (m, 6H)。$[M+H]^+$ 657.5。

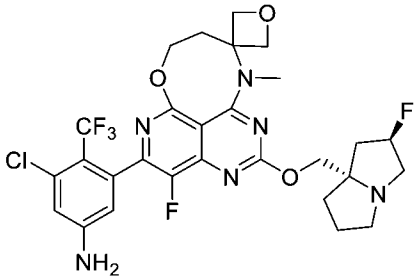
【0613】**實例29**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-甲基-8H,10H-7-氧雜-1,3,6,10-四氮雜螺[環庚烷[脫]萘-9,1'-環丙]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



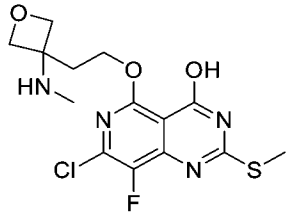
【0614】**實例29**藉由類似於**實例23**所述之程序製備，其中將(3-(甲基胺基) 氧雜環丁烷-3-基) 甲醇替換成(1-(甲基胺基)環丙基)甲醇，製備

得到標題產物（12 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 6H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.42 - 1.92 (m, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 597.2。

【0615】**實例30**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



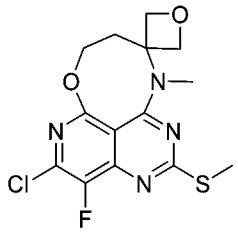
【0616】步驟1：7-氯-8-氟-5-(2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇



【0617】在0°C，向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（560 mg，1.0 mmol）和2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇(260 mg，1.0 mmol）在THF（10 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（560 mg，7.0 mmol，60%），並將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物用H_2O淬滅，然後用1N aq HCl將pH調節至6。將所得混合物用EtOAc萃取，合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將

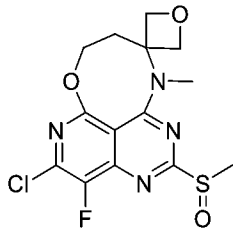
殘留物藉由快速層析法（CH_2Cl_2/MeOH = 100 : 1至5 : 1）純化，得到產物（660 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375.3。

【0618】步驟2：5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯



【0619】在室溫向7-氯-8-氟-5-(2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（375 mg，1.0 mmol）在ACN（50 mL）中之攪拌溶液中添加DIPEA（323 mg，2.5 mmol）和雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)膦醯氯（BopCl）（760 mg，3 mmol），並將所得混合物在70°C攪拌2小時。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（CH_2Cl_2/EtOAc = 4 : 1至1 : 3）純化，得到所需產物（240 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.3。

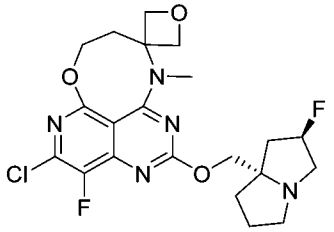
【0620】步驟3：5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯



【0621】在0°C，向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲硫基)-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯（260 mg，0.72 mmol）在CH_2Cl_2（2.5 mL）

中之攪拌溶液中添加*m*-CPBA（200 mg，1 mmol，85%），並將所得混合物在0°C攪拌10 min。將反應混合物不經進一步純化用於下一步驟。

【0622】步驟4：5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯



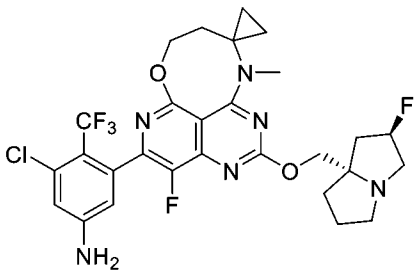
【0623】在0°C，向5-氯-4-氟-11-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯（0.72 mmol）的攪拌溶液中滴加((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（240 mg，1.5 mmol）的THF（2.5 mL）和LiHMDS（2 mL，2 mmol，1 M，在THF中）溶液，並將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應藉由H_2O淬滅並真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（CH_2Cl_2/MeOH = 100：1至30：1）純化，得到產物（190 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.5。

【0624】步驟5：3-氯-5-(4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0625】向5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11*H*-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[*脫*]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-五烯（100 mg）、3-氯-5-

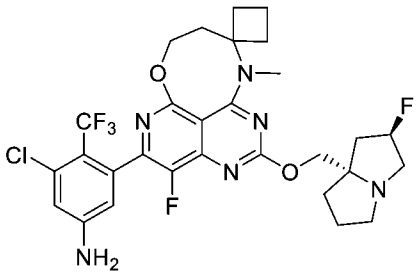
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（160 mg，0.5 mmol）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（35 mg，0.05 mmol）和$NaHCO_3$（84 mg，1 mmol）的混合物中添加二噁烷（10.0 mL）和H_2O（2 mL），並將反應混合物在90°C攪拌2小時 將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至10：1）純化，然後藉由Prep-HPLC進一步純化，得到標題產物（6.3 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.65 - 6.37 (m, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.35 (m, 7H), 3.67 - 3.42 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.55 - 1.93 (m, 8H)。$[M+H]^+$ 627.3。

【0626】**實例31**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,4,6-五烯-5-基)-4 (三氟甲基)苯胺



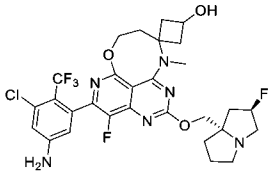
【0627】**實例31**藉由類似於**實例30**所述之程序製備，其中將2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇替換成2-(1-(甲基胺基) 環丙基) 乙-1-醇，製備得到標題產物（7.8 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.45 (m, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.66 - 1.54 (m, 8H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 1.02 - 0.83 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2。

【0628】實例32：3-氯-5-(4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺

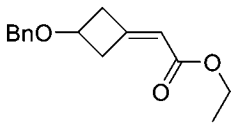


【0629】**實例32**藉由類似於**實例30**所述之程序製備，其中將2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇替換成2-(1-(甲基胺基) 環丁基) 乙-1-醇，製備得到標題產物（12.6 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.65 - 6.25 (m, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 4H), 3.59 - 3.38 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.68 - 1.61 (m, 14H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2。

【0630】**實例33**：5'-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4'-氟-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'*H*-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[*脫*]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-3-醇



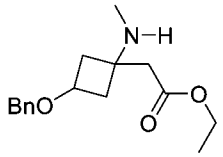
【0631】步驟1：乙基 2-(3-(苄氧基)環亞丁基)乙酸酯



【0632】將3-(苄氧基)環丁-1-酮（5 g，28.37 mmol）和乙基 2-(三苯基-15-膦亞基)乙酸酯（11.86 g，34.05 mmol）在DCM（100 mL）中

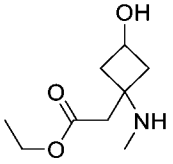
之混合物在40°C攪拌16小時。將反應混合物用水（5 mL）淬滅，然後用水（100 mL）稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法（PE：EtOAc =100：1至10：1）純化，得到標題產物（4.5 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 247。

【0633】步驟2：乙基 2-(3-(苄氧基)-1-(甲基胺基)環丁基) 乙酸酯



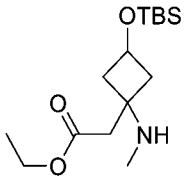
【0634】向20 mL密封管中添加乙基 2-(3-(苄氧基) 環亞丁基)乙酸酯（3.5 g，14.22 mmol）、EtOH（3.5 mL）和CH3NH2（30%，在EtOH中）（1.71 g，30%，16.50 mmol）。在50°C攪拌12小時後，將混合物濃縮。粗產物（3.6 g）不經進一步純化直接用於下一步驟。(ESI, m/e) [M+H]+ 278。

【0635】步驟3：乙基 2-(3-羥基-1-(甲基胺基)環丁基)乙酸酯



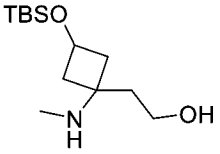
【0636】在室溫向乙基 2-(3-(苄氧基)-1-(甲基胺基) 環丁基)乙酸乙酯（3.6 g，12.95 mmol）在EtOH（30 mL）中之溶液中添加Pd/C（10%，3.6 g）。在H_2（g）氣氛下於60°C攪拌6小時後，將混合物通過矽藻土墊過濾並減壓濃縮。粗產物（2.3 g）不經進一步純化直接用於下一步驟。(ESI, m/e) $[M+H]^+$ 188。

【0637】步驟4：乙基 2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基)環丁基) 乙酸酯



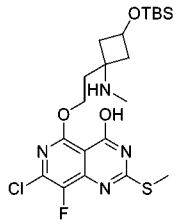
【0638】在0°C，向乙基 2-(3-羥基-1-(甲基胺基)環丁基) 乙酸酯（2.3 g，12.23 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中添加咪唑（2.5 g，36.70 mmol）和TBSCl（2.2 g，14.68 mmol）。在室溫攪拌3小時後，將混合物在0°C用NH_4Cl（aq）淬滅，並用EtOAc萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法（PE：EtOAc = 100：0至50：50）純化，得到標題產物（3.5 g）。(ESI, m/e) $[M+H]^+$ 302。

【0639】步驟5：2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基) 環丁基)乙-1-醇



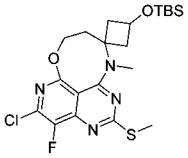
【0640】在0°C，向乙基 2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基)環丁基)乙酸酯（3.2 g，10.63 mmol）在THF（50 mL）中之溶液中添加$LiAlH_4$（0.81 g，21.26 mmol）。在室溫攪拌過夜後，將混合物在0°C用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬滅。過濾所得混合物，濾餅用DCM/MeOH(3：1）洗滌。將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠層析法（DCM：MeOH = 100：0至0：100）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 260.2。

【0641】步驟6：5-(2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基)環丁基)乙氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇



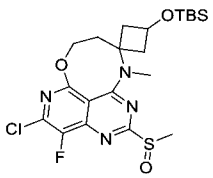
【0642】在0°C，向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（280 mg，1.0 mmol）和2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基)環丁基)乙-1-醇（260 mg，1.0 mmol）在THF（10 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（160 mg，4.0 mmol，60%），將所得混合物在室溫攪拌1 h。用H_2O淬滅反應混合物，然後用1N aq HCl將pH調節至6。過濾混合物，濾餅不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 503.4。

【0643】步驟7：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-11'-甲基-2'-(甲硫基)-8',9'-二氫-11'*H*-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[*脫*]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



【0644】在室溫向5-(2-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(甲基胺基)環丁基)乙氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（1.0 mmol）在MeCN（50 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（387 mg，3.0 mmol）和BOPCl（508 mg，2.0 mmol），將所得混合物在70°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（PE/EtOAc = 20：1至5：1）純化，得到所需產物（180 mg）。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 485.4。

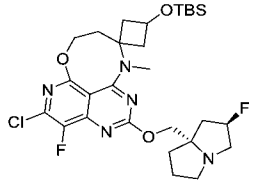
【0645】步驟8：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-11'-甲基-2'-(甲基亞磺醯基)-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



【0646】在0°C，向3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-11'-甲

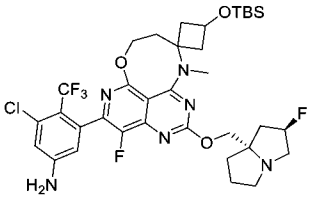
基-2'-(甲硫基)-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（180 mg，0.37 mmol）在DCM（5 mL）中之攪拌溶液中添加m-CPBA（76 mg，0.37 mmol，85%），將所得混合物在0°C攪拌15 min。將反應用aq. Na2S2O3淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用Sat. aq NaHCO3和鹽水洗滌，經無水Na2SO4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。

【0647】步驟9：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯



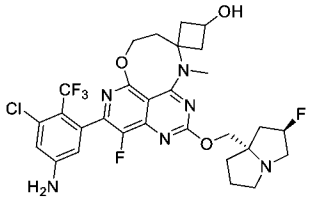
【0648】在0°C，向3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-11'-甲基-2'-(甲基亞磺醯基)-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯（0.37 mmol）和((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（118 mg，0.74 mmol）在THF（8 mL）中之攪拌溶液中滴加LiHMDS（0.74 mL，0.74 mmol，1 M，在THF中），將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用Sat. aq NH4Cl淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na2SO4乾燥，並真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至30：1）純化，得到產物（115 mg）。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 596.1。

【0649】步驟10：3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺



【0650】向3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5'-氯-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯(115 mg，0.19 mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（73 mg，0.23 mmol）、Pd(dtbpf)Cl2（24 mg，0.04 mmol）和NaHCO3（32 mg，0.38 mmol）的混合物中添加二噁烷（5.0 mL）和H2O（1.0 mL），並將所得混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至5 : 1）純化，得到產物（78 mg）。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 755.6。

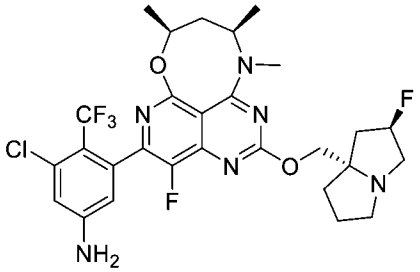
【0651】步驟11：5'-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'H-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[脫]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-3-醇



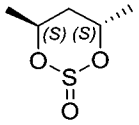
【0652】向3-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4'-氟-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-

氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-11'-甲基-8',9'-二氫-11'*H*-7'-氧雜-1',3',6',11'-四氮雜螺[環丁烷-1,10'-環辛[*脫*]萘]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺（78 mg，0.10 mmol）在DCM（4.0 mL）中之混合物中添加4N HCl（在二噁烷中）（4.0 mL）。將所得混合物攪拌20 min。將反應混合物濃縮並用DIEA鹼化，然後進行prep-HPLC，得到標題產物（34.5 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.19 (m, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 1.80 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.5。

【0653】實例34：3-氯-5-((8S,10R)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,10,11-三甲基-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



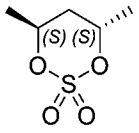
【0654】步驟1：(4S,6S)-4,6-二甲基-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2-氧化物



【0655】在0°C，向(2S,4S)-戊烷-2,4-二醇（90 g，0.87 mol）和TEA（262 g，2.61 mol）在CH_2Cl_2（4.5 L）中之溶液中緩慢添加$SOCl_2$（113 g，0.95 mol）。使混合物升溫至室溫，並再攪拌60分鐘。接下來，藉由添加冰水（1.8 L）來淬滅反應。分離兩層，水相用Et_2O（900 mL）

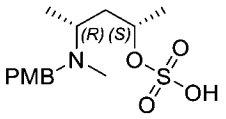
萃取三次。分別用6% $NaHCO_3$溶液、鹽水和H_2O洗滌合併的有機層。然後用Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並除去溶劑。粗產物（120 g）不經進一步純化直接用於下一步驟。

【0656】步驟2：(4S,6S)-4,6-二甲基-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物



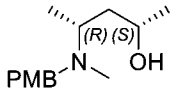
【0657】向先前製備的(4S,6S)-4,6-二甲基-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2-氧化物（120 g，粗品）在CH_2Cl_2（900 mL）和MeCN（900 mL）混合物中之冷卻溶液（0°C）中添加$RuCl_3 \cdot H_2O$（2 g），然後添加$NaIO_4$（311 g，1.44 mol）在水（1.35 L）中的溶液。將所得雙層混合物在0°C攪拌15分鐘，使其升溫至室溫，並再攪拌45分鐘，在此期間，反應混合物從深棕色變為橙色。接下來，添加Et_2O（6 L），分離兩相，然後用Et_2O萃取水層。將有機層合併，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水和水洗滌。將有機層用Na_2SO_4乾燥，過濾並真空除去溶劑。將粗產物從Et_2O/戊烷中重結晶，得到標題產物（85 g，粗品）。

【0658】步驟3：(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)戊烷-2-基硫酸氫鹽



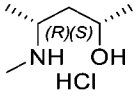
【0659】將[(4-甲氧基苯基) 甲基] (甲基)胺（155 g，1.02 mol）和(4S,6S)-4,6-二甲基-1,3,2-二氧硫雜環己烷 2,2-二氧化物（85 g，0.51 mol）的混合物在45°C攪拌1 h。粗產物（240 g）不經進一步純化直接用於下一步驟。

【0660】步驟4：(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)戊烷-2-醇



【0661】在0°C，將(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)戊烷-2-基硫酸氫鹽（240 g，粗品）和2 M H_2SO_4的THF（3.4 L）/H_2O（0.34 L）溶液攪拌15 min。將所得混合物在50°C再攪拌2 h。將混合物用$NaHCO_3$（aq）鹼化至pH >7，並用EtOAc（3 x 2 L）萃取。將合併的有機層用鹽水（2 L）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法純化，用CH_2Cl_2 / MeOH（100 : 0 - 90 : 10）洗脫，得到標題產物（75 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 238.25。

【0662】步驟5：(2S,4R)-4-(甲基胺基) 戊烷-2-醇鹽酸鹽

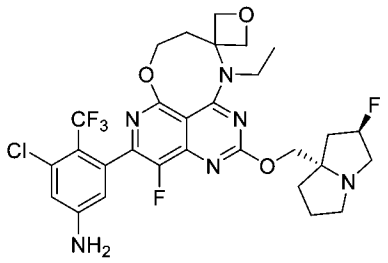


【0663】在50°C，將(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)胺基)戊烷-2-醇（20 g，84 mmol）和Pd/C（20 g）在MeOH（200 mL）中之溶液攪拌16小時。將所得混合物過濾。在室溫將濾液和4M HCl在二噁烷（100 mL）中之混合物攪拌30 min。將所得混合物減壓濃縮。將殘留物用H_2O（200 mL）溶解，並用EtOAc（3*300 mL）萃取。將水相濃縮。這得到標題產物（11 g，85%）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 118.1。

【0664】**實例34**藉由類似於**實例30**所述之程序製備，其中將2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇替換成(2S,4R)-4-(甲基胺基)戊烷-2-醇鹽酸鹽，製備得到標題產物（23 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.70 - 6.38 (m, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 1.77 (m, 8H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$

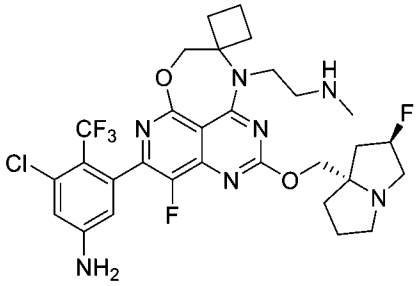
613.2。

【0665】**實例35**：3-氯-5-(11-乙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0666】**實例35**藉由類似於**實例30**所述之程序製備，其中將2-(3-(甲基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇替換成2-(3-(乙基胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇，製備得到標題產物(32 mg)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 5.42 - 5.23 (m, 1H), 4.71 - 4.46 (m, 5H), 4.42 - 4.17 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.43 - 1.87 (m, 7H), 1.54 - 1.46 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.2。

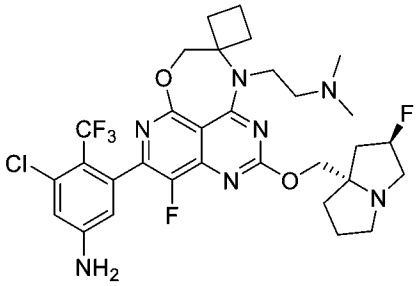
【0667】**實例36**：3-氯-5-(4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10'-(2-(甲基胺基)乙基)-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0668】**實例36**藉由類似於**實例20**所述之程序製備，其中將三級丁基

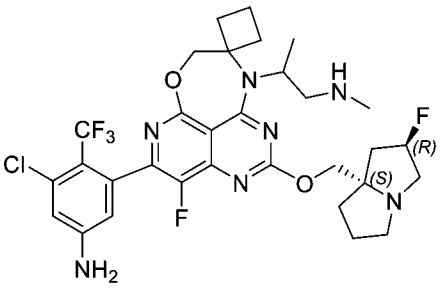
(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成*三級丁基*(2-((1-(羥基甲基)環丁基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物（2.0 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 5H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 654.5。

【0669】**實例37**：3-氯-5-(10'-(2-(二甲基胺基)乙基)-4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺

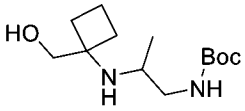


【0670】**實例37**藉由類似於**實例36**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((1-(羥基甲基)環丁基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成(1-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)環丁基)甲醇，製備得到標題產物（0.5 mg）。6.88 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.66-4.65 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.33-2.01 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.5。

【0671】**實例38**：3-氯-5-(4'-氟-2'-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10'-(1-(甲基胺基)丙-2-基)-8'H,10'H-7'-氧雜-1',3',6',10'-四氮雜螺[環丁烷-1,9'-環庚烷[脫]萘]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-五烯-5'-基)-4-(三氟甲基)苯胺



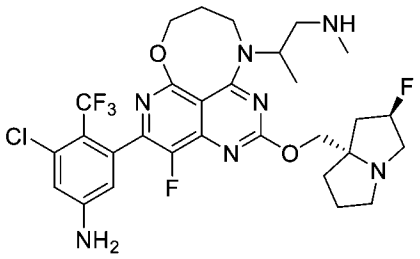
【0672】**步驟1：三級丁基 (2-((1-(羥基甲基)環丁基)胺基)丙基)胺基甲酸酯**



【0673】向1-胺基環丁基)甲醇, 鹽酸鹽（1.37 mg，10 mmol）和三級丁基 (2-側氧基丙基)胺基甲酸酯（1.73 g，10 mmol）在THF（20 mL）和HOAc（2 mL）中之混合物中添加NaBH(OAc)3（4.24 g，20 mmol）。將混合物在20°C攪拌15小時。對冷卻的所得混合物進行濃縮。將殘留物藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到產物（2.2 g）。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 259.4。

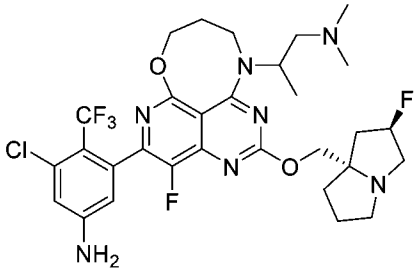
【0674】**實例38**藉由類似於實例20所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成三級丁基(2-((1-(羥基甲基)環丁基)胺基)丙基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物（5.2 mg）。1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.41-5.21 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 3H), 4.39-4.23 (m, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.51 - 1.91 (m, 12H), 1.65-1.64 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 668.5。

【0675】**實例39**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-(1-(甲基胺基)丙-2-基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0676】**實例39**藉由類似於實例20所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成三級丁基(2-((3-羥基丙基)胺基)丙基)(甲基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物(2.5 mg)。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.19-2.99 (m, 5H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12-1.77 (m, 8H), 1.34-1.33 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) [M+H]+ 642.6。

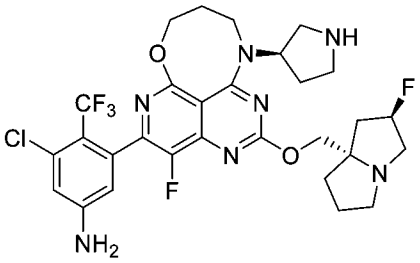
【0677】**實例40**：3-氯-5-(11-(1-(二甲基胺基)丙-2-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0678】**實例40**藉由類似於**實例39**所述之程序製備，其中將*三級丁基*(2-((3-羥基丙基)胺基)丙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成3-((1-(二甲基胺基)丙-2-基)胺基)丙-1-醇，製備得到標題產物(0.9 mg)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.99-6.88 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 5.45-5.24 (m, 1H), 4.52-4.23 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 3H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.18-1.91 (m, 6H), 1.31-1.29 (m, 3H)。MS (ESI, m/e)

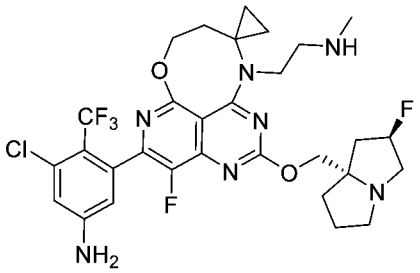
$[M+H]^+$ 656.4。

【0679】**實例41**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-((R)-吡咯啶-3-基)-8,9,10,11-四氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜環辛[脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0680】**實例41**藉由類似於**實例20**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成三級丁基(R)-3-((3-羥基丙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸酯，製備得到標題產物（8.1 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.0。

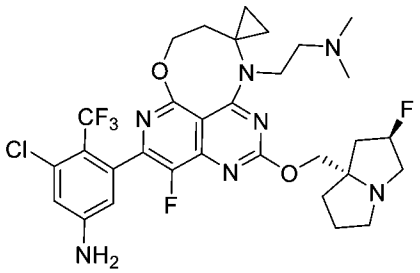
【0681】**實例42**：3-氯-5-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-(2-(甲基胺基)乙基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,4,6-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0682】**實例42**藉由類似於**實例20**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成三級丁基(2-((1-(2-羥基乙基)環丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物（20 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.64-6.38 (m, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 4H), 4.12 (s, 2H),

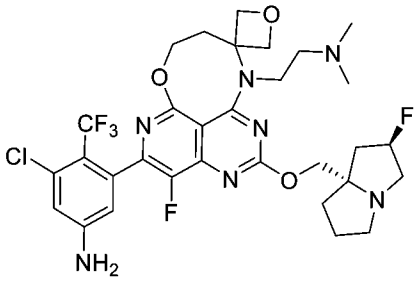
3.52-3.41 (m, 5H), 3.22- 3.16 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65-1.95 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.11-0.61 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 654.3。

【0683】**實例43**：3-氯-5-(11-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,4,6-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



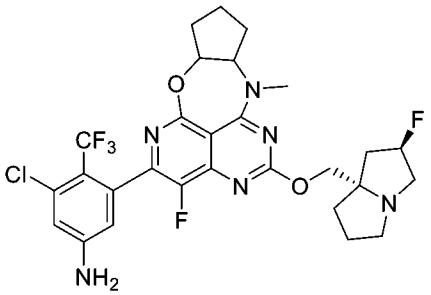
【0684】**實例43**藉由類似於**實例42**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((1-(2-羥基乙基)環丙基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成2-(1-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)環丙基)乙-1-醇，製備得到標題產物（20 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.02-6.89 (m, 1H), 6.64-6.38 (m, 1H), 5.54-5.33 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 4H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 6H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.67-1.58 (s, 1H), 1.12-1.57 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.3。

【0685】**實例44**：3-氯-5-(11-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,4,6-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

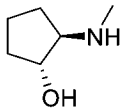


【0686】**實例44**藉由類似於**實例20**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成2-(3-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)氧雜環丁烷-3-基)乙-1-醇，製備得到標題產物（2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.03-6.89 (m, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 5.62-5.43 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 7H), 3.91-3.77 (m, 5H), 3.49-3.40 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 7H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 684.3。

【0687】**實例45**：3-氯-5-((7a, 10a-反式)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-7a,8,9,10,10a,11-六氫-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜萘并[1,8-fg]薁-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0688】步驟1：1,2-反式-2-(甲基胺基)環戊-1-醇

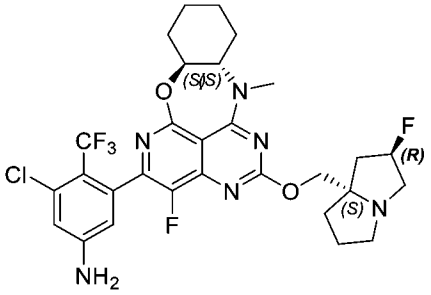


【0689】向三級丁基 (反式-2-羥基環戊基)胺基甲酸酯（1 g，4.97 mmol)在THF(100 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$(400 mg，9.3 mmol)，並將混合物在60°C攪拌過夜。完成後，將混合物用Na_2SO_4.10 H_2O淬滅。然後過濾，濃縮濾液，得到標題產物（500 mg）。MS (ESI, m/e)

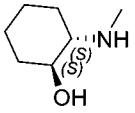
$[M+H]^+$ 116.2。

【0690】**實例45**藉由類似於**實例24**所述之程序製備，其中將(1-(甲基胺基)環丁基)甲醇替換成1,2-反式-2-(甲基胺基)環戊-1-醇，製備得到標題產物（18 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (s, 1H), 6.54-6.30 (m, 3H), 5.41-5.21 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.26-3.07 (m, 6H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.30-1.67 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.4。

【0691】**實例46**：3-氯-5-((7aS,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基) 甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0692】步驟1：(1S,2S)-2-(甲基胺基) 環己-1-醇

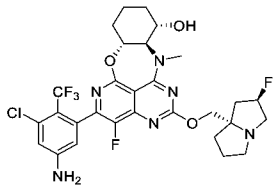


【0693】在0°C，向三級丁基 ((1S,2S)-2-羥基環己基) 胺基甲酸酯（1 g，4.65 mmol）在THF（25 mL）中之溶液中添加$LiAlH_4$（530 mg，13.95 mmol），並將混合物在70°C攪拌過夜。完成後，將混合物冷卻至室溫，添加十水硫酸鈉並攪拌0.5 h。對所得混合物進行過濾，並將有機相濃縮，得到殘留物，為標題化合物（630 mg，粗品）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1。

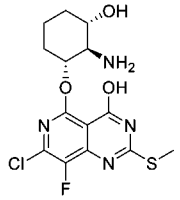
【0694】**實例46**藉由類似於**實例24**所述之程序製備，其中將(1-(甲基胺基) 環丁基) 甲醇替換成(1S,2S)-2-(甲基胺基) 環己-1-醇，製備得到

標題產物（6.1 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.58 - 6.37 (m, 1H), 5.46 - 6.25 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 1.68 (m, 10H), 1.46 - 1.26 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2。

【0695】**實例47**：(7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-11-醇



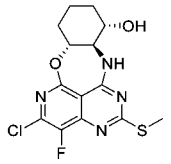
【0696】步驟1：5-(((1*R**,2*R**,3*S**)-2-胺基-3-羥基環己基)氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



【0697】在0°C，向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（560 mg，2.0 mmol）和(1*R**,2*r**,3*S**)-2-胺基環己烷-1,3-二醇（CAS# 38332-12-6，批次#22102304，來自上海特一級化學科技有限公司（Shanghai Topbiochem Technology），相對立體化學，265 mg，2.0 mmol）在THF（20 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（320 mg, 8.0 mmol, 60%），將所得混合物在室溫攪拌1 h。用H_2O淬滅反應混合物，然後用1N aq HCl將pH調節至6。過濾混合物，濾餅不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375.2。

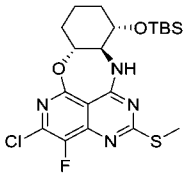
【0698】步驟2：(7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-

7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-11-醇



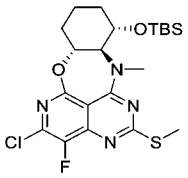
【0699】在室溫向5-(((1*R**,2*R**,3*S**)-2-胺基-3-羥基環己基)氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（2.0 mmol）在MeCN（100 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（774 mg，6.0 mmol）和BOPCl（1.0 g，4.0 mmol），將所得混合物在70°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/EtOAc = 5：1至3：1）純化，得到所需產物（250 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1。

【0700】步驟3：(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



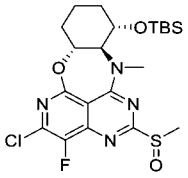
【0701】在0°C，向(7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-11-醇（250 mg，0.7 mmol）在DCM（10 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（290 mg，1.1 mmol）和TBSOTf（180 mg，1.4 mmol），並將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（PE/EtOAc = 5：1至1：1）純化，得到所需產物（138 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 471.2。

【0702】步驟4：(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0703】在0°C，向(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（138 mg，0.3 mmol）在THF（6 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（36 mg，0.9 mmol，60%），並將所得混合物在0°C攪拌15 min。然後，向上述混合物中添加CH_3I（128 mg，0.9 mmol），並將反應混合物在50°C攪拌3小時。用水淬滅反應，將粗品藉由快速層析法（PE/EtOAc = 5：1至1：1）純化，得到所需產物（132 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 485.3。

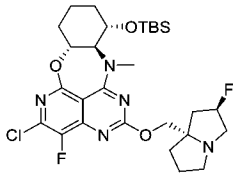
【0704】步驟5：(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0705】在0°C，向(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（132 mg，0.27 mmol）在DCM（4 mL）中之攪拌溶液中添加m-CPBA（55 mg，0.27 mmol，85%），將所得混合物在0°C攪拌15 min。將反應用aq. $Na_2S_2O_3$淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用Sat. aq $NaHCO_3$和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。

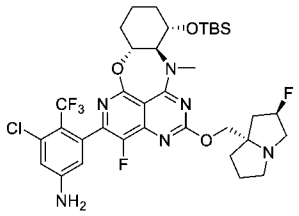
【0706】步驟6：(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-

5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0707】在0°C，向(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（0.27 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（86 mg，0.54 mmol）在THF（6 mL）中之攪拌溶液中滴加LiHMDS（0.54 mL，0.54 mmol，1 M，在THF中），並將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用Sat. aq NH_4Cl淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至30 : 1）純化，得到產物（75 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 596.4。

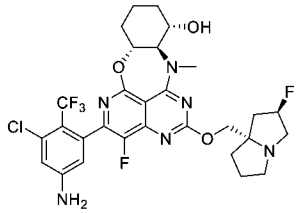
【0708】步驟7：3-((7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺



【0709】向(7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（75 mg，0.12 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-

(三氟甲基)苯胺（58 mg，0.18 mmol）、Pd(dtbpf)Cl_2（15 mg，0.02 mmol）和$NaHCO_3$（30 mg，0.36 mmol）的混合物中添加二噁烷（4.0 mL）和H_2O（0.8 mL），並將所得混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至5 : 1）純化，得到產物（68 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 755.5。

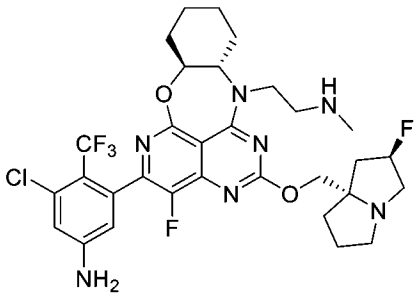
【0710】步驟8：(7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-(5-胺基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-11-醇



【0711】向3-((7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-9*H*-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺（68 mg，0.09 mmol）在DCM（3.0 mL）中之混合物中添加4N HCl（在二噁烷中）（3.0 mL）。將所得混合物攪拌20 min。將反應混合物濃縮並用DIEA鹼化，然後進行prep-HPLC，得到產物（19.5 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.77 (m, 1H), 6.60 - 6.37 (m, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 2H), 4.45 - 4.12 (m, 2H), 4.09 - 3.85 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 1H), 2.50 - 1.20 (m, 12H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.3。

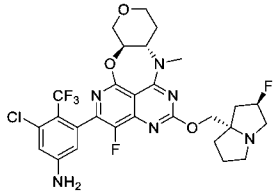
【0712】**實例48**：3-氯-5-((7aS,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-(2-(甲基胺基)乙基)-

7a,8,10,11,11a,12-六氫-9H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

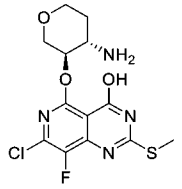


【0713】**實例48**藉由類似於**實例20**所述之程序製備，其中將三級丁基(2-((4-羥基丁烷-2-基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯替換成三級丁基((1S,2S)-2-羥基環己基)胺基甲酸酯，製備得到標題產物（2.2 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.54 -6.38 (m,1H), 5.44-5.25 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 5H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 5H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.42-1.39 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.5。

【0714】**實例49**：3-氯-5-((7aR,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

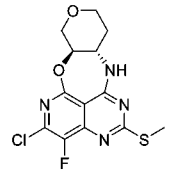


【0715】步驟1：5-(((3*R*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-基)氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇



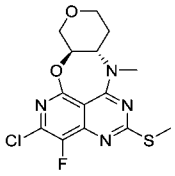
【0716】在0°C，向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（280 mg，1.0 mmol）和(3*R*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽（154 mg，1.0 mmol）在THF（10 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（160 mg，4.0 mmol，60%），並將所得混合物在室溫攪拌1 h。用H_2O淬滅反應混合物，然後用1N aq HCl將pH調節至6。過濾混合物，濾餅不經進一步純化直接用於下一步驟。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1。

【0717】步驟2：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0718】在室溫向5-(((3*R*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-基)氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（1.0 mmol）在ACN（50 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（387 mg，3.0 mmol）和BOPCl（508 mg，2.0 mmol），並將所得混合物在70°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/EtOAc = 5 : 1至3 : 1）純化，得到所需產物（75 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1。

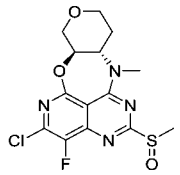
【0719】步驟3：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0720】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（75 mg，0.2 mmol）在THF（3 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（24 mg，0.6 mmol，

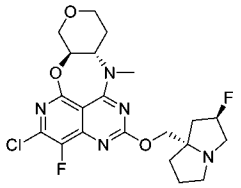
60%），將所得混合物在0°C攪拌15 min。然後，向上述混合物中添加CH_3I（85 mg，0.6 mmol），並將反應混合物在50°C攪拌3小時。用水淬滅反應，將粗品藉由快速層析法（PE/EtOAc = 5：1至1：1）純化，得到所需產物（74 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1。

【0721】步驟4：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0722】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（74 mg，0.21 mmol）在DCM（3 mL）中之攪拌溶液中添加m-CPBA（43 mg，0.21 mmol，85%），並將所得混合物在0°C攪拌15 min。將反應用aq. $Na_2S_2O_3$淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用Sat. aq $NaHCO_3$和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。

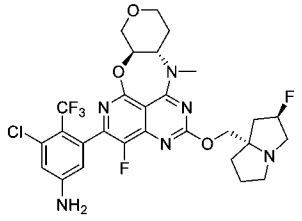
【0723】步驟5：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0724】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（0.21 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲醇（222 mg，

0.42 mmol）在THF（8 mL）中之攪拌溶液中滴加LiHMDS（0.4 mL，0.42 mmol，1 M，在THF中），並將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用Sat. aq NH_4Cl淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至30 : 1）純化，得到產物（53 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.3。

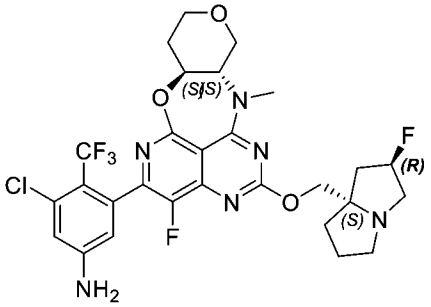
【0725】步驟6：3-氯-5-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0726】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（27 mg，0.06 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（38 mg，0.12 mmol）、Pd(dtbpf)Cl_2（8 mg，0.01 mmol）和$NaHCO_3$（15 mg，0.18 mmol）的混合物中添加二噁烷（3.0 mL）和H_2O（0.6 mL），並將所得混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至5 : 1）、然後prep-HPLC純化，得到產物（7.9 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (m, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.46 - 4.17 (m, 4H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.53 - 1.63 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$

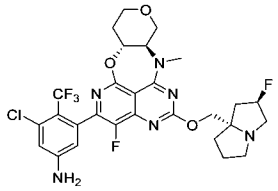
627.3。

【0727】**實例50**：3-氯-5-((7aS,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-12-甲基-7a,8,11a,12-四氫-9H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0728】**實例50**藉由類似於**實例49**所述之程序製備，其中將(3*R*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽替換成(3S,4S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇，製備得到標題產物（6.1 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 3H), 4.38 - 4.26 (m, 3H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.32 - 1.89 (m, 10H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.2。

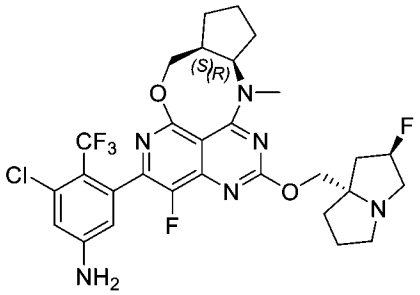
【0729】**實例51**：3-氯-5-((7aR,11aR)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,11a,12-四氫-9H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



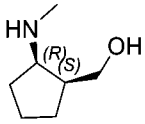
【0730】**實例51**藉由類似於**實例49**所述之程序製備，其中將(3*R*,4*S*)-4-胺基四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽替換成(3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇鹽酸鹽，製備得到標題產物（15 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.60 - 6.32 (m, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.62

- 4.26 (m, 4H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 1.84 (m, 8H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.3。

【0731】**實例52**：3-氯-5-((8aS,11aR)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,10,11,11a,12-六氫-8H-7-氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0732】步驟1：((1S,2R)-2-(甲基胺基)環戊基)甲醇

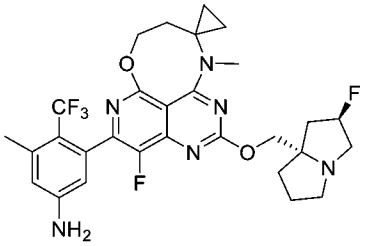


【0733】在環境溫度，將(1S,2R)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)環戊烷-1-甲酸（1 g，4.4 mmol）在THF（20 mL）中之溶液用氫化鋁鋰（1N，在THF中，5.3 mL）處理，然後回流16小時。將混合物冷卻至0°C-5°C，用過量的十水硫酸鈉小心淬滅。添加額外的THF和二乙醚以幫助攪拌。將混合物通過Celite®過濾，蒸發濾液，得到產物（0.44 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130。

【0734】**實例52**藉由類似於**實例11**所述之程序製備，其中將(3-((甲基胺基)甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲醇替換成((1S,2R)-2-(甲基胺基)環戊基)甲醇，製備得到標題產物（5.9 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.64 - 6.40 (m, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 3H), 3.79 - 3.37 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.60 - 1.46

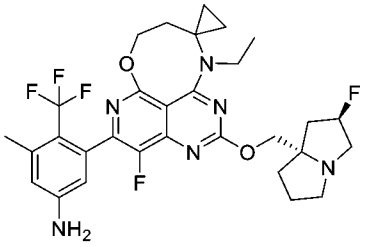
(m, 16H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2。

【0735】**實例53**：3-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-11-甲基-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺 [環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0736】**實例53**藉由類似於**實例31**所述之程序製備，其中在最後一步將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（13.7 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.78 - 6.60 (m, 1H), 6.60 - 6.34 (m, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.68 - 1.48 (m, 11H), 1.10 - 0.42 (m, 4H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 591.2。

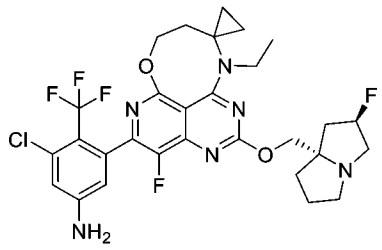
【0737】**實例54**：3-(11-乙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0738】**實例54**藉由類似於**實例31/53**所述之程序製備，其中將2-(1-

(甲基胺基) 環丙基) 乙-1-醇和3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成2-(1-(乙基胺基)環丙基)乙-1-醇和3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（11 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.72-6.64 (m, 1H), 6.60-6.30 (m, 1H), 5.43-5.25 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.69-1.90 (m, 10H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.20-0.80 (m, 3H), 0.70-0.43 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 605.4。

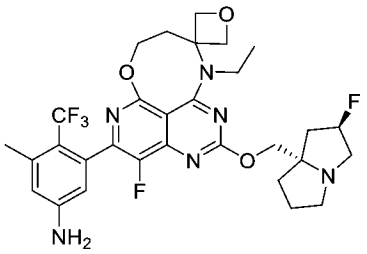
【0739】**實例55**：3-氯-5-(11-乙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,1'-環丙]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0740】**實例55**藉由類似於**實例54**所述之程序製備，其中將3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（16 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.90-6.80 (m, 1H), 6.65-6.28 (m, 3H), 5.38-5.20 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.13-3.58 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.87-0.74 (m, 2H)。

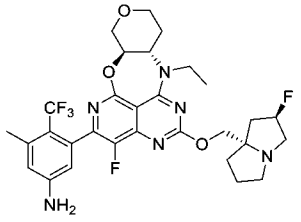
MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.4。

【0741】**實例56**：3-(11-乙基-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-8,9-二氫-11H-7-氧雜-1,3,6,11-四氮雜螺[環辛[脫]萘-10,3'-氧雜環丁烷]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-五烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

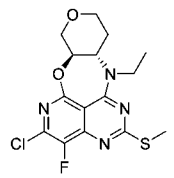


【0742】**實例56**藉由類似於**實例35**所述之程序製備，其中將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（18.5 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.67 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.48-5.27 (m, 1H), 4.69-4.48 (m, 4H), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.51-3.32 (m, 5H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.47-1.89 (m, 9H), 1.54-1.45 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4。

【0743】**實例57**：3-((7a*R*,11a*S*)-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

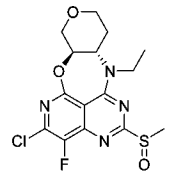


【0744】步驟1：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



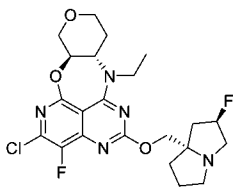
【0745】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（482 mg，1.4 mmol）在DMF（15 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（168 mg，4.2 mmol，60%），將所得混合物在0°C攪拌15 min。然後，向上述混合物中添加CH_3CH_2I（655 mg，4.2 mmol），將反應混合物在50°C攪拌6小時。用水淬滅反應，將粗品藉由快速層析法（PE/EtOAc = 5：1至1：1）純化，得到所需產物（466 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 371.2。

【0746】步驟2：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0747】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（466 mg，1.26 mmol）在DCM（10 mL）中之攪拌溶液中添加m-CPBA（256 mg，1.26 mmol，85%），將所得混合物在0°C攪拌15 min。將反應用aq. $Na_2S_2O_3$淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用Sat. aq $NaHCO_3$和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物不經進一步純化直接用於下一步驟。

【0748】步驟3：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



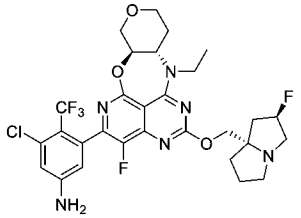
【0749】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(甲基亞磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（1.26 mmol）和((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（400 mg，2.52 mmol）在THF（15 mL）中之攪拌溶液中滴加LiHMDS（2.5 mL，2.52 mmol，1 M，在THF中），將所得混合物在0°C攪拌20 min。將反應用Sat. aq NH_4Cl淬滅，然後用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，並真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至30：1）純化，得到產物（270 mg）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 482.4。

【0750】步驟4：3-((7a*R*,11a*S*)-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

【0751】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（80 mg，0.17 mmol）、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（75 mg，0.25 mmol）、Pd(dtbpf)Cl_2（22 mg，0.03 mmol）和$NaHCO_3$（29 mg，0.34 mmol）的混合物中添加二噁烷（5.0 mL）和H_2O（1.0 mL），並將反應混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至5：1）、然後prep-HPLC純化，得到產物（36.2 mg）。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 (s, 1H), 6.55 - 6.21

(m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.49 - 4.17 (m, 4H), 4.13 - 3.81 (m, 4H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.62 - 1.68 (m, 11H), 1.61 - 1.34 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4。

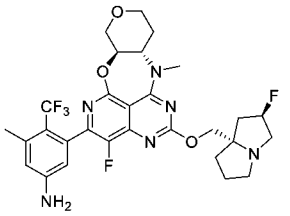
【0752】**實例58**：3-氯-5-((7a*R*,11a*S*)-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



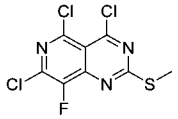
【0753】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-12-乙基-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（126 mg，0.26 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（100 mg，0.31 mmol）、Pd(dtbpf)Cl_2（33 mg，0.05 mmol）和$NaHCO_3$（44 mg，0.52 mmol）的混合物中添加二噁烷（10 mL）和H_2O（2.0 mL），並將所得混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100：1至5：1）、然後prep-HPLC純化，得到產物（48.5 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.62 - 6.29 (m, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 5H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.59 - 1.73 (m, 8H), 1.51 - 1.34 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.4。

【0754】**實例59**：3-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-

1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

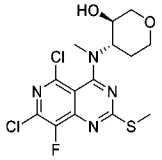


【0755】步驟1：4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶



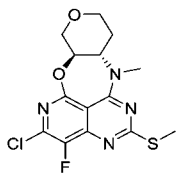
【0756】向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（1.12 g，4.0 mmol）在MeCN（30 mL）中之溶液中添加DIEA（774 mg，6.0 mmol）和$POCl_3$（797 mg，5.2 mmol），並將所得混合物在80°C攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，不經進一步純化直接用於下一步驟。

【0757】步驟2：(3*R*,4*S*)-4-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇



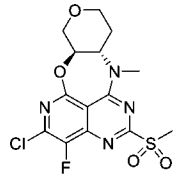
【0758】在0°C，向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（4.0 mmol，粗品）在DCM（30 mL）中之攪拌溶液中添加DIEA（1.3 g，10 mmol）和(3*R*,4*S*)-4-(甲基胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇鹽酸鹽（704 mg，4.2 mmol），將所得混合物在0°C攪拌30 min。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（PE/EtOAc = 4：1至1：2）純化，得到所需產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 393.2。

【0759】步驟3：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0760】在0°C，向(3*R*,4*S*)-4-((5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)四氫-2*H*-哌喃-3-醇（1.55 g，3.9 mmol）在THF（30 mL）中之攪拌溶液中添加NaH（236 mg，5.9 mmol，60%），將所得混合物在室溫攪拌1 h。將反應用H_2O淬滅，然後用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。將殘留物藉由快速層析法（PE/EtOAc = 2 : 1至1 : 2）純化，得到所需產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.2。

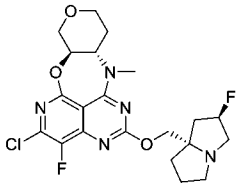
【0761】步驟4：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



【0762】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（545 mg，1.5 mmol）在THF（16 mL）和H_2O（4.0 mL）中之攪拌溶液中添加$RuCl_3$（31 mg，0.15 mmol）。然後，在0°C，向上述混合物中分批添加$NaIO_4$（963 mg，4.5 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物用水（30 mL）稀釋。所得混合物用EtOAc（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法（用DCM / EtOAc（1 : 1）洗脫）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 389.1。

【0763】步驟5：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡

咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



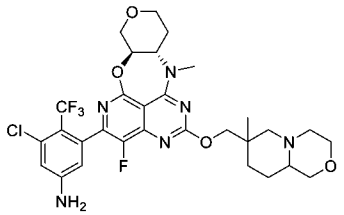
【0764】在0°C，向((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（95 mg，0.6 mmol）在THF（1.5 mL）中之攪拌溶液中添加LiHMDS（0.6 mL，1.0 M，在THF中），將所得混合物在該溫度攪拌10 min。然後在0°C，將上述混合物添加到(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（122 mg，0.3 mmol）和4A MS（150 mg，4A MS預先在馬弗爐（Muffle oven）中以400度烘烤4 h）在THF（3.0 mL）中之混合物中，將所得混合物在0°C再攪拌5 min。將反應混合物用水（30 mL）稀釋並用DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法（用DCM / MeOH（30：1）洗脫）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 468.3。

【0765】步驟6：3-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

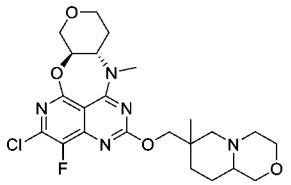
【0766】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（469 mg，1.25 mmol）、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（566 mg，1.88

mmol）、Pd(dtbpf)Cl_2（163 mg，0.25 mmol）和$NaHCO_3$（315 mg，3.75 mmol）的混合物中添加二噁烷（15 mL）和H_2O（3.0 mL）。將反應混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至10 : 1）、然後prep-HPLC純化，得到產物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 (s, 1H), 6.57 - 6.25 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 3H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.61 - 3.09 (m, 9H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 5H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 607.4。

【0767】**實例60**：3-氯-5-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-12-甲基-2-((7-甲基八氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁呯-7-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0768】步驟1：(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-((7-甲基八氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁呯-7-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯



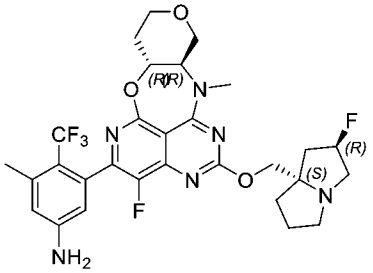
【0769】在0°C，向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基磺醯基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（200 mg，0.5 mmol）、(7-甲基八氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁呯-7-基)甲醇（185 mg，1.0 mmol）和4A MS（500 mg，4A MS預先在馬弗爐中以400度烘烤4

h）在THF（4.0 mL）中之攪拌混合物中添加LiHMDS（1.0 mL，1.0 M，在THF中），將所得混合物在0°C攪拌10 min。將反應混合物用水（30 mL）稀釋並用DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法（用DCM / MeOH（30 : 1）洗脫）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 494.4。

【0770】步驟2：3-氯-5-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-12-甲基-2-((7-甲基八氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁吩-7-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

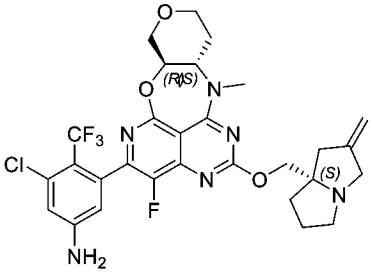
【0771】向(7a*R*,11a*S*)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-((7-甲基八氫吡啶并[2,1-*c*][1,4]噁吩-7-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯（100 mg，0.20 mmol）、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（77 mg，0.24 mmol）、$Pd(dtbpf)Cl_2$（26 mg，0.04 mmol）和$NaHCO_3$（34 mg，0.40 mmol）的混合物中添加二噁𠮿（7.5 mL）和H_2O（1.5 mL）。將反應混合物在90°C攪拌1 h。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法（DCM/MeOH = 100 : 1至10 : 1）、然後prep-HPLC純化，得到產物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.65 - 6.29 (m, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 1H), 1.49 - 1.28 (m, 3H), 1.05 (s, 3H)。MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 653.4。

【0772】**實例61**：3-((7aR,11aR)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-12-甲基-7a,8,11a,12-四氫-9H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0773】**實例61**藉由類似於**實例51**所述之程序製備，其中將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（33 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.47 - 5.25 (m, 1H), 4.62 - 4.26 (m, 4H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 1.84 (m, 11H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 607.4。

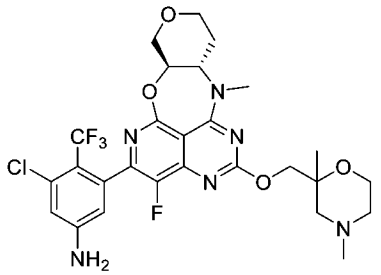
【0774】**實例62**：3-氯-5-((7aR,11aS)-4-氟-12-甲基-2-(((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基) 甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0775】**實例62**藉由類似於**實例49**所述之程序製備，其中將((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇替換成(S)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇，製備得到標題產物（25 mg）。^{1}H NMR (500

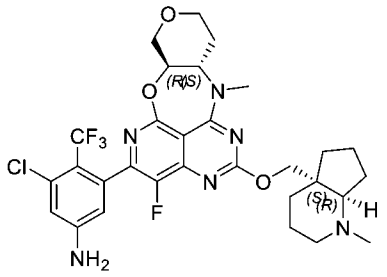
MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.62 - 6.32 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 3H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4。

【0776】**實例63**：3-氯-5-((7aR,11aS)-2-((2,4-二甲基味啉-2-基)甲氧基)-4-氟-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



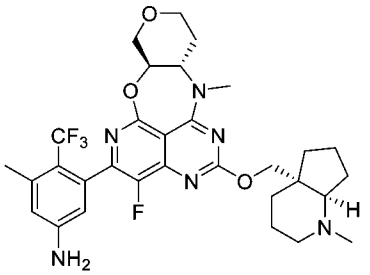
【0777】**實例63**藉由類似於**實例49**所述之程序製備，其中將((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇替換成(2,4-二甲基味啉-2-基)甲醇，製備得到標題產物（7 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86 (s, 1H), 6.59 - 6.25 (m, 3H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.25 (s, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.4。

【0778】**實例64**：3-氯-5-((7aR,11aS)-4-氟-12-甲基-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊[b]吡啶-4a-基) 甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



【0779】**實例64**藉由類似於**實例49**所述之程序製備，其中將((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇替換成((4aS,7aR)-1-甲基八氫-4aH-環戊[b]吡啶-4a-基)甲醇，製備得到標題產物（45 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.61 - 6.37 (m, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.38 (m, 4H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 7H), 1.66 - 1.57 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 637.4。

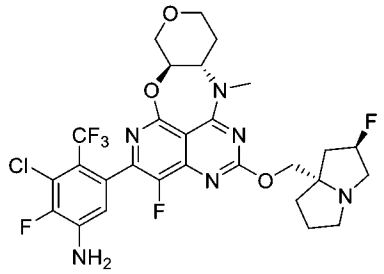
【0780】**實例65**：3-((7a*R*,11a*S*)-4-氟-12-甲基-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-甲基八氫-4a*H*-環戊[*b*]吡啶-4a-基)甲氧基)-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0781】**實例65**藉由類似於**實例64**所述之程序製備，其中將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（43 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.69 (s, 1H), 6.53 - 6.28 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.51 - 3.44

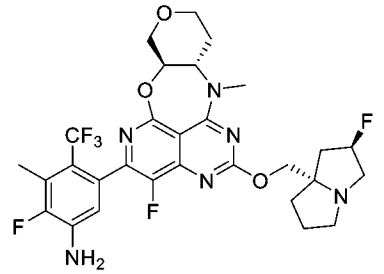
(m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 7H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 617.4。

【0782】**實例66**：3-氯-2-氟-5-((7aR,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基) 甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺



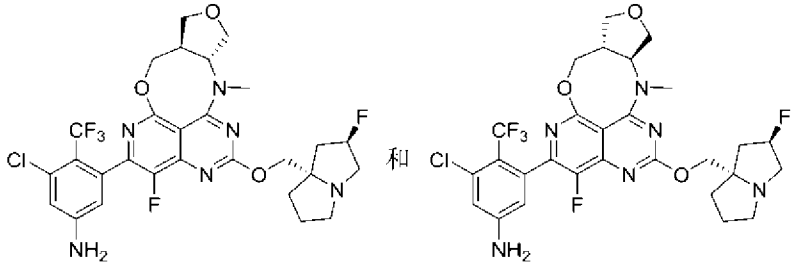
【0783】**實例66**藉由類似於**實例59**所述之程序製備，其中將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（72 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.85 - 6.52 (m, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 1H), 4.51 - 4.22 (m, 4H), 4.17 - 3.92 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.59 - 2.18 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 3H), 1.72 (s, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 645.4。

【0784】**實例67**：2-氟-5-((7aR,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啪-7a(5H)-基) 甲氧基)-12-甲基-7a,8,10,11,11a,12-六氫-7,9-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜七曜烯-5-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

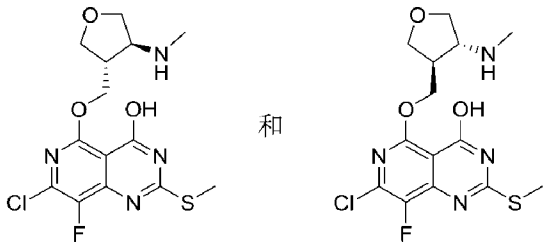


【0785】**實例67**藉由類似於**實例59**所述之程序製備，其中將3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺替換成2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺，製備得到標題產物（35 mg）。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 - 6.45 (m, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 4H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.56 - 1.88 (m, 10H), 1.78 - 1.66 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.4。

【0786】**實例68異構物1和異構物2**：3-氯-5-((8aR,11aR)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺和3-氯-5-((8aS,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

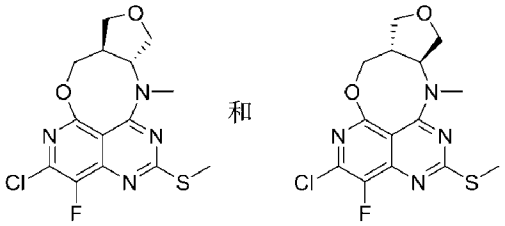


【0787】步驟1：7-氯-8-氟-5-((反式-4-(甲基胺基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



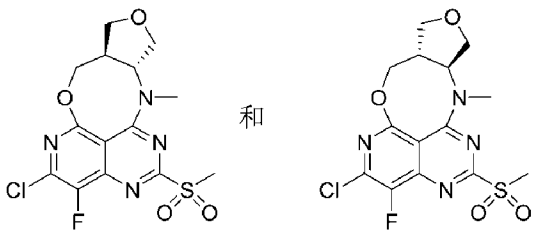
【0788】在室溫，向反式-(4-(甲基胺基)四氫吡喃-3-基)甲醇（2 g，15.2 mmol）和5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-醇（4.2 g，15.2 mmol）在THF（250 mL）中之溶液中添加氫化鈉（3.05 g，76.3 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌16小時。完成後，將反應混合物用冰水淬滅並濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（DCM : MeOH = 10 : 1）純化，得到標題產物（1.5 g）。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375。

【0789】步驟2：(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘



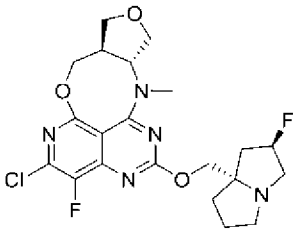
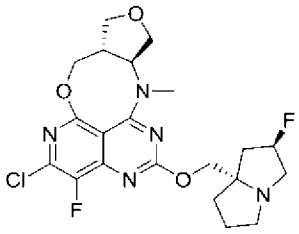
【0790】在室溫向 7-氯-8-氟-5-((反式-4-(甲基胺基)四氫吡喃-3-基)甲氧基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（1.5 g，4 mmol）在300 mL ACN中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（1.5 g，12 mmol）和Bop-Cl（2.03 g，8 mmol），並將其在70°C攪拌16小時。完成後，將反應混合物用冰水淬滅並濃縮得到殘留物。將殘留物藉由快速矽膠柱（DCM : MeOH = 20 : 1）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357。

【0791】步驟3：(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基磺醯基)-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘



【0792】向(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲硫基)-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘（270 mg，0.76 mmol）在THF（16 mL）和H_2O（4.0 mL）中之攪拌溶液中添加$RuCl_3$（23.5 mg，0.11 mmol）。然後，在0°C，向上述混合物中分批添加$NaIO_4$（492 mg，2.28 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌1 h。將所得混合物用水（30 mL）稀釋。所得混合物用EtOAc（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法（用DCM / EtOAc（1 : 1）洗脫）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 389.1。

【0793】步驟4：(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘


和


【0794】在0°C，向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇（106 mg，0.67 mmol）在THF（15 mL）中之攪拌溶液中添加LiHMDS（1 mL，1.0 M，在THF中），將所得混合物在該溫度攪拌10 min。然後在0°C，將上述混合物添加到(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-12-甲基-2-(甲基磺醯基)-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘（130 mg，0.33 mmol）和4A MS（150 mg，4A MS預先在馬弗爐中以400度烘烤4 h）在THF（3.0 mL）中之混合物中，將所得混合物在0°C再攪拌5 min。將反應混合物用水（30 mL）

稀釋並用DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠柱層析法（用DCM / MeOH（30 : 1）洗脫）純化，得到標題產物。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.3。

【0795】步驟5：3-氯-5-((8aR,11aR)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺和3-氯-5-((8aS,11aS)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘-5-基)-4-(三氟甲基)苯胺

【0796】在室溫向(8a,11a-反式)-5-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-12-甲基-8a,9,11a,12-四氫-8H,11H-7,10-二氧雜-1,3,6,12-四氮雜環戊[5,6]環辛[1,2,3-脫]萘（130 mg，0.28 mmol）在二噁烷/H_2O（20/4 mL）中之溶液中添加3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（134 mg，0.42 mmol）、$NaHCO_3$（70 mg，0.84 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（41 mg，0.05 mmol），並將混合物在100°C攪拌2小時。將所得冷卻的混合物濃縮並藉由柱層析法（DCM/MeOH = 10/1）純化，得到殘留物，將其藉由Prep-HPLC進一步純化，得到**實例68異構物1和異構物2**的混合物。混合物（88 mg）中的異構物使用製備型手性HPLC（設備係Prep-HPLC-Gilson GX-281；柱係I-Cellulose-5 4.6*250 mm 5 um；稀釋劑係乙醇（5.5 mL）；進樣體積係每次1 mL或1.5 mL；流動相A係己烷；流動相B係乙醇，含甲醇中的0.2% 2M NH3；梯度係流動相A：流動相B

（50%：50%，v/v）；流速係18 mL/min；溫度係25°C；波長係UV 220 nm和240 nm；異構物1的滯留時間係6.5 min，異構物2的滯留時間係8.5 min）進一步彼此分離。分析型手性HPLC方法：設備係HPLC-Agilent 1260 Infinity II；柱係ChiralPak IC 4.6*150 mm 5 uM；稀釋劑係乙醇；進樣體積係2 uL；流動相A係己烷；流動相B係乙醇，含甲醇中的0.1% 2M NH3；梯度係流動相A：流動相B（60%：40%，v/v）；流速係1.0 mL/min；溫度係25°C；波長係UV 214 nm和254 nm。

【0797】異構物1：分析型手性HPLC方法下滯留時間係4.1 min。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.28 - 3.65 (m, 5H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.13 (m, 9H), 3.08 - 2.86 (m, 2H), 2.42 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.81 (m, 3H)。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.4。

【0798】異構物2：分析型手性HPLC方法下滯留時間係6.5 min。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.74 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 9H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.39 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 3H)。$[M+H]^+$ 627.4。

測定

【0799】KRAS WT和KRAS G12V探針置換測定

【0800】此測定用於鑒定與負載GDP的KRAS蛋白結合並且能置換佔據KRAS結合位點的生物素化探針的化合物。將帶GST標籤的負載GDP的WT KRAS（胺基酸1-169）和帶GST標籤的負載GDP的KRAS G12V（胺基酸1-169）在大腸桿菌中表現並內部純化。所有蛋白質和

反應溶液均在含有50 mM HEPES pH7.5、50 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$、1 mM TCEP、0.01 % BSA、和0.008% Brij-35的測定緩衝液中製備。將純化的WT KRAS（3 nM最終濃度）或KRAS G12V蛋白（2 nM最終濃度）與3倍連續稀釋的化合物在測定板（384孔微板，黑色，康寧公司（Corning））中孵育。將板在24°C孵育1小時。孵育後，分別將WT KRAS的生物素化探針1（60 nM最終測定濃度）和KRAS G12V的生物素化探針2（2.5 nM最終測定濃度）添加到測定板中。在24°C孵育1小時後，添加Mab抗GST-Tb穴狀化合物（浠思生物科技有限公司（Cisbio））和鏈黴親和素-XL665（浠思生物科技有限公司），並進一步在24°C再孵育1小時。在BMG PHERAstar FSX儀器上讀取TR-FRET信號（ex337 nm，em665 nm/620 nm）。基於665 nm處與620 nm處的螢光比率，計算在化合物濃度漸增的情況下對KRAS蛋白與生物素化探針結合的抑制百分比。藉由Dotmatics將數據擬合到四參數邏輯模型來計算每種化合物的IC_{50}值。

【0801】KRAS WT和KRAS G12D探針置換測定

【0802】此測定用於鑒定與負載GDP的KRAS蛋白結合並且能置換佔據KRAS結合位點的生物素化探針的化合物。將帶GST標籤的負載GDP的WT KRAS（胺基酸1-188）和帶GST標籤的負載GDP的KRAS G12D（胺基酸1-188）在大腸桿菌中表現並內部純化。所有蛋白質和反應溶液均在含有50 mM HEPES pH7.5、50 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$、1 mM TCEP、0.01 % BSA、和0.008% Brij-35的測定緩衝液中製備。將純化的WT KRAS（3 nM最終濃度）或KRAS G12D蛋白（0.5 nM最終濃度）與3倍連續稀釋的化合物在測定板（384孔微板，黑色，康寧公司（Corning））中孵育。將板在24°C下孵育1小時。孵育後，分別

將WT KRAS的生物素化探針1（60 nM最終測定濃度）和KRAS G12D的生物素化探針2（4 nM最終測定濃度）添加到測定板中。在24°C孵育1小時後，添加Mab抗GST-Tb穴狀化合物（浠思生物科技有限公司）和鏈黴親和素-XL665（浠思生物科技有限公司），並進一步在24°C再孵育1小時。在BMG PHERAstar FSX儀器上讀取TR-FRET信號（ex337 nm，em665 nm/620 nm）。基於665 nm處與620 nm處的螢光比率，計算在化合物濃度漸增的情況下對KRAS蛋白與生物素化探針結合的抑制百分比。藉由Dotmatics將數據擬合到四參數邏輯模型來計算每種化合物的IC_{50}值。

【0803】KRAS G12V pERK測定

【0804】本研究使用SW620細胞系。將細胞維持在補充有10%胎牛血清（賽默飛世爾公司（Thermo Fisher））、50單位/mL青黴素和鏈黴素（賽默飛世爾公司）的RPMI 1640中，並保存在37°C空氣中含5% CO2的濕潤氣氛中。從冷凍儲備液中復蘇細胞系，該冷凍儲備液保存於購買的原始細胞傳代30代以內。將每孔40000個細胞接種到96孔板中並孵育過夜。將細胞用10點稀釋系列處理。最終化合物濃度為0至10 μM。化合物處理2小時後，裂解細胞，並藉由HTRF套組（浠思生物科技有限公司）檢測細胞裂解物中的pERK1/2（THR202/TYR204）水平。簡而言之，將來自96孔板每個孔的總共16 μL細胞裂解物轉移到384孔白色測定板中。將來自每個孔的裂解物與2 μL的Eu3+-穴狀化合物（供體）標記的抗磷酸-ERK1/2和2 μL的D2（受體）標記的抗磷酸-ERK1/2抗體（浠思生物科技有限公司）在黑暗中室溫下孵育過夜。當供體和受體非常接近時，用雷射激發供體會引發朝向受體的螢光共振能量轉移（FRET），進而在655 nm波長下發出螢光。使用PHERAstar FSX讀

取器（BMG實驗室技術公司（BMG Labtech））測量FRET信號。IC50測定係藉由使用Dotmatics擬合抑制百分比對抑制劑濃度的對數的曲線來進行的。

【0805】KRAS G12D pERK測定

【0806】本研究使用AsPC-1細胞系。將細胞維持在補充有10%胎牛血清（賽默飛世爾公司）、50單位/mL青黴素和鏈黴素（賽默飛世爾公司）的RPMI-1640中，並保存在37°C空氣中含5% CO_2的濕潤氣氛中。從冷凍儲備液中復蘇細胞系，該冷凍儲備液保存於購買的原始細胞傳代30代以內。將每孔30000個細胞接種到96孔板中並孵育過夜。將細胞用10點稀釋系列處理。最終化合物濃度為0至10 μM。化合物處理2 h後，裂解細胞，並藉由HTRF套組（浠思生物科技有限公司）檢測細胞裂解物中的pERK1/2（THR202/TYR204）水平。簡而言之，將來自96孔板每個孔的總共16 μL細胞裂解物轉移到384孔白色測定板中。將來自每個孔的裂解物與2 μL的Eu3+-穴狀化合物（供體）標記的抗磷酸-ERK1/2和2 μL的D2（受體）標記的抗磷酸-ERK1/2抗體（浠思生物科技有限公司）在黑暗中室溫下孵育過夜。當供體和受體非常接近時，用雷射激發供體會引發朝向受體的螢光共振能量轉移（FRET），進而在655 nm波長下發出螢光。使用PHERAstar FSX讀取器（BMG實驗室技術公司（BMG Labtech））測量FRET信號。IC_{50}測定係藉由使用Dotmatics擬合抑制百分比對抑制劑濃度的對數的曲線來進行的。

【0807】KRAS G12D蛋白的製備和結晶

【0808】KRAS G12D蛋白純化

【0809】將KRAS G12D 1-169aa選殖到pET28a載體中。將基因置於具有N末端6Xhis標籤和Sumo標籤的框內。將構建體轉化到BL21（DE3）

細胞中。藉由添加1-硫代-β-D-哌喃半乳糖苷（IPTG）至最終濃度為200 uM，然後在16°C孵育過夜，當細胞達到OD_{600}為0.6時，蛋白質表現得以誘導。藉由離心（4000 rpm，20 min，4°C）收穫細菌，將1升細胞糊重懸於30 ml的50 mM Tris pH 8.0、300 mM NaCl、20 mM咪唑、5 mM $MgCl_2$中，其中供應有2堆不含EDTA的蛋白酶抑制劑混合片劑（羅氏診斷公司（Roche Diagnostics））。按照標準方案用His-trap HP柱（思拓凡公司（Cytiva））純化蛋白質。N末端His-sumo標籤藉由用ULP1蛋白酶過夜消化而被切割，並且藉由重新裝載到His-trap HP柱（思拓凡公司）中而去除UPL1、His-sumo標籤。使用用20 mM Tris pH 8.0、100 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$平衡的HiLoad 16/600 Superdex 75 pg（思拓凡公司）藉由凝膠過濾進一步純化蛋白質。將蛋白質溶液濃縮至30-40 mg/ml用於結晶試驗。

【0810】KRAS G12D結晶

【0811】在20°C，藉由將1 ul蛋白質（40 mg/ml）與等體積的結晶緩衝液混合，利用坐滴蒸氣擴散，生長具有小分子抑制劑的KRAS G12D共晶體。晶體出現在含有1.0 M LiCl、0.1 M檸檬酸pH 5.0、20% PEG 6000的液滴中。繞射數據係在上海同步輻射光源（Shanghai Synchrotron Radiation Facility）的光束線BL10U2上採集的。

【0812】不同種類肝微粒體的代謝穩定性

【0813】首先將肝微粒體與NADPH混合，以獲得微粒體和NADPH的最終濃度，分別為0.5 mg/mL和1 mM。將測試化合物以1 μM的終濃度加入孵育系統，並在37°C孵育。藉由向系統中加入NADPH來開始孵育。在孵育開始後的0、15、30、45和60分鐘，從孵育系統中取出20 μL的等分試樣。藉由加入冷乙腈與分析IS來終止反應溶液。將樣本以4000

rpm離心5分鐘，然後在LC-MS/MS上分析。

【0814】不同時間點的樣本峰面積由提取的離子層析圖確定；然後作圖計算代謝穩定性。斜率值k藉由母體藥物剩餘百分比對孵育時間曲線的自然對數的線性回歸來確定。體外半衰期（體外$t_{1/2}$）根據斜率值確定：

$$體外\ t_{1/2} = -(0.693/k)$$

體外$t_{1/2}$（以分鐘為單位）到體外固有清除率（體外CL_{int}，以μL/min/mg蛋白質為單位）的轉換使用以下等式（重複測定的平均值）完成：

$$體外\ CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{孵育體積\ (\mu L)}{蛋白質的量\ (mg)}$$

【0815】測定中包括對照化合物（維拉帕米（verapamil））以確保數據的一致性。陰性對照（相同的實驗設置，但孵育系統中沒有NADPH）用於排除由化學品本身的不穩定性導致的誤導因素。

【0816】人肝微粒體CYP（細胞色素P450）酶抑制測定

【0817】孵育在96孔板中進行。將1 μL測試化合物工作溶液或媒劑加入179 μL經CYP1A2（40 μM非那西汀（phenacetin））、2C9（6 μM雙氯芬酸）、2C19（50 μM (S)-美芬妥因（mephenytoin））、2D6（10 μM右美沙芬）和3A4（1 μM咪達唑侖（midazolam）或50 μM睪固酮）底物強化的人肝微粒體中。孵育板在37°C水浴中預熱5 min，然後加入20 μL的10 mM NADPH溶液開始反應。反應在37°C水浴中進行。

【0818】在預定的時間點，藉由向每個孔中加入300 μL淬滅溶液（含內標的乙腈）來停止反應。將樣本板渦旋1 min，並以3000 g離心10 min。將100 μL上清液轉移到新的96孔板中，然後與100 μL水混合，藉由LC-MS/MS進行分析，隨後進行數據處理（即，10 uM時的抑制百分

比或IC50測定）。

【0819】人肝微粒體的時間依賴性細胞色素P450（CYP）酶抑制測定（TDI）

【0820】TDI測定涉及在存在或不存在1 mM NADPH的情況下，將0.1 mg·mL-1人肝微粒體與10 uM測試化合物和陽性對照在37°C預孵育（「滅活孵育」）30 min。預孵育期後，藉由隨後加入底物（1A2，40 μM非那西汀；CYP2B6，50 μM安非他酮（bupropion）；CYP2C8，5 μM紫杉醇；CYP2C9，6 μM雙氯芬酸；CYP2C19，50 μM (S)-美芬妥因；CYP2D6，10 μM右美沙芬；CYP3A，1 μM咪達唑侖或50 μM睪固酮）和NADPH到預孵育混合物中來確定剩餘的CYP活性，並且對CYP1A2、2B6、2C19、2D6再進行20分鐘的「活性孵育」，對CYP2C8、CYP3A（睪固酮）進行10分鐘的「活性孵育」，對CYP2C9進行6分鐘的「活性孵育」，對3A（咪達唑侖）進行5分鐘的「活性孵育」。藉由加入具有內標的冰冷乙腈終止所有反應，然後離心進行LC-MS/MS分析。

【0821】MDCKII-MDR1細胞單層雙向滲透率測定

【0822】首先在細胞接種培養基中製備MDCKII-MDR1細胞。將50 μL培養的細胞懸浮液添加到預先製備的Transwell板的每個孔中。將板孵育4-8天。每隔一天更換培養基。在滲透率測量之前，通過電阻法評估細胞單層的完整性。

【0823】為了確定從頂端到基底外側方向的藥物轉運速率。將125 μL測試化合物工作溶液添加到Transwell插入物（頂端隔室）中，並立即將50 μL樣本（D0樣本）從頂端隔室轉移至新的96孔板。為了確定從基底外側到頂端方向的藥物轉運速率。將285 μL化合物的工作溶液添加

到接收器板孔（基底外側隔室）中，並立即將50 μL樣本（D0樣本）從基底外側隔室轉移到新的96孔板中。將板在37°C孵育2小時。在轉運期結束時，直接從頂端和基底外側孔轉移50 μL，並轉移到新板上。然後向板中加入200 μL含有內標（IS：2 μM酮咯酸，200 nM柳胺苄心定（labetalol），200 nM咖啡鹼和100 nM三氮二氮平（alprazolam））的冷乙腈。渦旋5分鐘。將樣本在3,220 g離心20分鐘。將100 μL上清液的等分試樣用100 μL超純H2O稀釋，並將混合物用於LC/MS/MS分析。所有的孵育均為重複進行的。對於MDCKII-MDR1藥物轉運測定，可以使用以下等式計算表觀滲透率（Papp），單位為釐米每秒：

$$P_{app} = \frac{V_A}{面積 \times 時間} \times \frac{[藥物]_{受體}}{[藥物]_{初始,供體}}$$

其中VA係受體孔中的體積（單位為mL）（對於Ap→Bl通量為0.235 mL，對於Bl→Ap通量為0.075 mL），面積係膜的表面積（對於Transwell-96孔可滲透支持物為0.143 cm^2），時間係總轉運時間（單位為秒）。

流出比可以使用以下等式來確定：

$$流出比 = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

其中 $P_{app\ (B\text{-}A)}$表示從基底外側到頂端方向的表觀滲透係數，且 $P_{app\ (A\text{-}B)}$表示從頂端到基底外側方向的表觀滲透係數。

可以使用以下等式確定回收率：

$$回收率\% = \frac{[藥物]_{受體} \times V_A + [藥物]_{供體} \times V_D}{[藥物]_{初始,供體} \times V_D} \times 100$$

【0824】其中V_A係受體孔中的體積（單位為mL）（對於Ap→Bl通量為0.235 mL，對於Bl→Ap為0.075 mL），V_D係供體孔中的體積（單位為

mL）（對於Ap→Bl通量為0.075 mL，對於Bl→Ap為0.235 mL）。

【0825】不同種類肝細胞的固有清除率

【0826】在適當的溶劑（DMSO）中製備 10 mM 的測試化合物和陽性對照儲備溶液。將孵育培養基（補充了 GlutaMAX 的威廉斯氏 E 培養基（William's E Medium））置於 37°C 水浴中，並在使用前至少溫熱 15 分鐘。在單獨的錐形管中，藉由混合 198 μL 的 50%乙腈/50%水和 2 μL 的 10 mM 儲備液，將 10 mM 測試化合物和陽性對照稀釋至 100 μM。用移液管將 198 μL 冷凍保存的肝細胞（0.5×10^6 個活細胞/mL）移入 96 孔無塗層板的每個孔中。用移液管將 2 μL 的 100 μM 測試化合物或陽性對照移入 96 孔無塗層板的相應孔中，以開始反應。測試化合物或對照化合物的最終濃度為 1 μM。將板放回培養箱，並放在軌道搖床上。在 0、15、30、60、90 和 120 分鐘的時間點取出 25 μL 等分試樣的孔內容物。然後將等分試樣與 6 體積（150 μL）的冷乙腈和 IS（2 μM 酮咯酸、200 nM 柳胺苄心定、200 nM 咖啡鹼和 100 nM 三氮二氮平）混合以終止反應。以 3,220 g 離心 30 分鐘。100 μL 上清液的等分試樣將用於 LC/MS/MS 分析。根據 LC-MS 信號響應和峰形，可以用超純水稀釋上清液。所有孵育都將重複進行。

【0827】所有的計算均為用微軟的 Excel 進行的。從提取的離子層析圖中確定峰面積。藉由母體消失百分比對時間曲線的回歸分析，確定母體化合物的體外半衰期（$t_{1/2}$）。

【0828】體外半衰期（體外 $t_{1/2}$）由斜率值確定：

$$體外\ t_{1/2} = 0.693/k$$

體外 $t_{1/2}$（單位為分鐘）到體外固有清除率（體外 CL_{int}，單位為 μL/min/10^6 個細胞）的轉換使用以下等式完成：

體外 CL_{int} = kV/N

【0829】V = 孵育體積（0.2 mL）；N = 每孔肝細胞數（0.1 × 10^6個細胞）。

【0830】**小鼠和大鼠PK研究**

【0831】通過靜脈內和口服投與，在雄性CD-1小鼠或SD-JVC大鼠中評估化合物的藥物動力學。對於靜脈內投與研究，將測試化合物溶於DMA：30%Solutol HS 15（w/v）：鹽水（體積比為20:20:60）並藉由尾靜脈注射1 mg/kg劑量。對於口服投與研究，將測試化合物溶於0.5%MC或PEG400/Phosal 50 PG/EtOH（體積比30/60/10）中，並藉由胃管灌食法以10 mg/kg或30 mg/kg的劑量投與於小鼠。動物將根據體重進行分組和處理。在給藥後的時間點（投與後5分鐘（僅IV）、15和30分鐘以及投與後1、2、4、8和24 h），將從JVC收集大鼠血樣，將藉由異氟醚麻醉小鼠，並將從眼眶出血收集血樣。血樣將被收集到1.5 mL EDTA.K2塗層EP管中。在每個時間點收集大約50 μL血液（小鼠）和150 μL血液（大鼠）並置於冰上，然後在4°C以5600 rpm離心7 min以獲得血漿。血漿將被轉移到新管中，並臨時儲存在-20°C或乾冰中。樣本將儲存在-80°C，直到進行離體PK測定。

【0832】通過以下樣本處理方法和測量條件確定血漿濃度。向10 μL樣本的等分試樣中添加ACN中的200 μL IS（特非那定（Terfenadine），5 ng/mL）。將混合物渦旋1 min，並在4°C以4000 rpm離心10 min。將80 μL上清液的等分試樣用80 μL水稀釋，並將混合樣本注入液相層析-串聯質譜法（LC-MS/MS，三重四極（Triple Quad）5500）進行分析。注入的樣本量：2 μL。監測器：MRM；柱：先進材料技術（Advanced Materials Technology），HALO AQ-C18 2.7μm 90Å，50*2.1 mm；

柱溫：40°C；流動相A：H2O-0.1%FA，流動相B：ACN-0.1%FA，梯度程序：15%B-15%B（0 min-0.3 min）、15%B-90%B（0.3 min-1.0 min）、90%B-90%B（1.0 min-1.8 min）、90%B-30%B（1.8 min-2.0 min）、30%B-30%B（2.0 min-2.5 min）。

【0833】**SW1990 PD研究：**

【0834】將5 × 10^6 SW1990細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NCG小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約350-450 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的單劑量媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg）的測試化合物。在給藥後0.5、2、4和7小時收集血漿，並在7小時收集腫瘤以確定暴露水平。將腫瘤片段用液氮快速冷凍在勻漿管中，用T-PER組織蛋白提取緩衝液勻漿，使用前加入新鮮的蛋白酶和磷酸酶抑制劑。然後分析腫瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

【0835】**SW1990功效研究：**

【0836】將5 × 10^6 SW1990細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NCG小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約150-250 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg BID）的測試化合物。每日監測動物，每週兩次使用遊標卡尺在兩個維度上確定腫瘤體積，並使用如下公式以mm^3表示：$V = 0.5(a \times b^2)$，其中a和b分別為腫瘤的長徑和短徑。將部分消退（PR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於第一天給藥的起始腫瘤體積的50%，完全消退（CR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於14 mm^3。數據表示為平均腫瘤體積±平均值的標準差（SEM）。使用以下公式計算腫瘤生長抑制

（TGI）：

$$\%\ 生長抑制 = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\ 治療\ t) - (\ 治療\ to)}{(安慰劑\ t) - (安慰劑\ to)}\right)\right)$$

治療 t = 在時間 t 經治療的腫瘤體積

治療 t_0 = 在時間 0 經治療的腫瘤體積

安慰劑 t = 在時間 t 安慰劑腫瘤體積

安慰劑 t_0 = 在時間 0 安慰劑腫瘤體積

【0837】SW620 PD研究：

【0838】將5 × 10^6 SW620細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NOD/SCID小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約350-450 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的單劑量媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg）的測試化合物。在給藥後0.5、2、4和8小時收集血漿，並在4小時和8小時收集腫瘤以確定暴露水平。將腫瘤片段用液氮快速冷凍在勻漿管中，用T-PER組織蛋白提取緩衝液勻漿，使用前加入新鮮的蛋白酶和磷酸酶抑制劑。然後分析腫瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

【0839】SW620功效研究：

【0840】將5 × 10^6 SW620細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NOD/SCID小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約150-250 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg BID）的測試化合物。每日監測動物，每週兩次使用遊標卡尺在兩個維度上確定腫瘤體積，並使用如下公式以mm^3表示：$V = 0.5(a \times b^2)$，其中a和b分別為腫瘤的長徑和短徑。將部分消退（PR）定義為在三次連

續測量中腫瘤體積小於第一天給藥的起始腫瘤體積的50%，完全消退（CR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於14 mm^3。數據表示為平均腫瘤體積±平均值的標準差（SEM）。使用以下公式計算腫瘤生長抑制（TGI）：

$$\%\ 生長抑制 = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(治療\ t) - (治療\ to)}{(安慰劑\ t) - (安慰劑\ to)}\right)\right)$$

治療 t = 在時間 t 經治療的腫瘤體積

治療 t_0 = 在時間 0 經治療的腫瘤體積

安慰劑 t = 在時間 t 安慰劑腫瘤體積

安慰劑 t_0 = 在時間 0 安慰劑腫瘤體積

【0841】**RKN PD研究：**

【0842】將5 × 10^6 RKN細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NOD/SCID小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約350-450 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的單劑量媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg）的測試化合物。在給藥後0.5、2、4和8小時收集血漿，並在4小時和8小時收集腫瘤以確定暴露水平。將腫瘤片段用液氮快速冷凍在勻漿管中，用T-PER組織蛋白提取緩衝液勻漿，使用前加入新鮮的蛋白酶和磷酸酶抑制劑。然後分析腫瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

【0843】**SW620功效研究：**

【0844】將5 × 10^6 RKN細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性NOD/SCID小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約150-250 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg

BID）的測試化合物。每日監測動物，每週兩次使用遊標卡尺在兩個維度上確定腫瘤體積，並使用如下公式以mm^3表示：$V = 0.5(a \times b^2)$，其中a和b分別為腫瘤的長徑和短徑。將部分消退（PR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於第一天給藥的起始腫瘤體積的50%，完全消退（CR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於14 mm^3。數據表示為平均腫瘤體積±平均值的標準差（SEM）。使用以下公式計算腫瘤生長抑制（TGI）：

$$\%\ 生長抑制 = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\ 治療\ t) - (\ \ 治療\ to)}{(安慰劑 t) - (\ 安慰劑\ to)}\right)\right)$$

治療 t = 在時間 t 經治療的腫瘤體積

治療 t_0 = 在時間 0 經治療的腫瘤體積

安慰劑 t = 在時間 t 安慰劑腫瘤體積

安慰劑 t_0 = 在時間 0 安慰劑腫瘤體積

【0845】AsPC-1 PD研究：

【0846】將3 × 10^6 AsPC-1細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性BALB/c裸小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約350-450 mm^3的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的單劑量媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg）的測試化合物。在給藥後0.5、2、4和8小時收集血漿，並在4小時和8小時收集腫瘤以確定暴露水平。將腫瘤片段用液氮快速冷凍在勻漿管中，用T-PER組織蛋白提取緩衝液勻漿，使用前加入新鮮的蛋白酶和磷酸酶抑制劑。然後分析腫瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

【0847】AsC-1功效研究：

【0848】將3 × 10^6 AsPC-1細胞/200 μL PBS/基質膠皮下植入雌性BALB/c裸小鼠的右側腹。接種後，當腫瘤大小達到大約150-250 mm^3

的平均體積時，將小鼠隨機分成處理組。隨機分組的小鼠將藉由口服投與接受由0.5% MC組成的媒劑或不同劑量（例如30或100 mg/kg BID）的測試化合物。每日監測動物，每週兩次使用遊標卡尺在兩個維度上確定腫瘤體積，並使用如下公式以mm^3表示：$V = 0.5(a \times b^2)$，其中a和b分別為腫瘤的長徑和短徑。將部分消退（PR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於第一天給藥的起始腫瘤體積的50%，完全消退（CR）定義為在三次連續測量中腫瘤體積小於14 mm^3。數據表示為平均腫瘤體積±平均值的標準差（SEM）。使用以下公式計算腫瘤生長抑制（TGI）：

$$\%\ 生長抑制 = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(治療\ t) - (治療\ to)}{(安慰劑 t) - (安慰劑 to)}\right)\right)$$

治療 t = 在時間 t 經治療的腫瘤體積

治療 t_0 = 在時間 0 經治療的腫瘤體積

安慰劑 t = 在時間 t 安慰劑腫瘤體積

安慰劑 t_0 = 在時間 0 安慰劑腫瘤體積

【0849】hERG測定

【0850】hERG（人類Ether-à-go-go相關基因）編碼快速激活鉀通道（I_{Kr}）,有助於心臟動作電位的複極。hERG通道的阻斷可導致心電圖中的QT延長，稱為長QT綜合症。藥物性心室複極延遲在一些情況下可能會引發致命的心律不整——扭轉性心尖部室性心動過速。約25%-40%的主要藥物化合物表現出不同程度的hERG依賴性潛在風險，並且許多藥物由於QT間期延長的風險而退出市場。

【0851】在測試hERG電流之前，將空白對照用適當體積的細胞外溶液稀釋，製成對照工作溶液。將從-20°C取出陽性對照和供試品儲備溶液，

解凍並用適當體積的細胞外溶液稀釋，製成工作溶液。

【0852】用來自儲備溶液的細胞外溶液稀釋最高濃度的供試品工作溶液，或者應首先用DMSO稀釋儲備溶液。對於供試品的其他測試濃度，將使用DMSO進行連續稀釋，然後用細胞外溶液製備成工作溶液。最終工作溶液中的DMSO濃度將為0.3%。具體配製資訊將記錄在化合物工作溶液製備表中。最後，在進行膜片鉗實驗之前，將所有供試品的工作溶液都超音波處理20分鐘。

【0853】空白對照（DMSO）儲備溶液將保存於室溫。空白對照工作溶液將在測試當天製備，並保存於室溫。陽性對照儲備溶液和供試品儲備溶液將保存於-20°C。陽性對照和供試品工作溶液將在測試當天製備，並保存於室溫。

【0854】供試品濃度將自動設置為30、10、3、1和0.3 μM。空白對照將為0.3% DMSO，陽性對照（西沙必利）濃度將為1000、100、10、1、0.1 nM。

【0855】本研究將使用自動膜片鉗系統QPatch 48X（索菲恩公司（Sophion））進行電生理記錄。

【0856】將製備好的細胞置於Qpatch工作平面的離心機上，用多次離心/懸浮洗滌細胞，並用細胞外溶液替換細胞培養基。取出MTP-96板，將其置於MTP源位置。取出QPlate晶片並放入Qplate源位置。條碼讀取器掃描MTP-96板和QPlate晶片的條碼，夾持臂將它們抓取到測量位置。來自鹽水儲器的細胞內和細胞外溶液將被添加到QPlate晶片的細胞內鹽水孔、細胞和化合物孔中。對於測量，QPlate的所有測量點將處於初始品質控制之下。品質控制過程包括從離心機的細胞容器中吸取細胞懸浮液，藉由壓力控制器將細胞定位在晶片孔上，建立高阻密封，

並形成全細胞記錄模式。一旦獲得穩定的對照電流基線，將按照濃度順序從MTP-96板中連續吸取供試品，將其應用於細胞。將使用全細胞膜片鉗技術在-80 mV的保持電位下記錄hERG電流，然後去極化至-50 mV，持續0.5秒以測試洩漏電流。然後，電壓將去極化至30 mV，持續2.5秒。峰尾電流將由複極脈衝感應至-50 mV，持續4秒。該方案將以10 s間隔重複，以觀察供試品對hERG尾電流的影響。數據將由QPatch篩查站收集，並儲存在QPatch數據庫伺服器中。

【0857】在實驗中，每個藥物濃度將被施加兩次，記錄期至少為5 min。對照溶液和測試溶液將從低濃度到高濃度依次應用於細胞。在沒有化合物的細胞外溶液中檢測到的每個細胞的電流將用作其自身的空白對照。

【0858】將計算IC_{50}值，並使用上述非線性回歸等式擬合劑量-響應曲線，其中IC_{50}係最大抑制濃度的一半。IC_{50}計算和曲線擬合將使用GraphPad Prism軟體進行。

活性表

【0859】表4和5中的每一種化合物都在一或多個本文提供的生化測定中進行了測試，並發現它們在其中具有活性。

【0860】[表4]

實例編號	$KRAS^{WT}$探針置換測定IC50（nM）	$KRAS^{G12V}$探針置換測定IC50（nM）	SW620 pERK IC_{50}（nM）
實例1	11	3.2	624
實例2	4.0	3.6	255
實例3	29	15	402
實例4	7.3	8.1	549

實例5	1.3	0.87	288
實例6	5.0	1.8	63
實例7	5.1	2.5	586
實例8	16	9.9	716
實例9	10	5.2	249
實例10	3.0	1.4	103
實例11	16	16	624
實例12	4.2	3.2	152
實例13	1.5	1.4	141
實例14	30	13	414
實例15	13	8.6	371
實例16	2.6	1.4	50
實例18	1.3	0.84	55
實例19	0.66	0.65	22
實例21	3.4	1.7	26
實例22	12	6.8	303
實例23	18	9.2	338
實例24	4.2	2.6	95
實例26	1.3	0.79	32
實例28	3.2	2.5	206
實例29	1.7	0.95	56
實例30	1.1	0.63	13
實例31	0.8	0.51	32
實例32	11	3.4	133
實例33	0.53	0.39	17
實例34	1.0	0.59	13
實例35	0.76	0.47	26
實例45	4.6	2.7	82
實例46	0.58	0.48	37

實例47	0.84	0.61	73
實例49	0.57	0.54	8.4
實例50	0.61	0.61	28
實例51	0.67	0.5	9.3
實例52	8.1	6.5	158
實例53	1.9	0.63	26
實例54	3.4	1.7	51
實例55	0.87	0.57	41
實例56	2.0	1.2	33
實例57	2.4	0.83	41
實例58	0.63	0.49	29
實例59	0.58	0.42	7.3
實例60	1.6	0.63	20
實例61	0.81	0.8	22
實例62	0.54	0.25	5.5
實例63	2.7	1.1	25
實例64	0.23	0.25	6.4
實例65	0.61	0.47	8.9
實例66	0.58	0.47	5.8
實例67	0.87	0.65	12
實例68異構物1	0.93	1.8	51
實例68異構物2	0.69	0.51	1.4

【0861】[表5]

實例編號	$KRAS^{WT}$探針置換測定 IC50（nM）	$KRAS^{G12D}$探針置換測定 IC50（nM）	AsPC-1 pERK IC_{50}（nM）
實例2	4.0	6.2	594

實例10	3.0	1.1	123
實例17	188	9.6	
實例20	13	0.43	1010
實例27	2.9	0.95	836
實例30	1.0	0.31	11
實例31	0.8	0.43	40
實例34	1.0	0.59	25
實例35	0.76	0.33	22
實例36	30	1.1	2165
實例37	8.7	2.3	639
實例38	10	0.38	102
實例39	170	3.9	1782
實例40	166	7.6	2004
實例41	270	34	
實例42	1.4	0.17	141
實例43	2.1	0.73	92
實例44	3.4	0.65	184
實例48	28	20	3383
實例49	0.57	0.27	7.6
實例51	0.67	0.28	30
實例59	0.58	0.32	16
實例61	0.81	0.57	23
實例62	0.54	0.23	12
實例64	0.23	0.10	7.9
實例65	0.61	0.27	17
實例68異構物2	0.69	0.14	6.9

【0862】如表4-5中的數據所示，本發明人驚奇和意外地發現，表4-5中的示例性化合物調節或抑制KRAS G12D和/或G12V的活性。

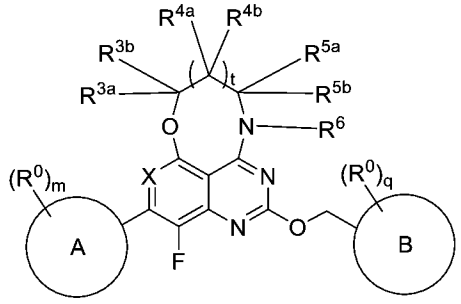
【0863】已經引用了大量參考文獻，該等參考文獻的揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【符號說明】

【0864】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種具有式 (I) 的化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、或前驅藥，

其中

環A係未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

環B係未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；

X係N或C-R^8；

每個R^0獨立地是H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{1-4}炔基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或一或多對R^0基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、未取代的或取代的雜環基、未取代的或取代的芳基、或未取代的或取代的雜芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、和R^{5b}各自獨立地是H、鹵素、未取代的或取代的胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的3員至5員雜環基、未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基、羧基、硝基、硫

醇或硫醚；或

視需要，R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{3a}和R^{4a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{3a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

該R^{4a}和R^{5a}基團連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

R^{6}係H、未取代的或取代的C_{1-8}烷基、未取代的或取代的C_{1-8}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-8}環烷基、或未取代的或取代的3員至8員雜環基；

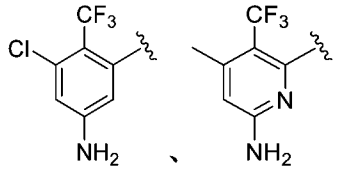
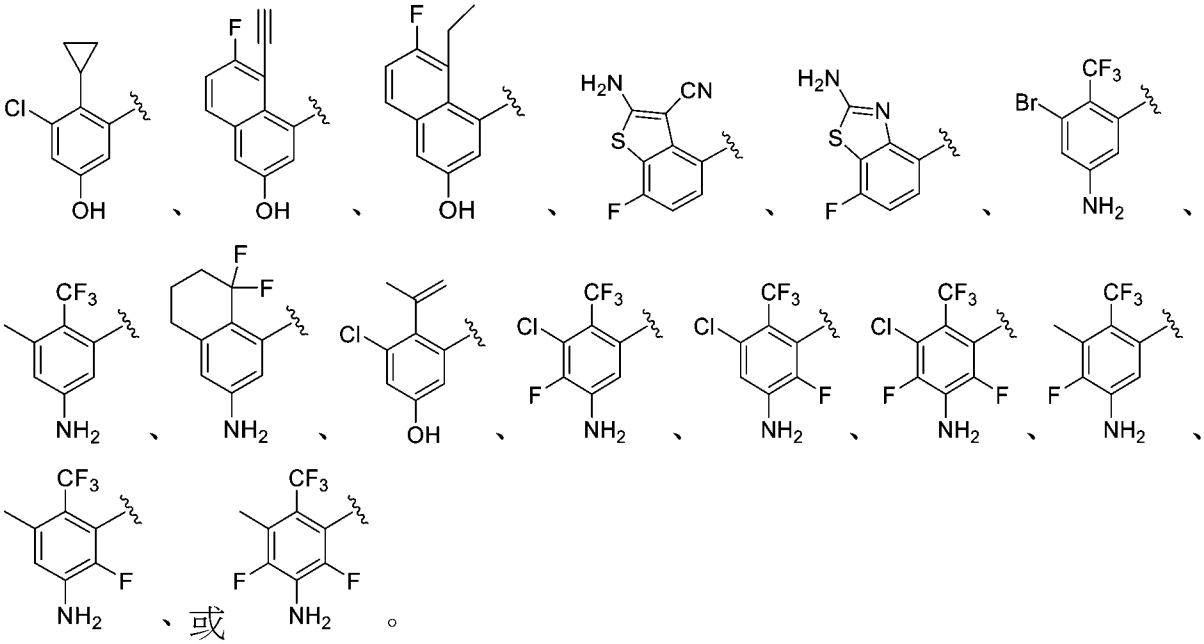
R^{8}係H、鹵素、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烯基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷基、未取代的或取代的C_{3-5}鹵代環烷基、未取代的或取代的C_{1-4}鹵代烷氧基、CN、OH或胺基；

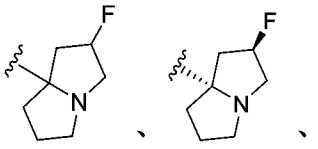
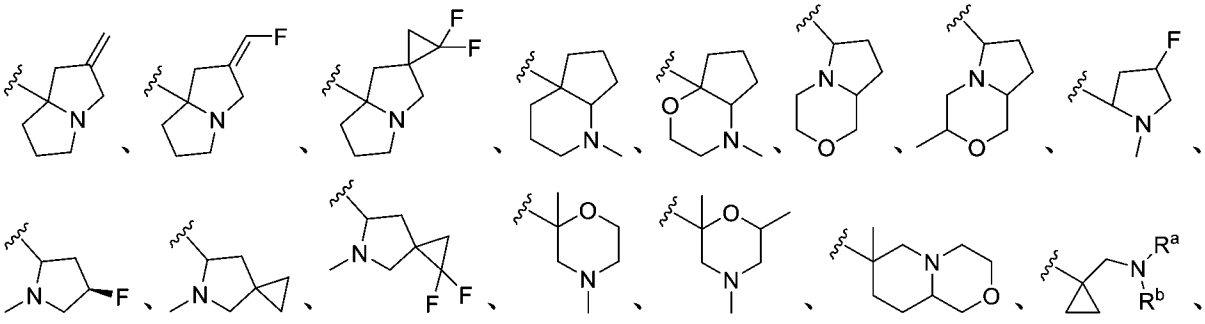
t係0或1；並且

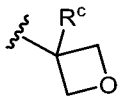
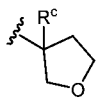
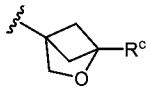
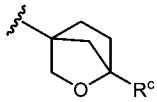
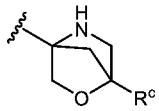
m和q各自獨立地是介於0與環A和B上分別允許的取代基的最大數量之間的整數。

【請求項2】如請求項1所述之化合物，其中X係N、C-H、C-Cl或$C-CF_3$。

【請求項3】 如請求項2所述之化合物，其中環A係取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的吡啶基、取代的或未取代的萘基、取代的或未取代的苯并[b]苯硫基、或取代的或未取代的苯并[d]噻唑基；並且環B係取代的或未取代的六氫-1H-吡咯啉基、取代的或未取代的吡咯啶基、取代的或未取代的胺基甲基環丙基、取代的或未取代的氧雜環丁烷基、取代的或未取代的四氫呋喃基、取代的或未取代的氧雜雙環[2.1.1]己烷基、取代的或未取代的氧雜雙環[2.2.1]庚烷基。

【請求項4】 如請求項2所述之化合物，其中環A係  、 、  、或 。

【請求項5】 如請求項4所述之化合物，其中環B係  、  、 、

 、  、  、  、或  ；

其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

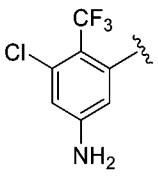
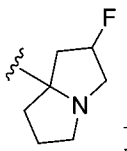
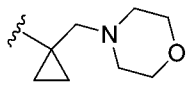
【請求項6】如請求項5所述之化合物，其中R^6係未取代的或取代的C_{1-5}烷基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的3員至5員雜環基。

【請求項7】如請求項6所述之化合物，其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、CN、鹵素、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基；

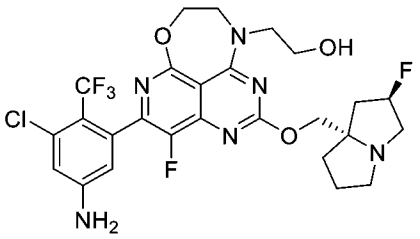
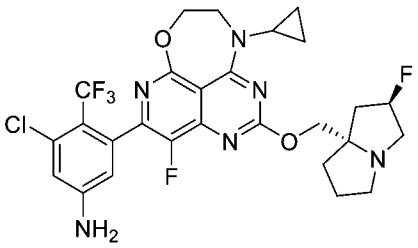
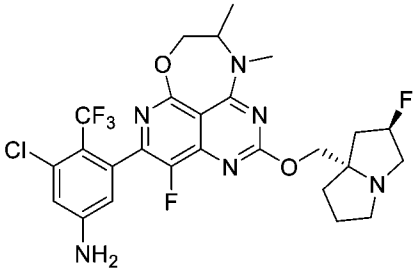
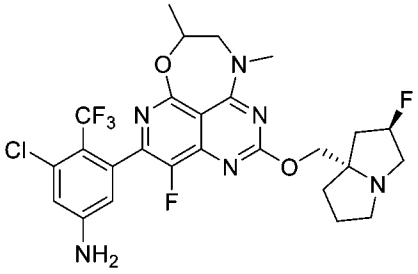
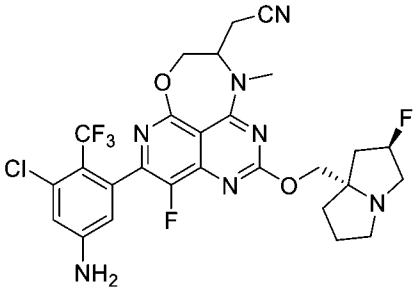
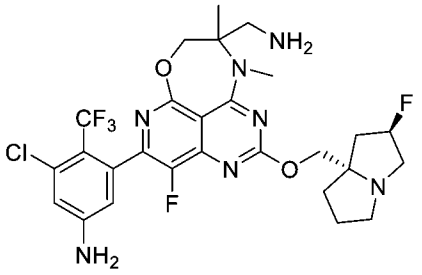
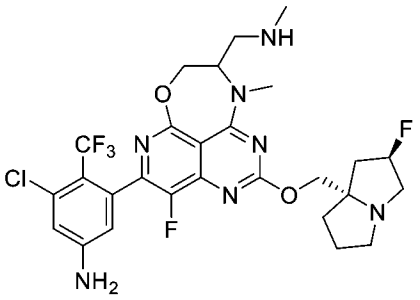
視需要，R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

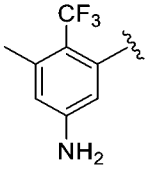
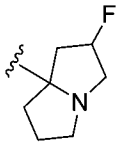
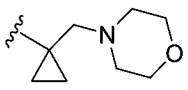
R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

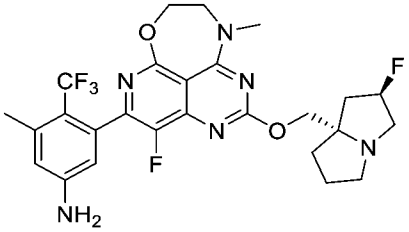
R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基。

【請求項8】如請求項7所述之化合物，其中t係0；X係N；環A係  ；並且環B係  或  。

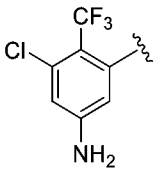
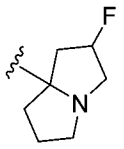
【請求項9】如請求項8所述之化合物，其中該化合物係


、

、

、

、

、

、或

。

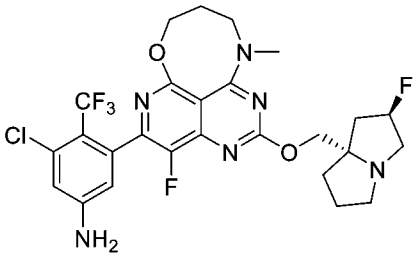
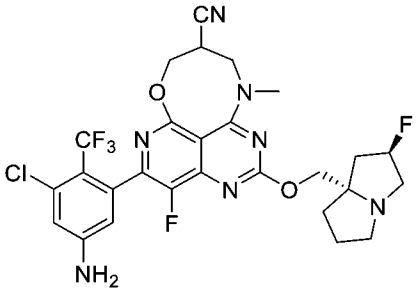
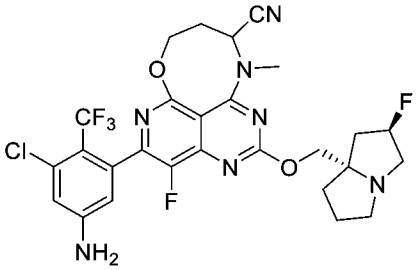
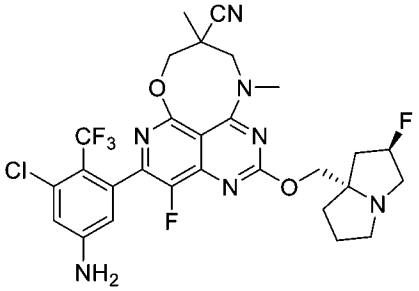
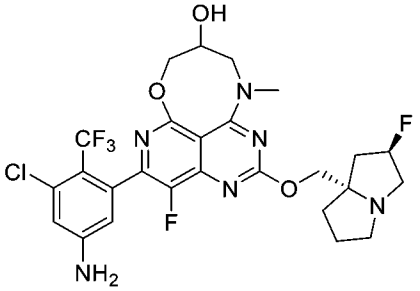
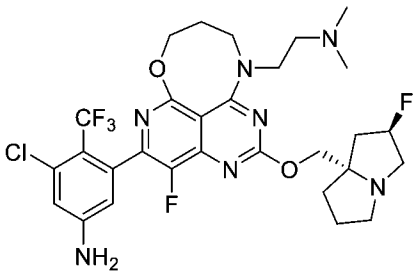
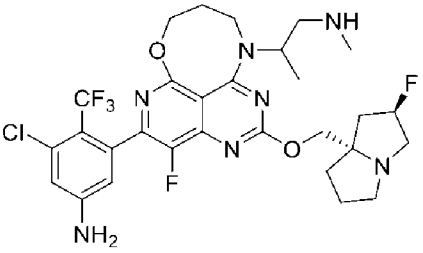
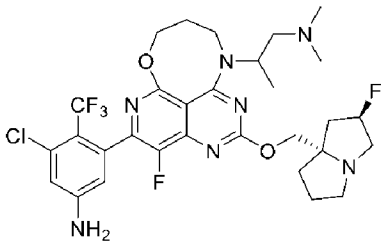
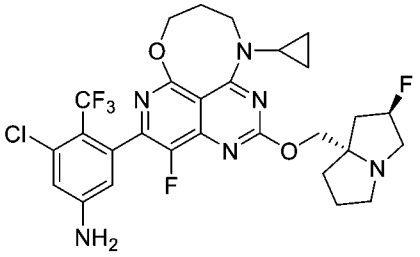
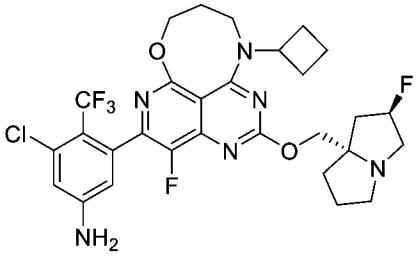
【請求項10】如請求項7所述之化合物，其中t係0；X係N；環A係

；並且環B係

或

。

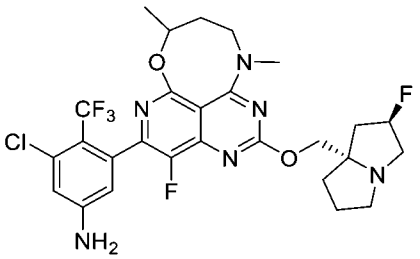
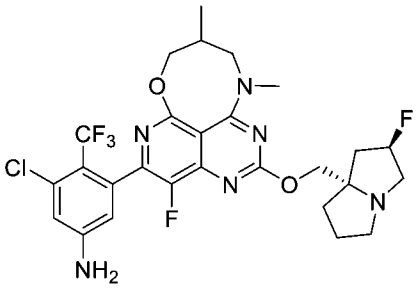
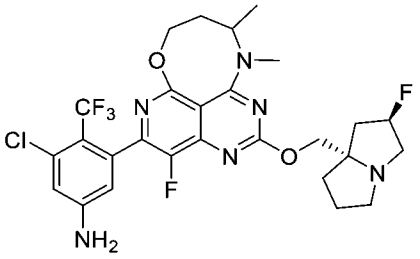
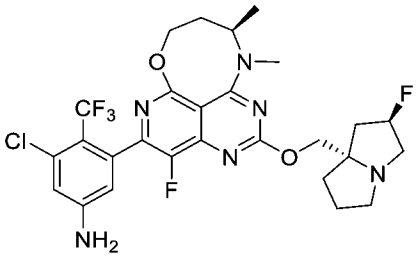
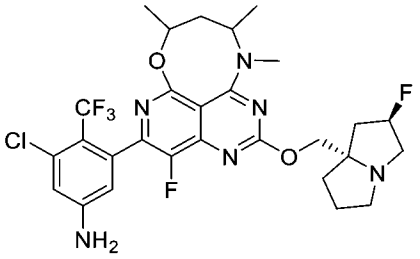
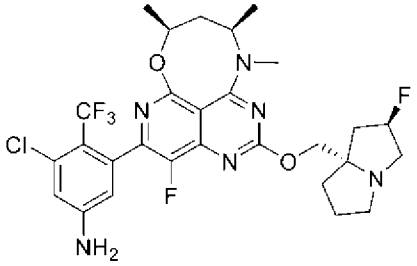
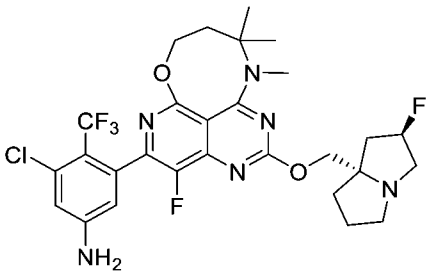
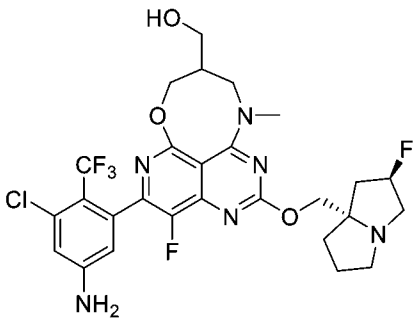
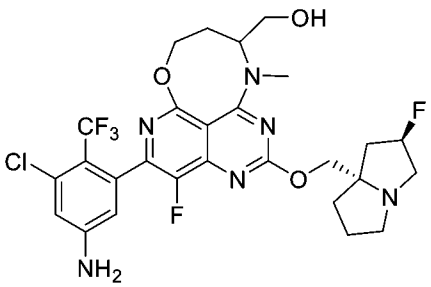
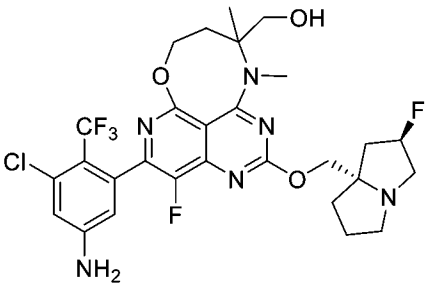
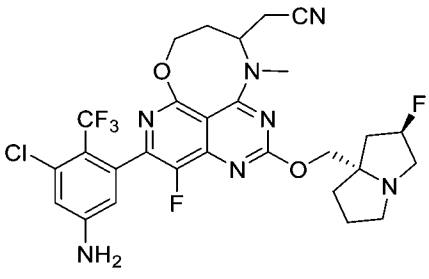
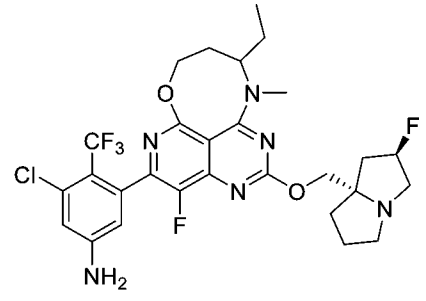
【請求項11】如請求項10所述之化合物，其中該化合物係

。

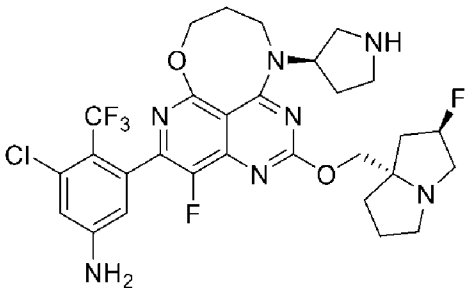
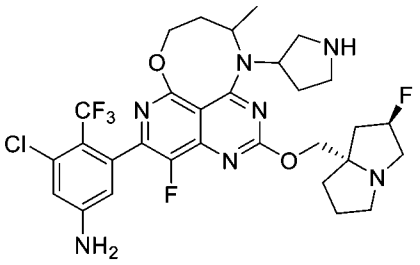
【請求項12】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係

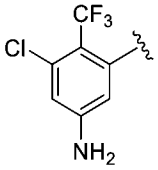
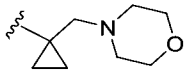

；並且環B係  。

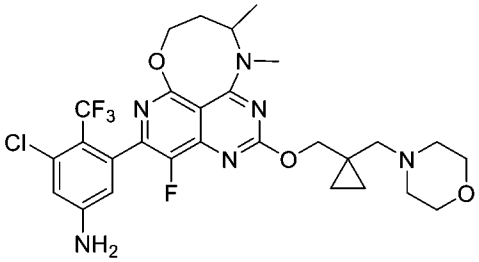
【請求項13】如請求項12所述之化合物，其中該化合物係

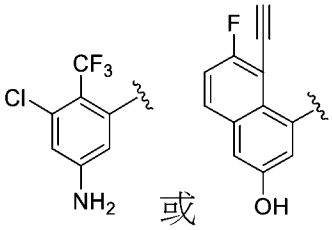
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

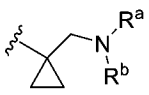
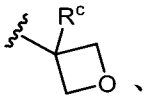
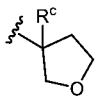
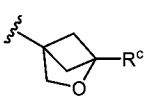
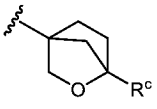

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、或

。

【請求項14】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係

；並且環B係

。

【請求項15】如請求項14所述之化合物，其中該化合物係

。

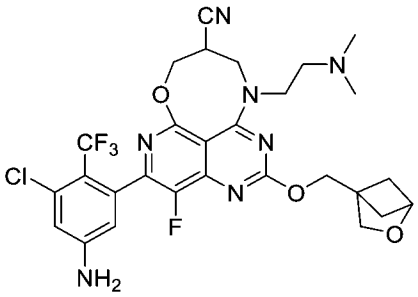
【請求項16】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係

或

；並且環B係

、

、

、

、
或

，

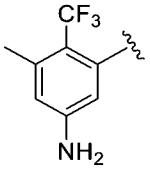
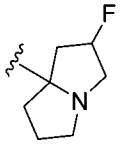
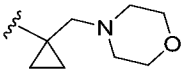
其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

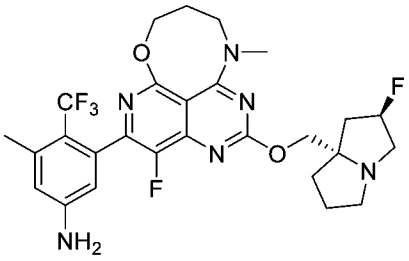
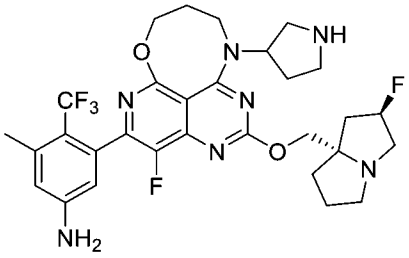
R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

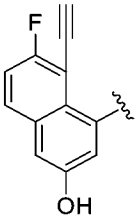
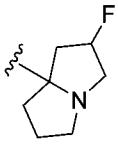
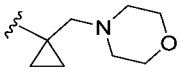
【請求項17】如請求項16所述之化合物，其中該化合物係

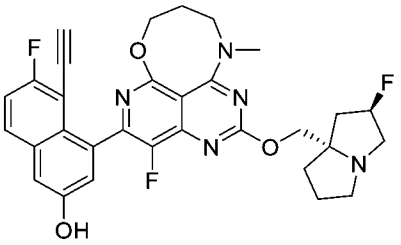
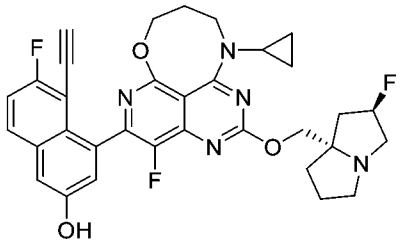
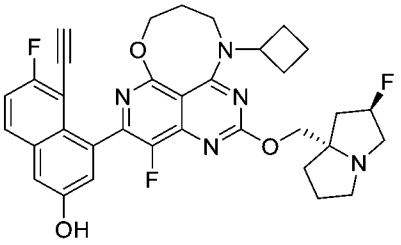
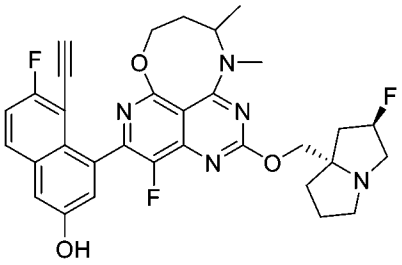


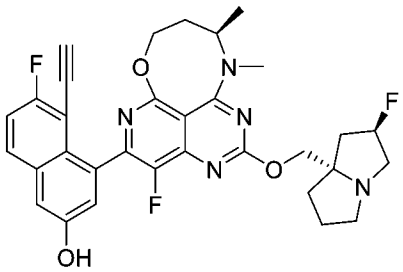
。

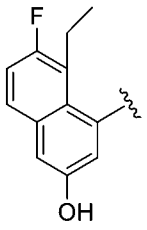
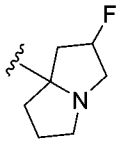
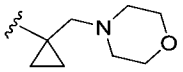
【請求項18】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係  ；並且環B係  或  。

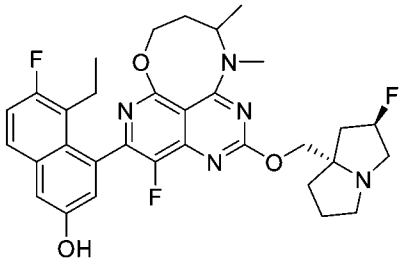
【請求項19】如請求項18所述之化合物，其中該化合物係  或  。

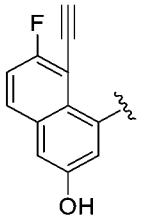
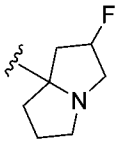
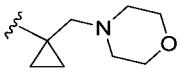
【請求項20】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係  ；並且環B係  或  。

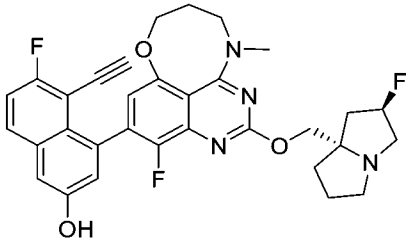
【請求項21】如請求項20所述之化合物，其中該化合物係  、  、  、  、或

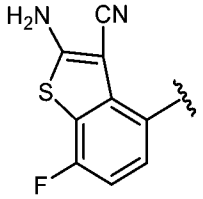
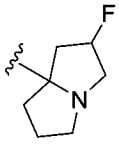
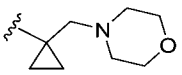

。

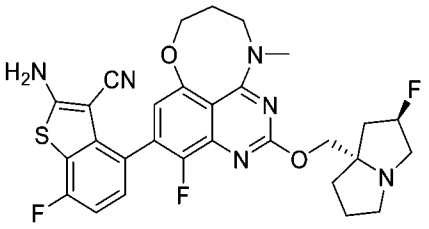
【請求項22】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係  ；並且環B係  或  。

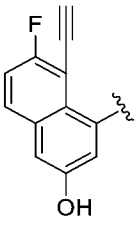
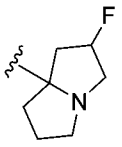
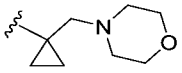
【請求項23】如請求項22所述之化合物，其中該化合物係 
。

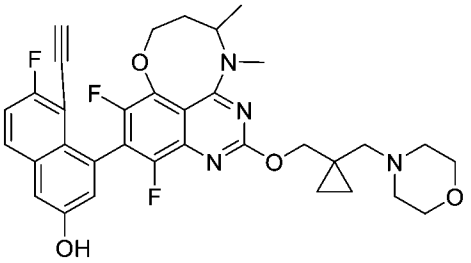
【請求項24】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-H；環A係  ；並且環B係  或  。

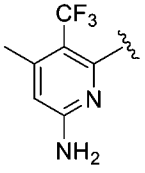
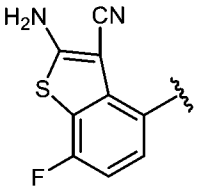
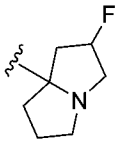
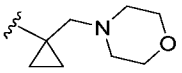
【請求項25】如請求項24所述之化合物，其中該化合物係 
。

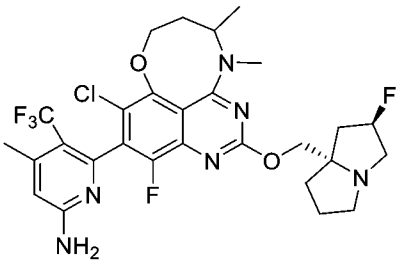
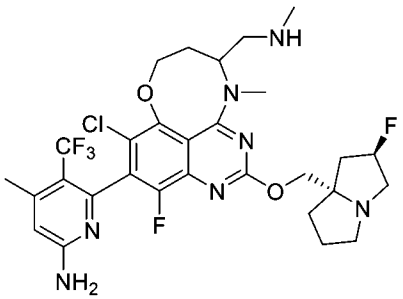
【請求項26】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-H；環A係  ；並且環B係  或  。

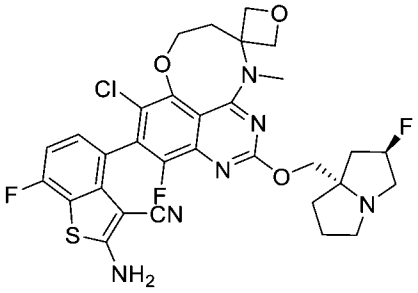
【請求項27】如請求項26所述之化合物，其中該化合物係  。

【請求項28】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-F；環A係  ；並且環B係  或  。

【請求項29】如請求項28所述之化合物，其中該化合物係  。

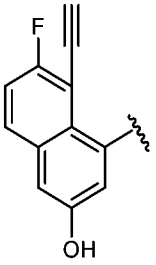
【請求項30】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係  或  ；並且環B係  或  。

【請求項31】如請求項30所述之化合物，其中該化合物係  、  、或

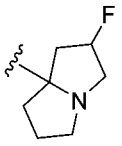


。

【請求項32】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係

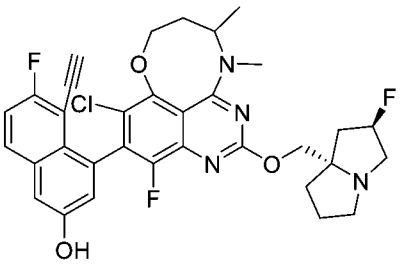


；並且環B係



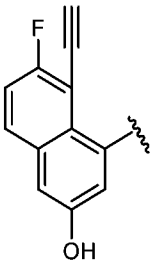
。

【請求項33】如請求項32所述之化合物，其中該化合物係

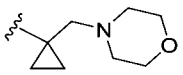


。

【請求項34】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係

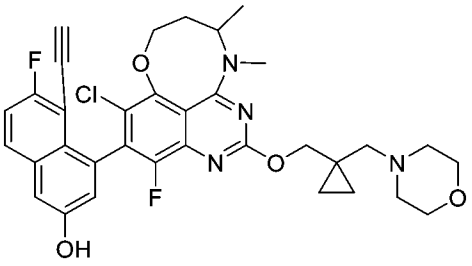


；並且環B係



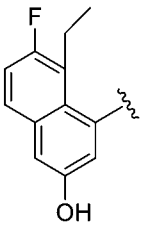
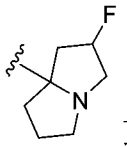
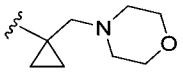
。

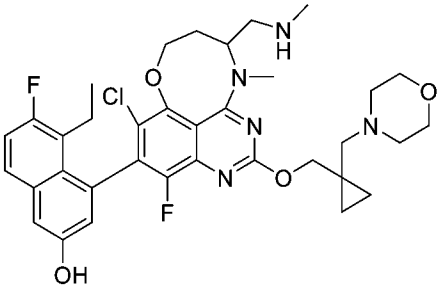
【請求項35】如請求項34所述之化合物，其中該化合物係

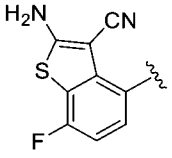
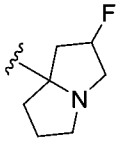
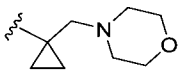


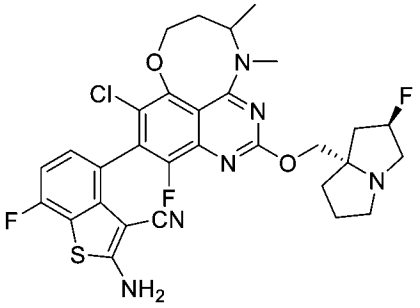
。

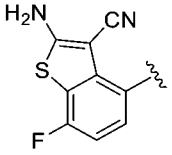
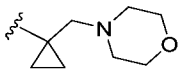
【請求項36】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係

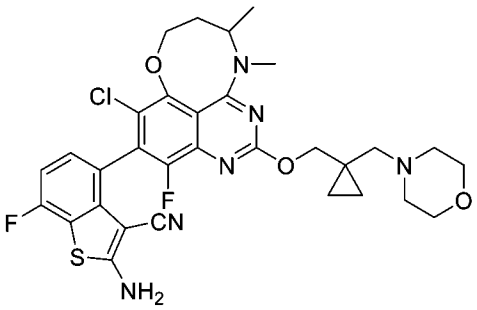

；並且環B係  或  。

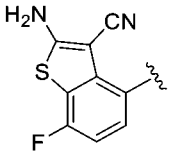
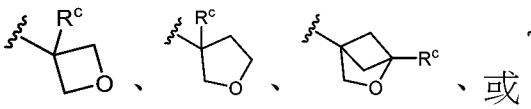
【請求項37】如請求項36所述之化合物，其中該化合物係  。

【請求項38】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係  ；並且環B係  或  。

【請求項39】如請求項38所述之化合物，其中該化合物係  。

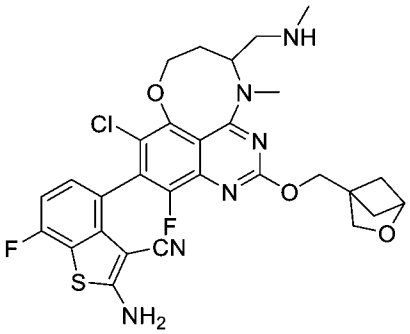
【請求項40】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係  ；並且環B係  。

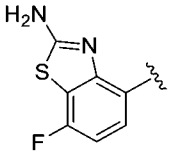
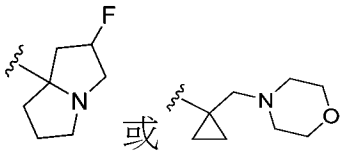
【請求項41】如請求項40所述之化合物，其中該化合物係  。

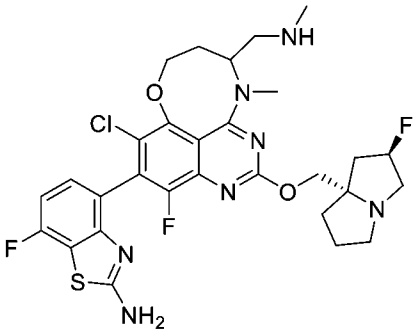
【請求項42】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係  ；並且環B係  ；

其中R^a和R^b各自獨立地是取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基；或R^a和R^b連同它們所附接的N一起形成取代的或未取代的含N、O或S的雜環；並且

R^c係H、鹵素、CN、取代的或未取代的C_{1-4}烷基、取代的或未取代的C_{3-5}環烷基、取代的或未取代的C_{1-4}烷氧基。

【請求項43】如請求項42所述之化合物，其中該化合物係  。

【請求項44】如請求項7所述之化合物，其中t係1；X係C-Cl；環A係  ；並且環B係  。

【請求項45】如請求項44所述之化合物，其中該化合物係  。

【請求項46】如請求項6所述之化合物，其中

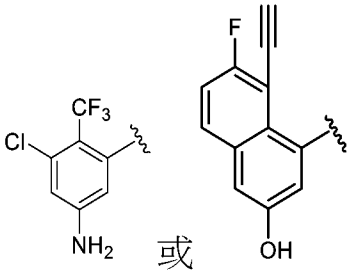
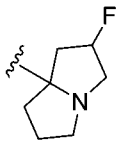
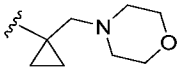
R^{3a}和R^{3b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷

基、或未取代的或取代的雜環基；或

R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；或

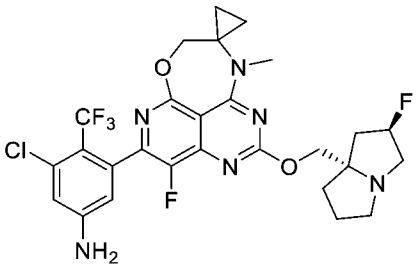
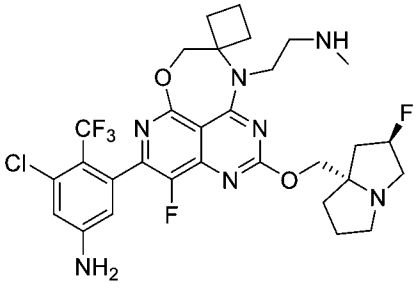
R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的環烷基、或未取代的或取代的雜環基；並且

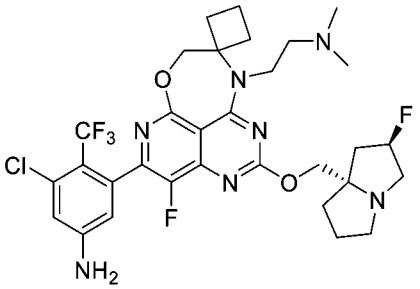
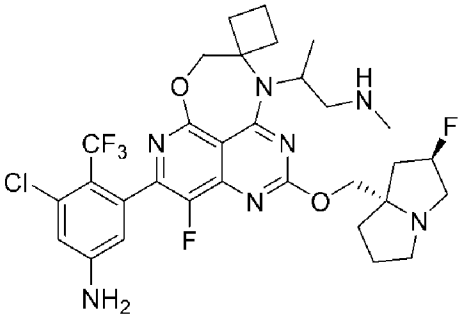
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}和R^{5b}各自獨立地是H、OH、鹵素、CN、未取代的或取代的胺基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基。

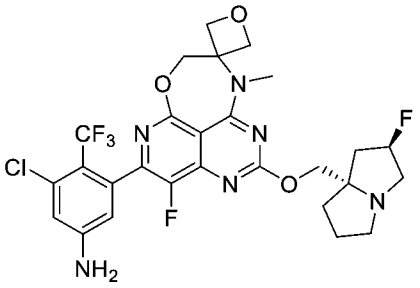
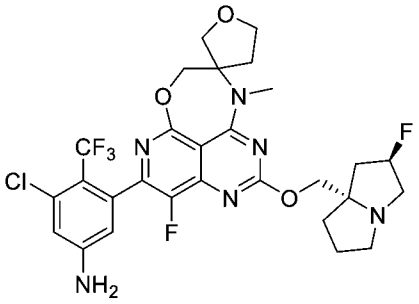
【請求項47】如請求項46所述之化合物，其中t係0；X係N；環A係  或；並且環B係  或  。

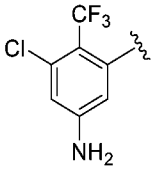
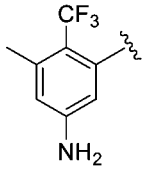
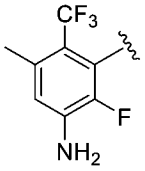
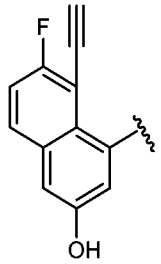
【請求項48】如請求項47所述之化合物，其中R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的C_{3-5}環烷基、或未取代的或取代的雜環基。

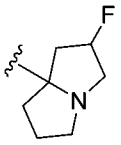
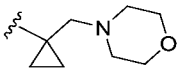
【請求項49】如請求項48所述之化合物，其中該化合物係

 、  、

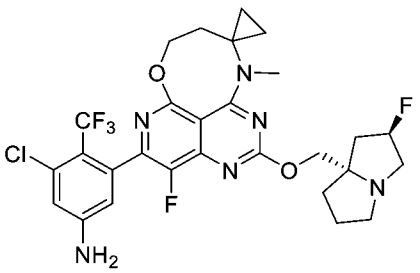
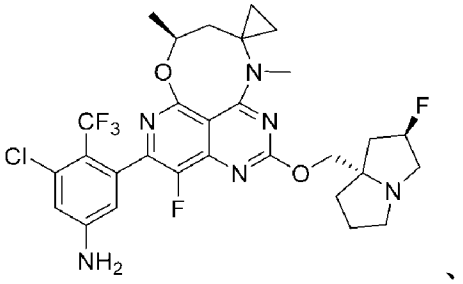
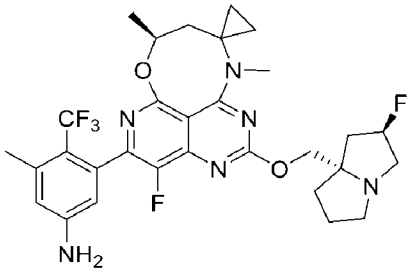
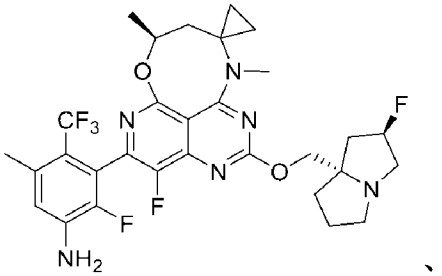
 、  、

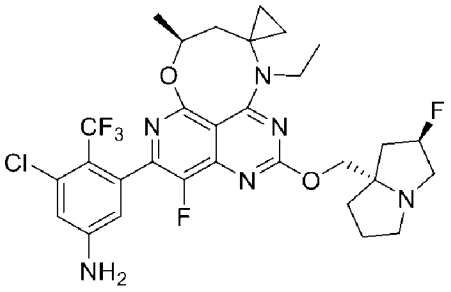
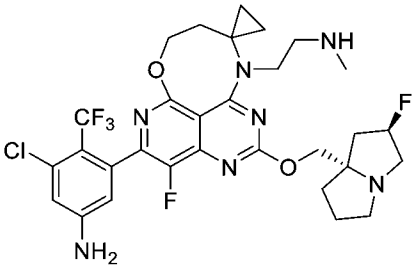
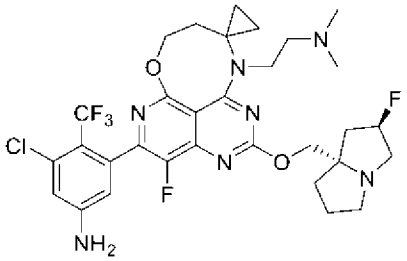
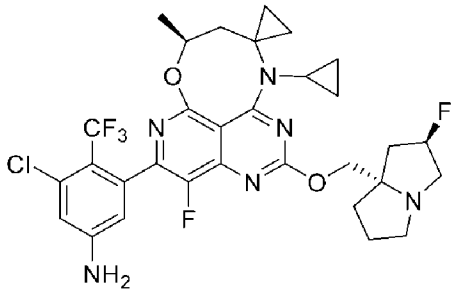
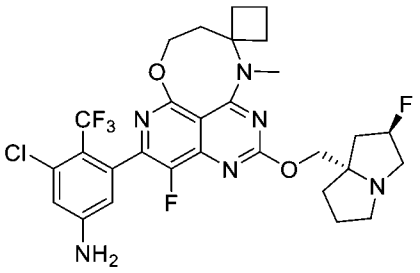
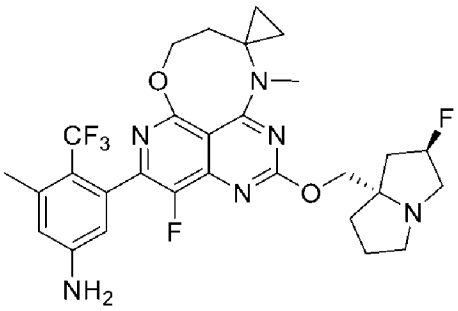
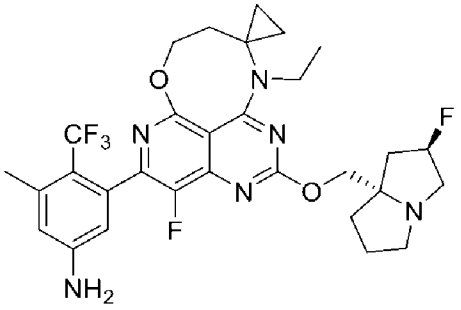
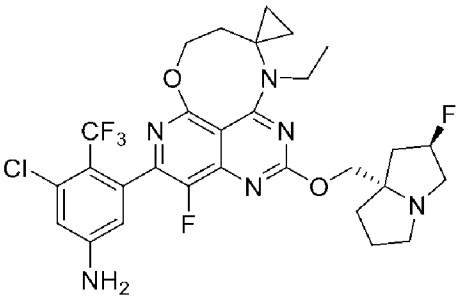
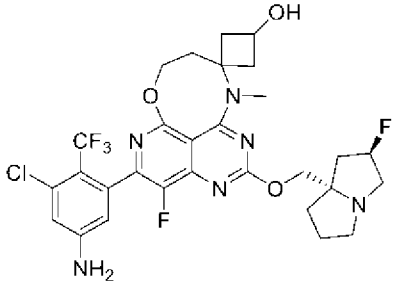

、或

。

【請求項50】如請求項46所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係

、

、

、

、或

；並且環B係

或

。

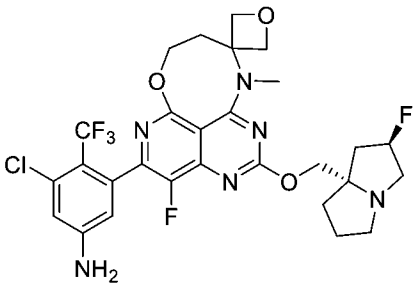
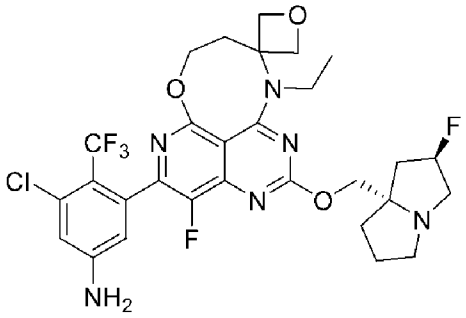
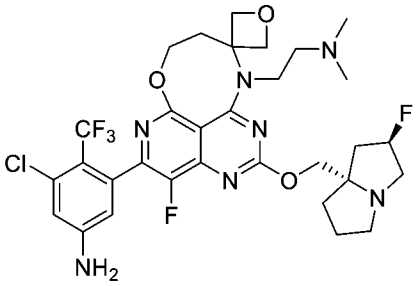
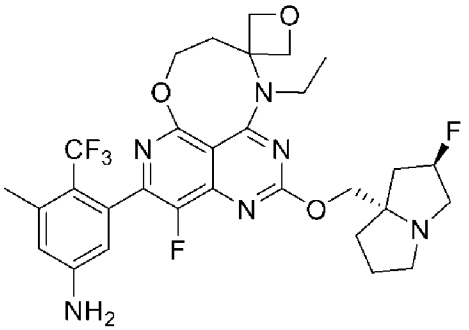
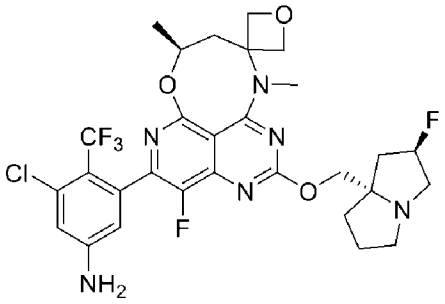
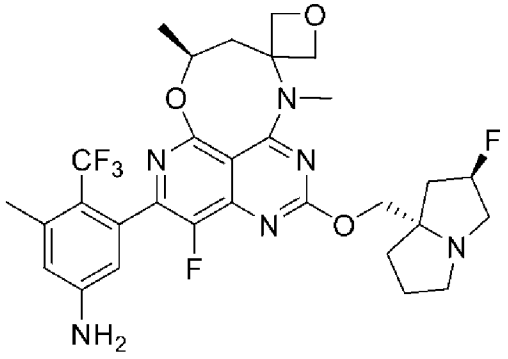
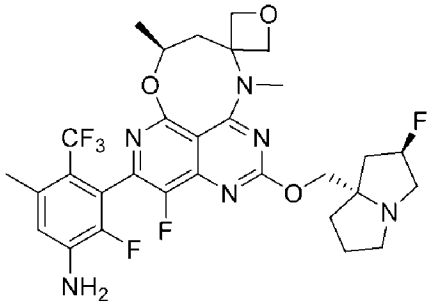
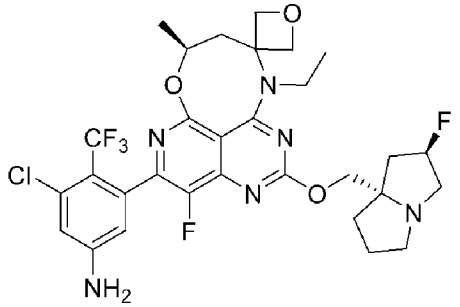
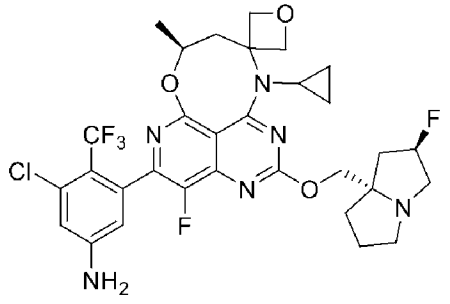
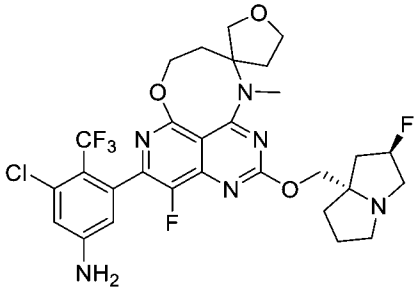
【請求項51】如請求項50所述之化合物，其中R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的C_{3-5}環烷基。

【請求項52】如請求項51所述之化合物，其中該化合物係

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、或

。

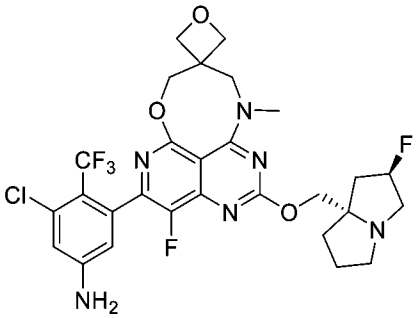
【請求項53】如請求項50所述之化合物，其中R^{5a}和R^{5b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的雜環基。

【請求項54】如請求項53所述之化合物，其中該化合物係


、

、

、

、

、

、

、

、

、或

。

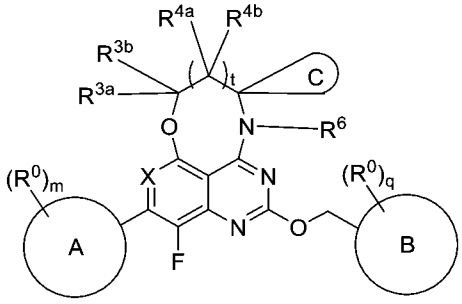
【請求項55】如請求項50所述之化合物，其中R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的原子一起形成未取代的或取代的雜環基。

【請求項56】如請求項55所述之化合物，其中該化合物係

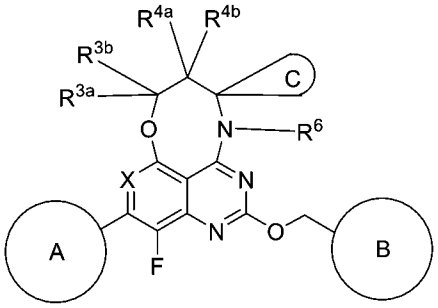


。

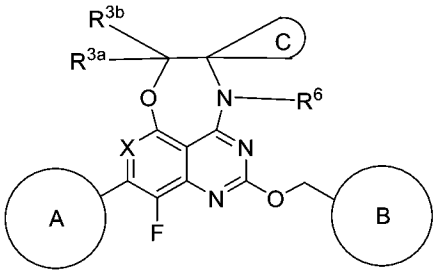
【請求項57】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式之一：



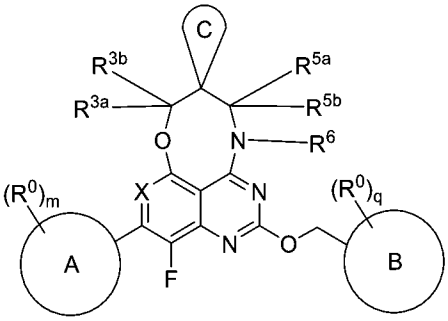
(Ia)



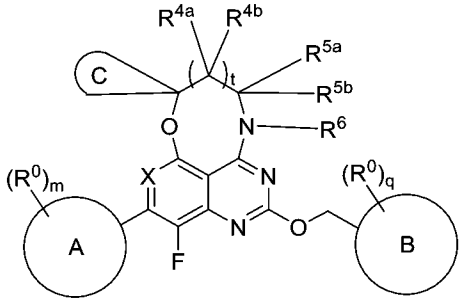
(Ia2)



(Ia3)



(Ib)



(Ic)

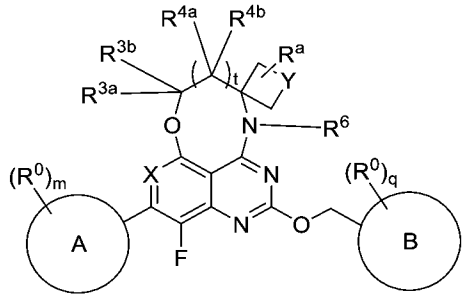
或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

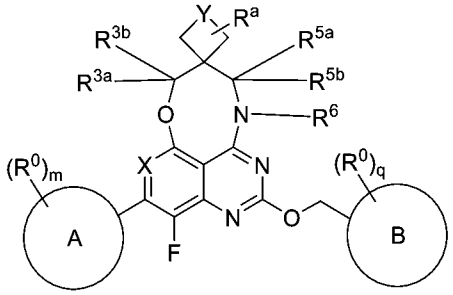
環C係未取代的或取代的C_{3-6}環烷基或未取代的或取代的3員至6

員雜環基。

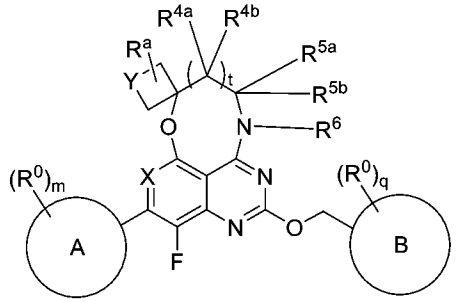
【請求項58】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式之一：



(IIa)，



(IIb)，



(IIc)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

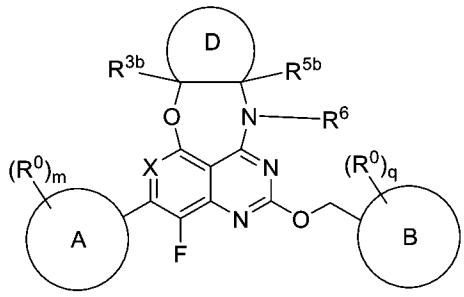
Y係CH_2、O、NH、N-R^9、N-C(=O)-R^{10}、或O=S=O；

R^9係取代的或未取代的C_{1-4}烷基或未取代的或取代的C_{3-5}環烷基；

R^{10}係取代的或未取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代的或取代的C_{3-5}環烷基或未取代的或取代的3員至5員雜環基；並且

R^a係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

【請求項59】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式：

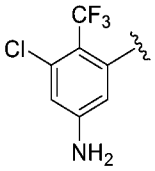
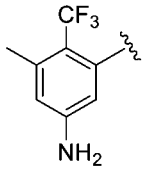
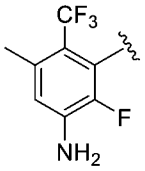
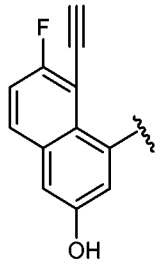
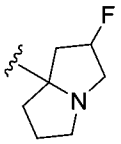
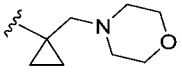


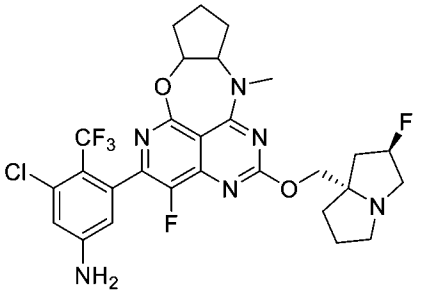
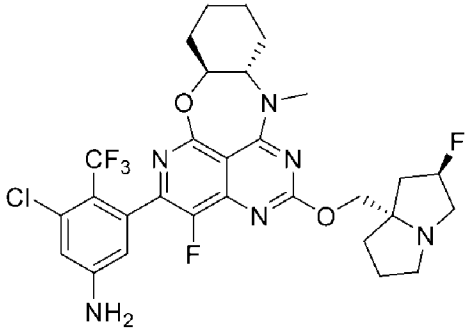
(Id)

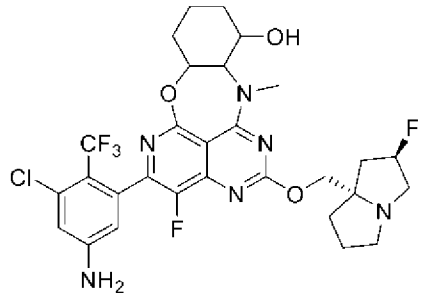
或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

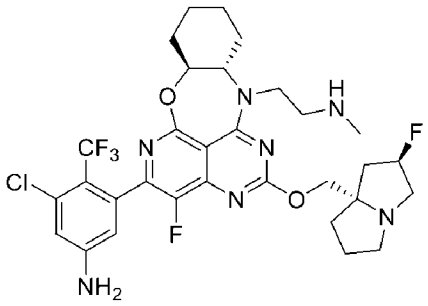
環D係未取代的或取代的3員至7員環烷基或未取代的或取代的3員至7員雜環基。

【請求項60】如請求項59所述之化合物，其中t係1；X係N；環A係  、  、  、  、或  ；並且環B係  或  。

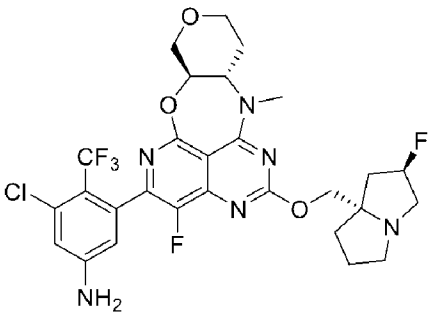
【請求項61】如請求項60所述之化合物，其中該化合物係  、  、



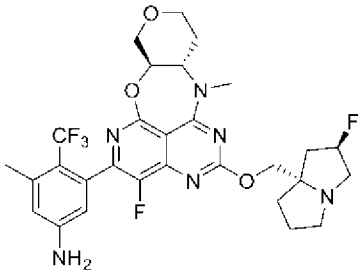
、



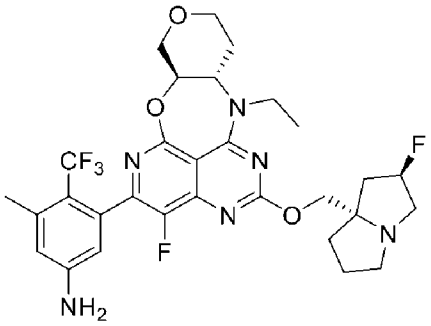
、



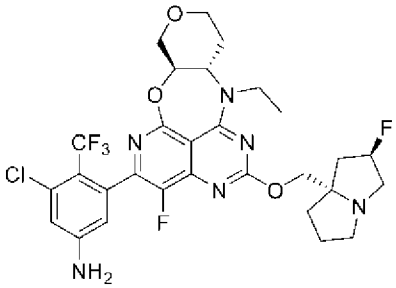
、



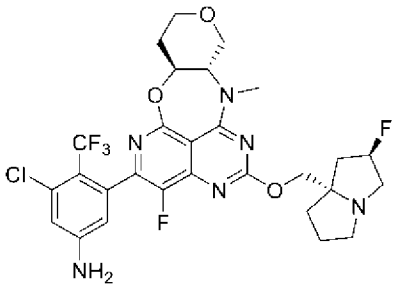
、



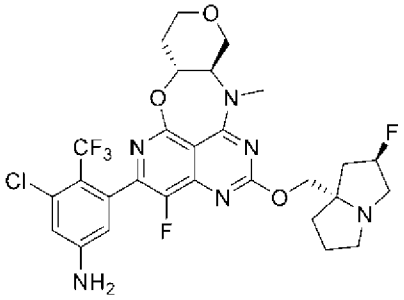
、



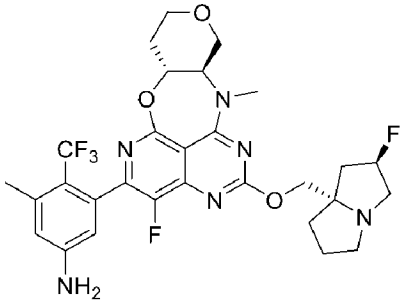
、



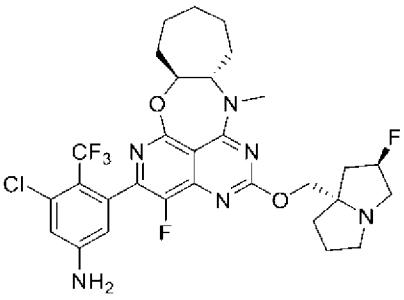
、



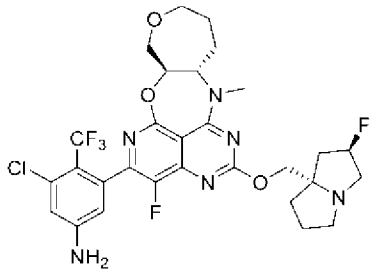
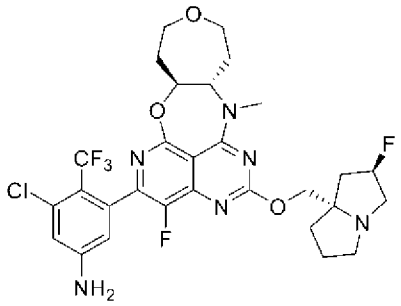
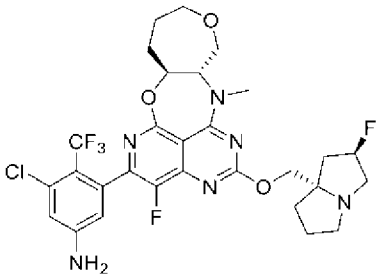
、



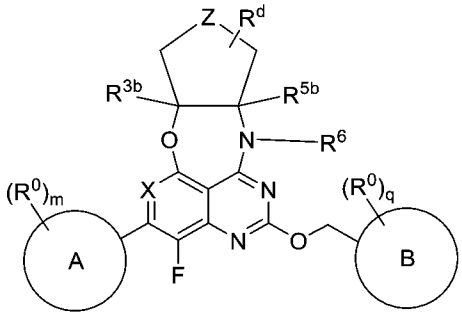
、



、


、

、或

。

【請求項62】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式：



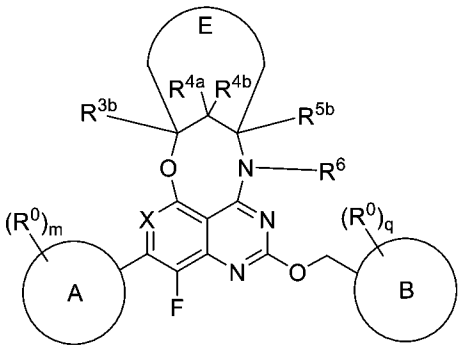
(IId)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

Z係CH_2、NH、或O；並且R^d係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

【請求項63】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式：



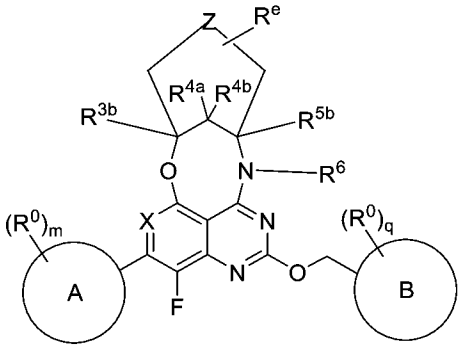
(Ie)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

環E係未取代的或取代的4員至6員環烷基或未取代的或取代的4員至6員雜環基。

【請求項64】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式：



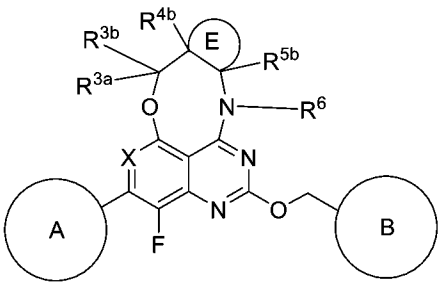
(IIe)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

其中：

Z係CH_2、NH、或O；並且R^e係H、鹵素、胺基、-CN、-OH、未取代的或取代的C_{1-4}烷基、未取代的或取代的C_{1-4}烷氧基、或未取代的或取代的C_{1-4}烷基胺基。

【請求項65】如請求項2所述之化合物，其中該化合物具有下式：



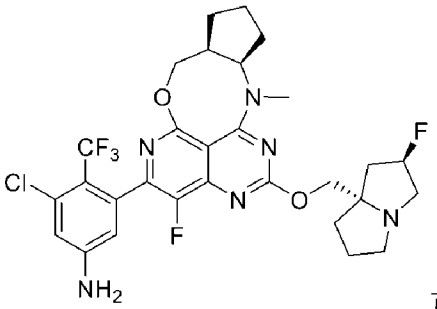
(IIe2)

或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、同位素體、或前驅藥，

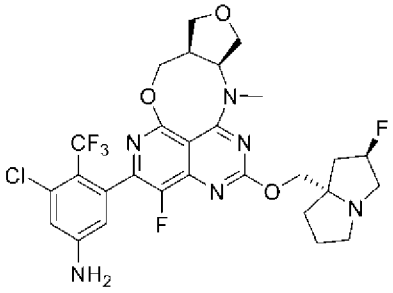
其中：

環E係未取代的或取代的環戊基環、未取代的或取代的環己基環、未取代的或取代的環庚基環、未取代的或取代的四氫呋喃基環、未取代的或取代的四氫哌喃基環、或未取代的或取代的氧雜環庚烷基環。

【請求項66】如請求項65所述之化合物，其中該化合物係

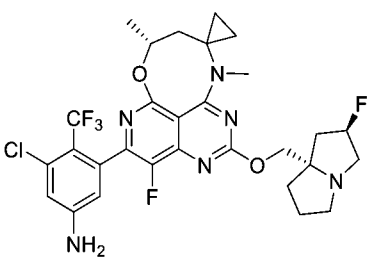


或

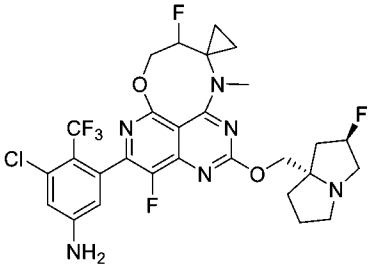


。

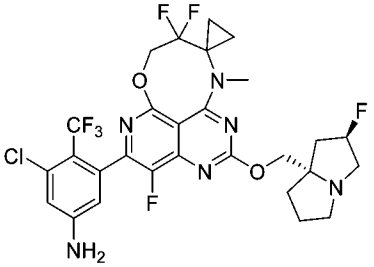
【請求項67】如請求項1所述之化合物，其中該化合物係



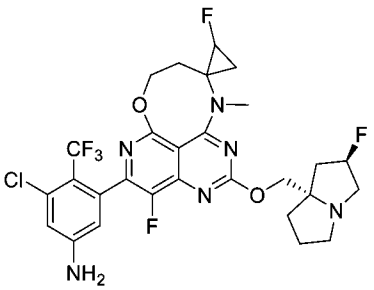
、



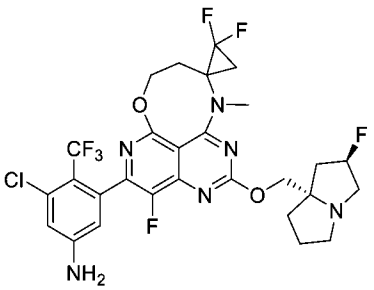
、



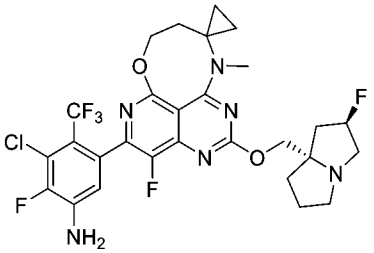
、



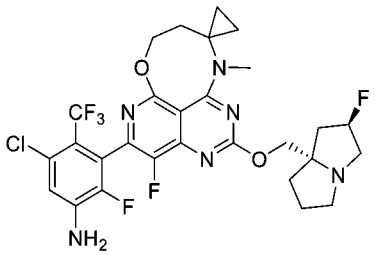
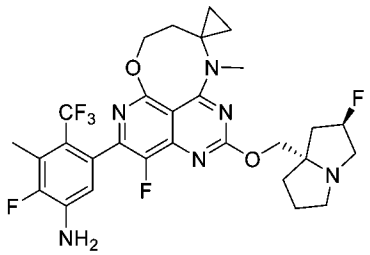
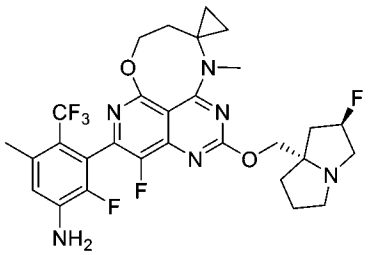
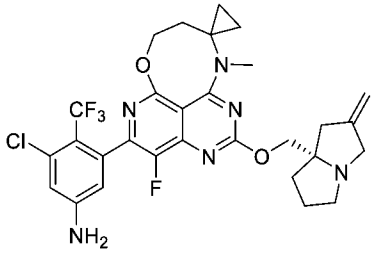
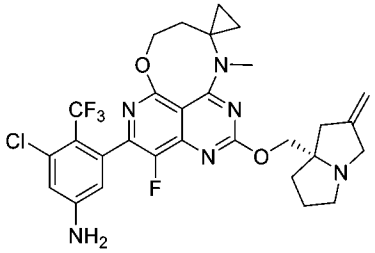
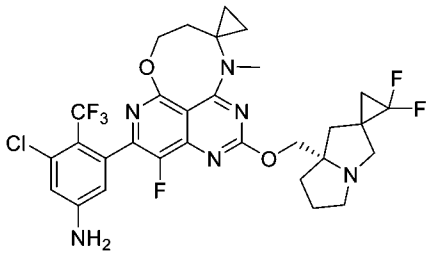
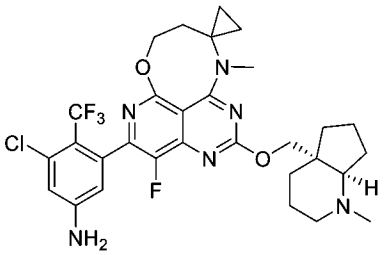
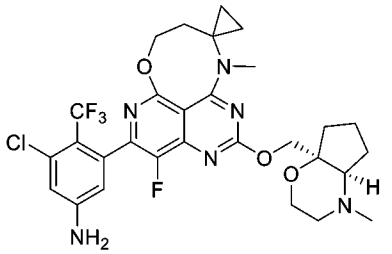
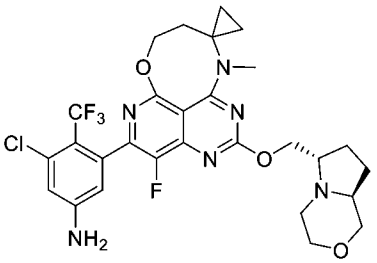
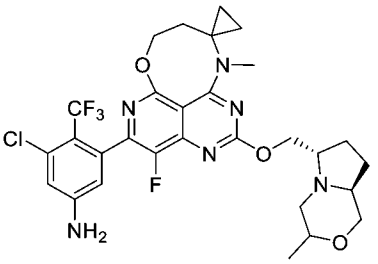
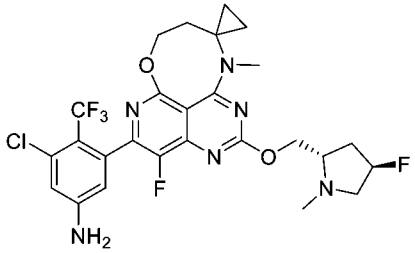
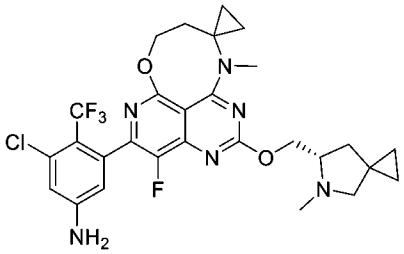
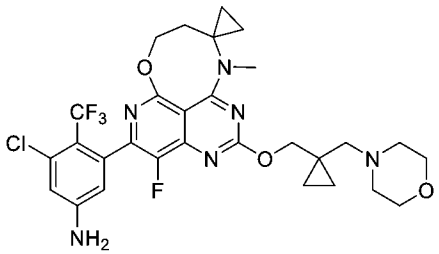
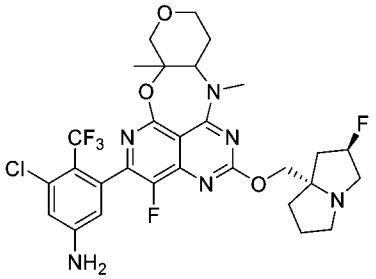
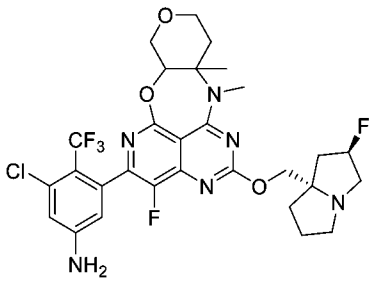
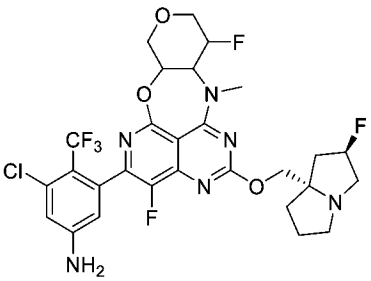
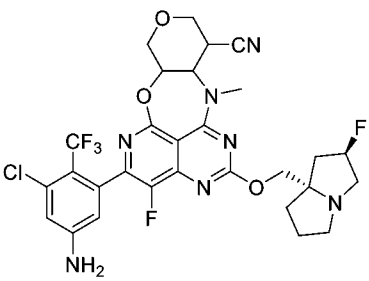
、

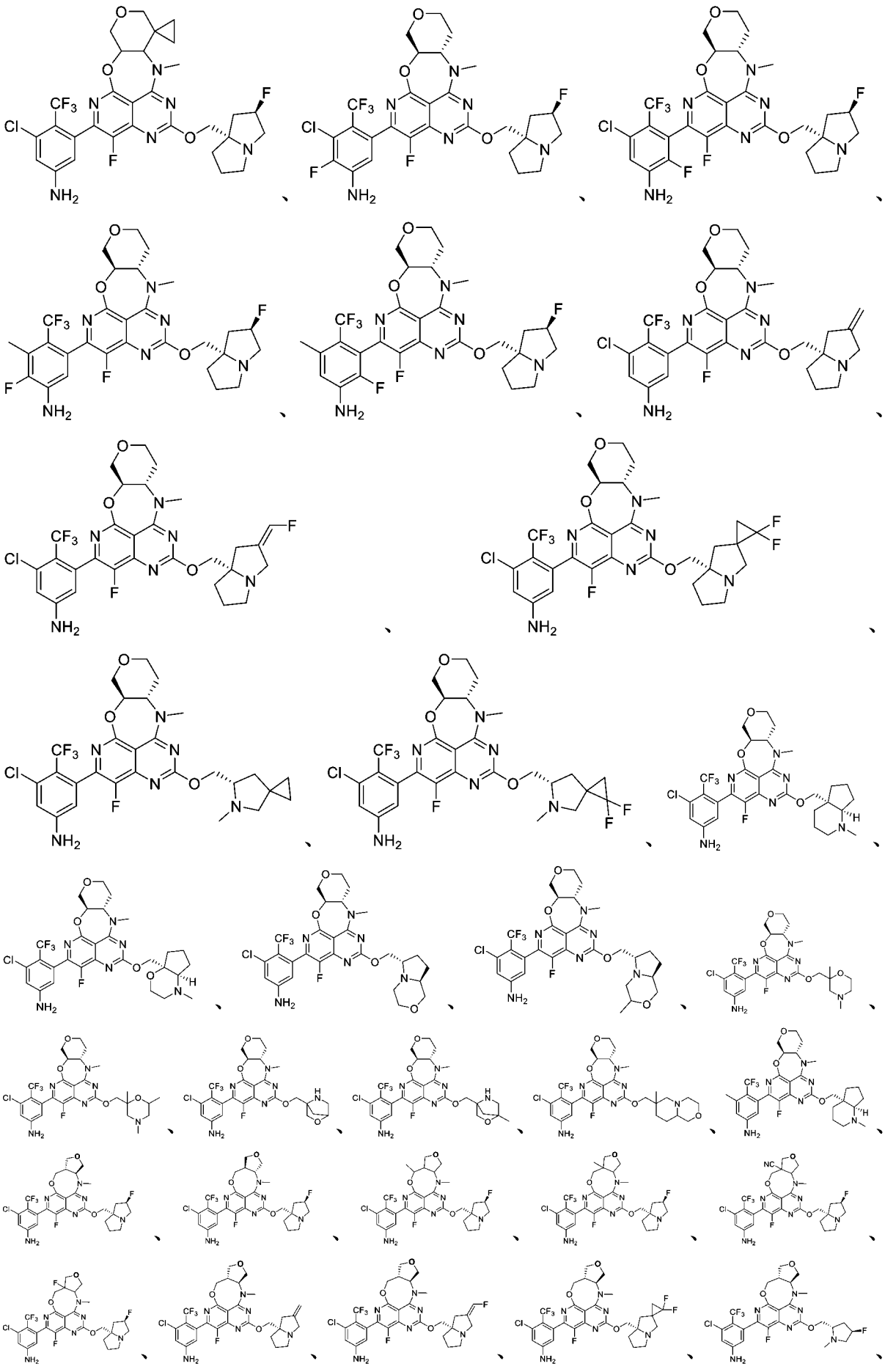


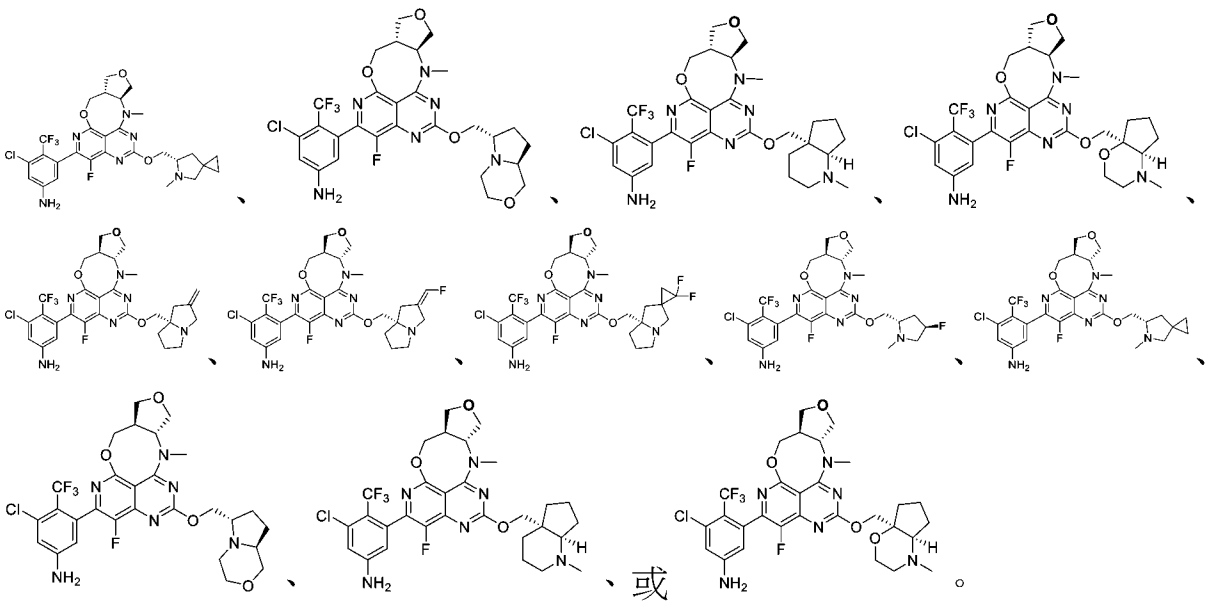
、



、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、或

、

、

、

、

、





【請求項68】如請求項1-67中任一項所述之化合物，其中該化合物選自表1-表5或本文提供的化合物。

【請求項69】一種藥物組成物，其包含有效量的如請求項1-68中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的載劑、賦形劑或媒劑。

【請求項70】一種用於抑制細胞內KRAS突變體蛋白或KRAS擴增的活性之方法，該方法包括使所述細胞與有效量的如請求項1-68中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸，視需要其中該KRAS突變體蛋白係KRAS G12D和/或G12V突變體蛋白。

【請求項71】一種用於治療或預防癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與有效量的如請求項1-68中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、互變異構物、同位素體、立體異構物、鏡像異構物、阻轉異構物或前驅藥接觸，視需要其中該癌症由KRAS突變介導，較佳的是KRAS G12D和/或G12V突變。