



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I860785 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112126951

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/22 (2006.01)**A61K31/504 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2022/07/20

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/106792

2022/11/01

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/128979

2023/01/05

世界智慧財產權組織

PCT/CN2023/070766

2023/04/11

世界智慧財產權組織

PCT/CN2023/087631

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士(72)發明人：陳建國 CHEN, JIANGUO (CN)；郭磊 GUO, LEI (CN)；劉海俠 LIU, HAIXIA
(CN)；沈 宏 SHEN, HONG (US)；張衛星 ZHANG, WEIXING (CN)；趙丹 ZHAO,
DAN (CN)；朱偉 ZHU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

(56)參考文獻：

WO 2021091956A1

WO 2022060836A1

審查人員：藍羿軒

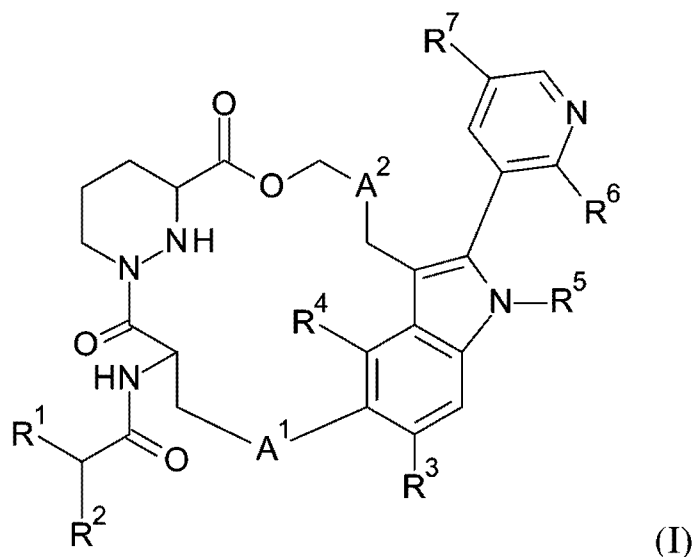
申請專利範圍項數：32 項 圖式數：1 共 135 頁

(54)名稱

用於治療癌症之大環化合物

(57)摘要

本發明涉及式 (I) 化合物，



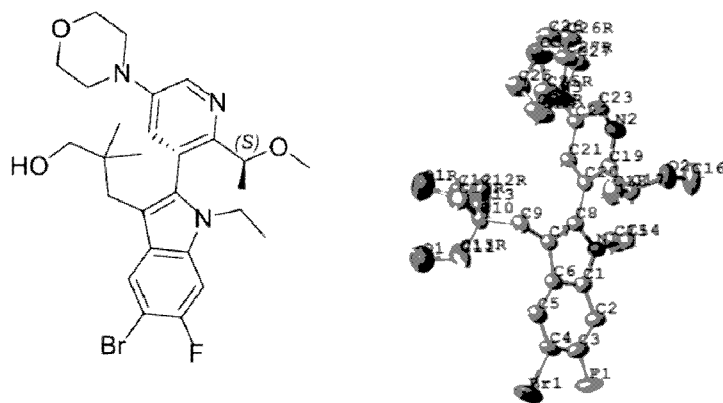
(I)

其中 R¹ 至 R⁷、A¹ 及 A² 係如本文所述，及其醫藥上可接受之鹽，以及包含該等化合物之組成物及使用該等化合物之方法。

(I)

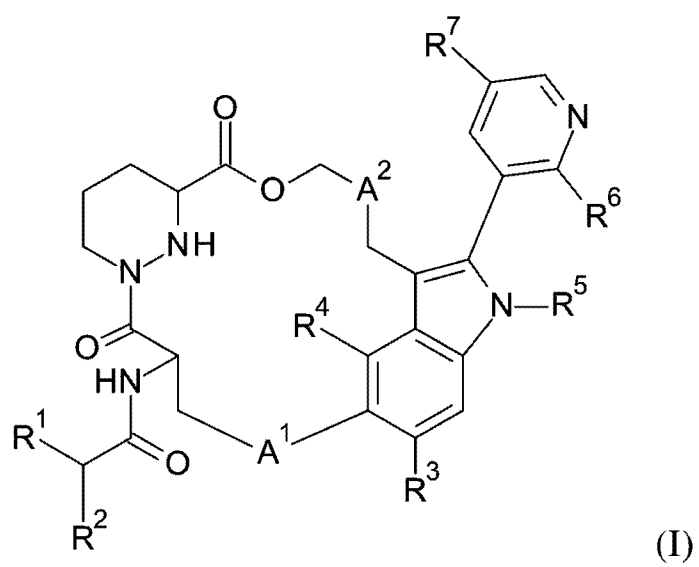
wherein R¹ to R⁷, A¹ and A² are as described herein, and their pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：



1

特徵化學式：





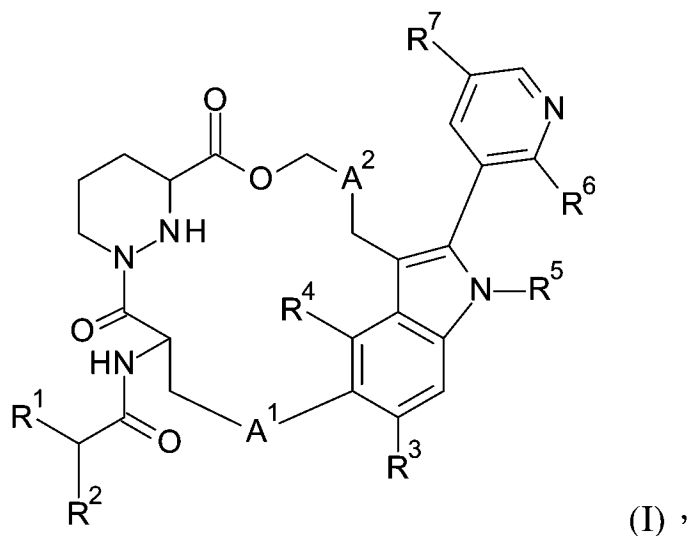
I860785

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療癌症之大環化合物

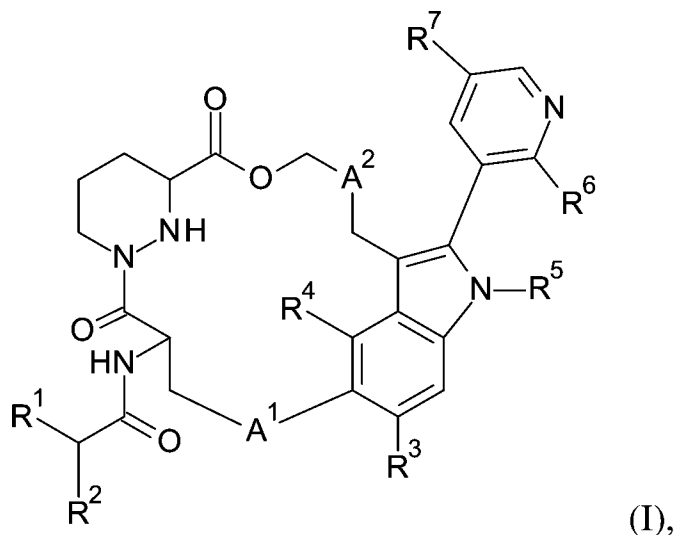
【英文發明名稱】 Macrocycle compounds for the treatment of cancer

【中文】 本發明涉及式 (I) 化合物，



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

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



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

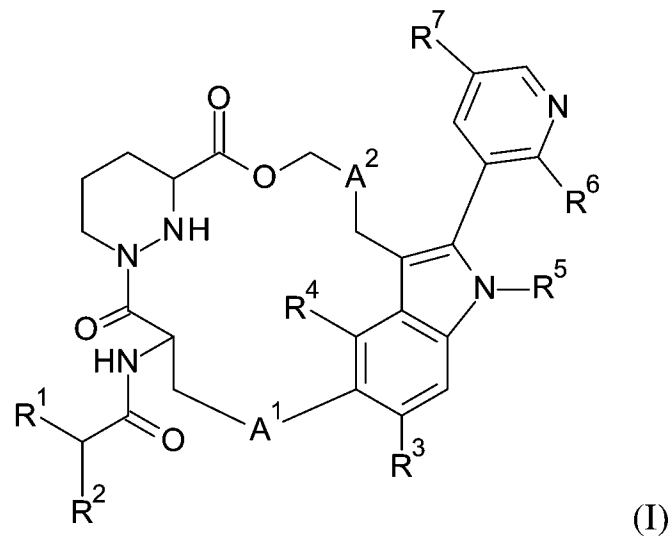
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療癌症之大環化合物

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

【技術領域】

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

【先前技術】

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

【0003】 所有 RAS 蛋白都屬於將 GTP 水解成 GDP 之小 GTP 酶蛋白家族。KRAS 在結構上分為效應結合區 (effector binding lobe)，繼之以變構區 (allosteric lobe) 及負責膜錨定之羧基末端區域。效應區包含 P 環、switch I 及 switch II 區域。switch I/II 環經由介導蛋白質-蛋白質與效應蛋白之交互作用在

KRAS 下游傳訊中發揮關鍵作用，該等效應蛋白包括促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 路徑中的 RAF 或磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 路徑中的 PI3K。

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

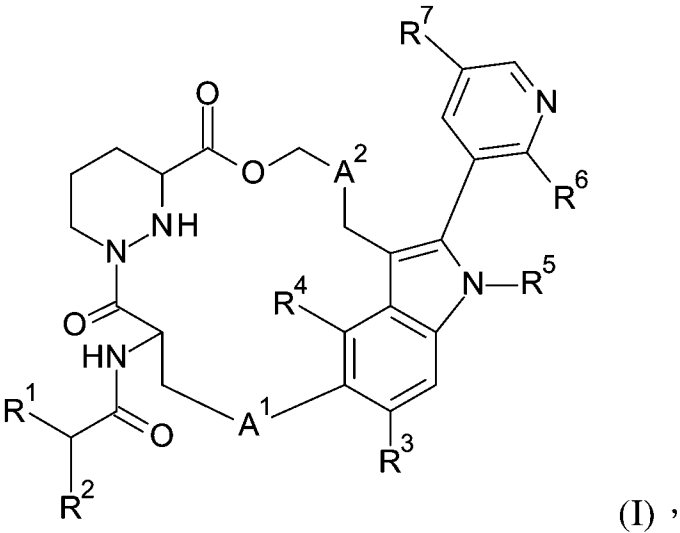
【0005】 儘管其在癌症惡性腫瘤中的重要性已得到公認，但過去的持續努力未能開發出經批准的針對 KRAS 突變癌症之療法，直到最近，第一種選擇性藥物 AMG510 已迅速獲批作為 KRAS G12C 驅動的非小細胞肺癌 (NSCLC)

的二線治療。然而，在治療約 6 個月後，隨著疾病的進展，對 KRAS G12C 抑制劑的臨床獲得性耐藥性殘酷地出現。所有突變都會匯聚以重新活化 RAS-MAPK 傳訊，其中在致癌熱點（例如 G12/G13/Q61）處及 switch II 口袋（例如 H95、R68 及 Y96）內觀察到二級 RAS 突變體；此外，所有 KRAS 突變型或野生型擴增驅動的癌症中的超過 85% 仍缺乏新藥。總之，無數的逃避機制及各種致癌等位基因都突出了對額外 KRAS 療法的迫切醫療需求。因此，我們發明了靶向及抑制 KRAS 等位基因的口服化合物，用於治療 KRAS 突變體驅動的癌症。

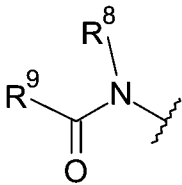
【0006】 靶向 KRAS G12C 突變之‘GDP 結合 (GDP bound off)’形式 (RASOFF) 的第一代 KRAS G12C 抑制劑，如 Sotorosib、Adagrasib，已顯示出良好之效能。雖然此治療已使許多患有激活 KRAS 突變之患者受益，但幾乎所有最初受益的患者最終都將經由各種機制獲得耐藥性。越來越多的 KRAS G12C 二次突變病例已從患者之樣品中鑑定出來，諸如 Y96D、R68S、H95D、H95Q、H95R、V8L（Tanaka 等人，Cancer Discovery (2021)，Awad 等人，NEJM (2021)，Ho 等人，EJC (2021)，Zhao 等人，Nature (2021)，Tsai 等人，JCI (2022)），或從飽和誘變（Siyu 等人，PNAS (2022)）及 ENU 誘變（Takamasa 等人，J Thorac Oncol (2021)）中發現出來，其顯示出對 KRAS(OFF) G12C 抑制劑之耐藥性。因此，有防止獲得 RAS 中之一種或多種突變的未滿足之需求，該等突變賦予對 RAS(OFF) 抑制劑之耐藥性。

【發明內容】

【0007】 本發明涉及新穎的式 (I) 化合物，



其中



R¹ 為 3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]嘔吩基或 (C₁₋₆ 烷基)側氧咪唑啉基；

其中 R⁸ 為 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 為 ((C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基)四氫吡啶基、C₁₋₆ 烷基哌啶基、鹵基四氫吡啶基、鹵基 C₁₋₆ 烷基胺基、鹵基 C₁₋₆ 烷基胺基四氫吡啶基、鹵基 C₁₋₆ 烷基哌啶基、羥基(C₁₋₆ 烷基)哌啶基或嗎啉基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基；

R³ 為 H 或鹵素；

R⁴ 為 H 或鹵素；

R⁵ 為 C₁₋₆ 烷基或鹵基 C₁₋₆ 烷基；

R⁶ 為 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

R⁷ 為嗎啉基、(鹵基 C₁₋₆ 烷基)哌啶基或 C₁₋₆ 烷基哌啶基；

A¹ 為伸噻唑基 (thiazolylene)；

A² 為 C₁₋₆ 伸烷基；

條件是 R³ 及 R⁴ 不同時為 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

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

【0009】 式 (I) 或 (Ia) 化合物顯示出對 G12C、G12D 及 G12V 的良好 KRAS 抑制作用。在另一實施例中，本發明之化合物顯示出優異的癌細胞抑制作用及人肝細胞穩定性。此外，式 (I) 或 (Ia) 化合物亦顯示出良好或改進的細胞毒性及溶解度型態。此外，與參考化合物相比，本發明之化合物具有極好的藥物動力學特性。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1. 化合物 G5 的 X 射線結晶學分析。

【實施方式】

【0011】 定義

【0012】 術語「C₁₋₆烷基」表示含 1 個至 6 個，較佳為 1 個至 4 個碳原子的飽和、線性或支鏈烷基，例如 甲基、乙基、*正*丙基、異丙基、*正*丁基、異丁基、三級丁基等。特定的「C₁₋₆烷基」為甲基、乙基及*正*丙基。

【0013】 術語「C₁₋₆烷氧基」表示 C₁₋₆烷基-O-。

【0014】術語「C₁₋₆ 伸烷基」表示 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和二價烴基或 3 至 6 個碳原子之二價支鏈飽和二價烴基。C₁₋₆ 伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、2-乙基伸丁基、伸戊基、伸己基。

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

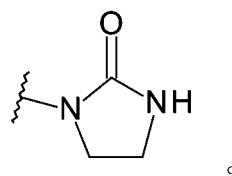
【0016】術語「鹵基C₁₋₆烷基」表示其中 C₁₋₆烷基基團的氫原子中之至少一者被相同或不同鹵素原子（特定而言，氟原子）置換的 C₁₋₆烷基基團。鹵基烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或 -丙基，例如 3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。

【0017】術語「C₃₋₇環烷基」表示 3 至 7 個環碳原子的單價飽和單環或雙環之烴基團。雙環意指由兩個具有一個或多個共同碳原子的兩個飽和碳環組成。單環環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為雙環[1.1.0]丁基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[1.1.1]戊基或雙環[2.2.2]辛基。

【0018】術語「伸噻唑基」表示二價噻唑基基團。

【0019】術語「側氧基」表示二價氧原子 =O。

【0020】術語「側氧咪唑啉基」表示

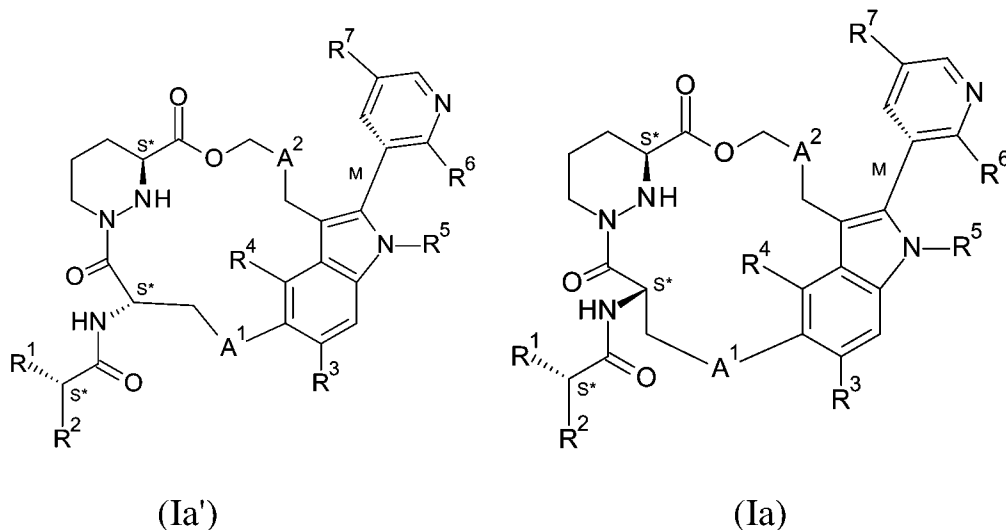


【0021】術語「鹵基四氫吡啶基」表示其中四氫吡啶基基團的氫原子中之至少一者已被相同或不同鹵素原子(特定而言，氟原子)取代的四氫吡啶基基團。鹵基四氫吡啶基之實例包括氟四氫吡啶基及二氟四氫吡啶基。

【0022】術語「二甲基亞甲基」表示 。

【0023】術語「保護基」在合成化學中慣常與其相關之含義中表示選擇性阻斷多官能化合物中之反應位點以使得化學反應可在另一未保護反應位點處選擇性進行的基團。保護基可在適當時點移除。例示保護基為胺基保護基、羧基保護基或羥基保護基。

【0024】本領域技術人員會理解式 (Ia) 及 (Ia') 化合物之以下結構為相同的，尤其是對於手性中心：



【0025】術語「醫藥上可接受之鹽」表示不為生物或以其他方式非所欲之鹽。醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼添加鹽。

【0026】術語「醫藥上可接受之酸添加鹽」表示與以下各者形成的彼等醫藥上可接受之鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸；及有機酸，其選自脂族、環脂族、芳香族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機

酸，該等有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。

【0027】術語「醫藥上可接受之鹼添加鹽」表示與有機鹼或無機鹼形成之彼等醫藥上可接受之鹽。可接受之無機鹼的實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥上可接受之無毒有機鹼之鹽包括以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺（包括天然存在的經取代胺）、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因 (procaine)、海卓胺 (hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、嘧啶、哌啶、*N*-乙基哌啶及聚胺樹脂。

【0028】術語「醫藥活性代謝物」表示經由指定化合物或其鹽之體內代謝產生的藥理學活性產物。在進入身體後，大多數藥物為用於可改變其物理特性及生物作用之化學反應的受質。通常影響本發明之化合物極性的此等代謝轉化更改藥物分佈於身體中且自身體分泌出之方式。然而，在一些情況下，藥物代謝為治療效果所需的。

【0029】術語「治療有效量」表示當將本發明之化合物或分子投予個體時實現以下作用的量：(i) 治療或防止本文中所描述之特定疾病、病況或病症，(ii) 減輕、改善或消除本文中所描述之特定疾病、病況或病症的一或多種症狀，或 (iii) 防止或延遲本文中所描述之特定疾病、病況或病症的一或多種症狀

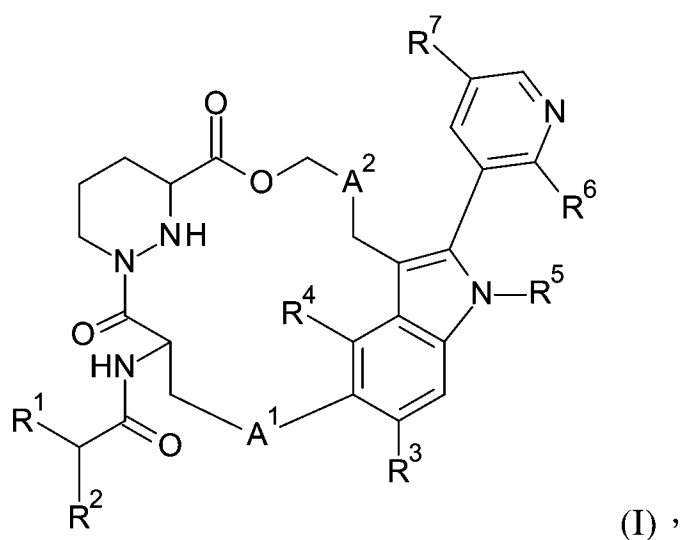
發作。治療有效量取決於化合物、所治療的疾病狀態、所治療疾病的嚴重程度、個體的年齡和相對健康狀況、投予途徑和形式、主治醫師或獸醫師的判斷以及其他因素而有不同。

【0030】術語「醫藥組成物」表示待投予至有需要之哺乳動物 (例如人類) 的包含治療有效量之活性醫藥成分以及醫藥上可接受之賦形劑的混合物或溶液。

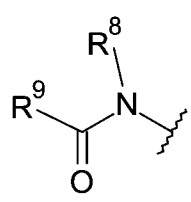
【0031】術語「醫藥上可接受之賦形劑」、「醫藥上可接受之載劑」及「治療上惰性之賦形劑」可以互換使用，並且表示醫藥組成物中之任何醫藥上可接受之成分，此等成分不具有治療活性並且對所投予之個體無毒，例如用於調配醫藥產品之崩解劑、粘合劑、填充劑、溶劑、緩沖劑、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑、載劑、稀釋劑或潤滑劑。

【0032】 KRAS 抑制劑

【0033】 本發明涉及 (i) 式 (I) 化合物，



其中



R¹ 為 3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]嘒啞基
或 (C₁₋₆ 烷基)側氧咪唑啞基；

其中 R⁸ 為 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 為 ((C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基)四氫吡啞基、C₁₋₆ 烷基哌啞基、鹵基四
氫吡啞基、鹵基 C₁₋₆ 烷基胺基、鹵基 C₁₋₆ 烷基胺基四氫
吡啞基、鹵基 C₁₋₆ 烷基哌啞基、羥基(C₁₋₆ 烷基)哌啞基或
嗎啞基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基；

R³ 為 H 或鹵素；

R⁴ 為 H 或鹵素；

R⁵ 為 C₁₋₆ 烷基或鹵基 C₁₋₆ 烷基；

R⁶ 為 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

R⁷ 為嗎啞基、(鹵基 C₁₋₆ 烷基)哌啞基或 C₁₋₆ 烷基哌啞基；

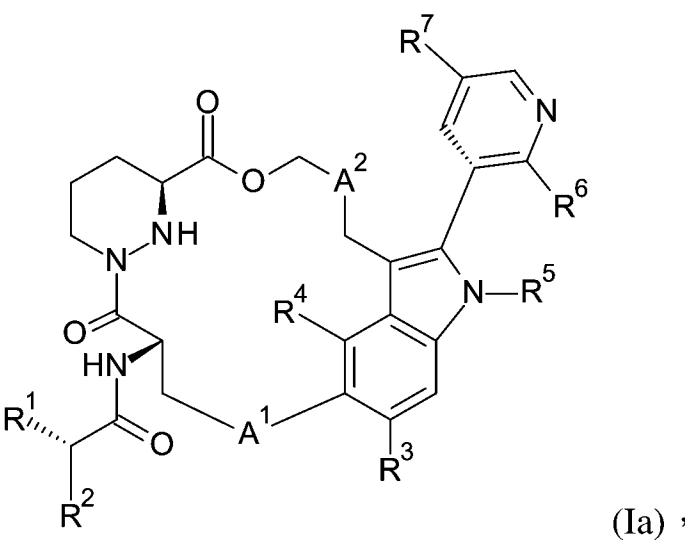
A¹ 為伸噻啞基；

A² 為 C₁₋₆ 伸烷基；

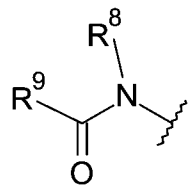
條件是 R³ 及 R⁴ 不同時為 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0034】 本發明之另一實施例為 (ii) 式 (Ia) 化合物，



其中



R¹ 為 3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]嘔咭基
或 (C₁₋₆烷基)側氧咪唑啞基；
其中 R⁸ 為 C₁₋₆烷基；

R⁹ 為 ((C₁₋₆烷基)₂胺基)四氫吡啞基、C₁₋₆烷基哌咭基、鹵基四
氫吡啞基、鹵基 C₁₋₆烷基胺基、鹵基 C₁₋₆烷基胺基四氫
吡啞基、鹵基 C₁₋₆烷基哌咭基、羥基(C₁₋₆烷基)哌啞基或
嗎咭基；

R² 為 C₁₋₆烷基；
R³ 為 H 或鹵素；
R⁴ 為 H 或鹵素；
R⁵ 為 C₁₋₆烷基或鹵基 C₁₋₆烷基；
R⁶ 為 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基；
R⁷ 為嗎咭基、(鹵基 C₁₋₆烷基)哌咭基或 C₁₋₆烷基哌咭基；

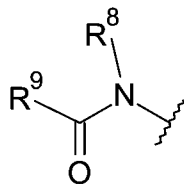
A^1 為伸噻唑基；

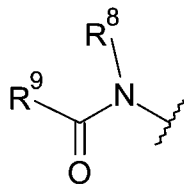
A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

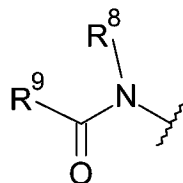
或其醫藥上可接受之鹽。

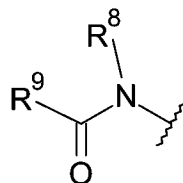
【0035】 本發明之又一實施例為 (iii) 如 (i) 或 (ii) 之式 (I) 或 (Ia) 化合物、



或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 ；其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基； R^9 為 C_{1-6} 烷基哌啶基、鹵基 C_{1-6} 烷基哌啶基或嗎啉基。

【0036】 本發明之又一實施例為 (iv) 如 (i) 至 (iii) 中任一項之式 (I) 或 (Ia)



化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 ；其中 R^8 為甲基； R^9 為 4-甲基哌啶-1-基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基或嗎啉基。

【0037】 本發明之又一實施例為 (v) 如 (i) 至 (iv) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中 R^1 為甲基-(4-甲基哌啶-1-羰基)胺基、甲基-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-羰基]胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基。

【0038】 本發明之又一實施例為 (vi) 如 (i) 至 (v) 中任一者之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為異丙基。

【0039】 本發明之又一實施例為 (vii) 如 (i) 至 (vi) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或氟。

【0040】本發明之又一實施例為 (viii) 如 (i) 至 (vii) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氟。

【0041】本發明之又一實施例為 (ix) 如 (i) 至 (viii) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或氟。

【0042】本發明之又一實施例為 (x) 如 (i) 至 (ix) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

【0043】本發明之又一實施例為 (xi) 如 (i) 至 (x) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為 鹵基 C_{1-6} 烷基。

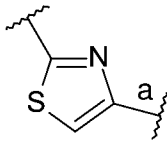
【0044】本發明之又一實施例為 (xii) 如 (i) 至 (xi) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為 2,2,2-三氟乙基。

【0045】本發明之又一實施例為 (xiii) 如 (i) 至 (xii) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為 1-甲氧基乙基。

【0046】本發明之又一實施例為 (xiv) 如 (i) 至 (xiii) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為(鹵基 C_{1-6} 烷基)哌啶基。

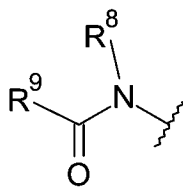
【0047】本發明之又一實施例為 (xv) 如 (i) 至 (xiv) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基。

【0048】本發明之又一實施例為 (xvi) 如 (i) 至 (xv) 中任一項之式 (I) 或

(Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吡啶環。

【0049】 本發明之又一實施例為 (xvii) 如 (i) 至 (xvi) 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 為二甲基亞甲基。

【0050】 本發明之另一實施例為 (xviii) 如 (i) 或 (ii) 之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中



R^1 為 C_{1-6} 烷基；其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基； R^9 為 C_{1-6} 烷基哌啶基、鹵基 C_{1-6} 烷基哌啶基或嗎啉基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

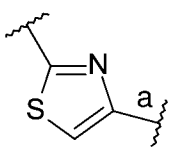
R^3 為鹵素；

R^4 為 H；

R^5 為鹵基 C_{1-6} 烷基；

R^6 為 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^7 為(鹵基 C_{1-6} 烷基)哌啶基；



A^1 為 C_{1-6} 伸烷基，其中鍵「a」連接至吡啶環；

A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0051】 本發明之另一實施例為 (xix) 如 (xviii) 之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中

R^1 為甲基-(4-甲基哌啶-1-羰基)胺基、甲基-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-羰基]胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基；

R^2 為異丙基；

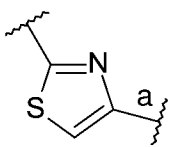
R³ 為氟；

R⁴ 為 H；

R⁵ 為 2,2,2-三氟乙基；

R⁶ 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

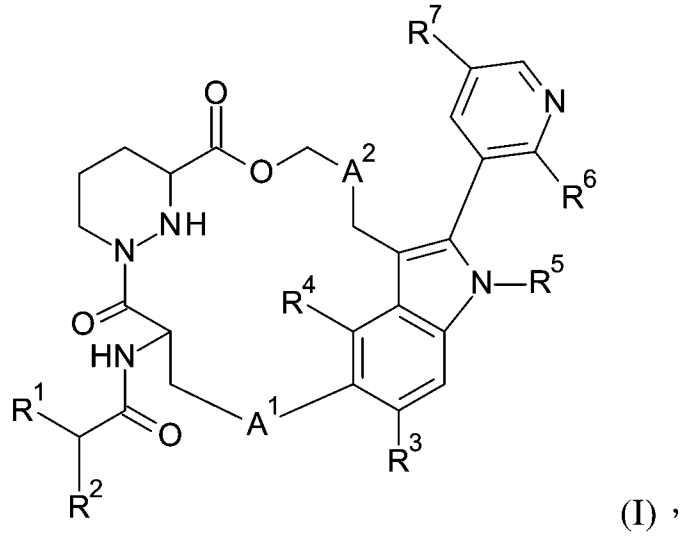
R⁷ 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基；

A¹ 為 ，其中鍵「a」連接至呋喃環；

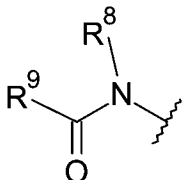
A² 為二甲基亞甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0052】 本發明涉及 (i) 式 (I) 化合物，



其中

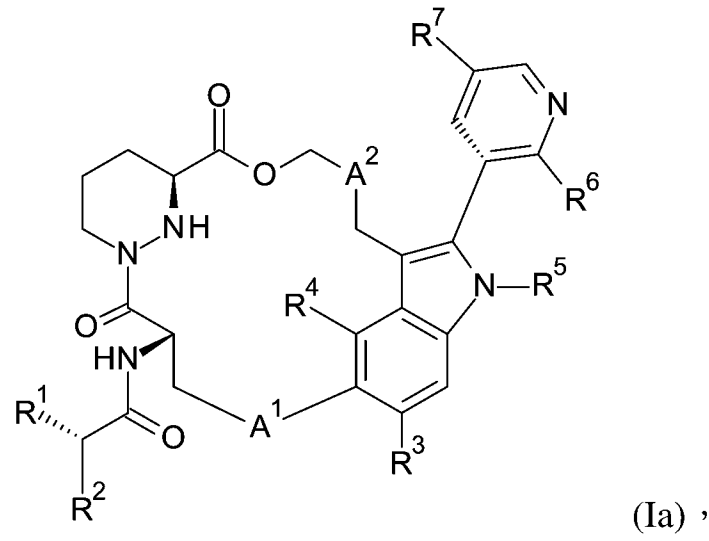
R¹ 為  或 (C₁₋₆烷基)側氧咪唑啉基；

其中 R⁸ 為 C₁₋₆烷基；

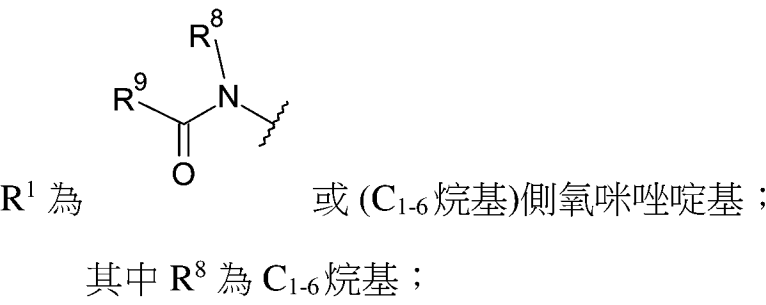
R⁹ 為 ((C₁₋₆烷基)₂胺基)四氫吡啶基、鹵基四氫吡啶基或嗎啉基；

- R^2 為 C_{1-6} 烷基；
- R^3 為 H 或鹵素；
- R^4 為 H 或鹵素；
- R^5 為 C_{1-6} 烷基或鹵基 C_{1-6} 烷基；
- R^6 為 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；
- R^7 為嗎啉基、(鹵基 C_{1-6} 烷基)哌啶基或 C_{1-6} 烷基哌啶基；
- A^1 為伸噻唑基；
- A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；
- 條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；
- 或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 本發明之另一實施例為 (ii') 式 (Ia) 化合物，



其中



R^9 為 $((C_{1-6}\text{烷基})_2\text{胺基})$ 四氫吡啶基、鹵基四氫吡啶基或嗎啉基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或鹵基 C_{1-6} 烷基；

R^6 為 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

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

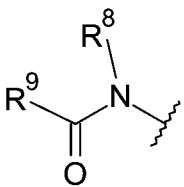
A^1 為伸噻唑基；

A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H；

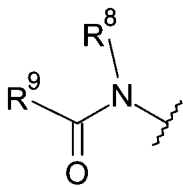
或其醫藥上可接受之鹽。

【0054】 本發明之又一實施例為 (iii') 如 (i') 或 (ii') 之式 (I) 或 (Ia) 化



物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基；其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基；
 R^9 為鹵基四氫吡啶基或嗎啉基。

【0055】 本發明之又一實施例為 (iv') 如 (i') 至 (iii') 中任一項之式 (I) 或



(Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基；其中 R^8 為甲基；
 R^9 為 3,3-二氟四氫吡啶-1-基或嗎啉基。

【0056】本發明之又一實施例為 (v') 如 (i') 至 (iv') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中 R^1 為 (3,3-二氟四氫吡啶-1-羰基)-甲基-胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基。

【0057】本發明之又一實施例為 (vi') 如 (i') 至 (v') 中任一者之式 (I) 或 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為異丙基。

【0058】本發明之又一實施例為 (vii') 如 (i') 至 (vi') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H 或氟。

【0059】本發明之又一實施例為 (viii') 如 (i') 至 (vii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為氟。

【0060】本發明之又一實施例為 (ix') 如 (i') 至 (viii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H 或氟。

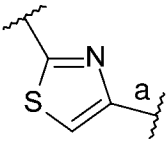
【0061】本發明之又一實施例為 (x') 如 (i') 至 (ix') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

【0062】本發明之又一實施例為 (xi') 如 (i') 至 (x') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基。

【0063】本發明之又一實施例為 (xii') 如 (i') 至 (xi') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^6 為 1-甲氧基乙基。

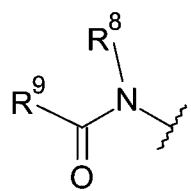
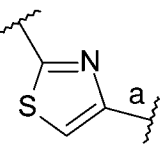
【0064】本發明之又一實施例為 (xiii') 如 (i') 至 (xii') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^7 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基或嗎啉基。

【0065】 本發明之又一實施例為 (xiv') 如 (i') 至 (xiii') 中任一項之式 (I) 或

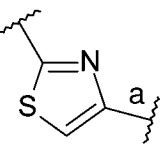
(Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吡啶環。

【0066】 本發明之又一實施例為 (xv') 如 (i') 至 (xiv') 中任一項之式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 為二甲基亞甲基。

【0067】 本發明之另一實施例為 (xvi') 如 (i') 或 (ii') 之式 (I) 或 (Ia) 化合物，其中


 R^1 為 ；其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基； R^9 為鹵基四氫吡啶基或嗎啉基；

- R^2 為 C_{1-6} 烷基；
- R^3 為鹵素；
- R^4 為 H；
- R^5 為 C_{1-6} 烷基或鹵基 C_{1-6} 烷基；
- R^6 為 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；
- R^7 為嗎啉基或(鹵基 C_{1-6} 烷基)哌啶基；

A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吡啶環；
 A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；
或其醫藥上可接受之鹽。

【0068】 本發明之另一實施例為 (xvii') 如 (xvi') 之式 (I) 或 (Ia) 化合物，
其中

R^1 為 (3,3-二氟四氫吡啶-1-羰基)-甲基-胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基；

R^2 為異丙基；

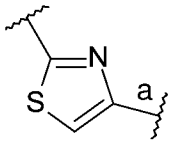
R^3 為氟；

R^4 為 H；

R^5 為乙基或 2,2,2-三氟乙基；

R^6 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

R^7 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基或嗎啉基；

A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吡啶環；

A^2 為二甲基亞甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0069】 本發明之另一實施例為 (xx) 選自下列之式 (I) 或 (Ia) 化合物：

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

3-(二甲基胺基)-N-[(1S)-1-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-

1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺；

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

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

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

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

N-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3,3-二氟-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺；

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

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

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

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

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

(2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環

[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-[甲基(2,2,2-三氟乙基胺甲醯基)胺基]丁醯胺；

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

(2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁醯胺；

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

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

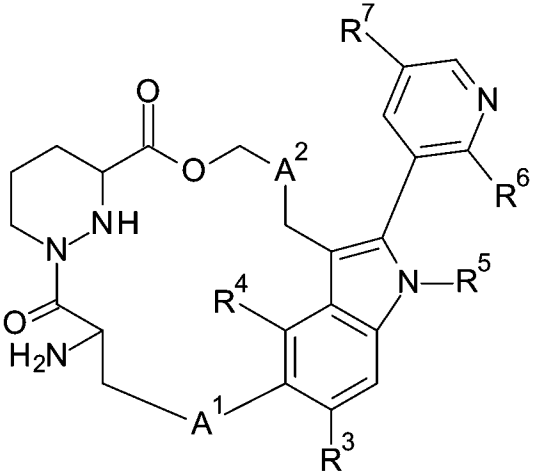
N-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*,4-二甲基-哌啶-1-甲醯胺；以及

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

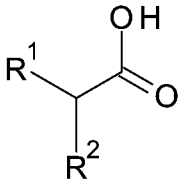
或其醫藥上可接受之鹽。

【0070】 本發明之另一實施例涉及 (xxi) 製備如 (i) 至 (xix) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物的方法，其包含以下任何步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



(II) 與酸 (III)，



(III) 之間

進行偶合反應以形成式 (I) 化合物；

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、A¹ 及 A² 係如 (i) 至 (xix) 中任一項中所定義；偶合試劑為 T₃P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；鹼為 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【0071】 本發明之另一實施例為 (xxii) 如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用為治療活性物質。

【0072】本發明之另一實施例為 (xxiii) 一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物以及醫藥上可接受之賦形劑。

【0073】本發明之另一實施例為 (xxiv) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C 蛋白相關疾病之用途。

【0074】本發明之另一實施例為 (xxv) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於治療 KRAS G12C、G12D 及 G12V 蛋白相關疾病之用途。

【0075】本發明之另一實施例為 (xxvi) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於抑制 RAS 與下游效應物交互作用之用途，其中該下游效應物為 RAF 及 PI3K。

【0076】本發明之另一實施例為 (xxvii) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊之用途。

【0077】本發明之另一實施例為 (xxviii) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌及子宮內膜癌。

【0078】本發明之另一實施例為 (xxix) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之用途，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0079】本發明之另一實施例為 (xxx) 如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0080】本發明之另一實施例為 (xxxi) 如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌

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

【0081】本發明之另一實施例為 (xxxii) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌。

【0082】本發明之另一實施例為 (xxxiii) 一種如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【0083】本發明之另一實施例為 (xxxiv) 治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症係選自胰臟腺癌、大腸直腸癌及非小細胞肺癌，該方法包含投予治療有效量之如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項所定義的化合物。

【0084】本發明之另一實施例為 (xxxv) 治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之方法，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【0085】本發明之另一實施例為 (xxxvi) 如 (i) 至 (xx) 或 (i') 至 (xvii') 中任一項之化合物或醫藥上可接受之鹽，其根據如 (xxi) 之方法製造。

【0086】醫藥組成物及投予

【0087】另一實施例提供包含本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備該等組成物及藥物的方法。在一個實例中，可藉由在適當 pH 下於環境溫度下，及在所需之純度下

將式 (I) 化合物與生理學上可接受之載劑（亦即，在採用的劑量和濃度下對接受者無毒的載劑）混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，式 (I) 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 (I) 化合物無菌。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0088】組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。待投予之化合物的「有效量」將受該等考量因素支配，且為抑制突變體 RAS（例如 KRAS G12C）與 RAF 交互作用，從而阻斷致癌 MAPK 傳訊所需的最小量。例如，該等量可低於對正常細胞或對整個哺乳動物有毒的量。

【0089】在一個實例中，經腸胃外投予之每劑本發明之化合物的醫藥上有效量將在約 0.1 mg/kg 至 1000 mg/kg 的範圍內，替代地在約 0.1 mg/kg 患者體重/天至 1000 mg/kg 患者體重/天的範圍內，所用化合物之典型初始範圍為 0.3 mg/kg/天至 15 mg/kg/天。在另一實施例中，口服單位劑型，諸如片劑和膠囊，較佳含有約 1 mg 至約 1000 mg 本發明之化合物。

【0090】本發明之化合物可藉由任何合適的方式投予，這些方式包括口服、局部（包括口頰及舌下）、直腸、陰道、經皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外和鼻內，以及（如果需要的話）用於局部治療、病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

【0091】本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如片劑、粉末、膠囊、溶液、分散體、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該

等組成物可含有藥物製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0092】 典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載劑和賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，並且詳細描述在例如：Ansel, Howard C. 等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R. 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物（亦即，本發明之化合物或其醫藥組成物）之良好呈現或輔助製造藥品（亦即，藥劑）。

【0093】 合適的口服劑型之實例為含有以下之片劑：約 1 mg 至 1000 mg 的本發明之化合物與約 1 mg 至 1000 mg 無水乳糖、約 1 mg 至 1000 mg 交聯羧甲基纖維素鈉、約 1 mg 至 1000 mg 聚乙烯氫吡咯酮 (PVP) K30 及約 1 mg 至 1000 mg 硬脂酸鎂。首先將粉狀成分混合在一起，然後與 PVP 溶液混合。可使用習用設備將所得組成物乾燥、造粒、與硬脂酸鎂混合併壓製成片劑。噴霧劑調配物之實例可藉由以下方法製備：將本發明之化合物（例如 5mg 至 400mg）溶解於適合之緩衝溶液（例如磷酸鹽緩衝液）中，如果需要，加入張力劑（例如鹽，諸如氯化鈉）。可過濾溶液，例如使用 0.2 微米過濾器過濾，以去除雜質及污染物。

【0094】 因此，一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽。在又一實施例中，包括醫藥組成物，該醫

藥組成物包含式 (I) 化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0095】 另一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物，其用于治療突變體 KRAS 驅動之癌症。另一實施例包括醫藥組成物，該醫藥組成物包含式 (I) 化合物，其用于治療突變體 KRAS 驅動之癌症。

【0096】 以下組成物 A 及 B 示出本發明之典型組成物，但僅作為該等組成物之代表。

【0097】 組成物 A

【0098】 本發明之化合物本身可用已知方式作為生產下列組成物的片劑之活性成分：

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

【0099】 組成物 B

【0100】 本發明之化合物本身可用已知方式作為生產下列組成物的膠囊之活性成分：

	<u>每個膠囊</u>
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg

乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

【0101】適應症及治療方法

【0102】 本發明之化合物通過在 KRAS 蛋白與廣泛表現之親環蛋白 A (CYPA) 之間驅動形成高親和力三複合物來誘導 KRAS 中之新結合口袋 (binding pocket)，該等化合物抑制 KRAS 與下游效應物諸如 RAF 及 PI3K 之交互作用。因此，本發明之化合物可用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊，減少細胞增殖，特定而言癌細胞。本發明之化合物可用於終止表現 RAS 突變之細胞中的 RAS 傳訊，例如 KRAS 突變驅動的胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌、子宮內膜癌等。替代地，本發明之化合物可用於終止惡性實體瘤中之 RAS 傳訊，其中 KRAS 突變之致癌作用藉由如 MAPK、PI3K-AKT-mTOR（哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）驅動之傳訊等效應物路徑的失調或突變來加強，該等化合物用於胰臟腺癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌等的靶向療法。

【0103】 另一實施例包括一種治療或預防需要此類治療之哺乳動物的癌症之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投予治療有效量之式 (I) 化合物、其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

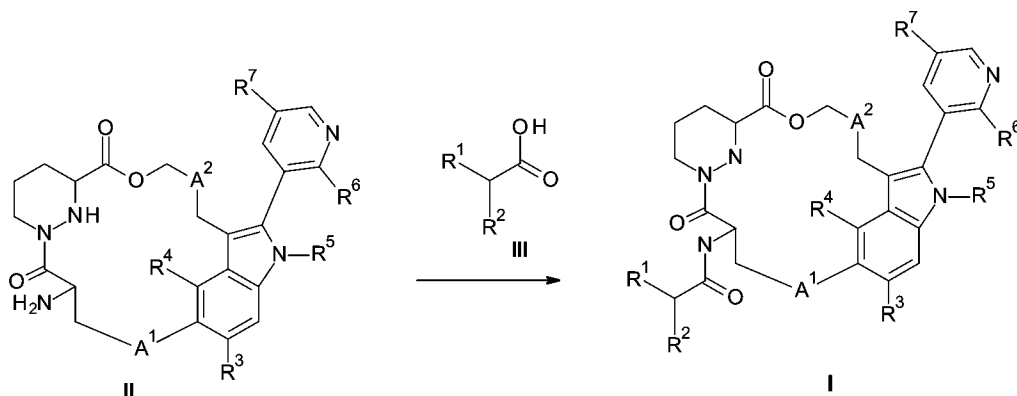
【0104】合成

【0105】 本發明之化合物可藉由任何習知手段來製備。用於合成此等化合物以及其起始物質之合適的方法提供於以下流程及實例中。除非另有說明，否則所有取代基，特定而言 R¹ 至 R⁷、A¹ 及 A² 如上文所定義。此外，且除非另外明

確陳述，否則所有反應、反應條件、縮寫及符號具有有機化學一般技術者熟知的含義。

【0106】 用於製備式 (I) 化合物之通用合成途徑顯示如下。

【0107】 方案 1

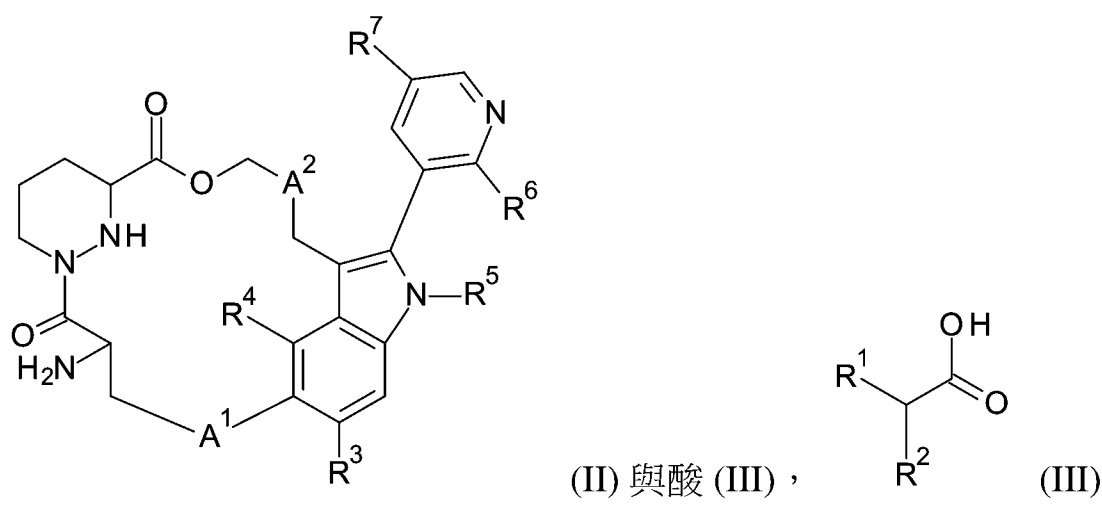


【0108】 式 II 化合物如中間體 A 至 J 中所述之程序所合成。式 (I) 化合物可藉由在鹼（諸如 TEA、DIEPA 及 DMAP）的存在下，用一或多種偶合試劑（諸如 T₃P、HATU、PyBOP 及 EDCI/HOBt），於酸 (III) 與式 (II) 化合物之間進行偶合反應來獲得。

【0109】 本發明化合物可以非對映異構物或對映異構物之混合物形式獲得，該混合物可藉由技術中熟知的方法，例如 (手性) HPLC 或 SFC 來分離。在另一實施例中，式 (I) 化合物可藉由使用相應的手性起始材料根據上述流程獲得。

【0110】 本發明亦係關於一種用於製備式 (I) 化合物的方法，其包含以下步驟：

a) 在鹼及偶合試劑的存在下，在式 (II) 化合物，



之間進行偶合反應以形成式 (I) 化合物；

其中

在步驟 a) 中，偶合試劑可為例如 T₃P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；鹼可為例如 TEA、DIEPA 或 DMAP。

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

【0111】 實例

【0112】 藉由參照以下實例將更充分地理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範圍。

【0113】 縮寫

【0114】 藉由參照以下實例將更充分地理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範圍。

【0115】 本文使用的縮寫如下：

ACN	乙腈
aq.	水性
BOC-L-纈胺酸	(S)-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸
Boc-N-Me-Val-OH	N-(三級丁氧基羰基)-N-甲基-L-纈胺酸
(Boc) ₂ O	二碳酸二三級丁酯

(R)-binap	(R)-(+)-2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-聯萘
CDCl ₃ ：	氘化氯仿
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CD ₃ OD：	氘化甲醇
COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧亞乙基胺基氧基)二甲基胺 基-N-嗎啉基-碳鎗六氟磷酸鹽
DIEPA：	N, N-二乙基丙胺
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DMAP：	4-二甲胺基吡啶
DMF：	二甲基甲醯胺
DMP	1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1 <i>H</i>)-酮
DMSO：	二甲亞碲
EDCI：	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽
EtOAc 或 EA:	乙酸乙酯
FRET	螢光共振能量轉移
HATU：	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡 啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽)
hr(s)：	小時
HPLC:	高效液相層析法
HOBt：	N-羥基苯并三唑
H-VAL-OTBU HCl	(<i>S</i>)-三級丁基-2-胺基-3-甲基丁酸酯鹽酸鹽
[Ir(OMe)(COD)] ₂	(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銱(I) 二聚體
LDA	二異丙基胺基鋰
MS：(ESI)：	質譜法（電灑離子化）

min(s)	分鐘
MTBE	甲基三級丁基醚
NMM	<i>N</i> -甲基嗎啉
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NMR :	核磁共振
NMO	4-甲基嗎啉 <i>N</i> -氧化物
obsd.	觀測值
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-雙(二三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
製備型 HPLC	製備型高效液相層析法
PyBOP :	苯並三唑-1-基氧基三吡咯烷基膦六氟磷酸鹽
RT 或 rt :	室溫
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析法
TEA :	三乙胺
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
TEA :	三甲胺
TMEDA	四甲基乙二胺
TMSCF ₃	三氟甲基三甲基矽烷
T ₃ P :	丙基膦酸酐

【0116】 通用實驗條件

【0117】 使用以下儀器中之一者，藉由急驟層析來純化中間體及最終化合物：i) Biotage SP1 系統及 Quad 12/25 柱模組。ii) ISCO 組合快速層析儀。矽膠品

牌及孔徑：i) KP-SIL 60 Å，粒徑：40 μm 至 60 μm；ii) CAS 登記號：矽膠：63231-67-4，粒徑：47 微米至 60 微米矽膠；iii) 來自 Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd 之 ZCX，孔隙：200-300 或 300-400。

【0118】藉由製備型 HPLC 在逆相管柱上使用 XBridge™ Prep-C18 (5 μm，OBD™ 30 × 100 mm) 管柱、SunFire™ Prep-C18 (5 μm，OBD™ 30 × 100 mm) 管柱、Phenomenex Synergi-C18 (10 μm、25 × 150 mm) 或 Phenomenex Gemini-C18 (10 μm，25 × 150 mm) 純化中間體及最終化合物。Waters AutoP 純化系統 (樣本管理器 2767，泵 2525，偵測器：Micromass ZQ 及 UV 2487，溶劑系統：乙腈及含 0.1% 氫氧化銨之水；乙腈及含 0.1% FA 之水或乙腈及含 0.1% TFA 之水)。或 Gilson-281 純化系統 (泵 322，偵測器：UV 156，溶劑系統：乙腈及含 0.05% 氫氧化銨之水；乙腈及含 0.225% FA 之水；乙腈及含 0.05% HCl 之水；乙腈及含 0.075% TFA 之水；或乙腈及水)。

【0119】對於 SFC 手性分離，中間體藉由手性管柱 (Daicel chiralpak IC, 5 μm，30 × 250 mm)、AS (10 μm，30 × 250 mm) 或 AD (10 μm，30 × 250 mm)，使用 Mettler Toledo Multigram III 系統 SFC、Waters 80Q 製備型 SFC 或 Thar 80 製備型 SFC，溶劑系統：CO₂ 及 IPA (含 0.5% TEA 之 IPA) 或 CO₂ 及 MeOH (含 0.1% NH₃·H₂O 之 MeOH)，背壓 100 巴，偵測 UV@ 254 或 220 nm。

【0120】使用 LC/MS (Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ 或 Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ) 獲得化合物之 LC/MS 光譜，LC/MS 條件如下 (運行時間 3 或 1.5 分鐘)：

酸性條件 I：A：含 0.1% TFA 之 H₂O；B：含 0.1% TFA 之乙腈；

酸性條件 II：A：含 0.0375% TFA 之 H₂O；B：含 0.01875% TFA 之乙腈；

鹼性條件 I：A：含 0.1% NH₃·H₂O 之 H₂O；B：乙腈；

鹼性條件 II：A：含 0.025% NH₃·H₂O 之 H₂O；B：乙腈；

中性條件：A：H₂O；B：乙腈。

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

【0121】 使用 Bruker Avance 400 MHz 或 500 MHz 獲得 NMR 圖譜。

【0122】 在 Biotage Initiator Sixty 微波合成器中進行微波輔助之反應。所有涉及空氣敏感性試劑之反應均在氬氣或氮氣壓下進行。除另有指明，否則試劑未經進一步純化即按照來自市售供應商之原樣使用。

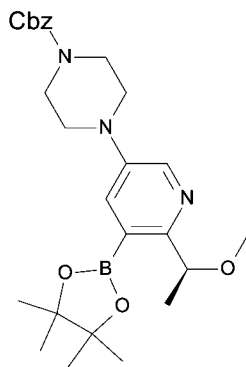
【0123】 製備實例

【0124】 以下實例意欲說明本發明之含義，但絕不應表示本之發明之含義內的限制：

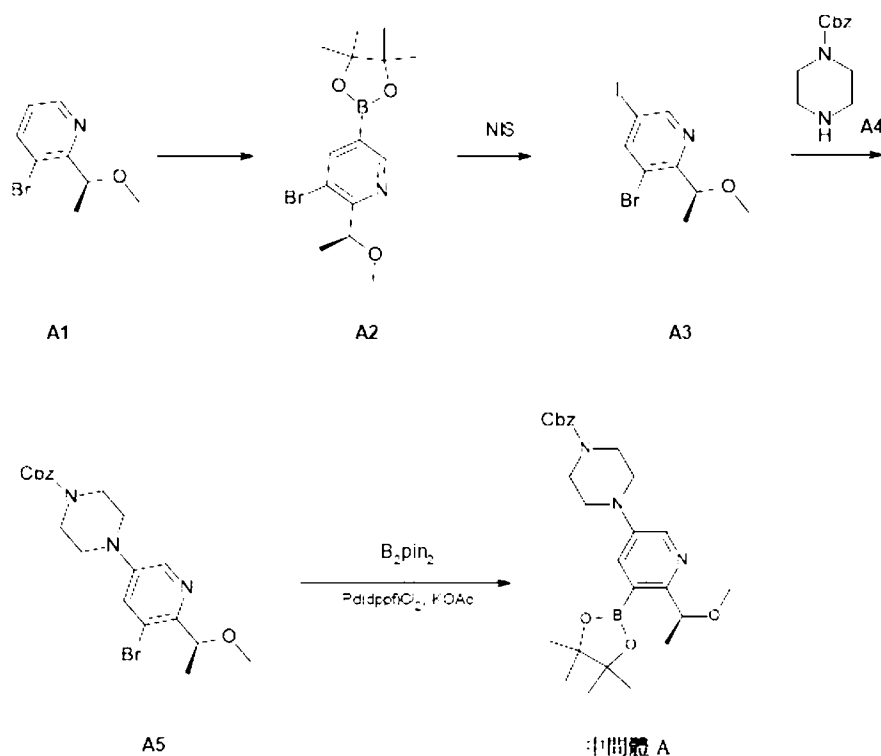
【0125】 中間體之製備

【0126】 中間體 A

【0127】 1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啶



【0128】 根據以下流程製備標題中間體 A：



【0129】 步驟 1：製備 3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶（化合物 A2）

【0130】 向 3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 A1，2.0 g，9.26 mmol）及雙聯(頻哪醇)硼酸酯（3.5 g，13.9 mmol）於 THF (30 mL) 中之溶液添加 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶（372.7 mg，1.39 mmol）及 [Ir(OMe)(COD)]₂（306.3 mg，0.460 mmol）。將混合物在 75°C 於 N₂ 保護下攪拌 16 小時。將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EA/PE: 0-20%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶（化合物 A2，2.4 g）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.95 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.35 (s, 12 H)。

【0131】 步驟 2：製備 3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 A3）

【0132】 向 3-溴-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶（化合物 **A2**，2.5 g，7.3 mmol）於 ACN (40 mL) 中之溶液添加 N-碘代琥珀醯亞胺 (4.1 g, 18.27 mmol)。將混合物在 90°C 於 N₂ 保護下攪拌 40 小時。將反應用飽和 Na₂SO₃ 溶液 (40 mL) 淬滅且將反應混合物用 EtOAc（30 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EA/PE: 0-20%) 純化，得到呈黃色油狀物之 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 **A3**，660 mg）。MS 計算值 342 (MH⁺)，實測值 341.8 (MH⁺)。

【0133】 步驟 3：製備 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **A5**）

【0134】 向 3-溴-5-碘-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 **A3**，660 mg，1.9 mmol）及 1-Cbz-哌啶（化合物 **A4**，425.1 mg，1.9 mmol）於甲苯 (10 mL) 中之溶液添加碳酸銨 (1.6 g, 4.83 mmol)、(*R*)-BINAP (60.1 mg, 0.1 mmol) 及乙酸鈣 (II) (43.3 mg, 0.19 mmol)。將混合物在 100°C 於 N₂ 保護下攪拌 12 小時。將混合物過濾並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EA/PE: 0-50%) 純化，得到呈黃色固體之 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **A5**，740 mg）。MS 計算值 434.1 (MH⁺)，實測值 434.1 (MH⁺)。

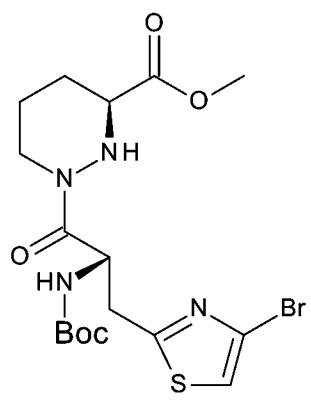
【0135】 步驟 4：製備 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啶（中間體 **A**）

【0136】 向 4-[5-溴-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **A5**，740 mg，1.7 mmol）及雙聯(頻哪醇)硼酸酯（519.2 mg，2.04 mmol）

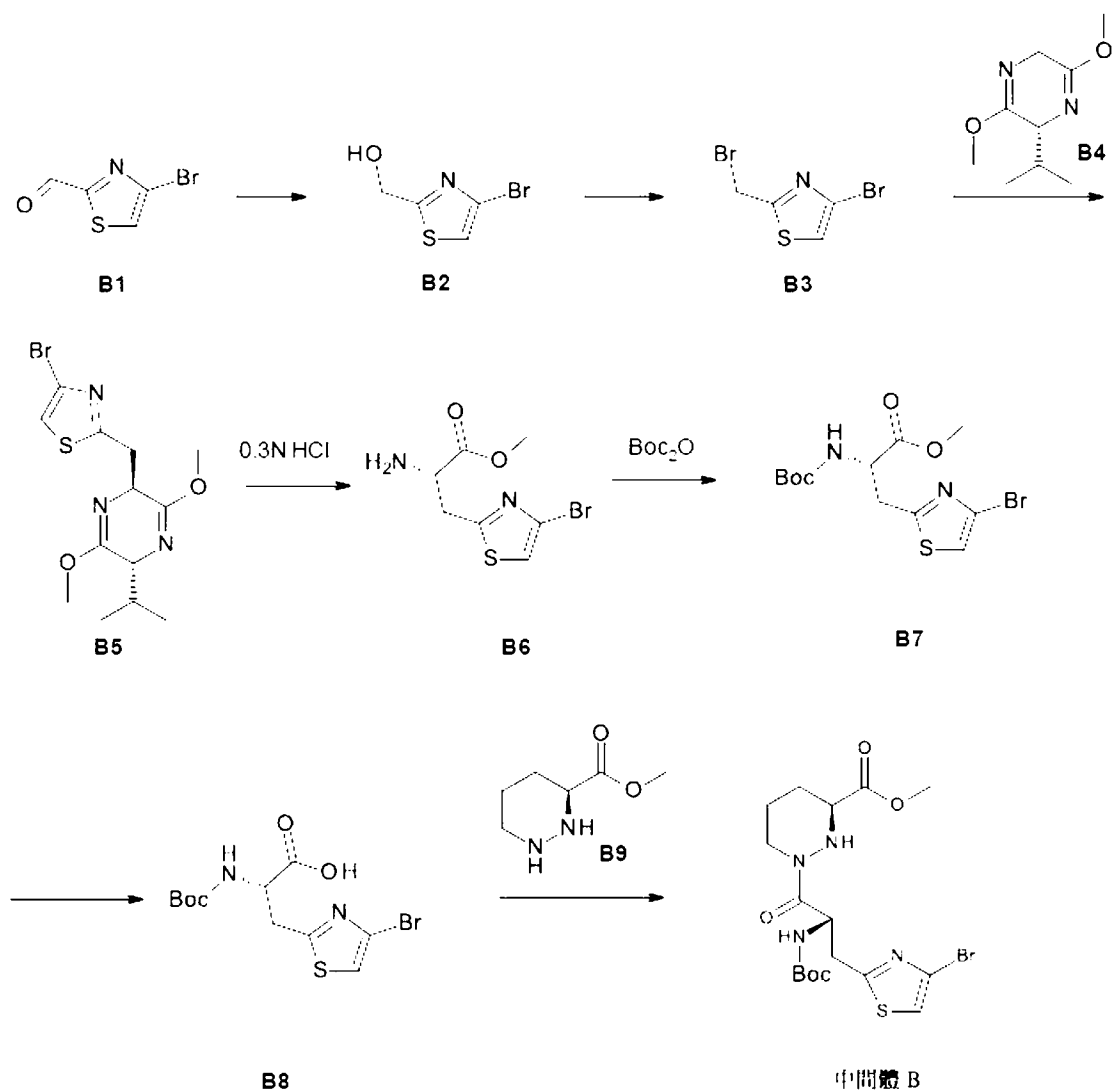
於甲苯 (12 mL) 中之溶液添加 KOAc (418.0 mg , 4.26 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (124.7 mg , 0.170 mmol) 。將反應混合物在 90°C 於 N₂ 保護下攪拌 12 小時。將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到呈棕色固體之 1-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌啶 (中間體 A , 470 mg) 。MS 計算值 482.3 (MH⁺)，實測值 482.2 (MH⁺)。

【0137】 中間體 B

【0138】 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氫嗪-3-甲酸甲酯



【0139】 根據以下流程製備中間體 B：



【0140】 步驟 1：製備 (4-溴噻唑-2-基)甲醇（化合物 B2）

【0141】 在 0°C 向 4-溴噻唑-2-甲醛（化合物 **B1**，6.0 g，31.25 mmol）於甲醇 (70 mL) 中之溶液添加硼氫化鈉（1.7 g，46.87 mmol）。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將反應在 0°C 用水 (300 mL) 淬滅，且將反應混合物藉由乙酸乙酯（200 mL，三次）萃取。將合併之有機相用鹽水（150 mL，兩次）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之 (4-溴噻唑-2-基)甲醇（化合物 **B2**，6 g）。

【0142】 步驟 2：製備 4-溴-2-(溴甲基)噻唑（化合物 B3）

【0143】 在 0°C 向 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 **B2**, 6.0 g, 30.92 mmol) 於 DCM (80 mL) 中之溶液添加 CBr₄ (15.4 g, 46.38 mmol) 及三苯基膦 (12.1 g, 46.38 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後，過濾混合物且在真空下濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，用於石油醚中之乙酸乙酯 (0~10%) 溶析，得到呈黃色油狀物之 (4-溴噻唑-2-基)甲醇 (化合物 **B3**, 6.0 g)。MS 計算值 255.9 (MH⁺)，實測值 255.9 (MH⁺)。

【0144】 步驟 3：製備 4-溴-2-[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啶-2-基]甲基噻唑 (化合物 **B5**)

【0145】 在 -78°C 向 (*R*)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基吡啶 (化合物 **B4**, 4.3 g, 23.45 mmol) 於 THF (60 mL) 中之混合物緩慢添加正丁基鋰 (10 mL, 25.22 mmol, 2.5 M)。在添加後，將混合物在 -78°C 攪拌 0.5 小時。在 -78°C 將 4-溴-2-(溴甲基)噻唑 (化合物 **B3**, 5.4 g, 21.02 mmol) 添加至以上混合物中，將其再攪拌 1 小時。將反應用飽和 NH₄Cl 溶液 (100 mL) 淬滅且將反應混合物用 EtOAc (100 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由反相層析純化，得到呈黃色油狀物之 4-溴-2-[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啶-2-基]甲基噻唑 (化合物 **B5**, 3.6 g)。MS 計算值 360 (MH⁺)，實測值 359.9 (MH⁺)。

【0146】 步驟 4：製備 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 **B6**)

【0147】 向 4-溴-2-[(2*S*,5*R*)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡啶-2-基]甲基噻唑 (化合物 **B5**, 3.6 g, 10 mmol) 於 ACN (20 mL) 中之溶液添加鹽酸

(66.6 mL, 0.3 M)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時。將混合物藉由飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化直至 pH=8。將混合物用 EtOAc (80 mL, 六次) 萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 **B6**, 3.1 g)。MS 計算值 264.9 (MH⁺)，實測值 264.9 (MH⁺)。

【0148】 步驟 5：製備 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 **B7)**

【0149】 向 (2*S*)-2-胺基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯 (化合物 **B6**, 3.1 g, 11.69 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之溶液添加三乙胺 (2.9 g, 29.23 mmol) 及 (Boc)₂O (3.8 g, 17.54 mmol)。在 30°C 攪拌 12 小時後，將混合物在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化，用於石油醚中之乙酸乙酯 (0~30%) 溶析，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 **B7**, 3.2 g)。MS 計算值 387 (MNa⁺)，實測值 386.9 (MNa⁺)。

【0150】 步驟 6：製備 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 **B8)**

【0151】 向 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯 (化合物 **B7**, 3.2 g, 8.76 mmol) 於 THF (30 mL) 甲醇 (2 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液添加氫氧化鋰 (0.4 mL, 43.81 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物藉由 1 M HCl 溶液酸化直至 pH=5。將混合物用 EtOAc (40 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 **B8**, 3.2 g)。MS 計算值 371 (MH⁺)，實測值 370.9 (MH⁺)。

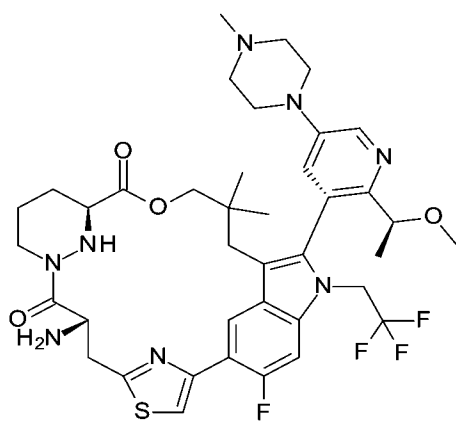
基胺基)丙酸 (化合物 **B8**，3.1 g)。MS 計算值 373(MNa⁺)，實測值 372.9 (MNa⁺)。

【0152】 步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**)

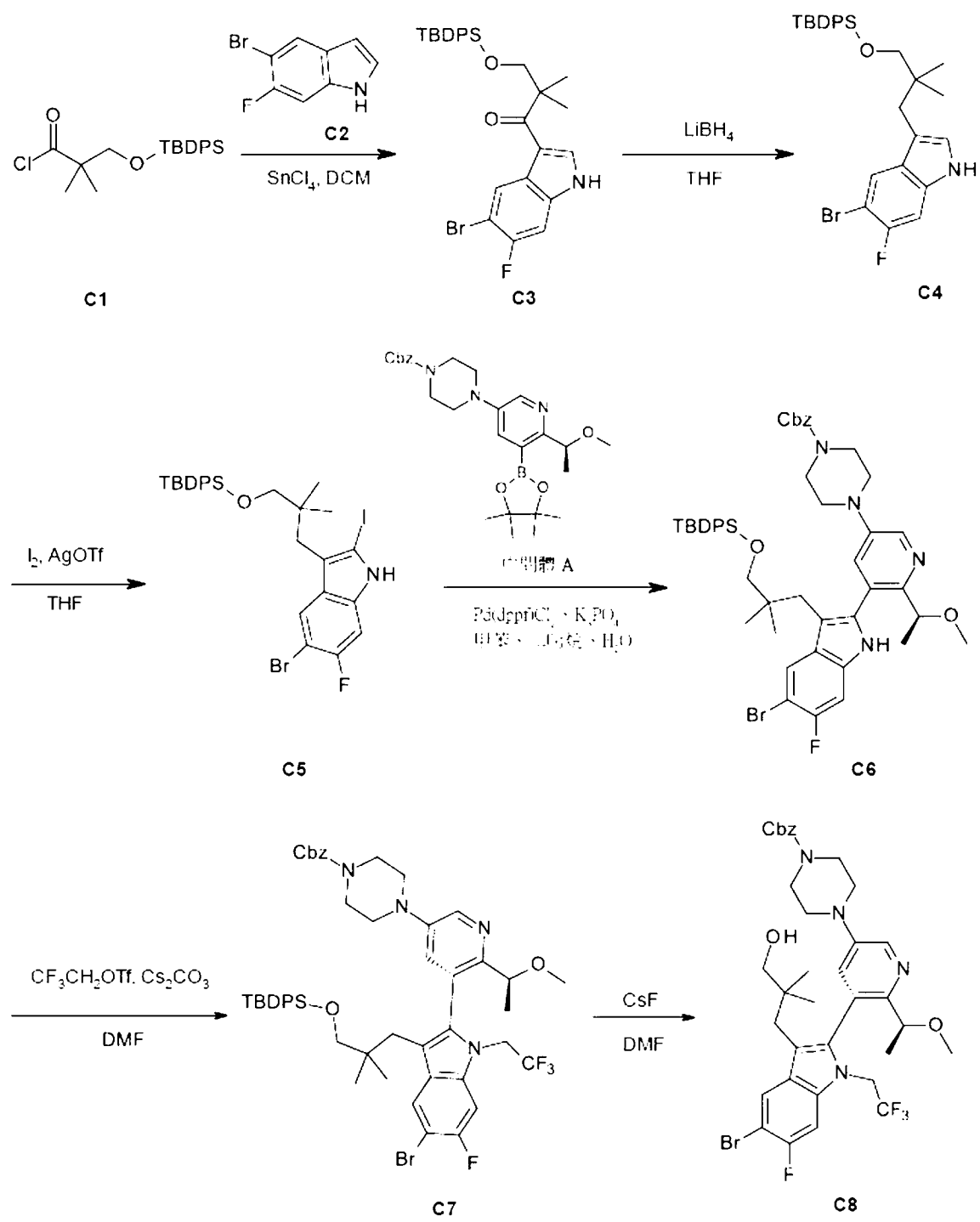
【0153】 在 0°C 向 (2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸 (化合物 **B8**，3.1 g，8.83 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之溶液添加 (3*S*)-六氫嗒吡-3-甲酸甲酯;鹽酸鹽 (化合物 **B9**，2.4 g，13.24 mmol)、EDCI (3.4 g，17.65 mmol)、1-羥基苯并三唑 (238.5 mg，1.77 mmol) 及 NMM (9.92 mL，88.26 mmol)。在 25°C 攪拌 1 小時後，將反應混合物用水 (60 mL) 稀釋且用 EtOAc (60 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱純化且用於石油醚中之乙酸乙酯 (10~30%) 溶析，得到 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯 (中間體 **B**，2.4 g)。MS 計算值 477(MH⁺)，實測值 476.9 (MH⁺)。

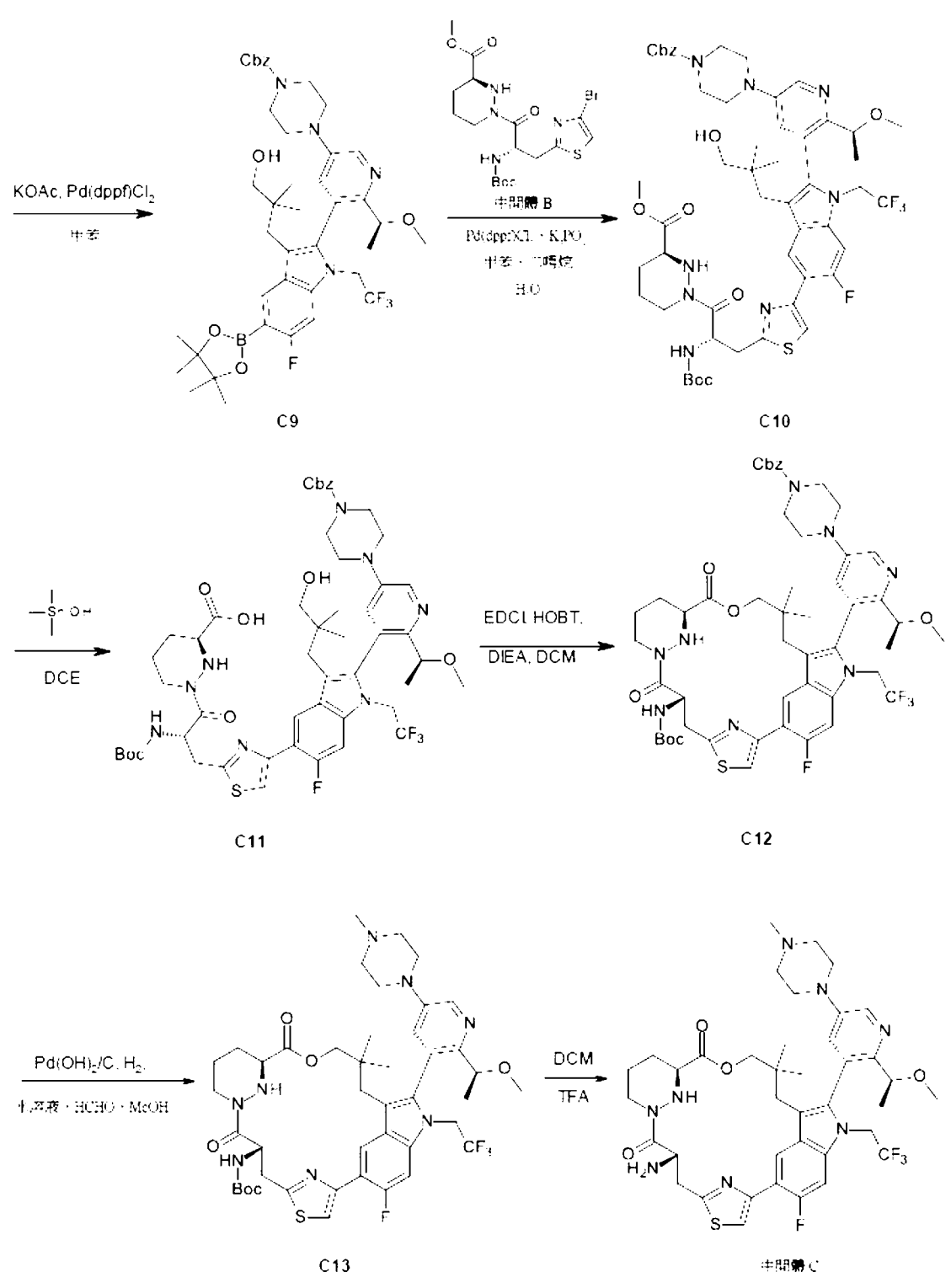
【0154】 中間體 **C**

【0155】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0156】 根據以下流程製備標題中間體 **C**：





【0157】 步驟 1：製備 1-(5-溴-6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮（化合物 C3）

【0158】 在 0°C 向 3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丙醯氯（化合物 C1，35.0 g，116.8 mmol）於 DCM (400 mL) 中之混合物緩慢添加

SnCl₄ (97.2 mL, 121.5 mmol) 之溶液。將混合物在 -40°C 攪拌 0.5 小時後，逐滴添加於 DCM (200 mL) 中之 5-溴-6-氟-1*H*-吡啶 (化合物 **C2**, 25.0 g, 116.8 mmol)，並將混合物在 -40°C 再攪拌 15 min。在反應完成後，將其用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (800 mL) 淬滅，並將反應混合物用 EtOAc (900 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (700 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物與溶液 (100 mL, 石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 研磨並過濾。將濾餅在真空中乾燥，得到呈黃色固體之 1-(5-溴-6-氟-1*H*-吡啶-3-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮 (化合物 **C3**, 50.0 g)。MS 計算值 552.1 (MH⁺)，實測值 552.1 (MH⁺)。

【0159】 步驟 2：製備 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C4)**

【0160】 在 0°C 向 1-(5-溴-6-氟-1*H*-吡啶-3-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮 (化合物 **C3**, 50.0 g, 90.49 mmol) 於 THF (600 mL) 中之混合物逐滴添加 LiBH₄ (48.4 mL, 193.49 mmol, 4 M 於 THF 中)。將混合物在氮氣氣氛下於 70°C 攪拌 24 小時。在反應完成後，將其藉由在 0°C 緩慢添加水 (600 mL) 淬滅，且將反應混合物用 EtOAc (600 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (600 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (於 PE 中之 EtOAc = 20% ~ 33%) 純化，得到呈白色固體之 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **C4**, 46.0 g)。MS 計算值 538.1 (MH⁺)，實測值 538.2 (MH⁺)。

【0161】 步驟 3：製備 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 C5）

【0162】 在 0°C 向 [3-(5-溴-6-氟-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 C4，35.4 g，65.73 mmol）及碘（18.4 g，72.3 mmol）於 THF (400 mL) 中之混合物添加三氟甲磺酸銀（20.3 g，78.88 mmol）。將混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘。在反應完成後，將其藉由飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (400 mL) 及 EtOAc (400 mL) 淬滅並將反應混合物過濾。將有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析（於 PE 中之 EtOAc = 0% ~ 2.5%）純化，得到呈黃色固體之 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 C5，43.0 g）。MS 計算值 664.0 (MH⁺)，實測值 664.1 (MH⁺)。

【0163】 步驟 4：製備 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基]-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 C6）

【0164】 向 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 C5，16.7 g，25.13 mmol）及 4-[6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（中間體 A，16.7 g，34.69 mmol）於 1,4-二噁烷 (270 mL)/甲苯 (90 mL)/水 (90 mL) 混合溶液中之混合物添加磷酸鉀（15.7 g，73.92 mmol）及 Pd(dppf)Cl₂（920 mg，1.26 mmol）。將混合物在氮氣氣氛下於 70°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將混合物過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析（於 PE 中之 EtOAc = 20% ~ 50%）純化，得到呈白色固體之 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯

基)矽烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸酯（化合物 **C6**，19.5 g）。MS 計算值 891.3 (MH⁺)，實測值 891.3 (MH⁺)。

【0165】 步驟 5：製備 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C7）**

【0166】 向 4-[5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1*H*-吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸酯（化合物 **C6**，14.5 g，16.26 mmol）及 Cs₂CO₃（15.9 g，48.77 mmol）於 DMF (200 mL) 中之溶液在 0°C 逐滴添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（37.7 g，162.56 mmol），並將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，添加 EtOAc (70 mL) 及水 (100 mL)，並分離各層。將水相用 EtOAc（70 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水（100 mL，四次）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C7**，8.0 g，溶析更快）。MS 計算值 973.3 (MH⁺)，實測值 973.2 (MH⁺)。

【0167】 步驟 6：製備 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C8）**

【0168】向 4-[(5*M*)-5-[5-溴-3-[3-[三級丁基(二苯基)矽烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C7**，10.5 g，10.78 mmol）於 DMF (130 mL) 中之溶液添加氟化銫（8.2 g，53.9 mmol），並將混合物在 60°C 攪拌 24 小時。在反應完成後，添加 EtOAc (100 mL) 及水 (100 mL)，並分離各層。將水相用 EtOAc（100 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水（80 mL，三次）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析（於 PE 中之 EtOAc = 25% ~ 66%）純化，得到呈黃色固體之 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C8**，6.5 g）。MS 計算值 735.2 (MH⁺)，實測值 735.1 (MH⁺)。

【0169】步驟 7：製備 4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C9**）

【0170】向 4-[(5*M*)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C8**，5.4 g）、雙聯(頻哪醇)硼酸酯（2.8 g，11.01 mmol）及乙酸鉀（1.2 mL，18.35 mmol）於甲苯 (70 mL) 中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂（537.1 mg，0.73 mmol）。將混合物脫氣並用氮氣氣氛吹掃三次，並將混合物在 90°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將混合物冷卻至室溫。將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱層析（於 PE 中之 EtOAc = 25% ~ 66%）純化，得到呈黃色油狀物之 4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-

丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C9**，5.2 g）。MS 計算值 783.3 (MH^+)，實測值 783.3 (MH^+)。

【0171】 步驟 8：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗪-3-甲酸甲酯（化合物 **C10**）

【0172】 在氮氣氣氛下向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗪-3-甲酸甲酯（中間體 **B**，2.7 g，5.69 mmol）、4-[(5*M*)-5-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯（化合物 **C9**，4.9 g，6.32 mmol）於甲苯 (60 mL)/1,4-二噁烷 (20 mL)/水 (20 mL) 中之混合物添加 K_3PO_4 （3.4 g，15.81 mmol）及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ （412.2 mg，0.63 mmol）。將混合物在 70°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將混合物在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠管柱（於 PE 中之 EtOAc = 10% ~ 75%）純化，得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗪-3-甲酸甲酯（化合物 **C10**，3.6 g）。MS 計算值 1053.4 (MH^+)，實測值 1053.3 (MH^+)。

【0173】 步驟 9：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-

三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸 (化合物 C11)

【0174】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯 (化合物 C10, 3.6 g, 3.42 mmol) 於 DCE (50 mL) 中之溶液添加三甲基氫氧化錫 (2.4 g, 13.67 mmol), 並將混合物在 60°C 攪拌 12 小時。在反應完成後, 添加 EtOAc (80 mL) 及水 (60 mL), 並分離各層。將水相用 EtOAc (80 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空下濃縮, 得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸 (化合物 C11, 4.3 g)。MS 計算值 1039.4 (MH⁺), 實測值 1039.2 (MH⁺)。

【0175】 步驟 10: 製備 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (化合物 C12)

【0176】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌啶-1-基)-2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸 (化合物 C11, 4.3 g, 4.14 mmol) 於 DCM (430 mL) 中之混合物添加 DIEA (14.4

mL, 82.76 mmol)、EDCI (11.9 g, 62.07 mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (1.4 g, 10.35 mmol)。將混合物在 15°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將混合物在真空中濃縮，然後用水 (80 mL) 稀釋，用 EtOAc (80 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (80 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析 (於 PE 中之 EtOAc = 25% ~ 66%) 純化，得到呈黃色膠狀物之 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (化合物 **C12**, 3.1 g)。MS 計算值 1021.4 (MH⁺)，實測值 1021.2 (MH⁺)。

【0177】 步驟 11：製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **C13)**

【0178】 向 4-[5-[(7*S*,13*S*)-7-(三級丁氧基羰基胺基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20*M*)-20-基]-6-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌啶-1-甲酸苄酯 (化合物 **C12**, 3.1 g, 3.04 mmol) 及甲醛水溶液 (775.0 mg, 9.55 mmol) 於甲醇 (150 mL) 中之混合物添加活性碳載之 Pd(OH)₂ (2.79 g, 3.97 mmol)。將混合物脫氣，且用 H₂ 吹掃三次。將混合物在 30°C 氫化 18 小時。在反應完成後，將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮，得到呈棕色固體之 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基

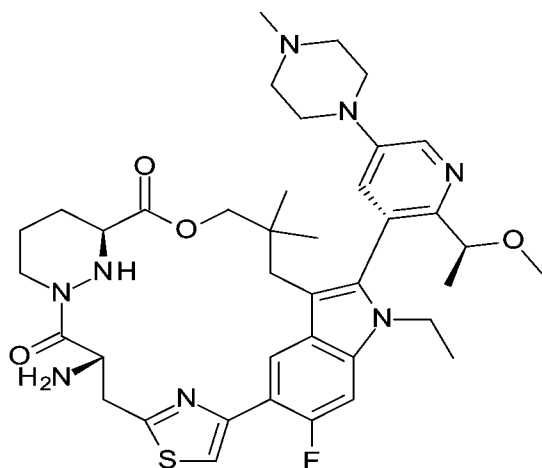
乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯（化合物 **C13**，2.6 g）。MS 計算值 901.3 (MH⁺)，實測值 901.3 (MH⁺)。

【0179】 步驟 12：製備 (7S,13S)-7-胺基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 C）

【0180】 向 *N*-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯（化合物 **C13**，2.6 g，2.89 mmol）於 DCM (18 mL) 中之混合物添加 TFA（14.0 mL，181.72 mmol）。將混合物在 15°C 攪拌 0.5 h。在反應完成後，將混合物在真空中濃縮並用飽和 NaHCO₃ (30 mL) 稀釋，用 EtOAc（30 mL，三次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色固體之 (7S,13S)-7-胺基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**，2.0 g），其直接用於下一步驟。MS 計算值 801.3 (MH⁺)，實測值 801.2 (MH⁺)

【0181】 中間體 D

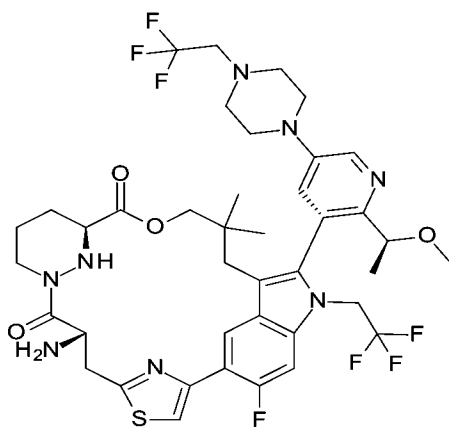
【0182】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



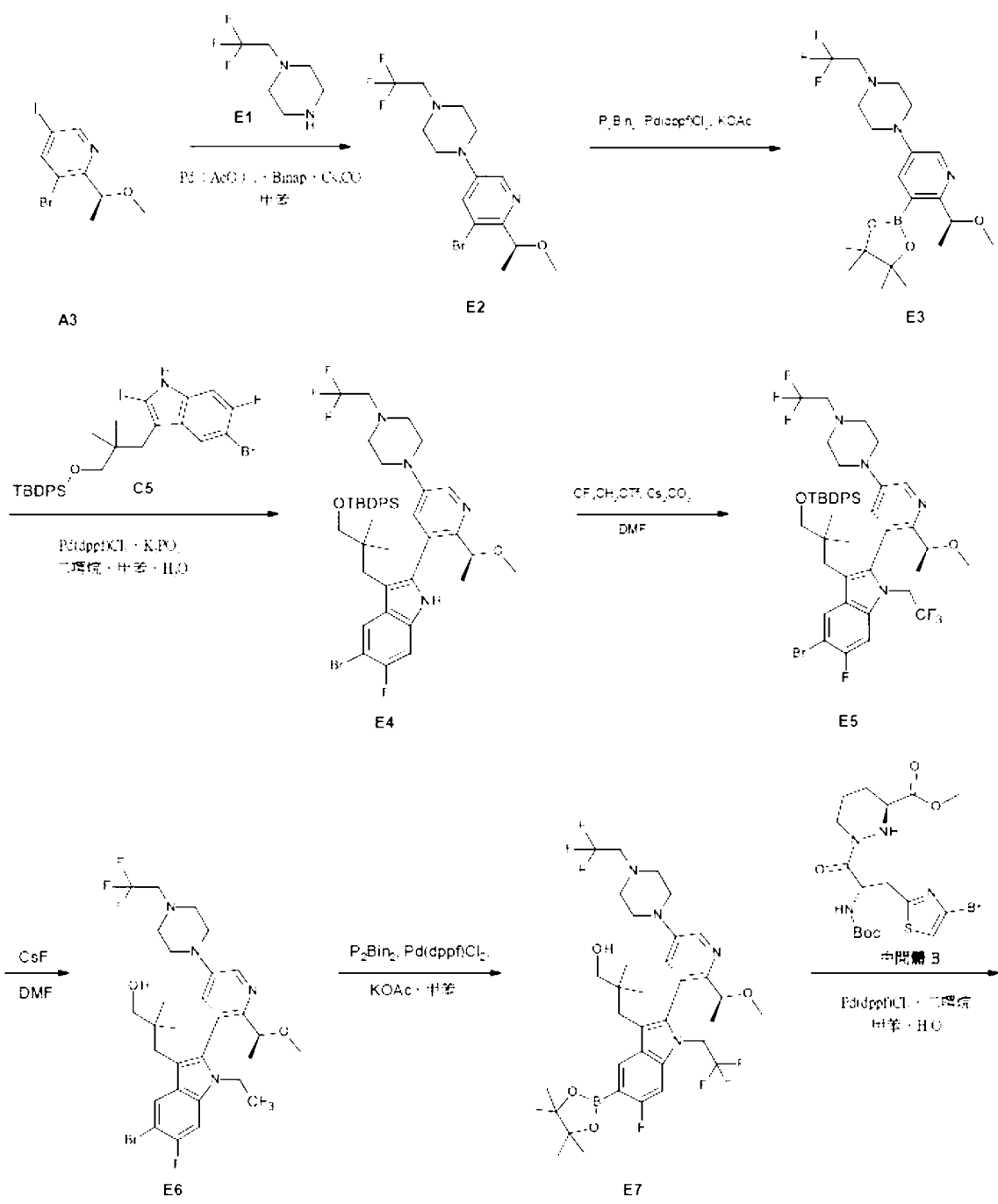
【0183】 類似於中間體 C 之製備，標題化合物係藉由使用碘乙烷代替 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯來製備。

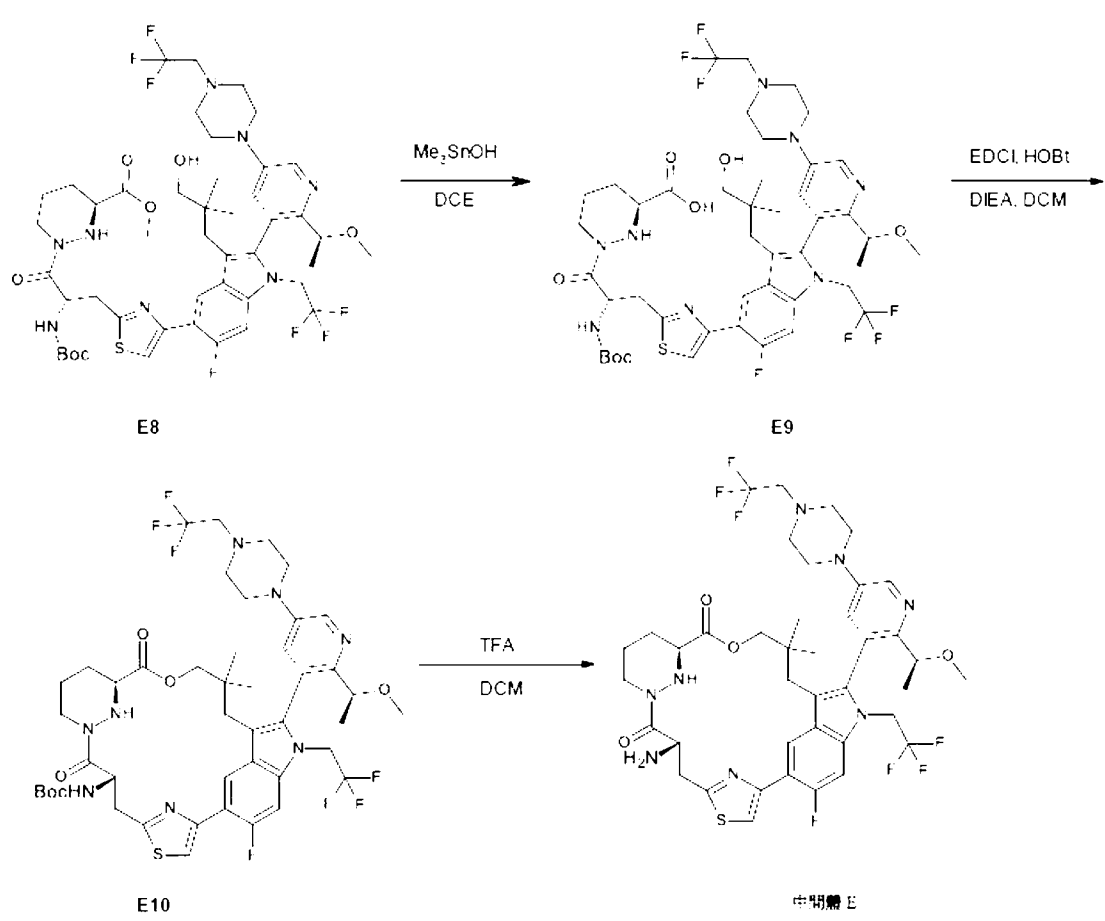
【0184】 中間體 E

【0185】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0186】 根據以下流程製備該化合物：





【0187】 步驟 1：製備 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E2）。

【0188】 向 3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 A3，2.03 g，5.95 mmol）及 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E1，1.0 g，5.95 mmol）於甲苯（15 mL）中之混合物添加 Cs_2CO_3 （4.85 g，14.88 mmol）、(R)-binap（92.6 mg，0.15 mmol）及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （66.8 mg，0.3 mmol）。將反應混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，並將混合物在氮氣氣氛下於 100°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E2，2.0 g）。MS 計算值 382.2 (MH^+)，實測值 382.1 (MH^+)。

【0189】 步驟 2：1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E3）。

【0190】 向 1-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E2，3.2 g，8.37 mmol）、雙聯(頻哪醇)硼酸酯（3.19 g，12.56 mmol）及 KOAc（2.1 g，20.93 mmol）於甲苯（50 mL）中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂（306.3 mg，0.42 mmol）。將混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，並將混合物在氮氣氣氛下於 90°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物，該殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈黃色膠狀物之 1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E3，1.9 g）。MS 計算值 430.2 (MH⁺)，實測值 348.4 (M-C₆H₁₀+H⁺)。

【0191】 步驟 3：製備 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 E4）。

【0192】 向 1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 E3，1.9 g，4.41 mmol）、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 C5，2.1 g，3.15 mmol）於 1,4-二噁烷（24 mL）、水（8 mL）及甲苯（8 mL）中之溶液添加 K₃PO₄（2.1 g，9.5 mmol）及 Pd(dppf)Cl₂（231 mg，0.37 mmol）。藉由鼓入氮氣 2 min 使混合物脫氣，並將反應混合物在 70°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾。將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析（於 PE 中之 EtOAc：30% - 60%）純化，得到呈黃

色膠狀物之 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E4**, 960.0 mg)。MS 計算值 839.3 (MH⁺), 實測值 839.3 (MH⁺)。

【0193】 步驟 4：製備 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E5)。**

【0194】 在 0°C 向 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E4**, 1 g, 1.14 mmol) 於 DMF (35 mL) 中之溶液添加 Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.44 mmol) 及 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (2.7 g, 11.63 mmol)。在 20°C 攪拌 15 小時後, 將反應混合物倒入水 (100 mL) 中且用 EtOAc (50 mL, 三次) 萃取。將合併之有機物用鹽水 (50 mL, 三次) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在真空下濃縮以得到殘餘物, 該殘餘物藉由管柱層析 (於 PE 中之 EtOAc: 30% - 40%) 純化, 得到呈白色固體之 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **E5**, 640.0 mg, 0.69 mmol, 溶析更快)。MS 計算值 921.3 (MH⁺), 實測值 921.4 (MH⁺)。

【0195】 步驟 5：製備 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **E6)。**

【0196】 向 [3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級

丁基-二苯基-矽烷（化合物 **E5**，640.0 mg，0.69 mmol）於 DMF (7 mL) 中之溶液添加氟化銫（421.8 mg，2.78 mmol）。將混合物在 60°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析（於 PE 中之 EtOAc：30% - 60%）純化，得到呈黃色油狀物之 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **E6**，360.0 mg）。MS 計算值 683.2 (MH⁺)，實測值 683.1 (MH⁺)。

【0197】 步驟 6：製備 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **E7**）。

【0198】 向 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **E6**，360.0 mg，0.53 mmol）、雙聯(頻哪醇)硼酸酯（200.6 mg，0.79 mmol）於甲苯 (6 mL) 中之溶液添加乙酸鉀（129 mg，1.32 mmol）及 Pd(dppf)Cl₂（40 mg，0.1 mmol）。藉由鼓入氮氣 5 min 使反應混合物脫氣，然後在 80°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析（於 PE 中之 EtOAc：30% - 50%）純化，得到呈黃色膠狀物之 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **E7**，300.0 mg）。MS 計算值 731.4 (MH⁺)，實測值 731.4 (MH⁺)。

【0199】 步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌

吡-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（化合物 **E8**）。

【0200】 向 3-[5-溴-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **E7**，0.3 g，0.41 mmol）及 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（中間體 **B**，196.7 mg，0.41 mmol）於甲苯（3 mL）、1,4-二噁烷（1 mL）及水（1 mL）中之混合物添加 K_3PO_4 （221.3 mg，1.04 mmol）及 $Pd(dtbpf)Cl_2$ （27.05 mg，0.04 mmol）。將混合物在氮氣氣氛下於 70°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析（於 PE 中之 EtOAc：60% - 80%）純化，得到呈黃色膠狀物之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（化合物 **E8**，200.0 mg）。MS 計算值 1001.4 (MH^+)，實測值 1001.4 (MH^+)。

【0201】 步驟 8：製備(3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸（化合物 **E9**）。

【0202】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯

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

【0203】 步驟 9 : 製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **E10**) 。

【0204】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒啉-3-甲酸 (化合物 **E9** , 188.0 mg , 0.19 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之混合物添加 DIEA (0.7 mL , 3.81 mmol) 、EDCI (550.0 mg , 2.87 mmol) 及 HOBt (65.0 mg , 0.48 mmol) 。在 20°C 攪拌 12 小時後, 將反應混合物倒入水 (20 mL) 中且用 EtOAc (20 mL , 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在真空下濃縮以得到殘餘物, 該殘餘物藉由管柱層析

(於 PE 中之 EtOAc : 50% - 70%) 純化，得到呈黃色固體之 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **E10** , 110.0 mg) 。MS 計算值 969.4 (MH⁺) , 實測值 969.5 (MH⁺) 。

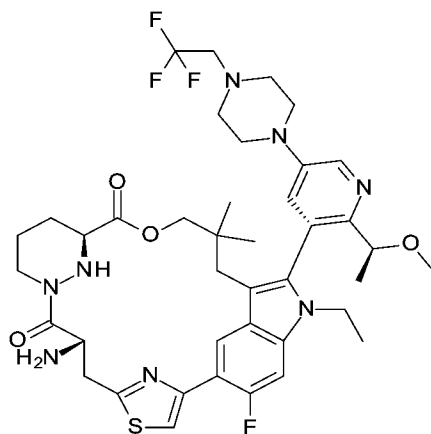
【0205】 步驟 10：製備 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **E**) 。

【0206】 向 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **E10** , 110.0 mg , 0.11 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液添加 TFA (1.0 mL , 12.98 mmol) 。將混合物在 20°C 攪拌 1 h 。在反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮以得到殘餘物。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 且將混合物用 EtOAc (15 mL , 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色固體之 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-

1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **E**，98.0 mg）。MS 計算值 869.4 (MH⁺)，實測值 869.2 (MH⁺)。

【0207】 中間體 F

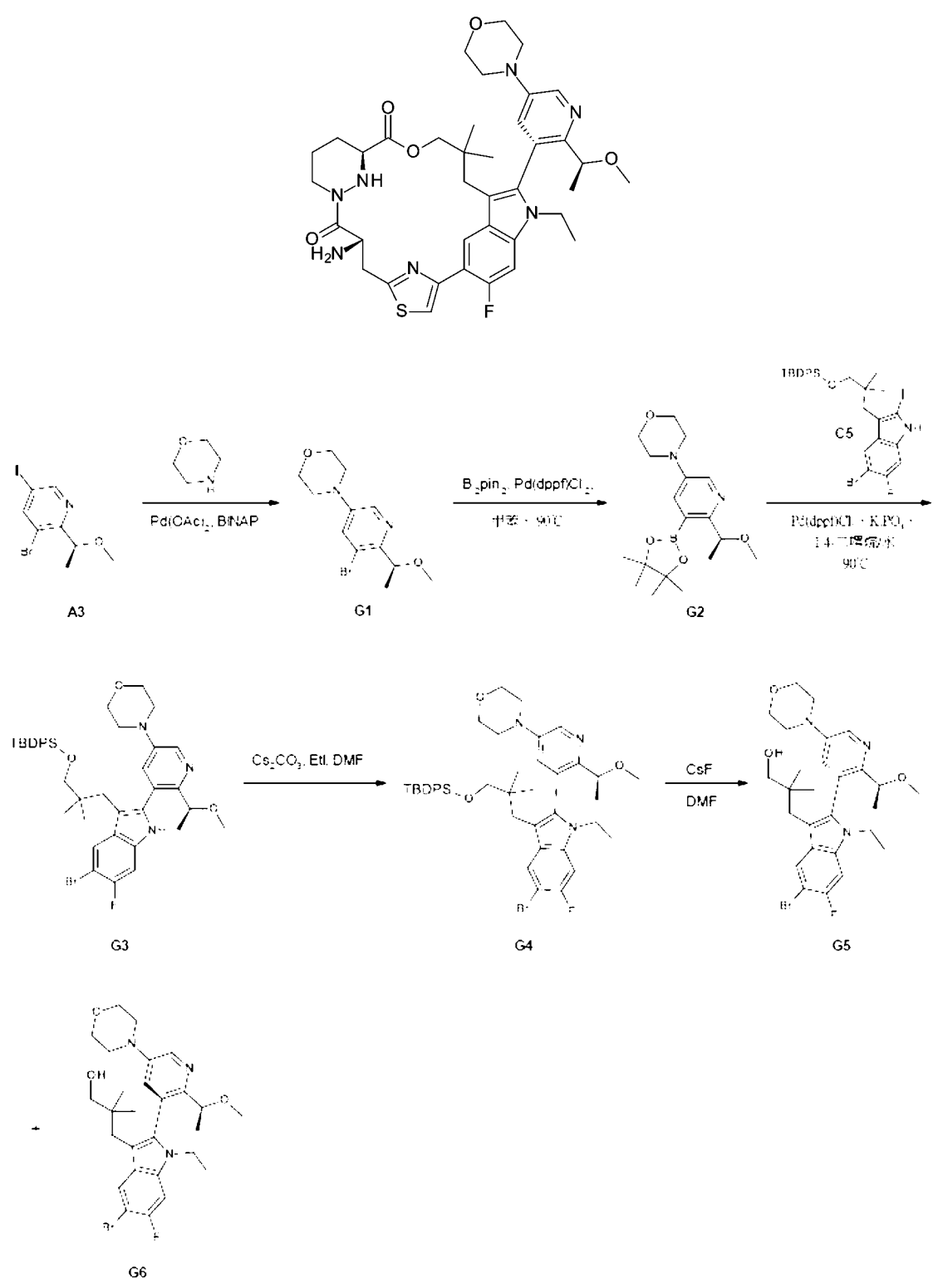
【0208】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

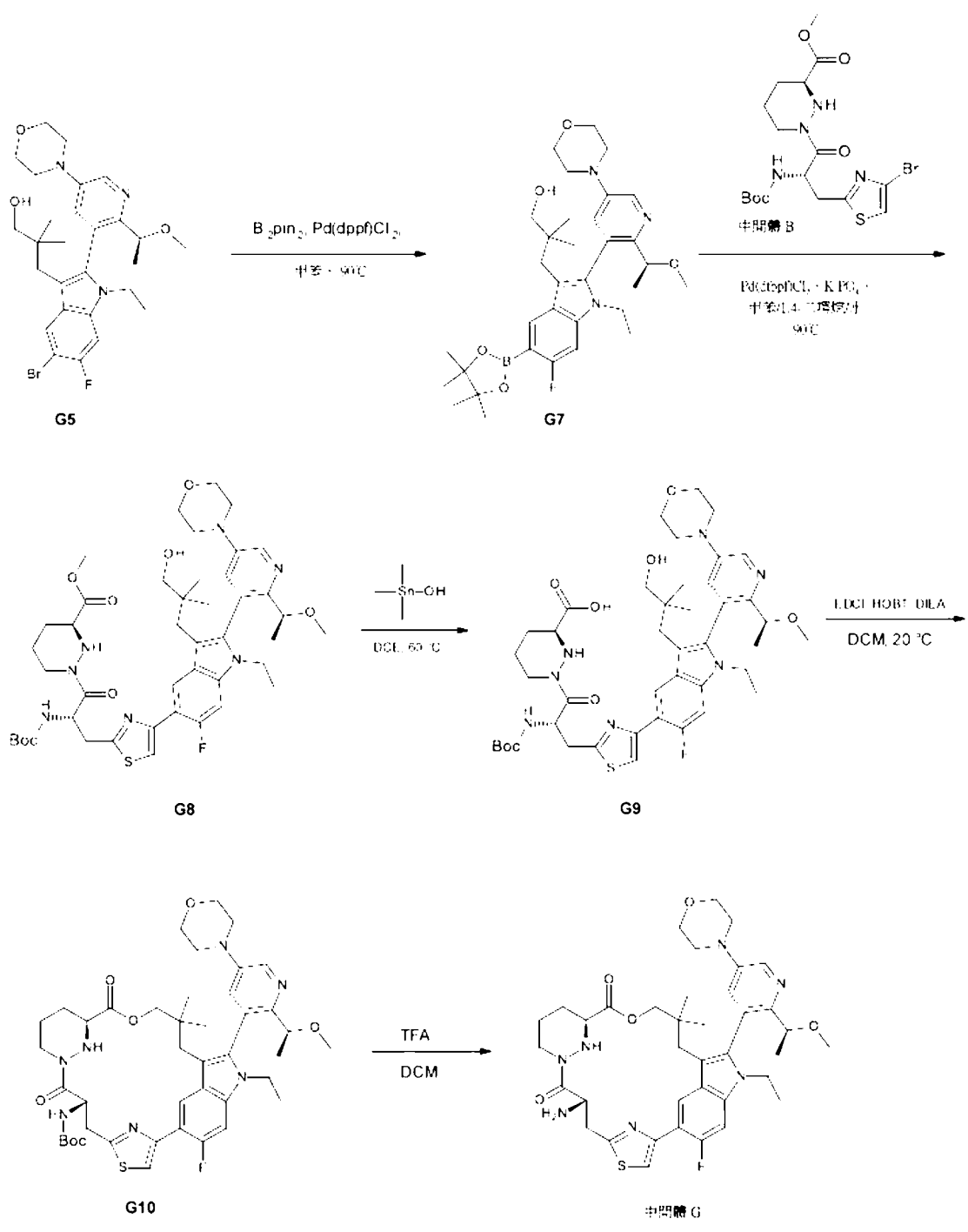


【0209】 類似於中間體 **E** 之製備，標題化合物係藉由使用碘乙烷代替 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯來製備。

【0210】 中間體 G

【0211】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啶基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮





【0212】 步驟 1：製備 4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉（化合物 G1）

【0213】 向 3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶（化合物 A3，30 g，87.73 mmol）及嗎啉（7.6 g，87.73 mmol）於甲苯 (450 mL) 中之混合物添加 Cs_2CO_3 （57.2 g，175.45 mmol）、(R)-binap（2.7 g，4.39 mmol）及 $Pd(OAc)_2$

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

【0214】 步驟 2：製備 4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]嗎啉（化合物 G2）

【0215】 向 4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]嗎啉（化合物 **G1**，21 g，63.3 mmol）、雙聯(頻哪醇)硼酸酯（24.0 g，94.63 mmol）及 KOAc（13.6 g，138.79 mmol）於甲苯 (500 mL) 中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂（4.4 g，6.31 mmol）。將混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，並將混合物在氮氣氣氛下於 90°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，將濾液在真空中濃縮，得到呈黃色膠狀物之粗產物 4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]嗎啉（化合物 **G2**，45 g），其用於下一步驟。MS 計算值 349.2 (MH⁺)，實測值 349.2 (MH⁺)。

【0216】 步驟 3：製備 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-1H-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 G3）

【0217】 向 4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-吡啶基]嗎啉（化合物 **G2**，40.6 g，46.65 mmol）、[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 **C5**，31 g，46.65 mmol）於 1,4-二噁烷 (420 mL) 及水 (80 mL) 中之溶液添加 K₃PO₄

(29.7 g, 2.33 mmol) 及 Pd(dppf)Cl_2 (1.7 g, 0.29 mmol)。藉由鼓入氮氣 2 min 使混合物脫氣，並將反應混合物在 90°C 攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用 EA (200 mL, 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G3**, 17.2 g)。MS 計算值 758.3 (MH^+)，實測值 758.3 (MH^+)。

【0218】 步驟 4：製備 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G4)**

【0219】 在 0°C 向 [3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G3**, 15 g, 19.77 mmol) 於 DMF (300 mL) 中之溶液添加 Cs_2CO_3 (19.3 g, 59.3 mmol) 及碘乙烷 (6.16 g, 39.53 mmol)。在 20°C 攪拌 16 小時後，將反應混合物倒入水 (200 mL) 中且用 EtOAc (200 mL, 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (10 mL, 三次) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷 (化合物 **G4**, 14.7 g)。MS 計算值 786.3 (MH^+)，實測值 786.4 (MH^+)。

【0220】 步驟 5：製備 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇 (化合物 **G5) 及 3-[5-**

溴-1-乙基-6-氟-(2*P*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G6）**

【0221】向 [3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 **G4**，14.7 g，18.68 mmol）於 DMF (160 mL) 中之溶液添加氟化鉀（14.2 g，93.41 mmol）。將混合物在 60°C 攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，向反應混合物添加 EtOAc (300 mL) 及水 (300 mL)，並分離各層。將水相用 EtOAc（200 mL，三次）萃取。將合併之有機層用鹽水（200 mL，四次）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色泡沫之 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G5**，6 g，溶析更快）及呈無色泡沫之 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*P*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G6**，4.5 g，溶析更慢）。化合物 **G5**：MS 計算值 548.2 (MH⁺)，實測值 548.2 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 5H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【0222】化合物 **G5** 的 X 射線結晶學分析

【0223】化合物 **G5** 之絕對構型結構藉由其單晶之 X 射線結晶學分析得到證實。（圖 1）。

【0224】 步驟 6：製備 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G7**）

【0225】 向 3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G5**，6 g，10.94 mmol）、雙聯(頻哪醇)硼酸酯（4.2 g，16.41 mmol）於甲苯 (60 mL) 中之溶液添加乙酸鉀（2.7 g，27.35 mmol）及 Pd(dppf)Cl₂（0.8 g，1.09 mmol）。藉由鼓入氮氣 5 min 使反應混合物脫氣，然後在 90°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G7**，4.5 g）。MS 計算值 596.4 (MH⁺)，實測值 596.4 (MH⁺)。

【0226】 步驟 7：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（化合物 **G8**）

【0227】 向 3-[1-乙基-6-氟-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇（化合物 **G7**，4.5 g，7.56 mmol）及 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（中間體 **B**，3.6 g，7.56 mmol）於甲苯 (45 mL)、1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (15 mL) 中之混合物添加 K₃PO₄（4.0 g，18.89 mmol）及 Pd(dtbpf)Cl₂（492.5 mg，0.75 mmol）。將混合物在氮氣氣

氛下於 70°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（化合物 **G8**，3.8 g）。MS 計算值 866.4 (MH⁺)，實測值 866.4 (MH⁺)。

【0228】 步驟 8：製備 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸（化合物 **G9）**

【0229】 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸甲酯（化合物 **G8**，3.8 g，4.39 mmol）於 DCE (76 mL) 中之混合物添加 Me₃SnOH（3.2 g，17.55 mmol）。將混合物在 60°C 攪拌 48 小時。將反應混合物在真空下濃縮以得到殘餘物。向殘餘物添加 EtOAc (200 mL) 及水 (100 mL)，並分離各層。將水相用 EtOAc（150 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色固體之 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸（化合物 **G9**，3.7 g）。MS 計算值 852.4 (MH⁺)，實測值 852.4 (MH⁺)。

【0230】 步驟 9：製備 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-

9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯（化合物 G10）

【0231】 在 0°C 向 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]吡啶-5-基]噻唑-2-基]丙醯基]六氫嗒吡-3-甲酸（化合物 **G9**，2.5 g，2.93 mmol）於 DCM (250 mL) 中之混合物添加 DIEA（7.58 mL，58.68 mmol）、EDCI（8.4 g，44.01 mmol）及 HOBt（991.2 mg，0.91 mmol）。在 20°C 攪拌 12 小時後，將反應混合物倒入水 (100 mL) 中且用 EtOAc（100 mL，三次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物，將該殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基甲酸三級丁酯（化合物 **G10**，1.2 g）。MS 計算值 834.4 (MH⁺)，實測值 834.4 (MH⁺)。

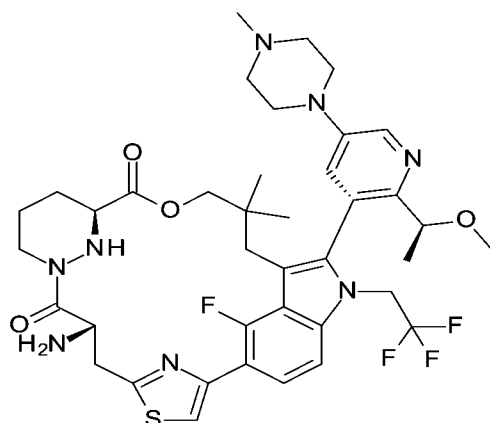
【0232】 步驟 10：製備 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **G**）

【0233】 向 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺基

甲酸三級丁酯（化合物 **G10**，1.2 g，1.44 mmol）於 DCM (12 mL) 中之溶液添加 TFA (6.0 mL)。將混合物在 20°C 攪拌 3 小時。在反應完成後，將反應混合物在真空下濃縮以得到殘餘物。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) 且將混合物用 EtOAc (80 mL，三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到呈黃色固體之 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **G**，1 g）。MS 計算值 734.3 (MH⁺)，實測值 734.3 (MH⁺)。

【0234】 中間體 H

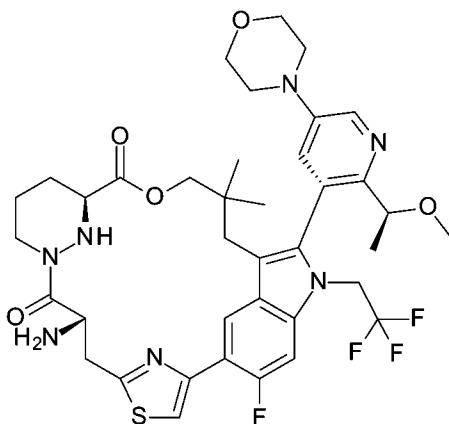
【0235】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0236】 類似於中間體 **C** 之製備，標題化合物係藉由使用 5-溴-4-氟-1*H*-吡啶代替 5-溴-6-氟-1*H*-吡啶（化合物 **C2**）來製備。

【0237】 中間體 I

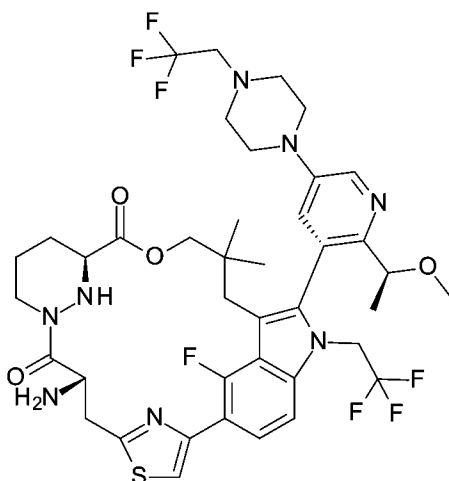
【0238】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮



【0239】 類似於中間體 **E** 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉代替 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶（化合物 **E1**）來製備。

【0240】 中間體 J

【0241】 (7*S*,13*S*)-7-胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

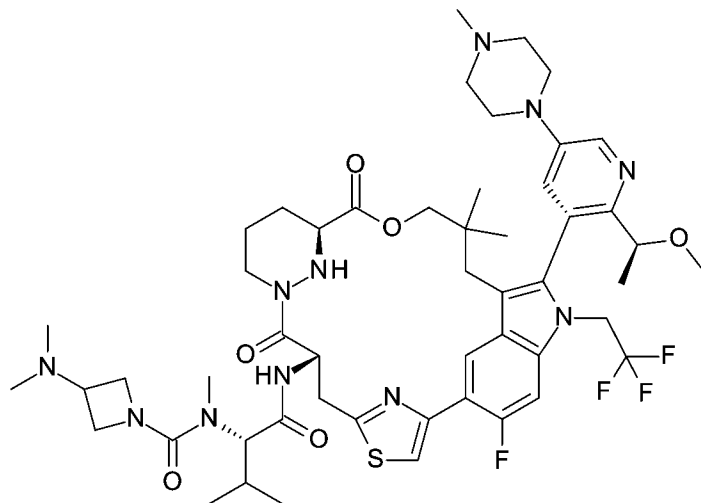


【0242】 類似於中間體 **E** 之製備，標題化合物係藉由使用 [3-(5-溴-4-氟-2-碘-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 **J1**）代替 [3-(5-溴-6-氟-2-碘-1*H*-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-三級丁基-二苯基-矽烷（化合物 **C5**）來製備。

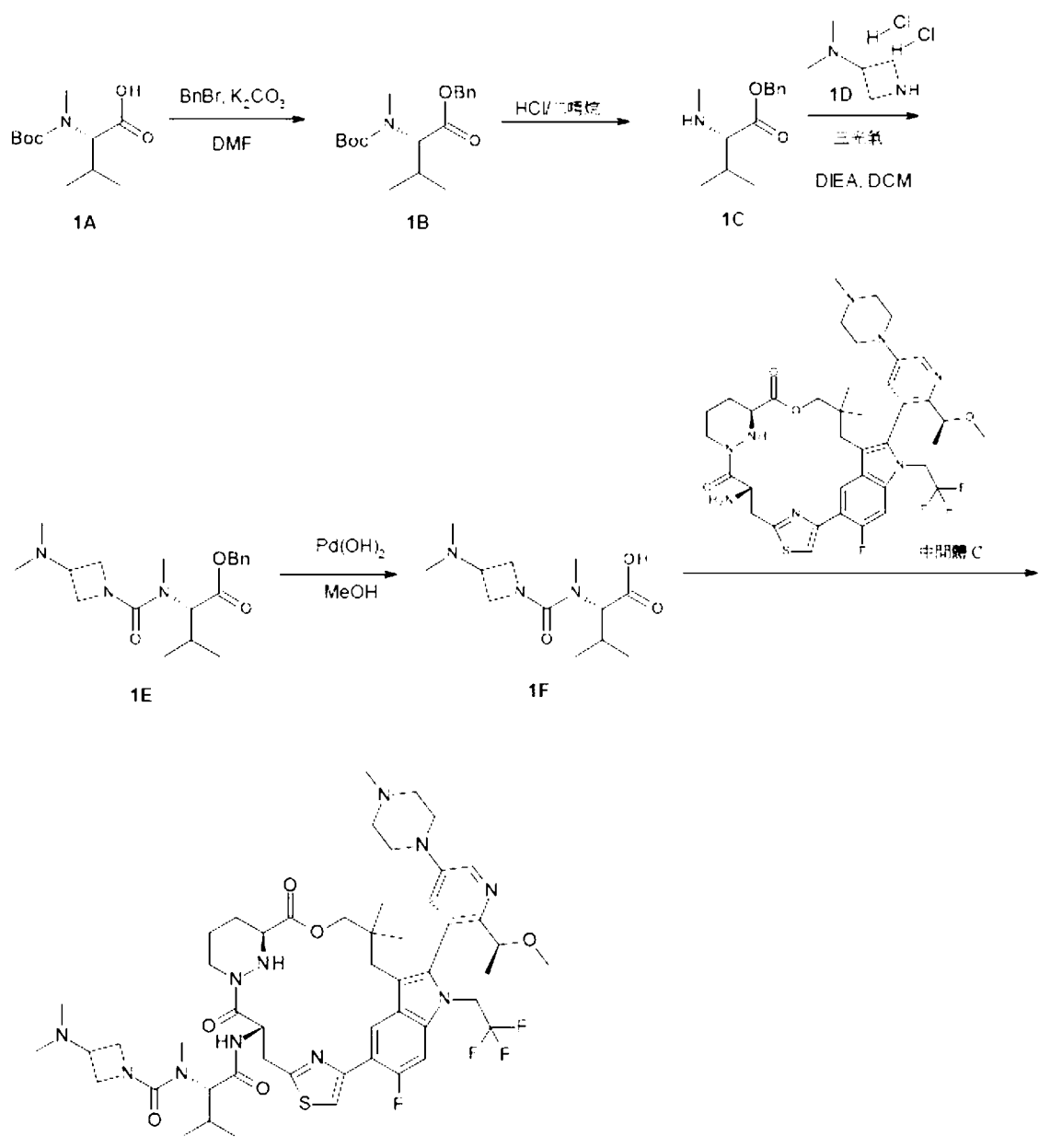
【0243】 類似於中間體 **C5** 之製備，化合物 **J1** 係藉由使用 5-溴-4-氟-1*H*-吡啶代替 5-溴-6-氟-1*H*-吡啶（化合物 **C2**）來製備。

【0244】 實例 1

【0245】 3-(二甲基胺基)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺



【0246】 根據以下流程製備該化合物：



圖例：

【0247】 步驟 1：製備 (2S)-2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 1B）

【0248】 在 0°C 向 BOC-N-ME-VAL-OH（5.0 g，21.62 mmol）及碳酸鉀（4.5 g，32.43 mmol）於 DMF（70 mL）中之混合物添加溴化苄基（4.1 g，23.78 mmol）。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將反應混合物用水（70 mL）稀釋，用 EtOAc（70 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水（200

mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **1B**，6.7 g）。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 7.34 (br s, 5H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 3H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.44 (br d, J = 15.0 Hz, 9H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (br d, J = 3.8 Hz, 3H)。MS 計算值 322.2 (MH^+)，實測值 344.2 (MNa^+)。

【0249】 步驟 2：製備 (2*S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸苄酯（化合物 **1C）**

【0250】 在 25°C 將 (2*S*)-2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **1B**，6.7 g，21.47 mmol）於 HCl/1,4-二噁烷（50.0 mL，2 M）中之混合物攪拌 1 h。在反應完成後，將反應混合物在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物用飽和 NaHCO_3 (40 mL) 稀釋，用 EtOAc（50 mL，三次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸苄酯（化合物 **1C**，4.7 g）。MS 計算值 222.1 (MH^+)，實測值 222.2 (MH^+)。

【0251】 步驟 3：製備 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **1D）**

【0252】 在 0°C 向 (2*S*)-3-甲基-2-(甲基胺基)丁酸苄酯（化合物 **1C**，1.0 g，4.52 mmol）及 DIEA（0.9 mL，4.97 mmol）於 DCM (15 mL) 中之混合物添加三光氣（1.3 g，4.52 mmol）。在攪拌 0.5 h 後，向反應添加 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**，782.1 mg，4.52 mmol）及 DIEA（1.97 mL，11.3 mmol）於 DCM (4 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 再攪拌 1 h。在反應完成後，將反應混合物用水 (40 mL) 淬滅且用 EtOAc（40 mL，兩次）萃

取。將合併之有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **1E**，1.0 g）。MS 計算值 348.2 (MH^+)，實測值 348.2 (MH^+)。

【0253】 步驟 4：製備 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸（化合物 **1F）**

【0254】 向 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **1E**，500.0 mg，1.44 mmol）於甲醇 (15 mL) 中之混合物添加活性碳載之 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ （400.0 mg，0.57 mmol）。將反應混合物脫氣並用氫氣吹掃三次，並在氫氣氣氛下 (15 psi) 於 20°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸（化合物 **1F**，370.0 mg）。MS 計算值 258.1 (MH^+)，實測值 258.3 (MH^+)。

【0255】 步驟 5：製備 3-(二甲基胺基)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺（實例 1）

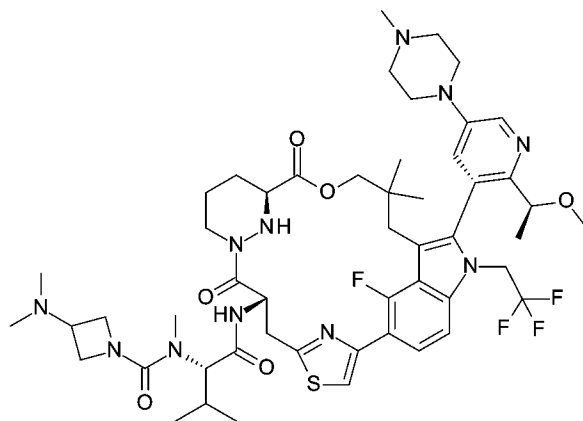
【0256】 在 0°C 向 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸（化合物 **1F**，32.13 mg，0.12 mmol）於 DMF (2 mL) 中之溶液添加 DIEA（0.1 mL，0.25 mmol）、HATU（47.47 mg，0.12 mmol）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-17,17-二甲基-20-[5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-[*rac*-(1*S*)-1-甲氧基乙基]-3-

吡啶基]-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環

[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中間體 C, 50.0 mg, 0.06 mmol)。在 20°C 攪拌 1 h 後, 將反應混合物用水(15 mL)稀釋, 用 EtOAc(15 mL, 三次)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以得到呈白色固體之實例 1(35.1 mg)。MS 計算值 1040.5 (MH⁺), 實測值 1040.8 (MH⁺), ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.31 - 4.12 (m, 7H), 4.12 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.67 (m, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 8H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.03 - 0.89 (m, 9H), 0.45 (s, 3H)。

【0257】實例 2

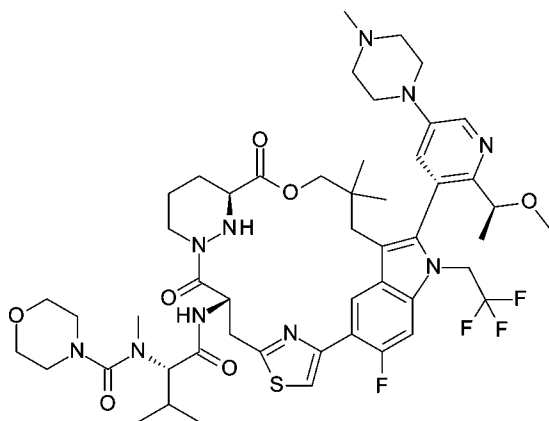
【0258】3-(二甲基胺基)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺



【0259】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (7*S*,13*S*)-7-胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **H**）代替 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈黃色固體之實例 2 (50.0 mg)。MS 計算值 1040.5 (MH⁺)，實測值 1040.8 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.55 - 8.49 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 6.03 - 5.81 (m, 1H), 5.20 - 5.01 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 7H), 3.77 - 3.63 (m, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 3H), 3.00 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 10H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.72 - 0.58 (m, 3H)。

【0260】 實例 3

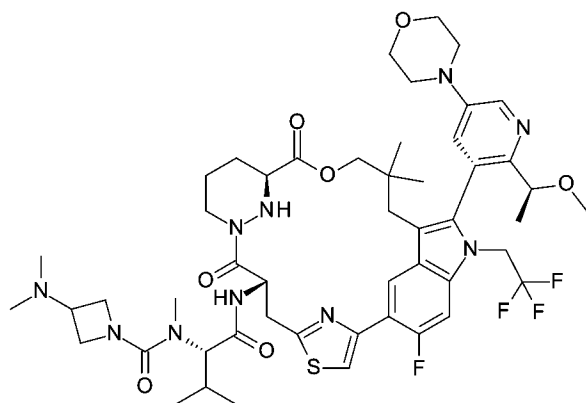
【0261】 *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺



【0262】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 1D）來製備。獲得呈灰白色固體之實例 3 (25 mg)。MS 計算值 1027.4 (MH⁺)，實測值 1027.7 (MH⁺)，¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12, 2.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 8H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 6H), 3.30 - 3.18 (m, 5H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 - 0.87 (m, 9H), 0.50 (s, 3H)。

【0263】 實例 4

【0264】 3-(二甲基氨基)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺

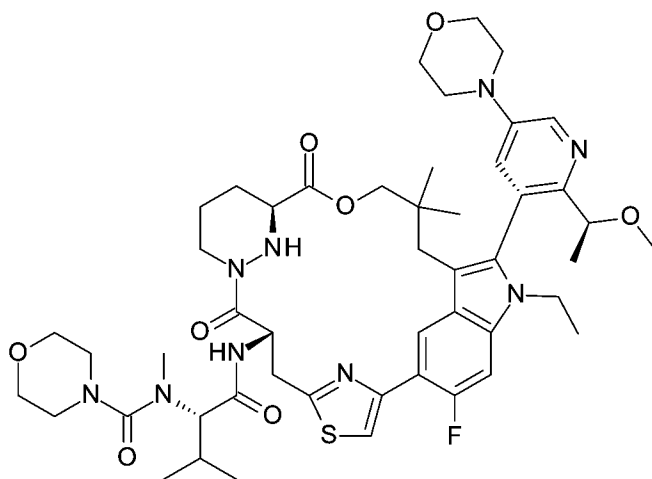


【0265】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **I**）代替 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈黃色固體之實例 4 (12.9 mg)。MS 計算值 1027.5 (MH⁺)，實測值 1027.5 (MH⁺)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.74 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.18 (br dd, *J* = 8.3, 16.6 Hz, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 4.33 - 4.11 (m, 7H), 3.87 (t, *J* = 4.6 Hz,

4H), 3.78 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (br d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 6H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 8H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 3H), 1.01 - 0.84 (m, 9H), 0.48 (s, 3H)。

【0266】 實例 5

【0267】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺

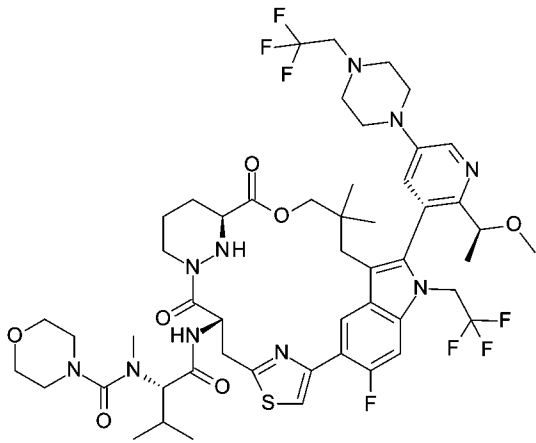


【0268】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **G**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-

15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 C）來製備。獲得呈黃色固體之實例 5 (131.3 mg)。MS 計算值 960.5 (MH⁺)，實測值 960.3 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ = 8.97 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 6H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 6H), 3.39 - 3.31 (m, 6H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 9H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.55 - 0.43 (m, 3H)。

【0269】 實例 6

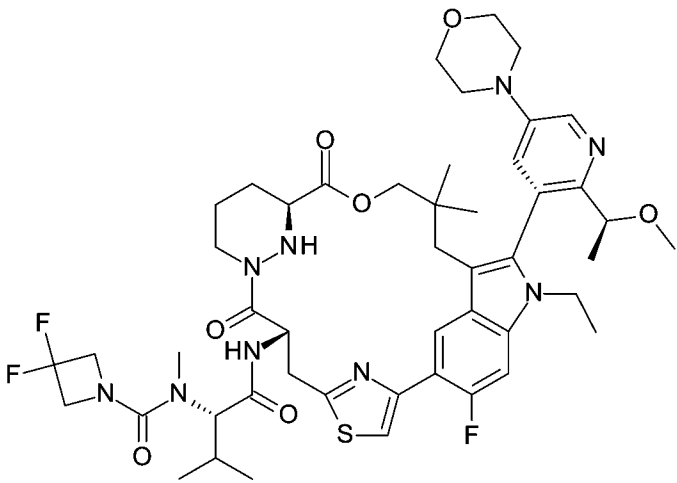
【0270】 *N*-[(1*S*)-1-[[*(7S,13S)*-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺



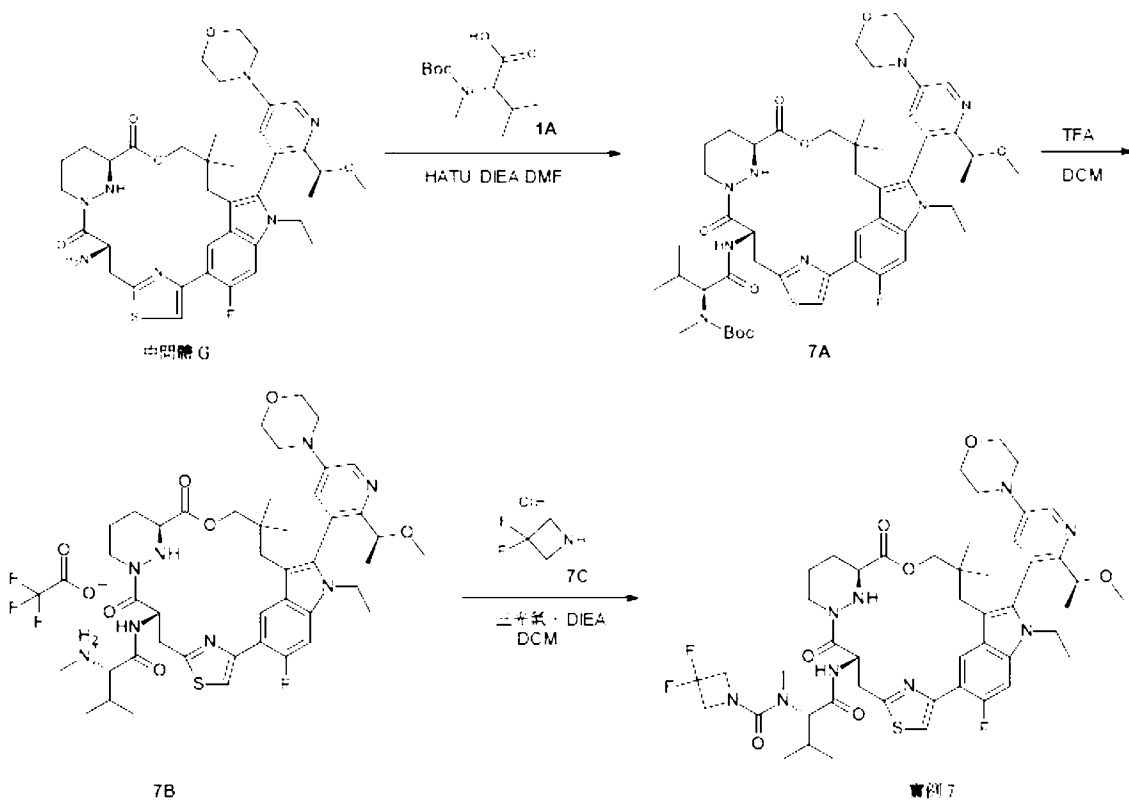
【0271】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **E**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈灰白色固體之實例 **6** (8.8 mg)。MS 計算值 1095.5 (MH⁺)，實測值 1095.5 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.87 - 5.69 (m, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.57 (m, 7H), 3.50 - 3.36 (m, 10H), 3.26 - 3.06 (m, 5H), 2.93 - 2.77 (m, 8H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 9H), 0.50 (s, 3H)。

【0272】 實例 7

【0273】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3,3-二氟-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺



【0274】 根據以下流程製備該化合物：



【0275】 步驟 1：*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯（化合物 7A）

【0276】 在 0°C 向 BOC-*N*-ME-VAL-OH (化合物 **1A**, 66.2 mg, 0.29 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液添加 DIEA (0.3 mL, 1.90 mmol) 及 HATU (67.3 mg, 0.29 mmol)。在 0°C 攪拌 15 min 後, 向反應混合物添加 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **G**, 70.0 mg, 0.09 mmol)。將反應在 20°C 攪拌 0.5 h 後, 將反應混合物倒入水中 (10 mL) 中, 並用乙酸乙酯 (10 mL, 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (10 mL), 洗滌, 且經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化, 得到呈淺黃色固體之 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯 (化合物 **7A**, 65.1 mg)。MS 計算值 947.5 (MH⁺), 實測值 947.4 (MH⁺)。

【0277】 步驟 2: [(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-甲基-銨; 2,2,2-三氟乙酸酯 (化合物 **7B**)

【0278】 在 20°C 向 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-

六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯（化合物 **7A**，40.0 mg，0.04 mmol）於 DCM (1 mL) 中之混合物溶液添加 TFA（0.2 mL，2.7 mmol）。在 20°C 攪拌 1 h 後，將反應混合物在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體之 [(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-甲基-銨；2,2,2-三氟乙酸酯（化合物 **7B**，20.0 mg）。MS 計算值 847.5 (MH⁺)，實測值 847.4 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.95 - 5.92 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 3H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.05 (m, 4H), 3.88 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.56 - 3.50 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 3H), 1.09 - 1.07 (m, 3H), 1.03 - 1.01 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)。

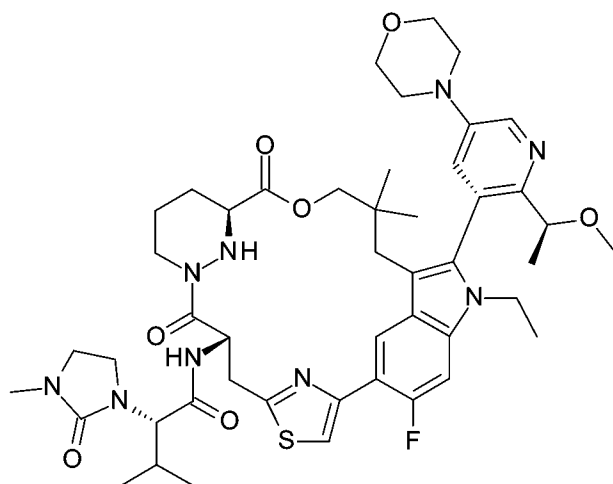
【0279】 步驟 3： *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3,3-二氟-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺（實例 7）

【0280】 在 0°C 向 [(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-甲基-胺；2,2,2-三氟乙酸酯（化合物 **7B**，50.0 mg，0.06 mmol）及 DIEA（45.8 mg，0.35 mmol）於 DCM（1 mL）中之溶液添加三光氣（6.1 mg，0.02 mmol）。在 20°C 攪拌 1 h 後，在 0°C 向反應混合物添加 3,3-二氟四氫吡啶鹽酸鹽（化合物 **7C**，7.6 mg，0.06 mmol）並在 20°C 攪拌 11 小時。在反應完成後，將反應混合物倒入 H₂O（10 mL）中，用 EtOAc（10 mL，三次）萃取。將有機層用鹽水（10 mL，兩次）洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以得到呈淺黃色固體之實例 **7**（13.0 mg）。MS 計算值 966.5 (MH⁺)，實測值 966.4 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.49 - 8.35 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.78 (br t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 4H), 4.22 - 4.05 (m, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 6H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.03 - 0.89 (m, 12H), 0.53 (s, 3H)。

【0281】 實例 8

【0282】 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜

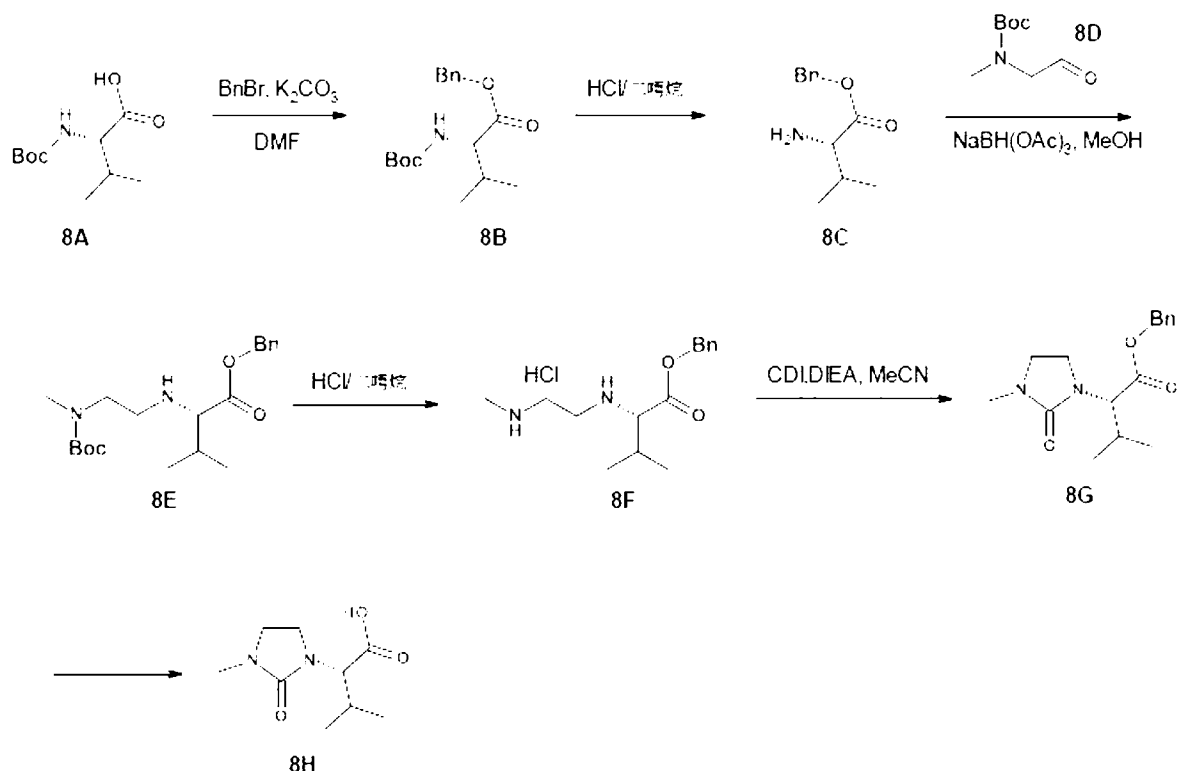
五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁醯胺



【0283】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸（化合物 **8H**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **G**）代替 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸（化合物 **1F**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈黃色固體之實例 **8** (50.4 mg)。MS 計算值 916.5 (MH⁺)，實測值 916.3 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.84 (br s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.83 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 4H), 3.84 (br d, *J* =

11.5 Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 11H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.46 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 12H), 0.49 (s, 3H)。

【0284】 根據以下流程製備化合物 **8H**：



【0285】 步驟 1：製備 (2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基-丁酸苄酯

(化合物 **8B**)

【0286】 在 0°C 向 BOC-L-纈胺酸 (化合物 **8A**, 1.0 g, 4.6 mmol) 及碳酸鉀 (763.4 mg, 5.52 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物添加溴化苄基 (0.6 mL, 5.06 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。在反應完成後，將反應混合物用水 (70 mL) 稀釋，用 EtOAc (70 mL, 三次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 mL), 洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。

將殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈無色油狀物之 (2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8B**，1.0 g）。MS 計算值 307.4 (MH⁺)，實測值 208.0 (M-Boc+H⁺)。

【0287】 步驟 2：製備 (2*S*)-2-胺基-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8C**）

【0288】 在 0°C 向 (2*S*)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8B**，1.0 g，3.11 mmol）於 THF (5 mL) 中之混合物添加 HCl/二噁烷（20.0 mL，80.0 mmol，4 N）。將反應在 25°C 攪拌 1 h 後，將反應混合物在真空下濃縮以得到黃色膠狀物。將膠狀物用 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) 稀釋，用 EtOAc（50 mL，三次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之 (2*S*)-2-胺基-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8C**，600.0 mg），其不經純化即用於下一步驟。

【0289】 步驟 3：製備 (2*S*)-2-[2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-乙基胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8E**）

【0290】 向 (2*S*)-2-胺基-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8C**，600.0 mg，2.89 mmol）及 *N*-BOC-(甲基胺基)乙醛（化合物 **8D**，601.7 mg，3.47 mmol）於甲醇 (20 mL) 中之溶液添加 MgSO₄（2.1 g，14.47 mmol）。在 20°C 攪拌 1 h 後，向反應混合物添加 NaBH(OAc)₃（1.2 g，5.79 mmol），並在 20°C 再攪拌 1 h。在反應完成後，將反應混合物過濾並將濾液在真空下濃縮，得到無色油狀物。將油狀物藉由管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之 (2*S*)-2-[2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-乙基胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **8E**，700.0 mg）。MS 計算值 365.2 (MH⁺)，實測值 365.1 (MH⁺)。

【0291】 步驟 4：製備 (2*S*)-3-甲基-2-[2-(甲基胺基)乙基胺基]丁酸苄酯；鹽酸鹽（化合物 8F）

【0292】 在 0°C 向 (2*S*)-2-[2-[三級丁氧基羰基(甲基)胺基]-乙基胺基]-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 8E，700.0 mg，1.92 mmol）於 THF (5 mL) 中之溶液添加 HCl/二噁烷（15.0 mL，60.0 mmol，4 N）。在 25°C 攪拌 2 小時後，將反應混合物在真空下濃縮以得到白色固體。經由與 THF 共沸蒸餾兩次移除殘餘溶劑，得到呈白色固體之 (2*S*)-3-甲基-2-[2-(甲基胺基)乙基胺基]丁酸苄酯；鹽酸鹽（化合物 8F，600.0 mg）。其不經進一步純化即直接用於下一步驟。計算值 265.2 (MH⁺)，實測值 265.2 (MH⁺)。

【0293】 步驟 5：製備 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸苄酯（化合物 8G）

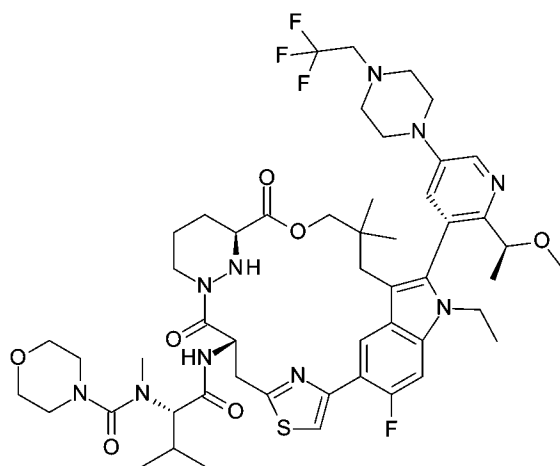
【0294】 向 (2*S*)-3-甲基-2-[2-(甲基胺基)乙基胺基]丁酸苄酯；鹽酸鹽（化合物 8F，600.0 mg，1.99 mmol）及 DIEA（772.5 mg，5.98 mmol）於 ACN (50 mL) 中之溶液添加 CDI（646.4 mg，3.99 mmol）。在 0°C 攪拌 2 小時後，向反應混合物添加水 (10 mL)，用 EA（40 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL)，洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，並在真空下濃縮以得到黃色膠狀物。將膠狀物藉由逆相管柱純化，得到呈無色膠狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸苄酯（化合物 8G，300.0 mg）。MS 計算值 291.2 (MH⁺)，實測值 291.2 (MH⁺)。

【0295】 步驟 6：製備 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸（化合物 8H）

【0296】 向 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸苄酯（化合物 **8G**，280.0 mg，0.96 mmol）於甲醇 (10 mL) 中之溶液添加活性碳載之 Pd(OH)₂（0.2 g，10% 純度）。將反應混合物在室溫下氫化 5 小時。將反應混合物過濾並將濾液在真空下濃縮，得到呈無色膠狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(3-甲基-2-側氧-咪唑啉-1-基)丁酸（化合物 **8H**，150.0 mg）。MS 計算值 201.1 (MH⁺)，實測值 201.0 (MH⁺)。

【0297】 實例 9

【0298】 *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺

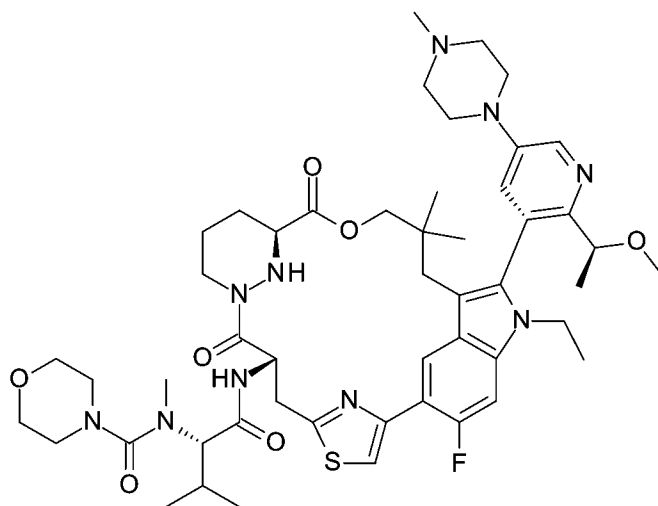


【0299】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間

體 **F**) 代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽 (化合物 **1D**) 及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈灰白色固體之實例 **9** (26.8 mg)。MS 計算值 1041.5 (MH⁺)，實測值 1041.7 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 5H), 3.29 - 3.08 (m, 6H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 7H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 9H), 0.61 (s, 3H)。

【0300】 實例 10

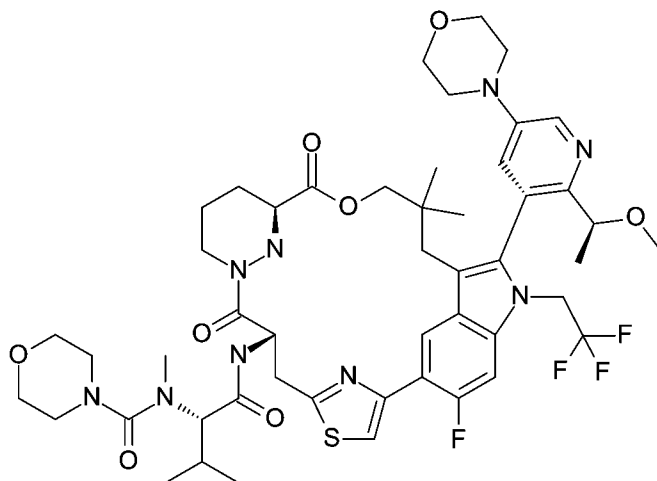
【0301】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲鹽基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲鹽胺



【0302】類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **D**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈黃色固體之實例 **10** (10.3 mg)。MS 計算值 973.5 (MH⁺)，實測值 973.5 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 4H), 4.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 8H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 7H), 3.29 - 3.17 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.57 m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.03 - 0.88 (m, 13H), 0.53 (s, 3H)。

【0303】 實例 11

【0304】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-20-(20*M*)-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺

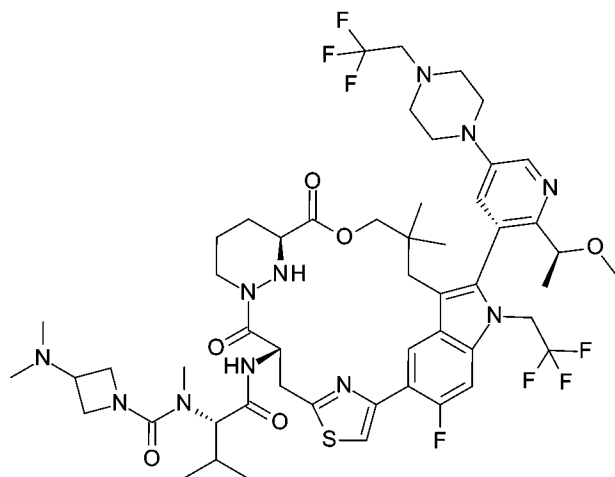


【0305】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **I**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **11** (26.3 mg)。MS 計算值 1013.5 (MH⁺)，實測值 1013.8 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.35 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.73 - 7.69 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.66 - 7.59 (d, *J* =

2.4, 1H), 7.53 - 7.43 (d, $J = 12.4$, 1H), 5.88 - 5.70 (d, $J = 8.8$, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (d, $J = 10.8$, 1H), 3.91 - 3.84 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.83 - 3.67 (m, 6H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 10H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (s, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (d, $J = 14.8$, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (d, $J = 6.0$, 3H), 1.05 - 0.88 (m, 9H), 0.57 - 0.45 (s, 3H)。

【0306】 實例 12

【0307】 3-(二甲基胺基)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺

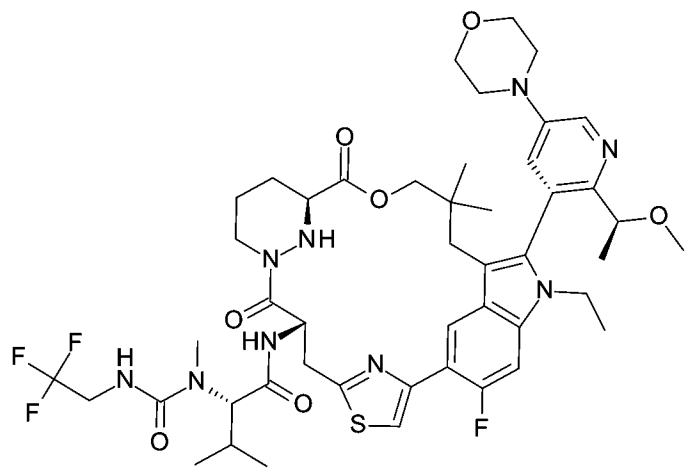


【0308】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間

體 **E**) 代替 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈白色固體之實例 **12** (45.3 mg)。MS 計算值 1108.5 (MH⁺)，實測值 1108.5 (MH⁺)。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.74 - 5.68 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.93 - 5.00 (m, 2H), 4.58 - 4.56(m, 5H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 2.90 - 2.79 (m, 8H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 8H), 1.57 - 1.98 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.99 - 0.89 (m, 9H), 0.44 (s, 3H)。

【0309】 實例 13

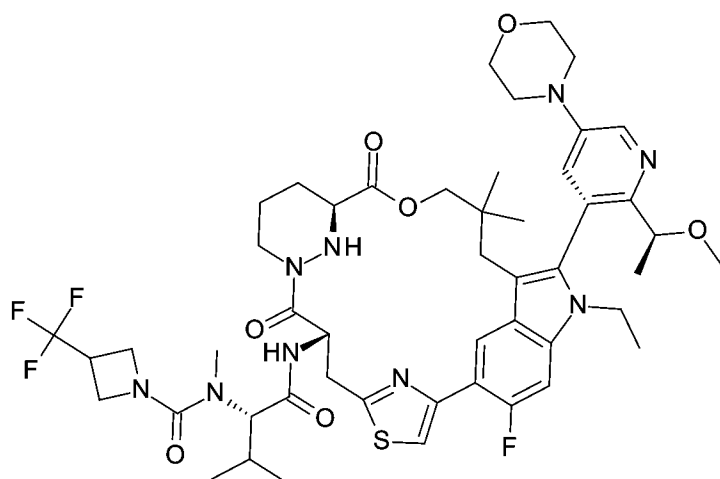
【0310】 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啶基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-[甲基(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽基)胺基]丁醯胺



【0311】類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 2,2,2-三氟乙胺及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **G**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **13** (13.4 mg)。MS 計算值 972.4 (MH⁺)，實測值 972.4 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 5.84 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.58 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 3H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 4H), 3.84 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 5H), 1.96 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 12H), 0.45 (s, 3H)。

【0312】實例 14

【0313】*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-3-(三氟甲基)四氫吡啶-1-甲醯胺

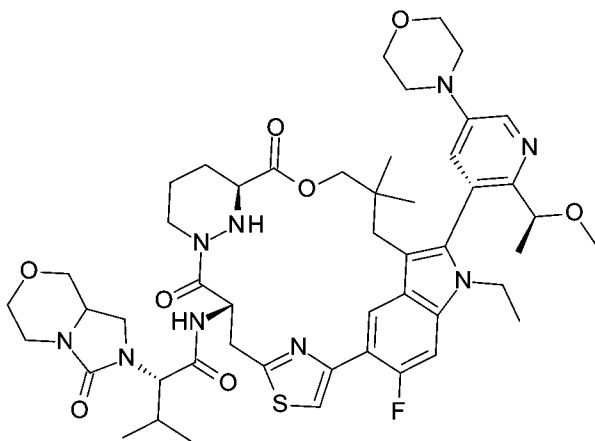


【0314】類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 3-(三氟甲基)四氫吡啶及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **G**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **14** (3.1 mg)。MS 計算值 998.5 (MH⁺)，實測值 998.5 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.81 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.35 (br t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 4H), 4.13 (br dd, *J* = 7.9, 15.0 Hz, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.90 (br s, 4H), 3.84 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.43 (br d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (br d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.47 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (br d, *J* = 1.8 Hz,

1H), 1.51 (br s, 2H), 1.46 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.44 (m, 1H), 1.15 (td, $J = 6.4$, 13.0 Hz, 12H), 0.46 (s, 3H)。

【0315】 實例 15

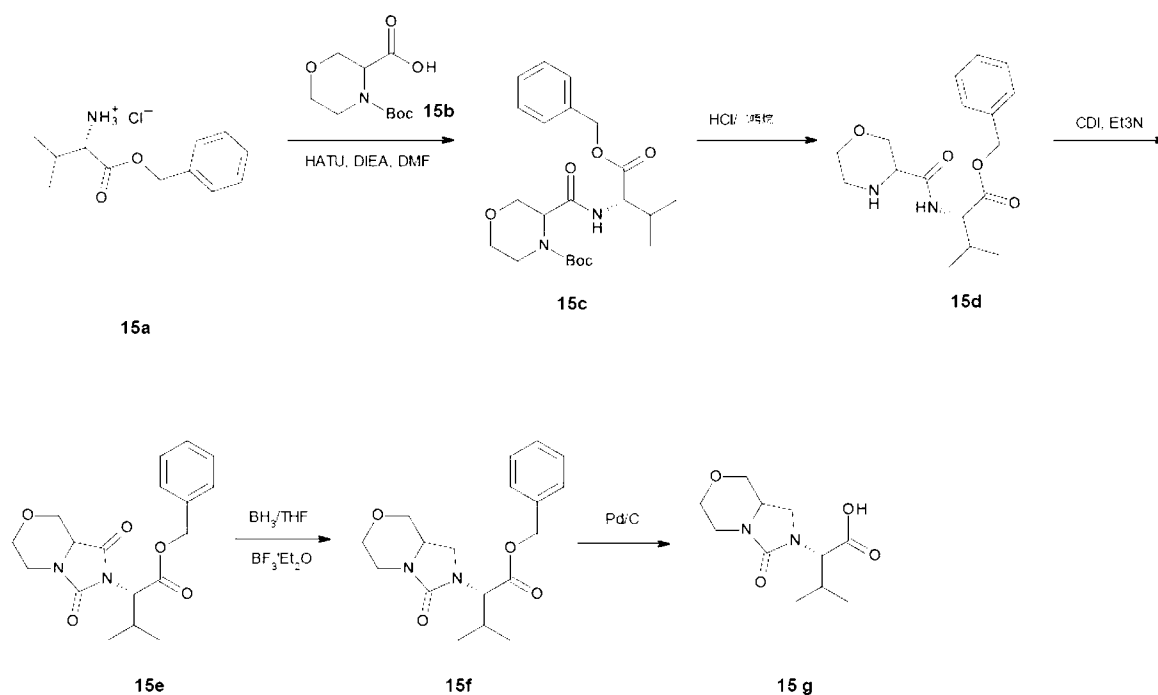
【0316】 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔咩-2-基)丁醯胺



【0317】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (2*S*)-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔咩-2-基)丁酸（化合物 **15g**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-21-乙基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **G**）代替 (2*S*)-2-[[3-(二甲基胺基)四氫吡啶-1-羰基]-甲基-胺基]-3-甲基-丁酸（化合物 **1F**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-

六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **15** (37.5 mg)。MS 計算值 958.5 (MH^+)，實測值 958.5 (MH^+)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ = 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.53 - 8.30 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 3H), 4.47 - 4.36 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.10 - 4.01 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 4H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 3H), 1.03 - 0.87 (m, 12H), 0.62 - 0.42 (m, 3H)。

【0318】 根據以下流程製備化合物 **15g**：



【0319】 步驟 1：3-[[*(1S)*-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]胺甲醯基]-嗎啉-4-甲酸三級丁酯（化合物 **15c**）

【0320】 向 4-三級丁氧基羰基嗎啉-3-甲酸（化合物 **15b**，2.8 g，12.31 mmol）及 L-纈胺酸苄酯鹽酸鹽（化合物 **15a**，3.0 g，12.31 mmol）於 DMF

(30 mL) 中之溶液添加 DIEA (4.29 mL, 24.62 mmol) 及 HATU (5.1 g, 13.54 mmol)。在 25°C 攪拌 1 h 後，向反應混合物添加 EtOAc (40 mL) 及水 (40 mL)。分離各層，並且水相用 EtOAc (30 mL, 兩次) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈白色油狀物之 3-[[*(1S)*-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]胺甲醯基]嗎啉-4-甲酸三級丁酯 (化合物 **15c**, 7.5 g)。MS 計算值 420.23 (MH⁺)，實測值 321.2 (M-Boc+H⁺)。

【0321】 步驟 2：(2*S*)-3-甲基-2-(嗎啉-3-羰基胺基)-丁酸苄酯；鹽酸鹽 (化合物 **15d)**

【0322】 向 3-[[*(1S)*-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]胺甲醯基]嗎啉-4-甲酸三級丁酯 (化合物 **15c**, 7.2 g, 17.16 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之溶液添加 1,4-二噁烷/HCl (4 M, 15.0 mL, 60.0 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時。將混合物在真空下濃縮，得到呈白色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(嗎啉-3-羰基胺基)-丁酸苄酯；鹽酸鹽 (化合物 **15d**, 6.7 g)。MS 計算值 321.2 (MH⁺)，實測值 321.2 (MH⁺)。

【0323】 步驟 3：(2*S*)-2-(1,3-二側氧-5,6,8,8a-四氫咪唑并[5,1-*c*][1,4]噁吡啶-2-基)-3-甲基-丁酸苄酯 (化合物 **15e)**

【0324】 向 (2*S*)-3-甲基-2-(嗎啉-3-羰基胺基)-丁酸苄酯 (化合物 **15d**, 6.5 g, 20.29 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液添加 TEA (8.5 mL, 60.87 mmol) 及 *N,N'*-羰基二咪唑 (3.9 g, 24.35 mmol)。在 25°C 攪拌 2 小時後，將反應混合物在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由反相層析純化，得到呈白色油狀物之 (2*S*)-2-(1,3-二側氧-5,6,8,8a-四氫咪唑并[5,1-*c*][1,4]噁吡啶-2-基)-3-甲基-丁酸苄酯 (化合物 **15e**, 2.36 g)。MS 計算值 346.4 (MH⁺)，實測值 369.4 (MNa⁺)。

【0325】 步驟 4：(2*S*)-3-甲基-2-(1-側氧-5,6,8,8a-四氫-3*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁酸苄酯（化合物 **15e**）

【0326】 在 0°C 向 (2*S*)-2-(1,3-二側氧-5,6,8,8a-四氫咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)-3-甲基-丁酸苄酯（化合物 **15e**，1 g，2.89 mmol）於 THF (5 mL) 中之溶液添加三氟化硼乙醚（1 M，1.2 mL，1.2 mmol）及硼烷-THF（5.77 mL，5.77 mmol）。在 20°C 攪拌 18 小時後，將反應用水 (40 mL) 淬滅。將水相用 EtOAc（30 mL，兩次）萃取。將合併之有機層用鹽水 (60 mL), 洗滌，經 Mg₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由逆相管柱純化，得到呈無色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(1-側氧-5,6,8,8a-四氫-3*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁酸苄酯（化合物 **15f**，220.0 mg）。MS 計算值 333.2 (MH⁺)，實測值 333.2 (MH⁺)。

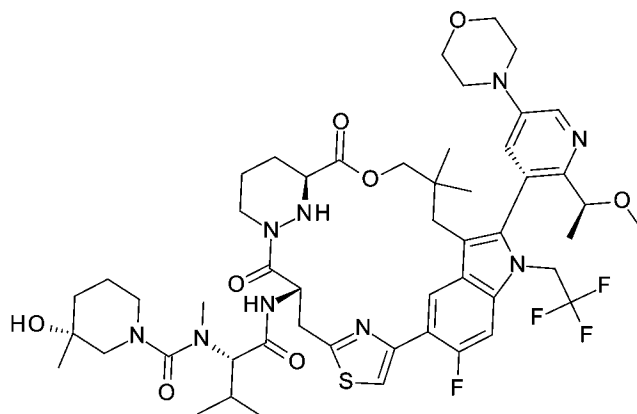
【0327】 步驟 5：(2*S*)-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁酸（化合物 **15f**）

【0328】 向 (2*S*)-3-甲基-2-(1-側氧-5,6,8,8a-四氫-3*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁酸苄酯（化合物 **15e**，130.0 mg，0.39 mmol）於 THF (1 mL) 中之溶液添加 Pd/C（40.0 mg，0.78 mmol）。將反應混合物在氫氣氣氛下於 25°C 攪拌 1 h。將混合物過濾並將濾液在真空下濃縮，得到呈無色油狀物之 (2*S*)-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔啉-2-基)丁酸（化合物 **15g**，62.0 mg）。MS 計算值 243.1 (MH⁺)，實測值 243.2 (MH⁺)。

【0329】 實例 16

【0330】 (3*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜

-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3-羥基-*N*,3-二甲基-哌啶-1-甲醯胺

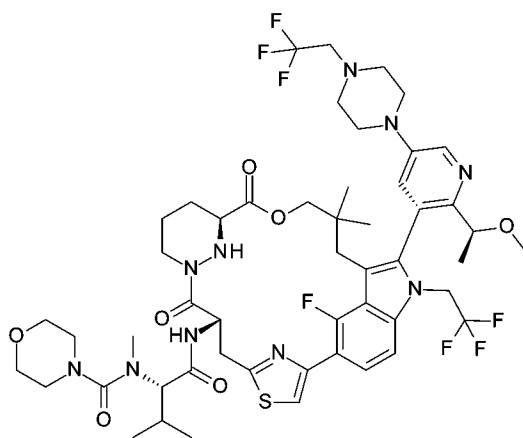


【0331】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 (3*R*)-3-甲基哌啶-3-醇；鹽酸鹽及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-*N*-嗎啶基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-己烯-8,14-二酮（中間體 **I**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **16** (13.9 mg)。MS 計算值 1042.5 (MH⁺)，實測值 1042.5 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.73 - 8.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.44 - 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (q, *J* = 6.4 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.17 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.82 - 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 -

3.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 6H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.91 - 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 3H), 1.49 - 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (s, 3H), 0.99 - 0.93 (dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz, 9H), 0.56 - 0.49 (s, 3H)。

【0332】 實例 17

【0333】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-嗎啉-4-甲醯胺

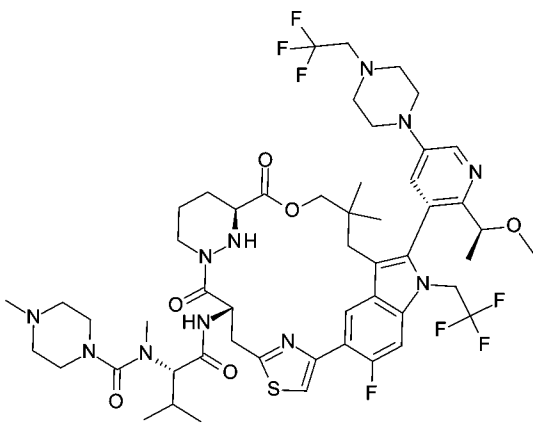


【0334】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用嗎啉及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-25-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **J**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺

基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮 (中間體 **C**) 來製備。獲得呈黃色固體之實例 **17** (12.9 mg)。MS 計算值 1094.5 (MH⁺)，實測值 1094.5 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.49 - 8.39 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 5.97 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 3.58 - 3.42 (m, 7H), 3.26 - 3.14 (m, 8H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.93 (br d, *J* = 14.4 Hz, 8H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.43 (br d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 3H), 0.92 (br t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.85 - 0.69 (m, 6H)。

【0335】 實例 18

【0336】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*,4-二甲基-哌啶-1-甲醯胺

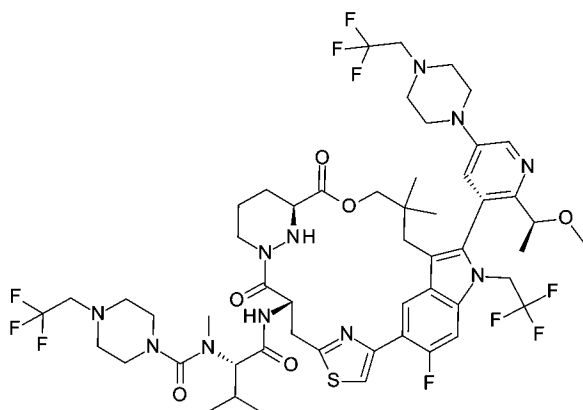


【0337】 類似於實例 1 之製備，標題化合物係藉由使用 1-甲基哌啶及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **E**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **18** (10.8 mg)。MS 計算值 1108.5 (MH⁺)，實測值 1108.5 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.70 - 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.78 - 5.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 4.62 - 4.61 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 4H), 3.27 - 3.07 (m, 6H), 2.94 - 2.81 (m, 9H), 2.63 - 2.45 (m, 6H), 2.37-2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.33 - 1.15 (m, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 9H), 0.47 - 0.42 (s, 3H)。

【0338】 實例 19

【0339】 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-

**1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-*N*-甲基-4-(2,2,2-三
 氟乙基)哌啶-1-甲醯胺**

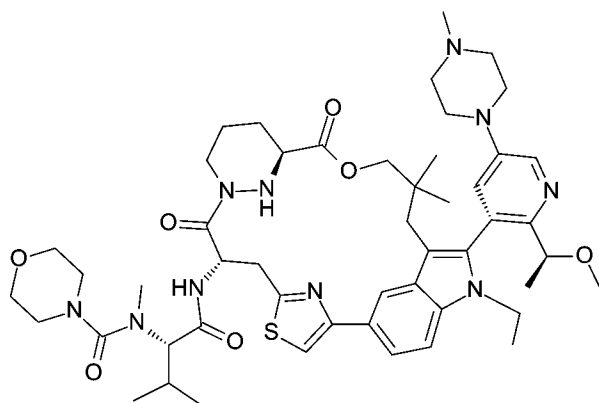


【0340】 類似於實例 **1** 之製備，標題化合物係藉由使用 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **E**）代替 *N,N*-二甲基四氫吡啶-3-胺二鹽酸鹽（化合物 **1D**）及 (7*S*,13*S*)-7-胺基-24-氟-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌啶-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮（中間體 **C**）來製備。獲得呈白色固體之實例 **19** (12.1 mg)。MS 計算值 1176.5 (MH⁺)，實測值 1176.5 (MH⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.82 - 8.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.86 - 5.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.03 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 3H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 4.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.39 -

3.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 6H), 2.96 - 2.92 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.85 - 2.76 (m, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.50-1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 9H), 0.54 - 0.41 (s, 3H) .

【0341】 生物實例

【0342】 來自 WO2021091956 之化合物 **A555**（表 1 之第 158 頁）被引用為本發明之參考化合物。



(A555)

【0343】 實例 20

【0344】 雌性 BALB/c 小鼠中之單劑量藥物動力學 (PK) 研究

【0345】 本研究之目的為測定所選化合物在雌性 BALB/c 小鼠單次靜脈內推注或口服強飼投予後之藥物動力學。簡而言之，兩組雌性 BALB/c 小鼠（可從 Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd 獲得）（N=3 只/組）用單劑量之化合物以 3 mg/kg (IV) 進行靜脈內治療或以 30 mg/kg (PO) 進行口服治療。在給藥後 5 min（僅用於 IV）、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、7 h 及 24 h，收

集血樣品。將血樣品置於冰上直至離心以獲得血漿樣品。使用 LC-MS/MS 方法來確定血漿樣品中化合物的濃度。藉由非隔室分析計算藥物動力學參數。

【0346】 表 1.SDPK 之結果

化合物	3 mg/kg , iv	30 mg/kg , 口服		
	CL (mL/min/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (h×ng/mL)	F(%)
實例 6	3.70	4889	36825	29.7
A555	42.1	725	2477	21.5

【0347】 從表 1 可以看出，實例 6 在小鼠模型中具有極好的藥物動力學特性，包括與化合物 A555 相比，C_{max} 幾乎為 7 倍，AUC_{0-last} 為 15 倍，且生物利用度改進，且清除率顯著降低。

【0348】 實例 21

【0349】 人肝細胞穩定性測定

【0350】 肝細胞穩定性測定量測化合物自與冷凍保存的人懸浮肝細胞一起培育後之消失速率。每一實驗都包括陽性對照，包括咪達唑侖、雷洛昔芬及右美沙芬。培育係由 1 μM 測試化合物及人肝細胞懸浮液（1×10⁶ 個細胞/mL）在補充有 10% FBS 及 0.5% 青黴素-鏈黴素之 Williams’ E 培養基中組成。將肝細胞懸浮液在 5% CO₂ 培育箱中在 37°C 以 900 rpm 間歇振盪情況下培育。藉由在添加化合物後 2、10、20、40、60 及 120 分鐘時添加含有內標物（2 μM 甲苯磺丁脲）之甲醇來終止反應，藉由 LC-MS/MS 分析來監測母體化合物之消耗。

【0351】 表 2.本發明之實例及化合物之人肝細胞穩定性

實例	CL _{hep} (人) (ml/min/kg)
A555	6.5
實例 6	< 2.4

【0352】 以上結果清楚地表明，在人肝細胞穩定性測定中，參考化合物 (A555) 具有高得多之清除率，而實例 6 保持低清除率。實現低清除率有利於改進化合物之活體內性能，諸如劑量減少、暴露增強及半衰期延長。

【0353】 實例 22

【0354】 細胞活力測定

【0355】 此細胞測定之目的係藉由使用 Cell Counting Kit-8 定量終點時存在之 NADPH 之量來測定測試化合物在 3 天處理時段內對人類癌細胞系 NCI-H358 (ATCC-CRL5807) 細胞、AGS (ATCC-CRL-1739) 細胞、SW620 (ATCC-CCL-227) 增殖之效應。

【0356】 將細胞以 5,000 個細胞/孔 (NCI-H358)、2,000 個細胞/孔 (AGS)、2,000 個細胞/孔 (SW620) 接種於 96 孔測定盤 (Corning-3699) 中且培育隔夜。在測定當天，接著以 0.5% DMSO 之最終濃度添加稀釋化合物。在培育 72 小時後，將十分之一體積的細胞計數套組 8 (Dnjindo-CK04) 添加至各孔中。在培育 2 小時後，使用 EnVision 讀取訊號 (OD450 減去 OD650)。IC₅₀ 藉由擬合 4 參數 S 型濃度反應模型來確定。

【0357】 表 3.本發明之實例及化合物在 KRAS 細胞活力測定中之活性

實例	G12C IC ₅₀ (μM)	G12D IC ₅₀ (μM)	G12V IC ₅₀ (μM)
A555	0.003	0.008	0.003

實例 1	0.002	0.013	0.001
實例 2	0.004	0.016	0.003
實例 3	0.001	0.015	0.001
實例 4	0.003	0.017	0.001
實例 5	0.002	0.004	0.001
實例 6	0.005	0.020	0.002
實例 8	0.012	0.057	0.007
實例 9	0.024	0.091	0.014
實例 10	0.006	0.040	0.006
實例 11	0.002	0.006	0.001
實例 12	0.009	0.038	0.007
實例 13	0.026	0.447	0.029
實例 14	0.100	>10	0.073
實例 15	1.201	1.375	0.064
實例 16	0.016	0.069	0.009
實例 17	0.004	0.046	0.006

【0358】 實例 23

【0359】 KRAS-BRAF 與 CYPA (500 nM) 之交互作用測定

【0360】 在此實例中，TR-FRET 亦用於量測對 KRAS G12C-BRAF 複合物的化合物或化合物-CYPA 依賴性破壞。此方案亦用於分別量測本發明之化合物對 KRAS G12D 或 KRAS G12V 與 BRAF 結合的破壞。在含有 25mM HEPES PH=7.4（4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙磺酸，Thermo，15630080）、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl、5mM MgCl₂、10 μM GMPPNP（鳥嘌呤核苷 5'-[β,γ-亞胺基]三磷酸三鈉水合鹽，Sigma，G0635）、無標籤 CYPA、GMPPNP 負載型 6His-KRAS 蛋白及 GST-BRAF^{RBD} 之測定緩衝液中，以分別為 50 nM、6.25 nM 及 1nM 之最終濃度混合於 384 孔測定盤之孔中。化合物以 10

μM 最終濃度起始，以 16 點 3 倍稀釋系列之形式存在於盤孔中，且培育 3 小時。接著分別以 6.67 nM 及 0.21 nM 之最終濃度添加 MAb 抗 6His-XL665 (Cisbio, 61HISXLB) 及 Mab 抗 GST-TB 穴狀化合物 (Cisbio, 61GSTTLB) 之混合物，且將盤再培育 1.5 小時。在 PHERstar FSX 微盤式讀取器 (Ex320 nm, Em 665/615 nm) 上讀取 TR-FRET 訊號。促進 KRAS-BRAF 複合物破壞之化合物被鑒別為相對於 DMSO 對照孔引起 TR-FRET 比率降低之化合物。

【0361】 表 4.本發明之實例及化合物在 KRAS-BRAF 與 CYPA (500 nM) 之交互作用測定中之活性

實例	G12C IC50 (μM)	G12D IC50 (μM)	G12V IC50 (μM)
A555	0.005	0.043	0.023
實例 1	0.046	0.147	0.070
實例 5	0.050	0.089	0.129
實例 6	0.023	0.071	0.061
實例 7	0.095	0.472	0.611
實例 9	0.049	0.225	0.124
實例 10	0.061	0.186	0.149
實例 11	0.024	0.112	0.059
實例 12	0.029	0.140	0.085
實例 13	>10	>10	>10
實例 14	>10	>10	>10
實例 15	0.892	1.648	0.924
實例 16	0.026	0.059	0.097
實例 17	0.002	0.007	0.004

【0362】 實例 24

【0363】 pERK 抑制測定

【0364】 此測定用於量測測試化合物抑制 ERK 磷酸化、NCI-H358 細胞中 KRAS G12C、AGS 細胞中 KRAS G12D 及 SW620 中 KRAS G12V 之下游傳訊的能力。NCI-H358 (ATCC-CRL5807) 細胞、AGS (ATCC-CRL-1739) 細胞、SW620 (ATCC-CCL-227) 細胞均使用具有 10% 胎牛血清及 1% 青黴素/鏈黴素之 RPMI-1640 培養基 (Thermo Fisher Scientific) 生長及維持。在添加化合物之前一天，將細胞分別對於 NCI-H358、AGS 及 SW620 以 30,000 個細胞/孔、20,000 個細胞/孔、30,000 個細胞/孔之密度接種於組織培養物處理之 96 孔盤 (Corning-3699) 中，且允許附著隔夜。接著以 0.5% DMSO 之最終濃度添加稀釋化合物。在培育 4 小時後，移除培養基，添加 100 μ L 4% 甲醛，且將測定盤在室溫下培育 20 分鐘。接著將盤用磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS) 洗滌一次，且用 100 μ L 冷凍甲醇滲透 10 分鐘。在室溫下使用 50 μ L 1X BSA 阻斷緩衝液 (Thermo-37520，藉由磷酸鹽緩衝鹽水 Tween (PBST) 進行 10 倍稀釋) 阻斷非特異性抗體與盤之結合至少 1 小時。

【0365】 使用對磷酸化形式之 ERK 具有特異性之抗體測定磷光體-ERK 之量。將一級抗體 (pERK，CST-4370，Cell Signaling Technology) 在阻斷緩衝液中以 1:300 稀釋，其中 50 μ L 等分至各孔，且在 4°C 培育隔夜。將細胞用 PBST 洗滌五次持續 5 分鐘。將二級抗體 (HRP 連鎖抗兔 IgG，CST-7074，Cell Signaling Technology) 在阻斷緩衝液中以 1:1000 稀釋，且將 50 μ L 添加至各孔，且在室溫下培育 1-2 個小時。將細胞用 PBST 洗滌 5 次持續 5 分鐘，添加 100 μ L TMB ELISA 受質 (abcam-ab171523)，且輕輕振盪 20 分鐘。添加 50 μ L 終止溶液 (abcam-ab171529)，且接著藉由 EnVision 讀取訊號 (OD450)。

【0366】 IC_{50} 藉由擬合 4 參數 S 型濃度反應模型來確定。

【0367】 表 5.本發明之實例及化合物在 KRAS pERK 抑制測定中之活性

實例	G12C IC ₅₀ (μM)	G12D IC ₅₀ (μM)	G12V IC ₅₀ (μM)
A555	0.004	0.003	0.003
實例 1	0.001	0.002	0.001
實例 2	0.001	0.005	0.004
實例 3	0.001	0.001	0.001
實例 4	0.001	0.003	0.001
實例 5	0.002	0.002	< 0.001
實例 6	0.002	0.003	0.002
實例 8	0.024	0.024	0.005
實例 9	0.024	0.023	0.009
實例 10	0.014	0.008	0.006
實例 11	0.003	0.001	0.001
實例 12	0.006	0.015	0.004
實例 13	0.019	0.046	0.008
實例 14	0.028	0.032	0.012
實例 15	0.058	0.047	0.031
實例 16	0.013	0.008	0.007
實例 17	0.008	0.004	0.004
實例 18	0.023	0.012	0.007
實例 19	0.066	0.054	0.016

【0368】 實例 25

【0369】 穩定的 KRAS 突變細胞系及細胞活力測定。

【0370】 該研究之目的為使用 CellTiter-Glo® (CTG) 發光細胞活力測定 (Promega Corp., Madison, WI) 測定化合物對細胞增殖之效力及效能。我們將具有二級突變之 14 個 KRAS^{G12C} 變體序列 (V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及

F156L) 克隆至 Miapaca-2 中。通過慢病毒感染共建立了 14 個穩定的 Miapaca-2 突變細胞系。對於細胞活力測定，使用最高劑量為 10 μM 之 4 倍稀釋系列，以 9 點劑量反應向細胞給藥化合物。將 KRAS 突變細胞保持在 DMEM+10%FBS+2.5%HI 馬血清+1%PS+ 1 μg/mL 嘌呤黴素中，並在添加化合物前 24 h 以每孔 800-1,500 個細胞接種於 96 孔板中，然後在測定活力前與化合物一起培育 3 天 (CellTiter-Glo, Promega)。以生物學一式兩份進行測定。使用 Xfit 擬合非線性回歸曲線。IC50 (絕對 IC50) 為相對於未處理孔的估計活力為 50% 時之劑量。化合物之抑制率如下式計算： $\%抑制 = 100 - 100 \times (發光值 - HPE) / (ZPE - HPE)$ 。

【0371】 HPE：來自僅具有培養基的孔之發光值

【0372】 ZPE：來自具有 DMSO 的孔之發光值

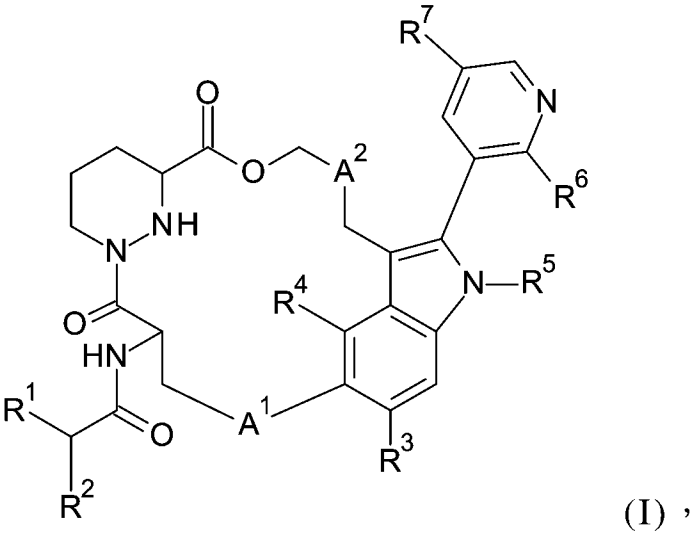
【0373】 表 8 具有 KRAS G12C 及其他突變之突變細胞中的細胞活力

	G12C + V8A , IC50 (μM)	G12C + V9Y , IC50 (μM)	G12C + S17E , IC50 (μM)	G12C + A59T , IC50 (μM)	G12C + T58I , IC50 (μM)	G12C + D60P , IC50 (μM)	G12C+ S65W , IC50 (μM)	G12C + R68S , IC50 (μM)	G12C + M72I , IC50 (μM)	G12C+ D92R , IC50 (μM)	G12C+ H95N , IC50 (μM)	G12C+ Y96D , IC50 (μM)	G12C+ Q99W , IC50 (μM)	G12C+ F156L , IC50 (μM)
實例 6	0.002	0.002	0.005	0.011	0.007	0.008	0.006	0.034	0.003	0.005	0.005	0.007	0.007	0.008

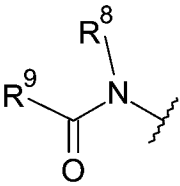
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，



其中



R¹ 為 3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]嘧啶基或 (C₁₋₆烷基)側氧咪唑啉基；

其中 R⁸ 為 C₁₋₆烷基；

R⁹ 為 ((C₁₋₆烷基)₂胺基)四氫吡啶基、C₁₋₆烷基哌啶基、鹵基四氫吡啶基、鹵基C₁₋₆烷基胺基、鹵基C₁₋₆烷基胺基四氫吡啶基、鹵基C₁₋₆烷基哌啶基、羥基(C₁₋₆烷基)哌啶基或嗎啉基；

R² 為 C₁₋₆烷基；

R³ 為 H 或鹵素；

R⁴ 為 H 或鹵素；

R⁵ 為 C₁₋₆烷基或鹵基C₁₋₆烷基；

R⁶ 為 C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

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

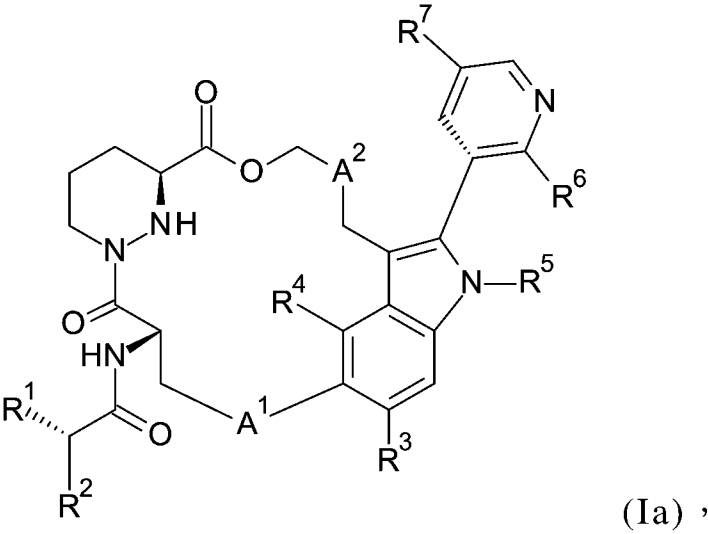
A^1 為伸噻唑基 (thiazolylene)；

A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

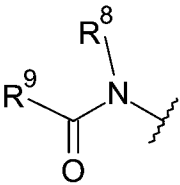
條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H。

【請求項2】

一種式 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，



其中

R^1 為 、3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]噻

啶基或 (C_{1-6} 烷基)側氧咪唑啶基；

其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基；

R^9 為 ((C_{1-6} 烷基)₂胺基)四氫吡啶基、 C_{1-6} 烷基哌啶基、鹵基四
氫吡啶基、鹵基 C_{1-6} 烷基胺基、鹵基 C_{1-6} 烷基胺基四氫吡啶基、鹵
基 C_{1-6} 烷基哌啶基、羥基(C_{1-6} 烷基)哌啶基或嗎啉基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 H 或鹵素；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或鹵基 C_{1-6} 烷基；

R^6 為 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

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

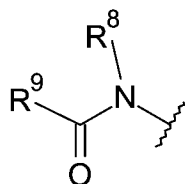
A^1 為伸噻唑基；

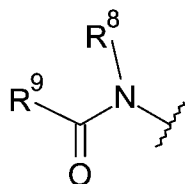
A^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

條件是 R^3 及 R^4 不同時為 H。

【請求項3】

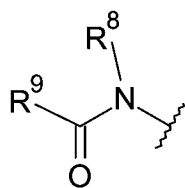
如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

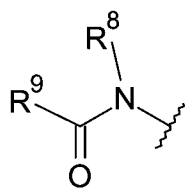


R^1 為 ；其中 R^8 為 C_{1-6} 烷基； R^9 為 C_{1-6} 烷基哌啶基、鹵基 C_{1-6} 烷基哌啶基或嗎啉基。

【請求項4】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中



R^1 為 ；其中 R^8 為甲基； R^9 為 4-甲基哌啶-1-基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基或嗎啉基。

【請求項5】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1 為甲基-(4-甲基哌啶-1-羰基)胺基、甲基-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-羰基]胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基。

【請求項6】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^2 為異丙基。

【請求項7】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^3 為 H 或氟。

【請求項8】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^3 為氟。

【請求項9】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 為 H 或氟。

【請求項10】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^4 為 H。

【請求項11】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^5 為鹵基 C_{1-6} 烷基。

【請求項12】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^5 為 2,2,2-三氟乙基。

【請求項13】

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

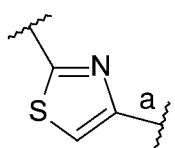
【請求項14】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^7 為(鹵基C₁₋₆烷基)哌啶基。

【請求項15】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 R^7 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基。

【請求項16】

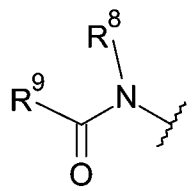
如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中 A^1 為 ，其中鍵「a」連接至吡啶環。

【請求項17】

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

【請求項18】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1 為 ；其中 R^8 為 C₁₋₆烷基； R^9 為 C₁₋₆烷基哌啶基、鹵基C₁₋₆烷基哌啶基或嗎啉基；

R^2 為 C₁₋₆烷基；

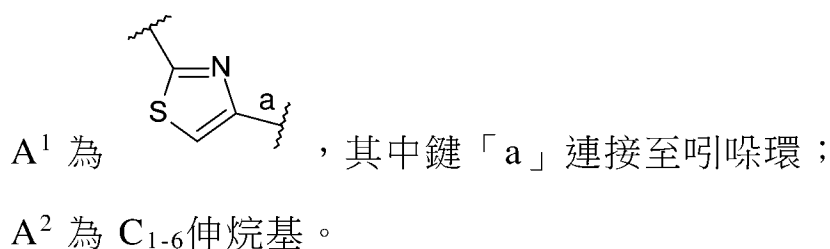
R^3 為鹵素；

R^4 為 H；

R^5 為鹵基C₁₋₆烷基；

R^6 為 C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

R^7 為(鹵基C₁₋₆烷基)哌啶基；



【請求項19】

如請求項 18 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1 為甲基-(4-甲基哌啶-1-羰基)胺基、甲基-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-羰基]胺基或甲基(嗎啉-4-羰基)胺基；

R^2 為異丙基；

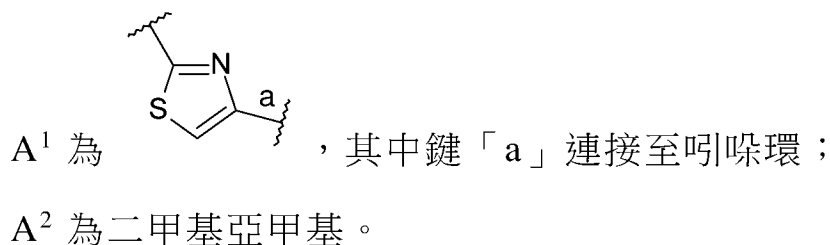
R^3 為氟；

R^4 為 H；

R^5 為 2,2,2-三氟乙基；

R^6 為 (1S)-1-甲氧基乙基；

R^7 為 4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基；



【請求項20】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其係選自：

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

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

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

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

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

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

基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-嗎啉-4-甲醯胺；

N-[(1S)-1-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3,3-二氟-N-甲基-四氫吡啶-1-甲醯胺；

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

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

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

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

十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-嗎啉-4-甲醯胺；

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

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

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

(2S)-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環 [17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(3-側氧-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[5,1-c][1,4]嘔啶-2-基)丁醯胺；

(3R)-N-[(1S)-1-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙

基]-5-N-嗎啉基-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-3-羥基-N,3-二甲基-哌啶-1-甲醯胺；

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

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

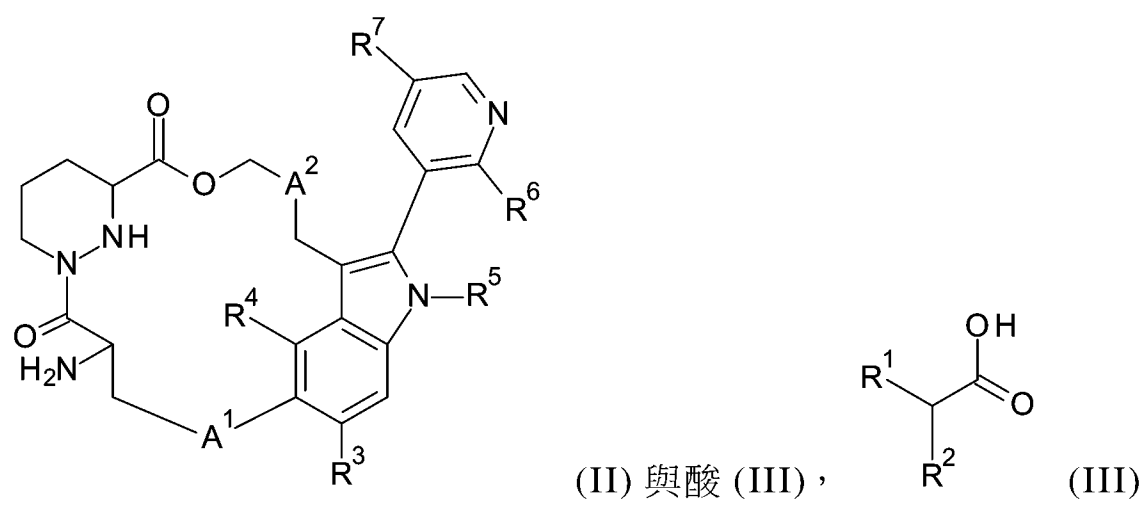
N-[(1S)-1-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二側氧-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧雜-4-硫雜-9,21,27,28-四氮雜五環[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八基-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]胺甲醯基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項21】

一種製備如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物的方法，其包含下列步驟：

a) 在偶合試劑及鹼的存在下，在式 (II) 化合物，



之間進行偶合反應以形成式 (I) 化合物；

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、A¹ 及 A² 係如請求項 1 至 19 中任一項中所定義；該偶合試劑為 T₃P、HATU、PyBOP 或 EDCI/HOBt；該鹼為 TEA、DIEPA 或 DMAP。

【請求項22】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物以及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項23】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於治療 KRAS G12C 蛋白相關疾病之藥物。

【請求項24】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於治療 KRAS G12D 及 G12V 蛋白相關疾病之藥物。

【請求項25】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於抑制 RAS 與下游效應物交互作用之藥物，其中該下游效應物為 RAF 及 PI3K。

【請求項26】

一種抑制 RAS 與下游效應物交互作用之活體外方法，其中該下游效應物為 RAF 及 PI3K，其中該方法包含將如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物與細胞接觸。

【請求項27】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊之藥物。

【請求項28】

一種抑制傳播致癌 MAPK 及 PI3K 傳訊之活體外方法，其中該方法包含將如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物與細胞接觸。

【請求項29】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之藥物，其中該癌症係選自胰臟癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、黑色素瘤、卵巢癌及子宮內膜癌。

【請求項30】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之藥物，其中該癌症係選自胰臟腺癌及非小細胞肺癌。

【請求項31】

一種如請求項 1 至 20 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之用途，其係用於製備用於治療或預防 KRAS 突變驅動的癌症之藥物，其中該癌症包含為 G12C 的第一突變，以及在選自 V8A、V9Y、S17E、T58I、A59T、S65W、R68S、D69P、M72I、D92R、H95N、Y96D、Q99F、Q99W、Y96H 及 F156L 之位置處的第二突變。

【請求項32】

如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其根據如請求項 21 之方法製造。

【發明圖式】

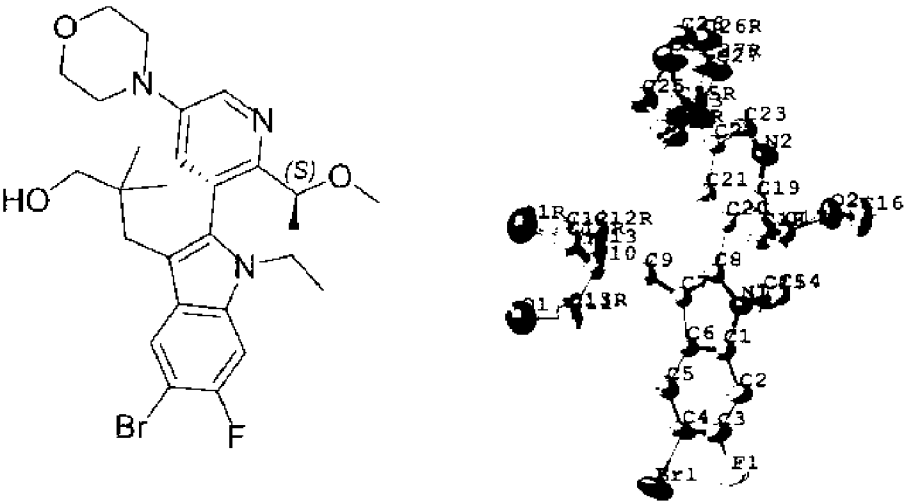


圖 1