(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119654327 A
(43)申请公布日 2025.03.18

(21)申请号 202380058003.8

(22)申请日 2023.08.10

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/111872 2022.08.11 CN
PCT/CN2022/121122 2022.09.23 CN
PCT/CN2023/074313 2023.02.02 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/112171 2023.08.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/032703 EN 2024.02.15

(71)申请人 百济神州(苏州)生物科技有限公司
地址 215002 江苏省苏州市(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街218号生物产业园9栋

(72)发明人 喻超 陈捷 边屹超 李晓宇 孙汉资 刘华庆 王策 王志伟

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉

(51)Int.Cl.
C07D 498/14(2006.01)
C07D 498/16(2006.01)
C07D 498/22(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

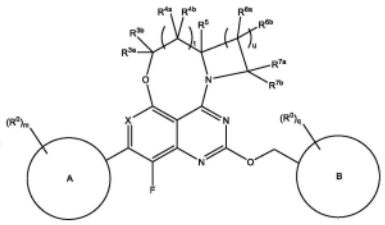
权利要求书16页 说明书119页

(54)发明名称

杂环化合物、其组合物及其治疗方法

(57)摘要

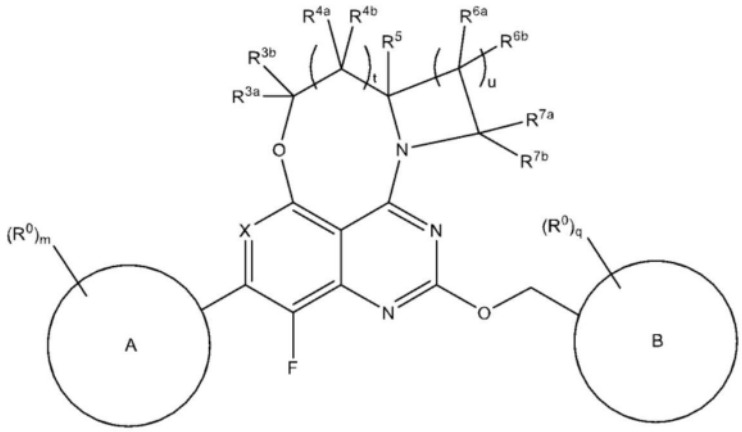
本文提供了具有以下结构的化合物:其中取代基如本文所定义;包含有效量的化合物的组合物;以及用于调节KRAS G12D和/或G12V的活性的方法。



(I)

CN 119654327 A

1.一种具有式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药，

其中

环A为未取代或取代的芳基、或未取代或取代的杂芳基；

环B为未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；

X为N或C-R^8；

每个R^0独立地为H、卤素、氨基、-CN、-OH、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烯基、未取代或取代的C_{1-4}炔基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的3元至5元杂环基、未取代或取代的C_{1-4}烷基氨基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；或者一对或多对所述R^0基团与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、未取代或取代的杂环基、未取代或取代的芳基、或未取代或取代的杂芳基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、未取代或取代的氨基、-CN、-OH、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的3元至5元杂环基、未取代或取代的C_{1-4}烷基氨基、羧基、硝基、硫醇或硫醚；任选地，R^{3a}和R^{3b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{4a}和R^{4b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{6a}和R^{6b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{7a}和R^{7b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者任选地，R^{3a}和R^{4a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{4a}和R^5与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^5和R^{6a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{6a}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；

R^8为H、卤素、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烯基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{1-4}卤化烷基、未取代或取代的C_{3-5}卤化环烷基、未取代或取代的C_{1-4}卤化烷氧基、CN、OH或氨基；

t为0或1；

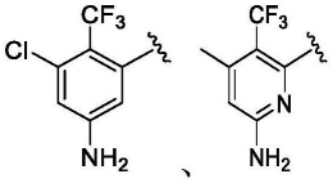
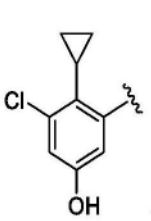
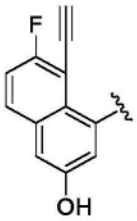
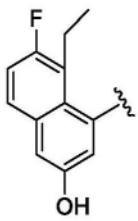
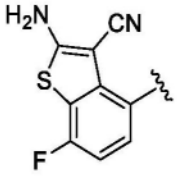
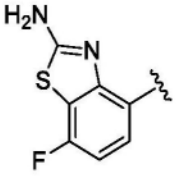
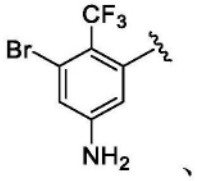
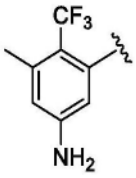
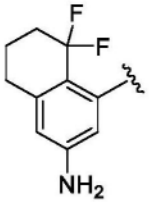
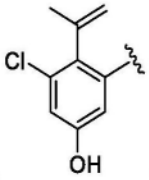
u为1、2、3或4；并且

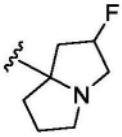
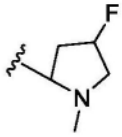
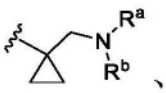
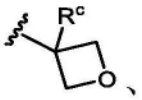
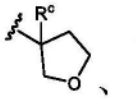
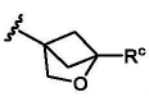
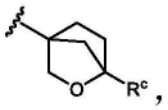
m和q中的每一者独立地为介于0和分别在环A和B上允许的取代基基团的最大数目之间的整数。

2.如权利要求1所述的化合物,其中X为N、C-H、C-Cl或C-CF_3。

3.如权利要求2所述的化合物,其中环A为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的苯并[b]噻吩基、或取代或未取代的苯并[d]噻唑基;并且

环B为取代或未取代的六氢-1H-吡咯嗪基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的氨基甲基环丙基、取代或未取代的氧杂环丁烷基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的氧杂双环[2.1.1]己烷基、取代或未取代的氧杂双环[2.2.1]庚烷基。

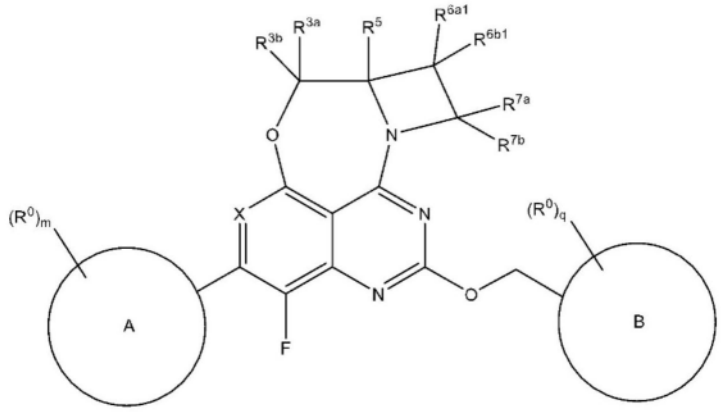
4.如权利要求3所述的化合物,其中环A为  、 、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

5.如权利要求4所述的化合物,其中环B为  、  、  、  、  、  或  ,

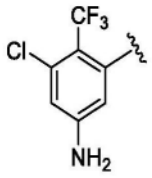
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基;取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

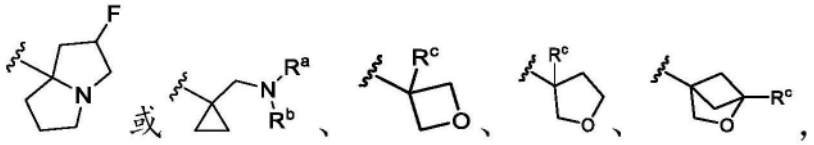
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

6.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(II)的化合物:



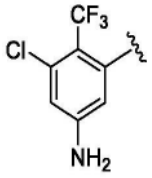
(II)。

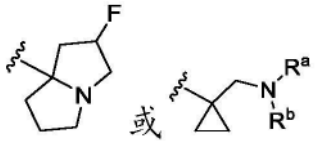
7.如权利要求6所述的化合物，其中X为N；环A为  环B为



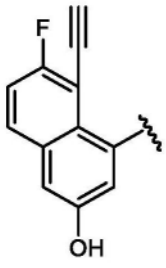
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

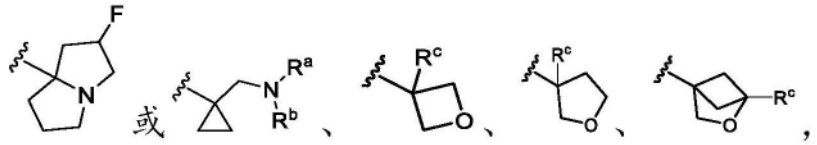
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基，并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

8.如权利要求6所述的化合物，其中X为N；环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基；并且R^{6a1}和R^{6b1}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的杂环基。

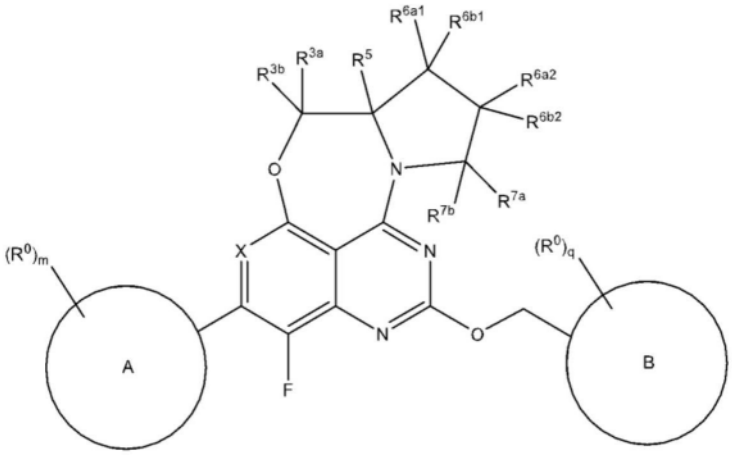
9.如权利要求6所述的化合物，其中X为N；环A为  环B为



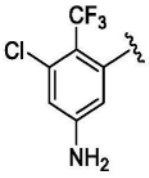
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

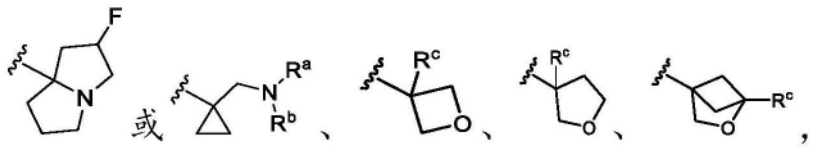
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基,并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

10.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(III)的化合物:



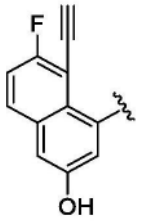
(III)。

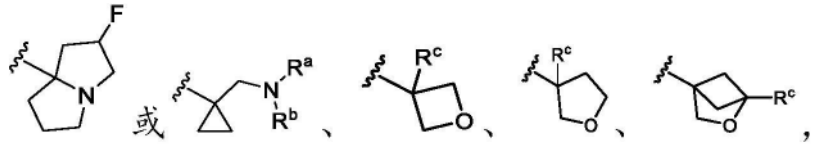
11.如权利要求10所述的化合物,其中X为N;环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

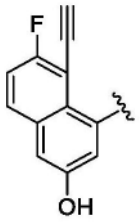
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

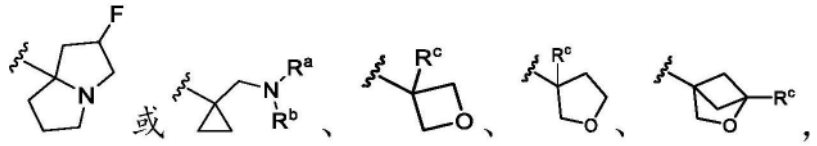
12.如权利要求10所述的化合物,其中X为N;环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

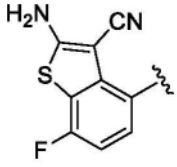
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基；或者任选地，R^{3a}和R^5与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{6a1}和R^5与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{6a1}和R^{6a2}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基；或者R^{6a2}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基。

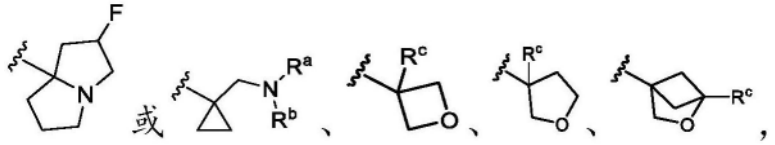
13.如权利要求10所述的化合物，其中X为C-H；环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

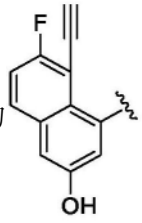
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

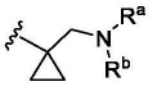
14.如权利要求10所述的化合物，其中X为C-H；环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

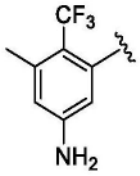
15.如权利要求10所述的化合物,其中X为C-F;环A为 

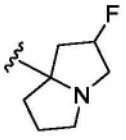
环B为 

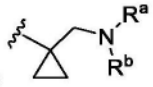
;

其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

16.如权利要求10所述的化合物,其中X为C-Cl;环A为 

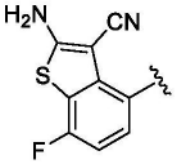
并且环B为 

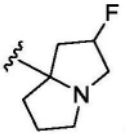
或 

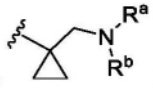
,

其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

17.如权利要求10所述的化合物,其中X为C-Cl;环A为 

并且环B为 

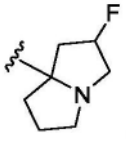
或 

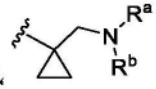
,

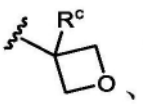
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

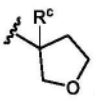
R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

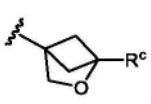
18.如权利要求10所述的化合物,其中X为C-CF_3;环A为 

环B为 

或 

、 

、 

、 

,

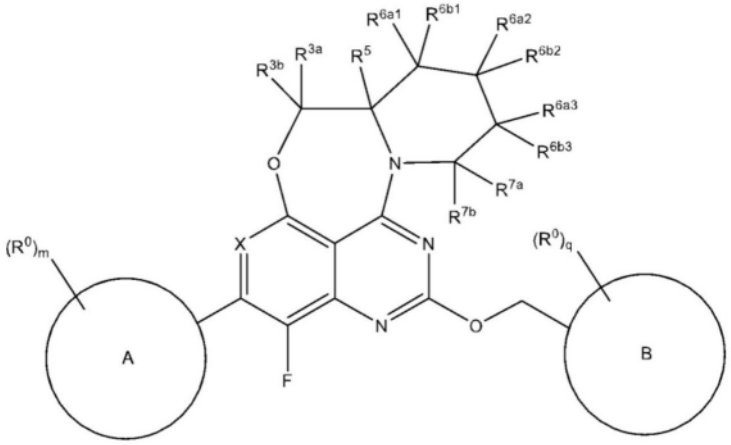
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；

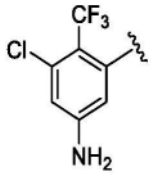
并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

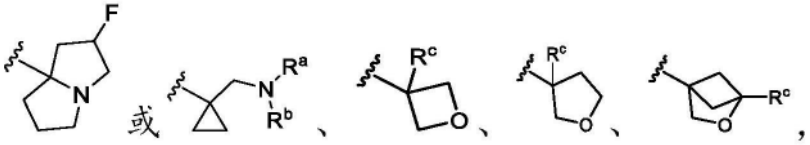
19.如权利要求5所述的化合物，其中所述化合物是具有式(IV)的化合物：



(IV)。

20.如权利要求19所述的化合物，其中X为N；环A为 

；环B为

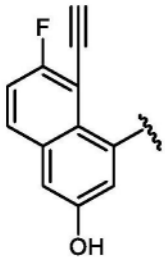


，

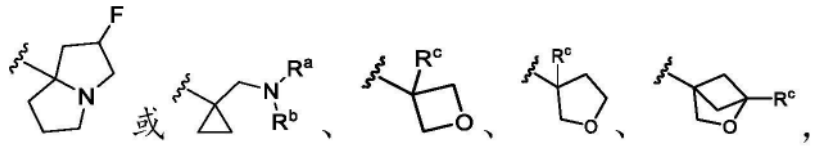
其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、羟甲基或甲基。

21.如权利要求19所述的化合物，其中X为N；环A为 

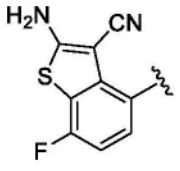
；环B为

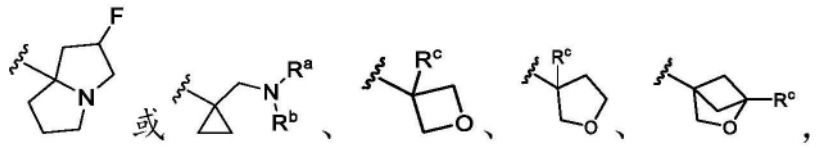


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

22.如权利要求19所述的化合物,X为C-Cl;环A为  环B为

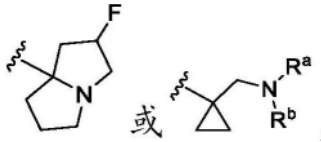


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

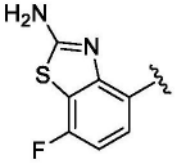
R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

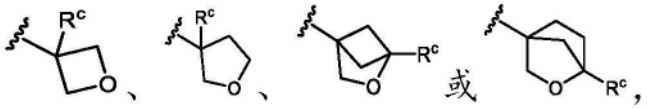
23.如权利要求19所述的化合物,X为C-Cl;环A为  环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

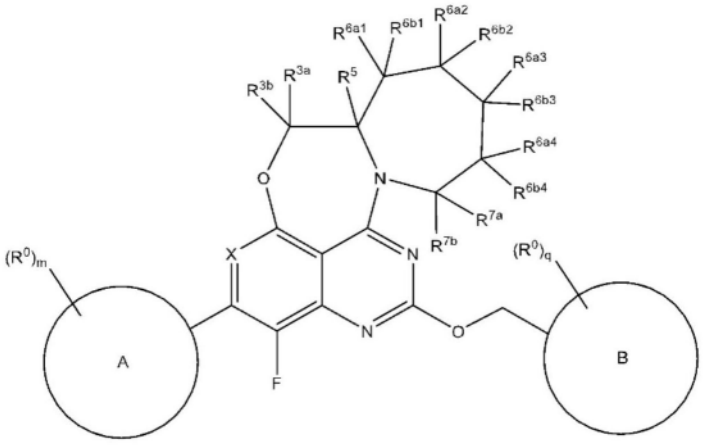
24.如权利要求19所述的化合物,其中X为C-Cl;环A为  并且环B为



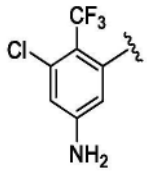
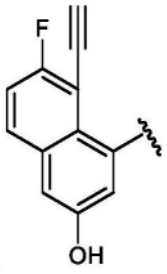
其中R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

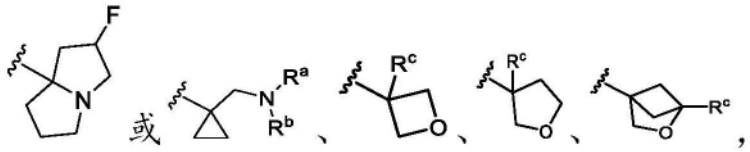
R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

25.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(V)的化合物:



(V)。

26.如权利要求25所述的化合物,其中X为N;环A为  环B为  ;

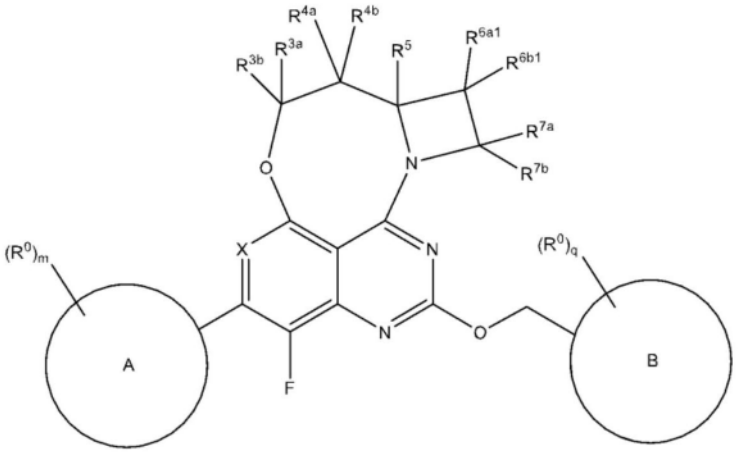


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

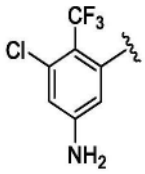
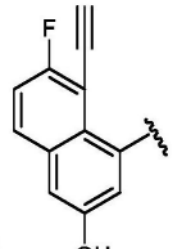
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

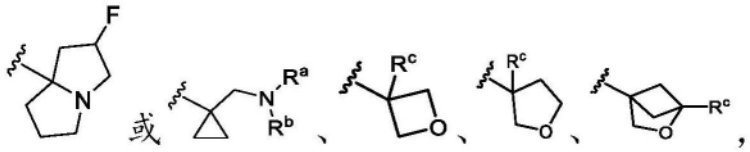
R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

27.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(VI)的化合物:



(VI)。

28.如权利要求27所述的化合物,其中X为N;环A为  环B为  ;

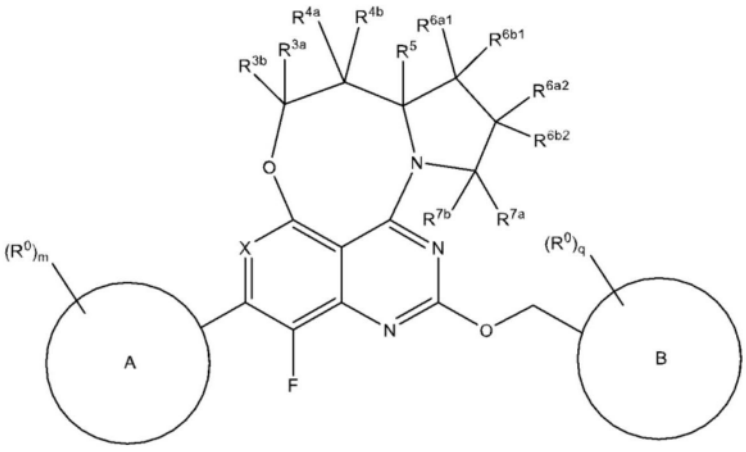


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

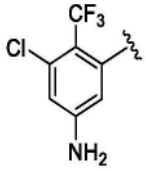
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

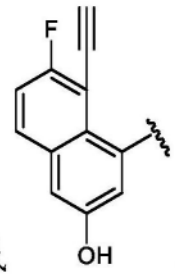
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

29.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(VII)的化合物:



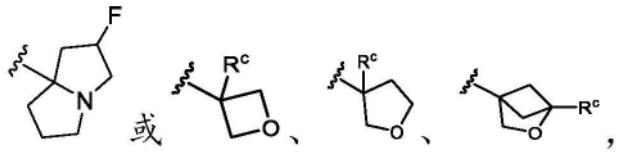
(VII)。

30.如权利要求29所述的化合物,其中X为N;环A为 



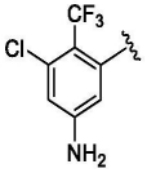
环B为

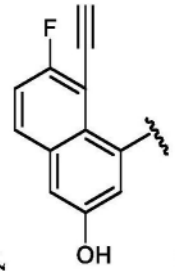
或 ;



其中R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

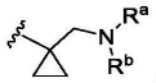
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

31.如权利要求29所述的化合物,其中X为N;环A为 



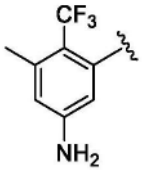
环B为

或 ;

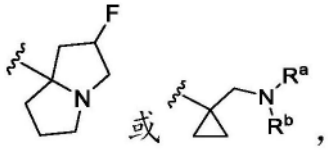


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基;取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

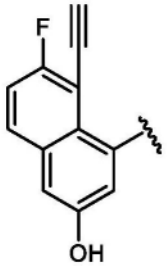
32.如权利要求29所述的化合物,其中X为N;环A为 

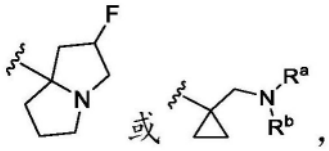
环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

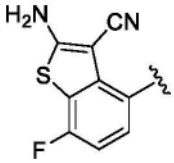
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

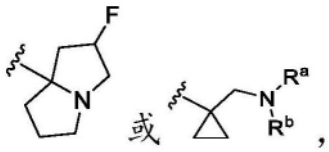
33.如权利要求29所述的化合物，其中X为C-H；环A为  ；环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

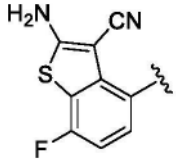
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

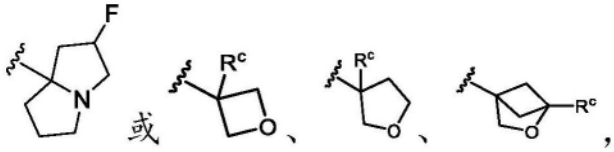
34.如权利要求29所述的化合物，其中X为C-H；环A为  ；环B为



其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

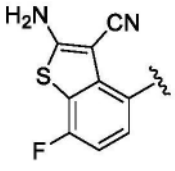
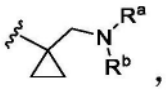
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

35.如权利要求29所述的化合物，其中X为C-Cl；环A为  ；环B为



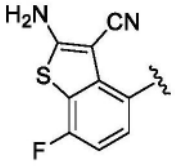
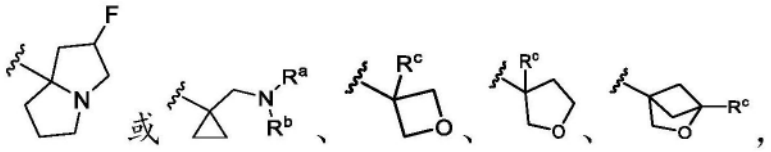
其中R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

36.如权利要求29所述的化合物,其中X为C-Cl;环A为  环B为  ;

其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

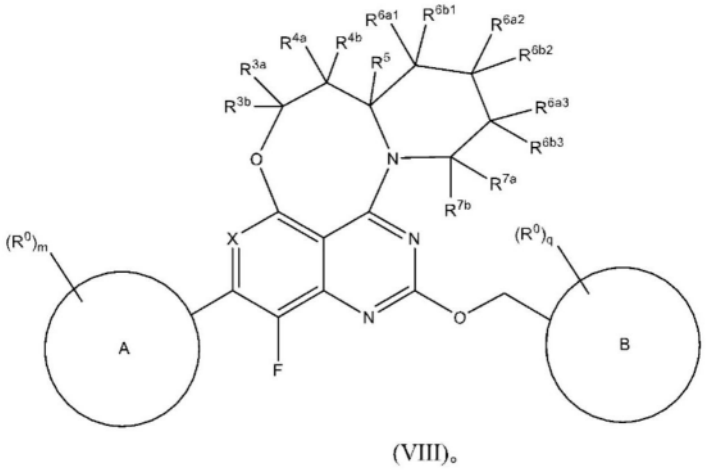
37.如权利要求29所述的化合物,其中X为C-CF_3;环A为  环B为  ;

其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

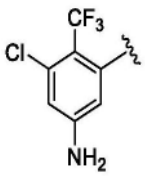
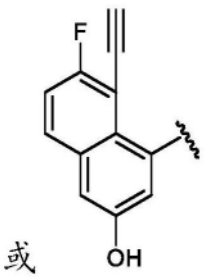
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

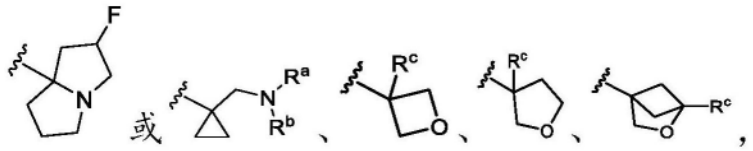
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

38.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(VIII)的化合物:



(VIII)。

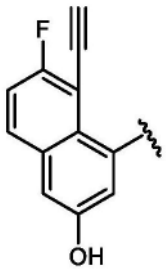
39.如权利要求38所述的化合物,其中X为N;环A为  环B为  或 ;

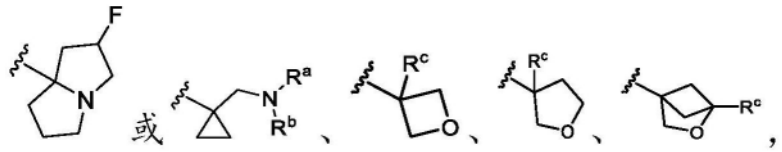


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

40.如权利要求38所述的化合物,其中X为C-H;环A为  环B为

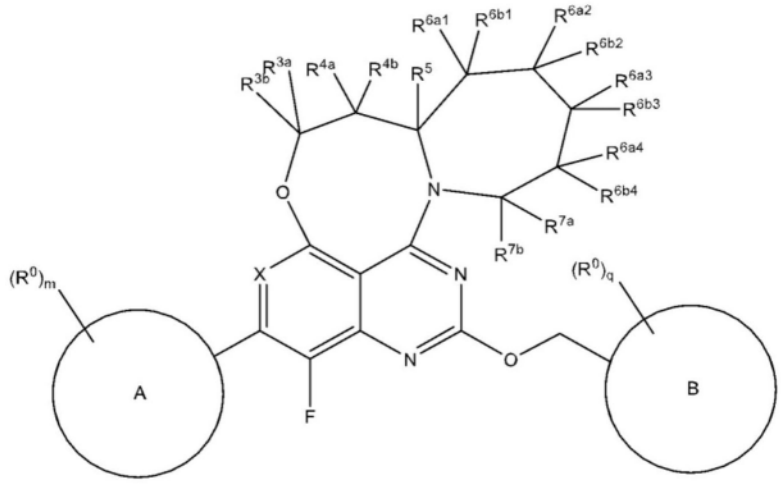


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

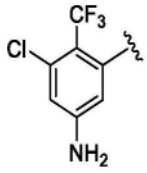
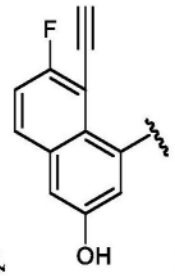
R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

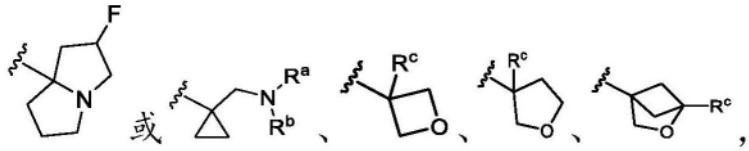
41.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(IX)的化合物:



(IX)。

42.如权利要求41所述的化合物,其中X为N;环A为   环B为

或 ;

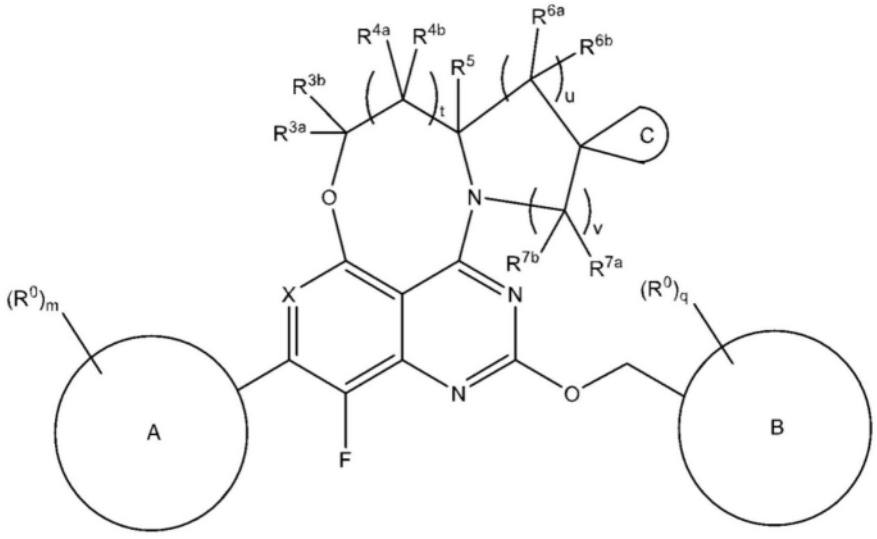


其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

43.如权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是具有式(Ia)的化合物:



(Ia),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体、同位素体或前药,

其中:

环C为未取代或取代的C_{3-6}环烷基、或未取代或取代的3元至6元杂环基;

u和v中的每一者独立地为整数;并且

u和v之和为1、2、3或4。

44.如权利要求1至43中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表1至表3。

45.一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的如权利要求1至44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药,以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

46.一种用于抑制细胞中的KRAS突变体蛋白的活性或KRAS扩增的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药接触,任选地其中所述KRAS突变体蛋白是KRAS G12D和/或G12V突变体蛋白。

47.一种用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药,任选地其中所述癌症由KRAS突变、优选地KRAS G12D和/或G12V突变介导。

杂环化合物、其组合物及其治疗方法

技术领域

[0001] 本文提供了可用于治疗癌症的杂环化合物、包含该化合物的药物组合物、以及使用该化合物治疗能够通过抑制KRAS活性来治疗或预防的癌症或病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的该化合物。

背景技术

[0002] Ras是通过其C-末端膜靶向区域与细胞膜相关联的蛋白质家族,并且众所周知作为细胞内信号网络中的分子开关(Cox AD,Der CJ.Ras history:The saga continues.Small GTPases.2010;1(1):2-27)。Ras蛋白与GTP或GDP结合,并在“开”和“关”状态之间切换。当Ras蛋白与GDP结合时,它处于关闭(或非活性)状态。并且当Ras被某些生长促进刺激物如生长因子开启时,Ras蛋白将被诱导将其结合的GDP交换为GTP,并变为开启(或活性)状态(Malumbres M,Barbacid M.RAS oncogenes:the first 30years.Nat Rev Cancer.2003;3(6):459-465)。通过切换到活化状态,Ras蛋白可与不同的下游蛋白相互作用,并激活相关的信号通路(Berndt N,Hamilton AD,Sebti SM.Targeting protein prenylation for cancer therapy.Nat Rev Cancer.2011;11(11):775-791)。Ras超家族含有不同的亚家族,包括Ras、Ral、Rap、Rheb、Rad、Rit和Miro(Wennerberg K,Rossman KL,Der CJ.The Ras superfamily at a glance.J Cell Sci.2005;118(Pt 5):843-846)。HRas、NRas和KRas是Ras家族中研究得最多的蛋白质,因为这些蛋白质是人类癌症中最常见的致癌基因(O'Bryan JP.Pharmacological targeting of RAS:Recent success with direct inhibitors.Pharmacol Res.2019;139:503-511)。

[0003] KRas是人类癌症中最常见的突变基因之一。基于来自体细胞突变目录(COSMIC)数据库的数据,在约20%的人类癌症中可发现KRas突变,包括胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、皮肤癌等(O'Bryan JP.Pharmacological targeting of RAS:Recent success with direct inhibitors.Pharmacol Res.2019;139:503-511)。通过阻断KRas的GTP酶活化蛋白(GAP)刺激的GTP水解活性,在位置G12和G13发现了最常见的KRas突变(Wang W,Fang G,Rudolph J.Ras inhibition via direct Ras binding--is there a path forward?.Bioorg Med Chem Lett.2012;22(18):5766-5776)。这导致KRas蛋白的过度激活,并最终导致不受控制的细胞增殖和癌症。

[0004] 在不同的癌症中,胰腺癌被认为是最具KRas依赖性的癌症类型。在94.1%的胰腺导管腺癌(PDAC)中发现了KRas突变。KRas的G12D(41%)和G12V(34%)突变是所有KRas突变的PDAC中最主要的两种突变(Waters AM,Der CJ.KRAS:The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer.Cold Spring Harb Perspect Med.2018;8(9):a031435)。通过小鼠模型生成的体内数据证明,胰腺癌的进展和维持高度依赖于KRas下游信号的组成性激活(Siveke JT,Schmid RM.Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer--it's Kras and Tp53 after all.Cancer Cell.2005;7(5):405-407)。这表明突变的KRas蛋白是胰腺癌以及具有KRas突变的其他癌症的极具吸引

力的药物靶标。由于WT KRas蛋白也在正常组织的功能中起关键作用,并且WT KRas功能被证明是成人造血所必需的(Malumbres M,Barbacid M.RAS oncogenes:the first 30years.Nat Rev Cancer.2003;3(6):459-465)。寻找一种能够选择性地抑制癌细胞中的突变Kras蛋白并在正常细胞中保留其WT伴侣的潜在药物分子是非常值得的。

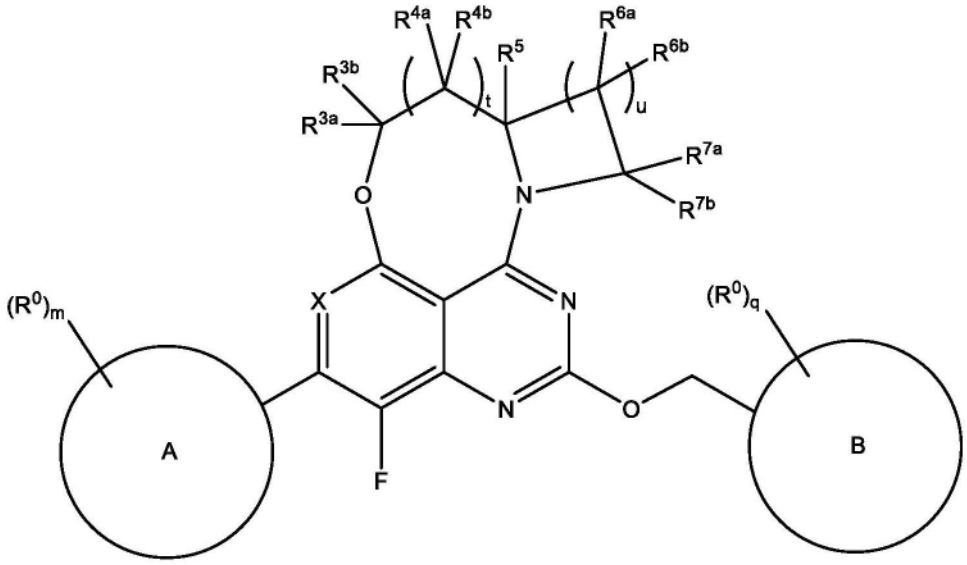
[0005] 因此,KRas G12D和G12V突变是癌症和具有该突变的其他癌症的极具吸引力的靶标。因此,能够选择性地与Kras G12D或G12V结合并抑制其功能的小分子治疗剂将是非常有用的。

[0006] 本申请的该部分中对任何参考文献的引用或标识不应解释为承认所述参考文献是本申请的先有技术。

发明内容

[0007] 本文提供了具有下式(I)的化合物:

[0008]



(I)

[0009] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体、同位素体和前药,其中取代基如本文所定义。

[0010] 在一个实施方案中,该化合物选自表1至表3。

[0011] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于抑制细胞中的KRAS突变体蛋白的活性或KRAS扩增的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药接触,任选地其中KRAS突变体蛋白是KRAS G12D和/或G12V突变体蛋白。

[0012] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药,任选地其中癌症由KRAS突变、优选地KRAS G12D和/或G12V突变介导。

具体实施方式

[0013] 定义

[0014] 如本文所用,“KRAS基因”是指选自由以下组成的组的基因:DIRAS1;DIRAS2;DIRAS3;ERAS;GEM;HRAS;KRAS;MRAS;NKIRAS1;NKIRAS2;NRAS;RALA;RALB;RAP1A;RAP1B;RAP2A;RAP2B;RAP2C;RASD1;RASD2;RASL10A;RASL10B;RASL11A;RASL11B;RASL12;REM1;REM2;RERG;RERGL;RRAD;RRAS;RRAS2,以及它们的突变体。

[0015] 如本文所用,“KRAS蛋白”是指由KRAS基因表达的蛋白或其同种型(Scolnick EM,Papageoege AG,Shih TY(1979),“Guanine nucleotide-binding activity for src protein of rat-derived murine sarcoma viruses,”Proc Natl Acad Sci USA.76(5):5355-5559;Kranenburg O(November 2005)“The KRAS oncogene:past,present,and future,”Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Reviews on Cancer,1756(2):81-2)。

[0016] 如本文所用,“G12D突变”是指位于KRAS蛋白的G结构域中的第12个氨基酸残基从甘氨酸突变为天冬氨酸。

[0017] 如本文所用,“KRAS G12D”或“G12D”是指具有G12D突变的KRAS蛋白。

[0018] 如本文所用,“G12V突变”是指位于KRAS蛋白的G结构域中的第12个氨基酸残基从甘氨酸突变为缬氨酸。

[0019] 如本文所用,“KRAS G12V”或“G12V”是指具有G12V突变的KRAS蛋白。

[0020] 如本文所用,“KRAS扩增”或“KRAS基因扩增”是指增加一些癌细胞中KRAS基因的拷贝数的遗传改变。这可导致KRAS蛋白的更高表达和活性,其涉及细胞生长和存活。KRAS扩增存在于一些类型的癌症中,诸如肺癌、乳腺癌、食道癌、卵巢癌和睾丸癌。

[0021] 如本文以及说明书和所附权利要求书中所用,除非上下文另有明确说明,否则不定冠词“一(a)”和“一(an)”以及定冠词“所述(the)”包括复数和单数指示物。

[0022] 如本文所用,并且除非另外指明,否则术语“约”和“大约”在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,意指本领域普通技术人员认为可提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的药理学作用的剂量、量或重量百分比。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”在本文中使用时,涵盖在指定剂量、量或重量百分比的30%内、20%内、15%内、10%内或5%内的剂量、量或重量百分比。

[0023] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在与为表征特定固体形式而提供的数值或值范围连用时,例如特定温度或温度范围,诸如描述熔融、脱水、脱溶剂或玻璃化转变温度;质量变化,诸如随温度或湿度而变的质量变化;溶剂或水含量,以例如质量或百分比表示;或峰位置,诸如在通过例如IR或拉曼光谱(Raman spectroscopy)或XRPD的分析中;指示所述值或值范围可能偏离到本领域普通技术人员认为合理的程度,同时仍描述所述固体形式。用于表征晶体形式和非晶态固体的技术包括但不限于热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法、振动光谱法(例如红外(IR)和拉曼光谱法)、固态和溶液核磁共振(NMR)光谱法、光学显微术、热台光学显微术、扫描电子显微术(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度研究和溶解研究。在某些实施方案中,术语“约”和“大约”在这种情形中使用时,指示数值或值范围可以在所叙述的值或值范围的30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%以内变化。举例来说,在一些实施方案中,XRPD峰位置的值

可能变化高达±0.2°2θ(或±0.2度2θ),同时仍描述特定的XRPD峰。

[0024] “烷基”基团是饱和、部分饱和或不饱和的直链或支链非环状烃,其具有1至10个碳原子,通常1至8个碳,或在一些实施方案中1至6个、1至4个、或2至6个碳原子。代表性的烷基基团包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基基团的示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、-C≡CH、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡C(CH_3)和-CH_2C≡C(CH_7CH_3)等。烷基可为取代的或未取代的。当本文所述的烷基基团被称为“取代的”时,它们可被任何一个或多个取代基取代,如存在于本文所公开的示例性化合物和实施方案中的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷氨基;羧基;硝基;氰基;硫羟基;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰氨基;膦酸基;膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸乙酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸根;异硫氰酸根;氰酸根;硫氰酸根;B(OH)$_2$或O(烷基)氨基羰基。

[0025] “烯基”基团是具有2至10个碳原子、典型地2至8个碳原子并且包括至少一个碳-碳双键的直链或支链非环状烃。代表性的直链和支链(C_2C_8)烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、2戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、3辛烯基等。烯基的双键可为非共轭的,或与另一不饱和基团共轭的。烯基可为未取代的或取代的。

[0026] “炔基”基团是指含有至少两个碳原子和一个或多个碳-碳三键的一价烃基部分。炔基任选地被取代,并且可为直链的、支链的或环状的。炔基包括但不限于具有2-20个碳原子(即,C_{2-20}炔基)、2-12个碳原子(即,C_{2-12}炔基)、2-8个碳原子(即,C_{2-8}炔基)、2-6个碳原子(即,C_{2-6}炔基)和2-4个碳原子(即,C_{2-4}炔基)的那些基团。炔基部分的示例包括但不限于乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0027] “环烷基”基团是具有单环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的环状烷基基团,其可任选地被1至3个烷基基团取代。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数量在3至5、3至6或3至7的范围内。包含多于一个环的环烷基可以是稠合的、螺环的或桥连的,或它们的组合。此类环烷基基团包括例如单环结构诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等,或者多环或桥环结构诸如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和环烷基基团的示例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基基团可为取代或未取代的。此类取代的环烷基基团包括例如环己醇等。

[0028] “桥连”双环系统包括共享三个、四个或五个相邻环原子的两个环。如本文所用,术语“桥”是指连接分子的两个不同部分的原子或原子链。通过桥连接的两个原子(通常但不总是两个叔碳原子)被称为“桥头”。除桥之外,两个桥头通过至少两个单独的原子或原子链连接。桥连双环系统的示例包括金刚烷基、降冰片烷基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.2..3]壬基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]

辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和2。示例包括但不限于6-二氧杂-三环[3.3.1.03,7]壬基。在一个实施方案中,桥是未取代或取代的-$(CH_2)_n$-,其中n为1、2、3、4或5。在一个实施方案中,桥为-CH_2-。在一个实施方案中,桥为-$(CH_2)_2$-。在一个实施方案中,桥为-$(CH_2)_3$-。在一个实施方案中,桥为-CH_2-O-CH_2-。“螺”双环系统在两个环之间共享单个环原子(通常为季碳原子)。

[0029] “芳基”基团是具有单个环(例如,苯基)或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳族碳环基团。在一些实施方案中,芳基含有6-14个碳,并且在其他实施方案中,芳基的环部分含有6至12个或甚至6至10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可为取代的或未取代的。短语“芳基基团”还包括含有稠环的基团,诸如稠合的芳族-脂族环系(例如,茚满基、四氢萘基等)。

[0030] “杂环基”是芳族(也称为杂芳基)或非芳族环烷基,其中一至四个环碳原子独立地被来自由O、S和N组成的组的杂原子取代。在一些实施方案中,杂环基基团包括3至10个环成员,而其他此类基团具有3至5个、3至6个或3至8个环成员。杂环基还可在任何环原子处(即,在杂环的任何碳原子或杂原子处)键合到其他基团。杂环基基团可为取代的或未取代的。杂环基基团可包括多个稠环,包括但不限于双环、三环和四环,以及桥环或螺环系统。杂环基基团包括不饱和、部分饱和和饱和的环系统,诸如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮或咪唑烷-2,4-二酮基)。短语杂环基包括稠环种类,包括包含稠合的芳族和非芳族基团的那些,诸如1-氨基四氢化萘和2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。该短语还包括含有杂原子的桥连多环系统,诸如但不限于奎宁环基。杂环基基团的代表性示例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己基、二氧基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二噻烯基、二氢二硫基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、3-氧代-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷、2-氧代-1-氧杂-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷、高哌嗪基、喹啉基、吲哚基(例如,吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、吲哚啉基、异吲哚基、异吲哚啉基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、吲哚嗪基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-壬基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻嗪基、苯并噁硫嗪基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(即苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧戊环基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如,偶氮苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、喹嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪

基、萘啶基、蝶啶基、噻吩基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二噁嗪基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮和四氢喹啉基基团。代表性非芳族杂环基基团不包括含有稠合芳族基团的稠环种类。非芳族杂环基基团的示例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性的取代的杂环基基团可被单取代或取代多于一次,诸如但不限于吡啶基或吗啉基,其被2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代,或被各种取代基(诸如下文所列的那些)二取代。

[0031] “杂芳基”基团是杂芳族环系统中具有一至四个杂原子作为环原子的芳基环系统,其中其余原子是碳原子。在一些实施方案中,杂芳基基团在基团的环部分中含有3至6个环原子,并且在其他实施方案中含有6至9个或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,杂芳基环系统是单环或双环。非限制性示例包括但不限于以下基团:诸如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫萘基、噻吟基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹噁啉基和喹唑啉基。

[0032] 如本文所用,“螺环”是指两个或更多个环,其中相邻的环通过单个原子相连。螺环内的各个环可以是相同的或不同的。螺环中的各个环可以是取代的或未取代的,并且可具有与一组螺环内的其他各个环不同的取代基。

[0033] “环烷基烷基”基团是下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上文所定义。经取代的环烷基烷基可在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基两个部分处被取代。代表性环烷基烷基包括但不限于甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环戊基、丙基环己基等。

[0034] “芳烷基”基团是下式的基团:-烷基-芳基,其中烷基和芳基如上文所定义。经取代的芳烷基可在基团的烷基、芳基或烷基和芳基两个部分处被取代。代表性芳烷基包括但不限于苯甲基和苯乙基以及稠合(环烷基芳基)烷基,诸如4-乙基-茚满基。

[0035] “杂环基烷基”基团是下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基定义于上文。经取代的杂环基烷基可以在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基两个部分处被取代。代表性杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0036] “卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0037] “羟烷基”基团是被一个或多个羟基取代的如上文所描述的烷基。

[0038] “烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxyl)”基团是-O-(烷基),其中烷基如上所定义。

[0039] “烷氧基烷基”基团是-(烷基)-O-(烷基),其中烷基定义于上文。

[0040] “氨基”基团是下式的基团:$-NH_2$。

[0041] “烷基氨基”基团是下式的基团:-NH-烷基或$-N(烷基)_2$,其中每个烷基独立地如上文所定义。

[0042] “羧基”基团是下式的基团:-C(O)OH。

[0043] “氨基羰基”基团是下式的基团:$-C(O)N(R^{\#})_2$、$-C(O)NH(R^{\#})$或$-C(O)NH_2$,其中每个$R^{\#}$独立地是如本文所定义的经取代或未经取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基。

[0044] “酰基氨基”基团是下式的基团:$-NHC(O)(R^{\#})$或$-N(烷基)C(O)(R^{\#})$,其中每个烷基和$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0045] “磺酰基氨基”基团是下式的基团:$-NHSO_2(R^{\#})$或$-N(烷基)SO_2(R^{\#})$,其中每个烷基和$R^{\#}$如上文所定义。

[0046] “脲”基团是下式的基团:$-N(烷基)C(O)N(R^{\#})_2$、$-N(烷基)C(O)NH(R^{\#})$、$-N(烷基)C(O)NH_2$、$-NHC(O)N(R^{\#})_2$、$-NHC(O)NH(R^{\#})$或$-NH(CO)NHR^{\#}$,其中每个烷基和$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0047] 当本文所述的基团(烷基除外)被称为“取代的”时,它们可被任何适当的一个或多个取代基取代。取代基的例示性示例是在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸根合;膦;硫羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(=O);$B(OH)_2$、O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或者杂环基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或者稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷氧基;杂环氧基;和杂环基烷氧基。

[0048] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。式(I)化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于本领域熟知的那些,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing,Easton PA(1995)。

[0049] 除非另有说明,否则本文中使用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”意指化合物的一种立体异构体基本上不含所述化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构纯化合物将基本上不含所述化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物基本上不含所述化合物的其他非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其他立体

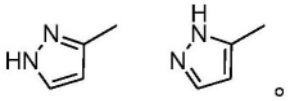
异构体、大于约90重量％的化合物的一种立体异构体和小于约10重量％的化合物的其他立体异构体、大于约95重量％的化合物的一种立体异构体和小于约5重量％的化合物的其他立体异构体、或大于约97重量％的化合物的一种立体异构体和小于约3重量％的化合物的其他立体异构体。化合物可具有手性中心,并且可以外消旋体、个别对映体或非对映体以及它们的混合物形式出现。所有此类异构形式都包括在本文所公开的实施方案中,包括它们的混合物。

[0050] 此类化合物的立体异构纯形式的使用以及这些形式的混合物的使用涵盖在本文所公开的实施方案中。例如,包含等量或不等量的特定化合物的对映异构体的混合物可用于本文公开的方法和组合物。这些异构体可被不对称合成或使用诸如手性柱或手性拆分剂等标准技术进行拆分。参见,例如,Jacques,J.,等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley-Interscience,New York,1981);Wilen,S.H.,等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972)。

[0051] 还应注意,化合物可包括E和Z异构体,或其混合物,以及顺式和反式异构体,或其混合物。在某些实施方案中,化合物分离为E或Z异构体。在其他实施方案中,化合物是E和Z异构体的混合物。

[0052] 如本文所用并且除非另外指明,否则"阻转异构体"是指由围绕单键轴的受阻旋转产生的立体异构体,其中旋转势垒足够高,以允许分离各个旋转异构体

[0053] "互变异构体"是指化合物彼此处于平衡状态的异构形式。异构形式的浓度将取决于化合物所处的环境,并且可能取决于例如化合物是固体还是处于有机溶液或水溶液中而有所不同。举例来说,在水溶液中,吡唑可能表现出以下异构形式,这些异构形式被称为彼此的互变异构体:

[0054]  。

[0055] 如本领域技术人员容易理解的那样,多种官能团和其他结构可表现出互变异构,并且式(I)的化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0056] 还应注意的是,化合物的一个或多个原子处可能含有非自然比例的原子同位素。举例来说,化合物可用诸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素进行放射性标记,或可以用诸如氘(^{2}H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)进行同位素富集。如本文所用,"同位素体"是同位素富集的化合物。术语"同位素富集"是指原子具有除那个原子的天然同位素组成以外的同位素组成。"同位素富集"也可以指含有至少一种原子的化合物,所述原子具有除那个原子的天然同位素组成以外的同位素组成。术语"同位素组成"是指给定原子所存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂(例如癌症和炎症治疗剂)、研究试剂(例如结合测定试剂)和诊断剂(例如体内成像剂)。如本文所述的化合物的所有同位素变化(无论是否具有放射性)都意图涵盖于本文所提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供了化合物的同位素体,例如,同位素体是氘、碳-13或氮-15富集的化合物。

[0057] 如本文所用,"治疗"是指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或与病症、疾病或疾

患相关联的一种或多种症状,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化,或缓解或根除病症、疾病或疾患本身的病因。在一些实施方案中,“治疗”意指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化。在另一个实施方案中,“治疗”意指完全或部分缓解病症、疾病或疾患,或与病症相关联的症状,其中该病症能够通过抑制KRAS、优选地G12D和/或G12V来治疗或预防。

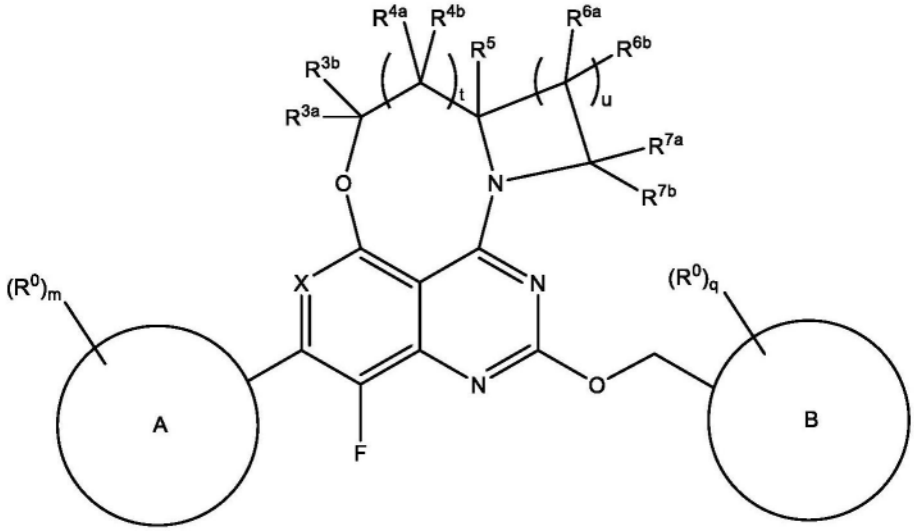
[0058] 如本文所用,“预防”意指完全或部分延迟和/或阻碍病症、疾病或疾患的发作、复发或扩散的方法;阻止受试者患上病症、疾病或疾患的方法;或降低受试者患上病症、疾病或疾患的风险的方法。在一个实施方案中,该病症是能够通过抑制KRAS、优选地G12D和/或G12V来治疗或预防的病症。

[0059] 与化合物相关的术语“有效量”是指能够治疗或预防本文所公开的病症、疾病或疾患或其症状的量。

[0060] 术语“受试者”包括动物,包括但不限于诸如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠的动物,在一个实施方案中是哺乳动物,在另一个实施方案中是人类。

[0061] 化合物

[0062] 方面1:本文提供了具有下式(I)的化合物:

[0063] 

(I)

[0064] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体、同位素体和前药,

[0065] 其中:

[0066] 环A为未取代或取代的芳基、或未取代或取代的杂芳基;

[0067] 环B为未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;

[0068] X为N或C-R^8;

[0069] 每个R^0独立地为H、卤素、氨基、-CN、-OH、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烯基、未取代或取代的C_{1-4}炔基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的3元至5元杂环基、未取代或取代的C_{1-4}烷基氨基、羧基、硝基、硫醇或硫

醚;或者一对或多对R^0基团与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、未取代或取代的杂环基、未取代或取代的芳基、或未取代或取代的杂芳基;

[0070] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、未取代或取代的氨基、-CN、-OH、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的3元至5元杂环基、未取代或取代的C_{1-4}烷基氨基、羧基、硝基、硫醇或硫醚;任选地,R^{3a}和R^{3b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{4a}和R^{4b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{6a}和R^{6b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{7a}和R^{7b}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者任选地,R^{3a}和R^{4a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{4a}和R^5与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^5和R^{6a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{6a}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;

[0071] R^8为H、卤素、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烯基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{1-4}卤化烷基、未取代或取代的C_{3-5}卤化环烷基、未取代或取代的C_{1-4}卤化烷氧基、CN、OH或氨基;

[0072] t为0或1;

[0073] u为1、2、3或4;并且

[0074] m和q中的每一者独立地为介于0和分别在环A和B上允许的取代基基团的最大数目之间的整数;并且

[0075] 当u为2、3或4时,每个R^{6a}彼此独立;并且每个R^{6b}彼此独立。

[0076] 在一些实施方案中,m为介于0和5之间的整数。在一些实施方案中,m为介于1和4之间的整数。在一些实施方案中,m为介于2和3之间的整数。在一些实施方案中,m为2或3的整数。在一些实施方案中,q为介于0和5之间的整数。在一些实施方案中,q为介于1和4之间的整数。在一些实施方案中,q为介于1和3之间的整数。在一些实施方案中,q为1或2的整数。

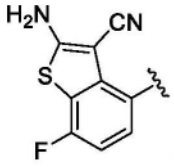
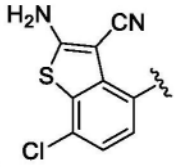
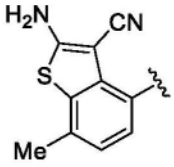
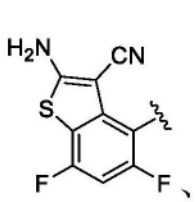
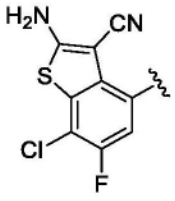
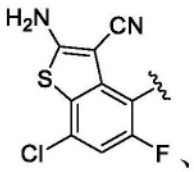
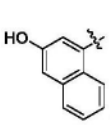
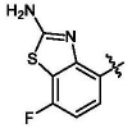
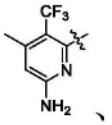
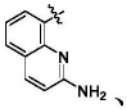
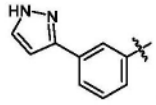
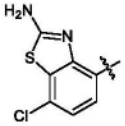
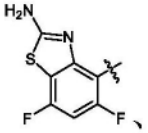
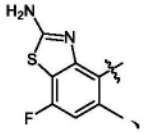
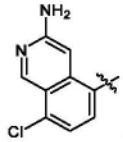
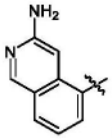
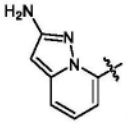
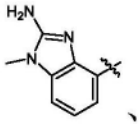
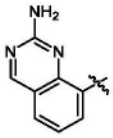
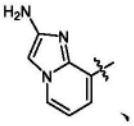
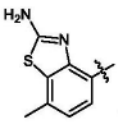
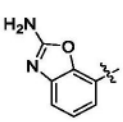
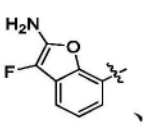
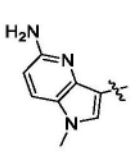
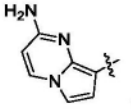
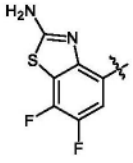
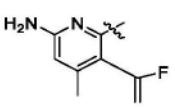
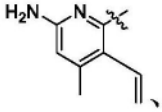
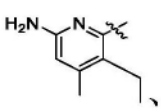
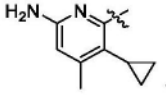
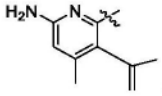
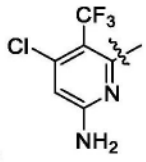
[0077] 在一个实施方案中,当u为2、3或4时,R^{6a}和R^{6b}基团中的两者可形成环或螺环。

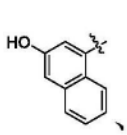
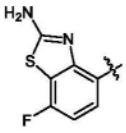
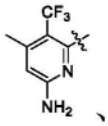
[0078] 方面2:

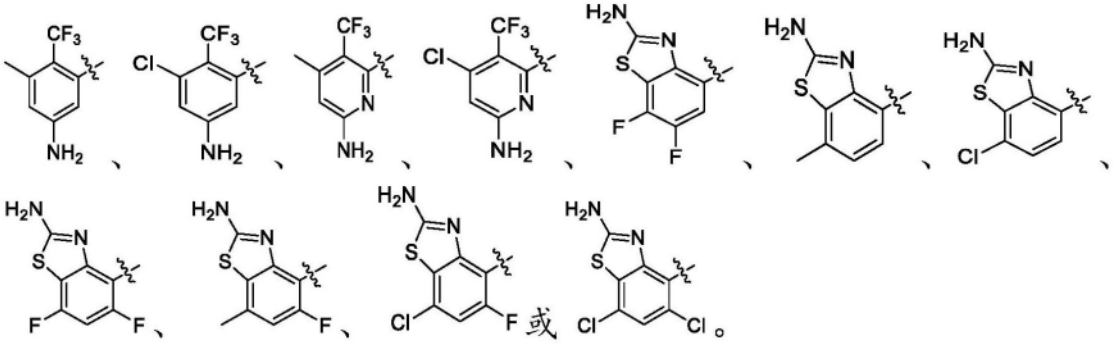
[0079] 在一个实施方案中,环A为任选地被一个或多个取代基取代的芳基基团(例如,苯基或萘基)。在一个实施方案中,取代基为F、Cl、Br、氨基、-CN、OH、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_2CH_3$、$-CF_2CF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、乙烯基(-CH=CH)、亚丙基(例如,$-C(CH_3)=CH$)、-CF=CH、芳基、杂芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、亚丙基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基。在一个实施方案中,取代基为F、Cl、Br、氨基、-CN、OH、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_2CH_3$、$-CF_2CF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、乙烯基(-CH=CH)、亚丙基(诸如$-C(CH_3)=CH$)、-CF=CH、芳基、杂芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、甲基环丙基、氟环丙基、二氟环丙基、氟甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、亚丙基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯

基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基。

[0080] 在一个实施方案中,环A为任选地被一个或多个取代基取代的5元至7元单环杂芳基或8元至12元双环杂芳基基团。在一些优选的实施方案中,环A为吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑并吡啶基、苯并咪唑基、喹唑啉基或喹唑啉基。在一个实施方案中,取代基为F、Cl、Br、C(CH$_3$)=CH或-CH=CH、-CF=CH、-CN、OH、-NH$_2$、-CF$_3$、-CHF$_2$、-CH$_2$F、-CF$_2$CH$_3$、-CF$_2$CF$_3$、-OCHF$_2$、-OCF$_3$、芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基。在一个实施方案中,取代基为F、Cl、Br、C(CH$_3$)=CH或-CH=CH、-CF=CH、-CN、OH、NH$_2$、-CF$_3$、-CHF$_2$、-CH$_2$F、-CF$_2$CH$_3$、-CF$_2$CF$_3$、-OCHF$_2$、-OCF$_3$、芳基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、甲基环丙基、氟环丙基、二氟环丙基、氟甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基。在一些优选的实施方案中,环A为吡啶基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑并吡啶基、苯并咪唑基、喹唑啉基或喹唑啉基。

[0081] 在一个实施方案中,环A为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[0082] 在一个实施方案中，环A为  、  、  、

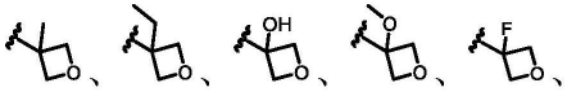


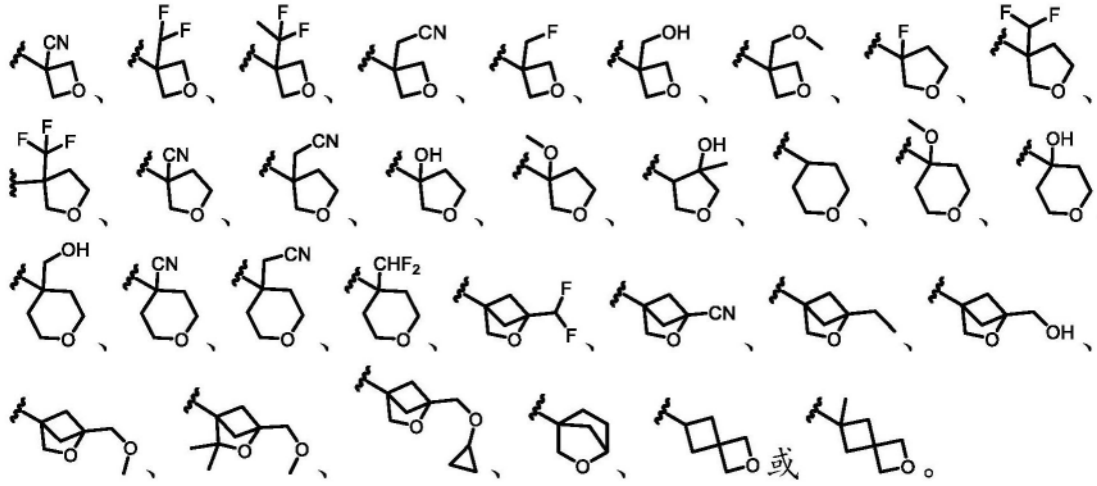
[0085] 方面3：

[0086] 在一个实施方案中，环B为未取代或取代的环烷基或未取代或取代的杂环基。在一个实施方案中，杂环基包含至少一个氧作为环成员。在一个实施方案中，杂环基包含至少一个氮作为环成员。

[0087] 在一个实施方案中，环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、包含一个或两个或三个氮原子作为环成员的3元至9元杂环。在一个实施方案中，环B为噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噁嗪基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯基、四氢吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、八氢吲哚嗪基、八氢喹嗪基、六氢-1H-吡咯嗪基、四氢异喹啉基或四氢吡啶基；并且环B任选地被取代。在一个实施方案中，环B为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氢-2H-吡喃基、氧杂双环[2.1.1]己基、氧杂双环[2.2.1]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧杂双环[3.2.1]辛基、氧杂双环[2.2.2]辛基、氧杂螺[3.5]壬基或氧杂螺[3.4]辛基；并且环B任选地被取代。在一个实施方案中，环B任选地被卤素、氰基、羟基、烷氧基或任选地被卤素、氰基、羟基、烷氧基、杂环基、环烷基或环烷氧基取代的烷基取代。

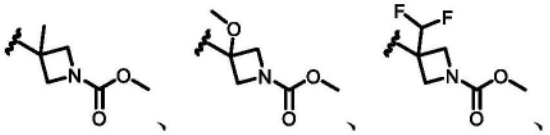
[0088] 在一个实施方案中，环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、包含一个或两个或三个氮原子作为环成员的3元至9元杂环、任选地被一个或多个取代基取代的噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噁嗪基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或四氢吡啶基。在一个实施方案中，取代基为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、-C_{2-8}烯基、-C_{2-8}炔基、C_{1-8}烷氧基-C_{1-8}烷基-、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、噁嗪基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或氧代基；或者两个取代基与它们所附接的碳原子一起形成3元至8元不饱和或饱和环，所述环包含0、1、2或3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

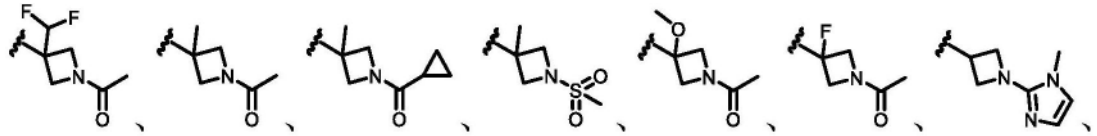
[0089] 在一个实施方案中，环B为 

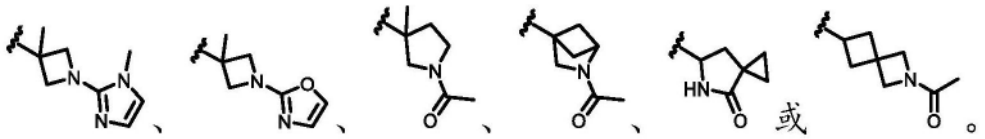


[0090] 在一个实施方案中,环B为氮杂环丁烷基、吡啶基、异噁唑基、噁唑基、二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-吡喃基、吡咯烷酮基、氮杂螺[3.3]庚基、氮杂双环[2.1.1]己基、吡咯烷基、1H-吡唑基;并且环B任选地被取代。

[0091] 在一个实施方案中,环B任选地被卤素、氰基、羟基、烷氧基或任选地被卤素、氰基、羟基或烷氧基取代的烷基取代。

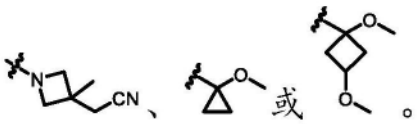
[0092] 在一个实施方案中,环B为 

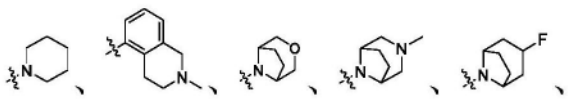


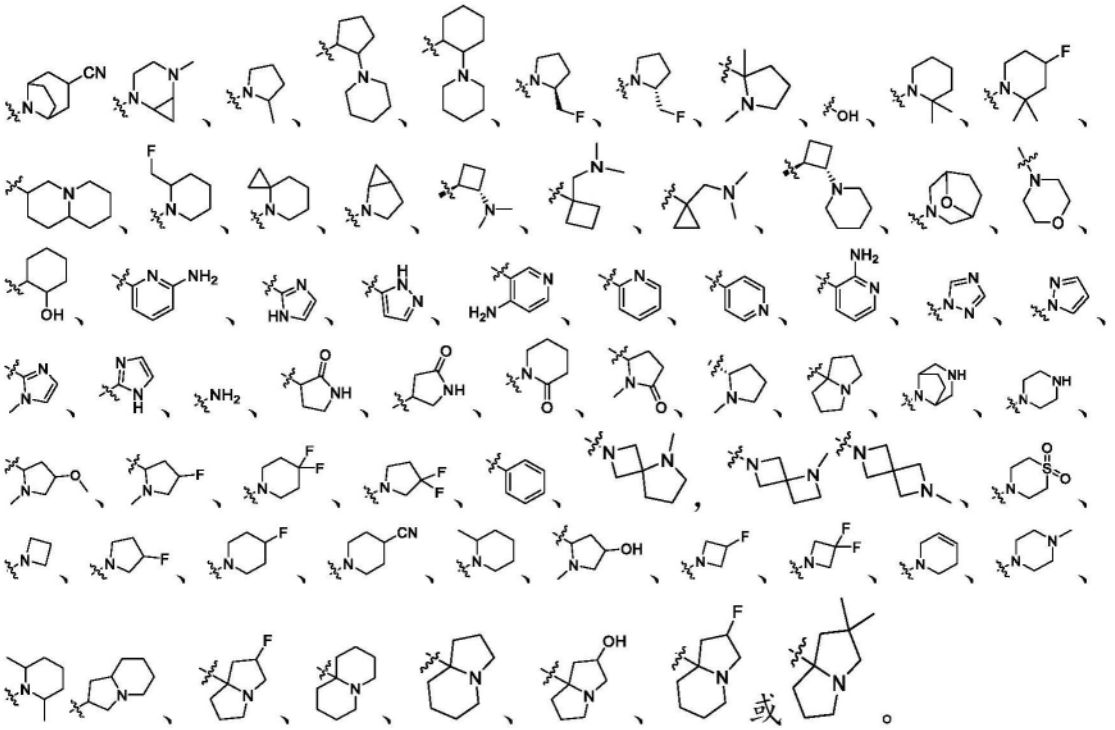
[0093] 

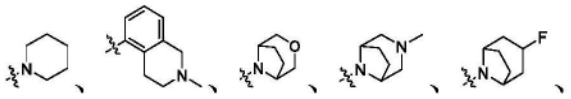
[0094] 在一个实施方案中,环B为氮杂环丁烷基、吡啶基、异噁唑基、噁唑基、二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-吡喃基、吡咯烷酮基、氮杂螺[3.3]庚基、氮杂双环[2.1.1]己基、吡咯烷基、1H-吡唑基;并且环B任选地被取代。

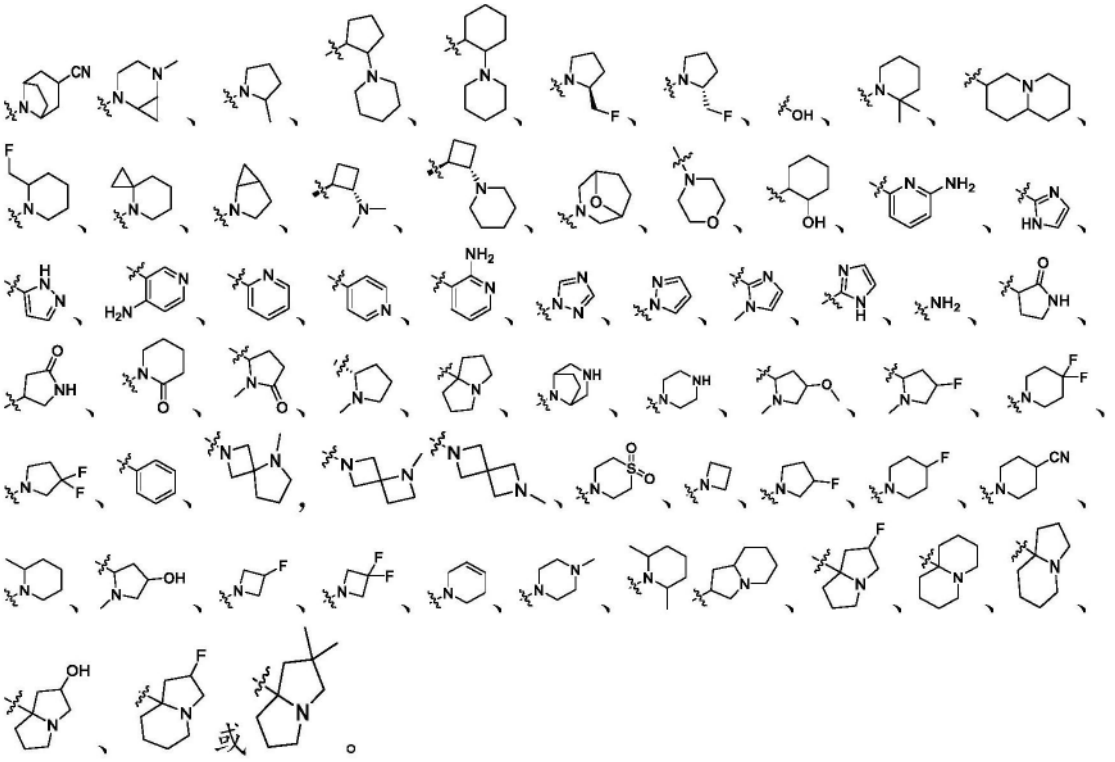
[0095] 在一个实施方案中,环B为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或氮杂环丁基;并且环B任选地被取代。

[0096] 在一个实施方案中,环B为 

[0097] 在一个实施方案中,环B为 

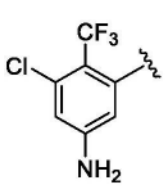
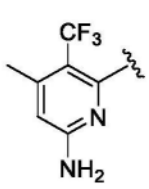
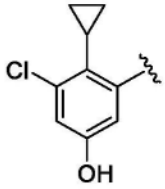
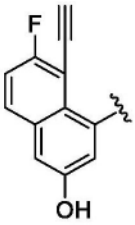
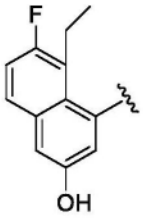
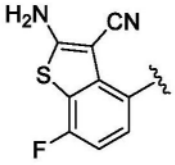
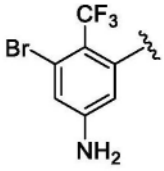
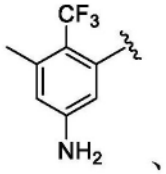
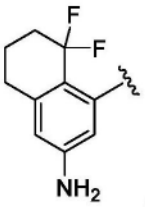
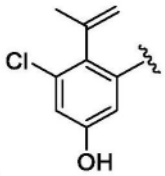


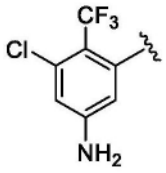
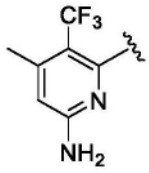
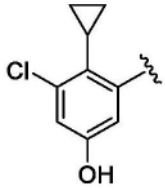
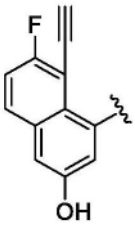
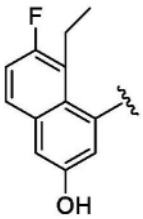
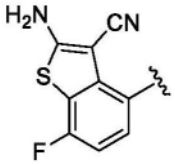
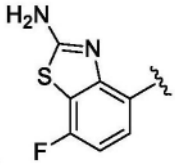
[0098] 在一个实施方案中，环B为 



[0099] 方面4：

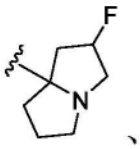
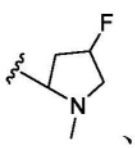
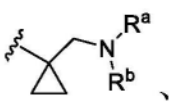
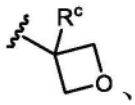
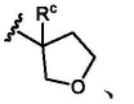
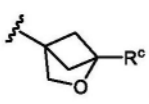
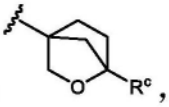
[0100] 在一个实施方案中,环A为取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的苯并[b]噻吩基或取代或未取代的苯并[d]噻唑基。

[0101] 在一个实施方案中，环A为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[0102] 在一个实施方案中，环A为  、  、  、  、  、  或  。

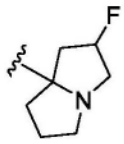
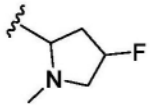
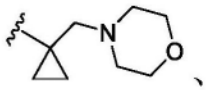
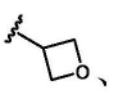
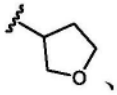
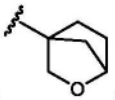
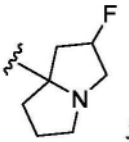
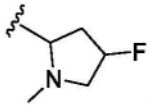
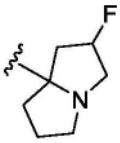
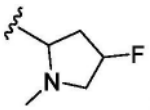
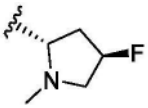
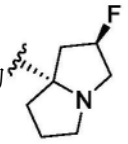
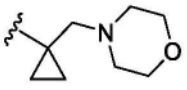
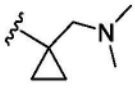
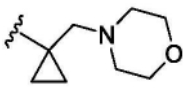
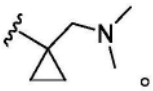
[0103] 方面5：

[0104] 在一个实施方案中,环B为取代或未取代的六氢-1H-吡咯嗪基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的氨基甲基环丙基、取代或未取代的氧杂环丁烷基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的氧杂双环[2.1.1]己烷基、取代或未取代的氧杂双环[2.2.1]庚烷基。

[0105] 在一个实施方案中，环B为  、  、  、  、  、  或  ，

[0106] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

[0107] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

[0108] 在一个实施方案中，环B为  、  、  、  、  、  、  或  。在一个实施方案中，环B为  或  。在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  或  。在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。

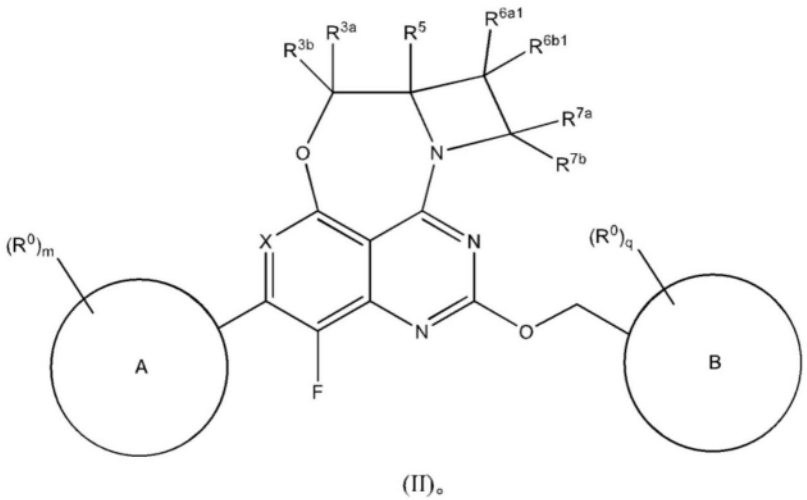
[0109] 方面6：

[0110] 在一个实施方案中，X为N。在一个实施方案中，X为C-R^8。在一个实施方案中，X为C-H、C-F、C-Cl或C-CF_3。在一个实施方案中，X为C-Cl。在一个实施方案中，X为C-CF_3。

[0111] 方面7：

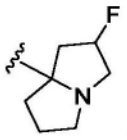
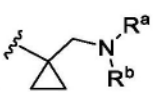
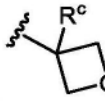
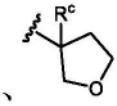
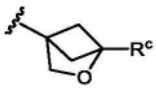
[0112] 组1：在一个实施方案中，t为0。

[0113] 组1.1：在一个实施方案中，u为1。在一个实施方案中，该化合物是具有式(II)的化合物：

[0114] 

(II)。

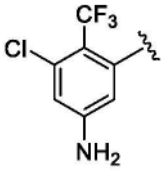
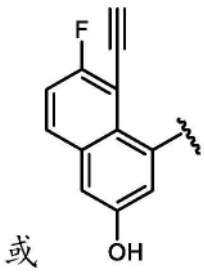
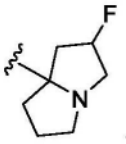
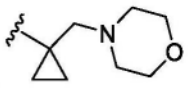
[0115] 在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基，并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

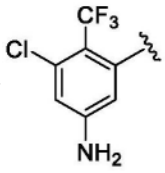
[0116] 在一个实施方案中，环B为  或  、  、  、  ，

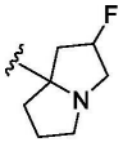
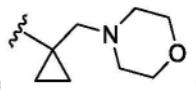
[0117] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

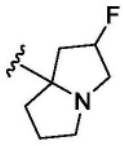
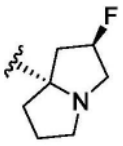
[0118] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基，并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

[0119] 组1.1.1：在一个实施方案中，X为N。

[0120] 在一个实施方案中，环A为  或  ；并且环B为  或  。

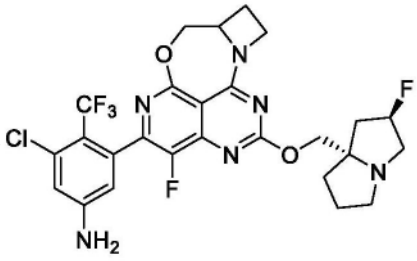
[0121] 组1.1.1.1：在一个实施方案中，环A为  。

[0122] 在一个实施方案中，环B为  或  。

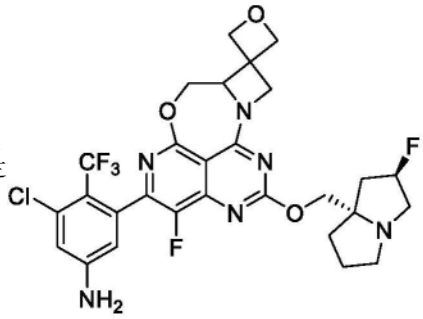
[0123] 组1.1.1.1.1：在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。

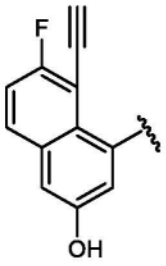
[0124] 在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、未取代或取代的甲基、或未取代或取代的乙基。在

一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基或甲基氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基。

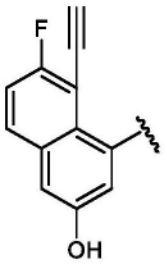
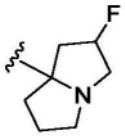
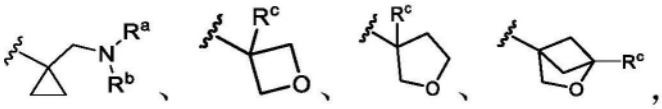
[0125] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0126] 在一个实施方案中,R^{6a1}和R^{6b1}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的杂环基。在一个实施方案中,杂环基是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或二氧杂环己烷基。在一个实施方案中,杂环基是氧杂环丁烷基或四氢呋喃基。在一个实施方案中,杂环基是氧杂环丁烷基。在一个实施方案中,杂环基是四氢呋喃基。

[0127] 在一个实施方案中,化合物是  。

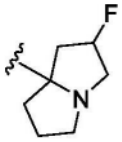
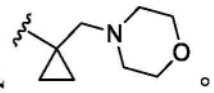
[0128] 组1.1.1.4:在一个实施方案中,环A为  。

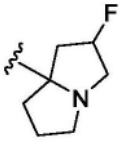
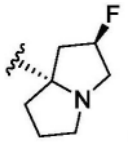
[0129] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基,并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

[0130] 在一个实施方案中,环A为  ;环B为  或  。

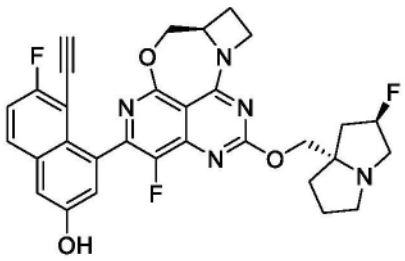
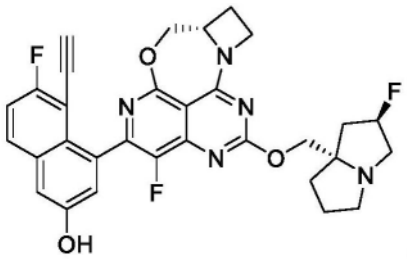
[0131] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

[0132] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基,并且R^{6a1}、R^{6b1}独立地选自H、卤素、甲基、-CN、-OH、取代或未取代的氨基。

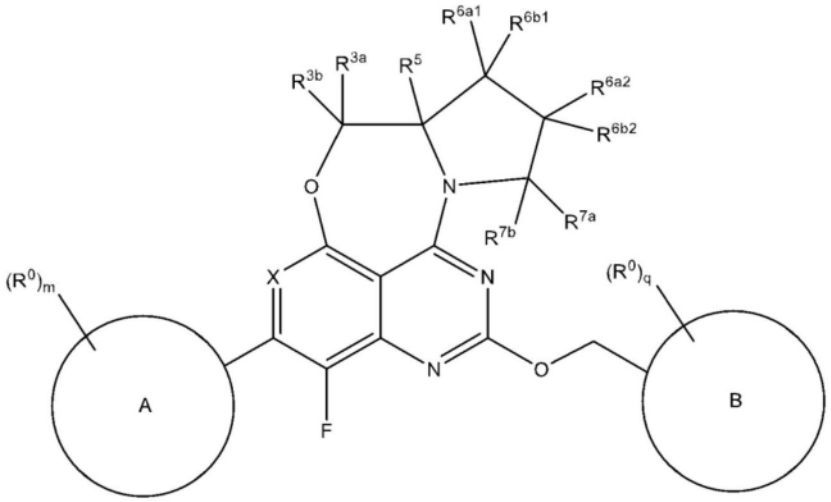
[0133] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0134] 组1.1.1.4.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0135] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、OH、CN、氨基或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、未取代或取代的甲基、或未取代或取代的乙基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基或甲基氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H或甲基。

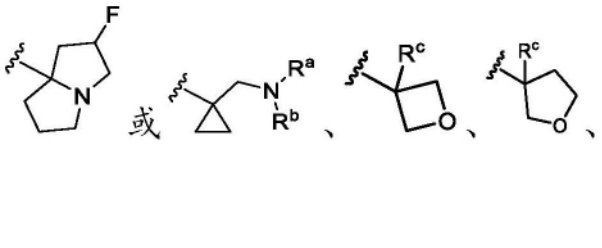
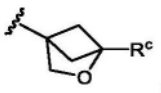
[0136] 在一个实施方案中,化合物是  或  。

[0137] 组1.2:在一个实施方案中,u为2。在一个实施方案中,化合物是具有式(III)的化合物:

[0138] 

(III)。

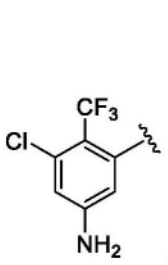
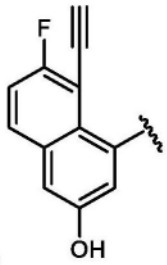
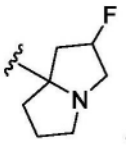
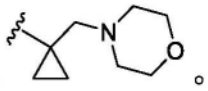
[0139] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基,或者任选地,R^{3a}和R^{5}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{6a1}和R^{5}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{6a1}和R^{6a2}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基;或者R^{6a2}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基。

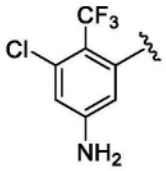
[0140] 在一个实施方案中,环B为  或  ,

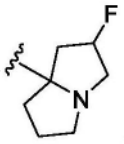
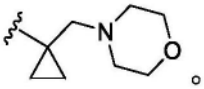
[0141] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

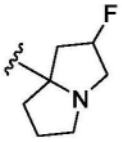
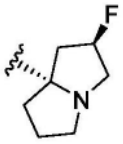
[0142] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0143] 组1.2.1:在一个实施方案中,X为N。

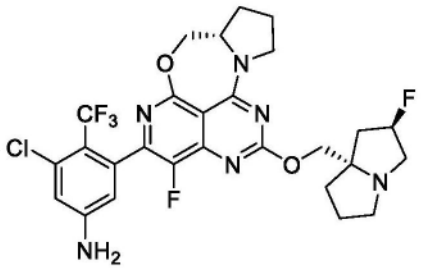
[0144] 在一个实施方案中,环A为  或  ;并且环B为  或  。

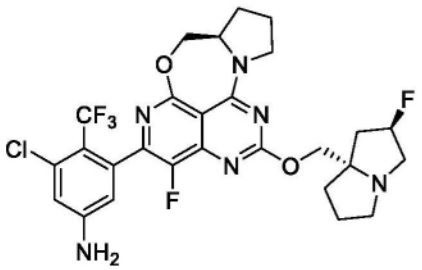
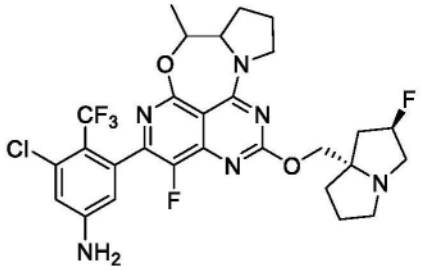
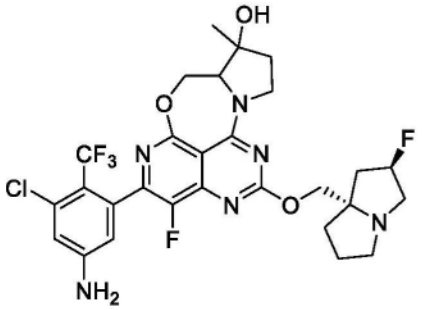
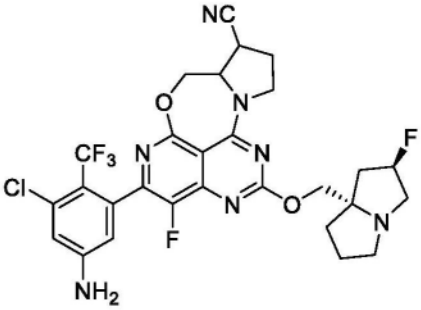
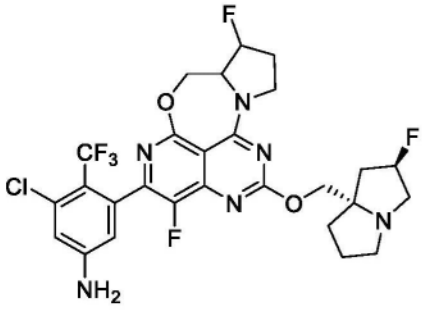
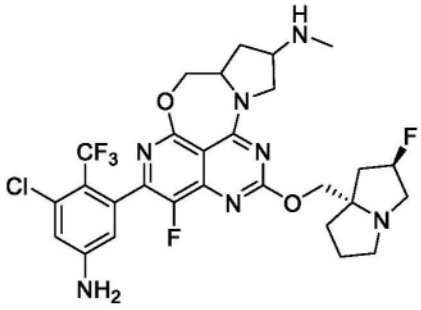
[0145] 组1.2.1.1:在一个实施方案中,环A为  。

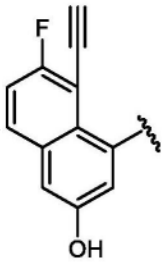
[0146] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0147] 组1.2.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

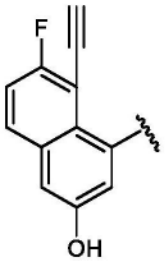
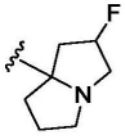
[0148] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

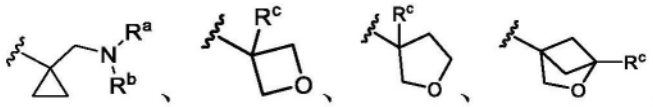
[0149] 在一个实施方案中,化合物是  、


、

、

、

、

或

。

[0150] 组1.2.1.4:在一个实施方案中,环A为  。

[0151] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

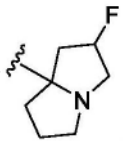
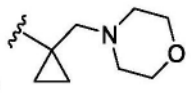
[0152] 在一个实施方案中,环A为  ;环B为  或

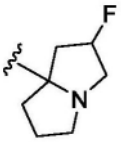
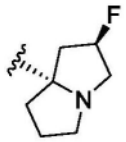


[0153] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

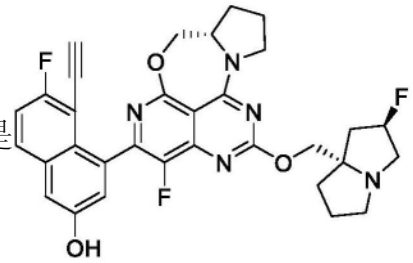
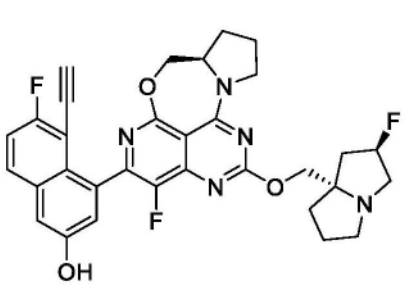
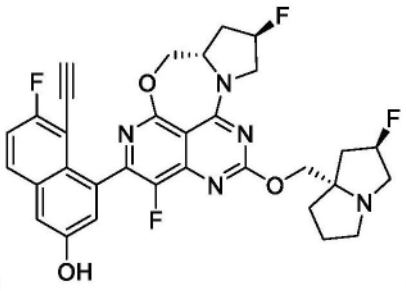
[0154] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未

取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0155] 在一个实施方案中,环B为  或  。

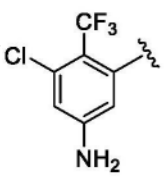
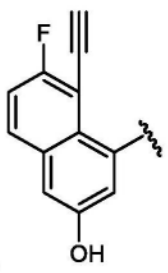
[0156] 组1.2.1.4.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

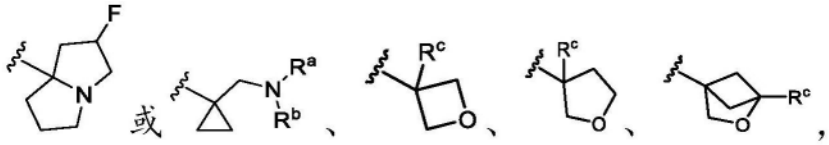
[0157] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0158] 在一个实施方案中,化合物是  、  或  。

[0159] 组1.2.2:在一个实施方案中,X为C-H。

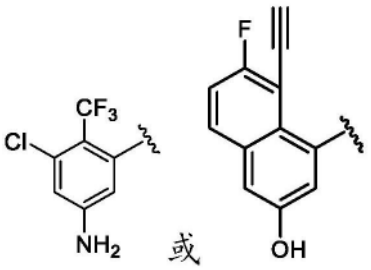
[0160] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

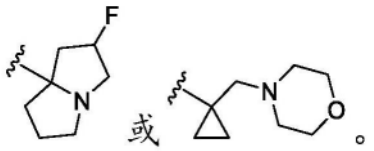
[0161] 在一个实施方案中,环A为  环B为  或;

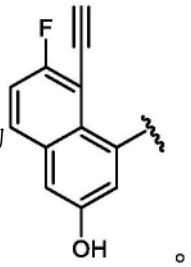


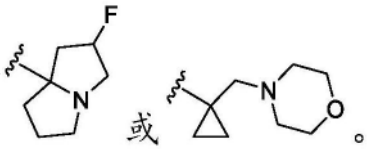
[0162] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

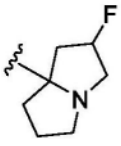
[0163] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

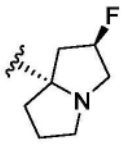
[0164] 在一个实施方案中,环A为  并且环B为

 。

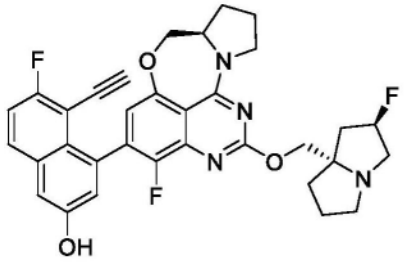
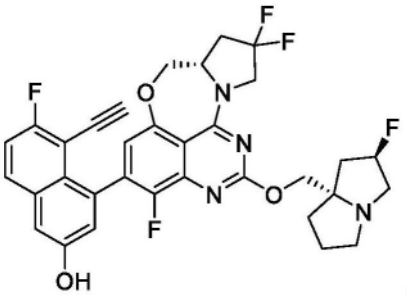
[0165] 组1.2.2.4:在一个实施方案中,环A为  。

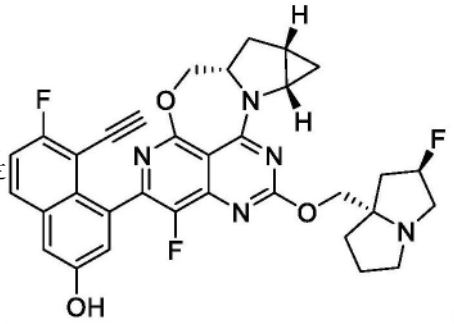
[0166] 在一个实施方案中,环B为  。

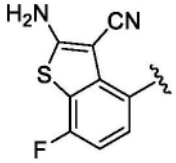
[0167] 组1.2.2.4.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为

 。

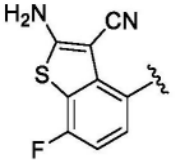
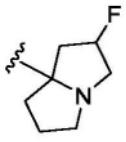
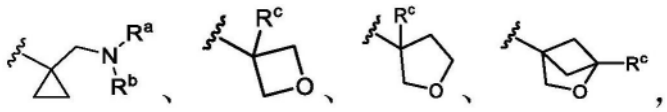
[0168] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0169] 在一个实施方案中，化合物是  或  。

[0170] 在一个实施方案中，R^{6a2}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的环烷基、或未取代或取代的杂环基。在一个实施方案中，R^{6a2}和R^{7a}与它们所附接的原子一起形成未取代或取代的C_{3-6}环烷基，例如形成稠合的环丙基、环丁基或环戊基。在一个实施方案中，化合物是  。

[0171] 组1.2.2.6:在一个实施方案中，环A为  。

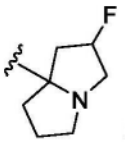
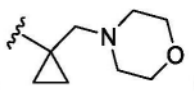
[0172] 在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

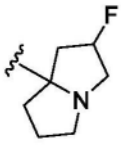
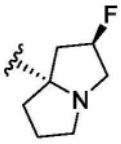
[0173] 在一个实施方案中，环A为  ；环B为  或  ，

[0174] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

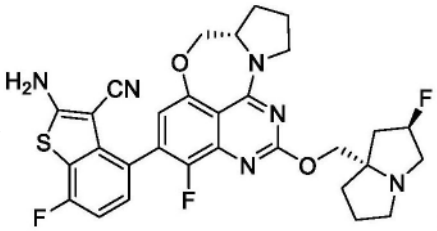
[0175] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、

OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

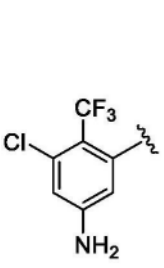
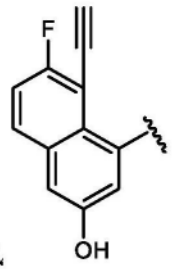
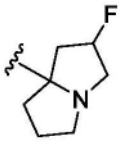
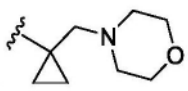
[0176] 在一个实施方案中,环B为  或  。

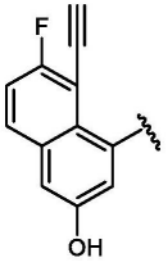
[0177] 组1.2.2.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

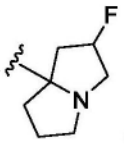
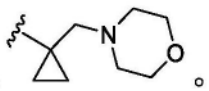
[0178] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

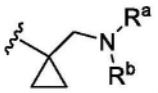
[0179] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0180] 组1.2.3:在一个实施方案中,X为C-F。

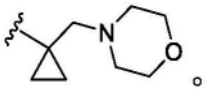
[0181] 在一个实施方案中,环A为  或  ;并且环B为  或  。

[0182] 组1.2.3.4:在一个实施方案中,环A为  。

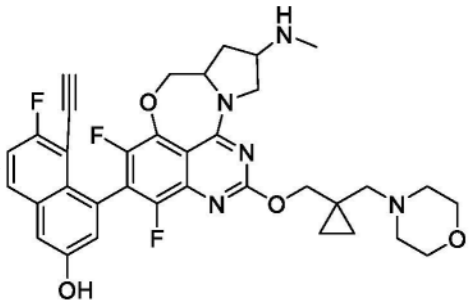
[0183] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0184] 组1.2.3.4.3:在一个实施方案中,环B为  ,

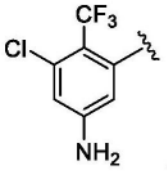
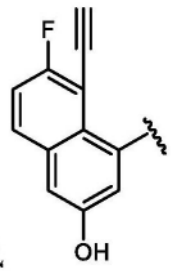
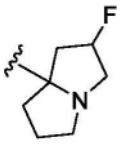
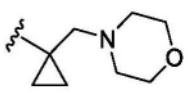
[0185] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基;取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

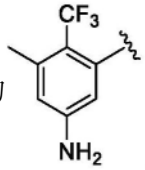
[0186] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。在一个实施方案中,环B为  。

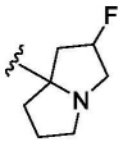
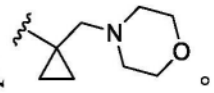
[0187] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

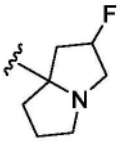
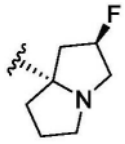
[0188] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0189] 组1.2.4:在一个实施方案中,X为C-Cl。

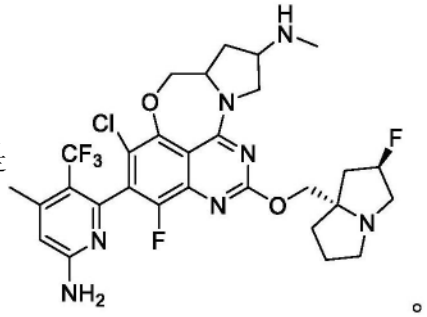
[0190] 在一个实施方案中,环A为  或  ;并且环B为  或  。

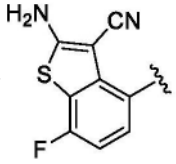
[0191] 组1.2.4.2:在一个实施方案中,环A为  。

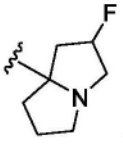
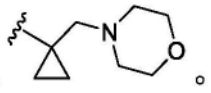
[0192] 在一个实施方案中,环B为  或  。

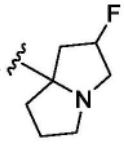
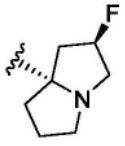
[0193] 组1.2.4.2.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0194] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0195] 在一个实施方案中,化合物是  。

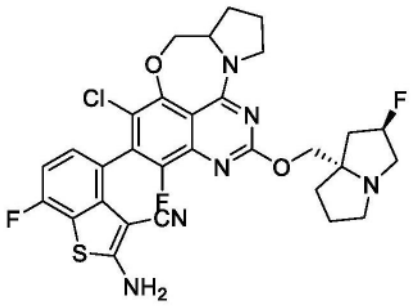
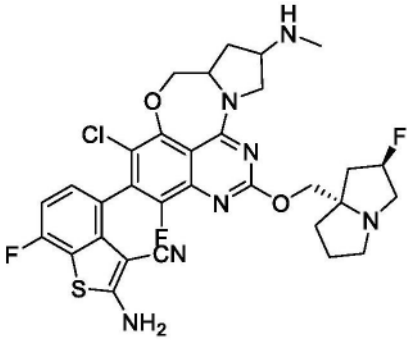
[0196] 组1.2.4.6:在一个实施方案中,环A为  。

[0197] 在一个实施方案中,环B为  或  。

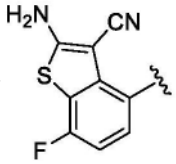
[0198] 组1.2.4.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

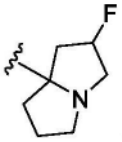
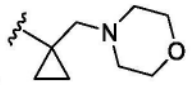
[0199] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙

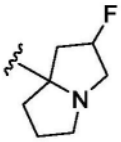
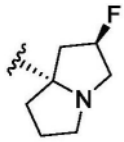
基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0200] 在一个实施方案中,化合物是  或  。

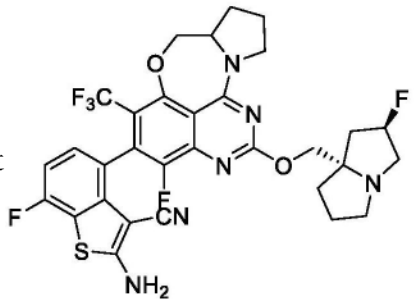
[0201] 组1.2.5:在一个实施方案中,X为C-CF_3。

[0202] 组1.2.5.6:在一个实施方案中,环A为  。

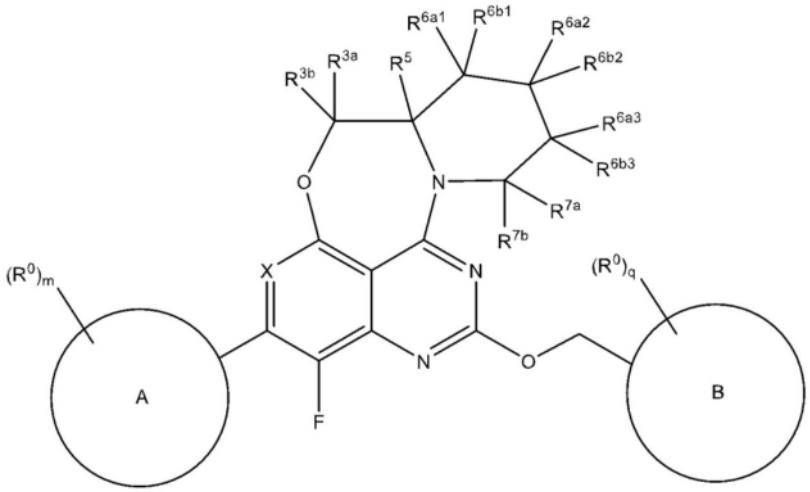
[0203] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0204] 组1.2.5.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0205] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

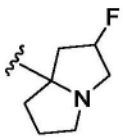
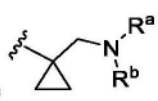
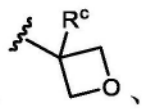
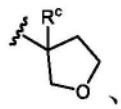
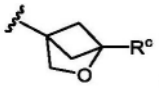
[0206] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0207] 组1.3:在一个实施方案中,u为3。在一个实施方案中,化合物是具有式(IV)的化合物:

[0208] 

(IV)。

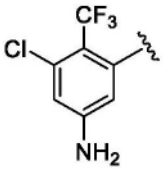
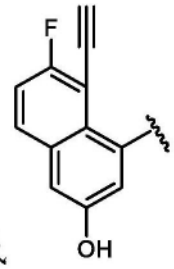
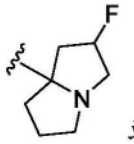
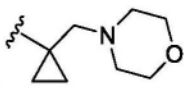
[0209] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

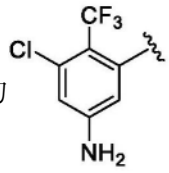
[0210] 在一个实施方案中,环B为  或  、  、  、  ,

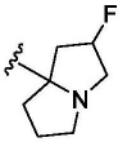
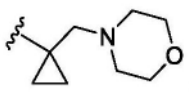
[0211] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

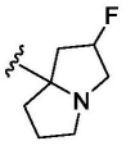
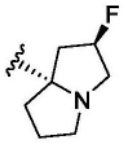
[0212] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0213] 组1.3.1:在一个实施方案中,X为N。

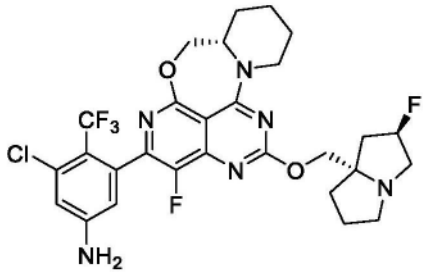
[0214] 在一个实施方案中，环A为  或  ；并且环B为  或  。

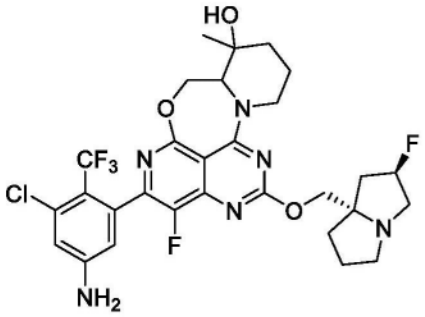
[0215] 组1.3.1.1:在一个实施方案中,环A为  。

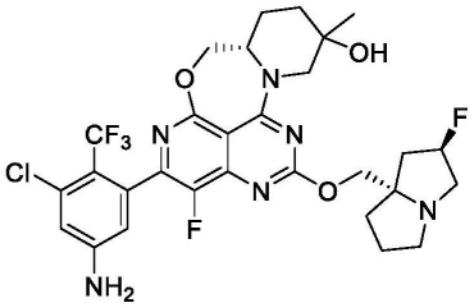
[0216] 在一个实施方案中,环B为  或  。

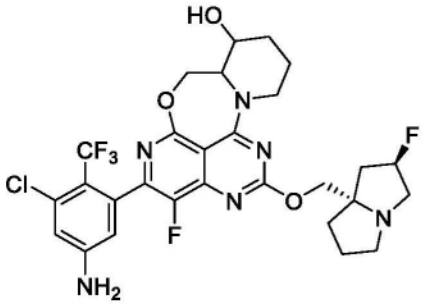
[0217] 组1.3.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

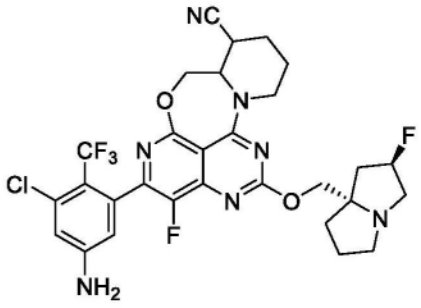
[0218] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、羟甲基或甲基。

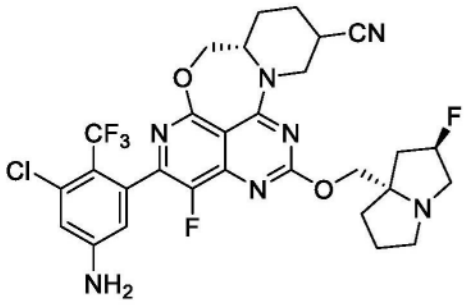
[0219] 在一个实施方案中，化合物是  、

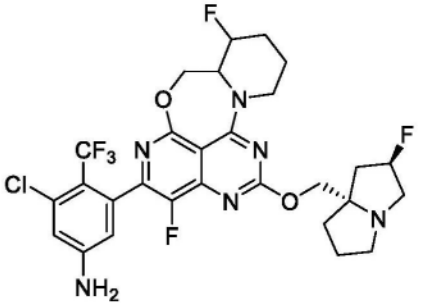


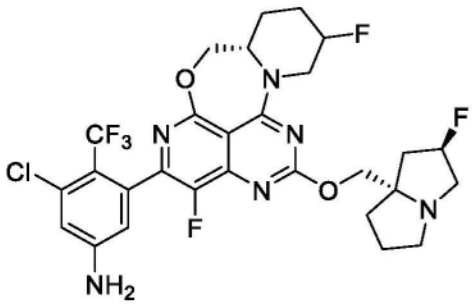


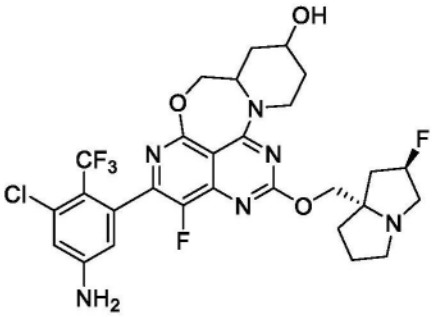


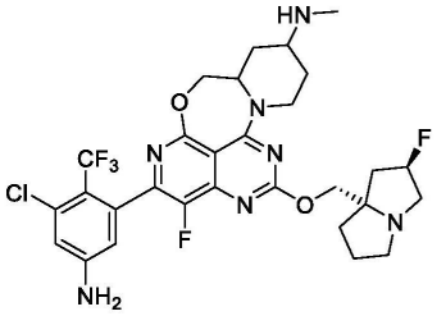
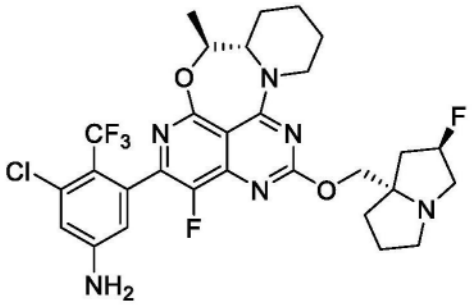
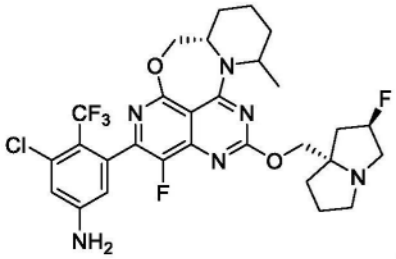
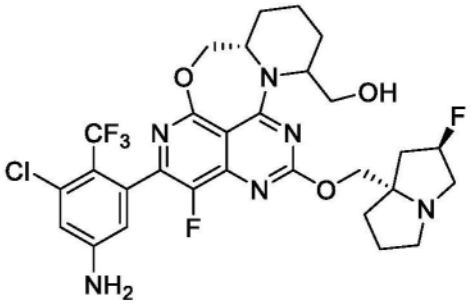


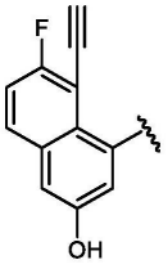


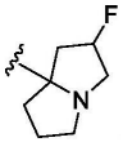
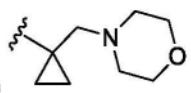


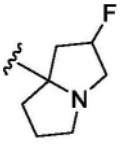
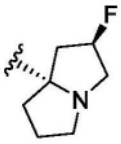




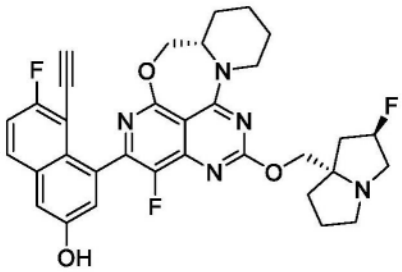
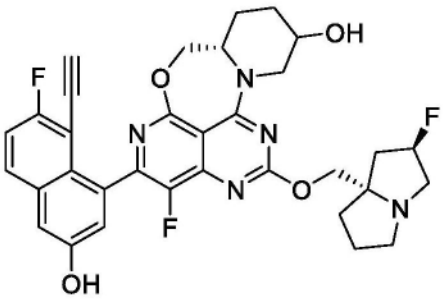
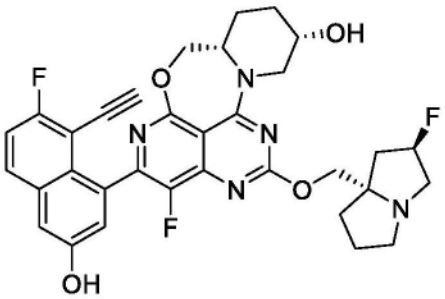
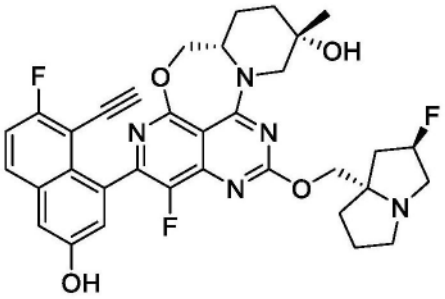
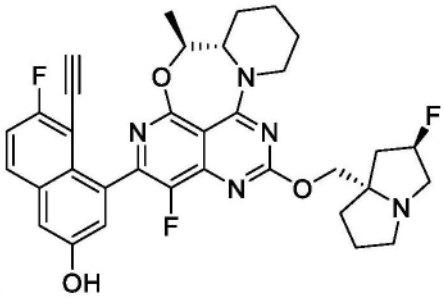
[0220]  、  、  或  。

[0221] 组1.3.1.4:在一个实施方案中,环A为  。

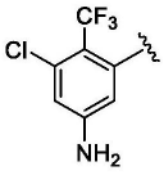
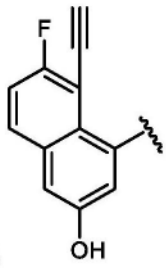
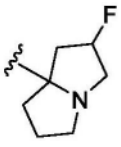
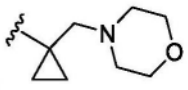
[0222] 在一个实施方案中,环B为  或  。

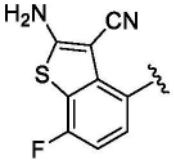
[0223] 组1.3.1.4.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

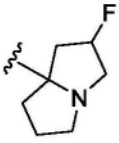
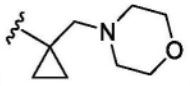
[0224] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

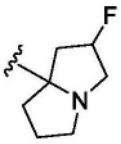
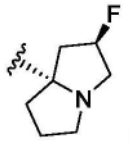
[0225] 在一个实施方案中,化合物是  、  、  、  或  。

[0226] 组1.3.4:在一个实施方案中,X为C-Cl。

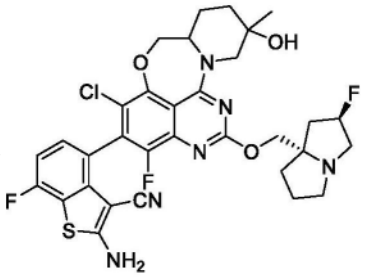
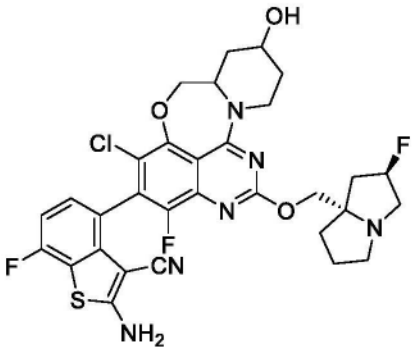
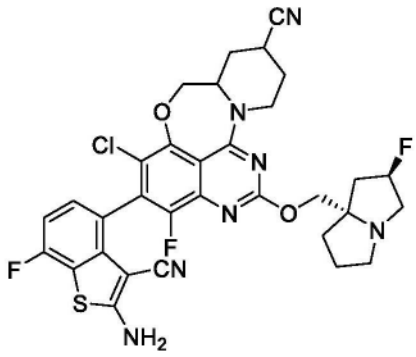
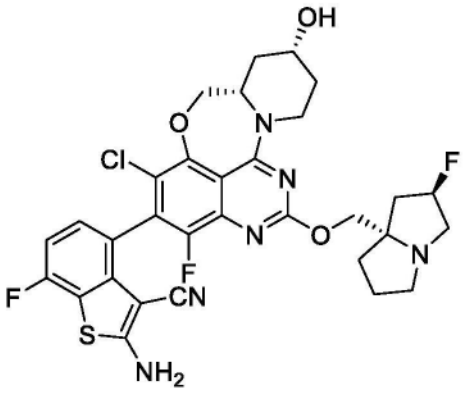
[0227] 在一个实施方案中,环A为  或  ;并且环B为  或  。

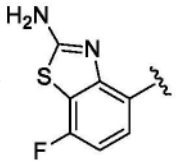
[0228] 组1.3.4.6:在一个实施方案中,环A为  。

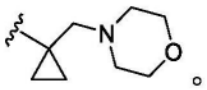
[0229] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0230] 组1.3.4.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

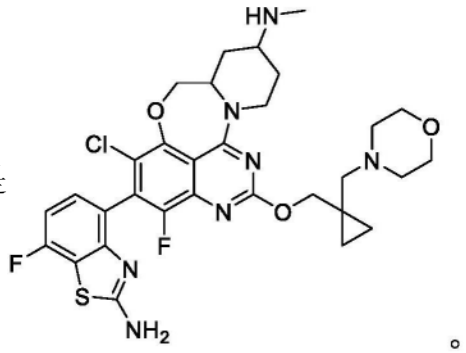
[0231] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

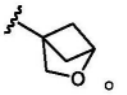
[0232] 在一个实施方案中,化合物是  、  、  或  。

[0233] 组1.3.4.7:在一个实施方案中,环A为  。

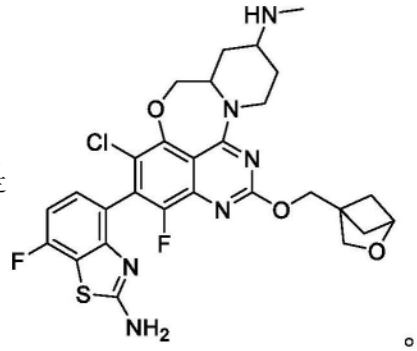
[0234] 组1.3.4.7.3:在一个实施方案中,环B为  。

[0235] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

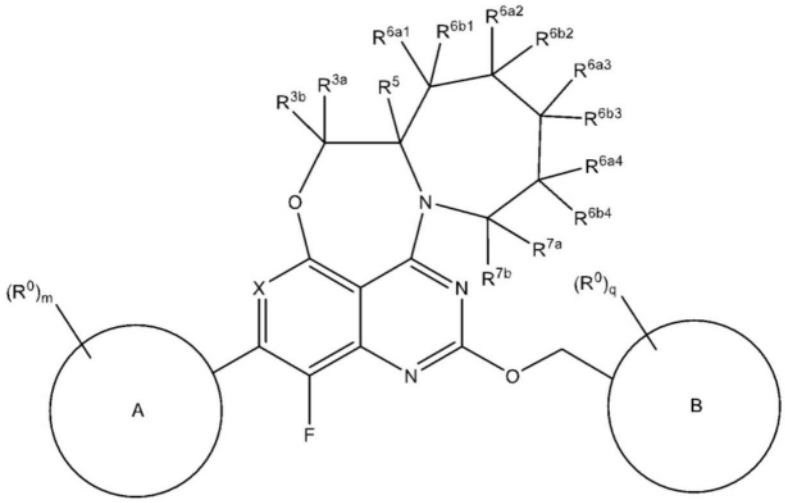
[0236] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0237] 组1.3.4.7.6:在一个实施方案中,环B为  。

[0238] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

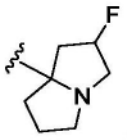
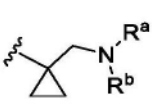
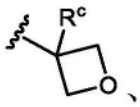
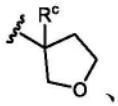
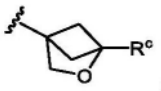
[0239] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0240] 组1.4:在一个实施方案中,u为4。在一个实施方案中,化合物是具有式(V)的化合物:

[0241] 

(V)。

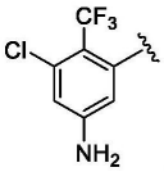
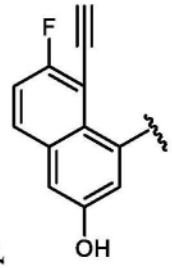
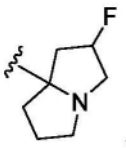
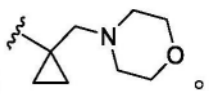
[0242] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

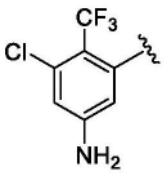
[0243] 在一个实施方案中,环B为  或  、  、  、  ,

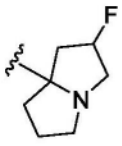
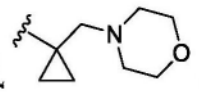
[0244] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

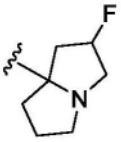
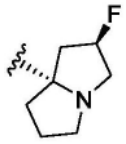
[0245] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0246] 组1.4.1:在一个实施方案中,X为N。

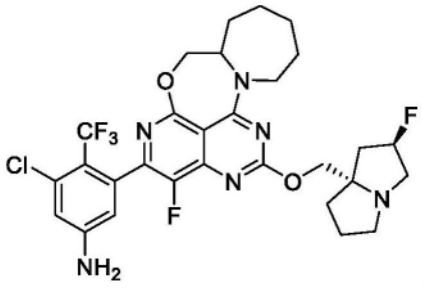
[0247] 在一个实施方案中,环A为  或  ;并且环B为  或  。

[0248] 组1.4.1.1:在一个实施方案中,环A为  。

[0249] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0250] 组1.4.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

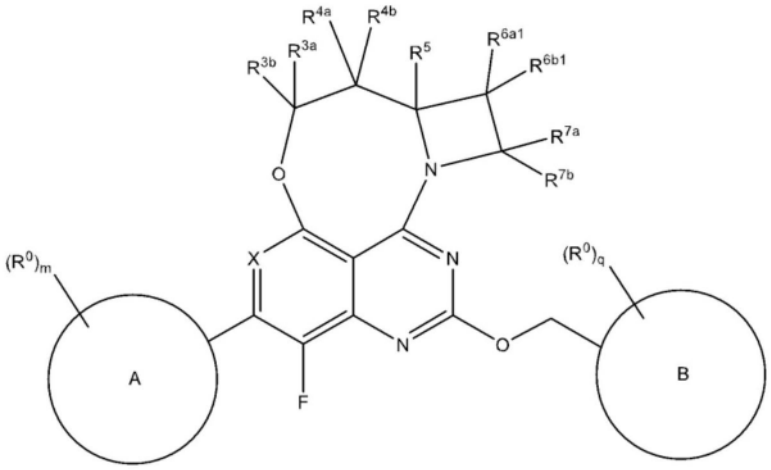
[0251] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0252] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0253] 方面8:

[0254] 组2:在一个实施方案中,t为1。

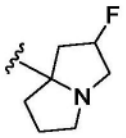
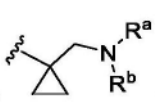
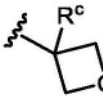
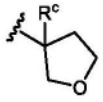
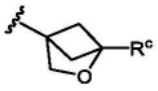
[0255] 组2.1:在一个实施方案中,u为1。在一个实施方案中,化合物是具有式(VI)的化合物:

[0256] 

(VI)。

[0257] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、

卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

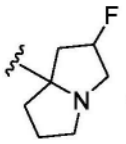
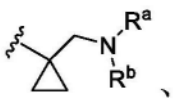
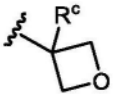
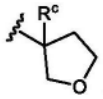
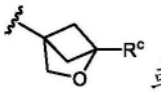
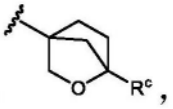
[0258] 在一个实施方案中，环B为  或  、  、  、  ，

[0259] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

[0260] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且

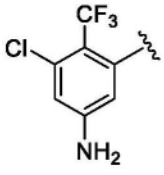
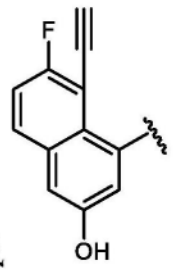
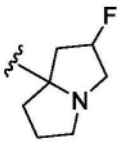
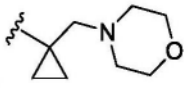
[0261] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

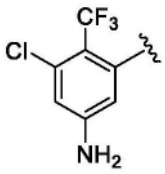
[0262] 组2.1.1：在一个实施方案中，X为N。

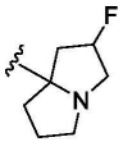
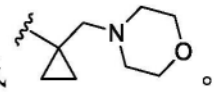
[0263] 在一个实施方案中，环B为  、  、  、  、  或  ，

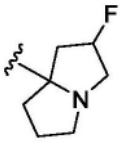
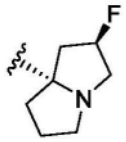
[0264] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

[0265] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

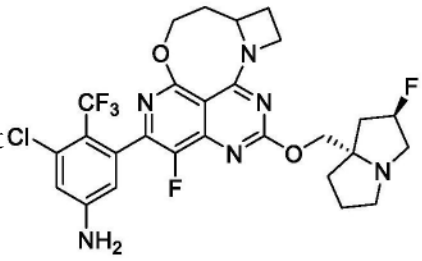
[0266] 在一个实施方案中，环A为  或  ；并且环B为  或  。

[0267] 组2.1.1.1：在一个实施方案中，环A为  。

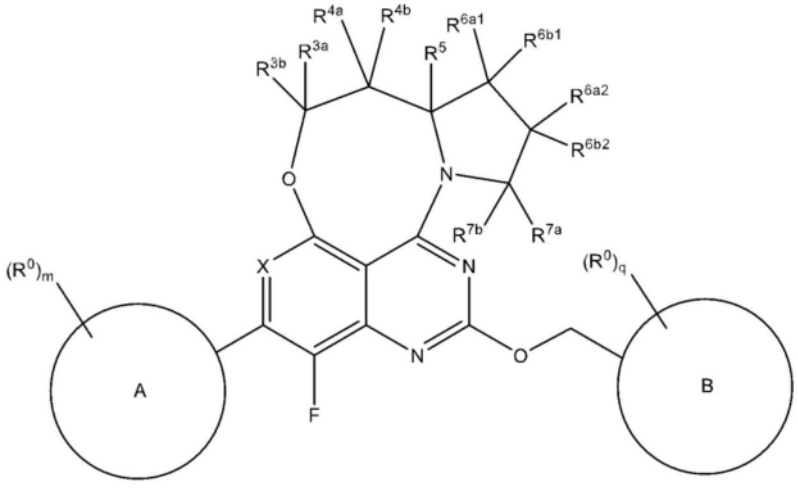
[0268] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0269] 组2.1.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0270] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

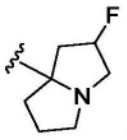
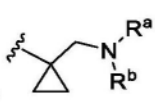
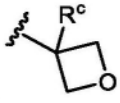
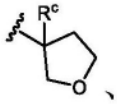
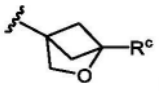
[0271] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0272] 组2.2:在一个实施方案中,u为2。在一个实施方案中,化合物是具有式(VII)的化合物:

[0273] 

(VII)。

[0274] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

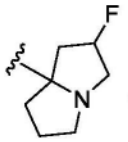
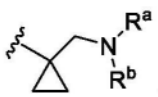
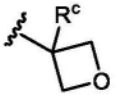
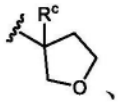
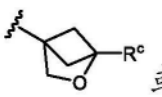
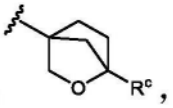
[0275] 在一个实施方案中，环B为  或  、  、  、  ，

[0276] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

[0277] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基；并且

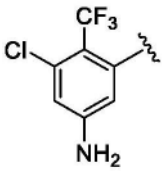
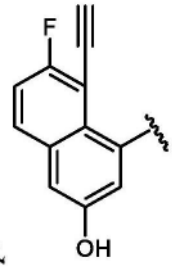
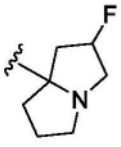
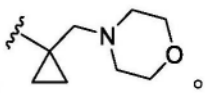
[0278] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

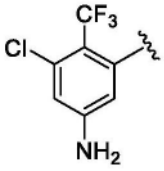
[0279] 组2.2.1：在一个实施方案中，X为N。

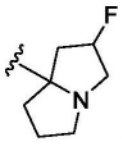
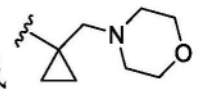
[0280] 在一个实施方案中，环B为  、  、  、  、  或  ，

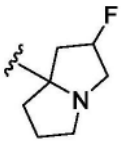
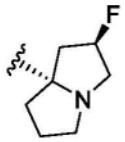
[0281] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

[0282] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

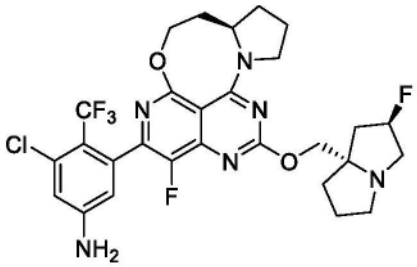
[0283] 在一个实施方案中，环A为  或  ；并且环B为  或  。

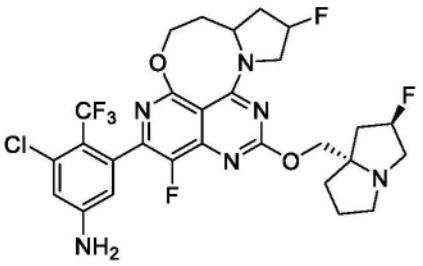
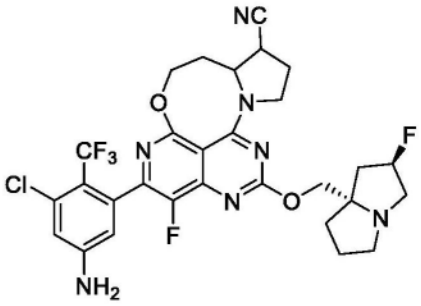
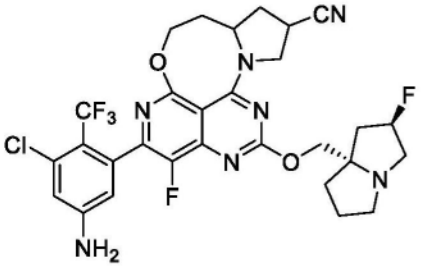
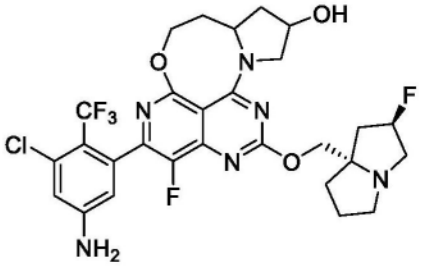
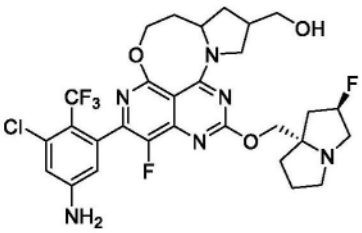
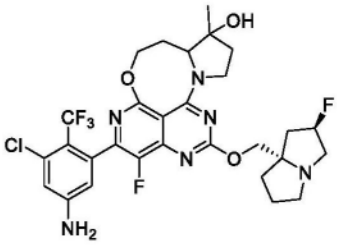
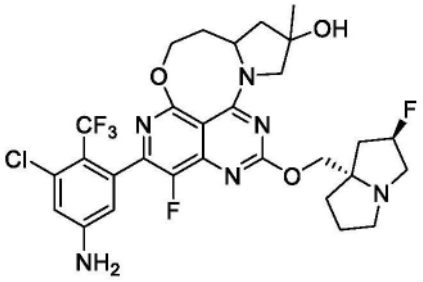
[0284] 组2.2.1.1：在一个实施方案中，环A为  。

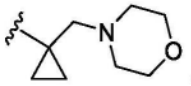
[0285] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0286] 组2.2.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

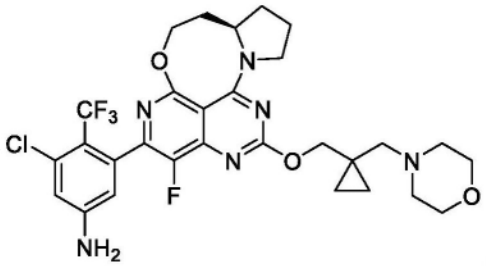
[0287] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、羟甲基或甲基。

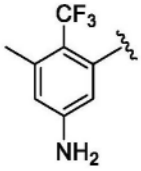
[0288] 在一个实施方案中,化合物是  、

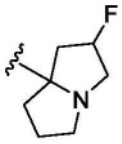
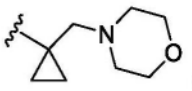

、

、

、

、

、

或

。

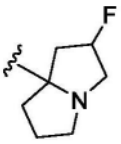
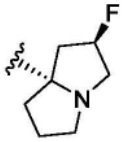
[0289] 组2.2.1.1.3:在一个实施方案中,环B为  。

[0290] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

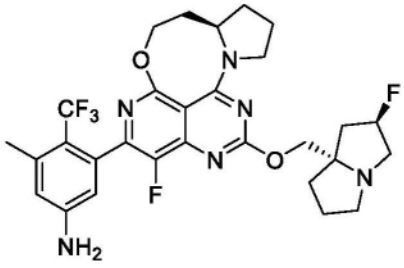
[0291] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0292] 组2.2.1.2:在一个实施方案中,环A为  。

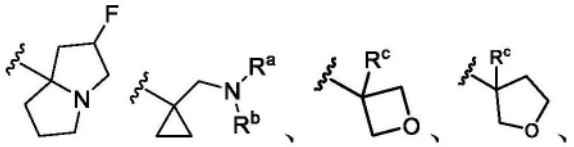
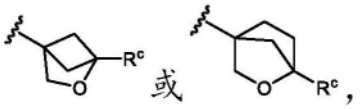
[0293] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0294] 组2.2.1.2.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0295] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

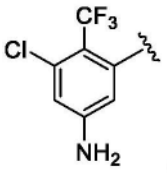
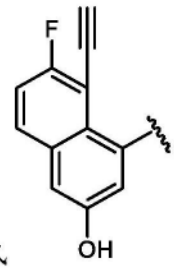
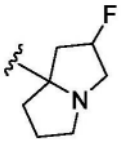
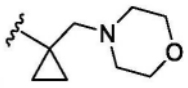
[0296] 在一个实施方案中,化合物是  。

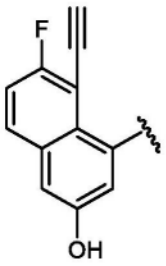
[0297] 组2.2.2:在一个实施方案中,X为C-H。

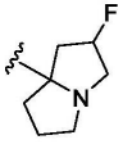
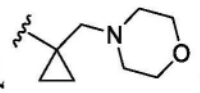
[0298] 在一个实施方案中,环B为  、  ,

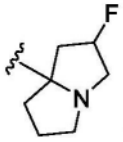
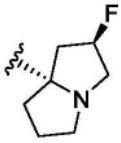
[0299] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

[0300] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

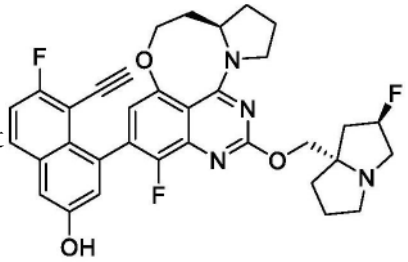
[0301] 在一个实施方案中，环A为  或  ；并且环B为  或  。

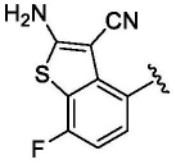
[0302] 组2.2.2.4:在一个实施方案中,环A为  。

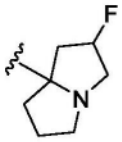
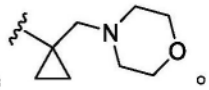
[0303] 在一个实施方案中,环B为  或  。

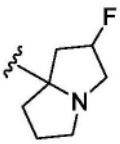
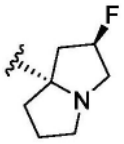
[0304] 组2.2.2.4.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0305] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

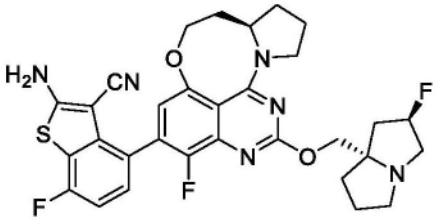
[0306] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0307] 组2.2.2.6:在一个实施方案中,环A为  。

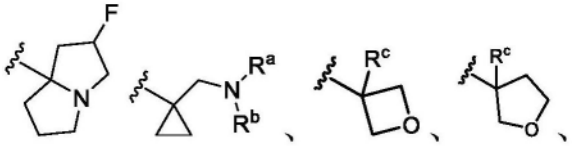
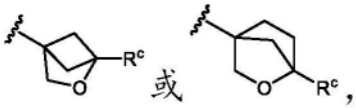
[0308] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0309] 组2.2.2.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0310] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

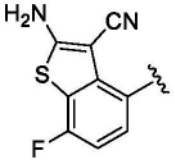
[0311] 在一个实施方案中,化合物是  。

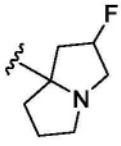
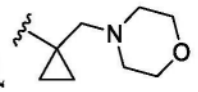
[0312] 组2.2.4:在一个实施方案中,X为C-Cl。

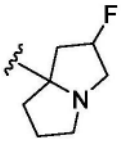
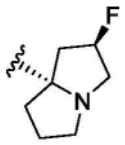
[0313] 在一个实施方案中,环B为  、  ,

[0314] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

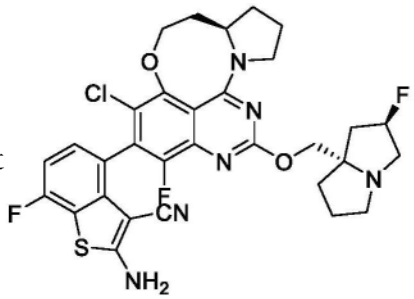
[0315] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

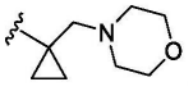
[0316] 组2.2.4.6:在一个实施方案中,环A为  。

[0317] 在一个实施方案中,环B为  或  。

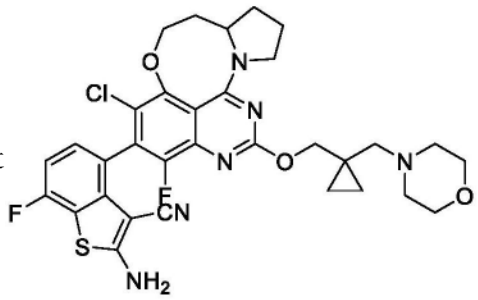
[0318] 组2.2.4.6.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0319] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

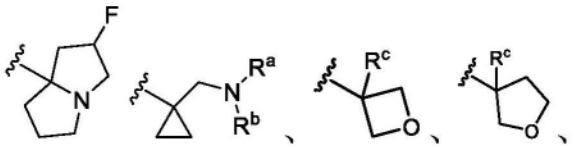
[0320] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0321] 组2.2.4.6.3:在一个实施方案中,环B为  。

[0322] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

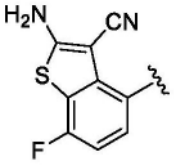
[0323] 在一个实施方案中,化合物是  。

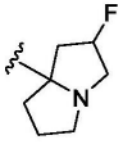
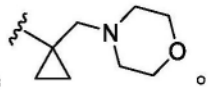
[0324] 组2.2.5:在一个实施方案中,X为C-CF_3。

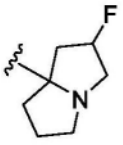
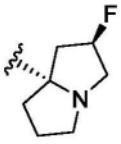
[0325] 在一个实施方案中，环B为  、  或，

[0326] 其中R^a和R^b中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基；或者R^a和R^b与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环；并且

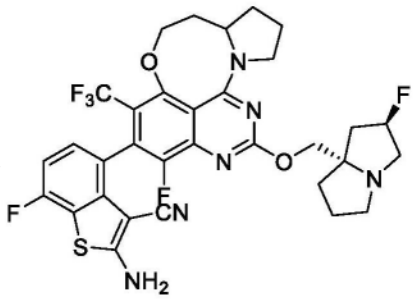
[0327] R^c为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基。

[0328] 组2.2.5.6：在一个实施方案中，环A为  。

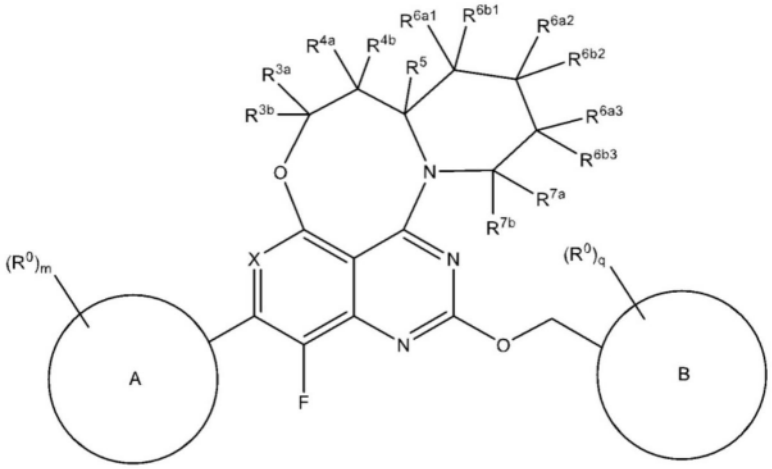
[0329] 在一个实施方案中，环B为  或  。

[0330] 组2.2.5.6.1：在一个实施方案中，环B为  。在一个实施方案中，环B为  。

[0331] 在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基，任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

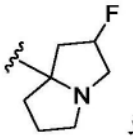
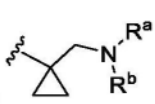
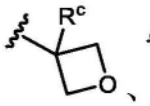
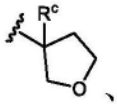
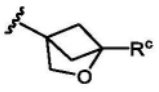
[0332] 在一个实施方案中，化合物是  。

[0333] 组2.3：在一个实施方案中，u为3。在一个实施方案中，化合物是具有式(VIII)的化合物：

[0334] 

(VIII)。

[0335] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

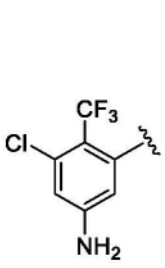
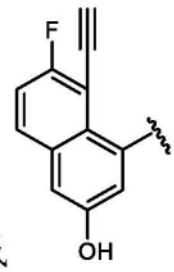
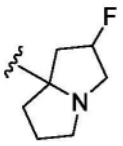
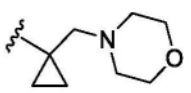
[0336] 在一个实施方案中,环B为  或  、  、  、  ,

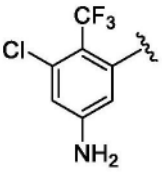
[0337] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

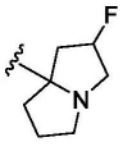
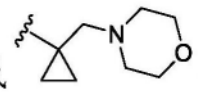
[0338] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

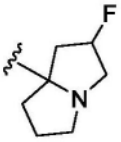
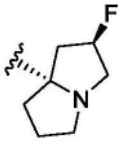
[0339] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0340] 组2.3.1:在一个实施方案中,X为N。

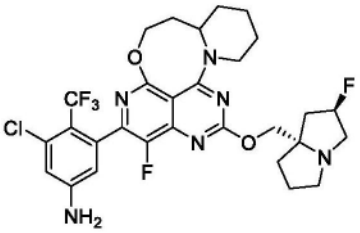
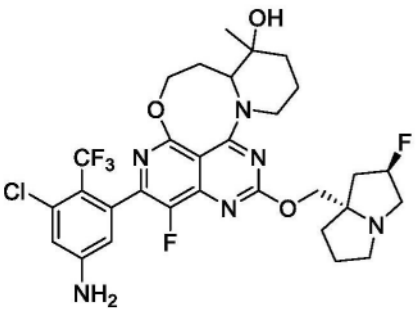
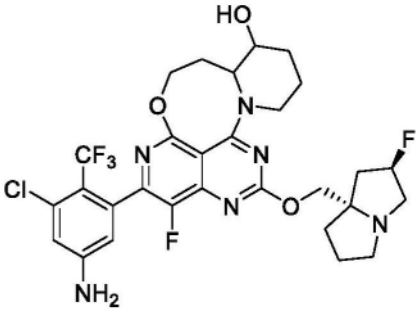
[0341] 在一个实施方案中,环A为  或  ; 并且环B为  或  。

[0342] 组2.3.1.1:在一个实施方案中,环A为  。

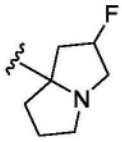
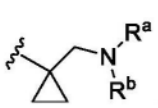
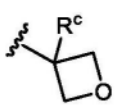
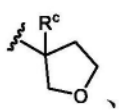
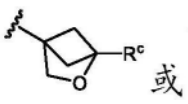
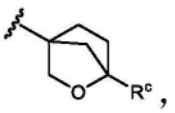
[0343] 在一个实施方案中,环B为  或  。

[0344] 组2.3.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0345] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0346] 在一个实施方案中,化合物是  、  或  。

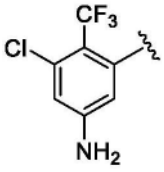
[0347] 组2.3.2:在一个实施方案中,X为C-H。

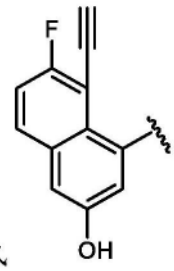
[0348] 在一个实施方案中,环B为      或  ,

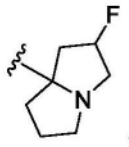
[0349] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

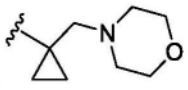
[0350] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未

取代的C_{1-4}烷氧基。

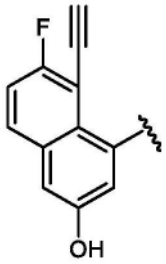
[0351] 在一个实施方案中，环A为 

或 

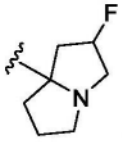
；并且环B为 

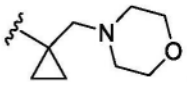
或 

。

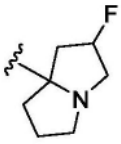
[0352] 组2.3.2.4:在一个实施方案中,环A为 

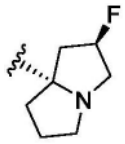
。

[0353] 在一个实施方案中,环B为 

或 

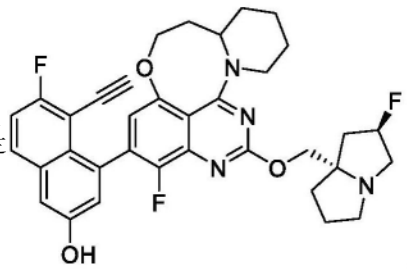
。

[0354] 组2.3.2.4.1:在一个实施方案中,环B为 

。在一个实施方案中,环B为 

。

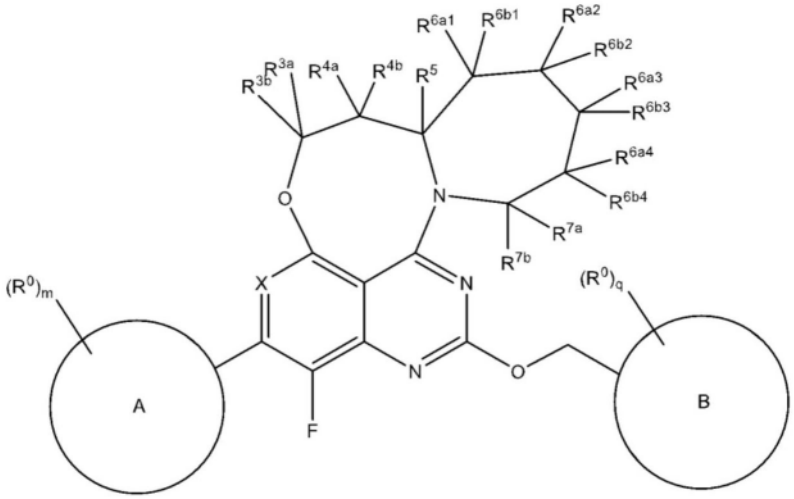
[0355] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0356] 在一个实施方案中,化合物是 

。

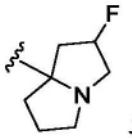
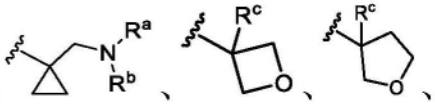
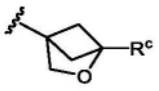
[0357] 组2.4:在一个实施方案中,u为4。在一个实施方案中,化合物是具有式(IX)的化合

物:

[0358] 

(IX)。

[0359] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

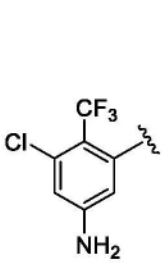
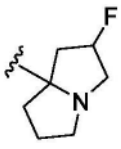
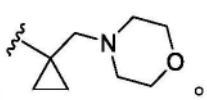
[0360] 在一个实施方案中,环B为  或   ,

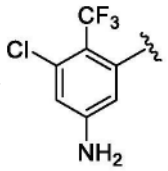
[0361] 其中R^{a}和R^{b}中的每一者独立地为取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基;或者R^{a}和R^{b}与它们所附接的N一起形成取代或未取代的含有N、O或S的杂环;并且

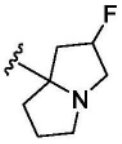
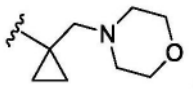
[0362] R^{c}为H、卤素、CN、取代或未取代的C_{1-4}烷基、取代或未取代的C_{3-5}环烷基、取代或未取代的C_{1-4}烷氧基;并且

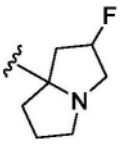
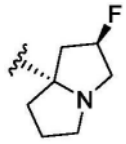
[0363] R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、取代或未取代的氨基、或甲基。

[0364] 组2.4.1:在一个实施方案中,X为N。

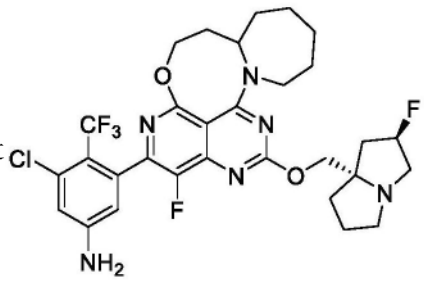
[0365] 在一个实施方案中,环A为  并且环B为  或  。

[0366] 组2.4.1.1:在一个实施方案中,环A为  。

[0367] 在一个实施方案中,环B为  或  。

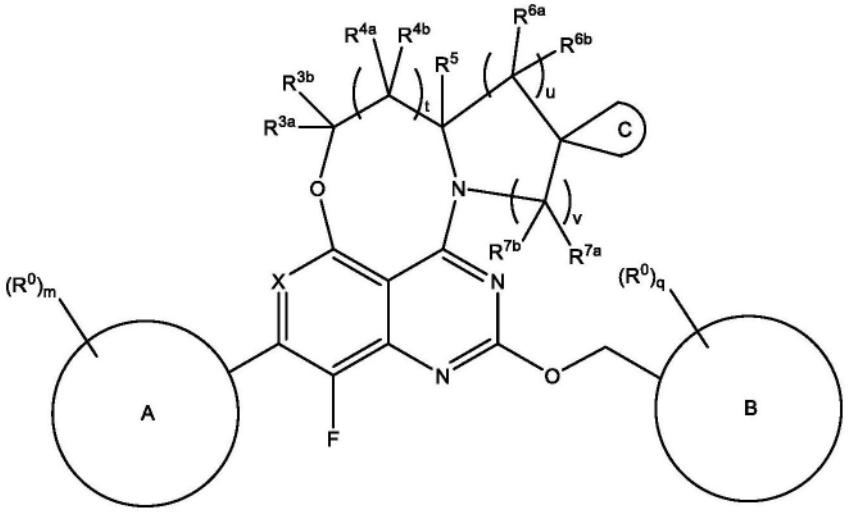
[0368] 组2.4.1.1.1:在一个实施方案中,环B为  。在一个实施方案中,环B为  。

[0369] 在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、未取代或取代的氨基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基、甲基或乙基,任选地被OH、CN、氨基取代。在一个实施方案中,R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5}、R^{6a1}、R^{6b1}、R^{6a2}、R^{6b2}、R^{6a3}、R^{6b3}、R^{6a4}、R^{6b4}、R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地为H、卤素、OH、CN、甲基氨基或甲基。

[0370] 在一个实施方案中,化合物是  。

[0371] 方面9:在一个实施方案中,化合物选自表2和表3。

[0372] 方面10:在一些实施方案中,本文所提供的化合物具有下式之一:

[0373] 

(Ia),

[0374] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体、同位素体和前药,

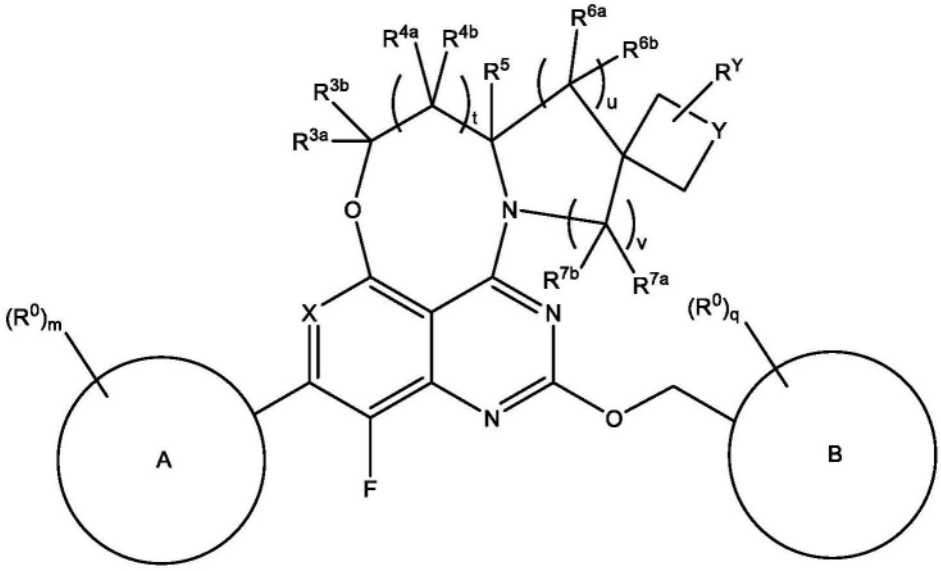
[0375] 其中:

[0376] 环C为未取代或取代的C_{3-6}环烷基、或未取代或取代的3元至6元杂环基;并且

[0377] u和v中的每一者独立地为整数;并且

[0378] u和v之和为1、2、3或4。

[0379] 方面11:在一些实施方案中,本文所提供的化合物具有下式之一:

[0380] 

(IIa),

[0381] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体、同位素体和前药,

[0382] 其中:

[0383] Y为CH_2、O、NH、N-R^9、N-C(=O)-R^{10}或O=S=O;

[0384] R^9为取代或未取代的C_{1-4}烷基、或未取代或取代的C_{3-5}环烷基;

[0385] R^{10}为取代或未取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、未取代或取代的C_{3-5}环烷基、或未取代或取代的3元至5元杂环基;并且

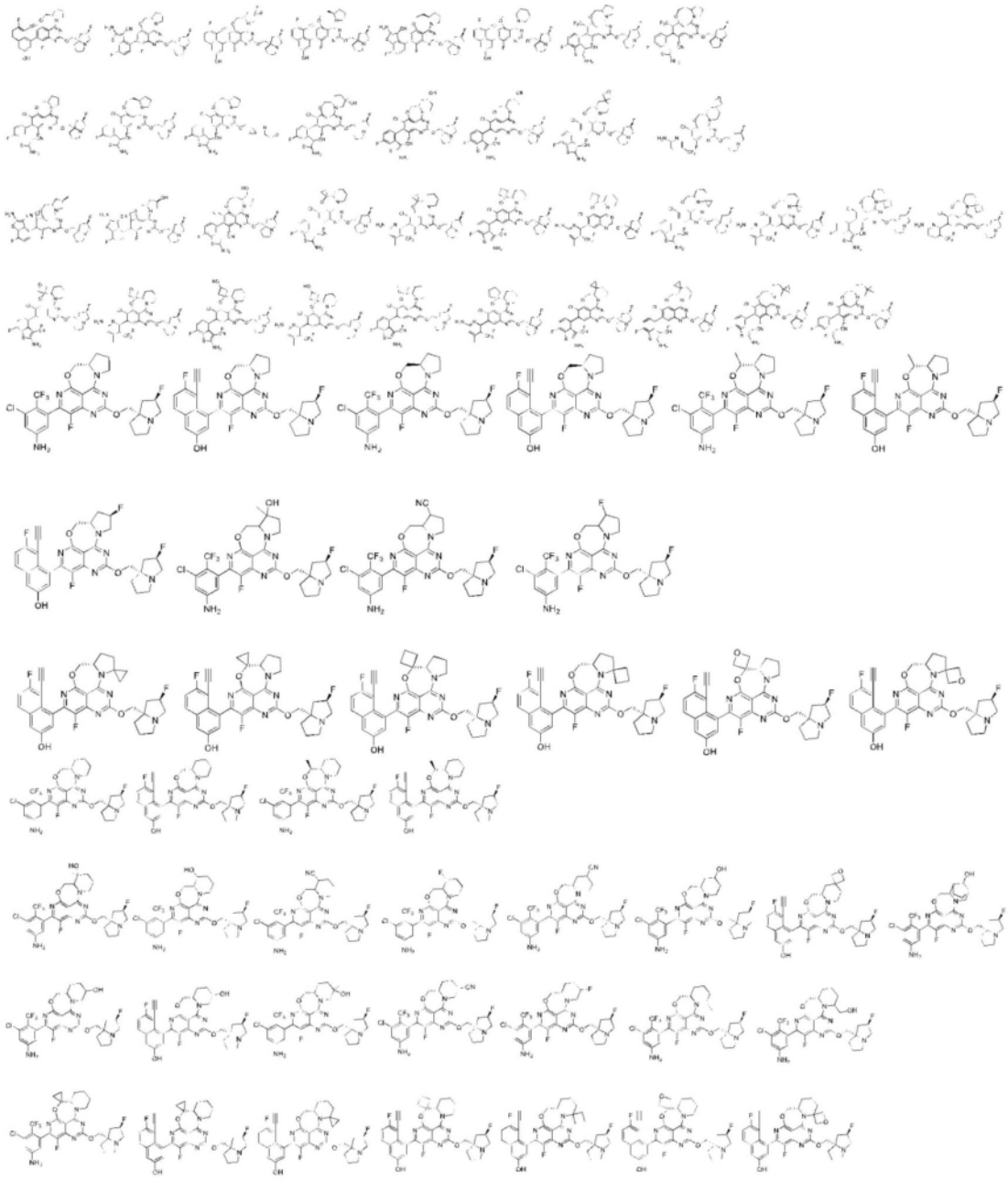
[0386] R^{Y}为H、卤素、氨基、-CN、-OH、未取代或取代的C_{1-4}烷基、未取代或取代的C_{1-4}烷氧基、或未取代或取代的C_{1-4}烷基氨基。

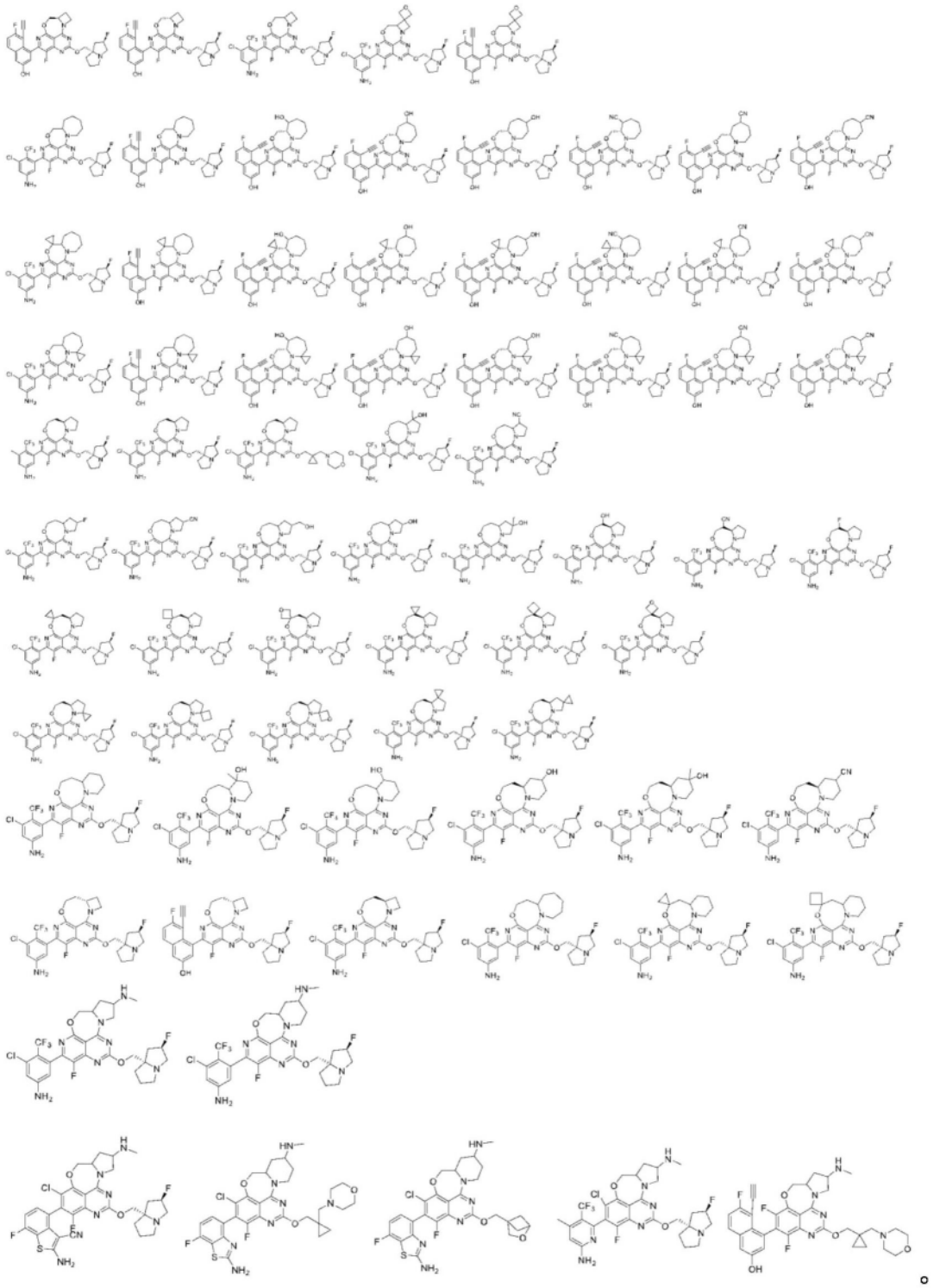
[0387] 在一个实施方案中,Y为O。在一个实施方案中,Y为N。在一个实施方案中,Y为CH_2。

[0388] 方面12:本文提供了选自下表的化合物:

[0389] 表1

[0390]



[0391] 

[0392] 方面13:在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药,以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

[0393] 方面14:在一个实施方案中,本文提供了一种用于抑制细胞中的KRAS突变体蛋白的活性的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药接触,任选地其中KRAS突变体蛋白是KRAS G12D和/或G12V突变体蛋白。在一个实施方案中,本文提供了一

种用于抑制细胞中KRAS扩增的活性的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药接触,任选地其中KRAS突变体蛋白是KRAS G12D和/或G12V突变体蛋白。

[0394] 方面15:在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药,任选地其中癌症由KRAS突变、优选地KRAS G12D和/或G12V突变介导。本文提供了一种用于治疗或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0395] 方面16:本文提供了一种调节KRAS G12D和/或G12V的活性的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体、对映异构体、阻转异构体或前药接触。

[0396] 方面17:本文提供了一种用于治疗癌症的试剂盒,该试剂盒包括(a)包含本文所提供的化合物的药物组合物;以及(b)施用有效量的本文所提供的包含KRAS G12D和/或G12V抑制剂的药物组合物以治疗个体的癌症的说明书。

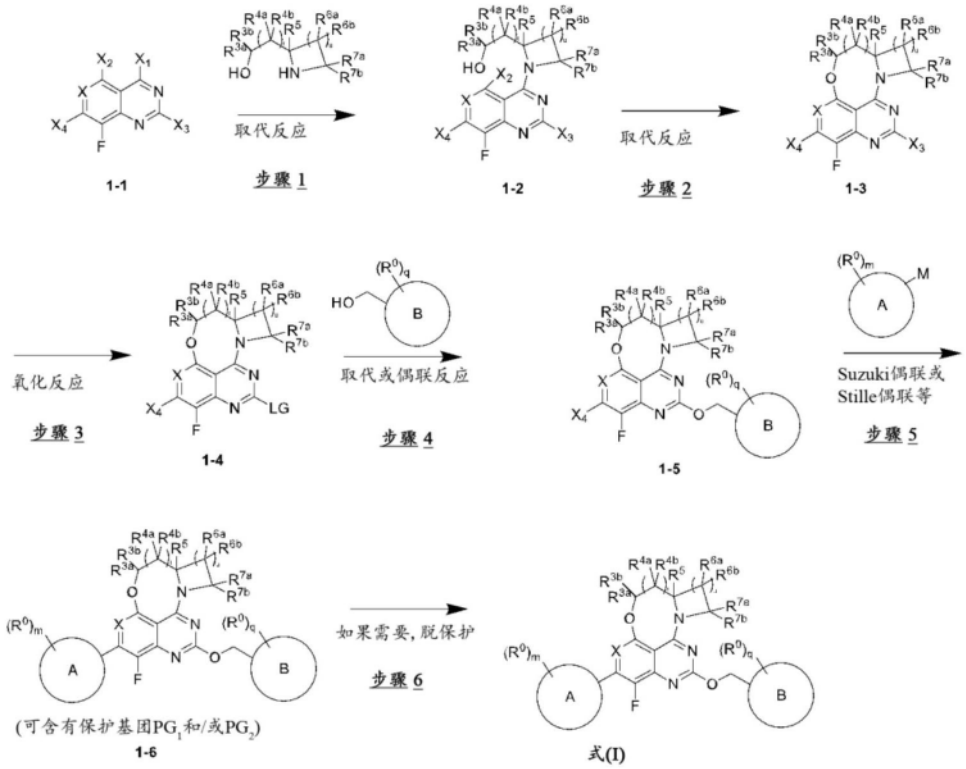
[0397] 可通过参考详细描述和实施例来更全面地理解本发明实施方案,这些详细描述和实施例旨在例示非限制性实施方案。

[0398] 制备化合物的方法

[0399] 化合物可使用常规的有机合成和可商购的起始材料来制备。作为示例而非限制,式(I)的化合物可如以下所示的方案1-2以及本文所述的实施例中所概述来制备。应注意,本领域技术人员将知道如何修改例示性方案和示例中所阐述的程序以得到所需产物。常见的保护基团可用于防止某些官能团发生不期望的反应。示例性保护基团描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版,P.G.M.Wuts;T.W.Greene,John Wiley,2007,和其中引用的参考文献。

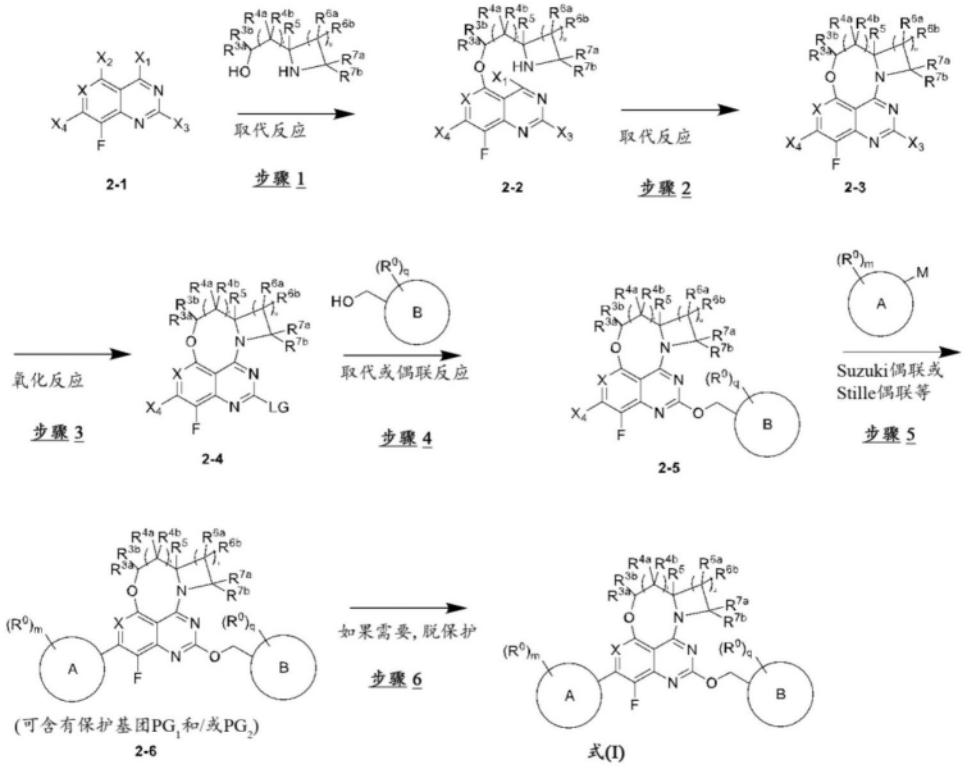
[0400] 方案1

[0401]



[0402] 如方案1所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(I)所定义的化合物的方法。在取代条件(例如,如果X_1为OH,则为HATU、DIEA;如果X_1为Cl,则为DIEA、DCM)下,将卤素取代的化合物1-1(X_2和X_4为氢,X_1为OH或Cl,并且X_3可为甲基硫醇基)转化为化合物1-2;然后在取代条件(例如,NaH,THF)下,将化合物1-2转化为化合物1-3;然后在氧化条件(如果LG为甲基磺酰基或甲基亚磺酰基,则为m-CPBA氧化)下,将化合物1-3转化为化合物1-4;然后将化合物1-4转化为化合物1-5,随后进行取代或偶联反应(例如,NaH、THF);化合物1-5进一步经历金属催化的交叉偶联反应,诸如Suzuki、Negishi或Stille偶联(例如用于Suzuki偶联的Pd(dtbpf)Cl_2、K_3PO_4、1,4-二噁烷、水),得到化合物1-6,其中M可为硼酸、硼酸酯、金属(诸如Zn)、三丁基锡等;最后,将含保护基团的化合物1-6脱保护(例如,当PG_1和PG_2含有Boc基团时,TFA和DCM将Boc基团脱保护;当PG_1和PG_2含有TIPS基团时,CsF和DMF将TIPS基团脱保护),得到被定义为式(I)的化合物。

[0403] 方案2

[0404] 

[0405] 如方案2所示,在一些实施方案中,本文提供了制备如式(I)所定义的化合物的方法。在取代条件(例如,NaH、THF)下,将卤素取代的化合物2-1(X_2和X_4为卤素,X_1为OH或Cl,并且X_3可为甲基硫醇基)转化为化合物2-2;然后在取代条件(例如,如果X_1为OH,则为HATU、DIEA;如果X_1为Cl,则为DIEA、DCM)下,将化合物2-2转化为化合物2-3;然后在氧化条件(如果LG为甲基磺酰基或甲基亚磺酰基,则为m-CPBA氧化)下,将化合物2-3转化为化合物2-4;然后将化合物2-4转化为化合物2-5,随后进行取代或偶联反应(例如,NaH、THF);化合物2-5进一步经历金属催化的交叉偶联反应,诸如Suzuki、Negishi或Stille偶联(例如用于Suzuki偶联的Pd(dtbpf)Cl_2、K_3PO_4、1,4-二噁烷、水),得到化合物2-6,其中M可为硼酸、硼酸酯、金属(诸如Zn)、三丁基锡等;最后,将含保护基团的化合物2-6脱保护(例如,当PG_1和PG_2含有Boc基团时,TFA和DCM将Boc基团脱保护;当PG_1和PG_2含有TIPS基团时,CsF和DMF将TIPS基团脱保护),得到被定义为式(I)的化合物。

[0406] 可通过参考详细描述和实施例来更全面地理解本发明实施方案,这些详细描述和实施例旨在例示非限制性实施方案。

[0407] 实施例

[0408] 以下实施例仅仅意图是示例性的,并且不应视为以任何方式进行限制。除非另有说明,否则下文所描述的实施例中的实验方法是常规方法。除非另有说明,否则试剂和材料都是可商购的。采用的所有溶剂和化学品都是分析级或化学纯度的。溶剂在使用前全部重新蒸馏。无水溶剂全部根据标准方法或参考方法制备。用于柱色谱的硅胶(100-200目)和用于薄层色谱(TLC)的硅胶(GF254)可从中国的青岛海洋化工有限公司或烟台化工有限公司商购获得;除非另有说明,否则全部都用石油醚(60℃至90℃)/乙酸乙酯(v/v)洗脱,并通过碘或钼磷酸在乙醇中的溶液显色。除非另有说明,否则所有萃取溶剂均经无水Na_2SO_4干燥。

[0409] 除非另有说明,否则下述反应均在氮气或氩气的正压下或用干燥管在无水溶剂中

进行;反应烧瓶配备有橡胶隔片,用于经由注射器引入底物和试剂;玻璃器皿经烘箱干燥和/或热干燥。

[0410] 除非另有说明,否则柱色谱纯化在具有硅胶柱的Biotage系统(制造商:Dyax Corporation)上或在硅胶SepPak小柱(Waters)上进行,或者在使用预填充硅胶小柱的Teledyne Isco Combiflash纯化系统上进行。

[0411] 在400MHz或500MHz下操作的Varian仪器上记录^{1}H NMR谱,以TMS(四甲基硅烷)作为内标。使用$CDCl_3$、CD_2Cl_2、CD_3OD、D_2O、d_6-DMSO、d_6-丙酮或$(CD_3)_2CO$作为溶剂,并且四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂($CDCl_3$:7.25ppm;CD_3OD:3.31ppm;D_2O:4.79ppm;d_6-DMSO:2.50ppm;d_6-丙酮:2.05;$(CD_3)_2CO$:2.05)作为参照标准,获得^{1}H-NMR谱。当报告峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、qn(五重峰)、sx(六重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。耦合常数在给出时是以赫兹(Hz)报告。

[0412] 通过使用配备有在214nm和254nm下检测的二极管阵列检测器(DAD)和离子阱(ESI源)的Agilent1100,1200高效液相色谱-离子阱质谱仪(LC-MSD Trap)记录LC/MS数据。除试剂外的所有化合物名称均由ChemDraw®19.1生成。

[0413] 在以下实施例中,使用了以下缩写:

[0414]

AcOH	乙酸
Aq.	水溶液
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
盐水(Brine)	饱和氯化钠水溶液
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
Boc	叔丁氧基羰基
BOP	苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐
CH_2Cl_2 或 DCM	二氯甲烷
CAN	硝酸铈(IV)铵(硝酸铈铵)
Cs_2CO_3	碳酸铯
DAST	三氟化二乙氨基硫

DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DHP	3,4-二氢-2H-吡喃
DIEA 或 DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMB	(2,4-二甲氧基苯基)甲胺
戴斯马丁/DMP	Dess–Martin 高碘烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛嘌呤
DMSO	二甲亚砜
DMEDA	二甲基乙二胺
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_3SiH	三乙基硅氢化物
Et_2O 或乙醚	二乙醚
g	克
h 或 hr	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
Hex	己烷
HCl	盐酸
HMDS	六甲基二硅氮烷
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
IBX	2-碘苯甲酸
i-PrOH	异丙醇
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
$K_2OsO_4 \cdot H2O$	锇酸钾(VI)二水合物
K_3PO_4	磷酸三钾
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫摩尔
MeCN	乙腈

[0415]

[0416]

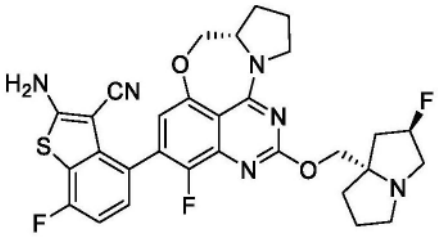
MeOH	甲醇
Min	分钟
ms 或 MS	质谱
m-CPBA	2-氯苯羰基过氧酸
MOM	甲氧基甲基
MPLC	中压液相色谱
Na_2SO_4	硫酸钠
$NaBH(OAc)_3$/ST	三乙酰硼氢化钠
AB	氨化钠
NaH	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
NaHMDS	
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
NMO	4-甲基吗啉 N-氧化物
NMP	N-甲基吡咯烷酮
PE	石油醚
PMB	(4-甲氧基苯基)甲胺
$POCl_3$	氧氯化磷
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐
$PddppfCl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
$Pd_2(dba)_3$	三(二苯亚甲基丙酮)二钯
Prep	制备型
PTSA	4-甲基苯磺酸
Rt 或 rt	室温
RuPhos	2-二环己基膦-2′,6′-二异丙氧基联苯
sat.	饱和的
SEMCl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷
TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
TEA/Et3N	三乙胺
t-BuOK	叔丁醇钾
t-BuONa	叔丁醇钠
T_3P	正丙基膦酸环酐
TIPS	三异丙基甲硅烷基
TMSCN	三甲基甲硅烷基氰化物
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃

[0417]

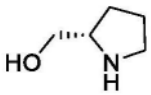
TLC	薄层色谱
tBuXPhospd-G3	甲磺酸根合(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)
tBuXPhos	2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
UHP	过氧化氢脲
μL	微升
XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽
XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
4CzIPN	(4r,6r)-2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)间苯二氰

[0418] 化合物合成

[0419] 实施例1:2-氨基-7-氟-4-((S)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

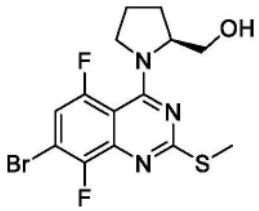
[0420] 

[0421] 步骤1:(S)-吡咯烷-2-基甲醇

[0422] 

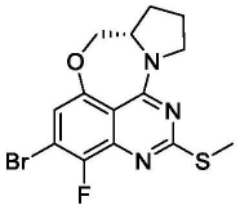
[0423] 将(S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4 g,19.9 mmol)置于HCl(4M,二噁烷溶液)中,并将混合物在室温下搅拌2小时,直到LC-MS指示所有起始材料均耗尽。将混合物真空浓缩,用MTBE稀释,然后过滤以收集固体,为标题化合物(2.2 g)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 102.2。

[0424] 步骤2:(S)-(1-(7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇

[0425] 

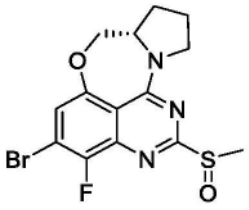
[0426] 将(S)-吡咯烷-2-基甲醇(610mg,6.0mmol)和7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-醇(2.0g,6.6mmol)的混合物、HATU(3.8g,9.9mmol)、DIEA(1.3g,9.9mmol)和DCM(10mL)在室温下搅拌16小时。将混合物用NH_4Cl(10mL,饱和水溶液)溶液淬灭,并用DCM(20mL*3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,然后将其用硅胶色谱柱(用PE/EtOAc=2/1洗脱)纯化,得到标题化合物(610mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$389.2。

[0427] 步骤3:(S)-5-溴-4-氟-2-(甲硫基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉

[0428] 

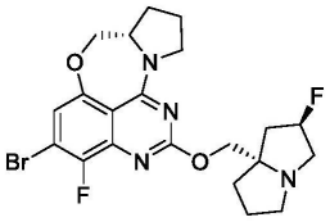
[0429] 在0℃下,向(S)-(1-(7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇(570mg,1.5mmol)在THF中的混合物中分批添加NaH(114mg,3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用NH_4Cl(10mL,饱和水溶液)淬灭,用DCM(20mL*3)萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。将滤液浓缩并用硅胶色谱柱(用PE/EtOAc=1/1洗脱)纯化,得到标题化合物(480mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$370.2。

[0430] 步骤4:(8aS)-5-溴-4-氟-2-(甲基亚磺酰基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉

[0431] 

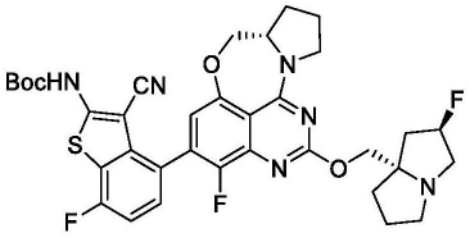
[0432] 在0℃下,向(S)-5-溴-4-氟-2-(甲硫基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉(480mg,1.3mmol)在DCM(10mL)中的混合物中分批添加m-CPBA(321mg,1.3mmol,70%)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用DCM(20mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(2M)洗涤3次。将所得有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物(480mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$386.2。

[0433] 步骤5:(S)-5-溴-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉

[0434] 

[0435] 在0℃下,向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(480mg,1.3mmol)在THF(5mL)中的混合物中分批添加NaH(99mg,2.6mmol)。将混合物搅拌0.5小时,然后在0℃下分批添加到(8aS)-5-溴-4-氟-2-(甲基亚磺酰基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉(480mg,1.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中。将混合物在50℃下搅拌2小时。将混合物用NH_4Cl(饱和水溶液)淬灭,用DCM(20mL*3)萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。将滤液浓缩并用硅胶色谱柱(用DCM/MeOH=10/1洗脱)纯化,得到标题化合物(480mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$481.4。

[0436] 步骤6:(3-氰基-7-氟-4-((S)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

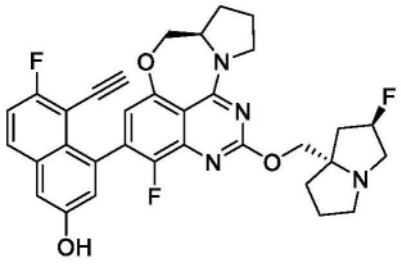
[0437] 

[0438] 将(S)-5-溴-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉(100mg,0.2mmol)、(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(251mg,0.6mmol)、双(二苯基膦基苯基)醚二氯化钯(II)(15mg,0.02mmol)、Cs_2CO_3(195mg,0.6mmol)和二噁烷/水(5mL,9/1)在100℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温,真空浓缩,并且将残余物用硅胶色谱柱(用DCM/MeOH=9/1洗脱)纯化,得到标题化合物(120mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$693.4。

[0439] 步骤7:2-氨基-7-氟-4-((S)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0440] 向(3-氰基-7-氟-4-((S)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.17mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物中一次性添加HCl(2mL,4M的二噁烷溶液)。在室温下搅拌混合物16小时。真空去除溶剂,并用制备型HPLC纯化残余物,得到标题产物(54mg)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03(s,2H),7.25-7.21(m,1H),7.10-7.08(m,1H),6.71-6.63(m,1H),5.42-5.21(m,1H),4.63-4.61(m,1H),4.22-3.96(m,4H),3.82-3.80(m,2H),3.16-3.13(m,2H),2.90-2.86(m,1H),2.28-2.13(m,2H),2.08-1.99(m,3H),1.95-1.64(m,5H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$593.4。

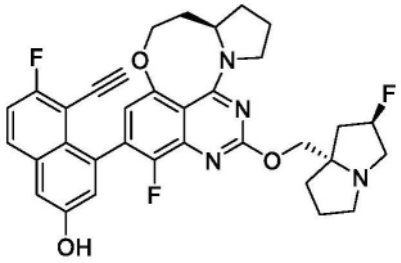
[0441] 实施例2:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

[0442] 

[0443] 通过与实施例1中所述类似的程序制备实施例2,得到标题产物(3.17mg)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),8.01-7.87(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.35-7.32(m,1H),7.10-7.02(m,1H),6.68-6.45(m,1H),5.38-5.20(m,1H),4.65-4.56(m,1H),4.12-4.08(m,3H),3.98-3.94(m,2H),3.84-3.82(m,2H),3.11-3.00(m,3H),2.84-2.81(m,1H),2.36-2.16(m,2H),2.15-2.07(m,2H),2.06-1.97(m,3H),1.91-1.82(m,2H),1.80-1.74(m,2H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$587.6。

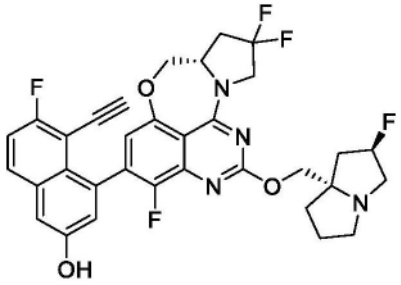
[0444] 实施例3:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a

(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

[0445] 

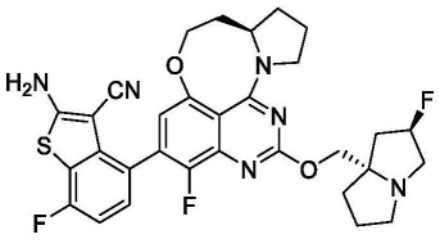
[0446] 通过与实施例1中所述类似的程序制备实施例3,得到标题产物(0.78mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),7.96(s,1H),7.51-7.42(m,1H),7.35(s,1H),7.11-7.01(m,1H),6.76(s,1H),5.63-5.40(m,1H),4.65-4.45(m,3H),4.34-4.10(m,3H),4.03-3.93(m,1H),3.88-3.68(m,6H),2.20-2.10(m,4H),2.05-1.95(m,4H),1.94-1.85(m,3H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$601.6。

[0447] 实施例4:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-2,2,8-三氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

[0448] 

[0449] 通过与实施例1中所述类似的程序制备实施例4,用(S)-(4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲醇代替3-(甲基氨基)丙-1-醇,得到标题产物(2.25mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),7.98-7.92(m,1H),7.53-7.40(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.09-7.02(m,1H),6.83-6.70(m,1H),5.38-5.15(m,1H),4.70-3.89(m,8H),3.12-3.06(m,2H),3.04-3.01(m,1H),2.86-2.69(m,2H),2.14-2.07(m,1H),2.05-1.99(m,2H),1.87-1.82(m,1H),1.80-1.72(m,2H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$623.3。

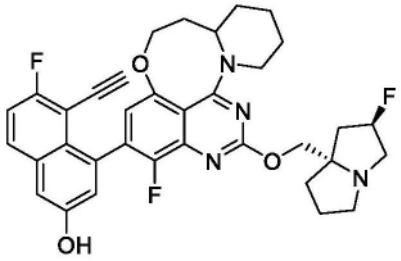
[0450] 实施例5:2-氨基-7-氟-4-((R)-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0451] 

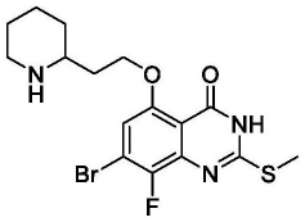
[0452] 通过与实施例1中所述类似的程序制备实施例5,用(R)-9-溴-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,

6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉代替(S)-5-溴-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8a,9,10,11-四氢-8H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉,得到标题产物(58mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.03(m,2H),7.31-7.15(m,1H),7.15-7.05(m,1H),6.70-6.62(m,1H),5.41-5.20(m,1H),4.48-4.40(m,1H),4.28-3.99(m,4H),3.84-3.80(m,1H),3.73-3.63(m,1H),3.20-3.10(m,3H),2.89(s,1H),2.23-1.94(m,6H),1.93-1.74(m,5H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$607.1。

[0453] 实施例6:5-乙炔基-6-氟-4-(1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-2-基)萘-2-醇

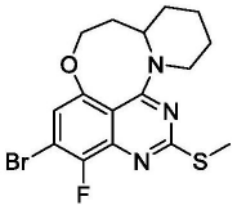
[0454] 

[0455] 步骤1:7-溴-8-氟-2-(甲硫基)-5-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮

[0456] 

[0457] 向2-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g,9.8mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加NaH(60%,536mg,13.4mol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后将7-溴-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.0g,7.5mol)添加到该混合物中。将所得混合物在55℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并用冰淬灭。将混合物用DCM(30mL*3)萃取,用盐水(50mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱(20g,用PE/EtOAc=100%:0%~0%:100%洗脱)纯化,得到标题化合物(1.2g)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$416.2。

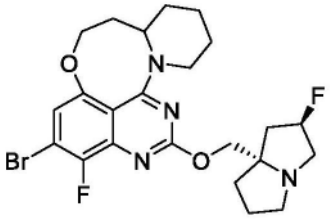
[0458] 步骤2:2-溴-1-氟-13-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

[0459] 

[0460] 向7-溴-8-氟-2-(甲硫基)-5-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.2g,2.9mmol)在DCM/DMF(20mL/20mL)中的悬浮液中放置HATU(2.9g,7.3mmol)、DIEA(1.1g,8.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,将混合物用DCM(30mL*2)萃取,用盐水(50mL)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将混合物通过硅胶色谱柱(20g,用PE/EtOAc=100%:0%至65%:35%洗脱)纯化,得到标题化合物(650mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$

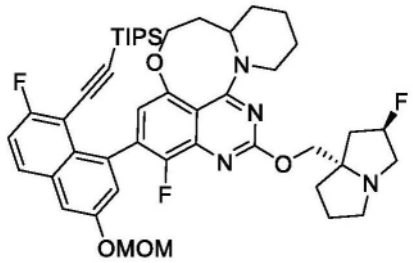
398.2。

[0461] 步骤3:2-溴-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

[0462] 

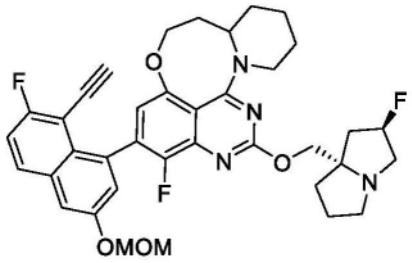
[0463] 将2-溴-1-氟-13-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(620mg,1.56mmol)置于DCM(10mL)中。在0℃下,将m-CPBA(309mg,1.796mmol)分批添加到溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将混合物用DCM(10mL*2)萃取,用Na_2CO_3(20mL,饱和水溶液)洗涤,用盐水(20mL)洗涤,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其直接使用。将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(744mg,4.7mmol)置于THF(10mL)中,在0℃下,将LiHMDS(3.1mL,3.1mmol)分批添加到溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时,并添加上述粗产物。将混合物从0℃搅拌至室温,并在室温下搅拌1小时。然后,将混合物用MeOH(5mL)淬灭并真空浓缩。将残余物用硅胶色谱柱(用DCM/MeOH=80%:20%洗脱)纯化,得到标题化合物(213mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$509.3。

[0464] 步骤4:1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

[0465] 

[0466] 将2-溴-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(100mg,0.2mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(302mg,0.6mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(18mg,0.03mmol)、$NaHCO_3$(50mg,0.6mmol)在二噁烷/水(10mL/2mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将冷却的反应混合物真空浓缩,并将残余物用硅胶色谱柱(4g,用PE/EtOAc=100%:0%至0%:100%、DCM/MeOH=90%:10%洗脱)纯化,得到标题化合物(140mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$815.7。

[0467] 步骤5:2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

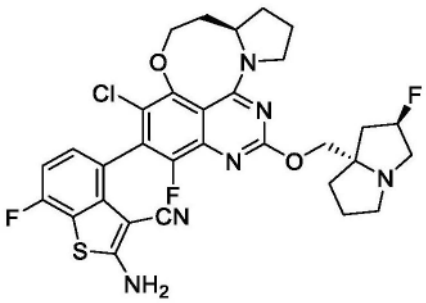
[0468] 

[0469] 向1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(70mg,0.09mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加CsF(65mg,0.4mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并将滤液真空浓缩,得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤(80mg,粗品)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$ 659.5。

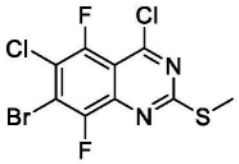
[0470] 步骤6:5-乙炔基-6-氟-4-(1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-2-基)萘-2-醇

[0471] 向2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-13-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(80mg,0.1mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液中添加HCl(2mL,4M的二噁烷溶液)。在室温下搅拌混合物2小时。将反应混合物真空浓缩,并用制备型HPLC纯化残余物,得到标题产物(22mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.14(br,1H),7.96-7.92(m,1H),7.44-7.40(m,1H),7.36-7.30(m,1H),7.13-6.96(m,1H),6.69-6.57(m,1H),5.36-5.18(m,1H),4.95-4.65(m,1H),4.38-4.26(m,1H),4.17-4.01(m,2H),3.99-3.87(m,3H),3.13-3.05(m,2H),3.04-3.00(m,1H),2.84-2.80(m,1H),2.34-2.30(m,1H),2.20-1.97(m,3H),1.92-1.49(m,10H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$615.5。

[0472] 实施例7:2-氨基-4-((13aR)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0473] 

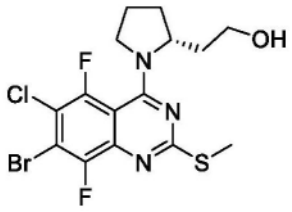
[0474] 步骤1:7-溴-4,6-二氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉

[0475] 

[0476] 向7-溴-6-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-醇(900mg,2.8mmol)在$POCl_3$

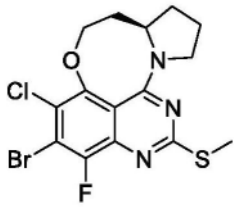
(10mL)中的悬浮液中滴加DIPEA(5mL)。将混合物在100℃下搅拌过夜。然后,将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(20g,用PE/EtOAc=100%:0%至70%:30%洗脱)纯化,得到标题化合物(700mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$359.0。

[0477] 步骤2:(R)-2-(1-(7-溴-6-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇

[0478] 

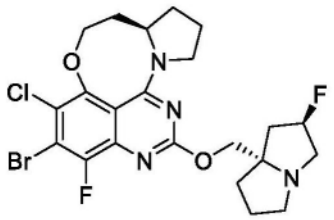
[0479] 向7-溴-4,6-二氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉(700mg,2.0mmol)和(R)-2-(吡咯烷-2-基)乙-1-醇(337mg,2.9mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DIPEA(756mg,5.9mmol)。将混合物从0℃搅拌至室温,持续1小时。然后,将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱(12g,用PE/EtOAc=100%:0%至0%:100%洗脱)纯化,得到标题化合物(600mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$438.1。

[0480] 步骤3:(R)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(甲硫基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

[0481] 

[0482] 在0℃下,向(R)-2-(1-(7-溴-6-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇(600mg,1.4mmol)在THF中的溶液中分批添加LiHMDS(2.8mL,2.8mmol,1M的THF溶液)。将混合物从0℃搅拌至室温,并在室温下搅拌1小时。将混合物用MeOH(5mL)淬灭,然后将混合物真空浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱(12g,用PE/EtOAc=100%:0%至0%:100%洗脱)纯化,得到标题化合物(540mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$418.7。

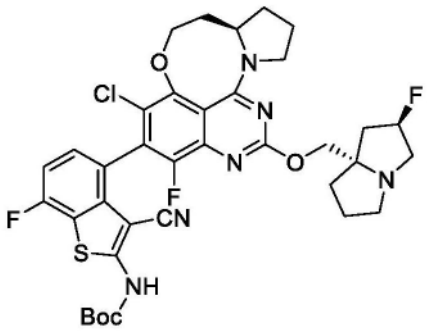
[0483] 步骤4:(R)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉

[0484] 

[0485] 在0℃下,向(R)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(甲硫基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(540mg,1.3mmol)在DCM(10mL)中的混合物中分批添加m-CPBA(256mg,1.5mmol,70%)。将混合物在0℃下搅拌2小时,得到混合物A。在0℃下,向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(617mg,3.385mmol)在THF(10mL)中的混合物中分批添加LiHMDS(2.6mL,2.6mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并添加到上述混合物A中。将所得混合物在室温下搅拌2小时,用MeOH(5mL)淬灭并真空浓缩。

将残余物用硅胶色谱柱(用DCM/MeOH＝90％:10％洗脱)纯化,得到标题化合物(500mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$529.3。

[0486] 步骤5:(4-((13aR)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

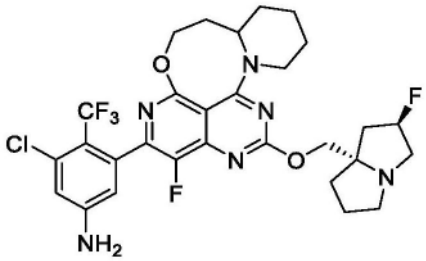
[0487] 

[0488] 将(R)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉(70mg,0.132mmol)、(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.53mmol)、双(二苯基膦基苯基)醚二氯化钯(II)(19mg,0.026mmol)、Cs_2CO_3(171mg,0.53mmol)在二噁烷/水(10mL/2mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,真空浓缩,并且将残余物用硅胶色谱柱(4g,用DCM/MeOH＝90％:10％洗脱)纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH＝20/1和EtOAc)进一步纯化,得到标题化合物(25mg,粗品)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$741.5。

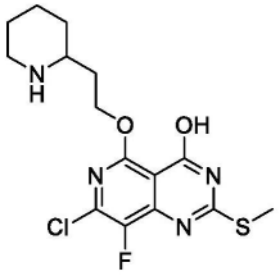
[0489] 步骤6:2-氨基-4-((13aR)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0490] 向(4-((13aR)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,12,13,13a-六氢吡咯并[1',2':5,6][1,5]噁唑嗪并[4,3,2-de]喹唑啉-9-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(25mg,0.034mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl(4M)/二噁烷(5mL)。在室温下搅拌混合物3小时。然后,将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到目标产物(0.99mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,2H),7.26-7.05(m,2H),5.36-5.18(m,1H),4.54-5.38(m,1H),4.26-4.13(m,2H),4.10-3.98(m,2H),3.87-3.67(m,2H),3.14-2.98(m,3H),2.84-2.80(m,1H),2.18-2.10(m,6H),1.80-1.71(m,4H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$641.5。

[0491] 实施例8:3-氯-5-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0492] 

[0493] 步骤1:7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-5-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

[0494] 

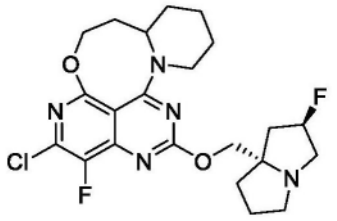
[0495] 在室温下,向2-(哌啶-2-基)乙-1-醇(129mg,1mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(40mg,1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后,将5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1mmol)添加到反应混合物中并在室温下搅拌1小时。完成后,浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物通过快速硅胶柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到标题产物(240mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$373.1。

[0496] 步骤2:2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0497] 

[0498] 在室温下,向7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-5-(2-(哌啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(240mg,0.645mmol)在20mL N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(166.4mg,1.29mmol)和2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(490.2mg,1.29mmol),并将其在室温下搅拌1小时。添加另一批N,N-二异丙基乙胺(1.66g,12.9mmol)和2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(4.9g,12.9mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用水稀释,用EA萃取,将有机层合并,经硫酸钠干燥并蒸发。将残余物通过硅胶色谱柱(PE:EtOAc=1:5)纯化,得到标题产物(75mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$355.1。

[0499] 步骤3:2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

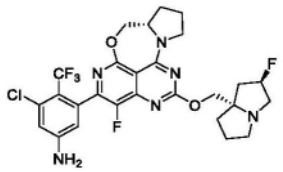
[0500] 

[0501] 在室温下,向2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(75mg,0.212mmol)在10mL二氯甲烷中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(44mg,0.254mmol),并将其作为混合物1在室温下搅拌2小时。同时,在室温下,将LiHMDS(1N的THF溶液,0.3mL)添加到((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(101mg,0.635mmol)的THF(10mL)溶液中,并将其作为混合物2在室温下搅拌2小时。然后,在室温下将混合物2添加到混合物1中,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后,蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶色谱柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到标题产物(73mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$466.2。

[0502] 步骤4:3-氯-5-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0503] 将2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂苯并[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(73mg,0.157mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(101mg,0.314mmol)、K_3PO_4(66.6mg,0.314mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(20.4mg,0.0314mmol)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物在95℃下搅拌3小时。将所得混合物冷却,浓缩,并将残余物通过柱色谱(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到粗产物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(1.75mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.89-6.85(m,1H),6.60-6.36(m,1H),5.40-5.26(m,2H),4.55-4.48(m,1H),4.39-4.16(m,3H),4.13-4.01(m,1H),3.18-3.03(m,2H),2.49-1.56(m,16H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$625.2。

[0504] 实施例9:3-氯-5-((S)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

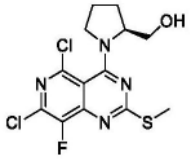
[0505] 

[0506] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0507] 

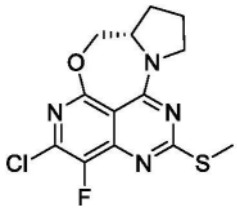
[0508] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)和$POCl_3$(184mg,1.2mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0509] 步骤2:(S)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇

[0510] 

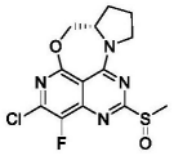
[0511] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.0mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(387mg,3.0mmol)和(S)-吡咯烷-2-基甲醇(101mg,1.0mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(210mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$363.1。

[0512] 步骤3:(S)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0513] 

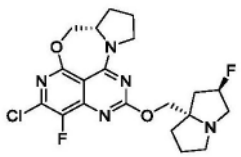
[0514] 在0℃下,向(S)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇(162mg,0.45mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(1mL,1mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱(PE/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到产物(104mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$327.0。

[0515] 步骤4:(11aS)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0516] 

[0517] 在0℃下,向(S)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(104mg,0.32mmol)在CH_2Cl_2(2.5mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(78mg,0.38mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。该反应混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$343.3。

[0518] 步骤5:(S)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0519] 

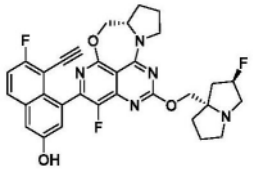
[0520] 在0℃下,向(11aS)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(0.32mmol)的搅拌溶液中滴加((2R,7aS)-2-氟四氢-

1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(102mg,0.64mmol)的THF(2.5mL)溶液和LiHMDS(0.96mL,0.96mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用H_2O淬灭并真空浓缩。将残余物通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到产物(92mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$438.5。

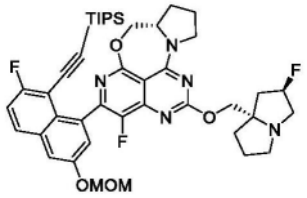
[0521] 步骤6:3-氯-5-((S)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0522] 将(S)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(30mg,0.07mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(50mg,0.14mmol,89%)、Pd(dtbpf)Cl_2(9.0mg,0.014mmol)、$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol)、二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)的混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(12.2mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.92-6.83(m,1H),6.58-6.40(m,1H),5.52-5.25(m,1H),4.77-4.70(m,2H),4.50-3.85(m,6H),3.52-3.40(m,1H),3.20-3.03(m,2H),2.43-1.75(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$597.4。

[0523] 实施例10:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)萘-2-醇

[0524] 

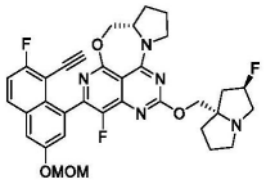
[0525] 步骤1:(S)-7-氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

[0526] 

[0527] 将(S)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(50mg,0.11mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(113mg,0.22mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(14mg,0.022mmol)、$NaHCO_3$(28mg,0.33mmol)、二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(65mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$788.8。

[0528] 步骤2:(S)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,

9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

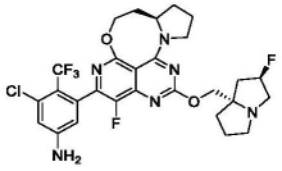
[0529] 

[0530] 向(S)-7-氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(65mg,0.08mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加CsF(122mg,0.8mmol),并将所得混合物搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,并且将粗产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$632.5。

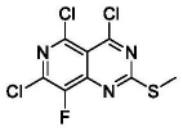
[0531] 步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)萘-2-醇

[0532] 在0℃下,向(S)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(0.08mmol)在CH_2Cl_2(3.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(0.5mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(3.5mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.92-7.72(m,1H),7.41-7.09(m,3H),5.49-5.29(m,1H),4.79-4.71(m,1H),4.50-3.87(m,6H),3.62-3.33(m,5H),2.53-1.78(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$588.4。

[0533] 实施例11:3-氯-5-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

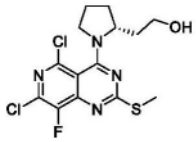
[0534] 

[0535] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0536] 

[0537] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)和$POCl_3$(184mg,1.2mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并且不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0538] 步骤2:(R)-2-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇

[0539] 

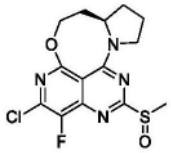
[0540] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.0mmol)在CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.94mg,1.5mmol)和(R)-2-(吡咯烷-2-基)乙-1-醇盐酸盐(11mg,1.0mmol),将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(262mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$377.1。

[0541] 步骤3:(R)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0542] 

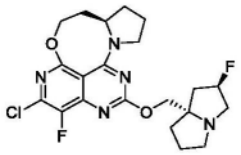
[0543] 在0℃下,向(R)-2-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇(262mg,0.70mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(1mL,1mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用H_2O淬灭并真空浓缩。将残余物通过快速色谱(PE/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到产物(210mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$340.8。

[0544] 步骤4:(12aR)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0545] 

[0546] 在0℃下,向(R)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(210mg,0.62mmol)CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(150mg,0.74mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应混合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$357.1。

[0547] 步骤5:(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

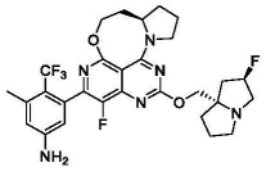
[0548] 

[0549] 在0℃下,向(12aR)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(0.62mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(128mg,0.80mmol)在THF(2.5mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(1.0mL,1.0mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用H_2O淬灭并真空浓缩。将残余物通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到产物(223mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$452.2。

[0550] 步骤6:3-氯-5-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0551] 将(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(25mg,0.055mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(40mg,0.11mmol,89%)、Pd(dtbpf)Cl_2(7.0mg,0.011mmol)、$NaHCO_3$(14mg,0.17mmol)、二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(1.2mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.93-6.81(m,1H),6.60-6.36(m,1H),5.50-5.27(m,1H),4.65-4.50(m,1H),4.50-4.24(m,4H),4.09-3.95(m,1H),3.85-3.70(m,1H),3.19-3.05(m,1H),2.47-1.82(m,12H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$611.3。

[0552] 实施例12:3-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-8-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[0553] 

[0554] 将(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,3,11,12,12a-六氢-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂环戊[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(25mg,0.055mmol)、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(34mg,0.11mmol,89%)、Pd(dtbpf)Cl_2(7.0mg,0.011mmol)、$NaHCO_3$(14mg,0.17mmol)、二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(CH_2Cl_2/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(1.5mg,4%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.70-6.50(m,2H),5.44-5.25(m,1H),4.66-4.24(m,5H),4.10-3.22(m,6H),3.13-3.01(m,1H),2.54-2.00(m,14H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$591.5。

[0555] 实施例13:3-氯-5-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0556] 

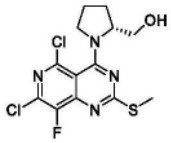
[0557] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0558] 

[0559] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1.0mmol)在ACN

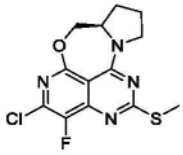
(10mL)中的溶液中添加DIEA(194mg,1.5mmol)和$POCl_3$(184mg,1.2mmol),将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并且不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0560] 步骤2:(R)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇

[0561] 

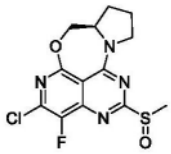
[0562] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.0mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(387mg,3.0mmol)和(R)-吡咯烷-2-基甲醇(101mg,1.0mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(276mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$363.1。

[0563] 步骤3:(R)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0564] 

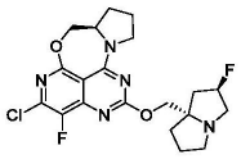
[0565] 在0℃下,向(R)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇(178mg,0.49mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加NaH(40mg,0.98mmol,60%),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过快速色谱(PE/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到产物(154mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$327.0。

[0566] 步骤4:(11aR)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0567] 

[0568] 在0℃下,向(R)-8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(154mg,0.47mmol)在DCM(8mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(115mg,0.56mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$343.3。

[0569] 步骤5:(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0570] 

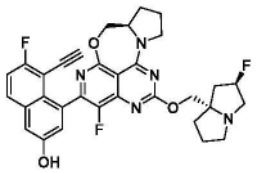
[0571] 在0℃下,向(11aR)-8-氯-7-氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧

杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(0.47mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(149mg,0.94mmol)在THF(8mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(0.94mL,0.94mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到产物(110mg,53%)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 438.5。

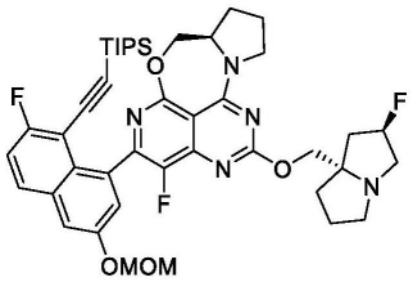
[0572] 步骤6:3-氯-5-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0573] 将(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(30mg,0.07mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(50mg,0.14mmol,89%)、Pd(dtbpf)Cl_2(9.0mg,0.014mmol)、$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol)、二噁烷(2.0mL)和H_2O(0.4mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到标题产物(12.6mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.90-6.83(m,1H),6.56-6.40(m,1H),5.43-5.21(m,1H),4.76-4.66(m,2H),4.41-4.09(m,4H),4.03-3.85(m,2H),3.27-3.03(m,2H),2.43-1.80(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 597.4。

[0574] 实施例14:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)萘-2-醇

[0575] 

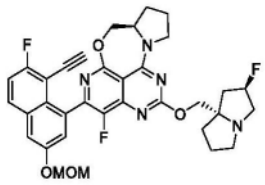
[0576] 步骤1:(R)-7-氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0577] 

[0578] 将(R)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(50mg,0.11mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(113mg,0.22mmol)、Pd(dtbpf)Cl2(14mg,0.022mmol)、NaHCO3(28mg,0.33mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩

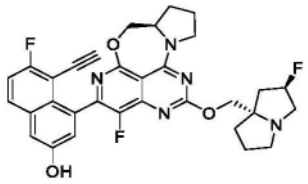
并通过快速色谱(DCM/MeOH＝100:1至10:1)纯化,得到标题产物(65mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$ 788.8。

[0579] 步骤2:(R)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0580] 

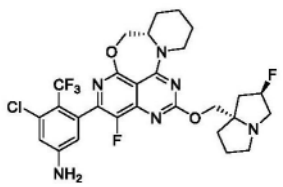
[0581] 向(R)-7-氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(65mg,0.08mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加CsF(122mg,0.8mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$632.5。

[0582] 步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)萘-2-醇

[0583] 

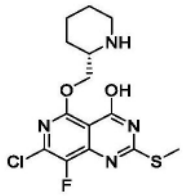
[0584] 在0℃下,向(R)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(0.08mmol)在DCM(3.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(0.5mL),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA碱化,并且将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH＝100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(18.2mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.93-7.72(m,1H),7.41-7.12(m,3H),5.49-5.31(m,1H),4.79-4.72(m,1H),4.54-3.88(m,6H),3.65-3.41(m,5H),3.23-3.13(m,1H),2.53-1.78(m,10H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$588.6。

[0585] 实施例15:3-氯-5-((S)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0586] 

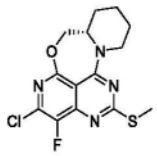
[0587] 步骤1:(S)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-5-(哌啶-2-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-

4-醇

[0588] 

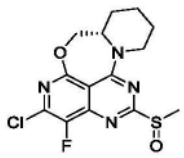
[0589] 在0℃下,向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(200mg,0.72mmol)和(S)-哌啶-2-基甲醇(82mg,0.72mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加NaH(100mg,2.5mmol,60%),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O淬灭,然后用1N HCl水溶液将pH调节至6。过滤混合物,并将滤饼不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$359.1。

[0590] 步骤2:(S)-2-氯-1-氟-11-(甲硫基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0591] 

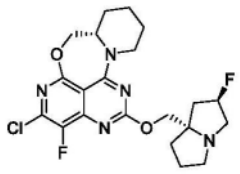
[0592] 在室温下,向(S)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-5-(哌啶-2-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(0.72mmol)在MeCN(50mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(186mg,1.4mmol)和HATU(410mg,1.1mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:3)纯化,得到期望产物(184mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$341.1。

[0593] 步骤3:(5aS)-2-氯-1-氟-11-(甲基亚磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0594] 

[0595] 在0℃下,向(S)-2-氯-1-氟-11-(甲硫基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(184mg,0.54mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(120mg,0.59mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0596] 步骤4:(S)-2-氯-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0597] 

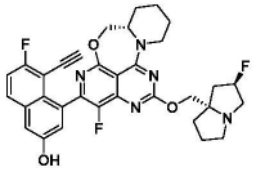
[0598] 在0℃下,向(5aS)-2-氯-1-氟-11-(甲基亚磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.54mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(172mg,1.1mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(1.1mL,1.1mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到产物(96mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 452.3。

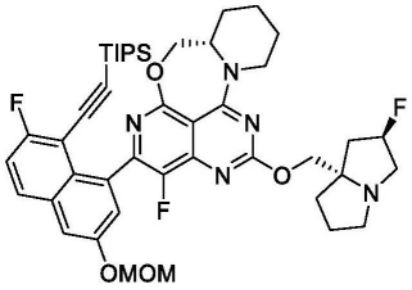
[0599] 步骤5:3-氯-5-((S)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0600] 将(S)-2-氯-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(32mg,0.07mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(45mg,0.14mmol,89%)、$Pd(dtbpf)Cl_2$(9mg,0.014mmol)、$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到标题产物(10.6mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.91-6.84(m,1H),6.53-6.42(m,1H),5.49-5.22(m,2H),4.57-4.42(m,2H),4.41-4.20(m,2H),4.02-3.85(m,1H),3.56-3.33(m,3H),3.15-3.00(m,2H),2.46-1.51(m,12H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$611.4。

[0601] 实施例16:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇

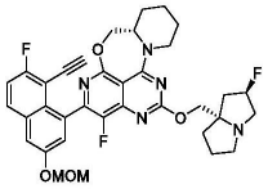
[0602] 

[0603] 步骤1:(S)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0604] 

[0605] 将(S)-2-氯-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(60mg,0.13mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(133mg,0.26mmol),Pd(dtbpf)Cl2(18mg,0.03mmol)、$NaHCO_3$(33mg,0.39mmol)、二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(95mg)。

[0606] 步骤2:(S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

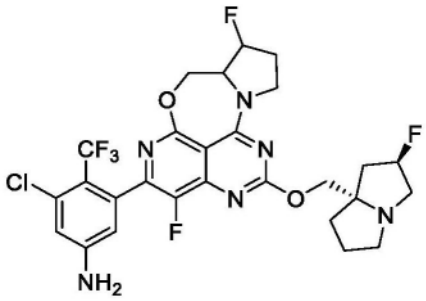
[0607] 

[0608] 向(S)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(95mg,0.11mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加CsF(152mg,1.1mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$646.1。

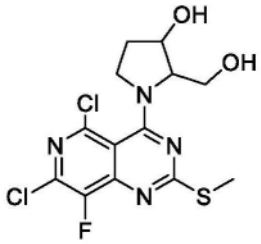
[0609] 步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇

[0610] 在0℃下,向(S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.11mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(1.0mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA碱化,将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(38.6mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.90-7.77(m,1H),7.37-7.13(m,3H),5.48-5.27(m,2H),4.61-4.47(m,2H),4.46-4.26(m,2H),4.05-3.89(m,1H),3.58-3.35(m,4H),3.20-3.02(m,2H),2.51-1.55(m,12H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$602.5。

[0611] 实施例17:3-氯-5-(1,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

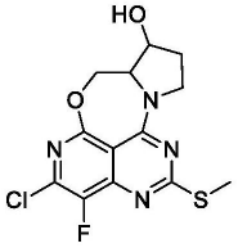
[0612] 

[0613] 步骤1:1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇

[0614] 

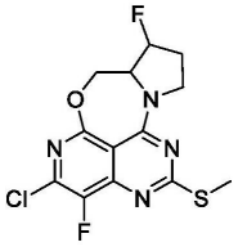
[0615] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(299mg,1.0mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加DIPEA(322mg,2.5mmol)和2-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(118mg,1.17mmol)。将所得混合物在0℃至室温下搅拌1小时。完成后,浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物通过快速硅胶柱(PE:EtOAc=1:1)纯化,得到标题产物(156mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$379.0。

[0616] 步骤2:8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-1-醇

[0617] 

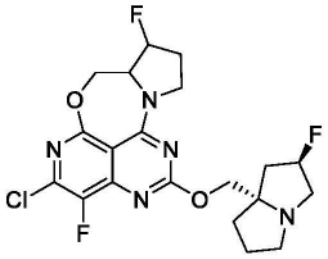
[0618] 在室温下,向1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(156mg,0.42mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加NaH(34mg,0.85mmol),并将该混合物在室温下搅拌2小时。完成后,蒸发混合物。将残余物通过硅胶色谱柱(PE:EtOAc=1:1)纯化,得到标题产物(227mg,粗品)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$343.0。

[0619] 步骤3:8-氯-1,7-二氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

[0620] 

[0621] 在室温下,向8-氯-7-氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-1-醇(227mg,0.66mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加DAST(159mg,0.99mmol),并将该混合物在室温下搅拌1小时。完成后,蒸发反应混合物。将残余物通过硅胶色谱柱(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到标题产物(46mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$345.0。

[0622] 步骤4:8-氯-1,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

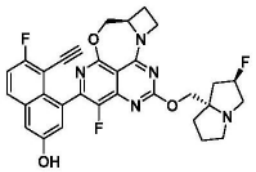
[0623] 

[0624] 在室温下,向8-氯-1,7-二氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(46mg,0.16mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加m-CPBA(28mg,0.16mmol),并将该混合物作为混合物1在室温下搅拌1小时。同时,在室温下,向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(78mg,0.49mmol)在15mL THF中的溶液中添加LiHMDS(1N的THF溶液,0.3mL,0.3mmol),并将其作为混合物2在室温下搅拌1小时。然后,在室温下,向混合物1中添加混合物2,并将该混合物在室温下搅拌2小时。完成后,蒸发反应混合物。将残余物通过硅胶色谱柱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到标题产物(23mg,粗品)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$456.1。

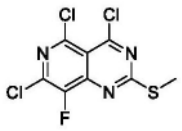
[0625] 步骤5:3-氯-5-(1,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0626] 将3-氯-5-(1,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺(23mg,0.05mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(64mg,0.2mmol)、$NaHCO_3$(13mg,0.15mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(3.3mg,0.005mmol)在二噁烷/H_2O(10/2mL)中的混合物在95℃下搅拌3小时。将所得混合物浓缩并通过柱色谱(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到残余物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(1.6mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.91-6.85(m,1H),6.55-6.41(m,1H),5.45-5.06(m,2H),4.91-4.88(m,1H),4.42-3.98(m,6H),3.49-3.33(m,3H),3.13-3.08(m,1H),2.50-1.89(m,8H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$615.1。

[0627] 实施例18:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

[0628] 

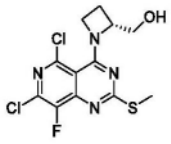
[0629] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0630] 

[0631] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1.0mmol)在ACN(10mL)中的溶液中添加DIEA(194mg,1.5mmol)和$POCl_3$(184mg,1.2mmol),将所得混合物在

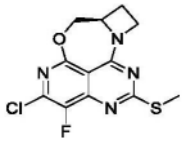
80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并且不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0632] 步骤2:(R)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇

[0633] 

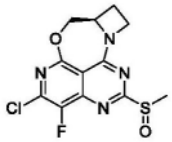
[0634] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,粗品)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(129mg,1.0mmol)和(R)-氮杂环丁烷-2-基甲醇(44mg,0.5mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(90mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$349.2。

[0635] 步骤3:(R)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0636] 

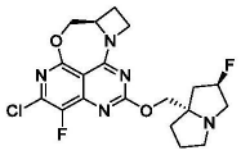
[0637] 在0℃下,向(R)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇(90mg,0.26mmol)在THF(3.0mL)中的搅拌溶液中添加NaH(31mg,0.78mmol,60%),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$313.1。

[0638] 步骤4:(10aR)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0639] 

[0640] 在0℃下,向(R)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.26mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(63mg,0.31mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

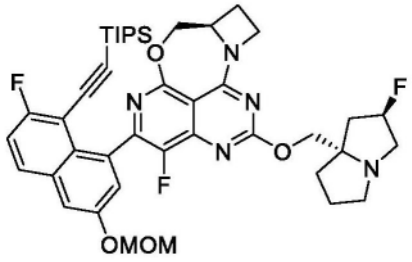
[0641] 步骤5:(R)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0642] 

[0643] 在0℃下,向(10aR)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.26mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡

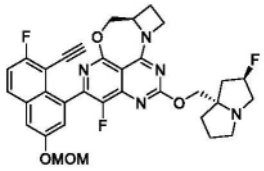
咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(83mg,0.52mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(0.52mL,0.52mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将混合物蒸发并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到标题产物(56mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$ 424.1。

[0644] 步骤6:(R)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0645] 

[0646] 将(R)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(28mg,0.07mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(72mg,0.14mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(9mg,0.014mmol)、$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(32mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$774.2。

[0647] 步骤7:(R)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0648] 

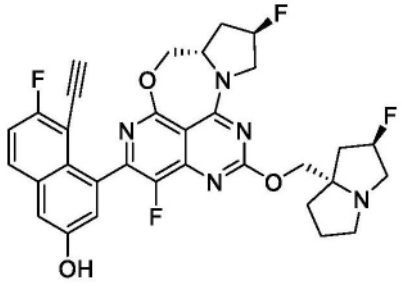
[0649] 向(R)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(32mg,0.043mmol)在DMF(3.0mL)中的搅拌溶液中添加CsF(65mg,0.43mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$618.3。

[0650] 步骤8:5-乙炔基-6-氟-4-((R)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

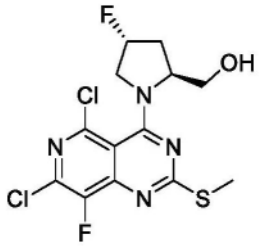
[0651] 在0℃下,向(R)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.043mmol)在DCM(3.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl

(二噁烷溶液)(1.0mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA碱化,并且将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(6.5mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.96-7.73(m,1H),7.50-7.10(m,3H),5.45-5.26(m,1H),5.23-5.06(m,1H),4.74-4.62(m,1H),4.57-4.26(m,5H),3.61-3.35(m,4H),3.19-3.06(m,1H),2.70-1.85(m,8H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$574.1。

[0652] 实施例19:4-((2R,11aS)-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

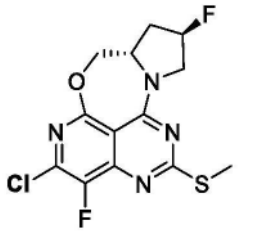
[0653] 

[0654] 步骤1:((2S,4R)-1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-氟吡咯烷-2-基)甲醇

[0655] 

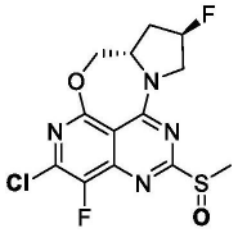
[0656] 将4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg)和((2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-基)甲醇氯化氢(115mg,0.74mmol)在DIEA(0.5mL)和CH_3CN(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。完成后,将混合物真空浓缩,并将粗产物通过硅胶柱(用PE/EtOAc=1/1洗脱)纯化,得到标题产物(140mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$381.1

[0657] 步骤2:(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

[0658] 

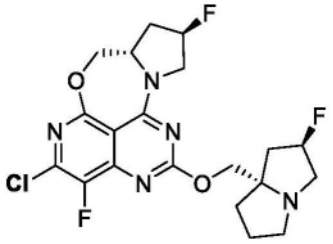
[0659] 向((2S,4R)-1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-氟吡咯烷-2-基)甲醇(140mg)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(40mg)。将混合物在室温下搅拌1小时。完成后,用水淬灭反应。蒸发所得混合物,并将粗产物通过硅胶柱(用PE/EtOAc=1/9洗脱)纯化,得到标题产物(120mg)。(ESI,m/e)$[M+H]^+$346.2。

[0660] 步骤3:(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

[0661] 

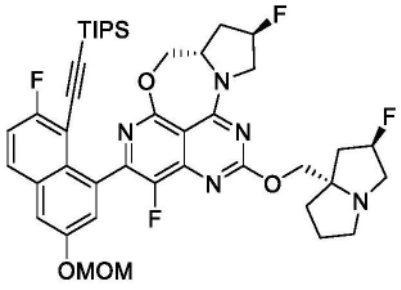
[0662] 向(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(120mg,0.35mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加m-CPBA(60mg,0.35mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。完成后,将所得混合物直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$361.1。

[0663] 步骤4:(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0664] 

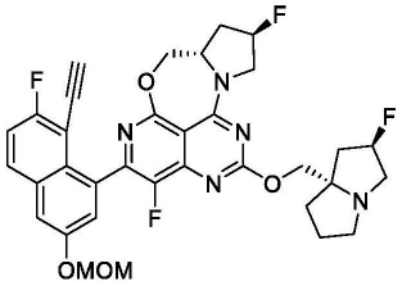
[0665] 向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100mg,0.63mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加LiHMDS(0.4mL),并将混合物在室温下搅拌1小时。然后,添加(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(20mL来自前一步骤的混合物)。完成后,浓缩所得混合物。然后将粗产物通过硅胶柱(用DCM/MeOH=9/1洗脱)进一步纯化,得到标题产物(84mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$456.1。

[0666] 步骤5:(2R,11aS)-2,7-二氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0667] 

[0668] 将(2R,11aS)-8-氯-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(40mg,0.088mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(20mg)、K_3PO_4(30mg)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(50mg,0.097mmol)在二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的混合物在100℃下搅拌6小时。完成后,蒸发溶剂,并将粗产物通过硅胶柱(用DCM/MeOH=5/1洗脱)纯化,得到标题产物(10mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$806.1

[0669] 步骤6:(2R,11aS)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽

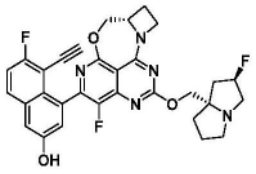
[0670] 

[0671] 向(2R,11aS)-2,7-二氟-8-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(10mg,0.012mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加CsF(20mg)。将混合物在室温下搅拌3小时。完成后,将反应倒入水中并用DCM萃取。将有机层浓缩并直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$832.4。

[0672] 步骤7:4-((2R,11aS)-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇

[0673] 将(2R,11aS)-8-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2,7-二氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽(10mg粗品)在二噁烷/HCl(4M)(2mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。完成后,蒸发所得混合物,并将残余物用DIPEA调节至pH=9。然后,将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题产物(1.5mg)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),8.00-7.91(m,1H),7.48-7.41(m,1H),7.37(s,1H),7.20-7.11(m,1H),5.54-5.19(m,2H),4.78-4.68(m,1H),4.30-3.95(m,7H),3.31-3.04(m,3H),2.29-1.64(m,7H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$606.3。

[0674] 实施例20:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

[0675] 

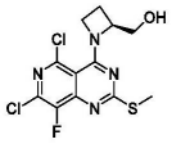
[0676] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0677] 

[0678] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(200mg,0.71mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中添加DIEA(120mg,0.92mmol)和$POCl_3$(130mg,0.85mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并且不经进一步纯化直接用于下一步

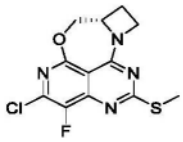
骤。

[0679] 步骤2:(S)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇

[0680] 

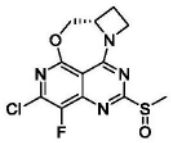
[0681] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.71mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(271mg,2.1mmol)和(S)-氮杂环丁烷-2-基甲醇(62mg,0.71mmol),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(135mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$349.0。

[0682] 步骤3:(S)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0683] 

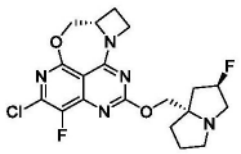
[0684] 在0℃下,向(S)-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇(135mg,0.39mmol)在THF(6.0mL)中的搅拌溶液中添加NaH(48mg,1.2mmol,60%),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$313.1。

[0685] 步骤4:(10aS)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0686] 

[0687] 在0℃下,向(S)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.39mmol)在DCM(8.0mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(83mg,0.48mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

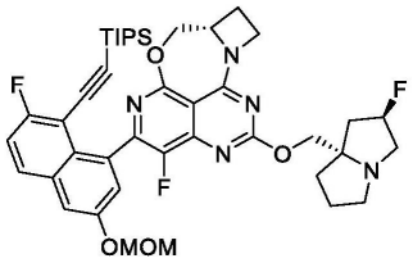
[0688] 步骤5:(S)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0689] 

[0690] 在0℃下,向(10aS)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.39mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡

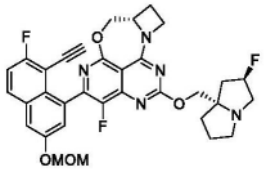
咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(127mg,0.80mmol)在THF(8.0mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(0.80mL,0.80mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到标题产物(56mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$424.2。

[0691] 步骤6:(S)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0692] 

[0693] 将(S)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(28mg,0.07mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(72mg,0.14mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(9mg,0.014mmol)、$NaHCO_3$(18mg,0.21mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(12mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$774.6。

[0694] 步骤7:(S)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘

[0695] 

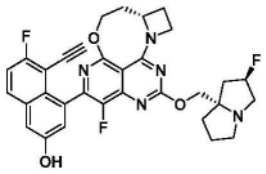
[0696] 向(S)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(12mg,0.016mmol)在DMF(3.0mL)中的搅拌溶液中添加CsF(24mg,0.16mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$618.0。

[0697] 步骤8:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

[0698] 在0℃下,向(S)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,2,10,10a-四氢-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环庚[1,2,3-de]萘(0.016mmol)在DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(0.4mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA

碱化,并且将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH＝100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(0.92mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.92-7.73(m,1H),7.37-7.11(m,3H),5.44-5.26(m,1H),5.20-5.03(m,1H),4.72-4.25(m,6H),3.49-3.34(m,4H),3.19-3.05(m,1H),2.69-1.85(m,8H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$574.4。

[0699] 实施例21:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

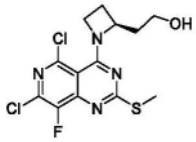
[0700] 

[0701] 步骤1:4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0702] 

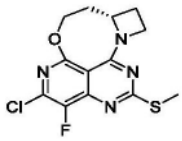
[0703] 向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(200mg,0.71mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中添加DIEA(120mg,0.92mmol)和$POCl_3$(130mg,0.85mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并且不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0704] 步骤2:(S)-2-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇

[0705] 

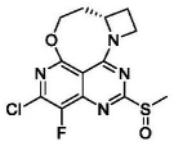
[0706] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.71mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(271mg,2.1mmol)和(S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇(72mg,0.71mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc＝4:1至1:2)纯化,得到期望产物(216mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$363.2。

[0707] 步骤3:(S)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0708] 

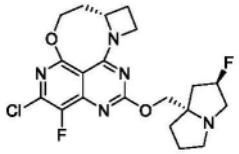
[0709] 在0℃下,向(S)-2-(1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇(216mg,0.60mmol)在THF(6.0mL)中的搅拌溶液中添加NaH(72mg,1.8mmol,60%),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$327.1。

[0710] 步骤4:(11aS)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0711] 

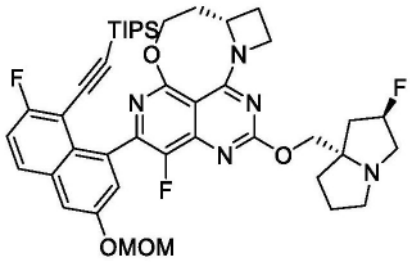
[0712] 在0℃下,向(S)-7-氯-6-氟-4-(甲硫基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(0.60mmol)在DCM(8.0mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(146mg,0.72mmol,85%),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0713] 步骤5:(S)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0714] 

[0715] 在0℃下,向(11aS)-7-氯-6-氟-4-(甲基亚磺酰基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(0.60mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(190mg,1.2mmol)在THF(8.0mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(1.2mL,1.2mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到标题产物(64mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$438.3。

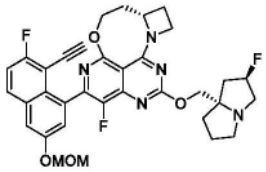
[0716] 步骤6:(S)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

[0717] 

[0718] 将(S)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(32mg,0.073mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(77mg,0.15mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(10mg,0.02mmol)、$NaHCO_3$(19mg,0.22mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(32mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$788.1。

[0719] 步骤7:(S)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,

8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘

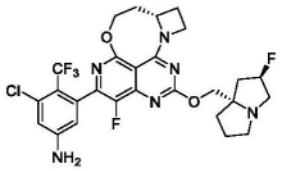
[0720] 

[0721] 向(S)-6-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(32mg,0.04mmol)在DMF(3.0mL)中的搅拌溶液中添加CsF(60mg,0.40mmol),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$632.4。

[0722] 步骤8:5-乙炔基-6-氟-4-((S)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-7-基)萘-2-醇

[0723] 在0℃下,向(S)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(0.04mmol)在DCM(3.0mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(0.4mL),并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA碱化,并且将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(6.5mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)7.91-7.75(m,1H),7.39-7.14(m,3H),5.45-5.27(m,1H),4.54-4.24(m,6H),3.66-3.33(m,4H),3.19-3.04(m,1H),2.73-1.85(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$588.3。

[0724] 实施例22:3-氯-5-((S)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-7-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0725] 

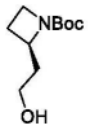
[0726] 将(S)-7-氯-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘(32mg,0.073mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(48mg,0.15mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(10mg,0.02mmol)、$NaHCO_3$(19mg,0.22mmol)、二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.6mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至20:1)纯化,得到标题产物(10.8mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.92-6.85(m,1H),6.58-6.39(m,1H),5.48-5.22(m,1H),4.56-4.23(m,6H),3.50-3.32(m,3H),3.15-3.01(m,1H),2.75-1.84(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$597.4。

[0727] 实施例23:3-氯-5-((R)-6-氟-4-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1,10,11,11a-四氢-2H-9-氧杂-2a,3,5,8-四氮杂环丁[4,5]环辛[1,2,3-de]萘-

7-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0728] 

[0729] 步骤1:(R)-2-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0730] 

[0731] 在0℃下,向(R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-基)乙酸(250mg,1.16mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加BH_3.THF(3.5mL,3.5mmol,1M的THF溶液),并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应在0℃下用CH_3OH淬灭,然后减压浓缩。将粗品通过快速色谱(PE/EtOAc=5:1至1:1)纯化,得到期望产物(225mg)。

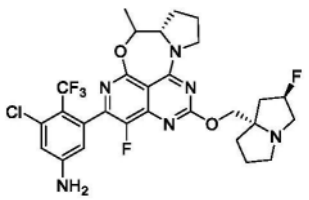
[0732] 步骤2:(R)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇

[0733] 

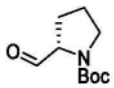
[0734] 向(R)-2-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(225mg,1.12mmol)在DCM(4.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.0ml),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0735] 通过与实施例21/实施例22中所述类似的程序制备实施例23,用(R)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇代替(S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇,得到标题产物(8.7mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.93-6.85(m,1H),6.59-6.39(m,1H),5.48-5.22(m,1H),4.56-4.23(m,6H),3.52-3.33(m,3H),3.20-3.05(m,1H),2.75-1.80(m,10H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$597.5。

[0736] 实施例24:3-氯-5-((11aS)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]蒽-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0737] 

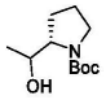
[0738] 步骤1:(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0739] 

[0740] 在-78℃下,向$(COCl)_2$(1.3g,10mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中滴加DMSO(1.2g,15mmol),并将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟。然后向上述混合物中滴加(S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在DCM(3.0mL)中的溶液,并将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。随后向上述混合物中添加Et_3N(2.5g,25mmol),将混合物再搅拌30分钟。使反应物温

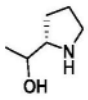
热至室温,然后用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0741] 步骤2:(2S)-2-(1-羟基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0742] 

[0743] 在-78℃下,向(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加CH_3MgBr(2.5mL,7.5mmol,3M),将所得混合物在-78℃下搅拌15分钟,然后温热至室温。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗品通过快速色谱(PE/EtOAc=8:1至2:1)纯化,得到期望产物(940mg)。

[0744] 步骤3:1-((S)-吡咯烷-2-基)乙-1-醇

[0745] 

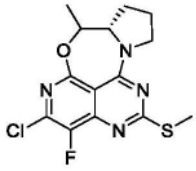
[0746] 在室温下,向(2S)-2-(1-羟基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.4mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(5.0mL),将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩。将粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0747] 步骤4:1-((S)-1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇

[0748] 

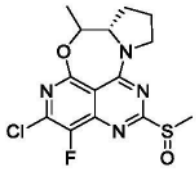
[0749] 在0℃下,向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(3.2mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(1.2g,9.6mmol)和1-((S)-吡咯烷-2-基)乙-1-醇(3.2mmol),将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(PE/EtOAc=4:1至1:2)纯化,得到期望产物(1.1g)。MS(ESI,m/e)$[M+1]^+$377.1。

[0750] 步骤5:(11aS)-8-氯-7-氟-11-甲基-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0751] 

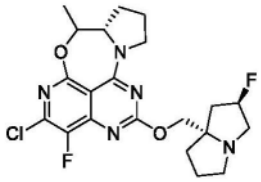
[0752] 在0℃下,向1-((S)-1-(5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)乙-1-醇(630mg,1.67mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中添加NaH(200mg,5.01mmol,60%),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应用H_2O淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$341.1。

[0753] 步骤6:(11aS)-8-氯-7-氟-11-甲基-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

[0754] 

[0755] 在0℃下,向(11aS)-8-氯-7-氟-11-甲基-5-(甲硫基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(1.67mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(340mg,1.67mmol),将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0756] 步骤7:(11aS)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁

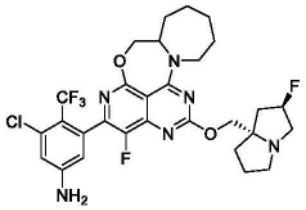
[0757] 

[0758] 在0℃下,向(11aS)-8-氯-7-氟-11-甲基-5-(甲基亚磺酰基)-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(1.67mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(531mg,3.34mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(3.3mL,3.34mmol,1M的THF溶液),将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到期望产物(320mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$452.2。

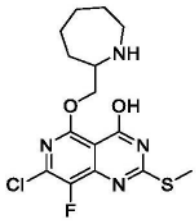
[0759] 步骤8:3-氯-5-((11aS)-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁-8-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0760] 向(11aS)-8-氯-7-氟-5-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-11-甲基-2,3,11,11a-四氢-1H-10-氧杂-3a,4,6,9-四氮杂萘并[1,8-ef]薁(60mg,0.13mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(84mg,0.26mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(17mg,0.03mmol)和$NaHCO_3$(33mg,0.39mmol)的混合物中添加二噁烷(4.0mL)和H_2O(0.8mL)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到标题产物(25.3mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.90-6.85(m,1H),6.57-6.41(m,1H),5.47-5.26(m,1H),4.47-4.23(m,3H),4.06-3.85(m,3H),3.44-3.24(m,3H),3.13-3.02(m,1H),2.41-1.80(m,10H),1.60-1.48(m,3H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$611.3。

[0761] 实施例25:3-氯-5-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

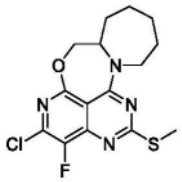
[0762] 

[0763] 步骤1:5-(氮杂环庚烷-2-基甲氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇

[0764] 

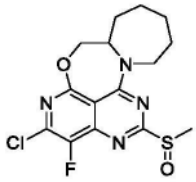
[0765] 在0℃下,向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(280mg,1.0mmol)和氮杂环庚烷-2-基甲醇(130mg,1.0mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(140mg,3.5mmol,60%),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O淬灭,然后用1N HCl水溶液将pH调节至6。过滤混合物,并将滤饼不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$372.9。

[0766] 步骤2:2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯

[0767] 

[0768] 在室温下,向5-(氮杂环庚烷-2-基甲氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(1.0mmol)在MeCN(50mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(323mg,2.5mmol)和HATU(570mg,1.5mmol),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(P E/EtOAc=4:1至1:3)纯化,得到期望产物(243mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$355.2。

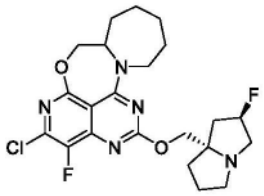
[0769] 步骤3:2-氯-1-氟-12-(甲基亚磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯

[0770] 

[0771] 在0℃下,向2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(243mg,0.68mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(138mg,0.68mmol,85%),将所得混合物在0℃下搅拌10分钟。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,然后用DCM萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0772] 步骤4:2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯

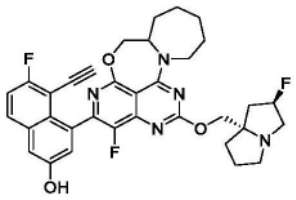
[0773] 

[0774] 在0℃下,向2-氯-1-氟-12-(甲基亚磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(0.68mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(222mg,1.4mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中滴加LiHMDS(1.1mL,1.1mmol,1M的THF溶液),将所得混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至30:1)纯化,得到呈白色固体的产物(240mg)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 466.3。

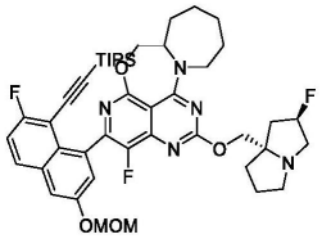
[0775] 步骤5:3-氯-5-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0776] 向2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(70mg,0.15mmol)、3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(96mg,0.30mmol,89%)、Pd(dtbpf)Cl_2(20mg,0.03mmol)和$NaHCO_3$(38mg,0.45mmol)的混合物中添加二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至5:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(24.2mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ6.90-6.85(m,1H),6.57-6.41(m,1H),5.41-5.21(m,1H),5.14-5.02(m,1H),4.67-4.55(m,1H),4.50-4.40(m,1H),4.32-4.08(m,3H),3.28-3.15(m,3H),3.06-2.97(m,1H),2.40-1.56(m,13H),1.42-1.26(m,3H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$625.5。

[0777] 实施例26:5-乙炔基-6-氟-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇

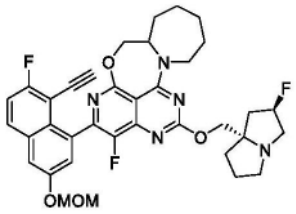
[0778] 

[0779] 步骤1:1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯

[0780] 

[0781] 向2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(70mg,0.15mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(154mg,0.30mmol)、Pd(dtbpf)Cl2(20mg,0.03mmol)和NaHCO3(38mg,0.45mmol)的混合物中添加二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,得到标题产物(100mg)。

[0782] 步骤2:2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯

[0783] 

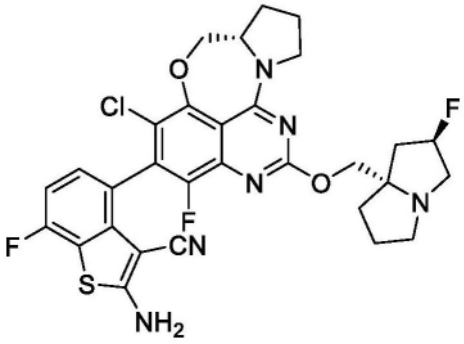
[0784] 向1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(100mg,0.12mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加CsF(93mg,0.60mmol),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc和H_2O稀释,然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将粗品不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$660.5。

[0785] 步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯-2-基)萘-2-醇

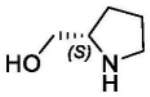
[0786] 在0℃下,向2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13-四氮杂萘并[1,8-ab]庚搭烯(0.12mmol)在DCM(4.0mL)中的溶液中添加4N HCl(二噁烷溶液)(1.0mL),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用DIEA碱化,将残余物通过快速色谱(DCM/MeOH=100:1至10:1)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到产物(32.8mg)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.86-7.80(m,1H),7.36-7.12(m,3H),5.41-5.22(m,1H),5.18-5.05(m,1H),4.68-4.60(m,1H),4.54-4.44(m,1H),4.28-4.20(m,2H),4.20-4.06(m,1H),3.53-3.32(m,2H),3.29-3.19(m,3H),3.10-2.98(m,1H),2.45-1.32(m,14H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$616.5。

[0787] 实施例27:2-氨基-4-((S)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a

(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

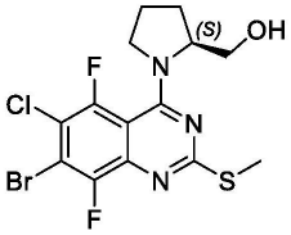
[0788] 

[0789] 步骤1:(S)-吡咯烷-2-基甲醇

[0790] 

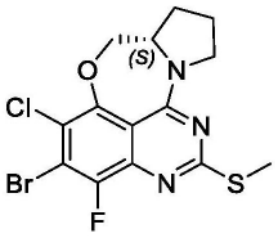
[0791] 将(S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,4.98mmol)在HCl(4M)/二噁烷(10mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。然后,将混合物真空浓缩,得到粗产物(1.1g,粗品),其不经进一步纯化直接使用。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$102.2。

[0792] 步骤2:(S)-(1-(7-溴-6-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇

[0793] 

[0794] 向7-溴-4,6-二氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉(800mg,2.23mmol)、(S)-吡咯烷-2-基甲醇(338mg,3.35mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加DIEA(863mg,6.69mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱(12g,用PE/EtOAc=100%:0%至50%:50%洗脱)纯化,得到标题化合物(735mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$424.1。

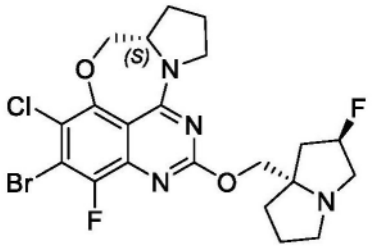
[0795] 步骤3:(S)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(甲硫基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉

[0796] 

[0797] 向(S)-(1-(7-溴-6-氯-5,8-二氟-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-基)甲醇(735mg,1.737mmol)在THF(10mL)中的溶液中,在0℃下添加LiHMDS(4.34mL,4.34mmol,1M的己烷溶液)。然后,将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱

色谱(12g,用PE/EtOAc＝100％:0％至0％:100％洗脱)纯化,得到标题化合物(486mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$404.1。

[0798] 步骤4:(S)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉

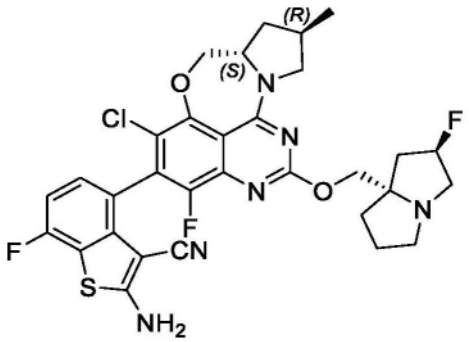
[0799] 

[0800] 将(S)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(甲硫基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉(486mg,1.21mmol)置于DCM(10mL)中。在0℃下,将m-CPBA(237mg,1.38mmol)分批添加到溶液中。将混合物在0℃下搅拌2小时。将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(575mg,3.60mmol)置于THF(10mL)中。在0℃下,将LiHMDS(2.4mL,2.40mmol)分批添加到溶液中。将混合物在室温下搅拌30分钟,并将混合物添加到上述DCM溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜,用MeOH(5mL)淬灭,将混合物真空浓缩。将残余物用硅胶色谱柱(用DCM/MeOH＝90％:10％洗脱)纯化,得到标题化合物(450mg)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$515.1。

[0801] 步骤5:2-氨基-4-((S)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

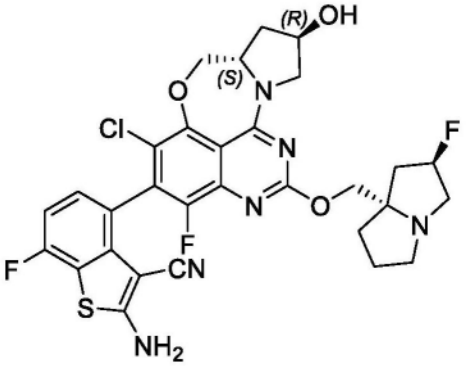
[0802] 将K_3PO_4(237mg,1.12mmoL)、二噁烷/水(10mL/2mL)、(S)-9-溴-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉(230mg,0.447mmol)、(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(374mg,0.895mmol)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(146mg,0.223mmol)在80℃下搅拌2小时。将反应冷却至室温,真空浓缩,用硅胶色谱柱(12g,用DCM/MeOH＝90％:10％洗脱)纯化,得到粗产物,将其溶解于HCl(4M)/二噁烷(10mL)中并在室温下搅拌3小时。然后,将混合物真空浓缩并通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题化合物(16.2mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,2H),7.26-7.11(m,2H),5.37-5.17(m,1H),4.80-4.65(m,1H),4.23-4.17(m,1H),4.13-3.98(m,3H),3.91-3.75(m,2H),3.13-2.99(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.27-1.66(m,10H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$627.3。

[0803] 实施例28:2-氨基-4-((2R,12aS)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-甲基-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

[0804] 

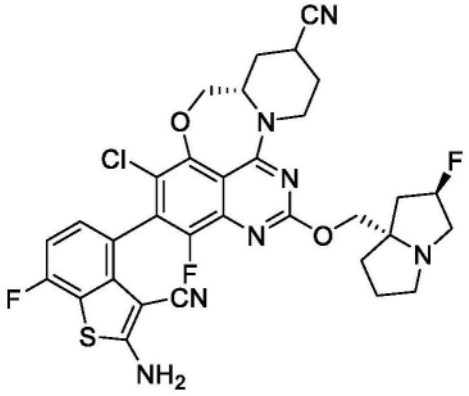
[0805] 通过与实施例27中所述类似的程序制备实施例28,用((2S,4R)-4-甲基吡咯烷-2-基)甲醇代替(S)-吡咯烷-2-基甲醇,得到标题产物(14.5mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.07(s,2H),7.28-7.12(m,2H),5.33-5.12(m,1H),4.79-4.65(m,1H),4.33-4.18(m,2H),4.14-3.95(m,3H),3.45-3.40(m,1H),3.12-2.97(m,3H),2.85-2.79(m,1H),2.15-1.69(m,8H),1.13-1.02(m,3H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$641.3。

[0806] 实施例29:2-氨基-4-((2R,12aS)-10-氯-8-氟-6-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-羟基-2,3,12,12a-四氢-1H-吡咯并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈



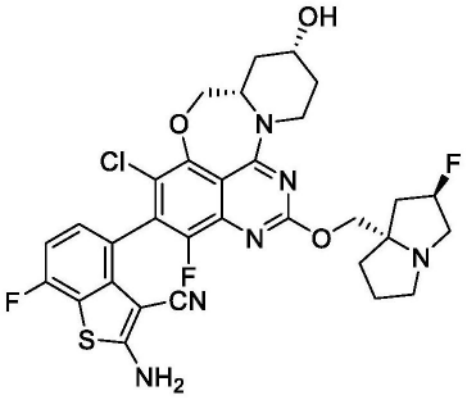
[0807] 通过与实施例27中所述类似的程序制备实施例29,用(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇代替(S)-吡咯烷-2-基甲醇,得到标题产物(5.8mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,2H),7.28-7.07(m,2H),5.35-5.12(m,1H),4.80-4.72(m,1H),4.47-3.95(m,6H),3.78-3.63(m,1H),3.13-2.98(m,3H),2.90-2.75(m,1H),2.45-1.47(m,8H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$643.3。

[0808] 实施例30:(8aS)-5-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8,8a,9,10,11,12-六氢吡啶并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-10-甲腈

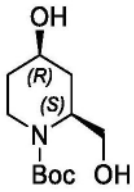
[0809] 

[0810] 通过与实施例27中所述类似的程序制备实施例30,用(2S)-4-氰基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(S)-吡咯烷-2-基甲醇,得到标题产物(5mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)8.09(s,2H),7.25-7.11(m,2H),5.35-5.15(m,1H),5.10-4.95(m,1H),4.64-4.39(m,2H),4.20-3.93(m,3H),3.58-3.48(m,1H),3.23-3.15(m,1H),3.11-2.98(m,2H),2.90-2.79(m,1H),2.19-1.97(m,5H),1.91-1.74(m,4H),1.29-1.07(m,2H)。MS(ESI,m/e)$[M+H]^+$ 666.4。

[0811] 实施例31:2-氨基-4-((8aS,10R)-6-氯-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-10-羟基-8,8a,9,10,11,12-六氢吡啶并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂并[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈

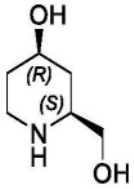
[0812] 

[0813] 步骤1:(2S,4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0814] 

[0815] 在0℃下,向(2S,4R)-4-羟基哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(2.6g,10mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加LiBH4(2M的THF溶液,7ml,14mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用NH4Cl(水溶液)淬灭,用EtOAc萃取。然后,将有机相真空浓缩,得到粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱(20g,用DCM/MeOH=100%:0%至90%:10%洗脱)纯化,得到标题化合物(2.0g)。

[0816] 步骤2:(2S,4R)-2-(羟基甲基)哌啶-4-醇

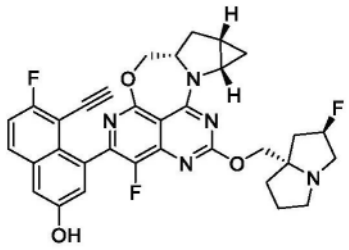
[0817] 

[0818] 向(2S,4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,6.5mmol)在DCM(10mL)中的悬浮液中滴加TFA(10mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后,将混合物真空浓缩,得到粗产物(1.6g,粗品),其不经进一步纯化直接使用。

[0819] 通过与实施例27中所述类似的程序制备实施例31,用(2S,4R)-2-(羟基甲基)哌啶-4-醇代替(S)-吡咯烷-2-基甲醇,得到标题产物(5mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.08(s,2H),7.33-7.09(m,2H),5.39-5.18(m,1H),4.98-4.89(m,1H),4.48-4.39(m,2H),4.16-

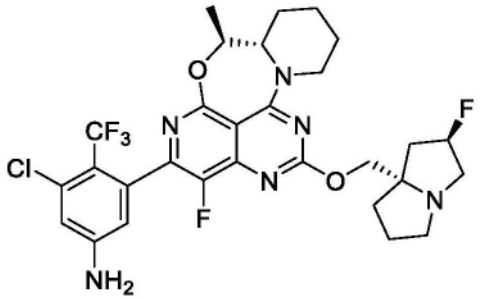
3.77(m,4H),3.06-2.96(m,3H),2.84(m,1H),2.15-1.95(m,6H),1.88-1.74(m,3H),1.45-1.35(m,1H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$657.3。

[0820] 实施例32:5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6aS,7aS)-1-氟-9-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,6a,7,7a-六氢-4-氧杂-3,7b,8,10-四氮杂环丙[a]萘并[1,8-gh]蒽-2-基)萘-2-醇

[0821] 

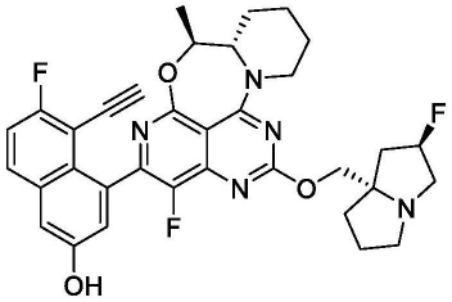
[0822] 通过与实施例21中所述类似的程序制备实施例32,用((1S,3S,5S)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲醇代替(S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇,得到标题产物(21mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.89-7.78(m,1H),7.38-7.17(m,3H),5.49-5.30(m,1H),4.81-4.73(m,1H),4.59-4.49(m,2H),4.46-4.34(m,1H),4.26-4.14(m,1H),3.92-3.82(m,1H),3.69-3.42(m,4H),3.26-3.15(m,1H),2.87-2.73(m,1H),2.56-2.34(m,2H),2.33-2.21(m,1H),2.20-2.08(m,2H),2.08-1.92(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.81-1.71(m,1H),1.39-1.26(m,1H),0.74-0.63(m,1H)。MS(ESI,m/e)[M+1]$^+$600.8。

[0823] 实施例33:3-氯-5-((5S,5aS)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[0824] 

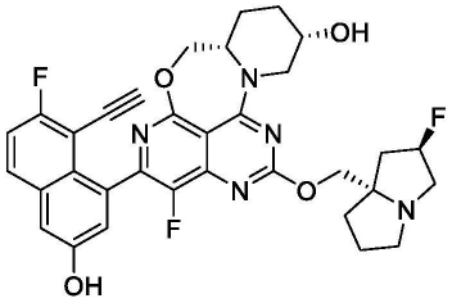
[0825] 通过与实施例23中所述类似的程序制备实施例33,用(S)-1-((S)-哌啶-2-基)乙-1-醇代替(R)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇,得到标题产物(4.8mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.85(s,1H),6.48-6.30(m,3H),5.36-5.20(m,1H),5.01-4.96(m,1H),4.54-4.49(m,1H),4.15-4.09(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.91-3.84(m,1H),3.18-3.01(m,4H),2.84-2.76(m,1H),2.20-1.95(m,3H),1.89-1.53(m,8H),1.48-1.29(m,4H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$625.5。

[0826] 实施例34:5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-醇

[0827] 

[0828] 通过与实施例21中所述类似的程序制备实施例34,用(S)-1-((S)-哌啶-2-基)乙-1-醇代替(S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)乙-1-醇,得到标题产物(8.8mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.31-10.01(m,1H),8.01-7.94(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.23-7.20(m,1H),7.16-7.07(m,1H),5.37-4.43(m,3H),4.15-3.76(m,4H),3.21-2.98(m,4H),2.87-2.80(m,1H),2.21-1.37(m,15H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$616.6。

[0829] 实施例35:(5aS,8S)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,9a,10,12-四氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-8-醇

[0830] 

[0831] 通过与实施例15/16中所述类似的程序制备实施例35,用(3S,6S)-6-(羟基甲基)哌啶-3-醇代替(S)-哌啶-2-基甲醇,得到标题产物(3.5mg)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.86-7.81(m,1H),7.33-7.15(m,3H),5.50-5.34(m,2H),4.62-4.55(m,2H),4.50-4.10(m,1H),4.39-4.27(m,1H),4.16-4.08(m,1H),4.00-3.92(m,1H),3.61-3.35(m,4H),3.21-3.11(m,1H),2.53-2.18(m,4H),2.17-1.90(m,5H),1.81-1.70(m,1H)。MS(ESI,m/e)[M+H]$^+$618.5。

[0832] 测定

[0833] KRAS WT和KRAS G12V探针置换测定

[0834] 该测定用于鉴定与GDP负载的KRAS蛋白结合并且能够置换占据KRAS结合位点的生物素化探针的化合物。GST标记的GDP负载的WT KRAS(氨基酸1-169)和GST标记的GDP负载的KRAS G12V(氨基酸1-169)在大肠杆菌中表达,并在室内纯化。在含有50mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、1mM $MgCl_2$、1mM TCEP、0.01% BSA和0.008% Brij-35的测定缓冲液中制备所有蛋白质和反应溶液。将纯化的WT KRAS(3nM最终浓度)或KRAS G12V蛋白(2nM最终浓度)与3倍系列稀释的化合物在测定板(384孔微量板,黑色,Corning)中孵育。将板在24℃下孵育1小时。孵育后,将用于WT KRAS的生物素化探针1(60nM最终测定浓度)和用于KRAS G12V的生物素化探针2(2.5nM最终测定浓度)分别添加到测定板中。在24℃下孵育1小时后,添加Mab Anti-GST-Tb穴状化合物(Cisbio)和链霉亲和素-XL665(Cisbio),并在24℃下再孵育1小时。在BMG PHERAstar FSX仪器上读取TR-FRET信号(ex337nm,em665nm/620nm)。基于665nm处的荧光与620nm处的荧光的比率计算在递增浓度的化合物存在下KRAS蛋白与生物素化探

针结合的抑制百分比。通过Dotmatics将数据拟合至四参数逻辑模型,计算每种化合物的IC_{50}值。

[0835] KRAS WT和KRAS G12D探针置换测定

[0836] 该测定用于鉴定与GDP负载的KRAS蛋白结合并且能够置换占据KRAS结合位点的生物素化探针的化合物。GST标记的GDP负载的WT KRAS(氨基酸1-188)和GST标记的GDP负载的KRAS G12D(氨基酸1-188)在大肠杆菌中表达,并在室内纯化。在含有50mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、1mM $MgCl_2$、1mM TCEP、0.01％ BSA和0.008％ Brij-35的测定缓冲液中制备所有蛋白质和反应溶液。将纯化的WT KRAS(3nM最终浓度)或KRAS G12D蛋白(0.5nM最终浓度)与3倍系列稀释的化合物在测定板(384孔微量板,黑色,Corning)中孵育。将板在24℃下孵育1小时。孵育后,将用于WT KRAS的生物素化探针1(60nM最终测定浓度)和用于KRAS G12D的生物素化探针2(4nM最终测定浓度)分别添加到测定板中。在24℃下孵育1小时后,添加Mab Anti-GST-Tb穴状化合物(Cisbio)和链霉亲和素-XL665(Cisbio),并在24℃下再孵育1小时。在BMG PHERAstar FSX仪器上读取TR-FRET信号(ex337nm,em665nm/620nm)。基于665nm处的荧光与620nm处的荧光的比率计算在递增浓度的化合物存在下KRAS蛋白与生物素化探针结合的抑制百分比。通过Dotmatics将数据拟合至四参数逻辑模型,计算每种化合物的IC_{50}值。

[0837] KRAS G12V pERK测定

[0838] 本研究使用SW620细胞系。将细胞保持在补充有10％胎牛血清(Thermo Fisher)、50单位/mL青霉素和链霉素(Thermo Fisher)的RP MI 1640中并保持在37℃下、空气中含5％ CO2的潮湿气氛中。细胞是从购买的原始细胞30个传代以内的冻存细胞中复苏的。每孔40000个细胞接种于96孔板中,并孵育过夜。用10点稀释系列处理细胞。最终化合物浓度为0μM至10μM。化合物处理2小时后,裂解细胞,并通过HTRF试剂盒(Cisbio)检测细胞裂解物中的pERK1/2(THR 202/TYR204)水平。简言之,将来自96孔板的每个孔的总共16μL细胞裂解物转移到384孔白色测定板中。将来自每个孔的裂解物与2μL Eu3+-穴状化合物(供体)标记的抗-磷酸-ERK1/2和2μL D2(受体)标记的抗-磷酸-ERK1/2抗体(Cisbio)在室温下避光孵育过夜。当供体和受体非常接近时,用激光激发供体会引发朝向受体的荧光共振能量转移(FRET),受体继而在655nm波长处发荧光。使用PHERAstar FSX读取器(BMG Labtech)测量FRET信号。通过使用Dotmatics拟合抑制百分比相对于抑制剂浓度的对数的曲线来进行IC50测定。

[0839] KRAS G12D pERK测定

[0840] 本研究使用AsPC-1细胞系。将细胞保持在补充有10％胎牛血清(Thermo Fisher)、50单位/mL青霉素和链霉素(Thermo Fisher)的RP MI-1640中并保持在37℃下、空气中含5％ CO_2的潮湿气氛中。细胞是从购买的原始细胞30个传代以内的冻存细胞复苏的。每孔30000个细胞接种于96孔板中,并孵育过夜。用10点稀释系列处理细胞。最终化合物浓度为0μM至10μM。化合物处理2小时后,裂解细胞,并通过HTRF试剂盒(Cisbio)检测细胞裂解物中的pERK1/2(THR202/TYR204)水平。简言之,将来自96孔板的每个孔的总共16μL细胞裂解物转移到384孔白色测定板中。将来自每个孔的裂解物与2μL Eu3+-穴状化合物(供体)标记的抗-磷酸-ERK1/2和2μL D2(受体)标记的抗-磷酸-ERK1/2抗体(Cisbio)在室温下避光孵育过夜。当供体和受体非常接近时,用激光激发供体会引发朝向受体的荧光共振能量转移(F

RET),受体继而在655nm波长处发荧光。使用PHERAstar FSX读取器(BMG Labtech)测量FRET信号。通过使用Dotmatics拟合抑制百分比相对于抑制剂浓度的对数的曲线来进行IC_{50}测定。

[0841] KRAS G12D蛋白制备和结晶

[0842] KRAS G12D蛋白纯化

[0843] 将KRAS G12D 1-169aa克隆到pET28a载体中。将基因置于具有N端6Xhis标签和Sumo标签的框内。将构建体转化到BL21(DE3)细胞中。当细胞达到OD_{600}为0.6时,通过添加1-硫代-β-D-吡喃半乳糖苷(IPTG)至最终浓度为200uM,然后在16℃下孵育过夜,从而诱导蛋白质表达。通过离心(4000rpm,20分钟,4℃)收获细菌,将1升细胞糊重悬于30ml的50mM Tris pH 8.0、300mM NaCl、20mM咪唑、5mM $MgCl_2$中,补充有2堆无EDTA蛋白酶抑制剂混合物片剂(Roche Diagnostics)。按照标准方案用His-trap HP柱(Cytiva)纯化蛋白质。通过用ULP1蛋白酶消化过夜而裂解N端His-sumo标签,并且通过重新加载到His-trap HP柱(Cytiva)中而去除UPL1、His-sumo标签。通过用20mM Tris pH 8.0、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$平衡的HiLoad16/600Superdex 75pg(Cytiva)进行凝胶过滤来进一步纯化蛋白质。将蛋白质溶液浓缩至30-40mg/ml,以用于结晶试验。

[0844] KRAS G12D结晶

[0845] 通过使用坐滴蒸气扩散将1ul蛋白质(40mg/ml)与等体积的结晶缓冲液混合,使具有小分子抑制剂共晶体的KRAS G12D在20℃下生长。晶体以含有1.0M LiCl、0.1M柠檬酸pH 5.0、20% PEG 6000的液滴出现。在上海同步辐射光源的光束线BL10U2处收集衍射数据。

[0846] 不同种类肝微粒体的代谢稳定性

[0847] 首先将肝微粒体与NADPH混合,以分别获得0.5mg/mL和1mM的微粒体和NADPH最终浓度。将测试化合物以1μM的最终浓度添加到孵育系统中并在37℃下孵育。通过向系统中添加NADPH来开始孵育。在孵育开始后0、15、30、45和60分钟,从孵育系统中取出20μL的等分试样。通过添加具有分析IS的冷乙腈,停止反应溶液。将样品以4000rpm离心5分钟,然后在LC-MS/MS上分析。

[0848] 由提取的离子色谱图确定来自不同时间点的样品的峰面积;然后作图以计算代谢稳定性。通过母体药物的剩余百分比的自然对数对比孵育时间曲线的线性回归来确定斜率值k。由斜率值确定体外半衰期(体外$t_{1/2}$):

[0849] 体外$t_{1/2}$=-(0.693/k)

[0850] 将体外$t_{1/2}$(以min计)转化为体外固有清除率(体外CL_{int},以μL/min/mg蛋白质计)使用以下公式(一式两份测定的平均值)进行:

[0851] $$体外CL_{int}=\frac{0.693}{t_{1/2}}\times\frac{孵育体积(\mu L)}{蛋白质的量(mg)}$$

[0852] 在测定中包括对照化合物(维拉帕米)以确保数据一致性。使用阴性对照(相同的实验设置,但在孵育系统中不含NADPH)排除由化学品本身的不稳定性导致的误导性因素。

[0853] 人肝微粒体中的CYP(细胞色素P450)酶抑制测定

[0854] 在96孔板中进行孵育。将1μL测试化合物工作溶液或媒介物添加到179μL用CYP1A2(40μM非那西汀)、2C9(6μM双氯芬酸)、2C19(50μM(S)-美芬妥因)、2D6(10μM右美沙芬)和3A4(1μM咪达唑仑或50μM睾酮)的底物强化的人肝微粒体中。在通过添加20μL的10mM NADPH溶

液开始反应之前,将孵育板在37℃水浴中预热5分钟。反应在37℃水浴中进行。

[0855] 在预定时间点处,通过向各孔添加300μL淬灭溶液(具有内标的乙腈)停止反应。将样品板涡旋1分钟并以3000g离心10分钟。将100μL上清液转移到新的96孔板中,然后与100μL水混合以通过LC-MS/MS进行分析,随后进行数据处理(即,10uM下的抑制百分比或IC50测定)。

[0856] 人肝微粒体中随时间变化的细胞色素P450(CYP)酶抑制测定(TDI)

[0857] TDI测定涉及在37℃下在存在或不存在1mM NADPH的情况下,将0.1mg·mL-1人肝微粒体与10uM测试化合物和阳性对照预孵育("失活孵育")30分钟。预孵育期后,通过随后将底物(1A2,40μM非那西汀;CYP2B6,50μM安非他酮;CYP2C8,5μM紫杉醇;CYP2C9,6μM双氯芬酸;CYP2C19,50μM(S)-美芬妥因;CYP2D6,10μM右美沙芬,CYP3A,1μM咪达唑仑或50μM睾酮)和NADPH添加到预孵育混合物中来测定剩余CYP活性,并且再对CYP1A2、2B6、2C19、2D6进行"活性孵育"20分钟,对CYP2C8、CYP3A(睾酮)进行10分钟,对CYP2C9进行6分钟,并对3A(咪达唑仑)进行5分钟。通过添加具有内标的冰冷的乙腈来终止所有反应,然后离心以用于LC-MS/MS分析。

[0858] MDCKII-MDR1细胞单层中的双向通透性测定

[0859] 首先在细胞接种培养基中制备MDCKII-MDR1细胞。向先前制备的Transwell板的每个孔中添加50μL培养细胞悬浮液。将板孵育4-8天。每隔一天更换一次培养基。在通透性测量之前,经由电阻法评估细胞单层的完整性。

[0860] 为了测定药物在顶端到基底侧方向上的转运速率,将125μL测试化合物工作溶液添加到Transwell小室(顶端隔室)中,并立即将50μL样品(D0样品)从顶端隔室转移到新的96孔板中。为了测定药物在基底侧到顶端方向上的转运速率,将285μL化合物工作溶液添加到接收板孔(基底侧隔室)中,并立即将50μL样品(D0样品)从基底侧隔室转移到新的96孔板中。将板在37℃下孵育2小时。在转运期结束时,直接从顶端孔和基底侧孔转移50μL,并转移至新板。然后向板中添加200μL含有内标(IS:2μM酮洛芬、200nM拉贝洛尔,200nM咖啡因和100nM阿普唑仑)的冷乙腈。涡旋5分钟。将样品以3,220g离心20分钟。将100μL上清液的等分试样用100μL超纯H2O稀释,并将混合物用于LC/MS/MS分析。所有孵育一式两份进行。对于MDCKII-MDR1药物转运测定,表观通透性(Papp)(以厘米/秒为单位)可使用以下公式计算:

[0861] $$P_{app} = \frac{V_A}{\text{面积} \times \text{时间}} \times \frac{[\text{药物}]_{\text{受体}}}{[\text{药物}]_{\text{初始,供体}}}$$

[0862] 其中VA为受体孔中的体积(以mL计)(对于Ap→Bl通量,为0.235mL,并且对于Bl→Ap通量,为0.075mL),面积是膜的表面积(对于Transwell-96孔通透性支架,为0.143cm^2),并且时间是总转运时间(以秒计)。

[0863] 流出比可使用以下公式确定:

[0864] $$\text{流出比} = \frac{P_{app\,(B-A)}}{P_{app\,(A-B)}}$$

[0865] 其中$P_{app\,(B-A)}$表示在基底侧到顶端方向上的表观通透性系数,并且$P_{app\,(A-B)}$表示在顶端到基底侧方向上的表观通透性系数。

[0866] 回收率可使用以下公式确定:

[0867] $$回收\% = \frac{[药物]_{受体} \times V_A + [药物]_{供体} \times V_D}{[药物]_{初始,供体} \times V_D} \times 100$$

[0868] 其中V_A为受体孔中的体积(以mL计)(对于Ap→Bl通量,为0.235mL,并且对于Bl→Ap,为0.075mL),V_D为供体孔中的体积(以mL计)(对于Ap→Bl通量,为0.075mL,并且对于Bl→Ap,为0.235mL)。

[0869] 不同种类肝细胞的固有清除率

[0870] 在适当溶剂(DMSO)中制备测试化合物和阳性对照的10mM储备溶液。将孵育培养基(William's E Medium,补充有GlutaMAX)置于37℃水浴中,并在使用前温热至少15分钟。在单独的锥形管中,通过合并198μL的50%乙腈/50%水和2μL的10mM储液,将10mM测试化合物和阳性对照稀释至100μM。移取198μL冷冻保存的肝细胞(0.5×10^6活细胞/mL)至96孔非包被板的每个孔中。移取2μL的100μM测试化合物或阳性对照至96孔非包被板的相应孔中,以开始反应。测试化合物或对照化合物的最终浓度为1μM。将板放回培养箱并置于轨道振荡器上。在0、15、30、60、90和120分钟的时间点,以25μL等分试样移出孔内容物。然后将等分试样与6体积(150μL)的冷乙腈和IS(2μM酮洛芬、200nM拉贝洛尔、200nM咖啡因和100nM阿普唑仑)混合以终止反应。以3,220g离心30分钟。将100μL上清液的等分试样用于LC/MS/MS分析。根据LC-MS信号响应和峰形状,可用超纯水稀释上清液。所有孵育将一式两份进行。

[0871] 所有计算使用Microsoft Excel进行。由提取的离子色谱图确定峰面积。通过母体消失百分比对比时间曲线的回归分析确定母体化合物的体外半衰期($t_{1/2}$)。

[0872] 体外半衰期(体外$t_{1/2}$)由斜率值确定:

[0873] 体外$t_{1/2}=0.693/k$

[0874] 体外$t_{1/2}$(以min计)向体外固有清除率(体外CL_{int},以μL/min/10^6个细胞计)的转换使用以下公式进行:

[0875] 体外$CL_{int}=kV/N$

[0876] V=孵育体积(0.2mL);N=每孔肝细胞数(0.1×10^6个细胞)。

[0877] 小鼠和大鼠PK研究

[0878] 经由静脉内和口服施用,在雄性CD-1小鼠或SD-JVC大鼠中评价化合物的药代动力学。对于静脉内施用研究,将测试化合物溶解于DMA:30%Solutol HS15(w/v):盐水(20:20:60,体积比)中,并经由尾静脉注射1mg/kg剂量。对于口服施用研究,将测试化合物溶解于0.5%MC或PEG400/Phosal 50PG/EtOH(30/60/10,体积比)中,并通过管饲法以10mg/kg或30mg/kg施用于小鼠。根据体重将动物分组并处理。在给药后的各时间点(施用后5分钟(仅IV)、15分钟和30分钟以及1小时、2小时、4小时、8小时和24小时)处,从JVC收集大鼠血样,用异氟烷麻醉小鼠,并从眼眶出血收集血样。将血样收集到1.5mL EDTA.K2包被的EP试管中。在每个时间点收集约50μL血液(小鼠)和150μL血液(大鼠)并置于冰上,然后在4℃下以5600rpm离心7分钟以获得血浆。将血浆转移到新试管中,并临时储存于-20℃或干冰上。将样本储存在-80℃下,直到进行离体PK测定。

[0879] 经由以下样品处理方法和测量条件测定血浆浓度。向10μL样品的等分试样中添加200μL IS(特非那定,5ng/mL)的ACN溶液。将混合物涡旋1分钟,并在4℃下以4000rpm离心10分钟。将80μL上清液的等分试样用80μL水稀释,并将混合的样品注入液相色谱-串联质谱

(LC-MS/MS,Triple Quad 5500)以供分析。进样量:2μL。监测器:MRM;柱:Advanced Materials Technology,HALO AQ-C18 2.7μm90Å,50*2.1mm;柱温:40℃;流动相A:H2O-0.1%FA,流动相B:ACN-0.1%FA,梯度程序:15%B-15%B(0min-0.3min),15%B-90%B(0.3min-1.0min),90%B-90%B(1.0min-1.8min),90%B-30%B(1.8min-2.0min),30%B-30%B(2.0min-2.5min)。

[0880] SW1990 PD研究:

[0881] 为雌性NCG小鼠右胁腹皮下植入5×10^{6}个SW1990细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约350-450mm^{3}的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受单剂量的由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg)的测试化合物。在给药后0.5、2、4和7小时收集血浆,并在给药后7小时收集肿瘤以确定暴露水平。将肿瘤片段在具有液氮的匀浆管中快速冷冻,并且在使用前用具有新鲜添加的蛋白酶和磷酸酶抑制剂的T-PER组织蛋白提取缓冲液匀化。然后分析肿瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

[0882] SW1990功效研究:

[0883] 为雌性NCG小鼠右胁腹皮下植入5×10^{6}个SW1990细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约150-250mm^{3}的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg BID)的测试化合物。每天监测动物,使用卡尺在两个维度上每周两次测定肿瘤体积,并使用下式以mm^{3}表示:$V=0.5(a\times b^2)$,其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。部分消退(PR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于给药第一天的起始肿瘤体积的50%,并且完全消退(CR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于14mm^3。数据表示为平均肿瘤体积±平均值的标准误差(SEM)。使用下式计算肿瘤生长抑制(TGI):

[0884] $$\text{生长抑制\%} = 100\times\left(1-\left(\frac{(\text{治疗t})-(\text{治疗t0})}{(\text{安慰剂t})-(\text{安慰剂t0})}\right)\right)$$

[0885] 治疗t=时间t时治疗的肿瘤体积

[0886] 治疗t_0=时间0时治疗的肿瘤体积

[0887] 安慰剂t=时间t时的安慰剂肿瘤体积

[0888] 安慰剂t_0=时间0时的安慰剂肿瘤体积

[0889] SW620 PD研究:

[0890] 为雌性NOD/SCID小鼠右胁腹皮下植入5×10^{6}个SW620细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约350-450mm^{3}的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受单剂量的由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg)的测试化合物。在给药后0.5、2、4和8小时收集血浆,并在给药后4小时和8小时收集肿瘤以确定暴露水平。将肿瘤片段在具有液氮的匀浆管中快速冷冻,并且在使用前用具有新鲜添加的蛋白酶和磷酸酶抑制剂的T-PER组织蛋白提取缓冲液匀化。然后分析肿瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

[0891] SW620功效研究:

[0892] 为雌性NOD/SCID小鼠右胁腹皮下植入5×10^{6}个SW620细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约150-250mm^{3}的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将

通过口服施用接受由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg BID)的测试化合物。每天监测动物,使用卡尺在两个维度上每周两次测定肿瘤体积,并使用下式以mm^3表示:$V=0.5(a\times b^2)$,其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。部分消退(PR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于给药第一天的起始肿瘤体积的50%,并且完全消退(CR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于$14mm^3$。数据表示为平均肿瘤体积±平均值的标准误差(SEM)。使用下式计算肿瘤生长抑制(TGI):

[0893] $$生长抑制\% = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(治疗t) - (治疗t0)}{(安慰剂t) - (安慰剂t0)}\right)\right)$$

[0894] 治疗t=时间t时治疗的肿瘤体积

[0895] 治疗t_0=时间0时治疗的肿瘤体积

[0896] 安慰剂t=时间t时的安慰剂肿瘤体积

[0897] 安慰剂t_0=时间0时的安慰剂肿瘤体积

[0898] RKN PD研究:

[0899] 为雌性NOD/SCID小鼠右胁腹皮下植入5×10^6个RKN细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约350-450mm^3的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受单剂量的由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg)的测试化合物。在给药后0.5、2、4和8小时收集血浆,并在给药后4小时和8小时收集肿瘤以确定暴露水平。将肿瘤片段在具有液氮的匀浆管中快速冷冻,并且在使用前用具有新鲜添加的蛋白酶和磷酸酶抑制剂的T-PER组织蛋白提取缓冲液匀化。然后分析肿瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

[0900] SW620功效研究:

[0901] 为雌性NOD/SCID小鼠右胁腹皮下植入5×10^6个RKN细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约150-250mm^3的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受由0.5%MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg BID)的测试化合物。每天监测动物,使用卡尺在两个维度上每周两次测定肿瘤体积,并使用下式以mm^3表示:$V=0.5(a\times b^2)$,其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。部分消退(PR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于给药第一天的起始肿瘤体积的50%,并且完全消退(CR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于$14mm^3$。数据表示为平均肿瘤体积±平均值的标准误差(SEM)。使用下式计算肿瘤生长抑制(TGI):

[0902] $$生长抑制\% = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(治疗t) - (治疗t0)}{(安慰剂t) - (安慰剂t0)}\right)\right)$$

[0903] 治疗t=时间t时治疗的肿瘤体积

[0904] 治疗t_0=时间0时治疗的肿瘤体积

[0905] 安慰剂t=时间t时的安慰剂肿瘤体积

[0906] 安慰剂t_0=时间0时的安慰剂肿瘤体积

[0907] AsPC-1PD研究:

[0908] 为雌性BALB/c裸鼠右胁腹皮下植入3×10^6个AsPC-1细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约350-450mm^3的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将

通过口服施用接受单剂量的由0.5% MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg)的测试化合物。在给药后0.5、2、4和8小时收集血浆,并在给药后4小时和8小时收集肿瘤以确定暴露水平。将肿瘤片段在具有液氮的匀浆管中快速冷冻,并且在使用前用具有新鲜添加的蛋白酶和磷酸酶抑制剂的T-PER组织蛋白提取缓冲液匀化。然后分析肿瘤裂解物的ERK1/2磷酸化。

[0909] AsC-1功效研究:

[0910] 为雌性BALB/c裸鼠右胁腹皮下植入3×10^6个AsPC-1细胞/200μL PBS/基质胶。接种后,当肿瘤大小达到约150-250mm^3的平均体积时,将小鼠随机分成治疗组。随机化小鼠将通过口服施用接受由0.5%MC组成的媒介物或不同剂量(例如30、50或100mg/kg BID)的测试化合物。每天监测动物,使用卡尺在两个维度上每周两次测定肿瘤体积,并使用下式以mm^3表示:$V=0.5(a\times b^2)$,其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。部分消退(PR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于给药第一天的起始肿瘤体积的50%,并且完全消退(CR)被定义为在三次连续测量中肿瘤体积小于14mm^3。数据表示为平均肿瘤体积±平均值的标准误差(SEM)。使用下式计算肿瘤生长抑制(TGI):

[0911] $$\text{生长抑制\%} = 100\times\left(1-\left(\frac{(\text{治疗t})-(\text{治疗t0})}{(\text{安慰剂t})-(\text{安慰剂t0})}\right)\right)$$

[0912] 治疗t=时间t时治疗的肿瘤体积

[0913] 治疗t_0=时间0时治疗的肿瘤体积

[0914] 安慰剂t=时间t时的安慰剂肿瘤体积

[0915] 安慰剂t_0=时间0时的安慰剂肿瘤体积

[0916] hERG测定

[0917] hERG(人Ether-à-go-go相关基因)编码有助于心脏动作电位复极化的快速激活钾通道(I_{Kr})。hERG通道的阻断可导致心电图中称为长QT综合征的QT延长。在一些情况下,药物诱导的延迟心室复极化可触发致命性心律失常-扭转型心尖室性心动过速。约25-40%的前导药物化合物显示出不同程度的hERG依赖性潜在风险,并且许多药物由于QT间期延长的风险而下架。

[0918] 在测试hERG电流之前,用适当体积的细胞外溶液稀释空白对照以制备对照工作溶液。阳性对照和测试制品储备溶液将取自-20℃,解冻,并用适当体积的细胞外溶液稀释以制备工作溶液。

[0919] 最高浓度的测试制品工作溶液将从储备溶液用细胞外溶液稀释,或者储备溶液应先用DMSO稀释。对于其他测试浓度的测试制品,将使用DMSO进行系列稀释,然后用细胞外溶液制备成工作溶液。最终工作溶液中的DMSO浓度将为0.3%。具体制备信息将记录在化合物工作溶液制备表格中。最后,在进行膜片钳实验之前,将测试制品的所有工作溶液超声处理20分钟。

[0920] 将空白对照(DMSO)储备溶液保存在室温下。在测试当天制备空白对照工作溶液,并保存在室温下。阳性对照储备溶液和测试制品储备溶液将保存在-20℃下。在测试当天制备阳性对照和测试制品工作溶液,并保存在室温下。

[0921] 测试制品浓度将自动设定为30、10、3、1和0.3μM。空白对照将为0.3% DMSO,并且阳性对照(西沙必利)浓度将为1000、100、10、1、0.1nM。

[0922] 本研究将使用自动膜片钳系统QPatch 48X(Sophion)进行电生理学记录。

[0923] 将所制备的细胞置于Qpatch工作平面的离心机上,通过多次离心/悬浮洗涤细胞,并用细胞外溶液替换细胞培养基。取出一个MTP-96板并将其置于MTP源位置。将QPlate芯片取出并放入Qplate源位置。条形码读取器扫描MTP-96板和QPlate芯片的条形码,并且夹持臂将它们抓取到测量位置。将盐水容器中的细胞内和细胞外溶液添加到QPlate芯片的细胞内盐水孔、细胞和化合物孔中。对于测量,QPlate的所有测量点将处于初始质量控制下。质量控制过程包括从离心机的细胞容器中吸取细胞悬浮液,通过压力控制器将细胞定位在芯片孔上,建立高阻隔密封,以及形成全细胞记录模式。一旦获得稳定的对照电流基线,将通过按浓度顺序从MTP-96板中顺序吸取,将测试制品应用于细胞。使用全细胞膜片钳技术在-80mV的保持电位下记录hERG电流,然后去极化至-50mV持续0.5秒以测试泄漏电流。然后将电压去极化至30mV,持续2.5秒。通过复极化脉冲将峰值尾电流诱导至-50mV,持续4秒。以10秒间隔重复该方案,以观察测试制品对hERG尾电流的影响。数据将由QPatch筛选站收集并存储在QPatch数据库服务器中。

[0924] 在实验中,每个药物浓度将应用两次至少5分钟的记录期。对照和测试溶液将从低浓度到高浓度依次应用于细胞。在不含化合物的细胞外溶液中检测到的每个细胞的电流将用作其自身的空白对照。

[0925] 计算IC_{50}值,并使用上述非线性回归方程拟合剂量-反应曲线,其中IC_{50}为半最大抑制浓度。使用GraphPad Prism软件进行IC_{50}计算和曲线拟合。

[0926] 活性表

[0927] 表2和表3中的每种化合物在本文所提供的一种或多种生物化学测定中进行了测试,并且发现其中具有活性。

[0928] 表2

[0929]

实施例编号	$KRAS^{WT}$ 探针置换测定 IC50 (nM)	$KRAS^{G12V}$ 探针置换测定 IC50 (nM)	SW620 pERK IC_{50} (nM)
实施例 1	5.6	1.7	290
实施例 2	8.7	8.9	873
实施例 3	13	6.8	1015
实施例 4	6.7	10	658
实施例 5	2.5	3.6	668
实施例 6	1.1	0.76	271
实施例 7	0.37	0.48	49
实施例 8	6.8	5.5	290
实施例 9	29	6.4	890
实施例 10	2.0	0.73	43
实施例 11	3.7	1.6	66
实施例 12	5.9	3.2	56
实施例 13	5.9	7.4	648
实施例 14	1.8	2.1	86

[0930]

实施例 15	6.5	4.8	187
实施例 16	0.51	0.35	5.9
实施例 17	7.0	8.9	509
实施例 18	5.6	1.5	326
实施例 19	1.9	0.71	112
实施例 20	0.96	0.57	40
实施例 21	5.3	1.0	171
实施例 22	14	6.0	466
实施例 23	2.0	1.5	73
实施例 24	1.7	1.2	121
实施例 25	1.4	1.0	53
实施例 26	0.54	0.49	9.3
实施例 27	0.56	0.51	31
实施例 28	1.1	0.78	74
实施例 29	0.91	0.78	91
实施例 30	1.1	1.3	51
实施例 31	0.82	0.70	56
实施例 32	1.0	0.77	26
实施例 33	1.0	1.9	43
实施例 34	21	0.49	10
实施例 35	0.57	0.56	15

[0931] 表3

[0932]

实施例编号	$KRAS^{WT}$ 探针置换测定 IC50 (nM)	$KRAS^{G12D}$ 探针置换测定 IC50 (nM)	AsPC-1 pERK IC_{50} (nM)
实施例 16	0.51	0.16	6.3

[0933] 如表2至表3中的数据所示,本发明人惊讶且出乎意料地发现表2至表3中的示例性化合物可调节或抑制KRAS G12D和/或G12V的活性。

[0934] 已引用了许多参考文献,其公开内容通过引用整体并入本文。