(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119095853 A
(43)申请公布日 2024.12.06

(21)申请号 202380030401.9

(22)申请日 2023.03.24

(30)优先权数据
63/323,607 2022.03.25 US
63/406,906 2022.09.15 US
63/386,404 2022.12.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/016257 2023.03.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/183585 EN 2023.09.28

(71)申请人 伊莱利利公司
地址 美国

(72)发明人 D·A·鲍尔达 J·A·巴斯蒂安 K·W·弗内斯 郭德其 J·R·亨利 R·D·约翰斯顿 J·E·拉马尔 刘韬 M·J·罗德里格斯 A·鲁比奥斯翀 赵改英 M·S·齐亚-埃布拉希米 M·P·鲍姆加特纳 I·罗约 M·巴尔贝里斯 S·卡拉利亚斯马丁 P·加西亚洛萨达 S·M·古铁雷斯桑费利西亚诺 W·卢默拉斯阿马多 V·莫雷罗弗洛雷斯 M·L·普列托瓦列霍

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
C07D 491/052(2006.01)
C07D 491/048(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/4355(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)

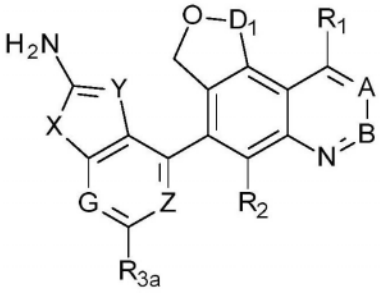
权利要求书13页 说明书319页

(54)发明名称

KRAS抑制剂

(57)摘要

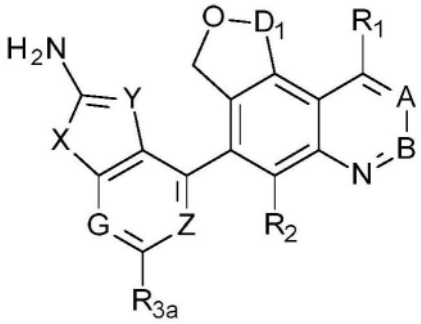
本发明提供了下式的化合物：



其中A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2和R_{3a}如本文所述，其药学上可接受的盐以及使用这些化合物及其药学上可接受的盐用于治疗癌症患者的方法。

CN 119095853 A

1.下式的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

A是-C(H)-或-N-；

B是-C(R_4)-或-N-；

D_1是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_2CN)-；

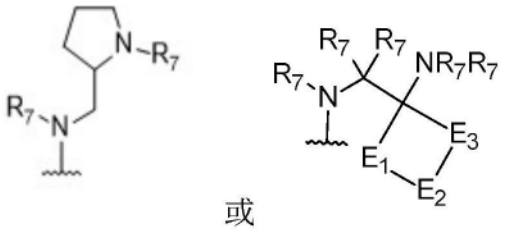
X是-O-或-S-；

Y是-C(CN)-或-N-；

Z是-C(R_{3c})-或-N-；

G是-C(R_{3b})-或-N-；

R_1是H、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、氮杂环丁烷、N连接的哌嗪、哌啶、吗啉或选自下式的基团：



或

，

其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、氮杂环丁烷、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、甲氧基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基，其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘代甲基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基，其中所述哌啶或所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥，并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代：羟基或被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基；

E_1是-$(CR_7R_7-)_n$，E_2是-CR_7R_7-、-NR_7-或-O-，并且E_3是-$(CR_7R_7-)_m$，其中m+n是1、2、3或4；

p是1、2或3；

R_2是H、卤素或甲基；

R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H、甲基或卤素；

R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷，其中R_5是-CH_2-、-CH(CH_3)-或-CH_2-CH_2-，其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基、2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑、咪唑或吡唑，其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：氧代、卤素、羟基、甲氧基、二氟甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烯

基、-CN或-CO-CH_2OH,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基或NR_7R_7,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥并且其中如果R_4是H,则R_1不是H;并且

每个R_7独立地是H或C_{1-3}烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-N-。

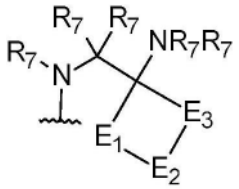
3.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-N-,并且Z是-C(R_{3c})-。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-C(R_{3b})-。

5.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-C(R_{3b})-,并且Z是-N-。

6.根据权利要求4或5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_{3b}是F。

7.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-C(R_{3b})-;R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:

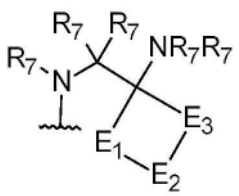


,

其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基,其中所述哌啶或N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基;并且

R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷,其中R_5是-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基或2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑,其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H。

8.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-C(R_{3b})-;R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;并且R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:



,

其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基或-$CONR_7R_7$,其中所述哌啶或N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基;并且R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷,其中R_5是-CH_2-、-CH(CH_3)-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基或2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑,其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H。

9.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是-C(R_{3b})-;R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;R_1是H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基或N连接的哌嗪,其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷或氨基,并且其中所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥;并且

R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6,其中R_5是-CH_2-、-CH_2(CH_3)-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基,其中所述C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是-S-。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是-C(CN)-。

12.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是-O-,并且Y是-C(CN)-。

13.根据权利要求1-4、6-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是-C(R_{3c})-。

14.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_{3a}和R_{3c}各自独立地是H或F。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_{3a}是H。

16.根据权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是-N-。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是-N-。

18.根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是-C(H)-。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中B是-C(R_4)-。

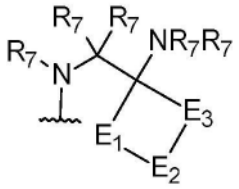
20.根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中B是-C(H)-。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中D_1是-CH_2-。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是N连接的哌嗪。

23.根据权利要求1-8、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是N连接的哌嗪,所述N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代的N连接的哌嗪:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基或-$CONR_7R_7$,并且所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基。

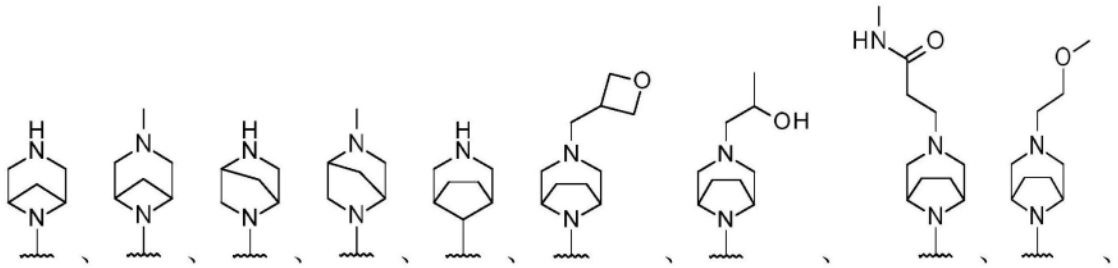
24.根据权利要求1-8、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:

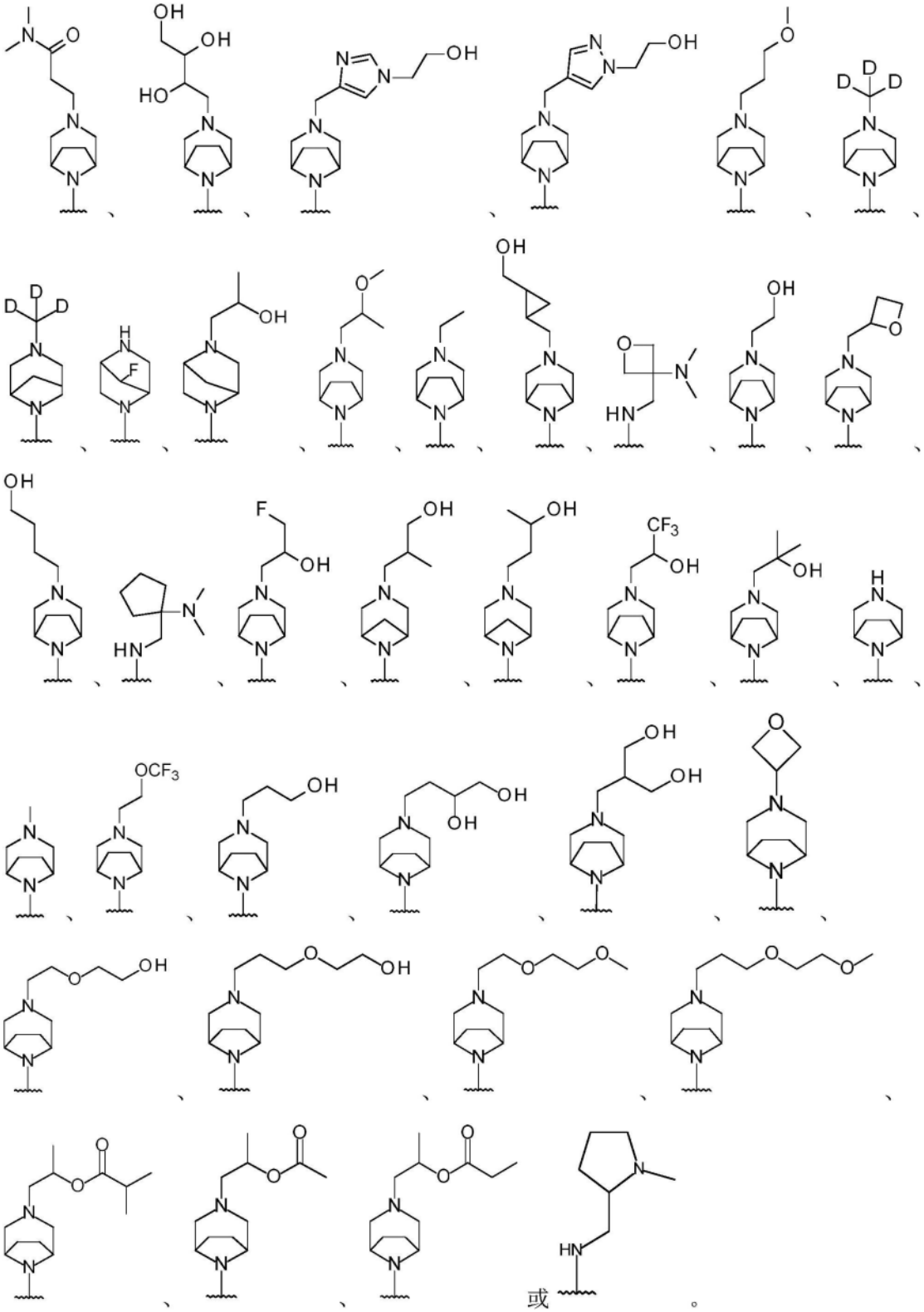


,

其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基或-$CONR_7R_7$,其中所述哌啶或所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基。

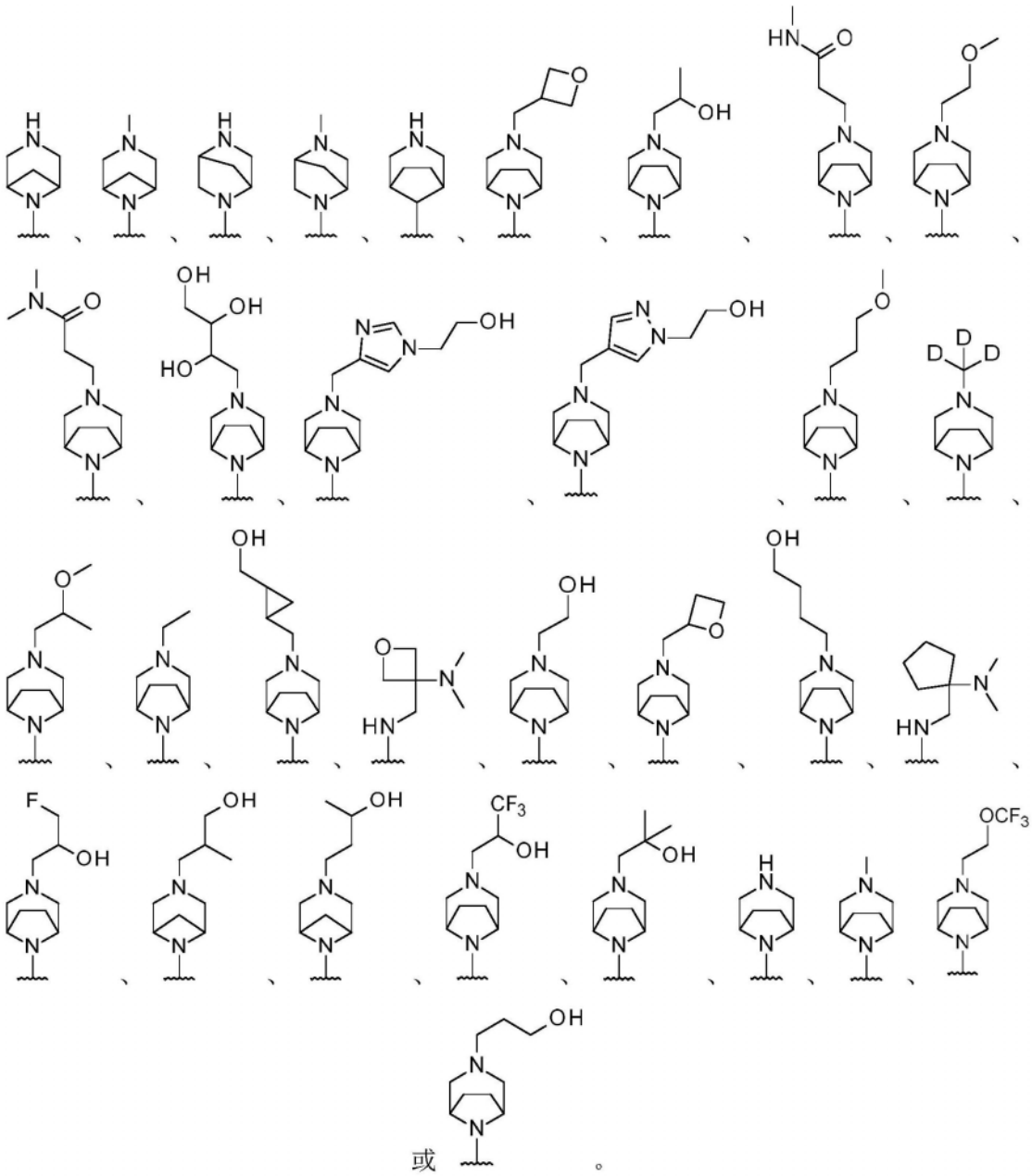
25.根据权利要求1-6、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是H、甲氧基、-CH_2-CH_2-NH_2或下式的基团:



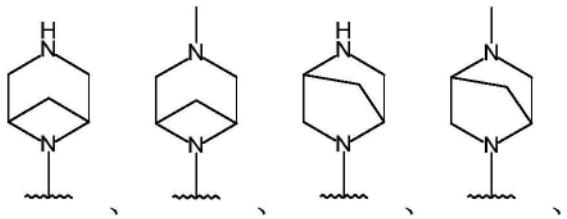


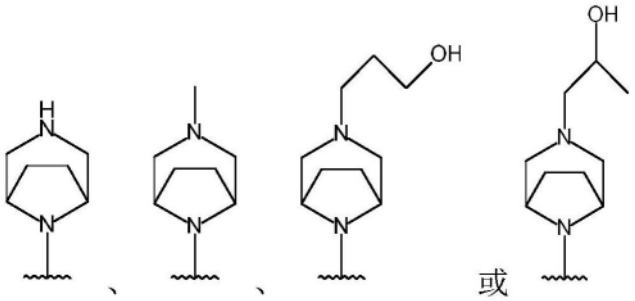
或 。

26.根据权利要求1-8、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1是



27.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是



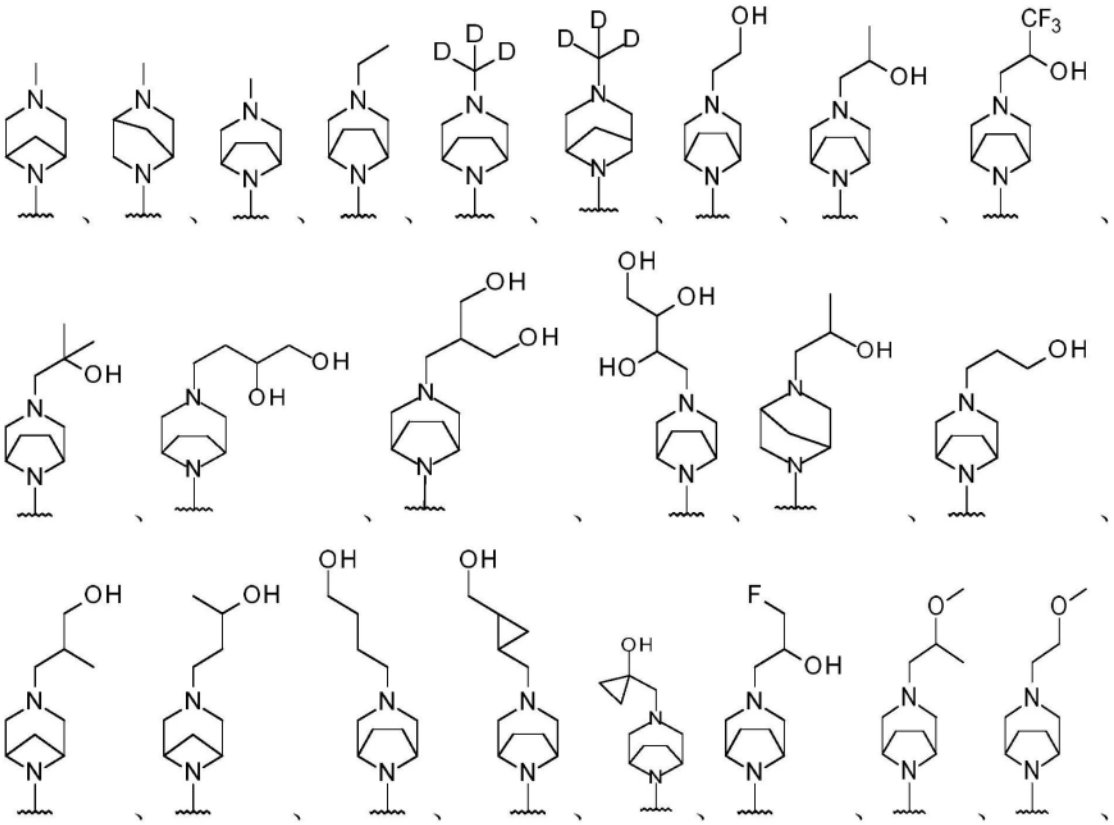


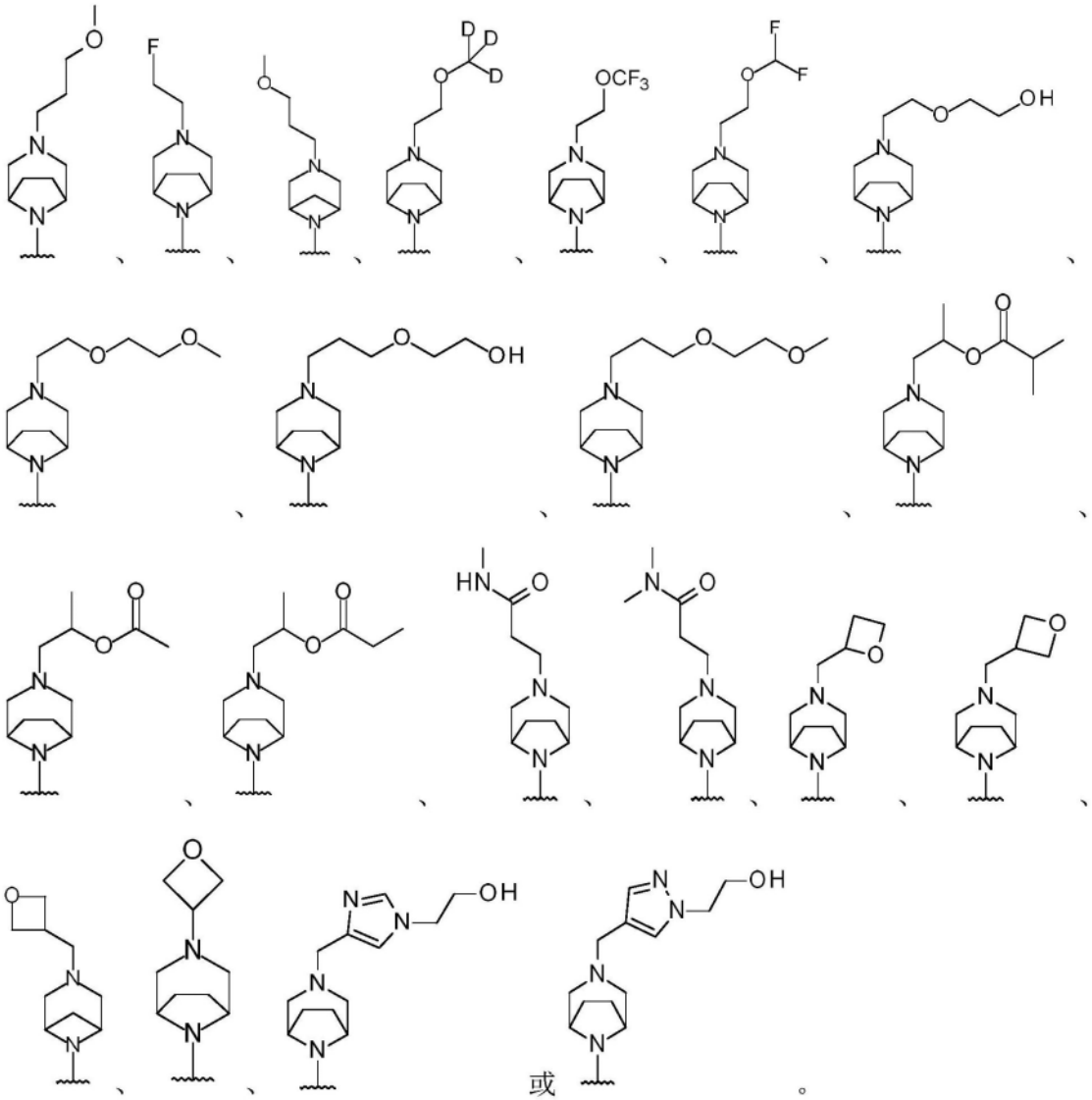
或 。

28.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是H。

29.根据权利要求1-6、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1是被一个或多个以下基团取代的N连接的哌嗪:甲基、三氘代甲基或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘代甲基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、$-CONR_7R_7$、$-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$烷基、$-O-(CH_2)_p-OH$或$-O-CO-C_{1-3}$烷基,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:羟基或被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基,并且其中所述N连接的哌嗪通过C_{1-3}烷基成桥。

30.根据权利要求1-6、10-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1选自:

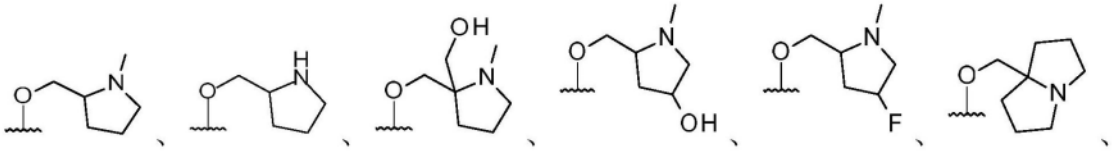


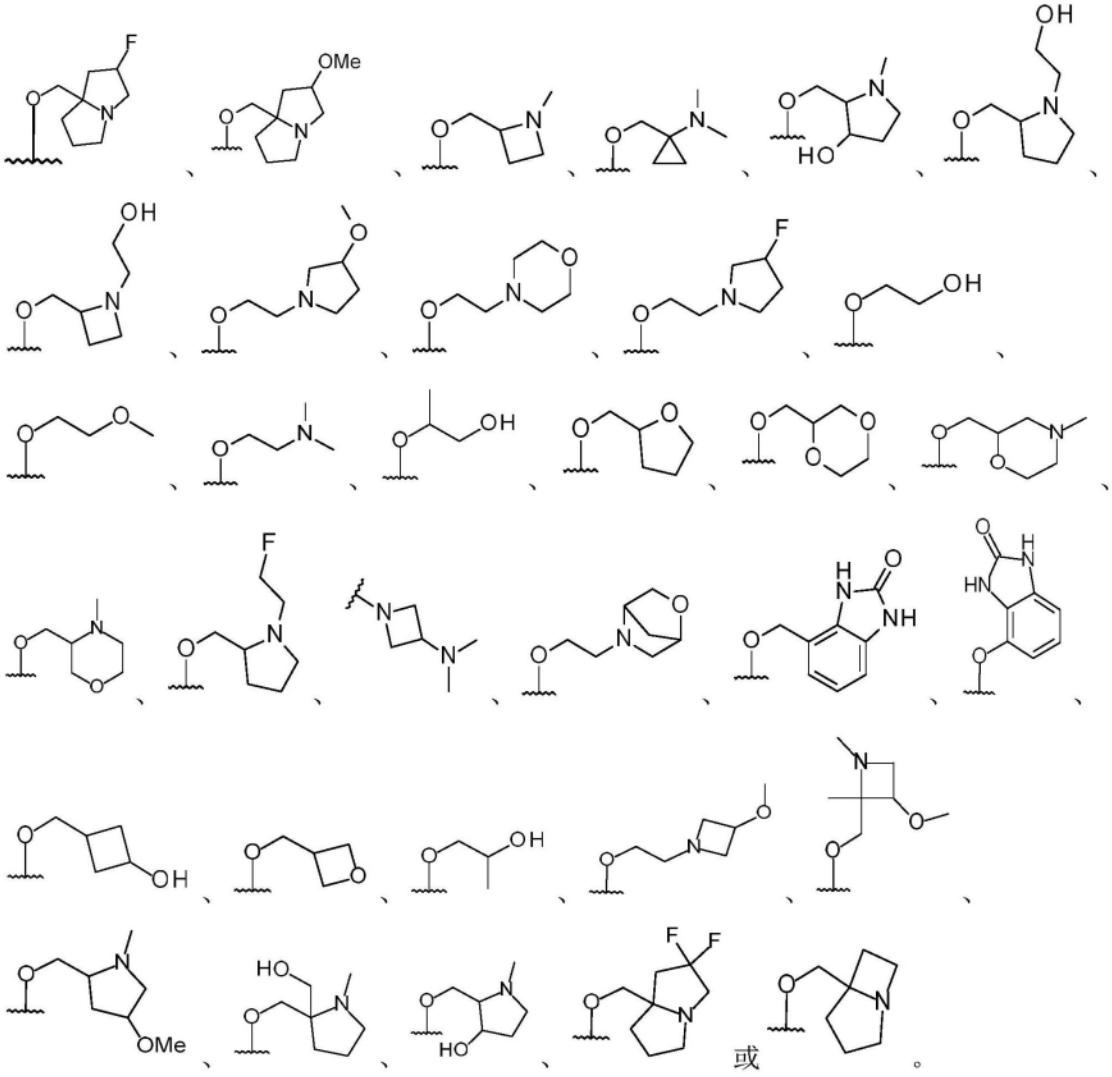


31.根据权利要求1-19或21-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4是-O-CH_2-R_6。

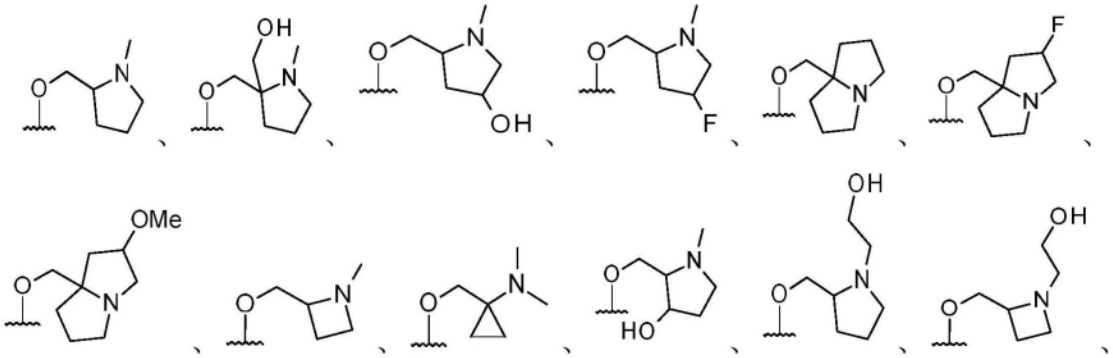
32.根据权利要求31所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_6是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吗啉、环丁烷或1,4-二噁烷。

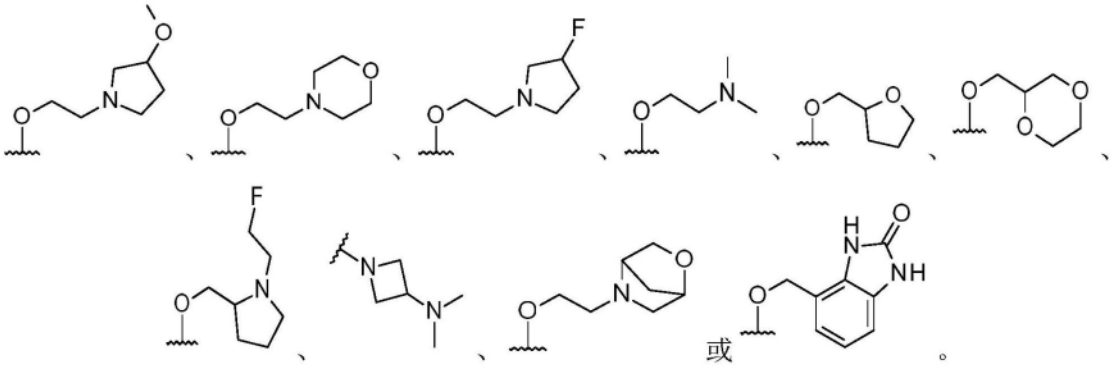
33.根据权利要求1-6、10-19或21-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4是甲基、甲氧基、-CH_2-OH或下式的基团



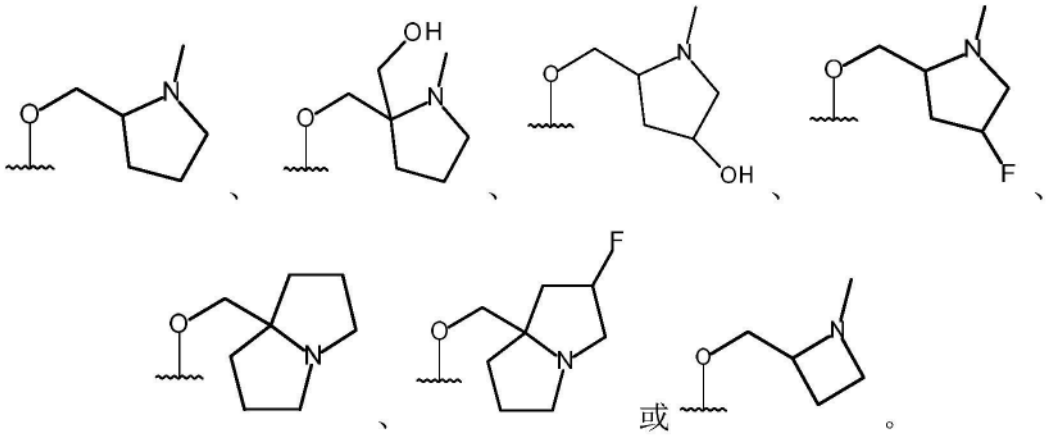


34.根据权利要求1-8、10-19或21-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4是

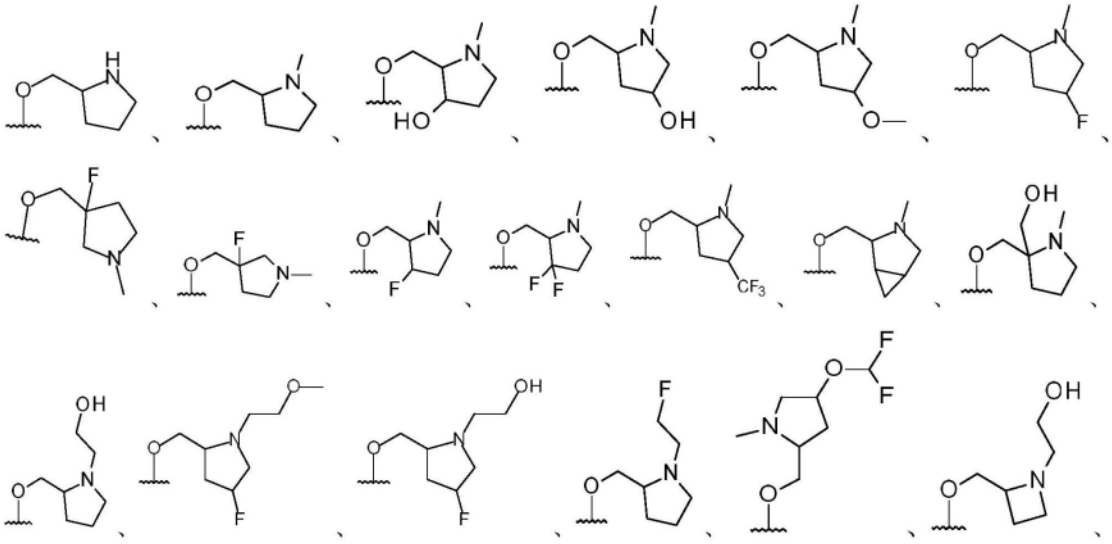


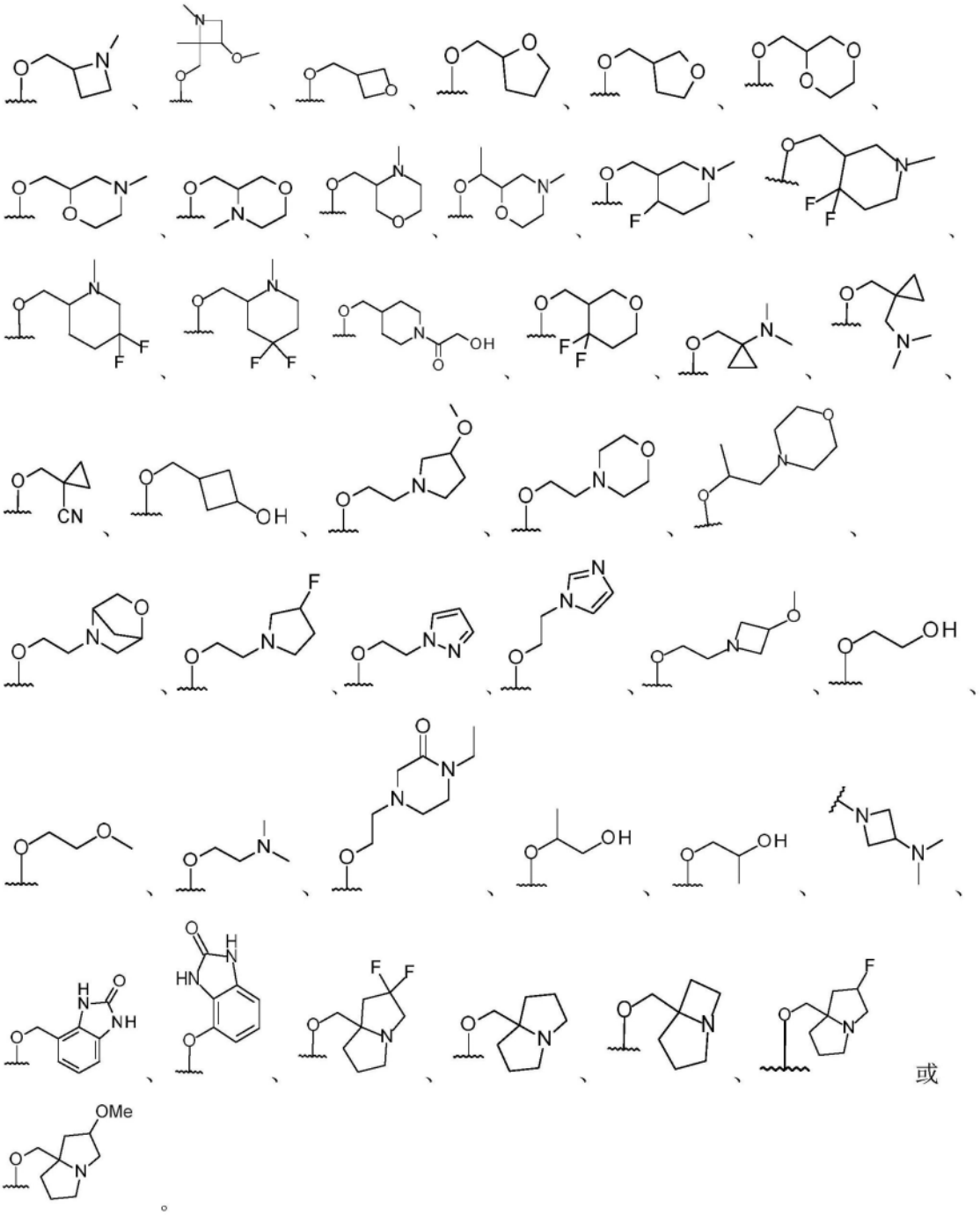


35.根据权利要求1-19或21-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4是



36.根据权利要求1-6、10-19或21-31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4选自:





37.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2是F或Cl。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2是F。

39.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2是Cl。

40.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是S,Y是-C(CN)-,Z是-C(R_{3c})-,R_2是F或Cl,R_{3a}是H,R_{3b}是H,R_{3c}是F,并且D_1是-CH_2-。

41.药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋性剂。

42.治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的权利要求41的药物组合物,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。

43.治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。

44.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。

45.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。

46.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。

47.根据权利要求42或43所述的方法,其中在施用所述化合物或其药学上可接受的盐之前,所述患者患有癌症,所述癌症被确定为具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。

48.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。

49.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。

50.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌,并且其中一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。

51.根据权利要求42或43所述的方法,其中在施用所述化合物或其药学上可接受的盐之前,所述患者患有癌症,所述癌症被确定为具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。

52.治疗患者的具有KRas G12D突变的癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

53.根据权利要求52所述的方法,其中所述癌症选自KRas G12D突变肺癌、KRas G12D突变胰腺癌、KRas G12D突变宫颈癌、KRas G12D突变食管癌、KRas G12D突变子宫内膜癌、KRas G12D突变卵巢癌、KRas G12D突变胆管癌和KRas G12D突变结直肠癌。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述癌症是KRas G12D突变非小细胞肺癌。

55.根据权利要求53所述的方法,其中所述癌症是KRas G12D突变结直肠癌。

56.根据权利要求53所述的方法,其中所述癌症是KRas G12D突变胰腺癌。

57.治疗患者的具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述癌症选自KRas G12C、G12D和/或G12V突变肺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变宫颈癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变食管癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变子宫内膜癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变卵巢癌、KRas G12D突变胆管癌和KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌。

59.根据权利要求58所述的方法,其中所述癌症是KRas G12C、G12D和/或G12V突变非小细胞肺癌。

60.根据权利要求58所述的方法,其中所述癌症是KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直

肠癌。

61.根据权利要求58所述的方法,其中所述癌症是KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌。

62.根据权利要求42-61中任一项所述的方法,其中所述患者还被施用有效量的以下物质中一种或多种:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞,或它们的药学上可接受的盐。

63.根据权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗。

64.根据权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

65.根据权利要求64的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有KRas G12D突变。

66.根据权利要求64所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变。

67.根据权利要求64-66中任一项所述的用于所述用途的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。

68.根据权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中与以下物质中的一种或多种物质同时、分开或依次组合使用:PD-1或PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞,或它们的药学上可接受的盐。

KRAS抑制剂

[0001] 背景

[0002] MAPK/ERK信号通路将细胞外刺激传递到细胞核,从而调节多种细胞响应,包括细胞增殖、分化和凋亡。KRas蛋白是MAPK/ERK信号通路的起始因子,作为负责诱导细胞分裂的开关发挥作用。在其非活性状态下,KRas结合鸟苷二磷酸(GDP),从而有效地发送负信号以抑制细胞分裂。在对细胞外信号作出响应时,KRas被变构激活,使GDP与三磷酸鸟苷(GTP)进行核苷酸交换。在其GTP结合的活性状态下,KRas募集并激活生长因子诱导的信号传导传播所必需的蛋白以及其他细胞信号转导受体。被KRas-GTP募集的蛋白的实例是c-Raf和PI3-激酶。KRas作为GTP酶,将结合的GTP转化回GDP,从而将自身恢复到非活性状态,并再次传播信号以抑制细胞分裂。KRas功能获得性(gain of function)突变表现出增加的GTP结合程度以及降低的将GTP转化为GDP的能力。结果是促进癌细胞生长的MAPK/ERK信号增加。密码子12位点的KRas错义突变是最常见的突变,显著降低GTP酶活性。

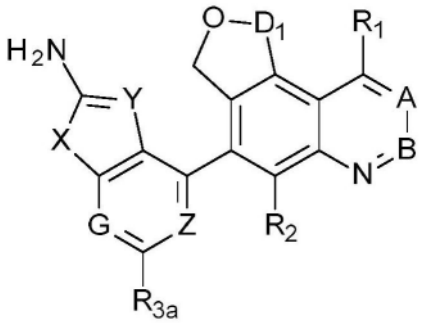
[0003] 致癌KRas突变已在大约30％的人类癌症中被发现,已证明其激活多种下游信号通路。尽管KRas突变普遍存在,但它一直是一个棘手的治疗靶标。(Cox,A.D.Drugging the Undruggable RAS:Mission Possible?Nat.Rev.Drug Disc.2014,13,828-851;Pylayeva-Gupta,y et al.RAS Oncogenes:Weaving a Tumorigenic Web.Nat.Rev.Cancer 2011,11,761-774).

[0004] 到目前为止,工作主要集中在KRas G12C突变抑制剂(例如,WO2019/099524、WO2020/081282、WO2020/101736、WO2020/146613和WO2021/118877公开了KRas G12C抑制剂),而WO2021/041671公开了KRas G12D的小分子抑制剂,WO2017/011920公开了KRas G12C、G12D和G12V的小分子抑制剂。

[0005] 仍然需要提供替代的小分子KRas抑制剂。特别是,需要提供可用于治疗癌症的更强效的、可口服递送的KRas抑制剂。更具体地,需要提供特异性抑制KRas GTP活性的小分子抑制剂。还需要提供在相同或降低的KRas抑制活性下表现出更强效力的小分子KRas抑制剂。此外,期望提供具有更好的药代动力学/药效学特性的KRas抑制剂。也需要提供表现出增加的效力以及降低的或最小化的不利或不期望的作用的更强效的KRas抑制剂。此外,需要提供相对于KRas野生型对KRas G12D突变体表现出选择性抑制偏好的更强效的KRas抑制剂。此外,还需要提供相对于HRAS或NRAS对KRas G12C、G12D和/或G12V突变体表现出选择性抑制偏好的更强效的KRas抑制剂。本发明通过提供新型KRas抑制剂解决了这些需求中的一种或多种。

[0006] 发明概述

[0007] 本文提供了式I的化合物:

[0008] 

式I

[0009] 其药学上可接受的盐,以及其药物组合物。在式I中,

[0010] A是-C(H)-或-N-;

[0011] B是-C(R_4)-或-N-;

[0012] D_1是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_2CN)-;

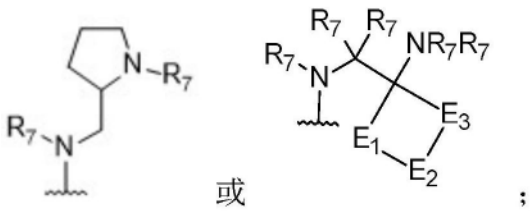
[0013] X是-O-或-S-;

[0014] Y是-C(CN)-或-N-;

[0015] Z是-C(R_{3c})-或-N-;

[0016] G是-C(R_{3b})-或-N-;

[0017] R_1是H、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、氮杂环丁烷、N连接的哌嗪、哌啶、吗啉、或选自下式的基团:

[0018] 

[0019] 其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、氮杂环丁烷、哌啶、或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、甲氧基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘代甲基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基,其中所述哌啶或所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:羟基或被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基。

[0020] E_1是-$(CR_7R_7-)_n$,E_2是-CR_7R_7-、-NR_7-或-O-,并且E_3是-$(CR_7R_7-)_m$,其中m+n是1、2、3或4;

[0021] p是1、2、或3;

[0022] R_2是H、卤素或甲基;

[0023] R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H、甲基或卤素;

[0024] R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷,其中R_5是-CH_2-、-CH(CH_3)-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基、2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑、咪唑或吡唑,其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:氧代、卤素、羟基、甲氧基、二氟甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基、C_{1-4}

烯基、-CN或-CO-CH_2OH,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基或NR_7R_7,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H;并且

[0025] 每个R_7独立地是H或C_{1-3}烷基。

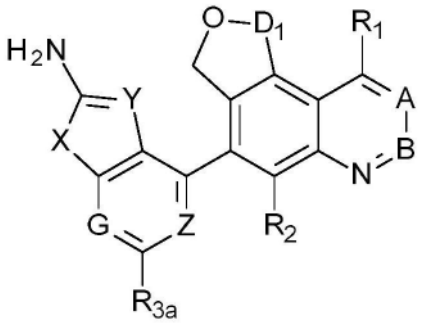
[0026] 本发明还提供了使用式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物、其药学上可接受的盐以及其药物组合物治疗癌症、特别是治疗肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 本文还提供了用于治疗的式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物以及其药学上可接受的盐。本文还提供了用于治疗癌症、特别是用于治疗肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌的式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物以及其药学上可接受的盐。此外,本文还提供了式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗癌症,特别是用于治疗肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结直肠癌。

[0028] 发明详述

[0029] 本文描述了KRas功能获得性突变G12D的新型抑制剂。这些新化合物能解决上文提到的对于治疗癌症例如肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌的功能获得性突变体的KRas GTP活性的抑制剂的需求。这些新的KRas G12D突变体抑制剂化合物中的一些相对于野生型KRas(以及可能相对于其他突变体类型如G12C或G12V)而言对KRas G12D突变体更具选择性。此外,这些新的KRas G12D突变体抑制剂化合物中的一些是非选择性的,既抑制野生型KRas,也抑制KRas G12D突变体(以及可能也抑制其他突变类型如G12C或G12V)。此外,这些新的KRas化合物中的一些是非选择性的,既抑制野生型KRas,也抑制Kras G12C、G12D和/或G12V突变体。

[0030] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐:

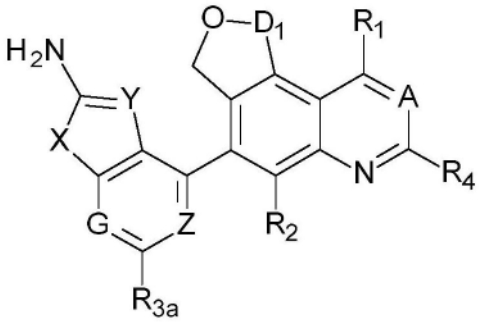
[0031] 

,

式I

[0032] 其中A、B、D_1、X、Y、Z、G、R_1、R_2和R_{3a}如上文所定义。

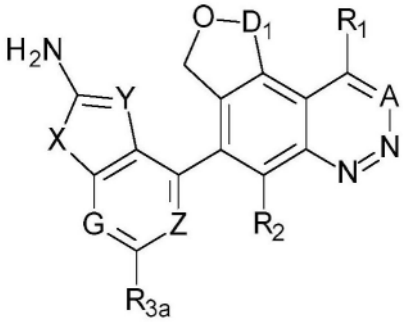
[0033] 在一个实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐:

[0034] 

式 II

[0035] 其中R_1、R_2、R_{3a}、R_4、A、D_1、X、Y、Z和G如上文所定义。

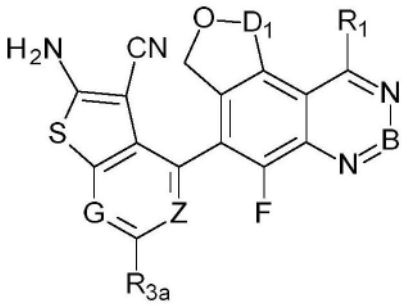
[0036] 在一个实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐:

[0037] 

式 III

[0038] 其中R_1、R_2、R_{3a}、A、D_1、X、Y、Z和G如上文所定义。

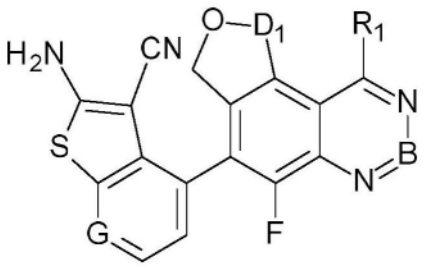
[0039] 在一个实施方案中,提供了式IV的化合物或其药学上可接受的盐:

[0040] 

式 IV

[0041] 其中R_1、R_{3a}、B、D_1、Z和G如上文所定义。

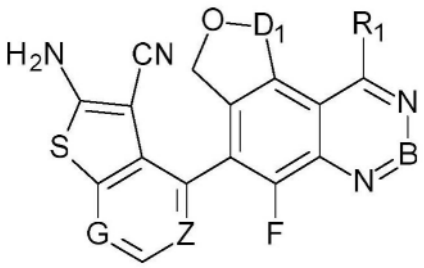
[0042] 在一个实施方案中,提供了式V的化合物或其药学上可接受的盐:

[0043] 

式 V

[0044] 其中R_1、B、D_1和G如上文所定义。

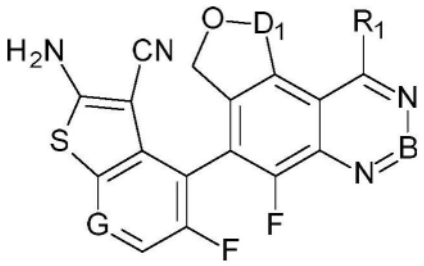
[0045] 在一个实施方案中,提供了式VI的化合物或其药学上可接受的盐:

[0046] 

式 VI

[0047] 其中R_1、B、D_1、Z和G如上文所定义。

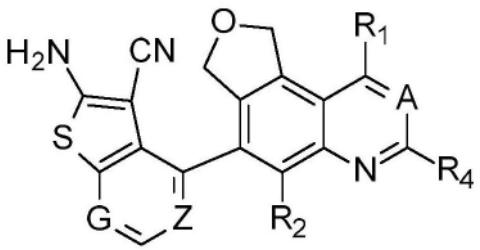
[0048] 在一个实施方案中,提供了式VII的化合物或其药学上可接受的盐:

[0049] 

式 VII

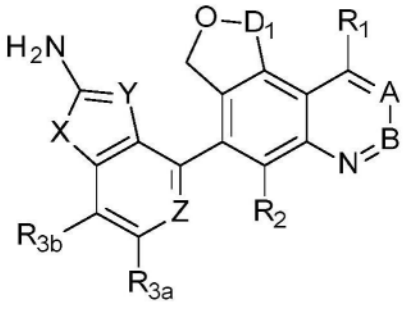
[0050] 其中R_1、B、D_1和G如上文所定义。

[0051] 在一个实施方案中,提供了式VIII的化合物或其药学上可接受的盐:

[0052] 

[0053] 其中R_1、R_2、R_4、A、Z和G如上文所定义。

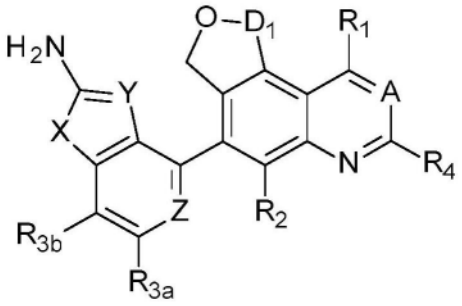
[0054] 本发明提供了式Ia的化合物或其药学上可接受的盐:

[0055] 

式 Ia

[0056] 其中A、B、D_1、X、Y、Z、R_1、R_2、R_{3a}和R_{3b}如上文所定义。

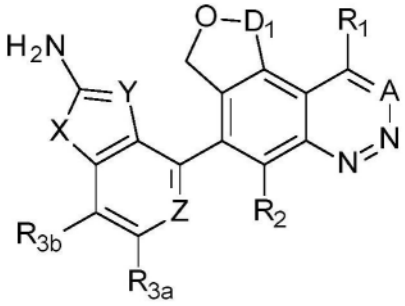
[0057] 在一个实施方案中,提供了式IIa的化合物或其药学上可接受的盐:

[0058] 

式 IIa

[0059] 其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、R_4、A、D_1、X、Y和Z如上文所定义。

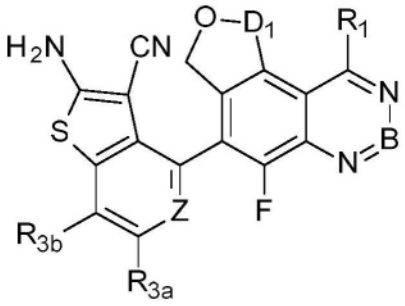
[0060] 在一个实施方案中,提供了式IIIa的化合物或其药学上可接受的盐:

[0061] 

式 IIIa

[0062] 其中R_1、R_2、R_{3a}、R_{3b}、A、D_1、X、Y和Z如上文所定义。

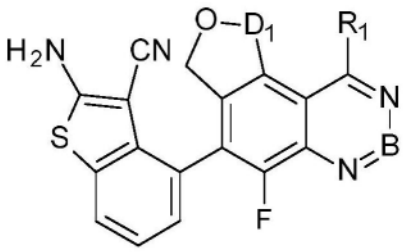
[0063] 在一个实施方案中,提供了式IVa的化合物或其药学上可接受的盐:

[0064] 

式 IVa

[0065] 其中R_1、R_{3a}、R_{3b}、B、D_1和Z如上文所定义。

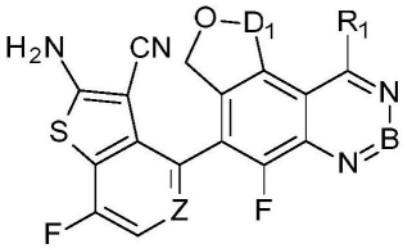
[0066] 在一个实施方案中,提供了式Va的化合物或其药学上可接受的盐:

[0067] 

式 Va

[0068] 其中R_1、B和D_1如上文所定义。

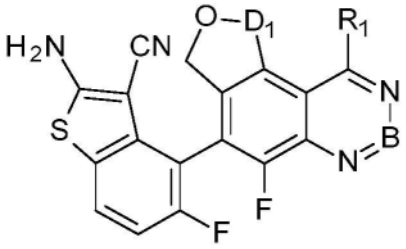
[0069] 在一个实施方案中,提供了式VIa的化合物或其药学上可接受的盐:

[0070] 

式 VIa

[0071] 其中R_1、B、D_1和Z如上文所定义。

[0072] 在一个实施方案中,提供了式VIIa的化合物或其药学上可接受的盐:

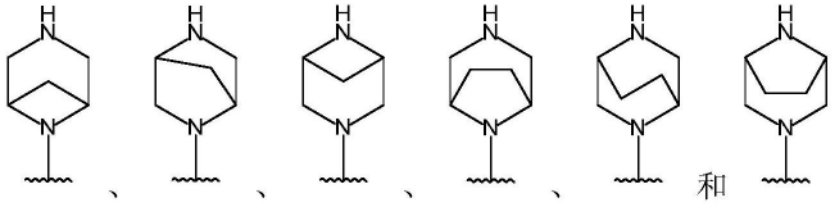
[0073] 

式 VIIa

[0074] 其中R_1、B和D_1如上文所定义。

[0075] 如本文所用,术语卤素意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。如本文所用,术语烷基意指具有一个至指定数量的碳原子的饱和的直链或支链单价烃基,例如"C_{1-4}烷基"或"C_{1-3}烷基"。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、1-丙基、异丙基、丁基和异丁基。如本文所用,术语环烷基意指含有指定数量的碳原子的饱和的环状单价烃基,例如"C_{4-6}环烷基"。如本文所用,术语杂烷基意指含有指定数量的原子的饱和的直链或支链单价烃基,所述原子包括碳原子以及一个或多个杂原子这两者,例如"C_{2-3}杂烷基"和"C_{2-4}杂烷基"。例如,C_4杂烷基意指含有至少一个碳原子和至少一个杂原子的饱和的直链或支链单价烃基,其中碳和杂原子的总数加合为4个原子。如本文所用,术语杂环烷基意指含有指定数量原子的饱和环状杂烷基,所述原子包括碳原子以及一个或多个杂原子这两者,例如"C_{4-6}杂环烷基"。杂原子的实例包括但不限于氮和氧。

[0076] 对于R_1,N连接的哌嗪(或哌啶)任选地通过C_{1-3}烷基成桥。如本文所用,对于R_1基团而言,术语"成桥"意指R_1基团是与C_{1-3}烷基形成的双环,所述C_{1-3}烷基连接至所述N连接的哌嗪环的两个非相邻原子。成桥的N连接的哌嗪环基团的实例包括但不限于:

[0077] 

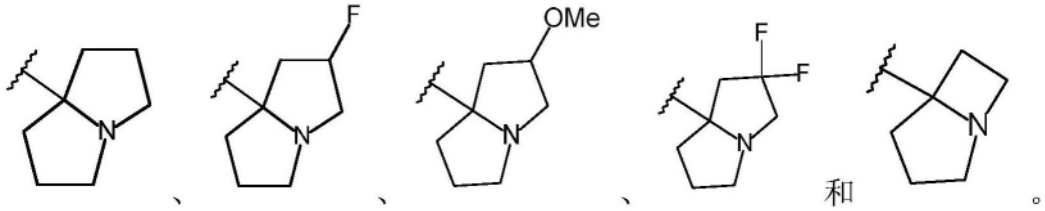
、 、 、 、 和 。

[0078] 当作为桥时,所述C_{1-3}烷基可以任选地如所定义地那样被取代,例如被卤素、例如氟取代,诸如:

[0079]

[0080] 在R_1中,所述N连接的哌嗪基没有被指定通过碳或氮键合,并且可以通过碳或氮中的任一个键合。类似地,R_1的C_{2-4}杂烷基或N连接的哌嗪基上的任选的取代基可位于碳或杂原子上。

[0081] 对于R_6,所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环。如本文所用,对于R_6基团而言,术语"稠合"意指R_6基团是与C_{1-4}烷基形成的双环,所述C_{1-4}烷基连接至所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基环的两个非相邻原子。稠合的R_6基团的实例包括:

[0082] 

[0083] 在R_6中,所述C_{4-6}杂环烷基没有被指定通过碳或氮键合,并且可以通过碳或氮中的任一个键合。类似地,R_6的C_{4-6}杂环烷基上的取代基可位于碳或杂原子上。

[0084] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,A是-C(H)-或-N-;B是-C(R_4)-或-N-;D_1是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_2CN)-;X是-O-或-S-;Y是-C(CN)-或-N-;Z是-C(R_{3c})-或-N-;R_1是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}杂烷基或N连接的哌嗪,其中所述C_{1-4}烷基、C_{1-4}杂烷基或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、氧杂环丁烷和C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷或氨基,并且其中所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥;R_2是H、卤素或甲基;R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;并且R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6,其中R_5是-CH_2-、-CH(CH_3)-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂环烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基,其中所述C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H。

[0085] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,A是-N-。

[0086] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,A是-C(H)-。

[0087] 在式I、Ia、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII或VIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,B是-N-。

[0088] 在式I、Ia、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII或VIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,B是-CH-。

[0089] 在式I、Ia、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII或VIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,B是-C(R_4)-。

[0090] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII或VIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，D_1是-CH_2-。

[0091] 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，X是-S-。

[0092] 在式I、Ia、II、IIa、III或IIIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，Y是-C(CN)-。

[0093] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，Z是-C(R_{3c})-。

[0094] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，Z是-N-。

[0095] 在式I、II、III、IV、V或VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，G是-C(R_{3b})-。

[0096] 在式I、II、III、IV、V或VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，G是-N-。

[0097] 在式I、II、III、IV或VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，G是-N-，并且Z是-C(R_{3c})-。

[0098] 在式I、II、III、IV、V或VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，G是-C(R_{3b})-。

[0099] 在式I、II、III、IV或VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，G是-C(R_{3b})-，并且Z是-N-。

[0100] 在式I、II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，R_{3b}是F，或其药学上可接受的盐。

[0101] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，R_1是H。

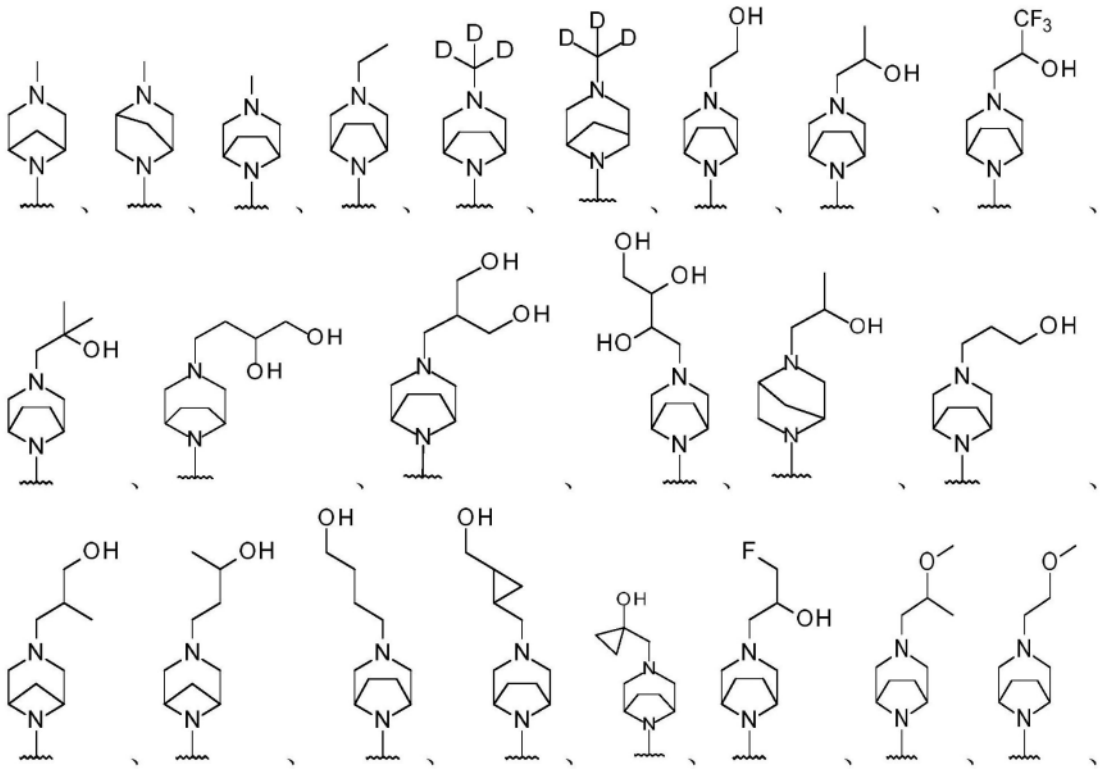
[0102] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，R_1是N连接的哌嗪，其可以任选地如上文所定义的那样被取代。

[0103] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，R_1是任选地被取代的通过C_{1-3}烷基成桥的N连接的哌嗪。

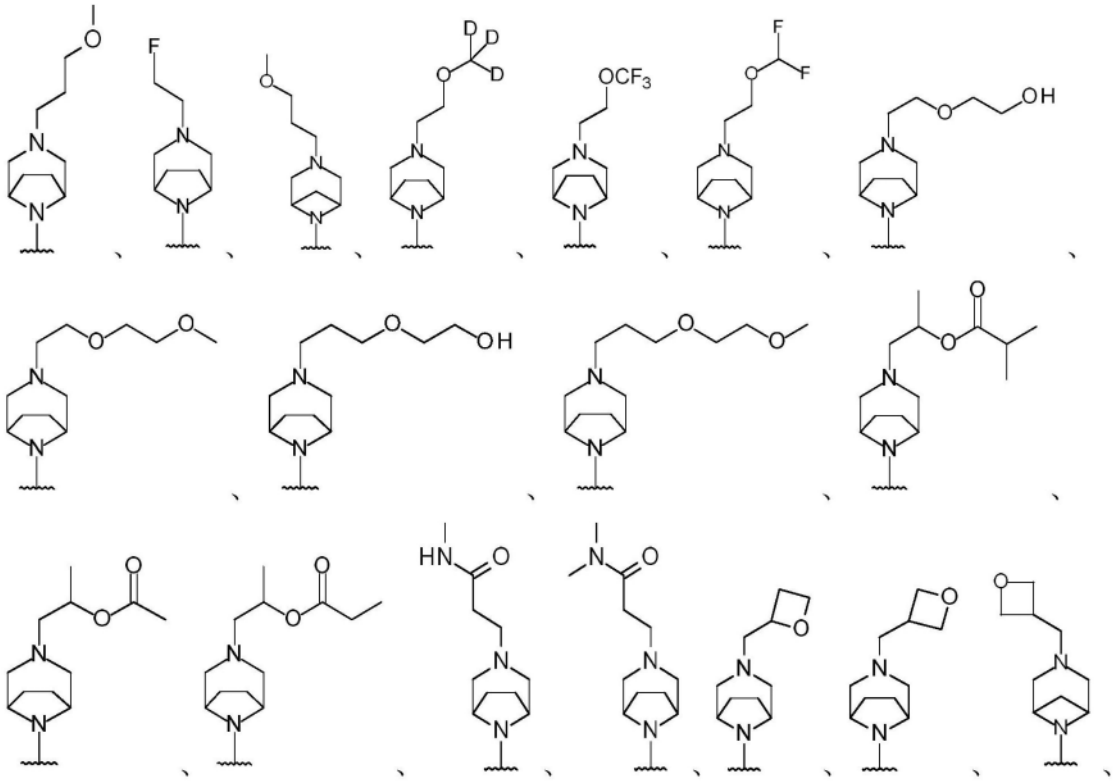
[0104] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中，R_1是N连接的哌嗪，所述N连接的哌嗪被一个或多个以下基团取代：甲基、三氘代甲基或C_{1-3}烷基，其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-O-三氘代甲基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基，并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代：羟基或被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基；并且其中所述N连接的哌嗪通过C_{1-3}烷基成桥，或其药学上可接受的盐。

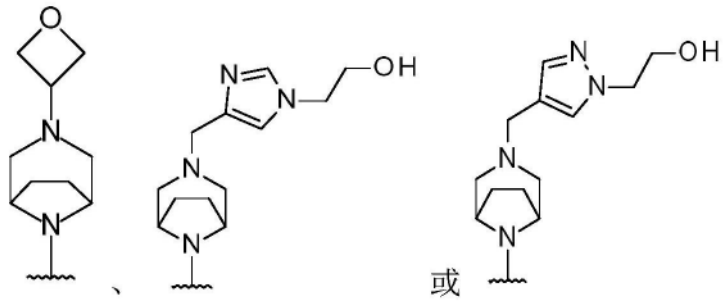
[0105] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的

化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_1选自:

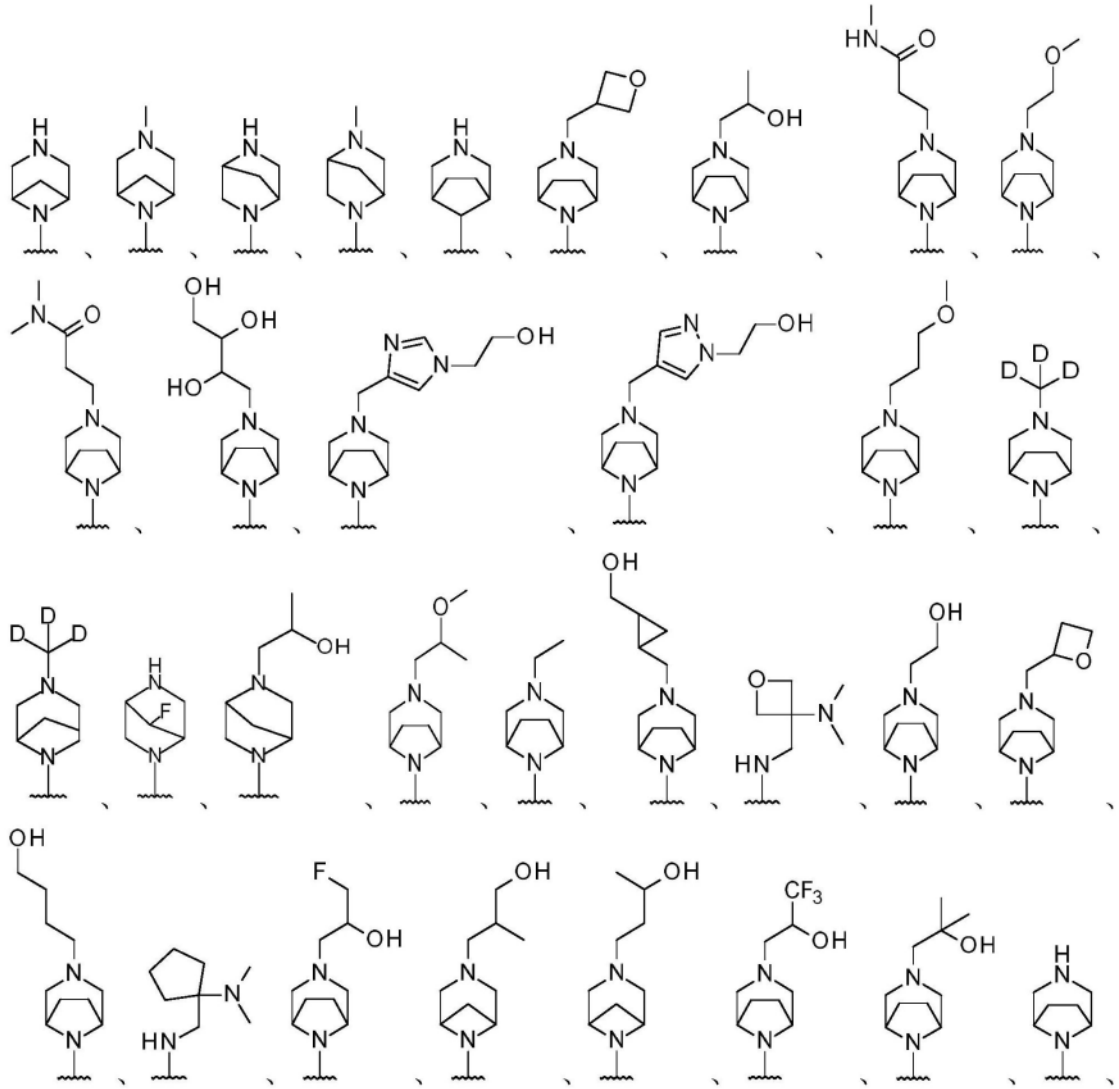


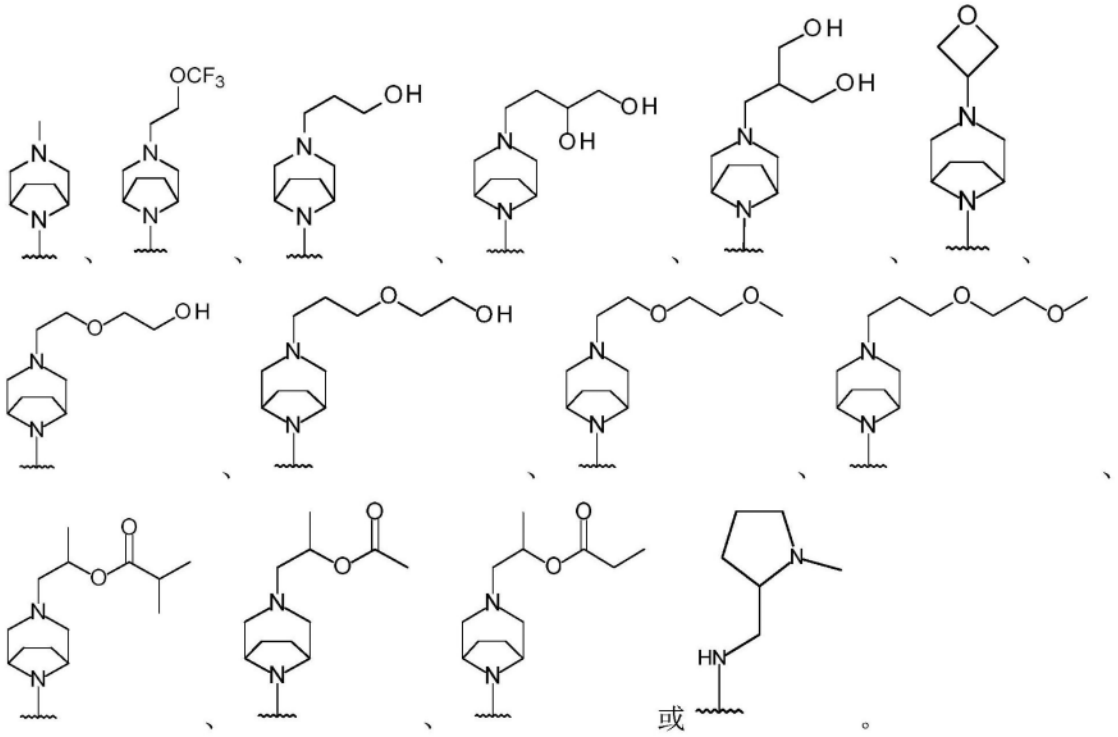
[0106]



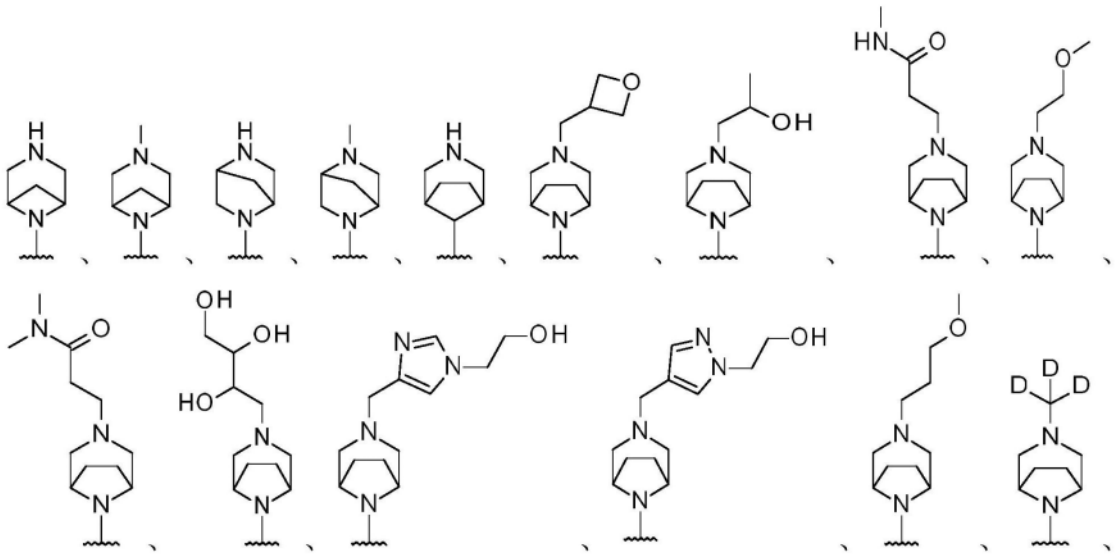
[0107] 

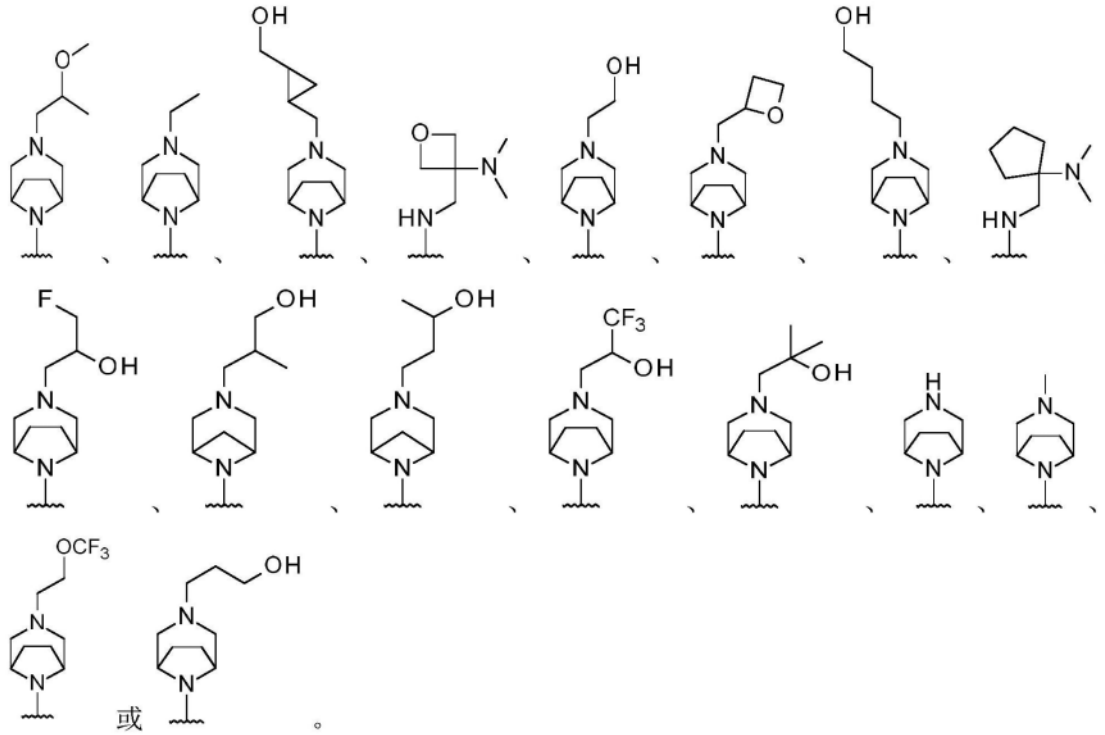
[0108] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_1是H、甲氧基、-CH_2-CH_2-NH_2或下式的基团:

[0109] 

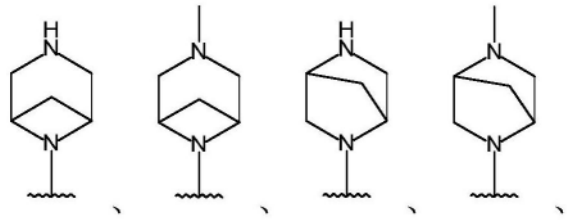
[0110] 

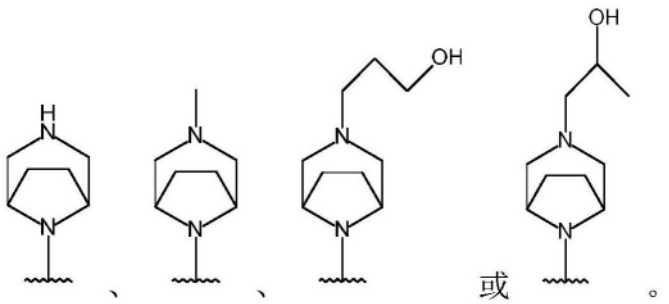
[0111] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_1是

[0112] 

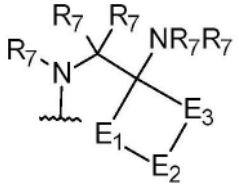
[0113] 

[0114] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_1是



[0115] 

[0116] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:

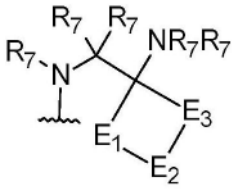
[0117] 

[0118] 其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一

个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基、-$CONR_7R_7$,其中所述哌啶或N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基。

[0119] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6,其中R_5是-CH_2-、-$CH_2(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂环烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基,其中所述C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与所述C_{1-4}烷基稠合以形成双环,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H。

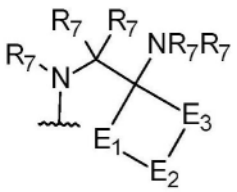
[0120] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;并且R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:

[0121] 

,

[0122] 其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基、-$CONR_7R_7$、-O-$(CH_2)_p$-OC_{1-3}烷基、-O-$(CH_2)_p$-OH或-O-CO-C_{1-3}烷基,其中所述哌啶或所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基;并且R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷,其中R_5是-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基或2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑,其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H;或其药学上可接受的盐。

[0123] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;并且R_1是H、甲氧基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、N连接的哌嗪、哌啶或下式的基团:

[0124] 

;

[0125] 其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基、哌啶或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、三氘代甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一

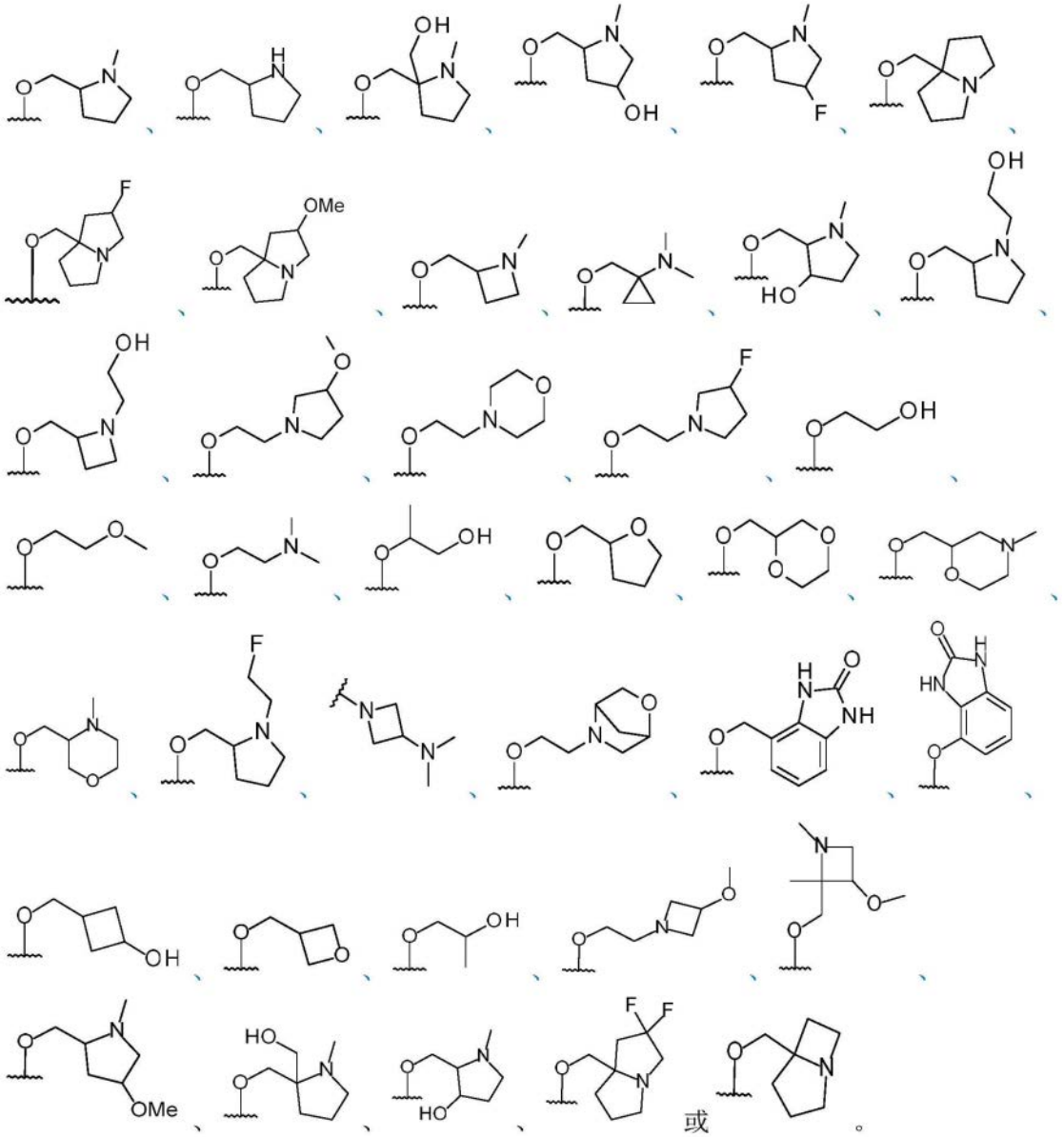
个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷、吡唑、咪唑、氨基或-$CONR_7R_7$,其中所述哌啶或所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥,并且其中所述环丙基、咪唑或吡唑各自任选地被以下基团取代:被一个或多个羟基取代的C_{1-3}烷基;并且R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6、-O-R_6或任选地被NR_7R_7取代的氮杂环丁烷,其中R_5是-CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基或2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑,其中所述C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、NR_7R_7、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-4}烷基稠合以形成双环,或者所述C_{3-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与C_{1-3}烷基成桥,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H;或其药学上可接受的盐。

[0126] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_{3a}、R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或卤素;R_1是H、C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基或N连接的哌嗪,其中所述C_{1-4}烷基、C_{2-4}杂烷基或N连接的哌嗪任选地被一个或多个以下基团取代:氨基、羟基、甲基、氧杂环丁烷或C_{1-3}烷基,其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲基、羟基甲基、甲氧基、环丙基、氧杂环丁烷或氨基,并且其中所述N连接的哌嗪任选地通过C_{1-3}烷基成桥;并且R_4是H、甲基、-CH_2-OH、-O-R_5-R_6或-O-R_6,其中R_5是-CH_2-、-$CH_2(CH_3)$-或-CH_2-CH_2-,其中R_6是H、C_{1-3}烷基、C_{2-3}杂烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基,其中所述C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、甲氧基、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烯基,其中所述C_{1-4}烷基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素或羟基,其中所述C_{4-6}环烷基或C_{4-6}杂环烷基任选地与所述C_{1-4}烷基稠合以形成双环,并且其中如果R_4是H,则R_1不是H;或其药学上可接受的盐。

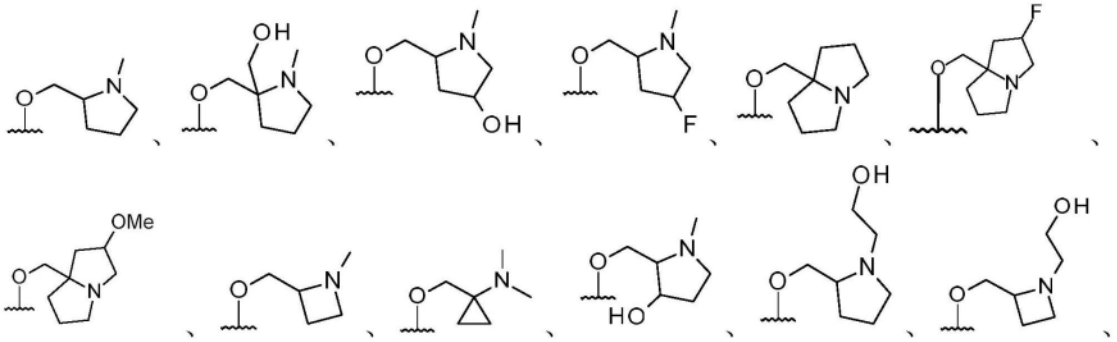
[0127] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是-O-CH_2-R_6。

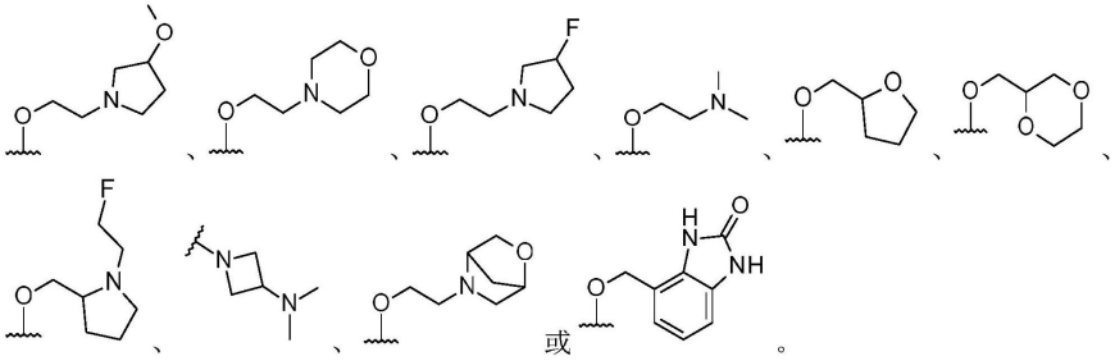
[0128] 在式II、IIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_6是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吗啉、环丁烷或1,4-二噁烷。

[0129] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是甲基、甲氧基、-CH_2-OH或下式的基团:

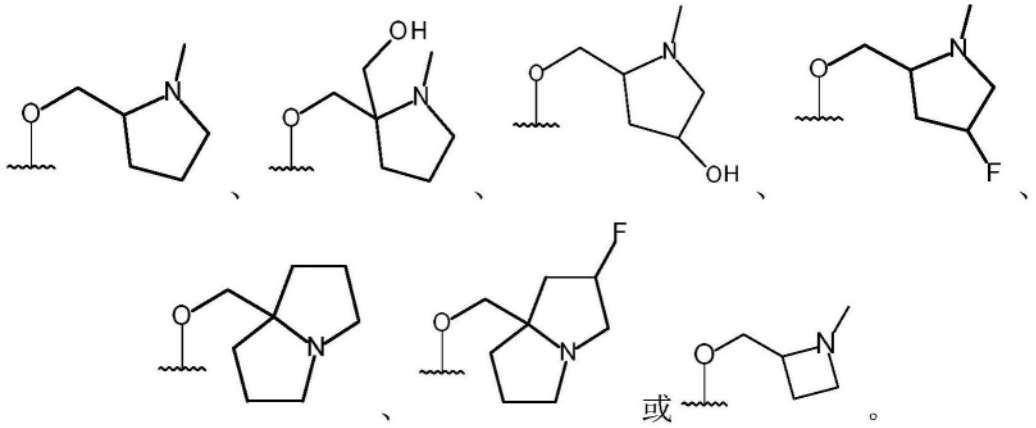
[0130] 

[0131] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是

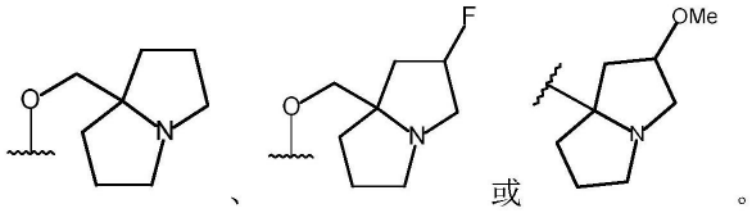
[0132] 

[0133] 

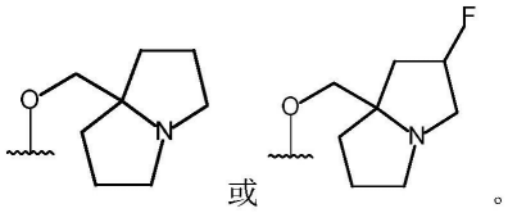
[0134] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是

[0135] 

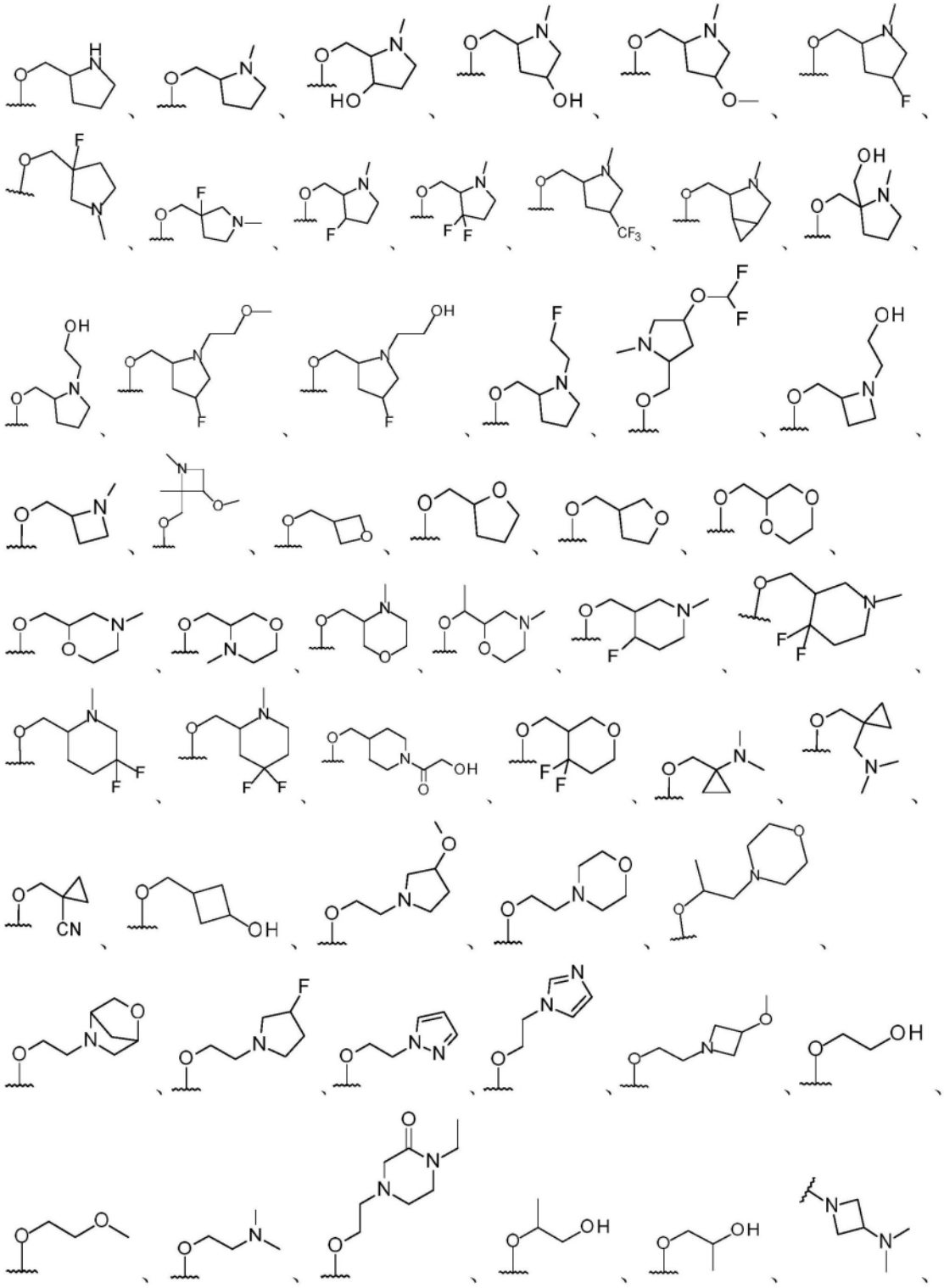
[0136] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是

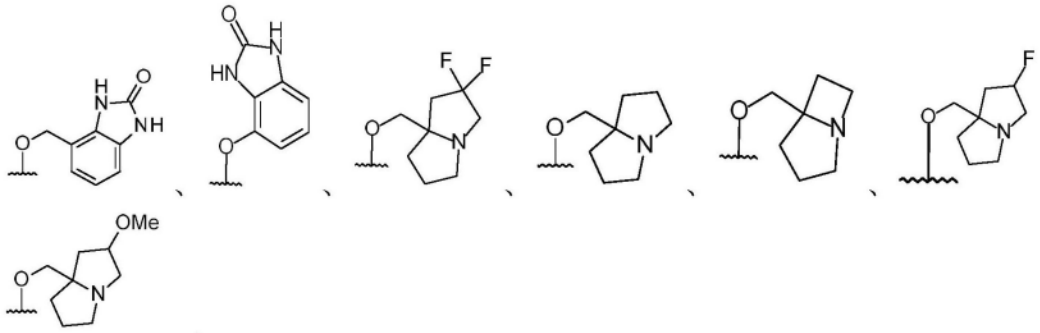
[0137] 

[0138] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4是

[0139] 

[0140] 在式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_4选自:

[0141] 

[0142] 

或
。

[0143] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或VIII的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_2是F或Cl。

[0144] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,R_{3b}和R_{3c}各自独立地是H或F。

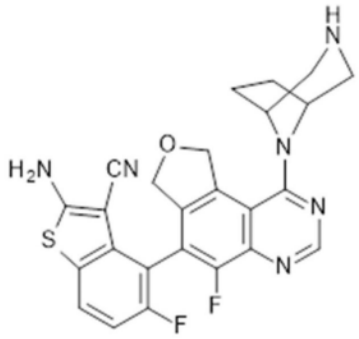
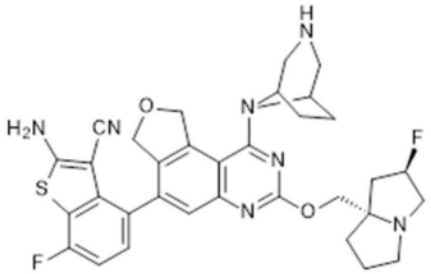
[0145] 在式I、Ia、II或IIa的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中,X是S,Y是-C(CN)-,R_2是F或Cl,R_{3a}是H,R_{3b}是H,R_{3c}是F,并且D_1是-CH_2-。

[0146] 在式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物的以上实施方案中,化学图示是平面的,没有手性信息。这些化合物通常具有多个手性中心,手性中心的各种组合的各种形式均包括在内。此外,这些化合物具有可存在的各种对映异构体、非对映异构体和阻转异构体,均包括在本文范围内。

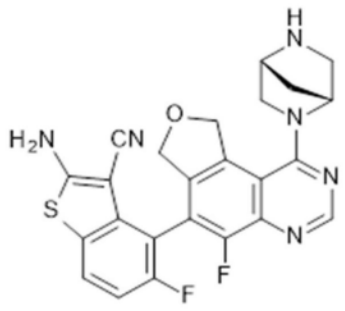
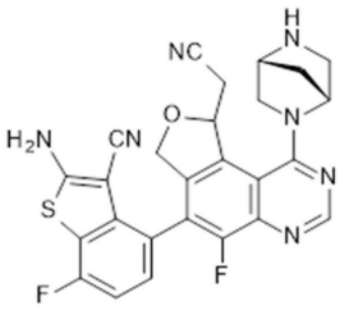
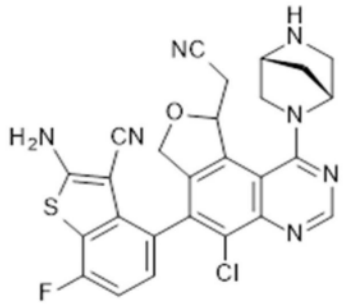
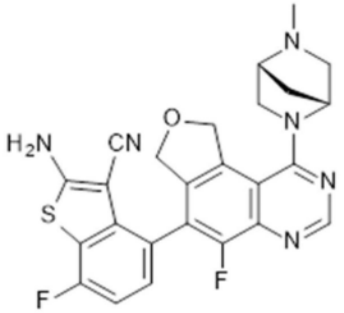
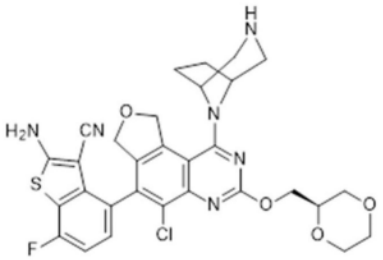
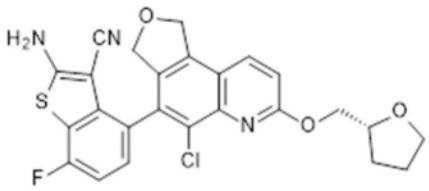
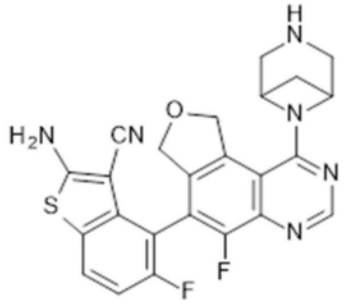
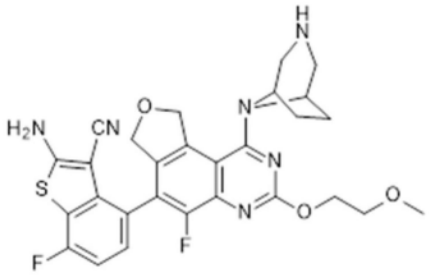
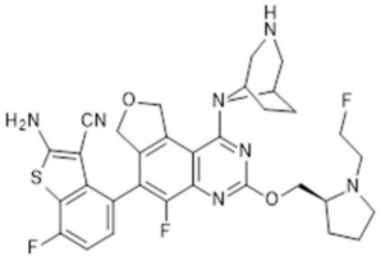
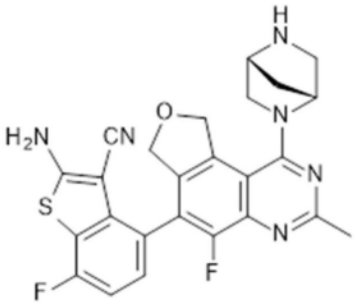
[0147] 本文所述的化合物的实例包括表A的化合物及其药学上可接受的盐。

[0148] 表A:实施例化合物

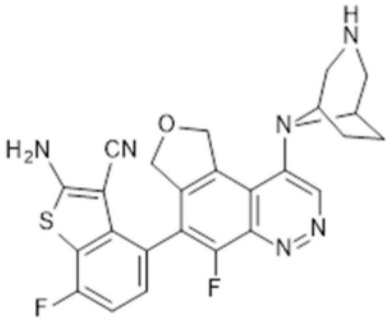
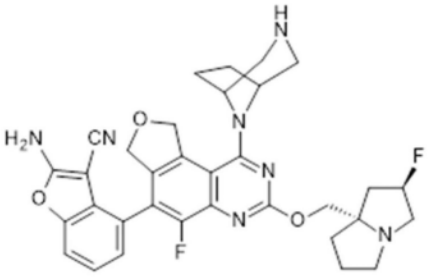
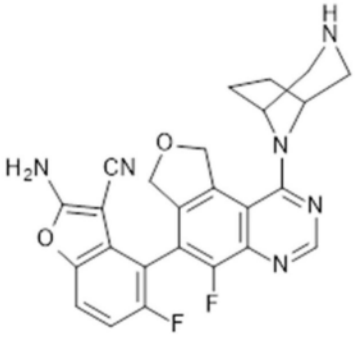
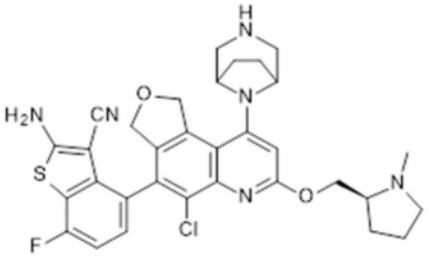
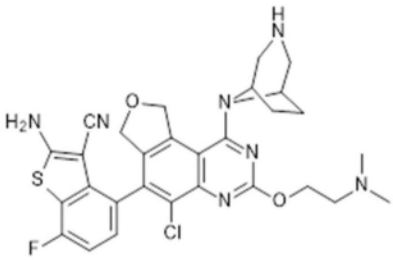
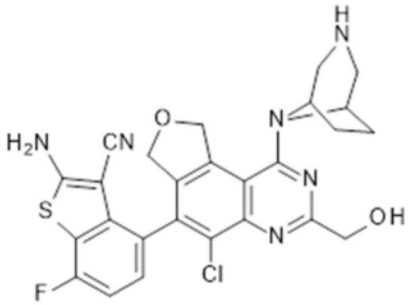
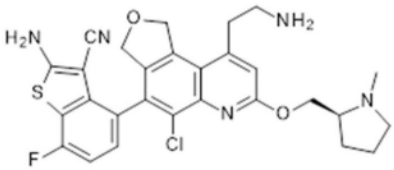
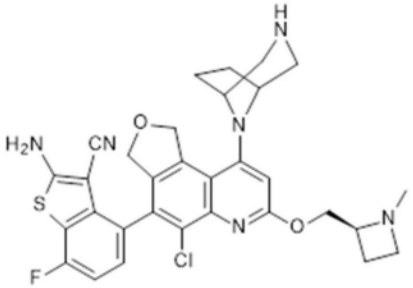
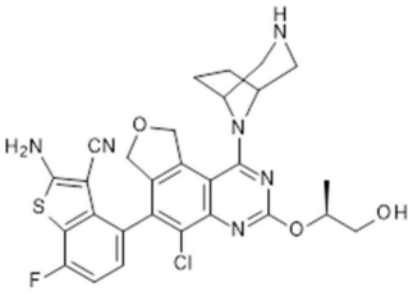
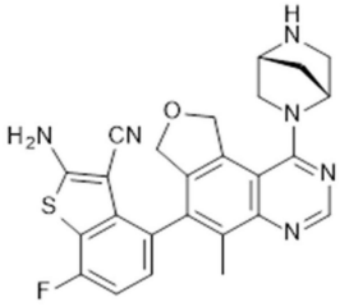
[0149]

实施例号	化合物	实施例号	化合物
1		2	

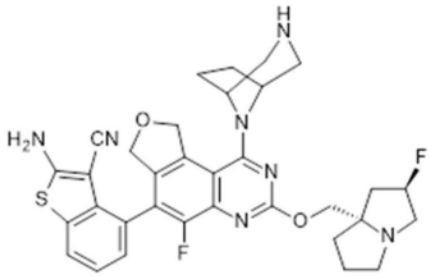
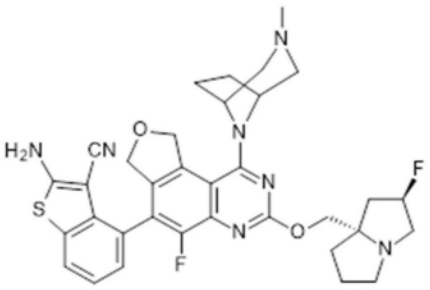
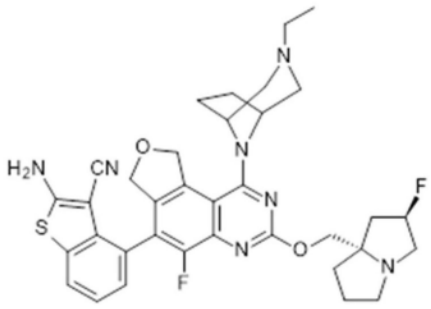
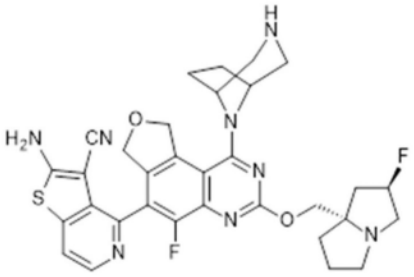
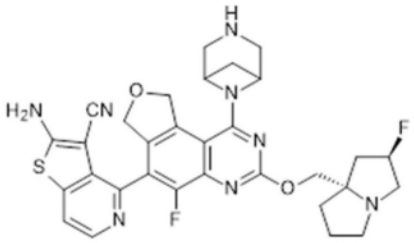
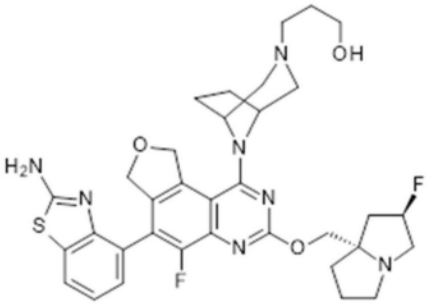
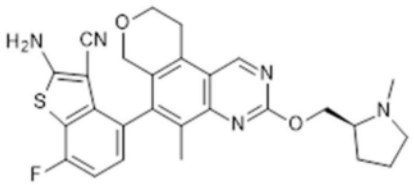
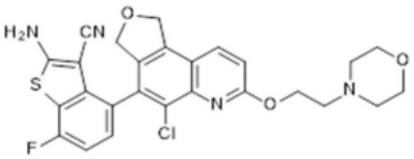
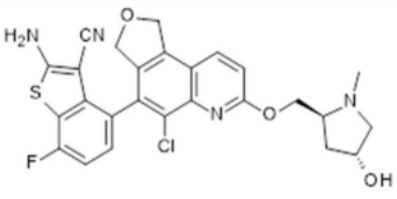
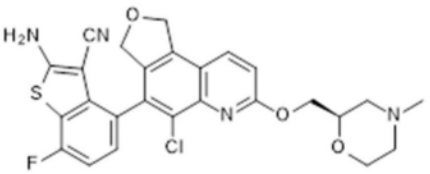
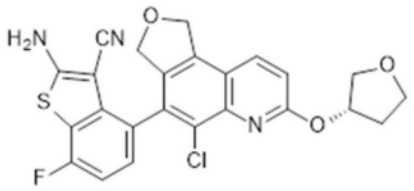
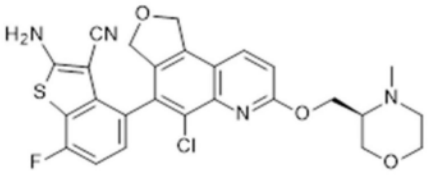
[0150]

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

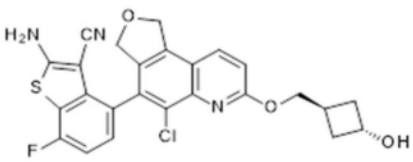
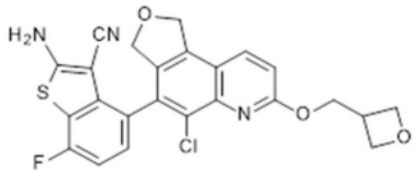
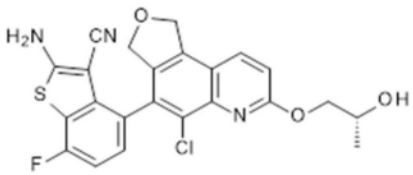
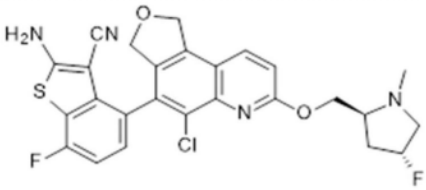
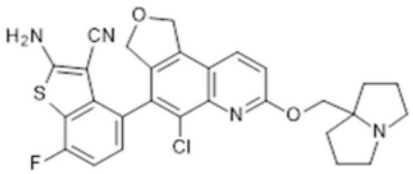
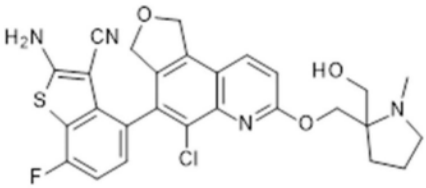
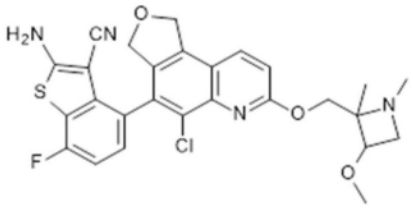
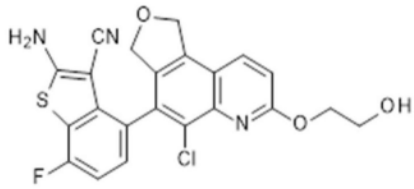
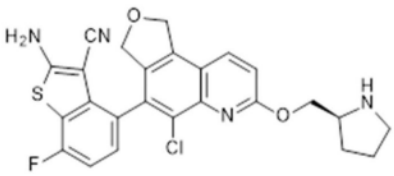
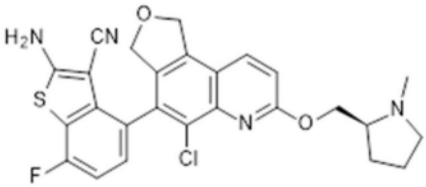
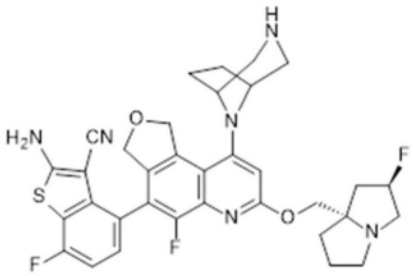
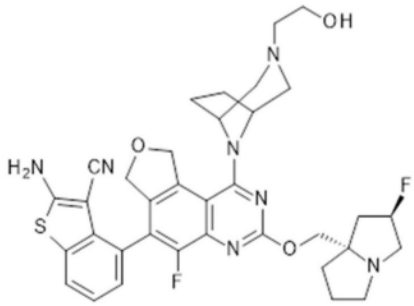
[0151]

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

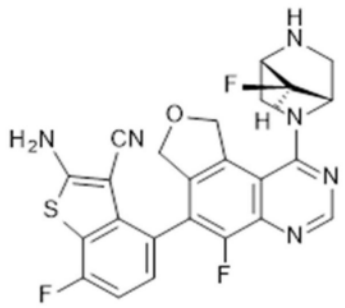
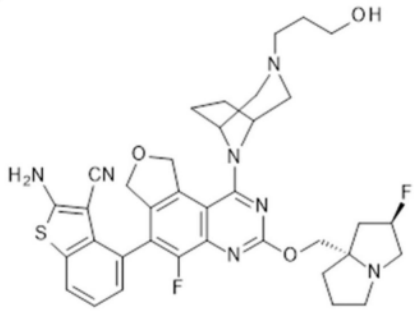
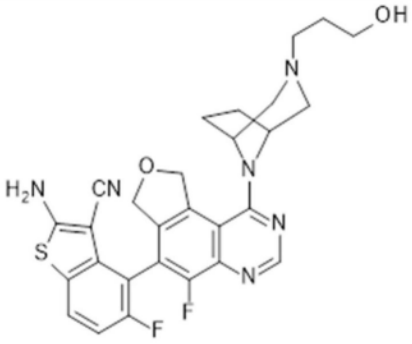
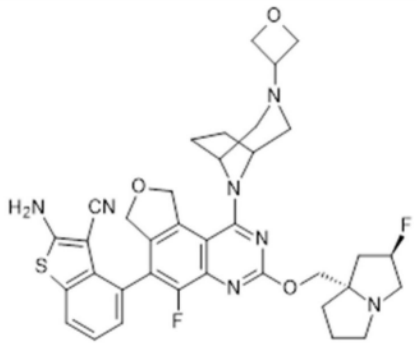
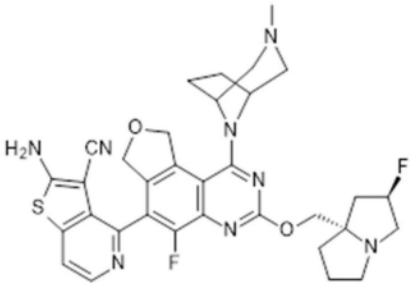
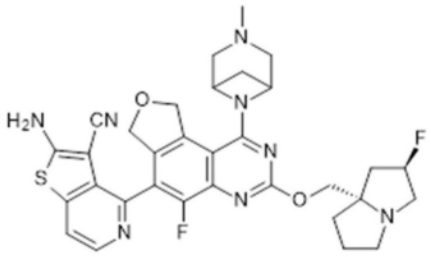
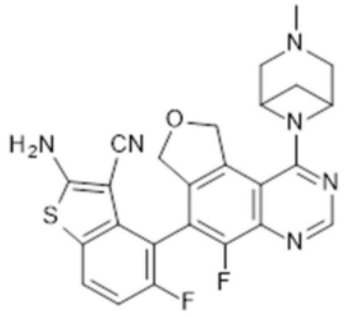
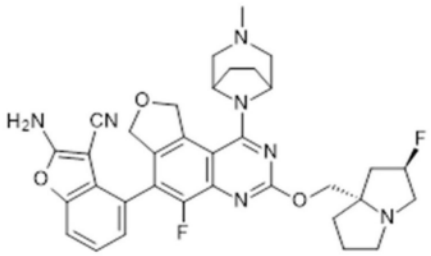
[0152]

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

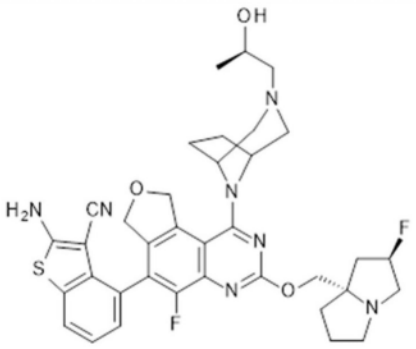
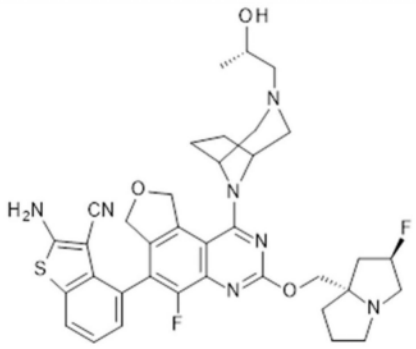
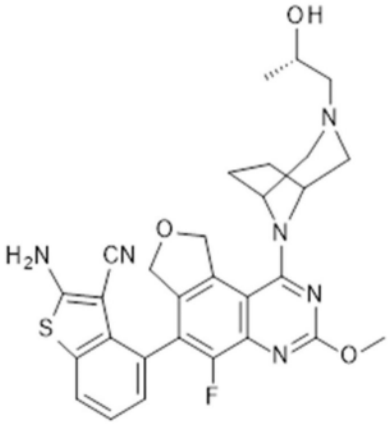
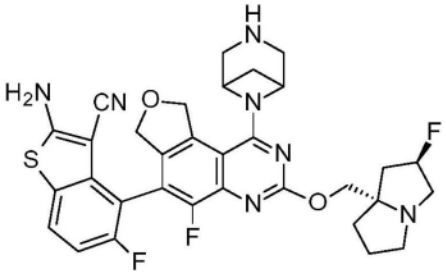
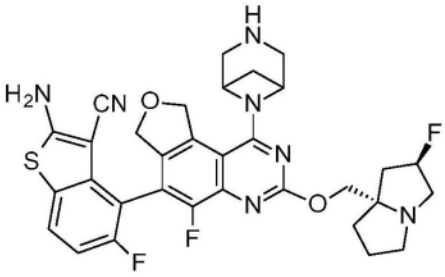
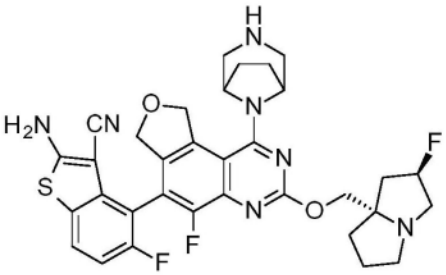
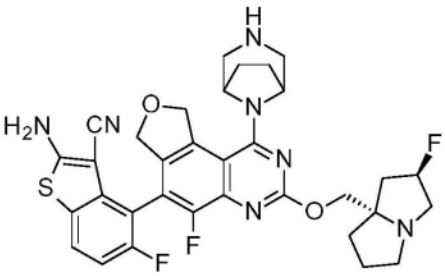
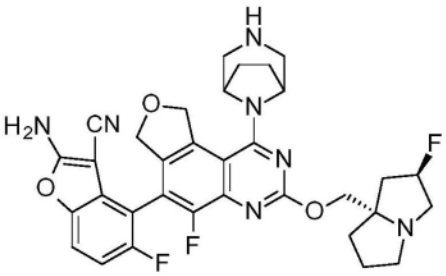
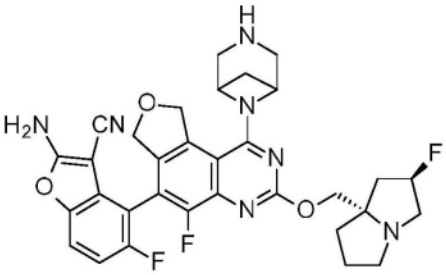
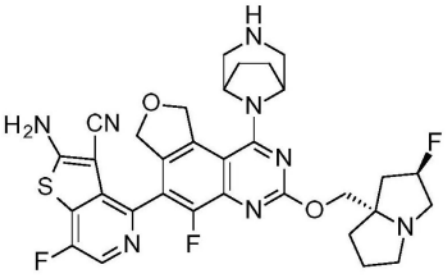
[0153]

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

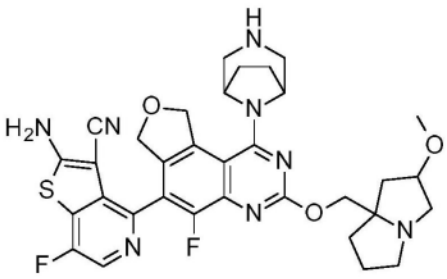
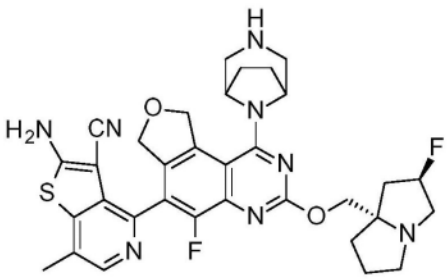
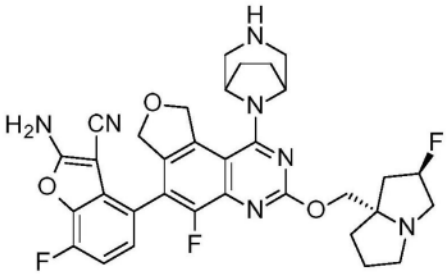
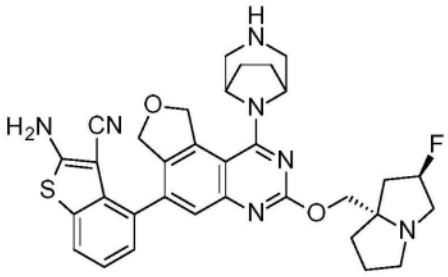
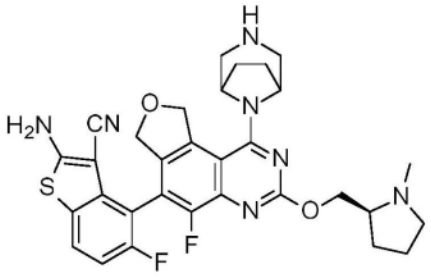
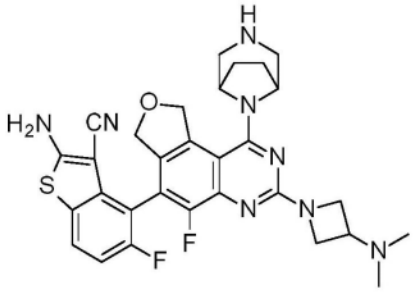
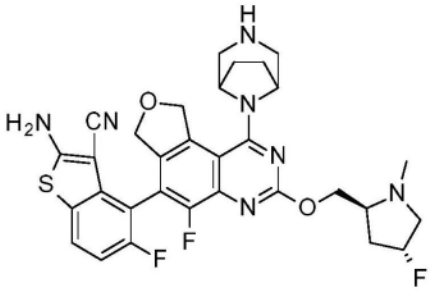
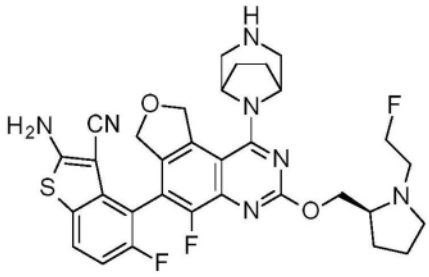
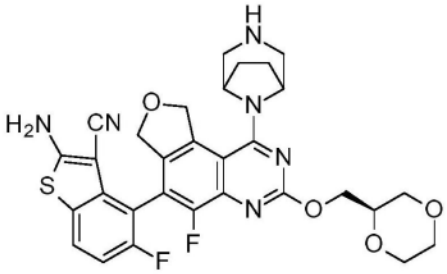
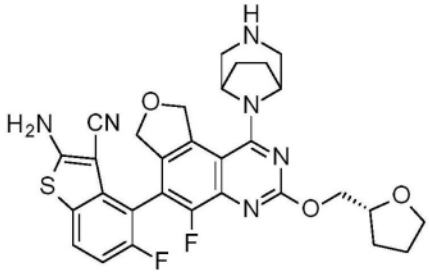
[0154]

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

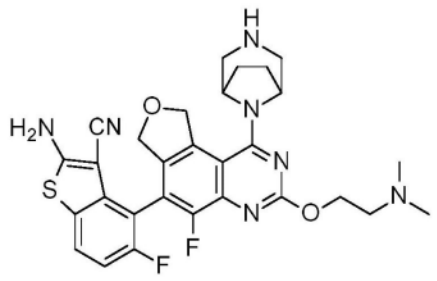
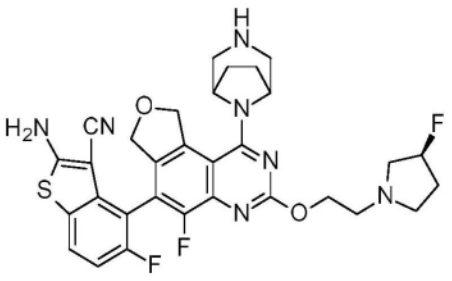
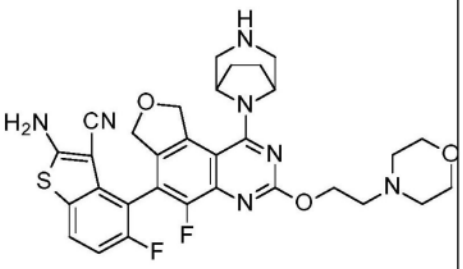
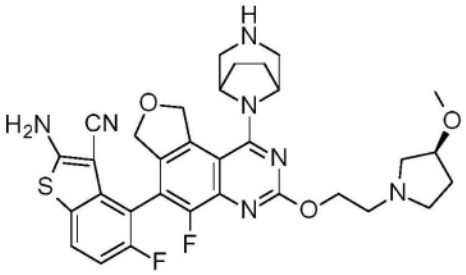
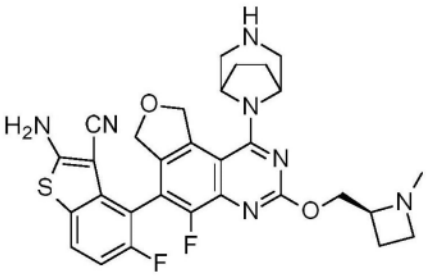
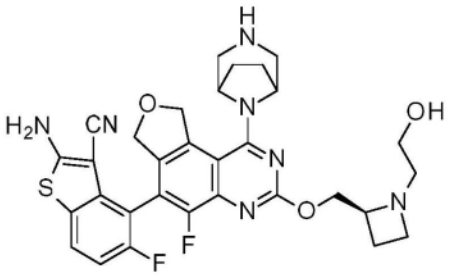
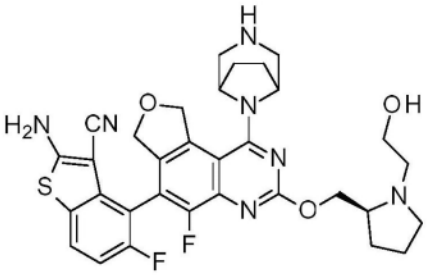
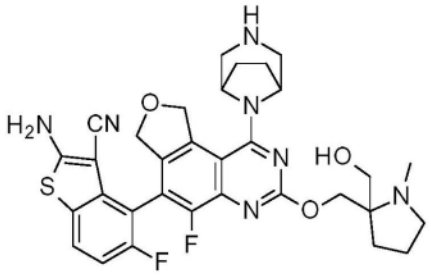
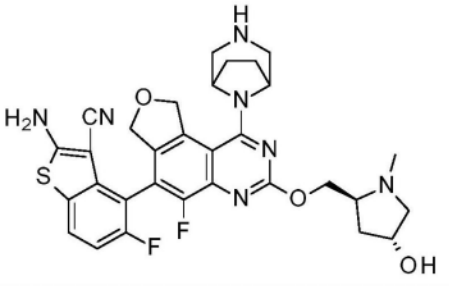
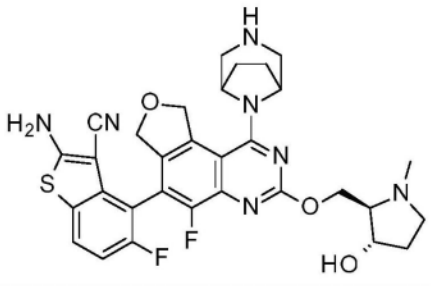
[0155]

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

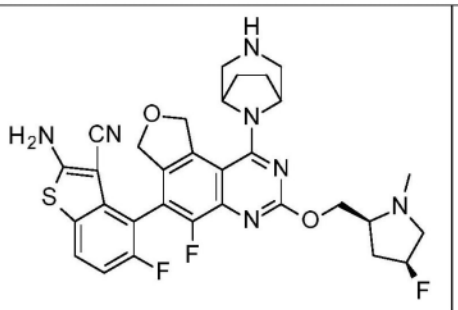
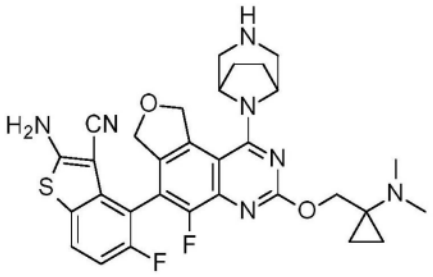
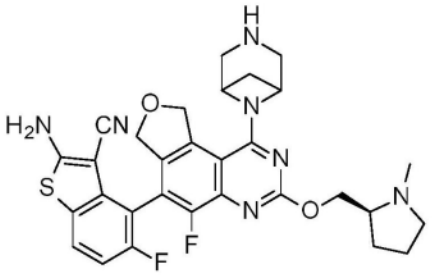
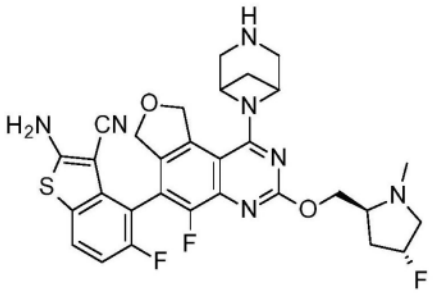
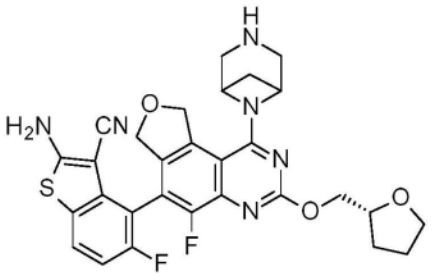
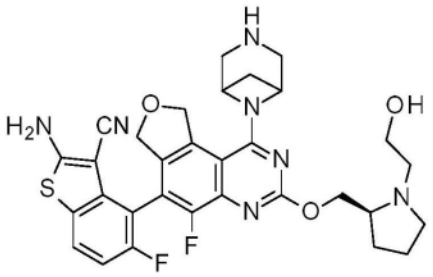
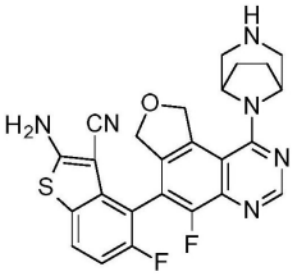
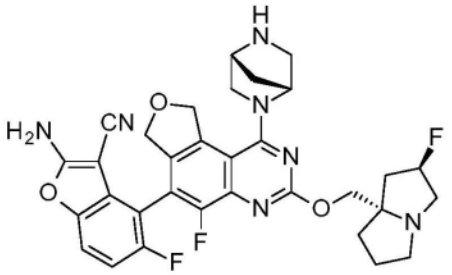
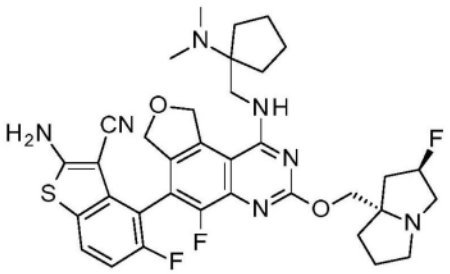
[0156]

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

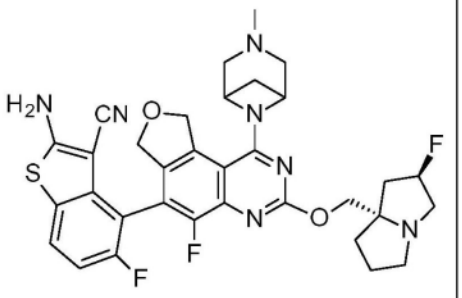
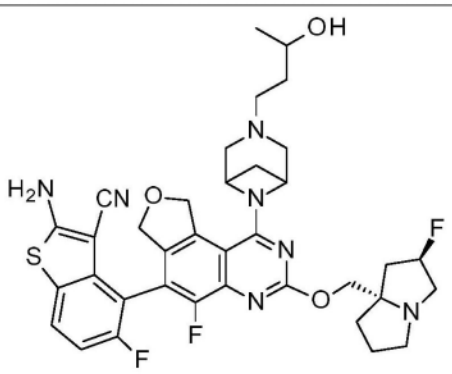
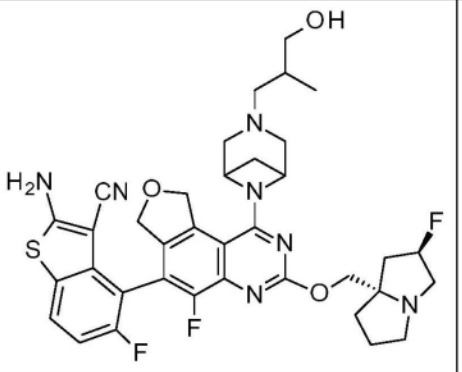
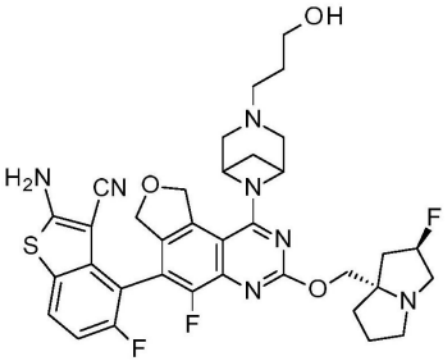
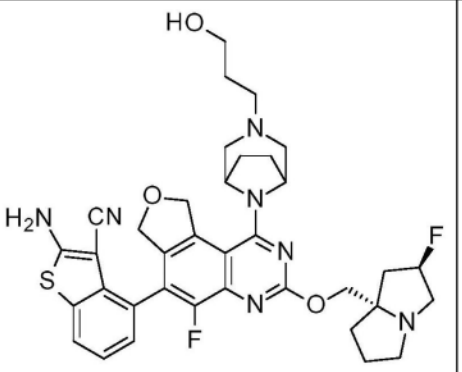
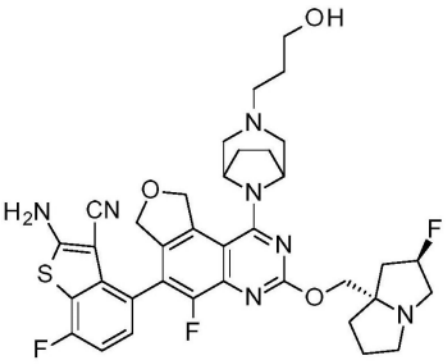
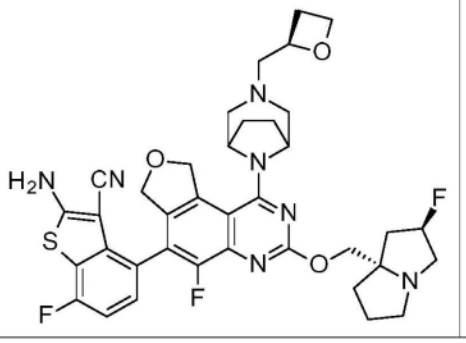
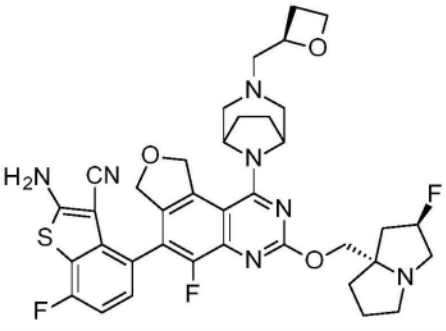
[0157]

75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

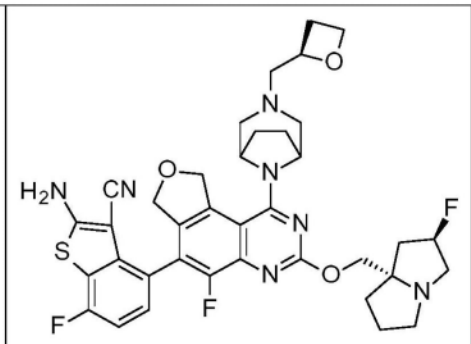
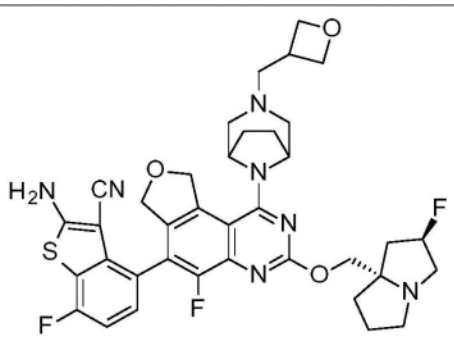
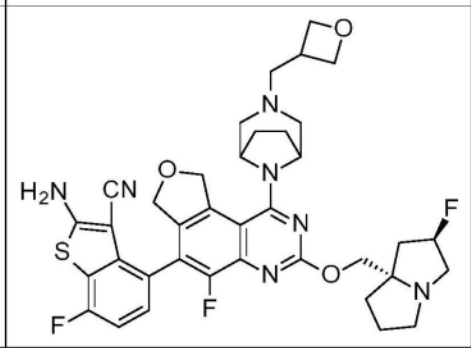
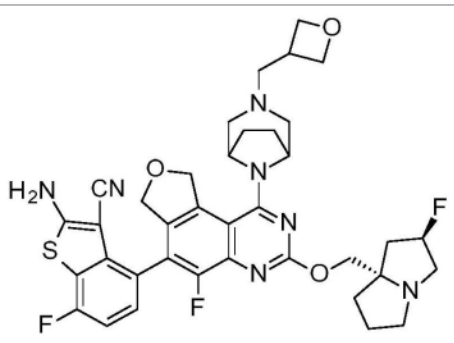
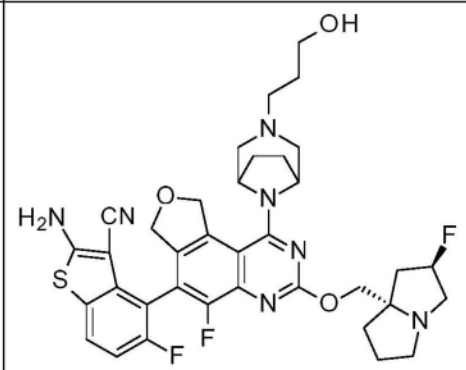
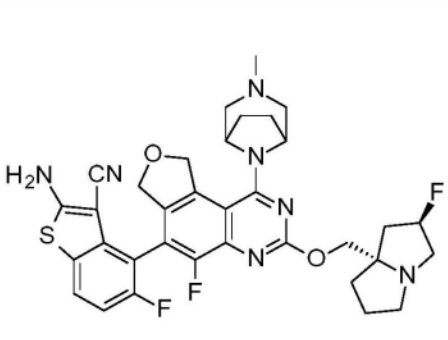
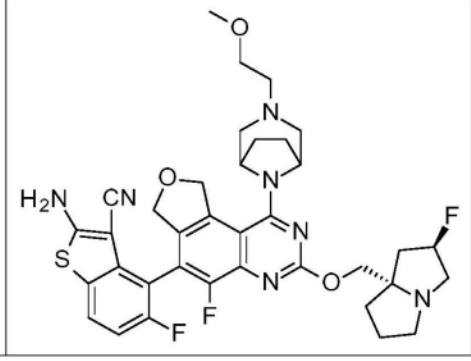
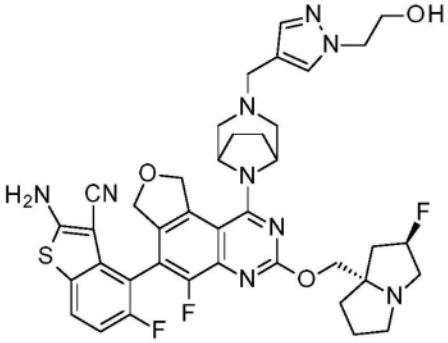
[0158]

85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

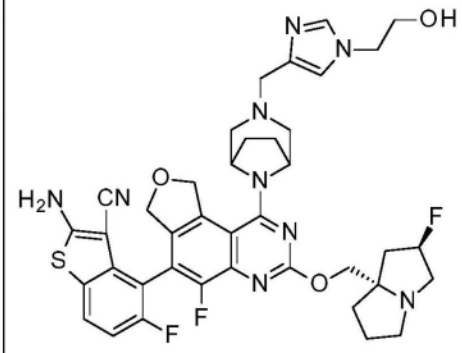
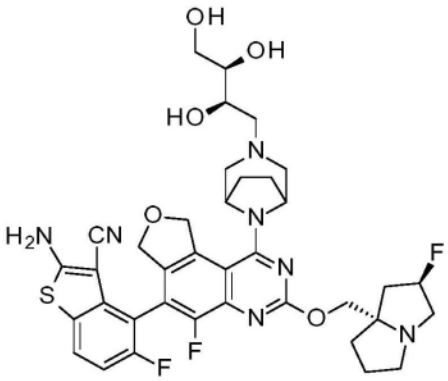
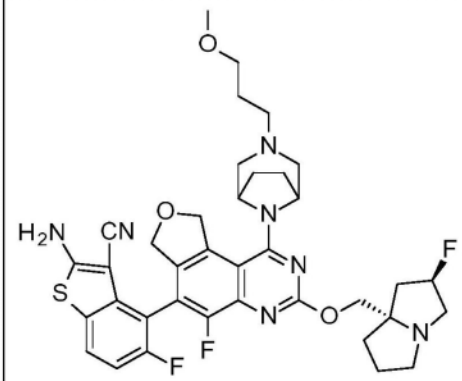
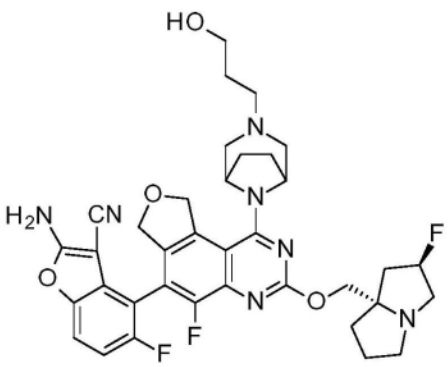
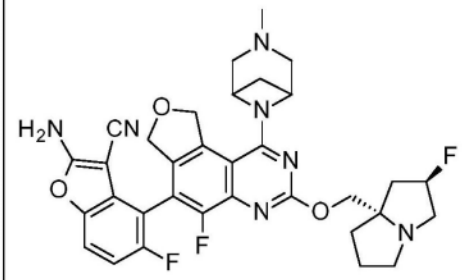
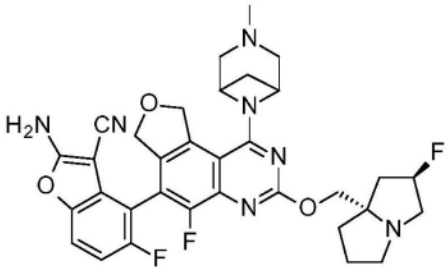
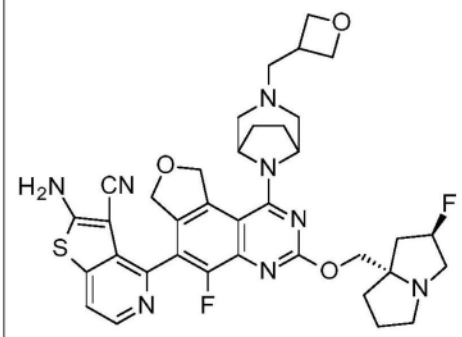
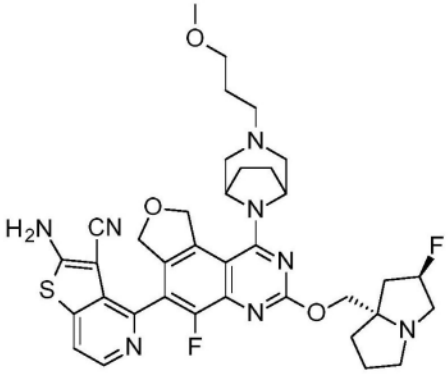
[0159]

95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

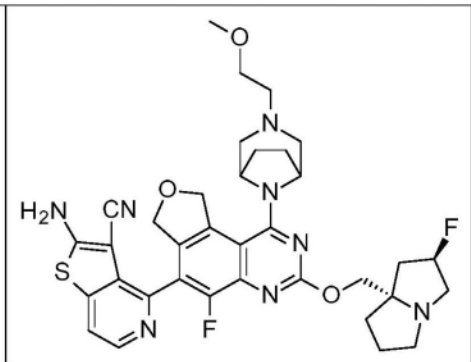
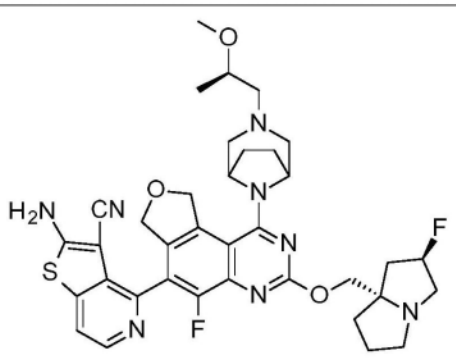
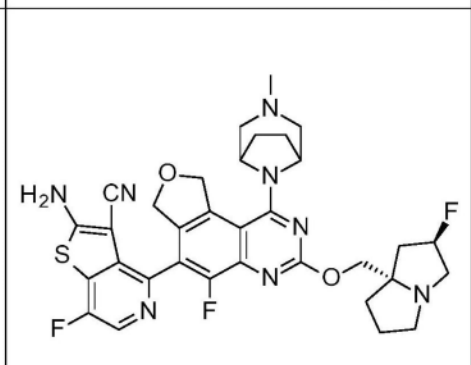
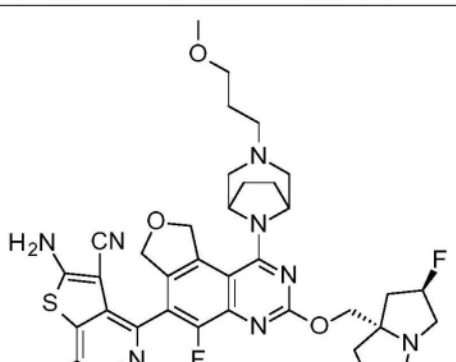
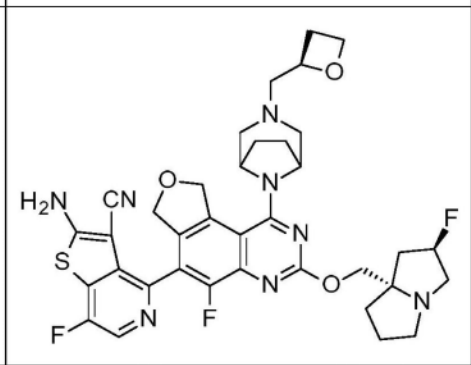
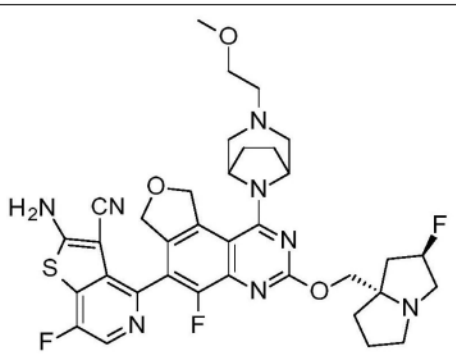
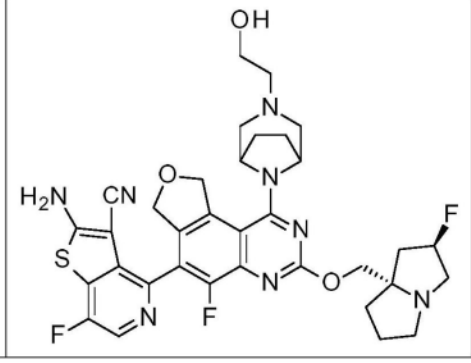
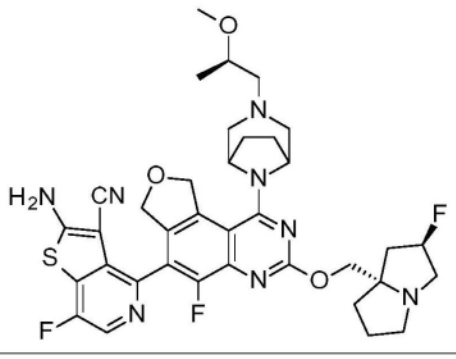
[0160]

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

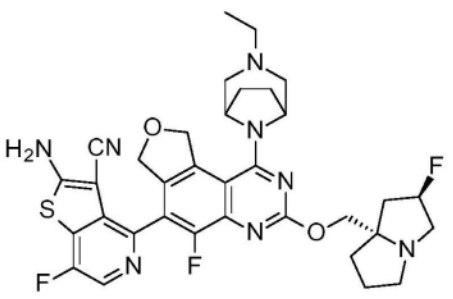
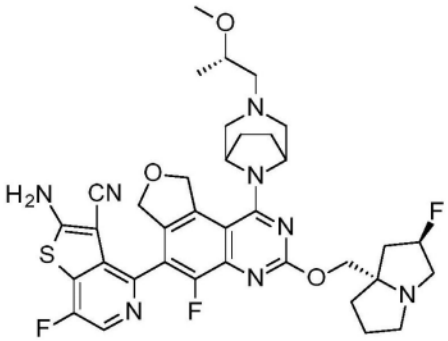
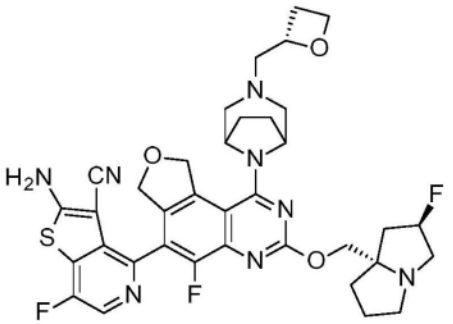
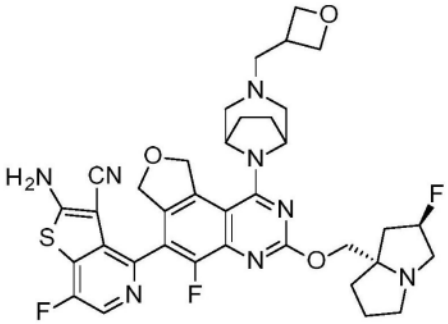
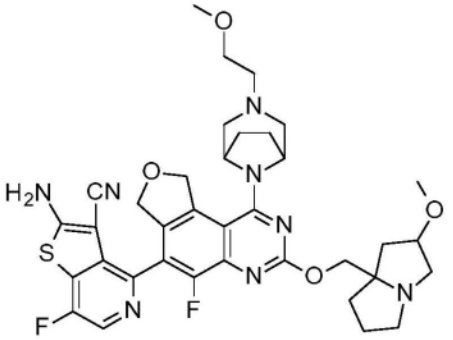
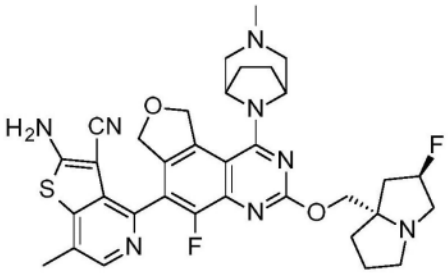
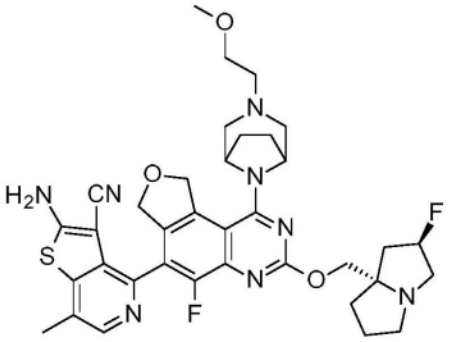
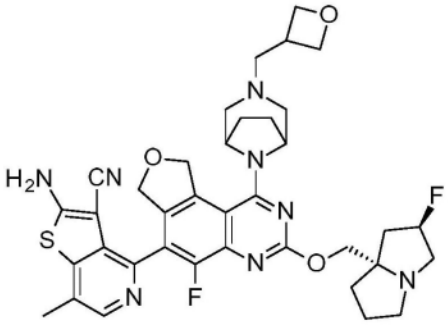
[0161]

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

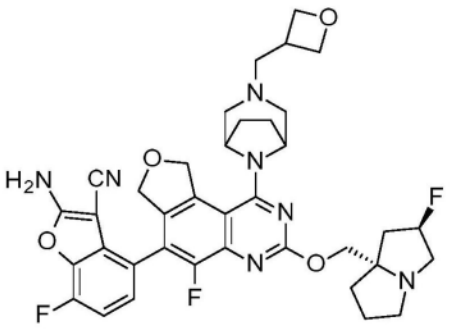
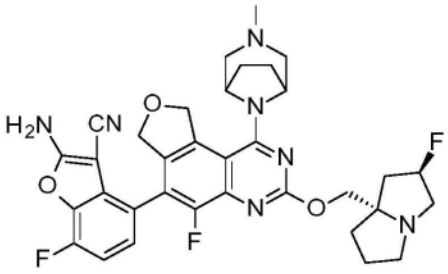
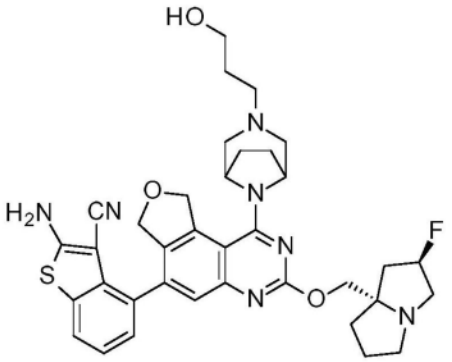
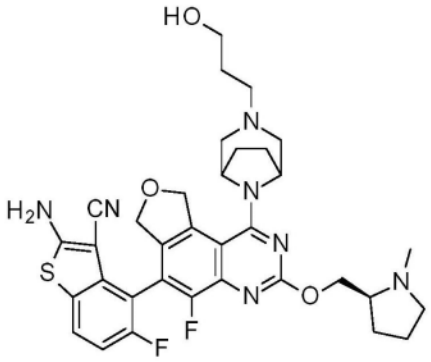
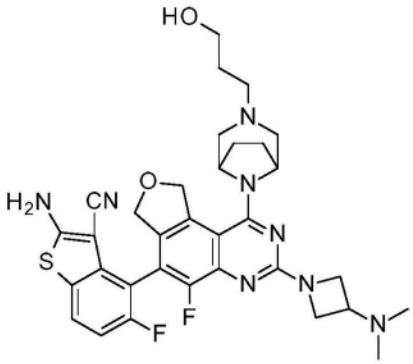
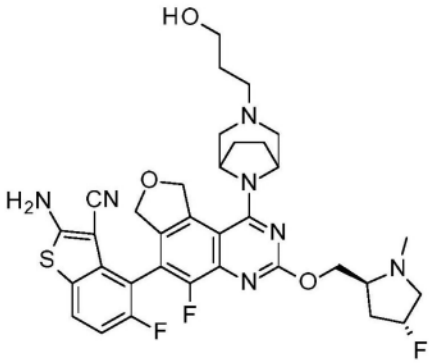
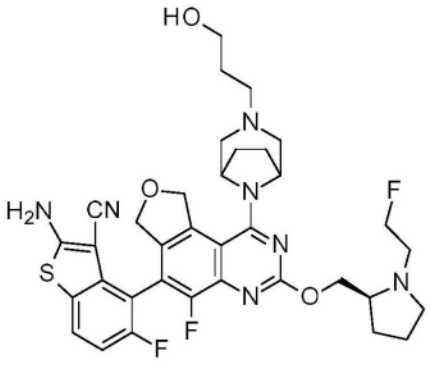
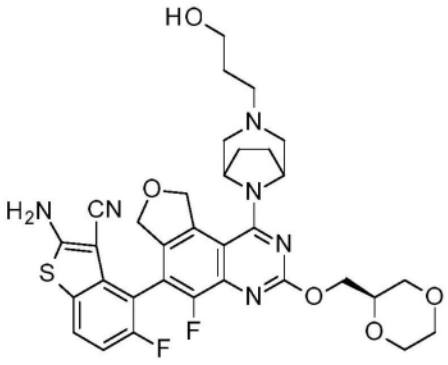
[0162]

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

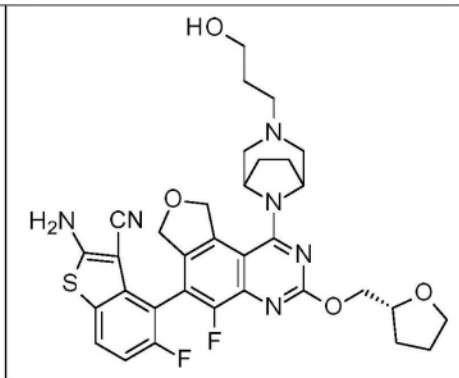
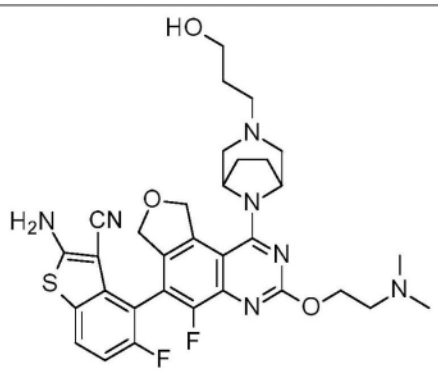
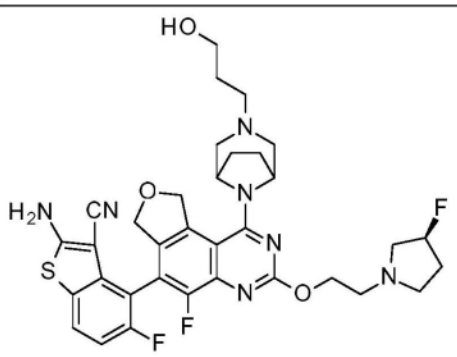
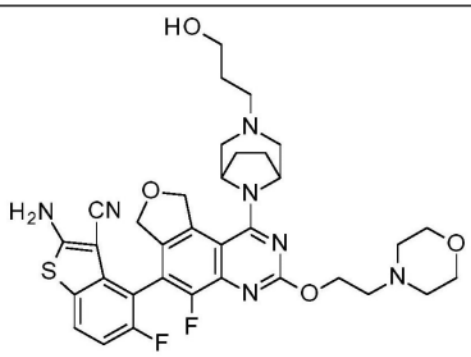
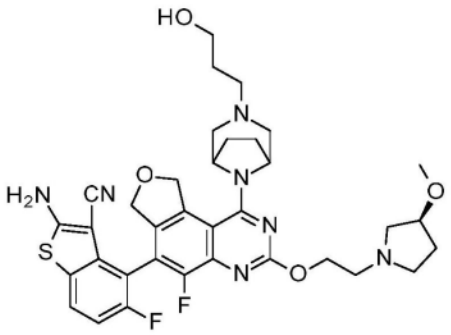
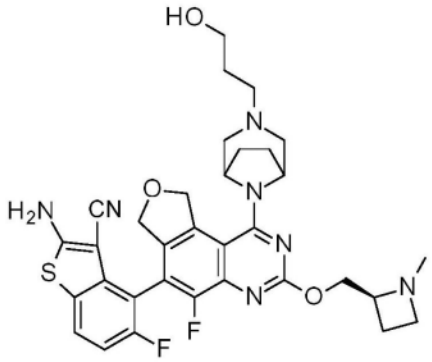
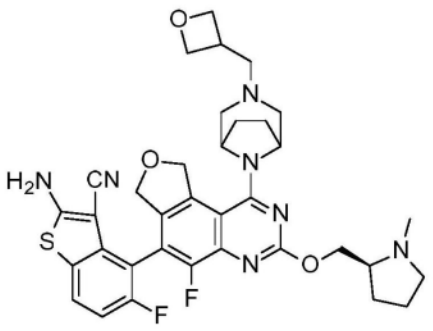
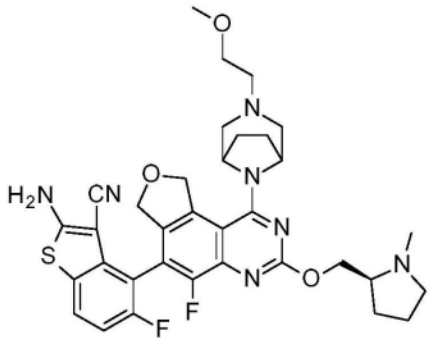
[0163]

127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

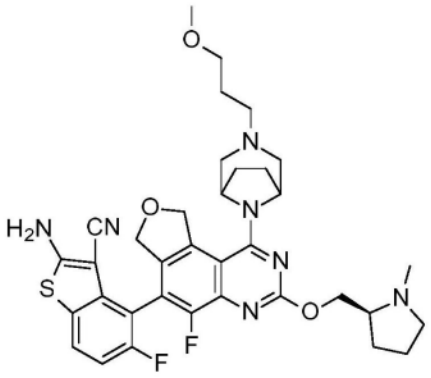
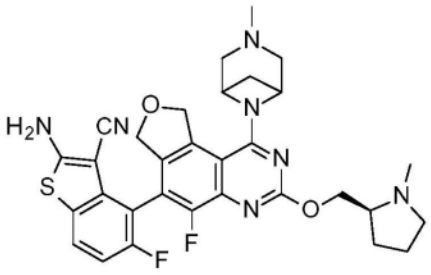
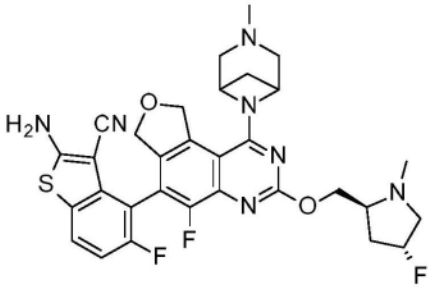
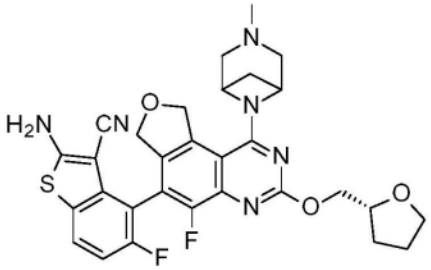
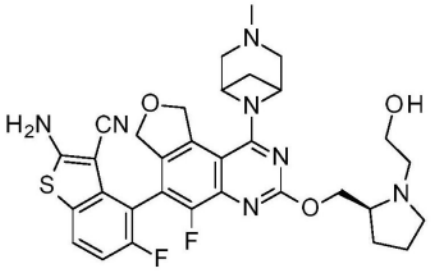
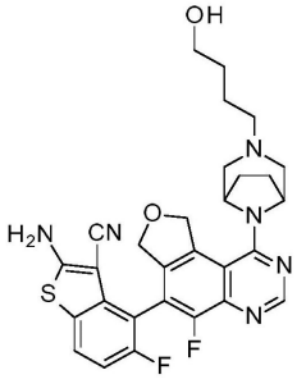
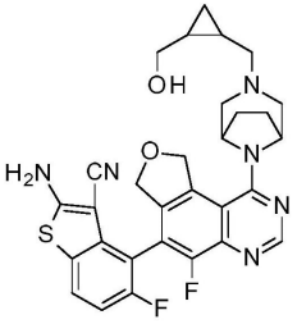
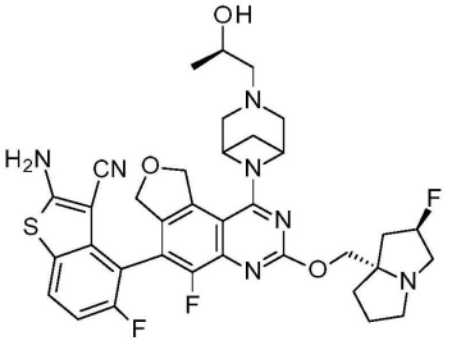
[0164]

135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

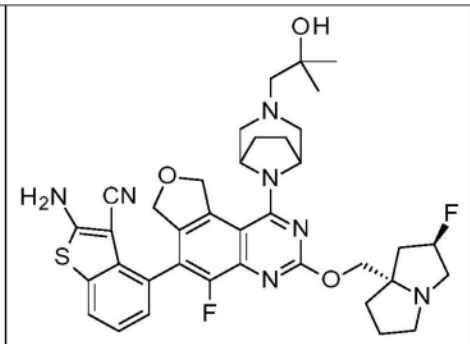
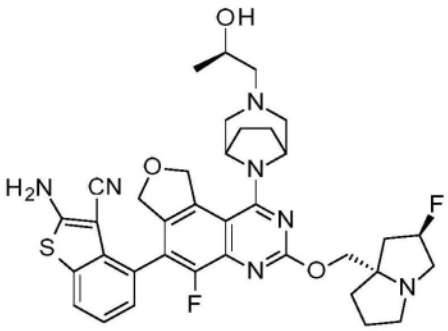
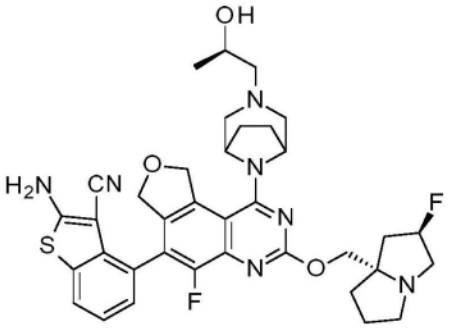
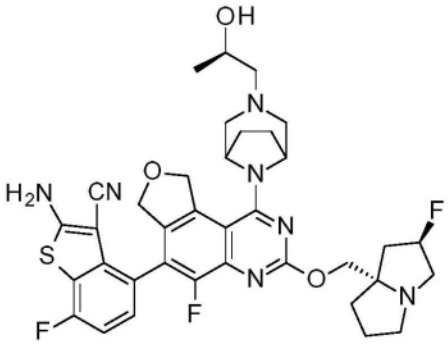
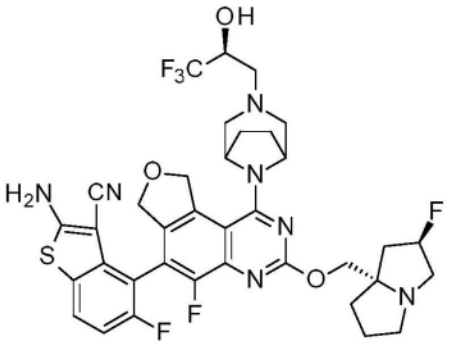
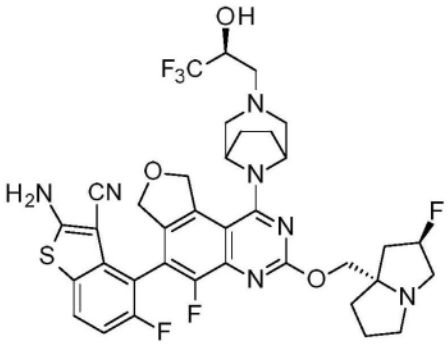
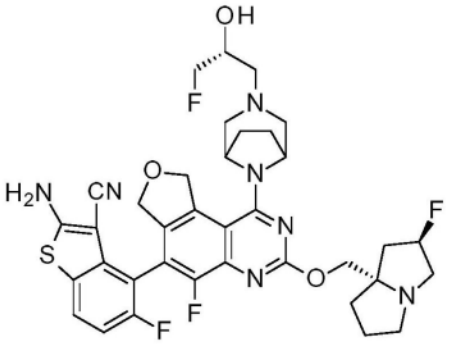
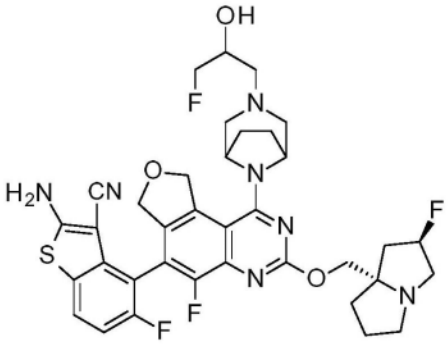
[0165]

143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

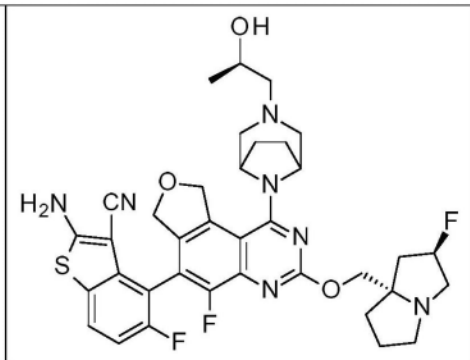
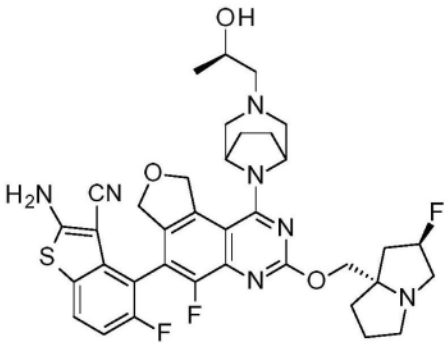
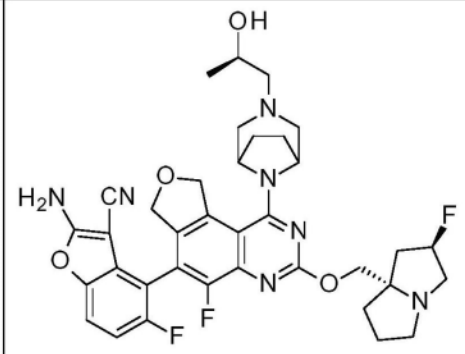
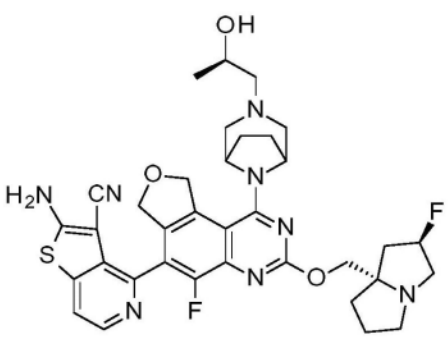
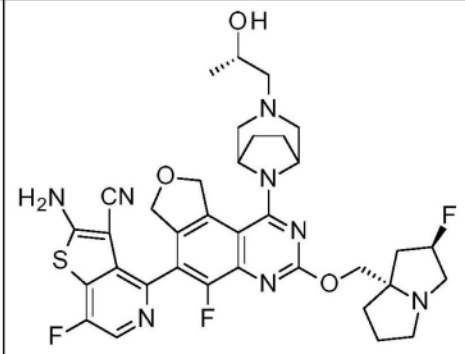
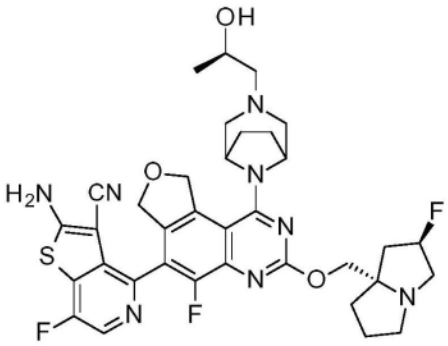
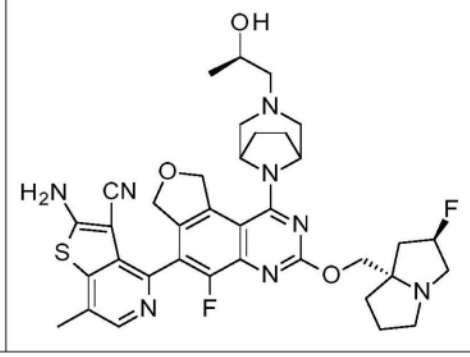
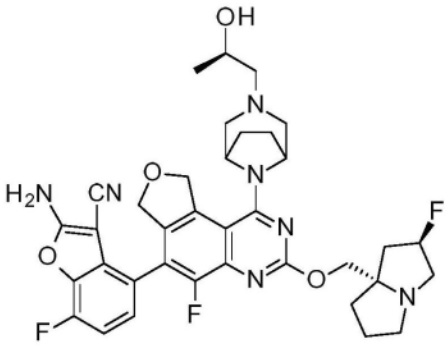
[0166]

151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

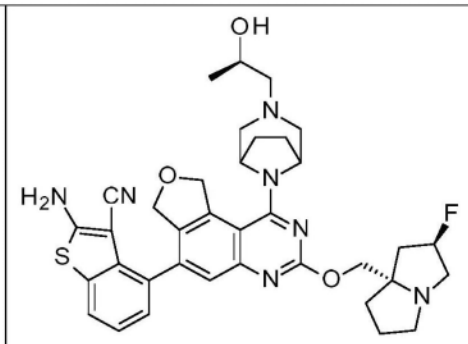
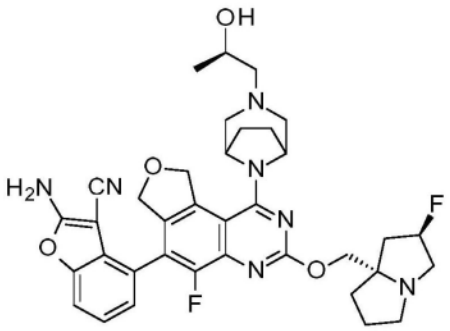
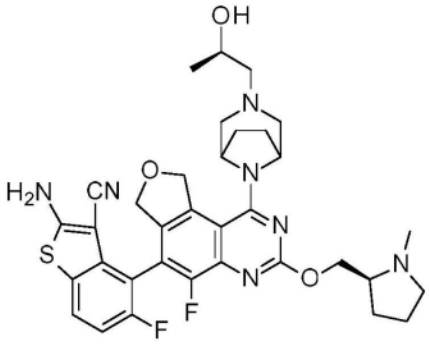
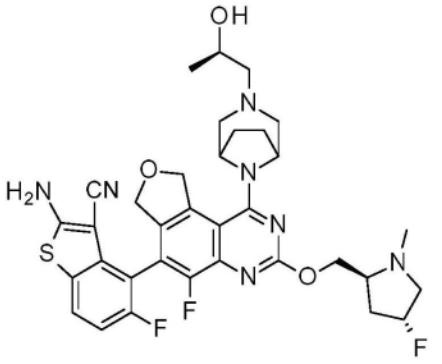
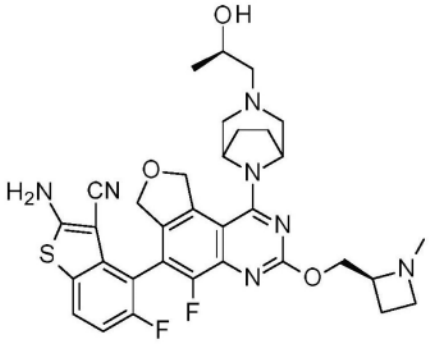
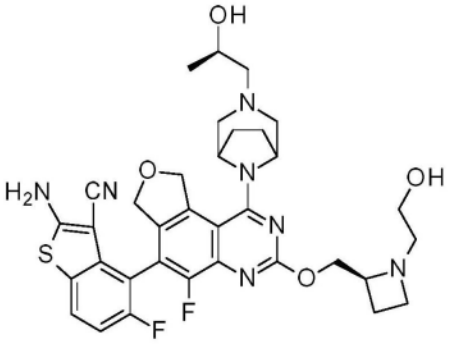
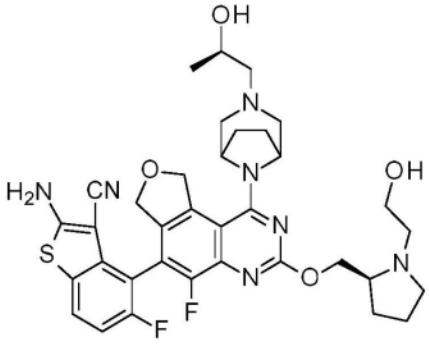
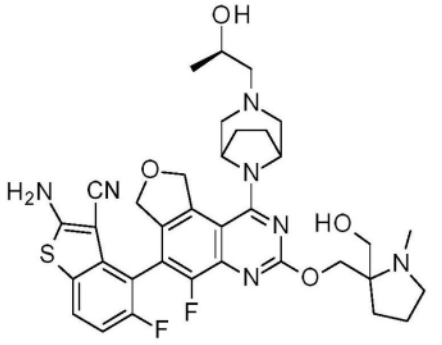
[0167]

159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

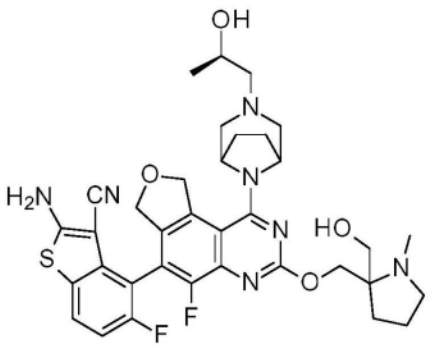
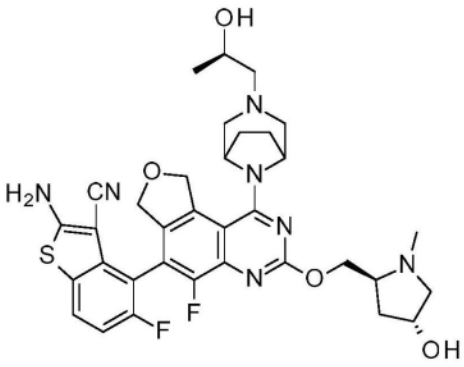
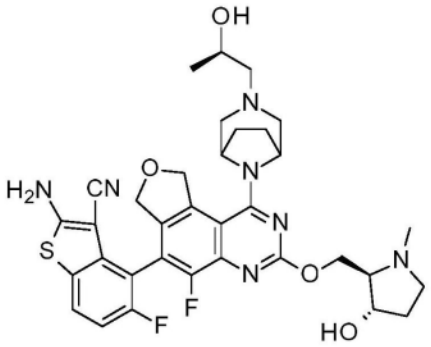
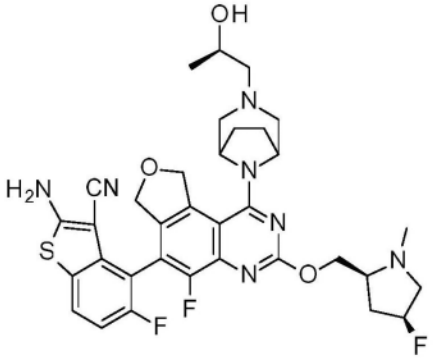
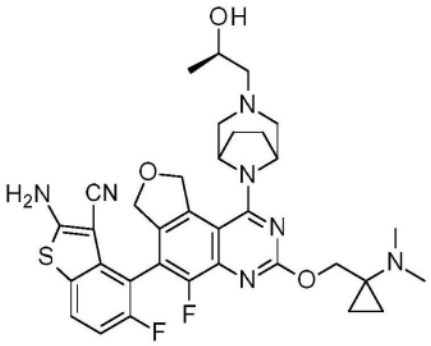
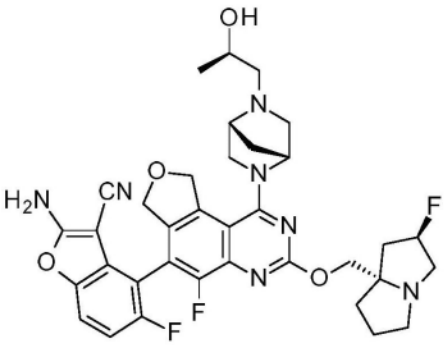
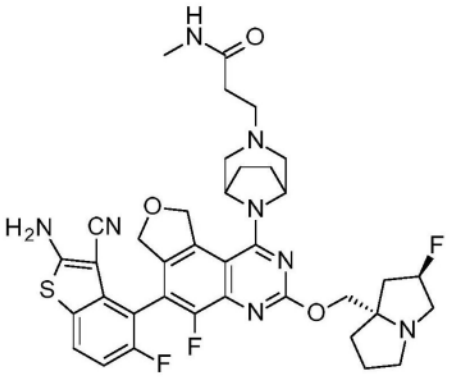
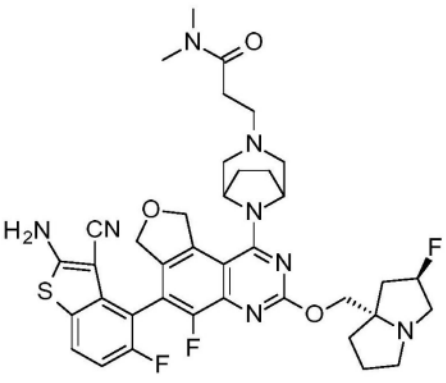
[0168]

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

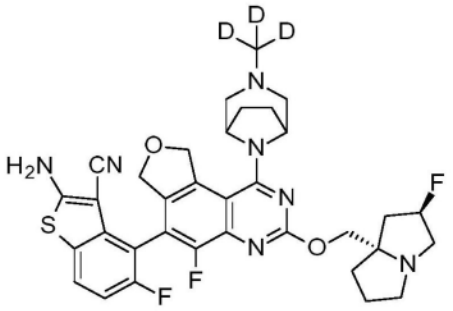
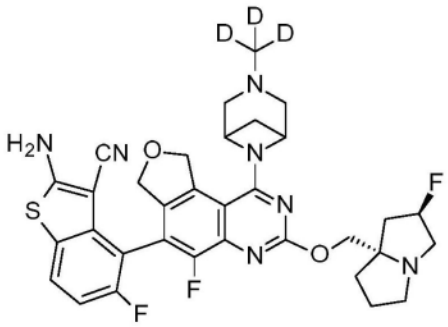
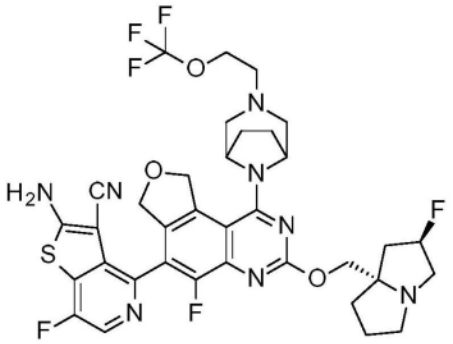
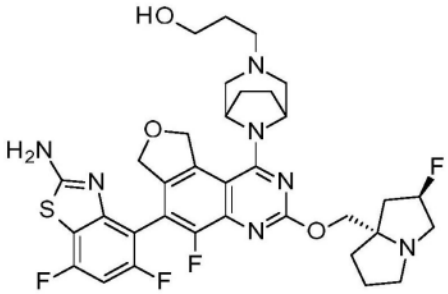
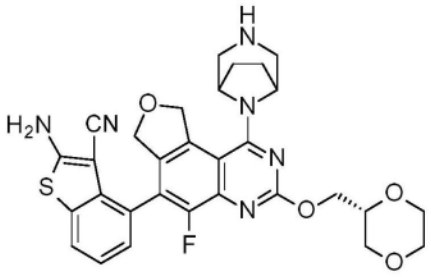
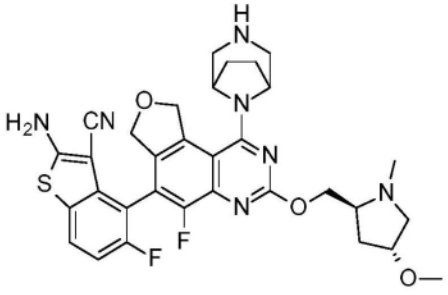
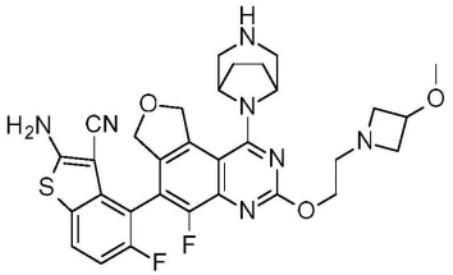
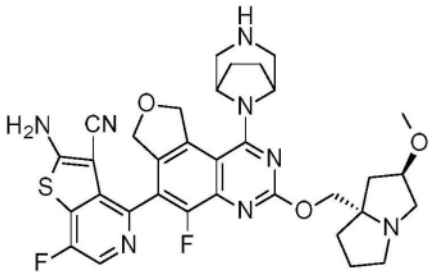
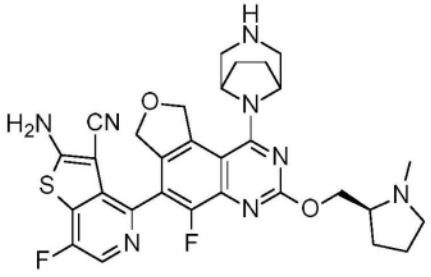
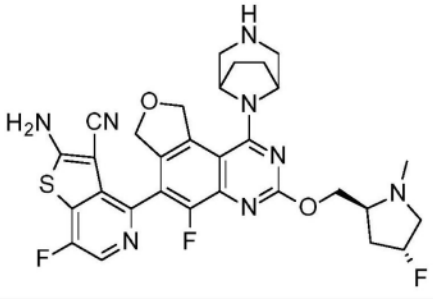
[0169]

175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

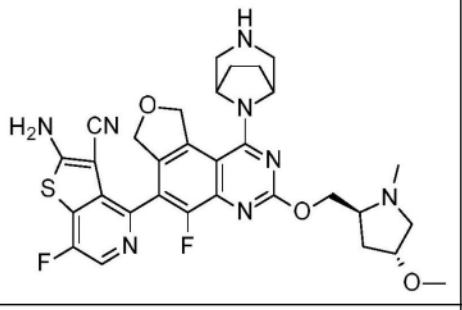
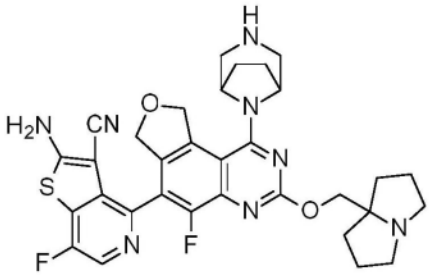
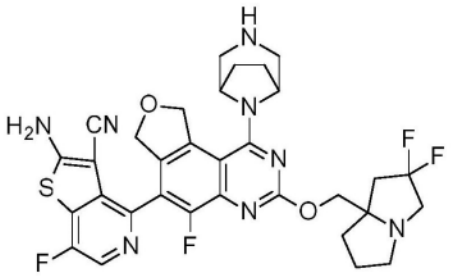
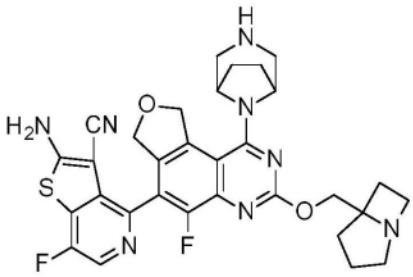
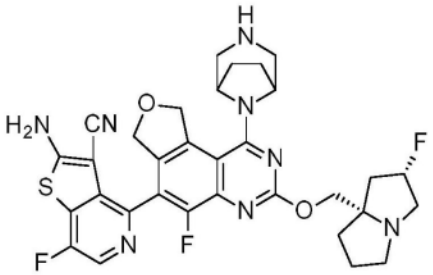
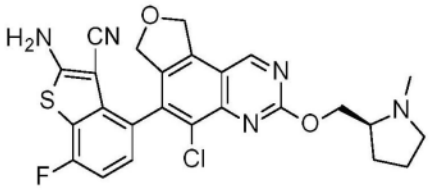
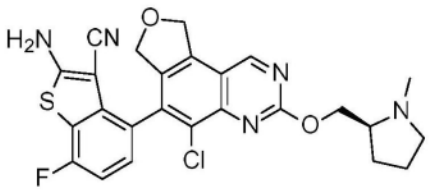
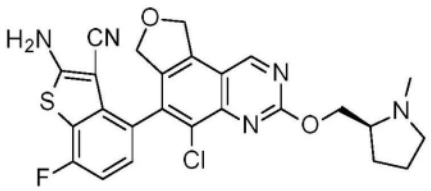
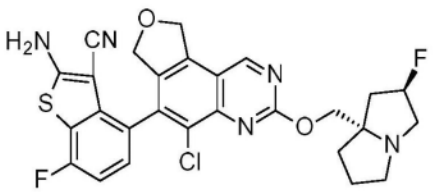
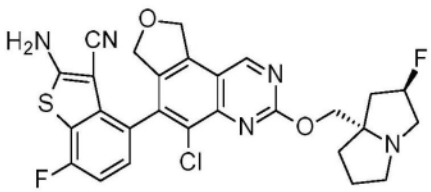
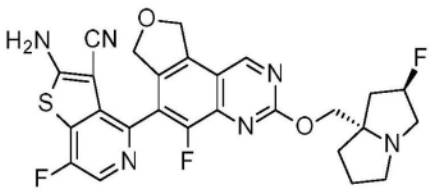
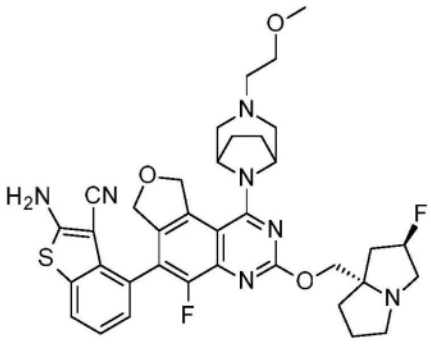
[0170]

183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

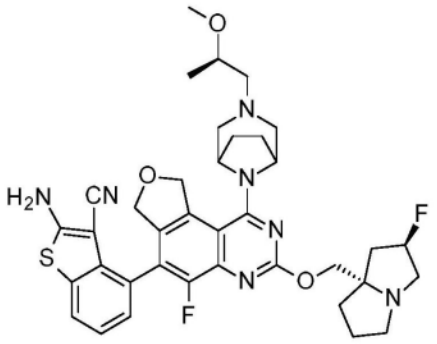
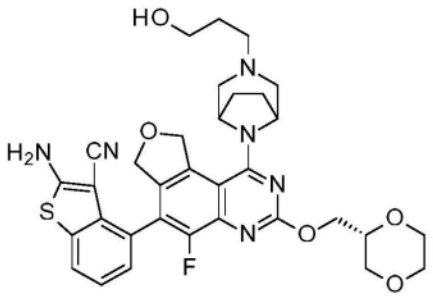
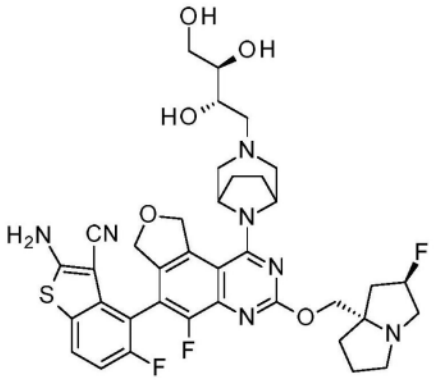
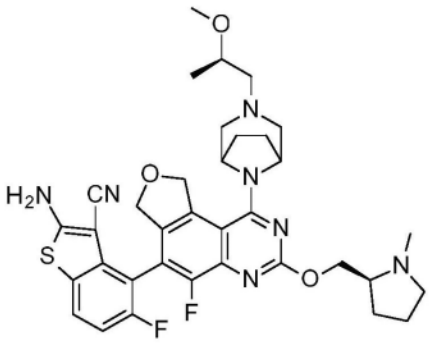
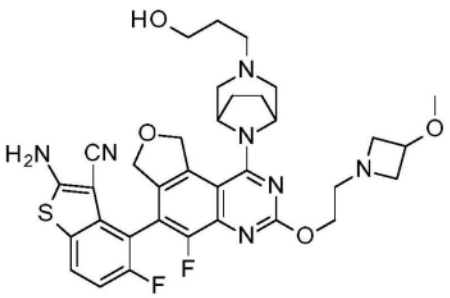
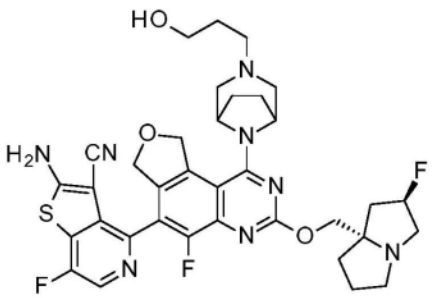
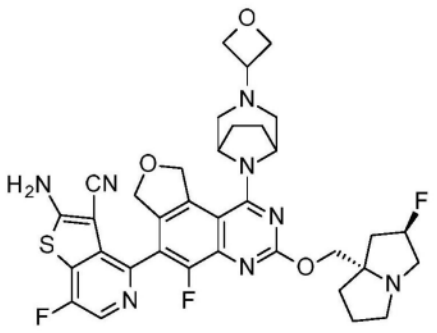
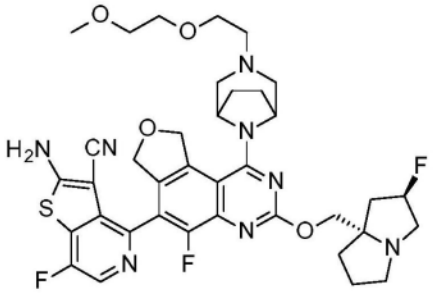
[0171]

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

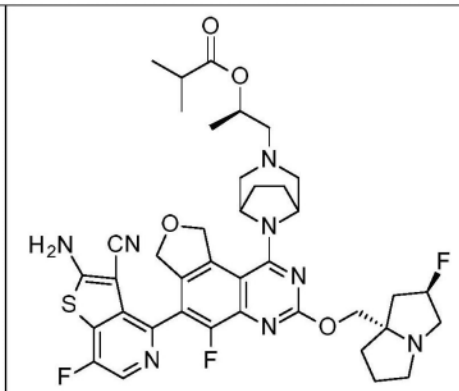
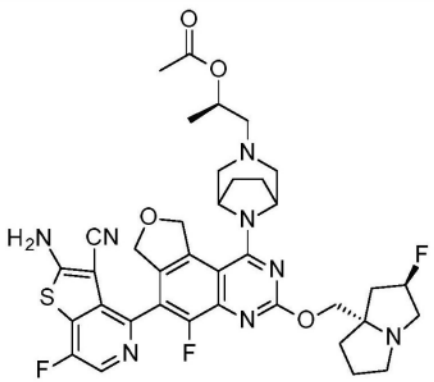
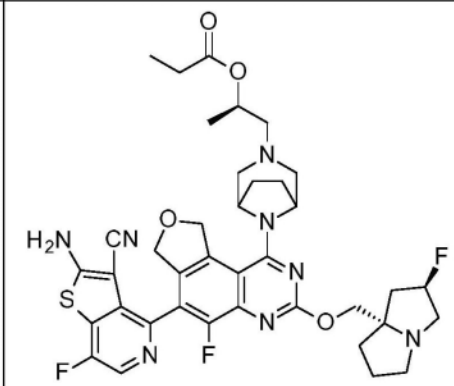
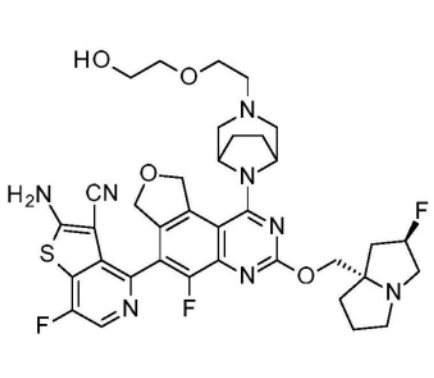
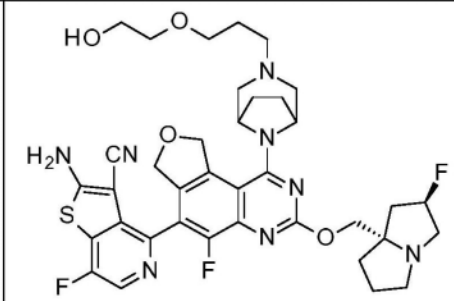
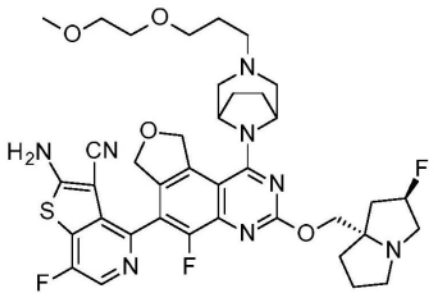
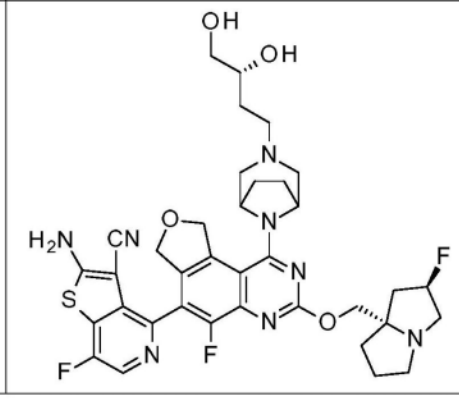
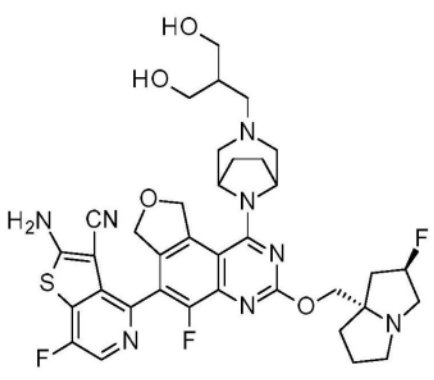
[0172]

201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

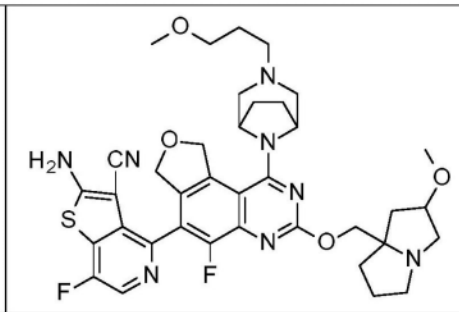
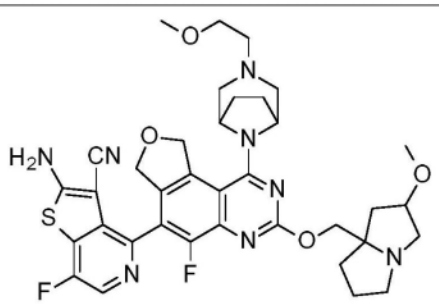
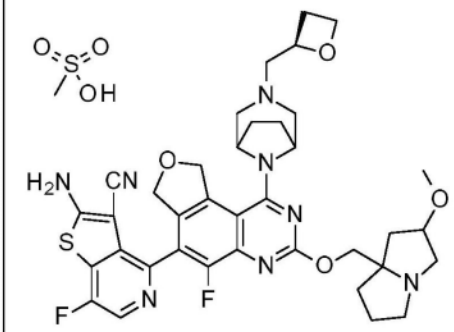
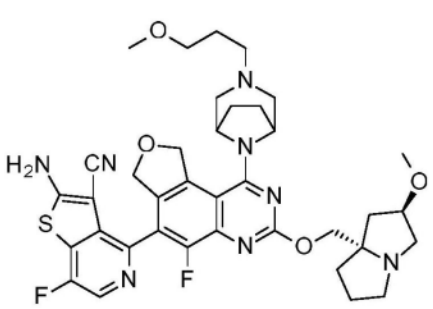
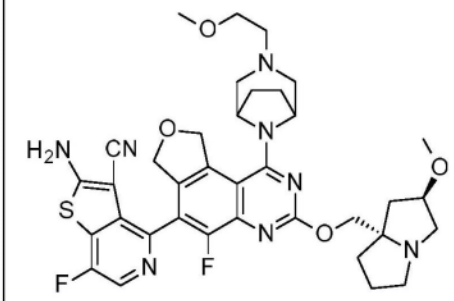
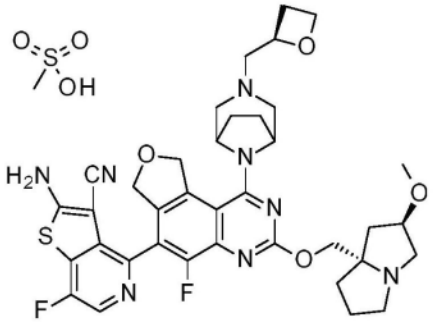
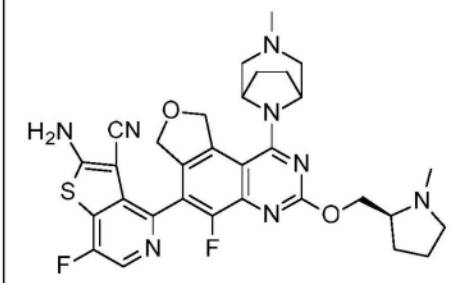
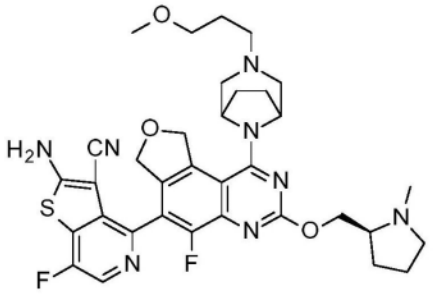
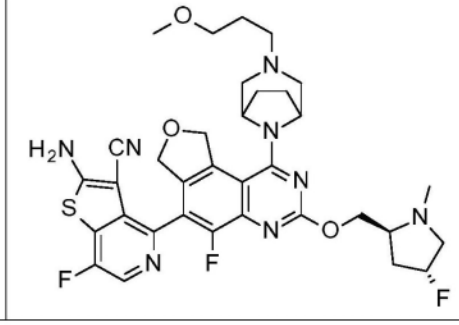
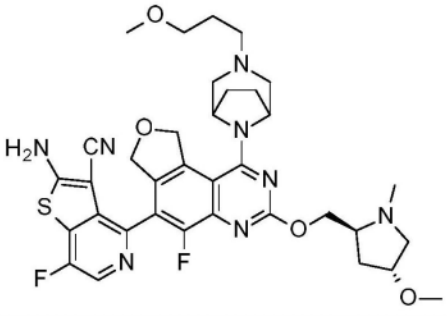
[0173]

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

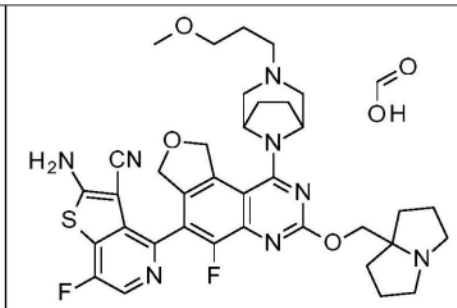
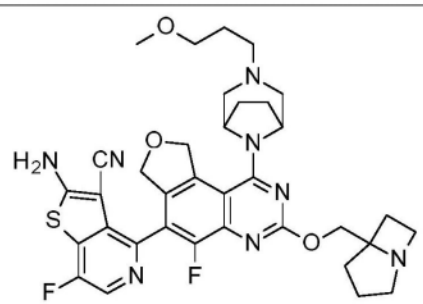
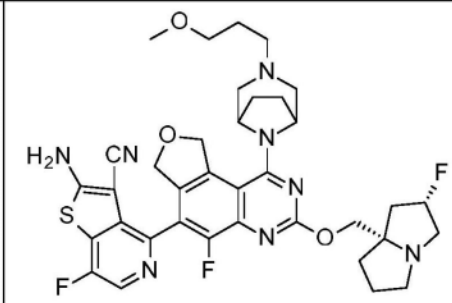
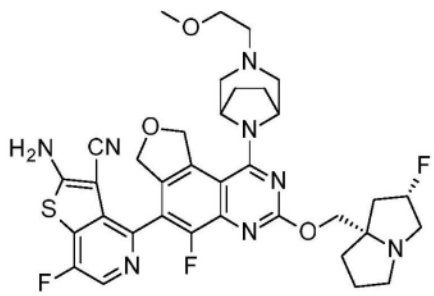
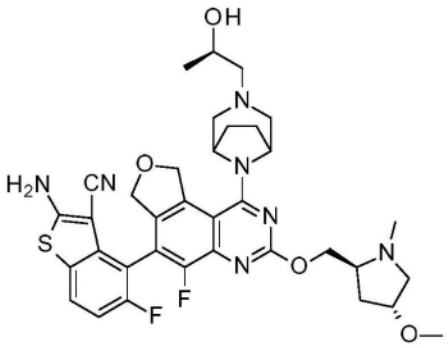
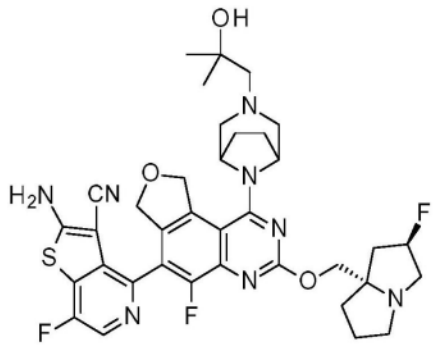
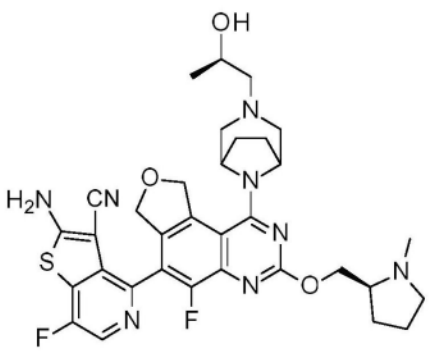
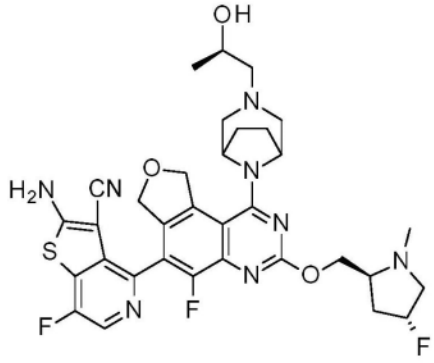
[0174]

221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

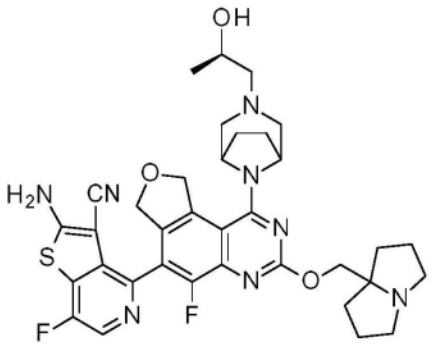
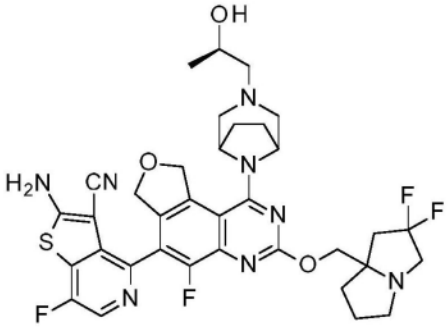
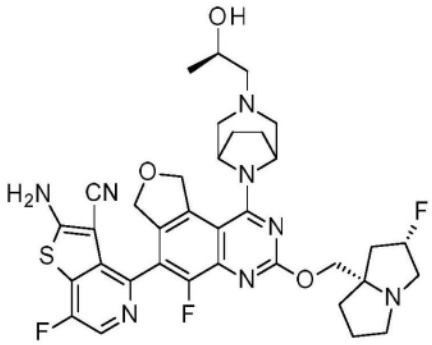
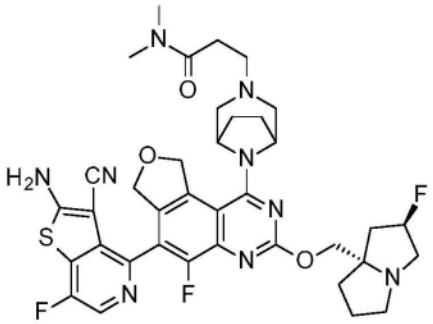
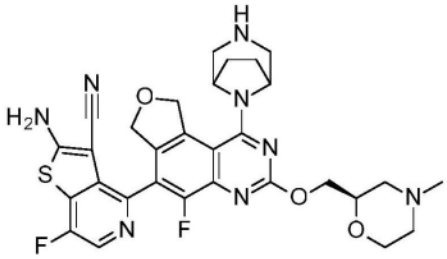
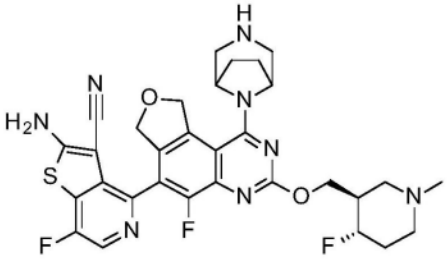
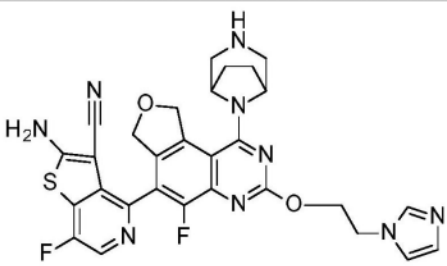
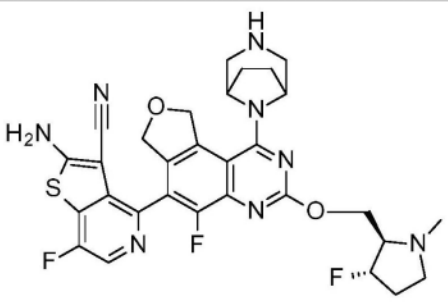
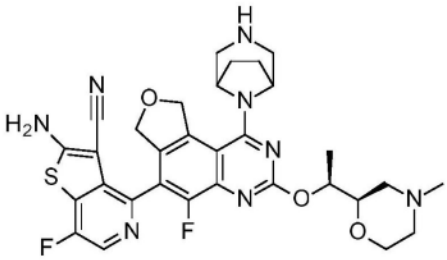
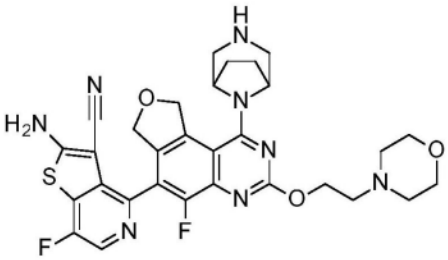
[0175]

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

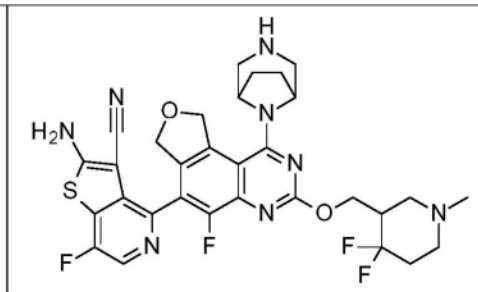
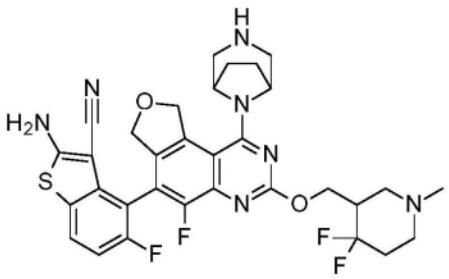
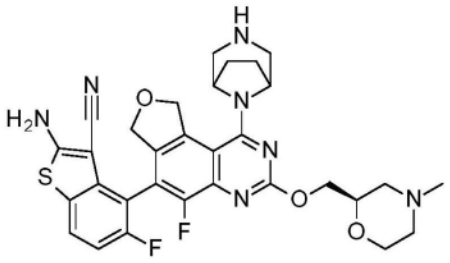
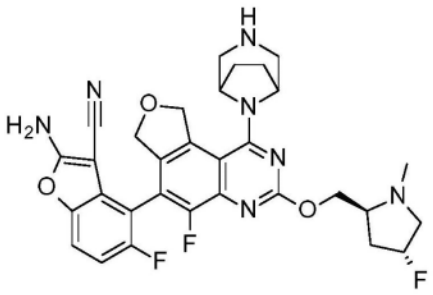
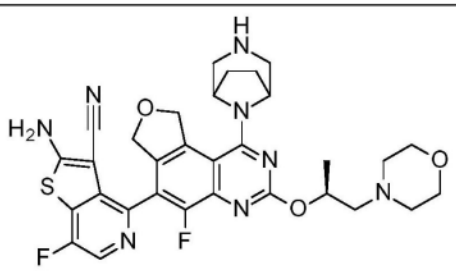
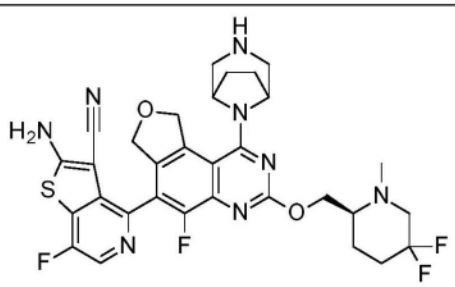
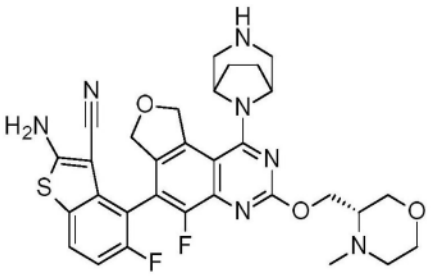
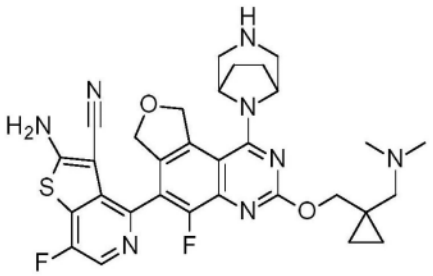
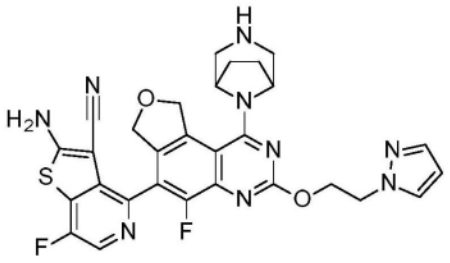
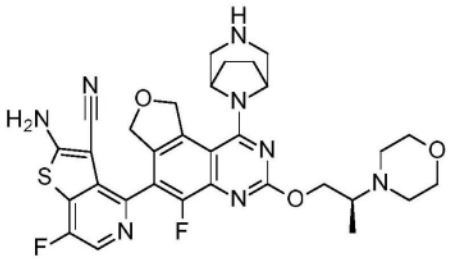
[0176]

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

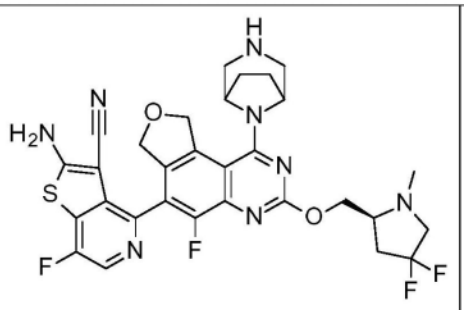
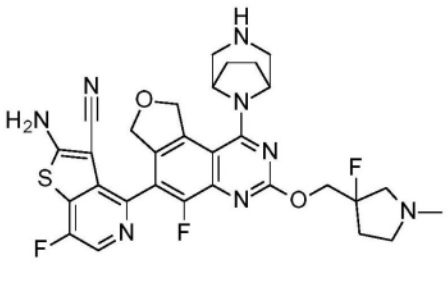
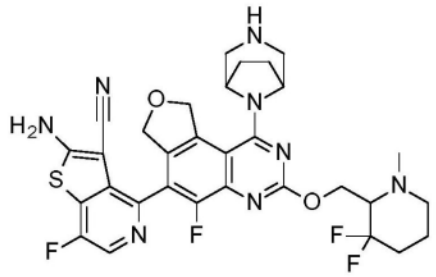
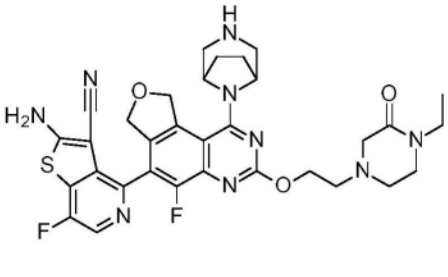
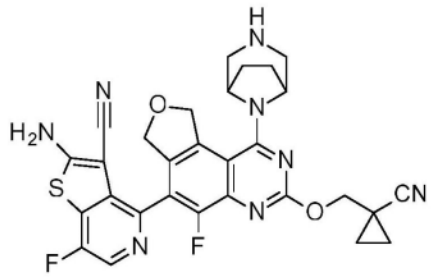
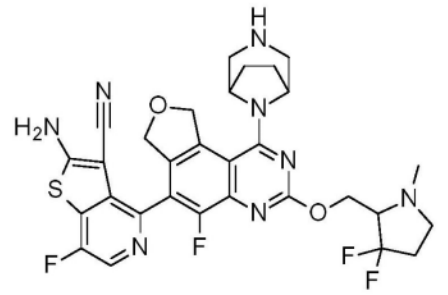
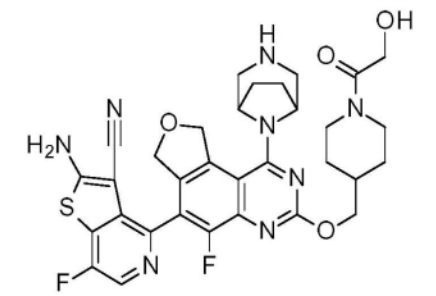
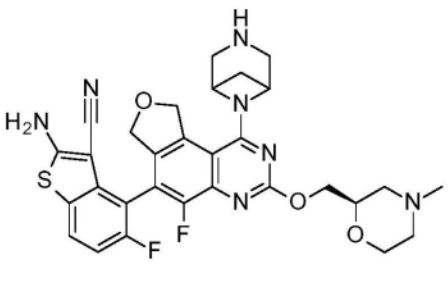
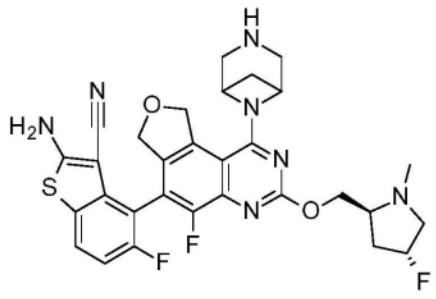
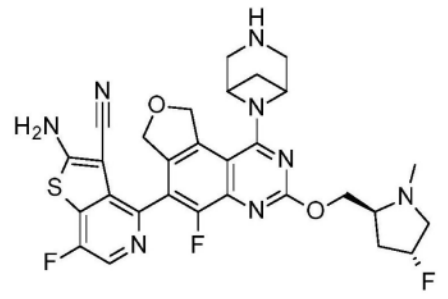
[0177]

247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

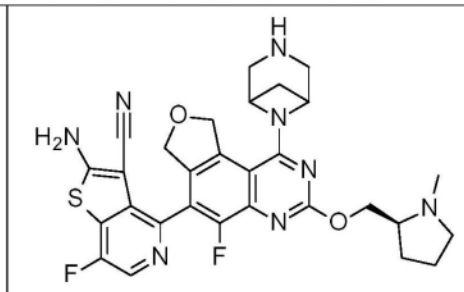
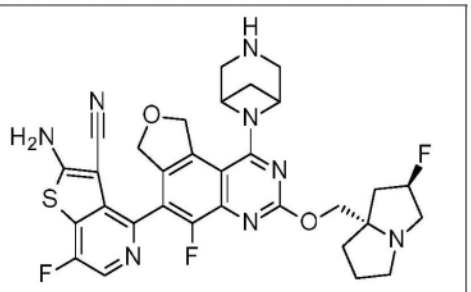
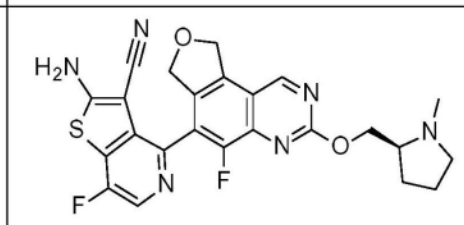
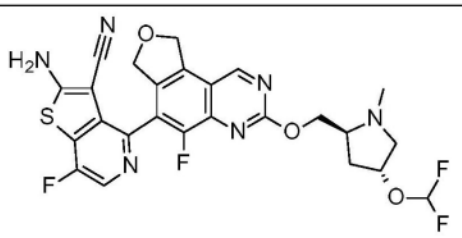
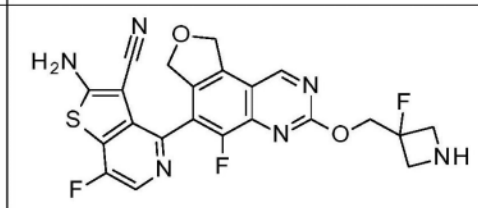
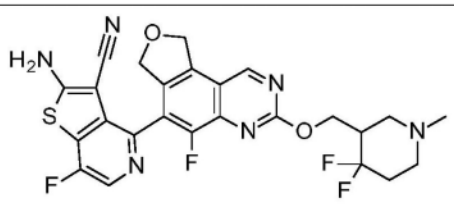
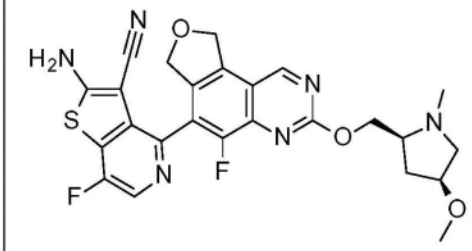
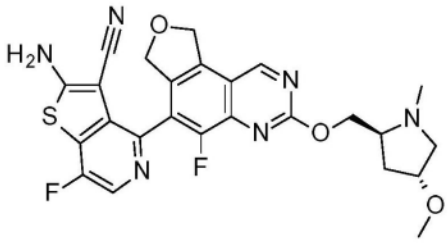
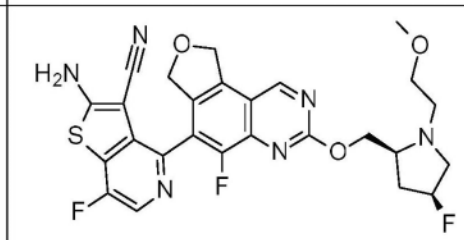
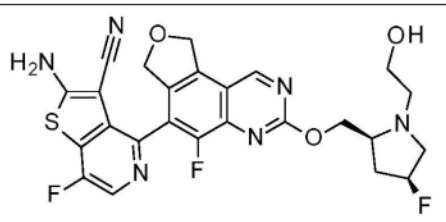
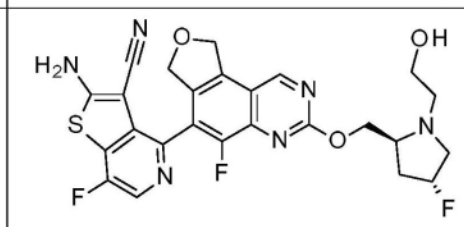
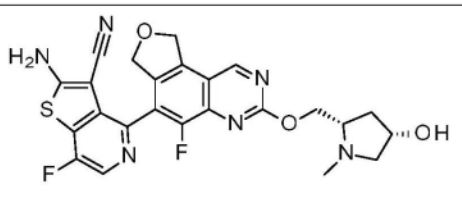
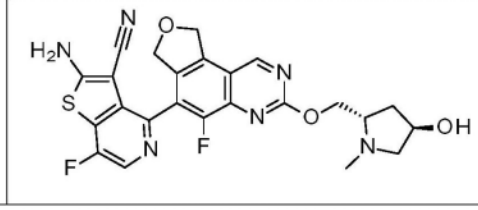
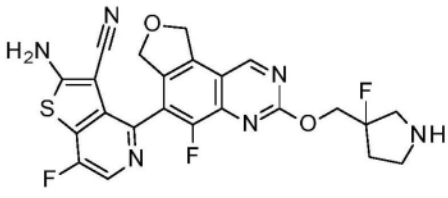
[0178]

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

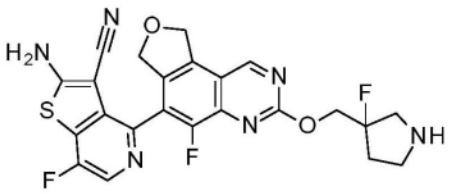
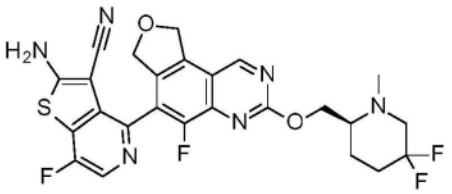
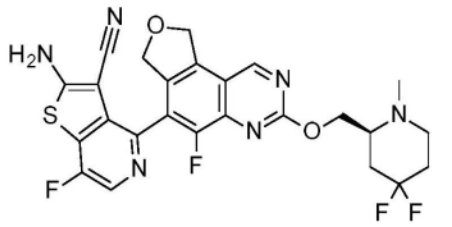
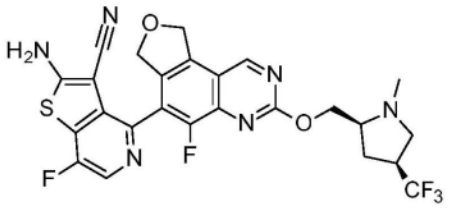
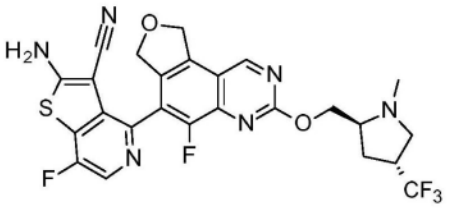
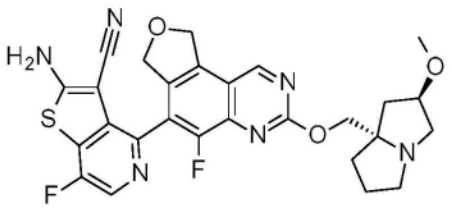
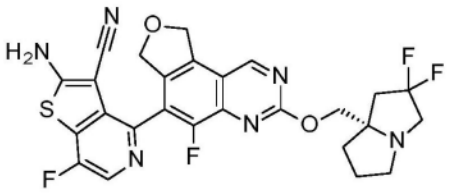
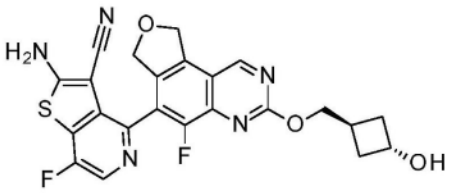
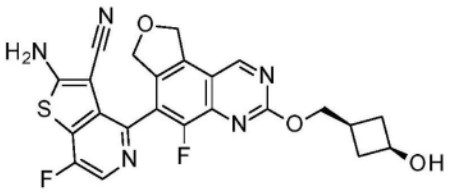
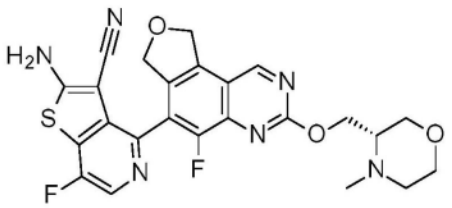
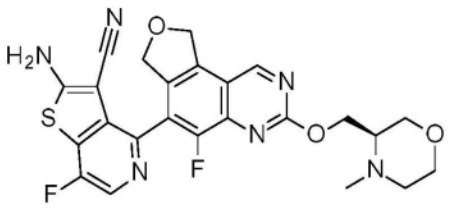
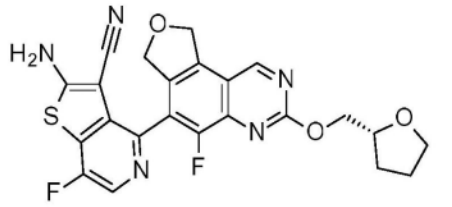
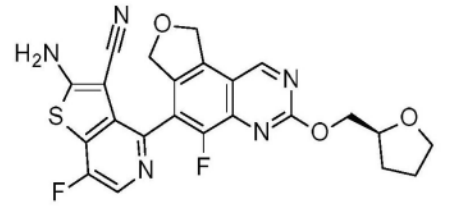
[0179]

267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

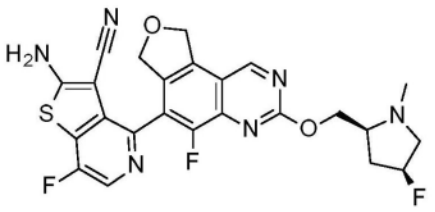
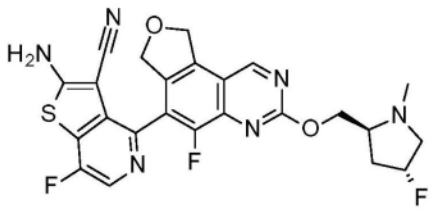
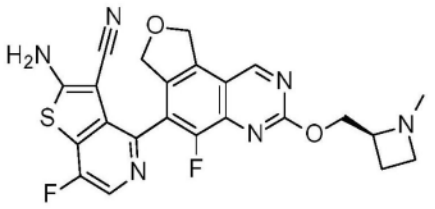
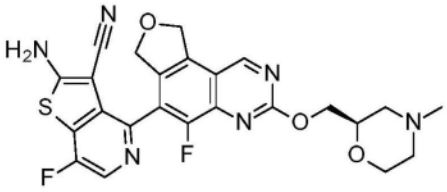
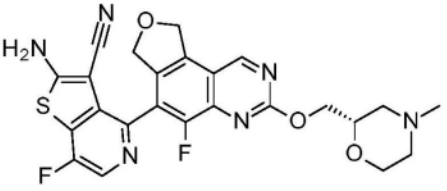
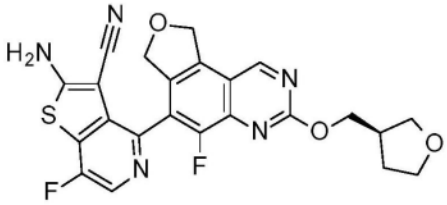
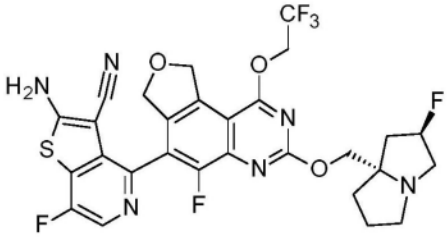
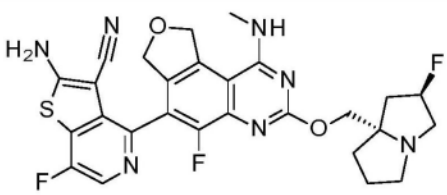
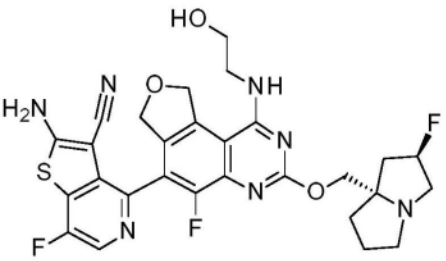
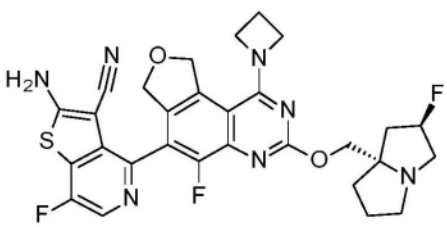
[0180]

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

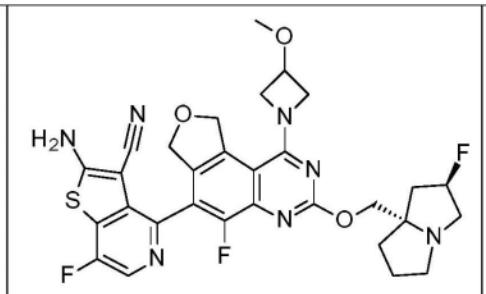
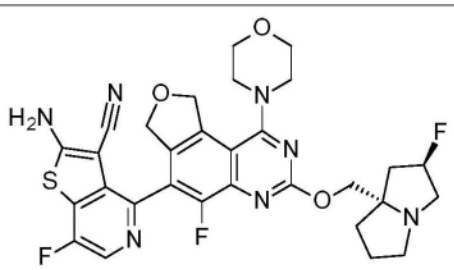
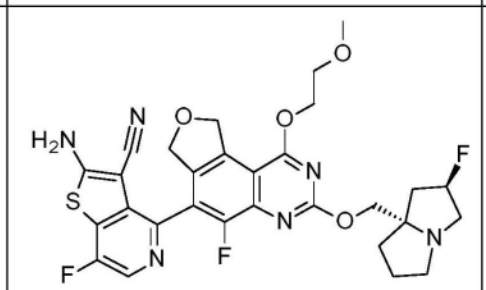
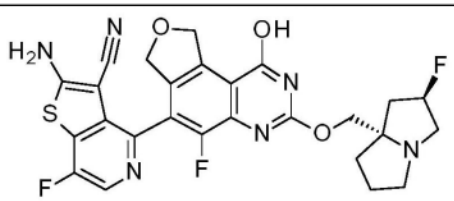
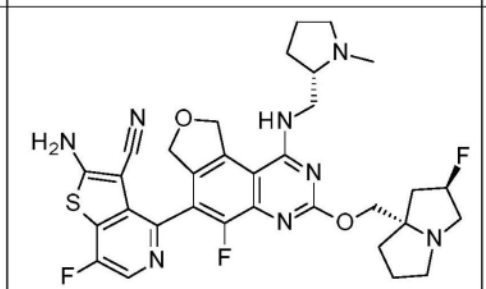
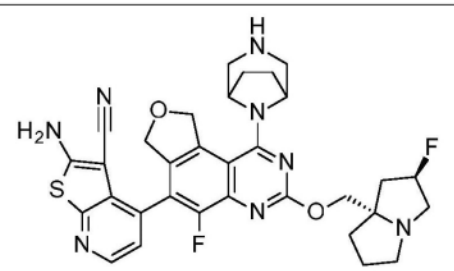
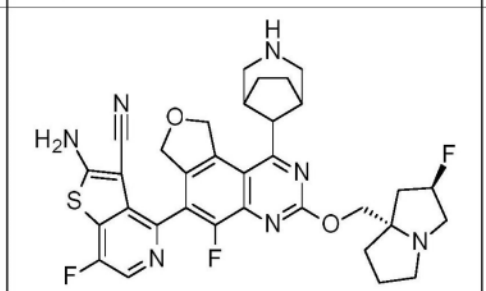
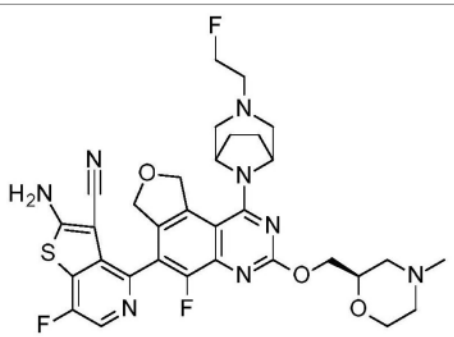
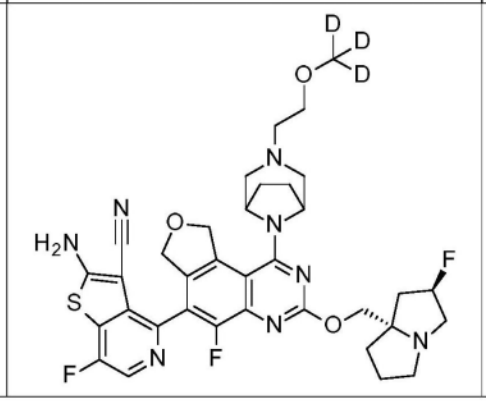
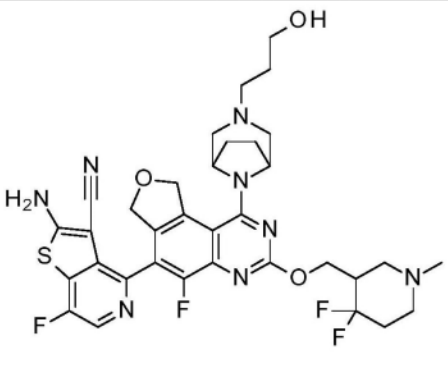
[0181]

291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	

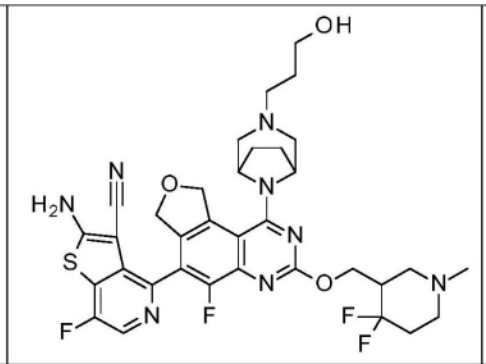
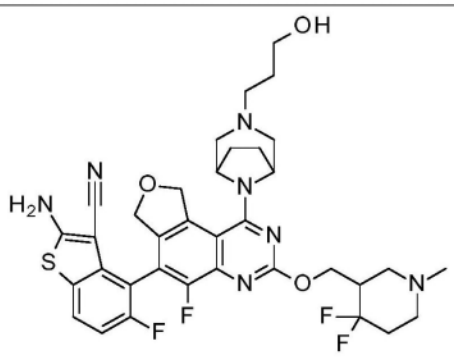
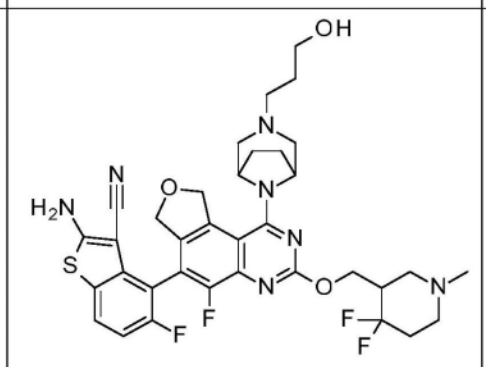
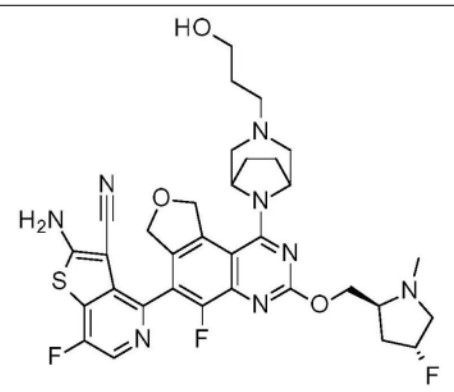
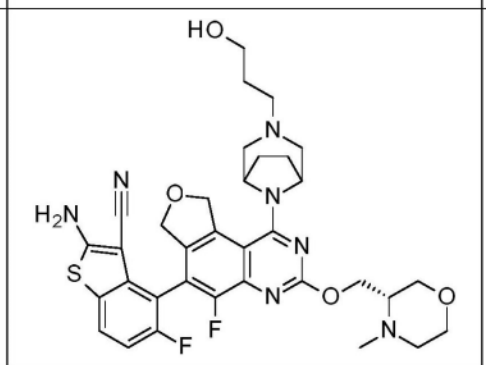
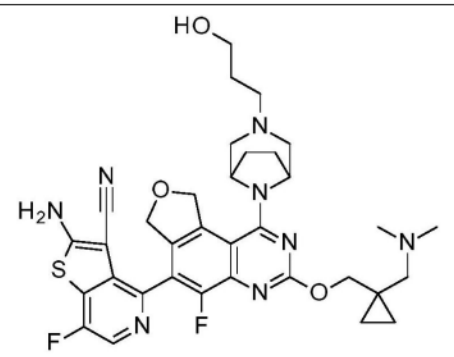
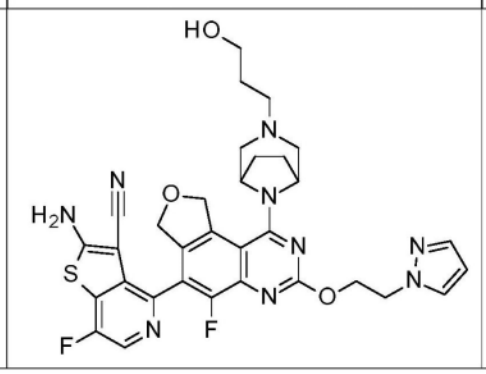
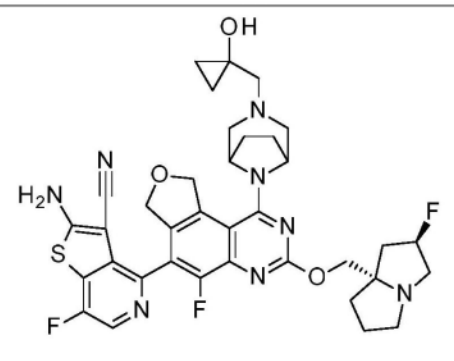
[0182]

305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	

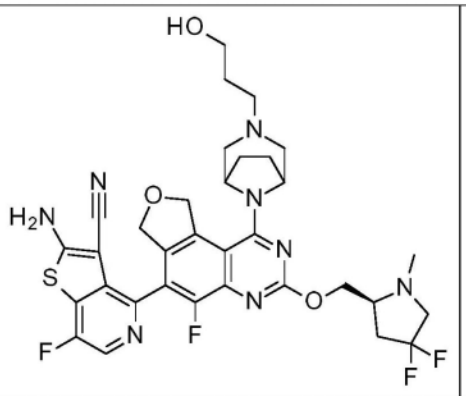
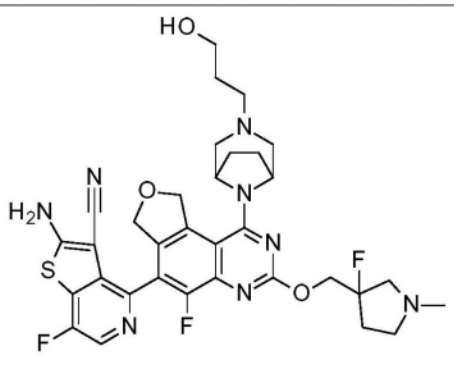
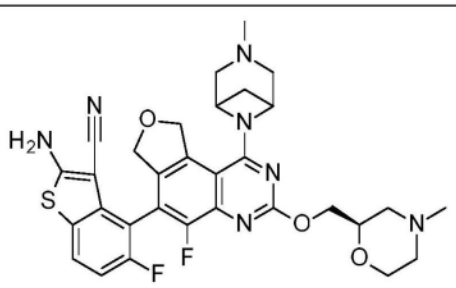
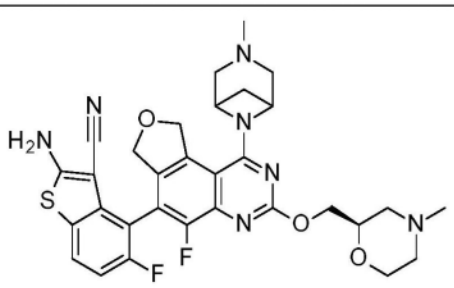
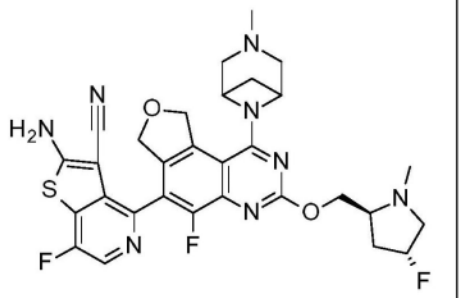
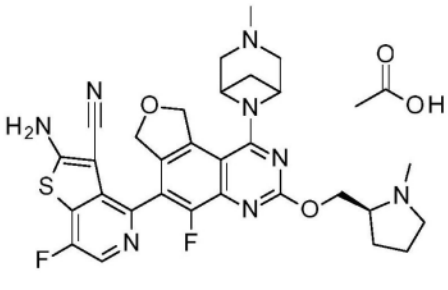
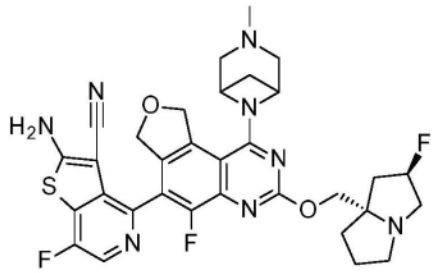
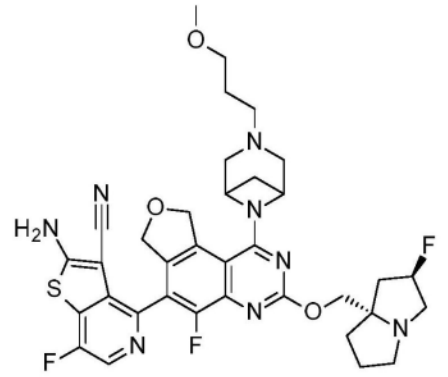
[0183]

319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

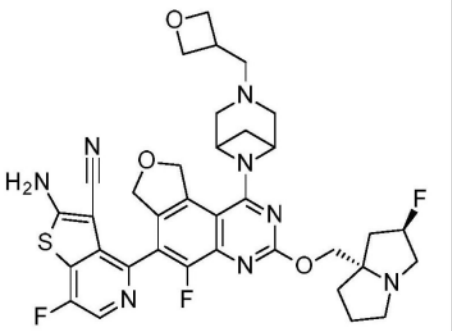
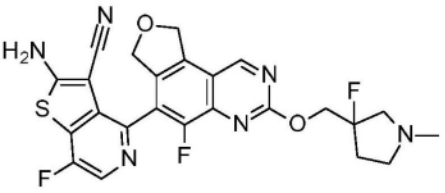
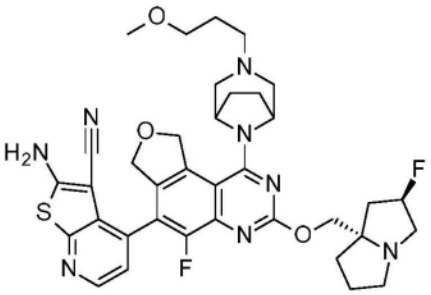
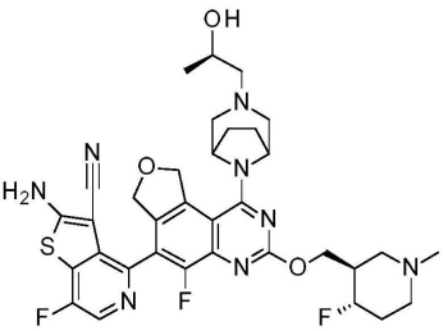
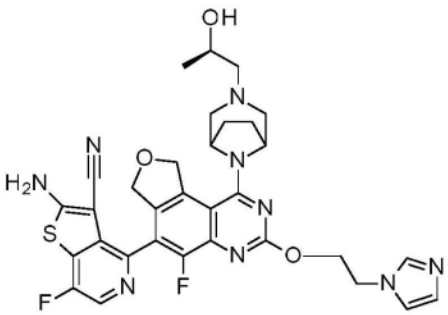
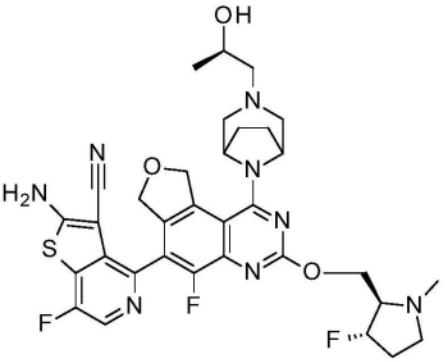
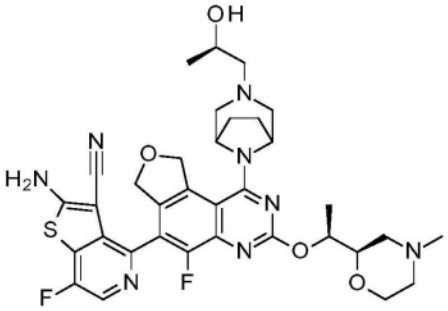
[0184]

329		330	
331		332	
333		334	
335		336	

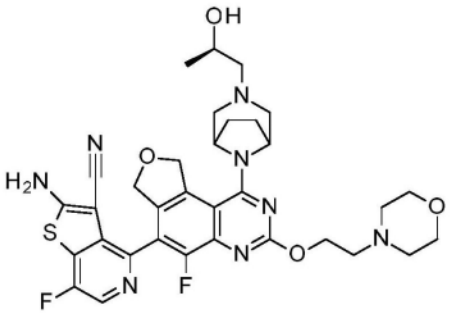
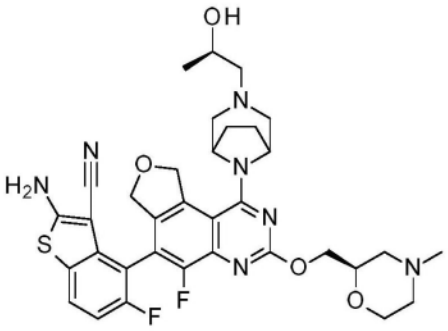
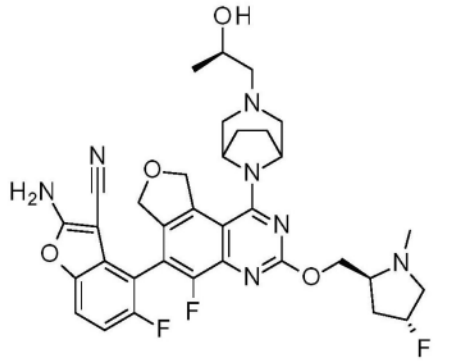
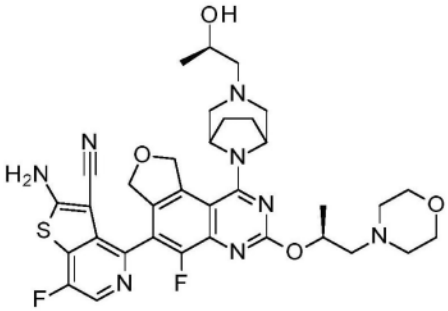
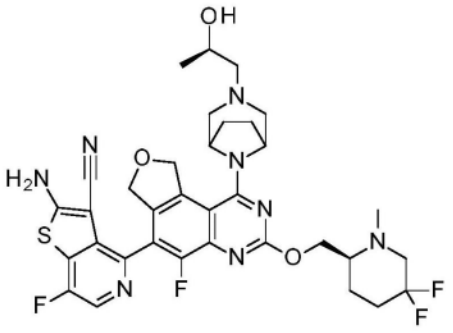
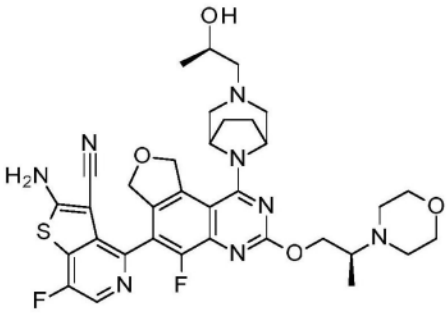
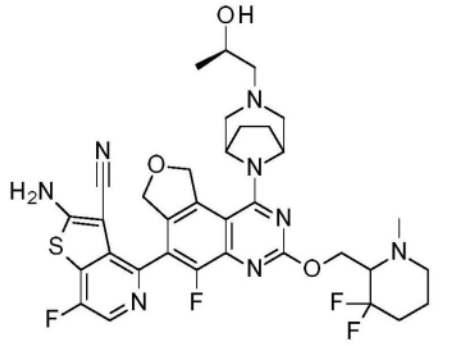
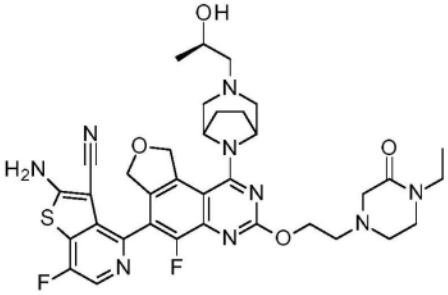
[0185]

337		338	
339		340	
341		342	
343		344	

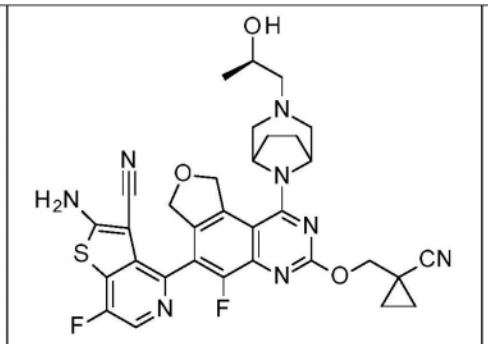
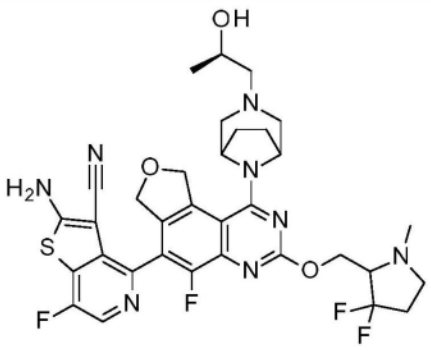
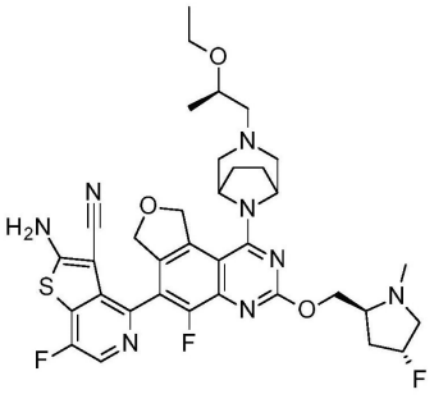
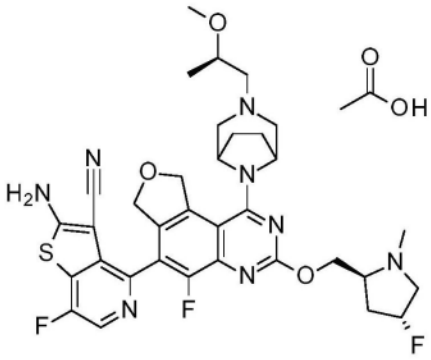
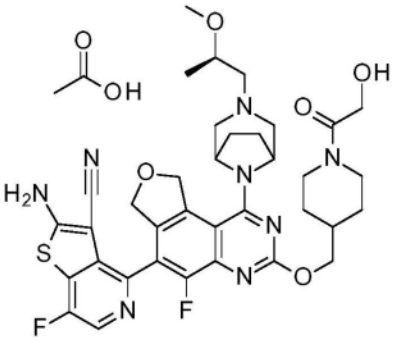
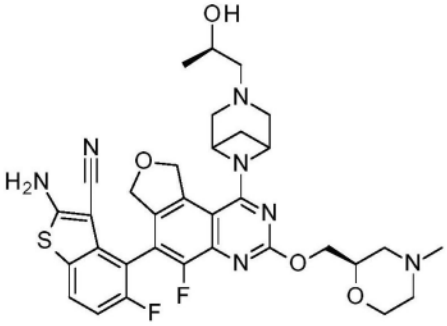
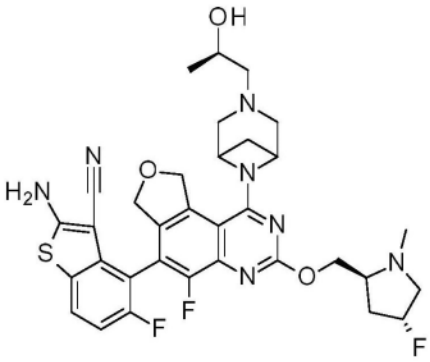
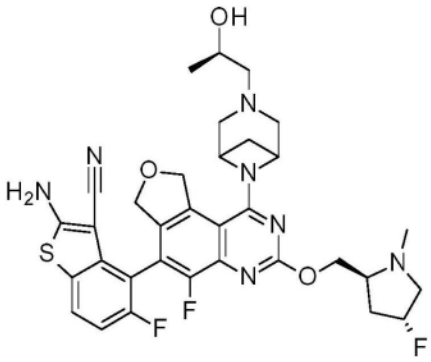
[0186]

345		346	
347		348	
349		350	
351		352	

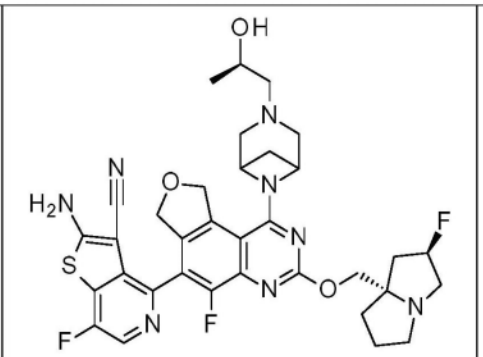
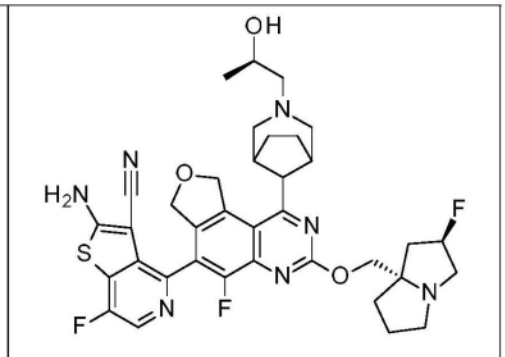
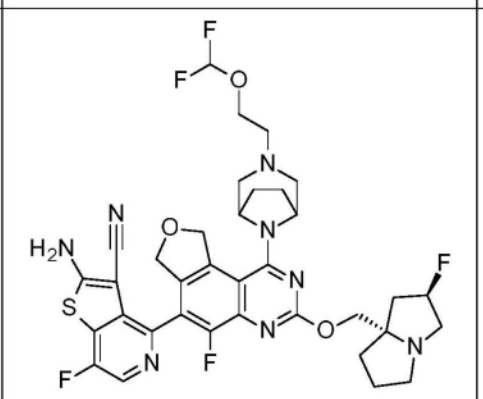
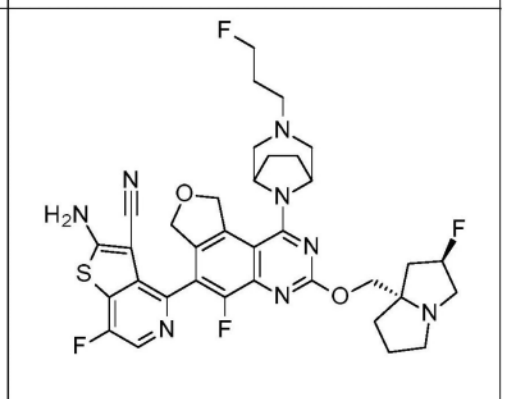
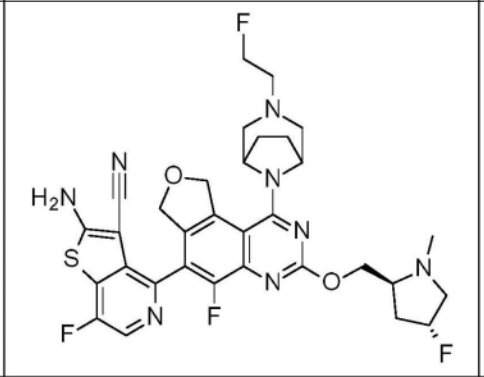
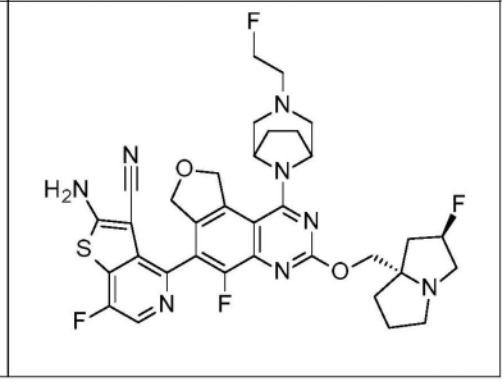
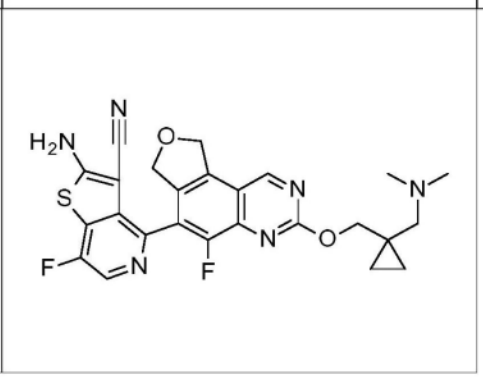
[0187]

353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

[0188]

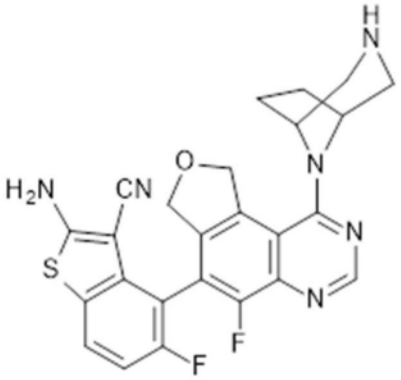
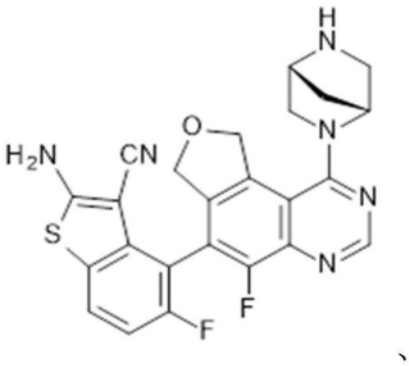
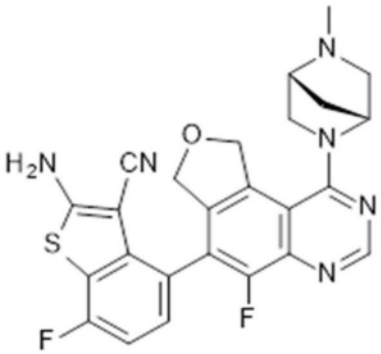
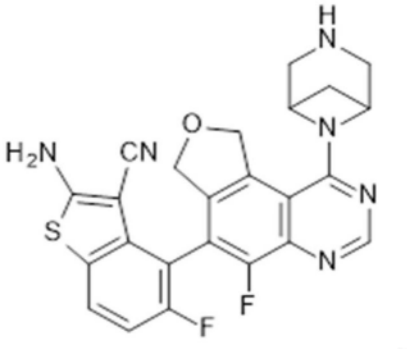
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

[0189]

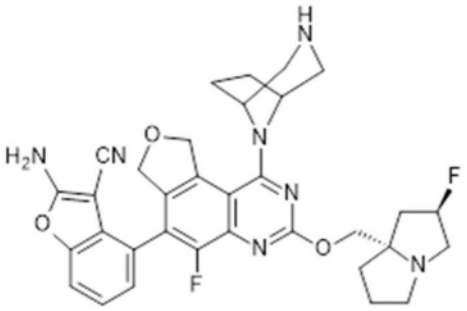
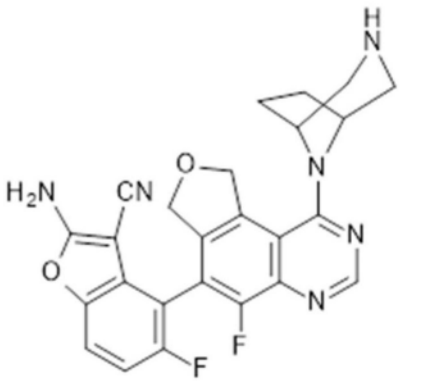
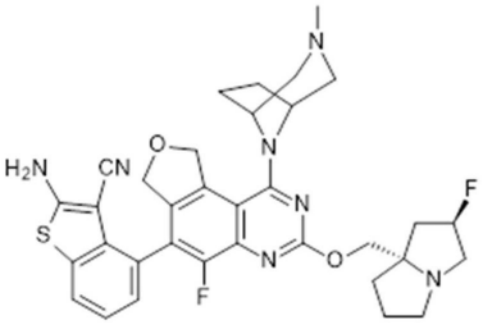
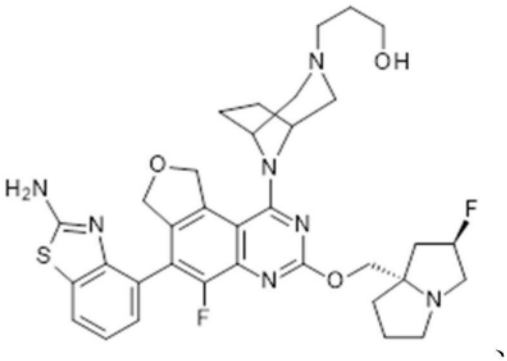
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	

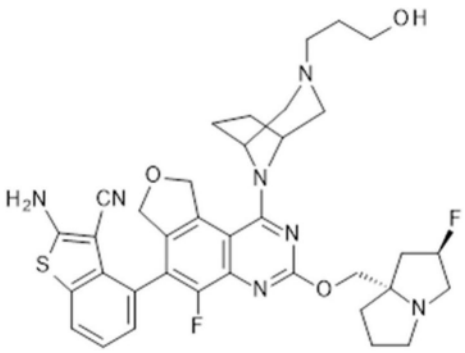
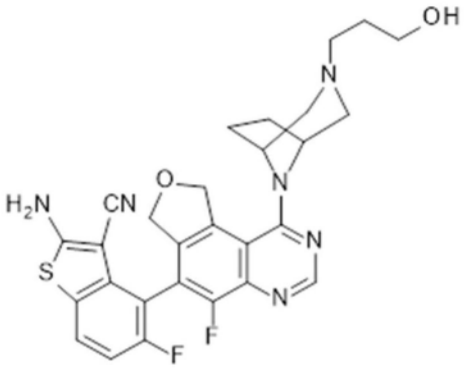
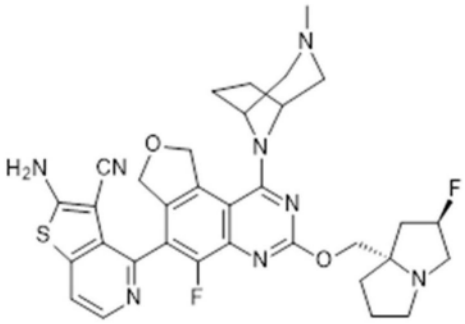
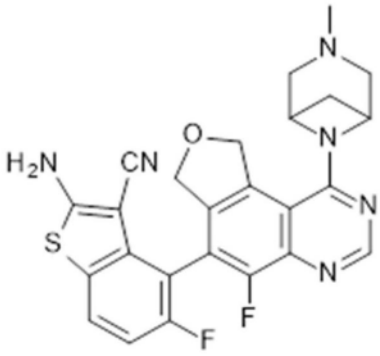
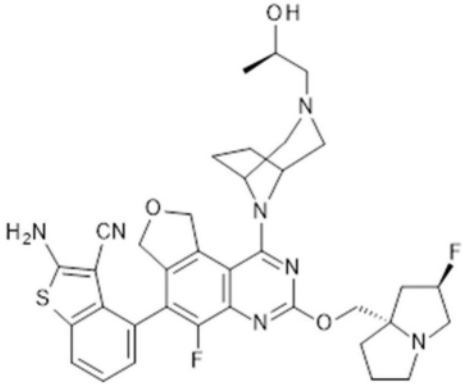
[0190] 表A中的化学图示含有所示特定化合物的手性方面的指示。然而,表A中的化学图示未包括这些化合物的所有可能的手性特征,所示的手性指示并非旨在排除所示手性方面的变化。因此,本文涵盖并包括所述化合物的替代性的手性形式以及手性特性的不同组合。

[0191] 在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐中,所述化合物选自:


、

、

、

、

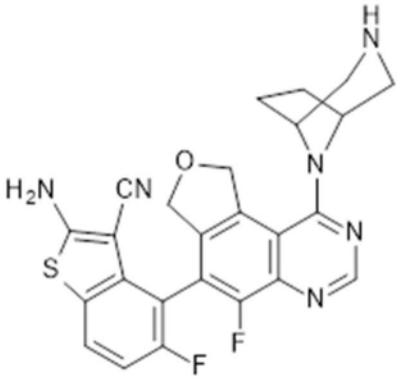
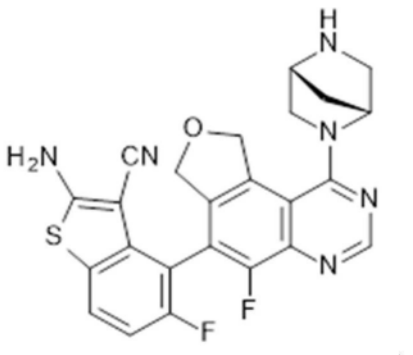
[0192]

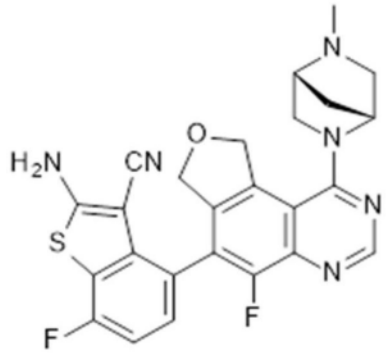
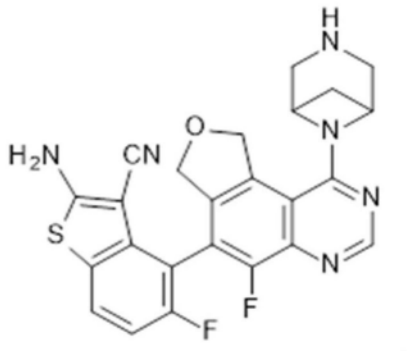
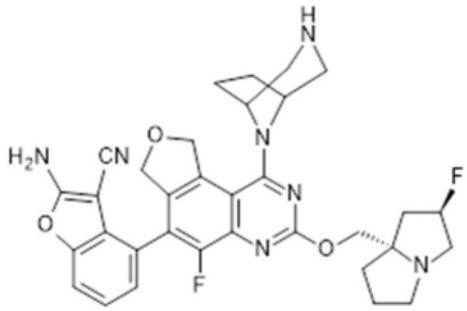
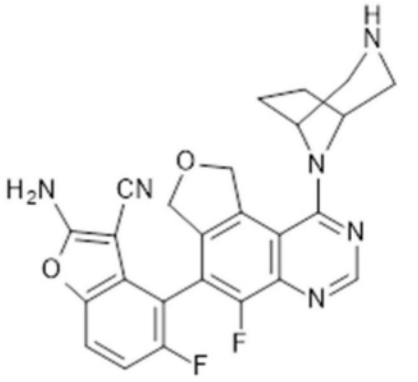

、

、

、

、

[0193]  、  、  、  和  ，

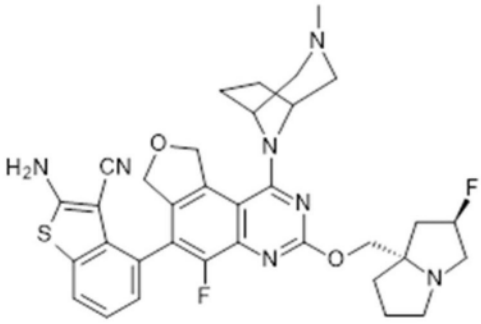
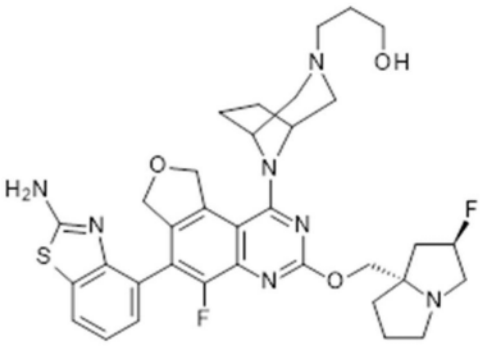
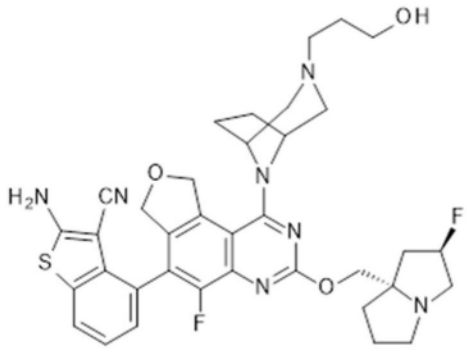
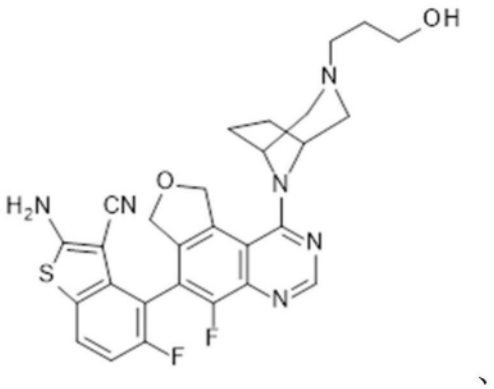
[0194] 或其药学上可接受的盐。

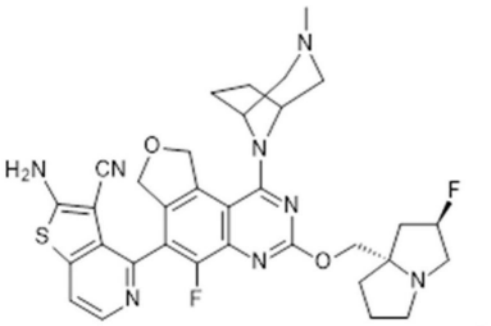
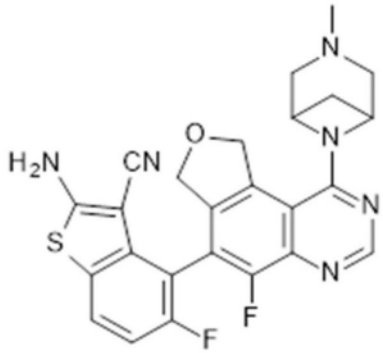
[0195] 另外的式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

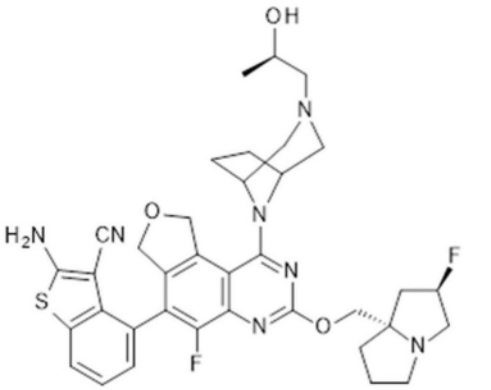
[0196]  、  、


、

、

、

、

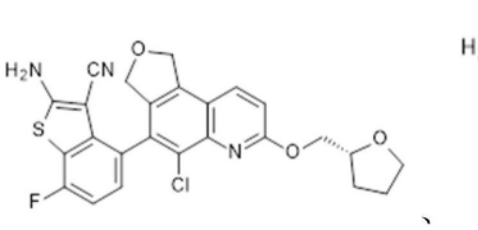
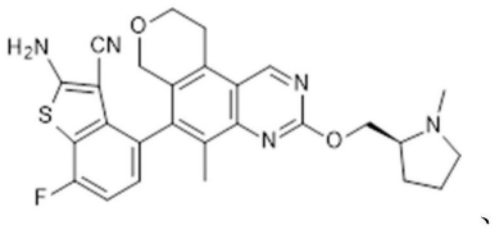
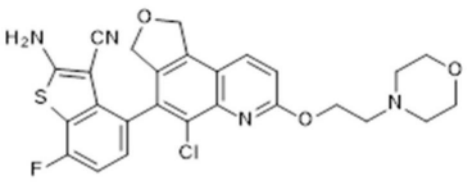
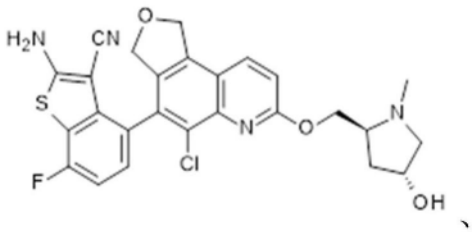
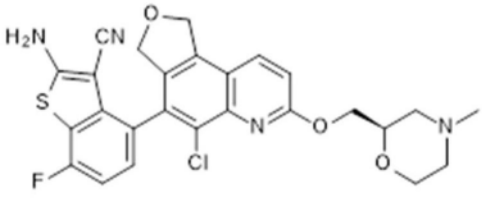
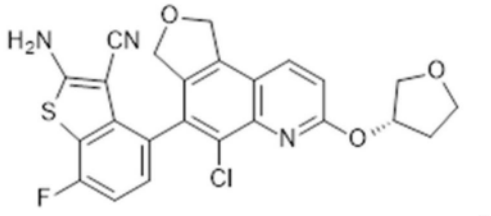
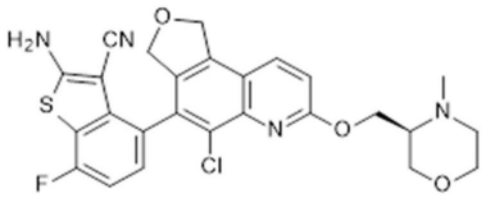
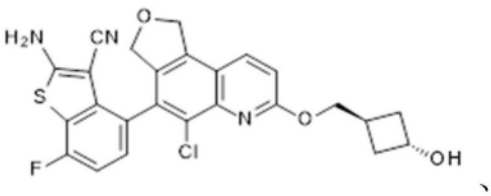
[0197]


、

、

、

、

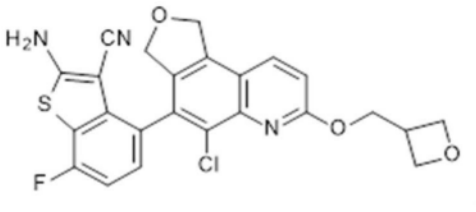
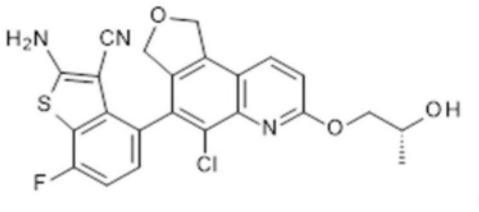
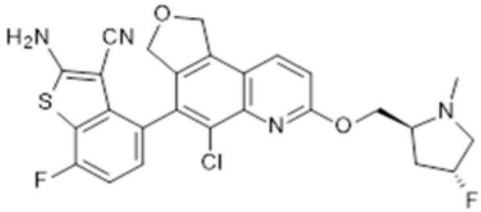
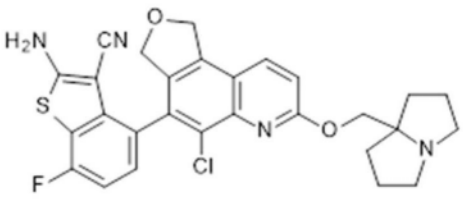
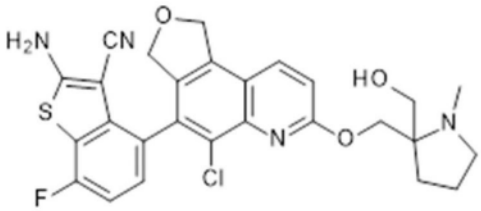
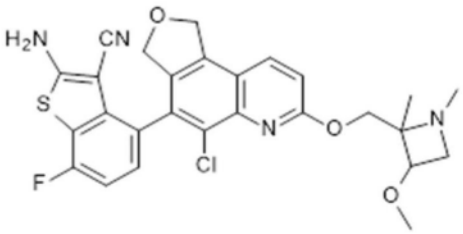
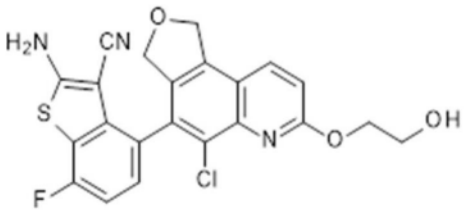
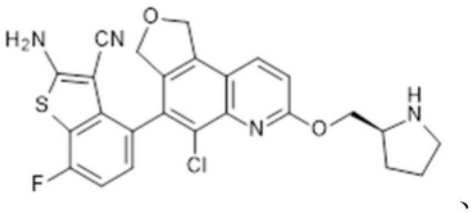
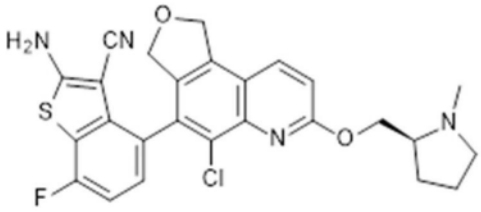
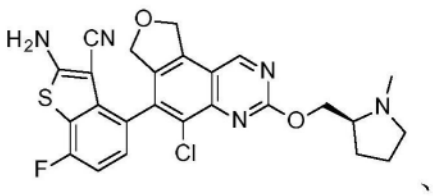
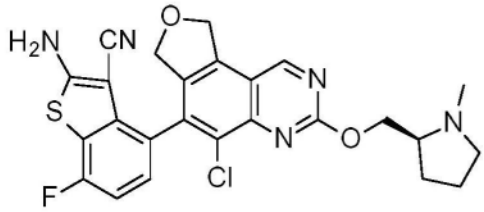
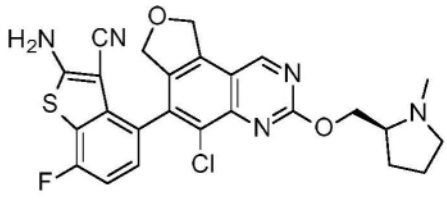
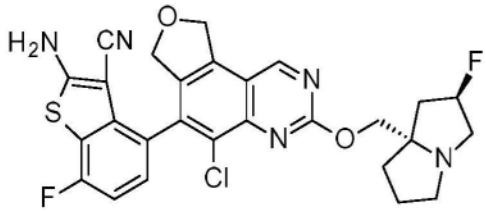
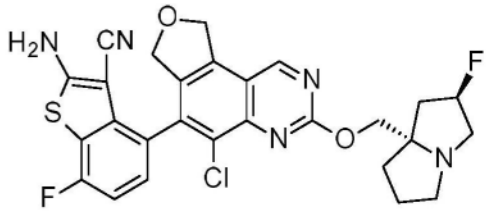

、

和

[0198]

。

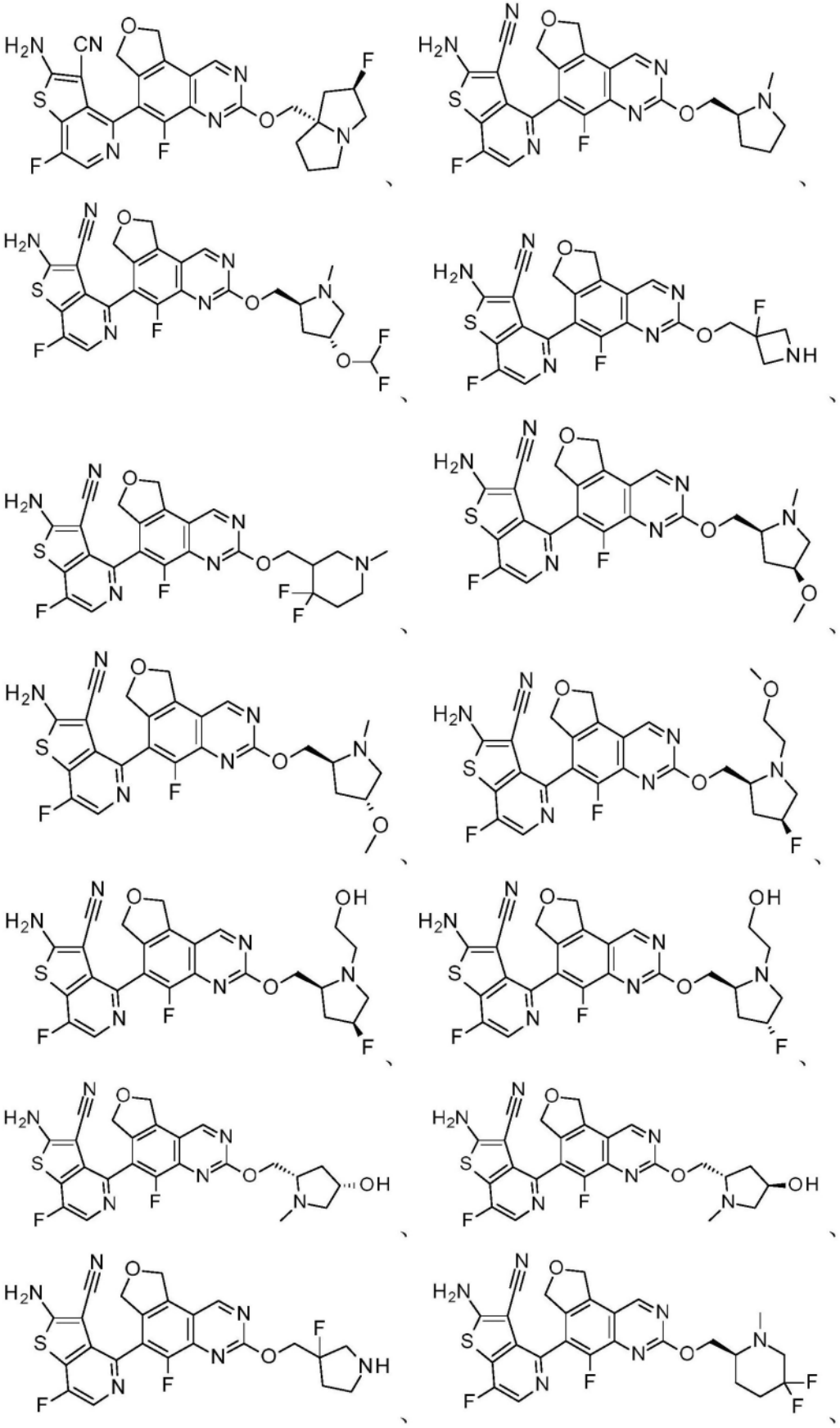
[0199] 另外的式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

[0200]

、

、

、

、

、

、

、

、

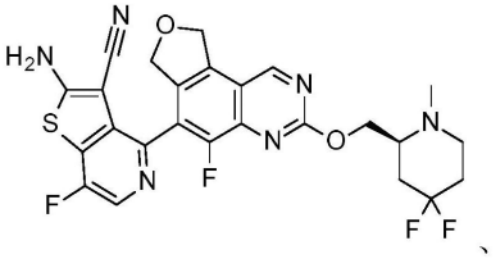
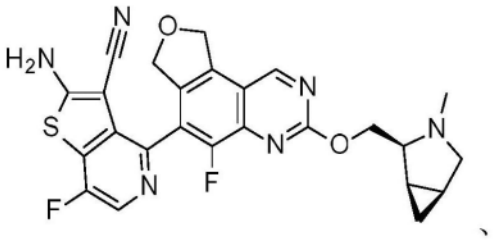
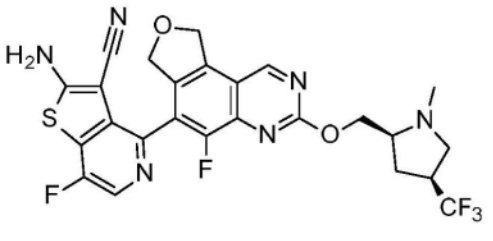
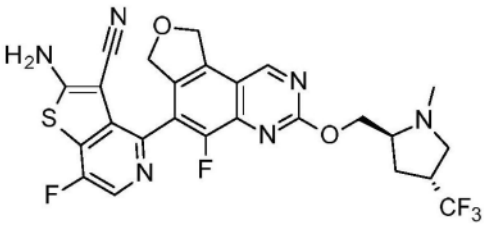
[0201]

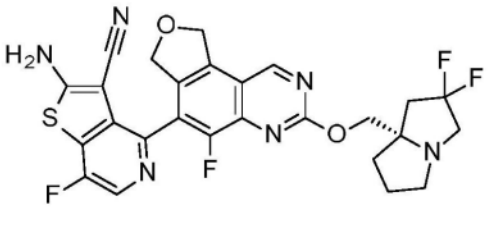
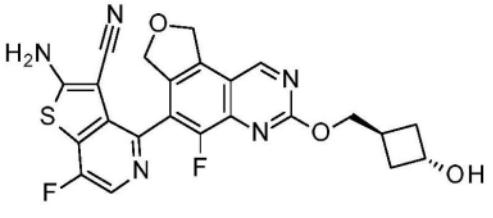
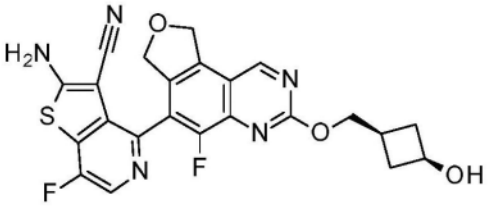
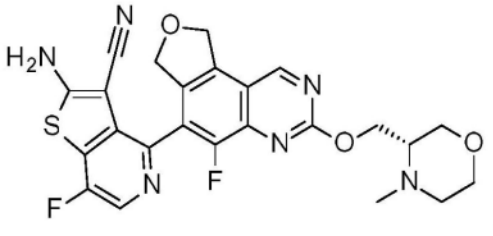
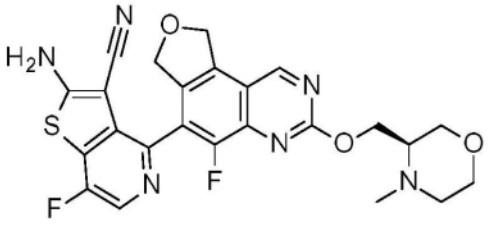
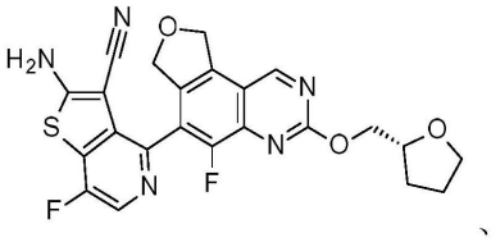
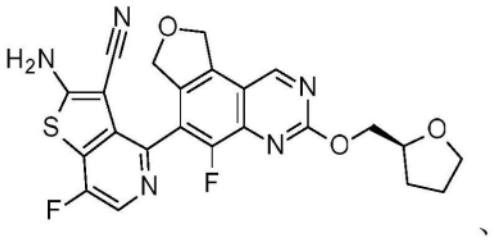
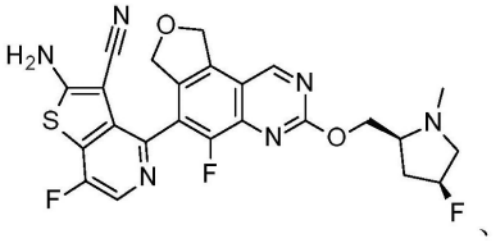

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

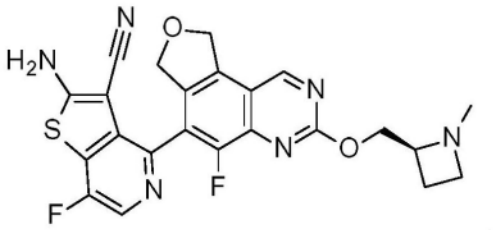
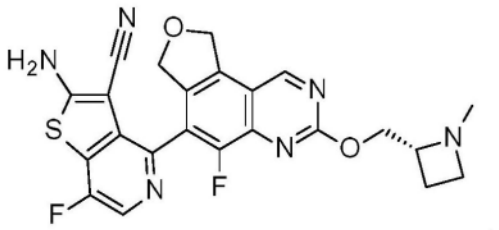
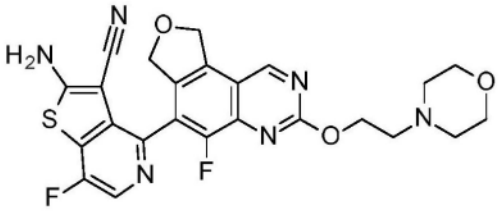
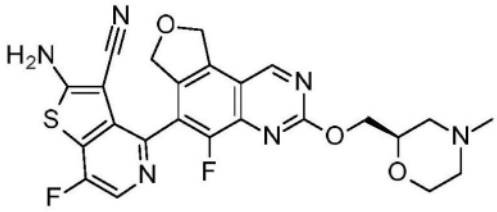
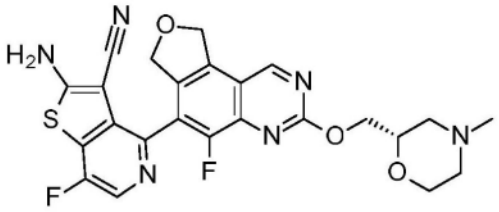
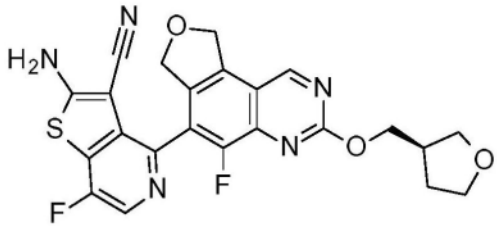
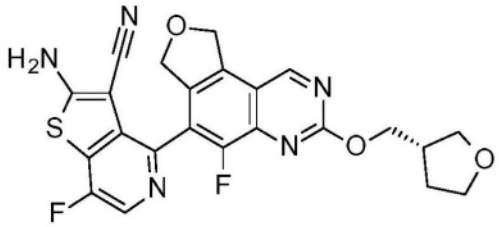
[0202]

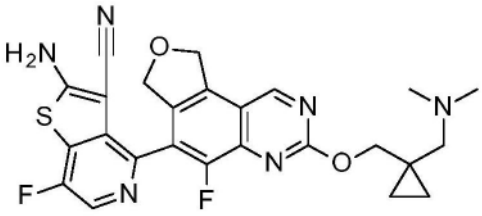


[0203]

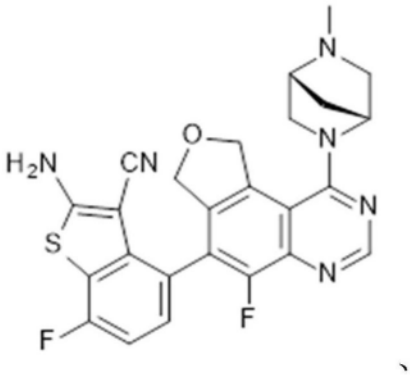
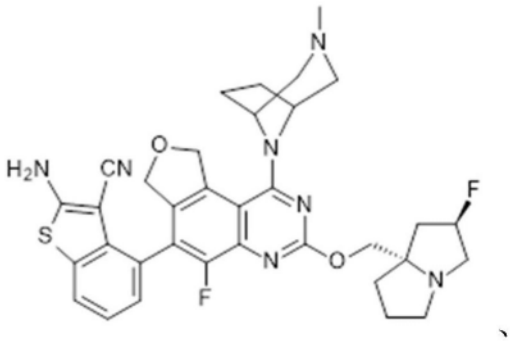





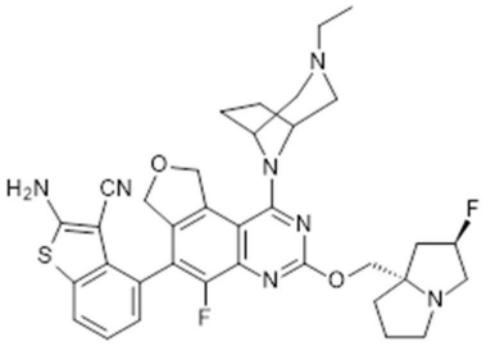
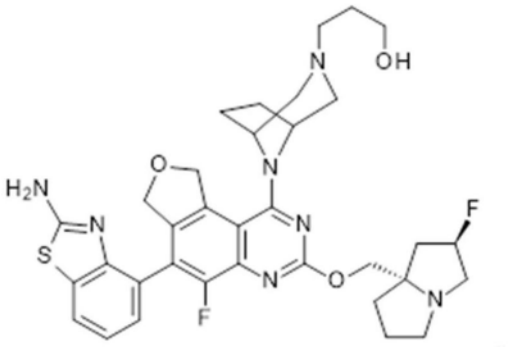
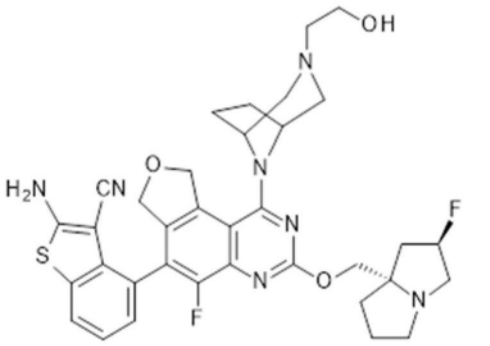
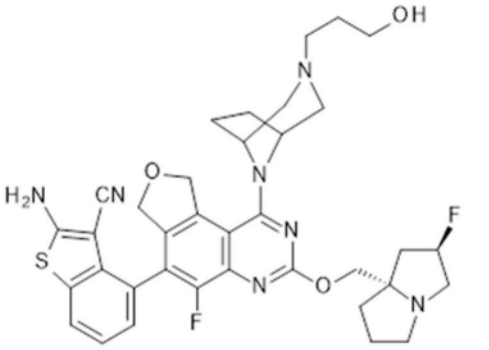
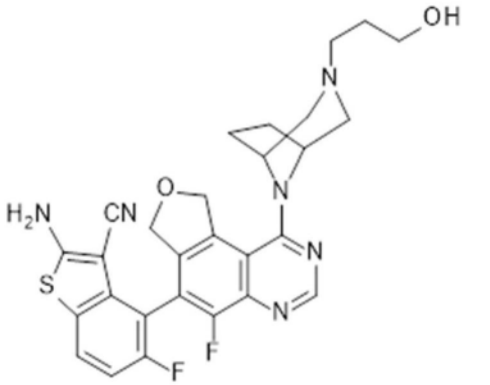
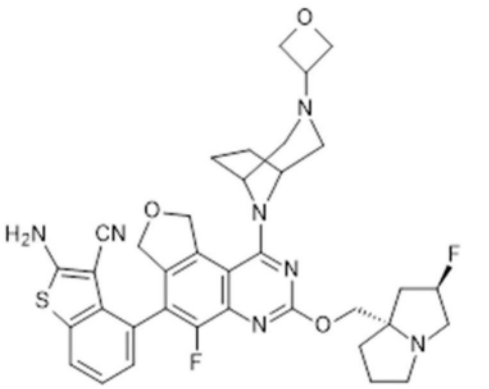
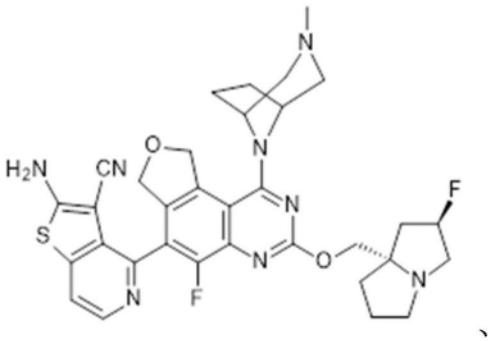
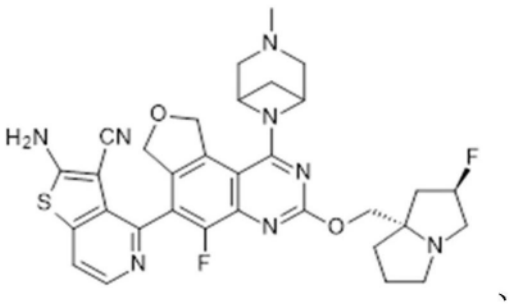









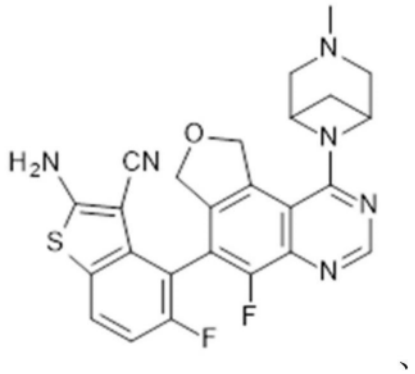
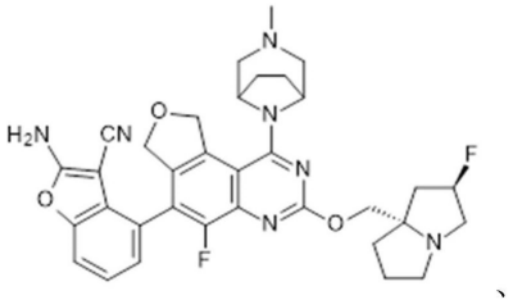
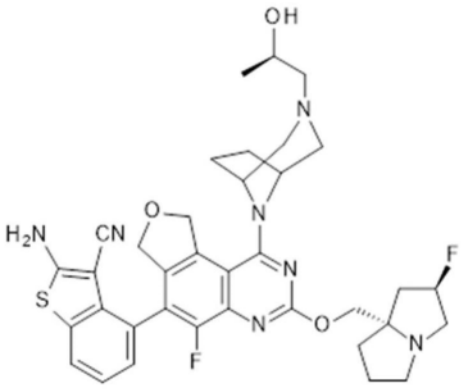
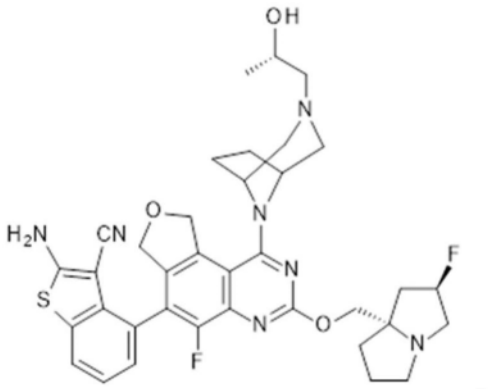
[0204]  、  、  、  、  、  、  、 、和

[0205]  ，或其药学上可接受的盐。

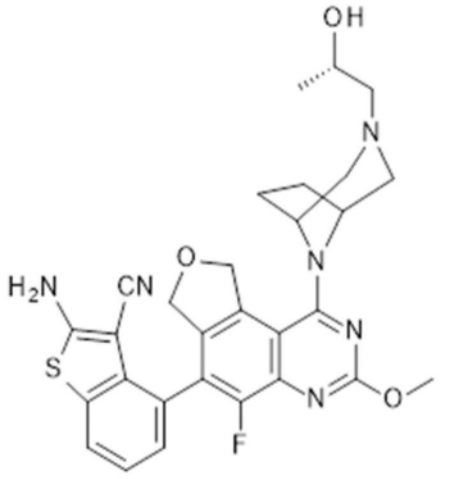
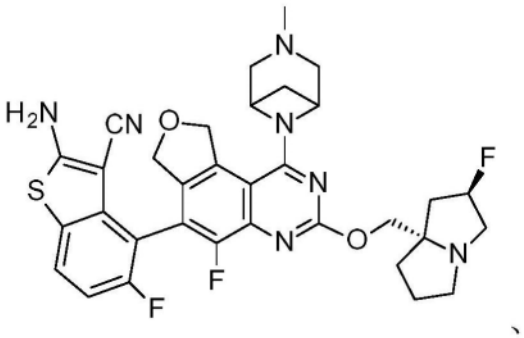
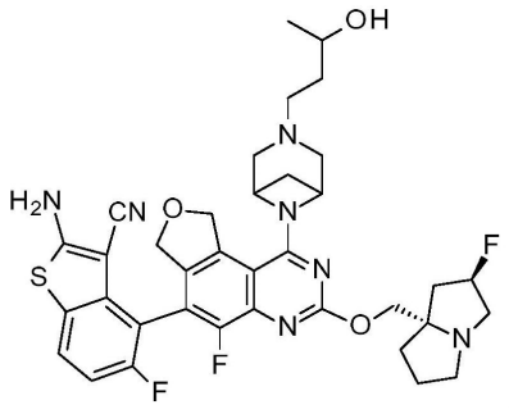
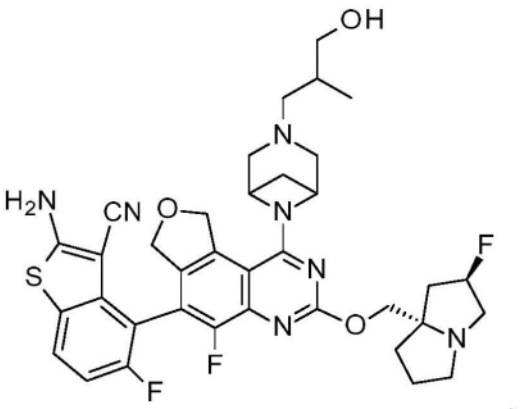
[0206] 另外的式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

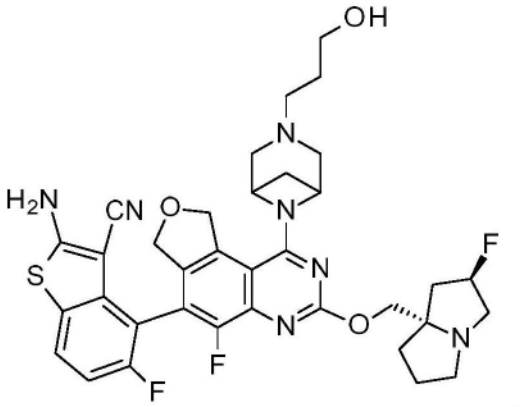
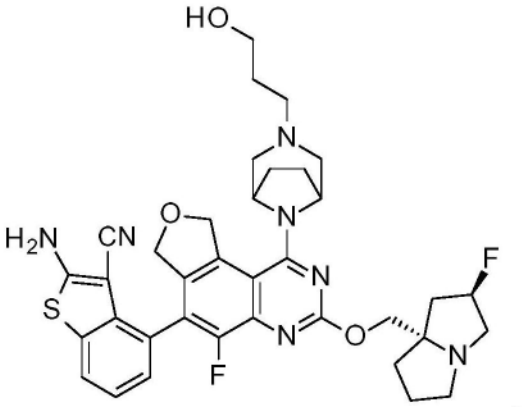
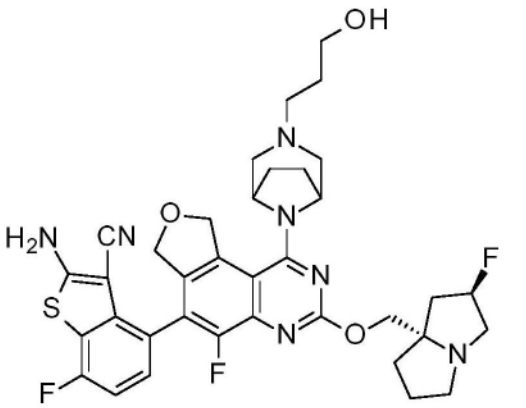
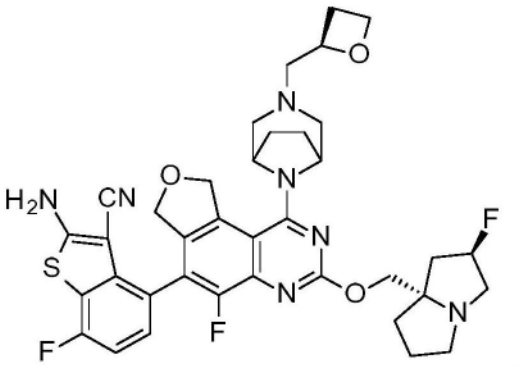
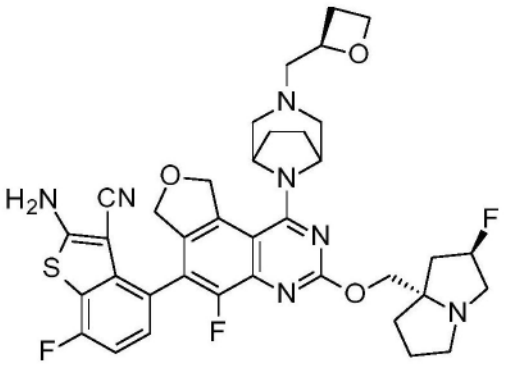
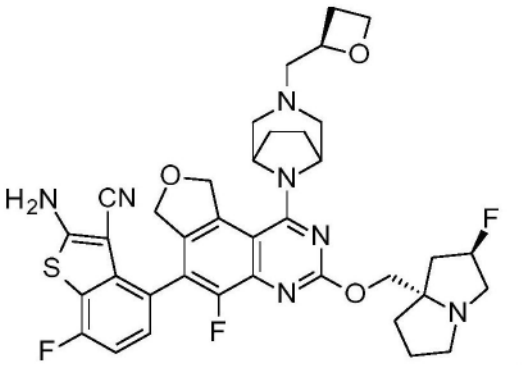
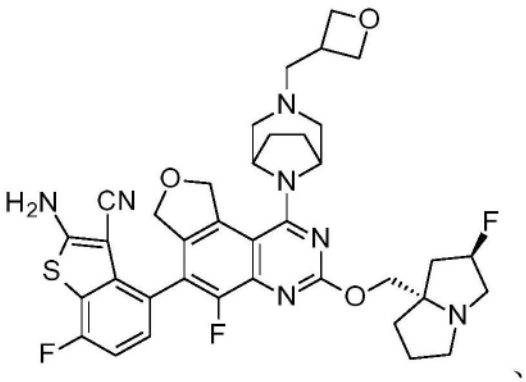
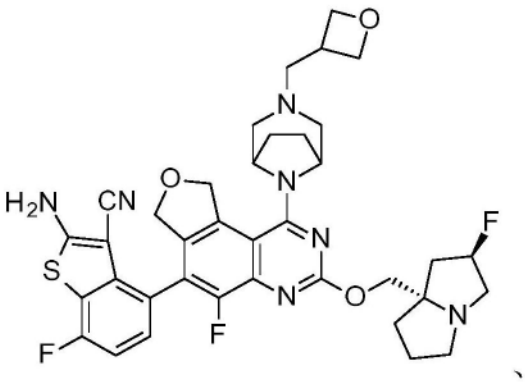
[0207]  、  、

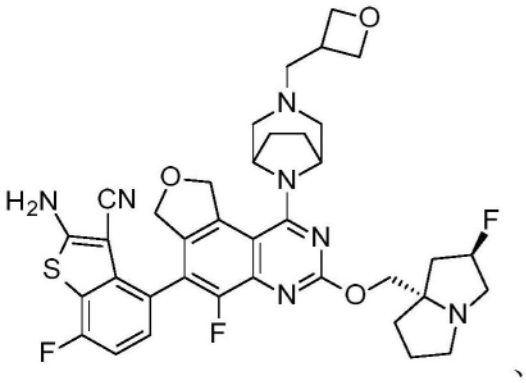
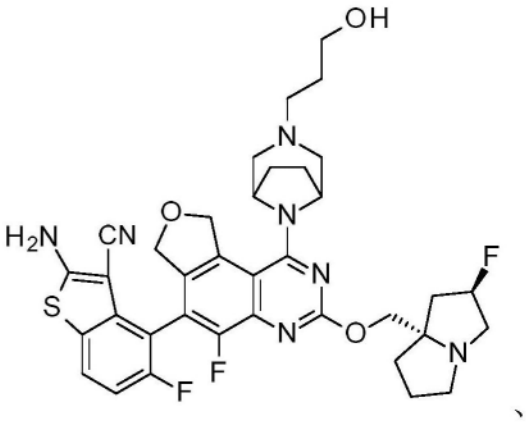
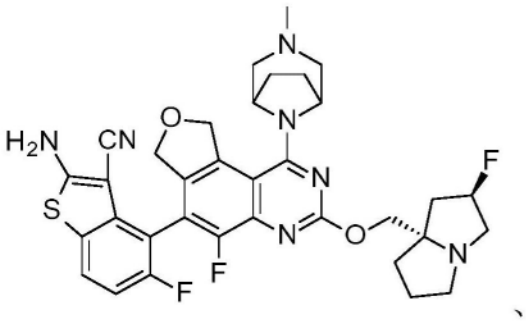
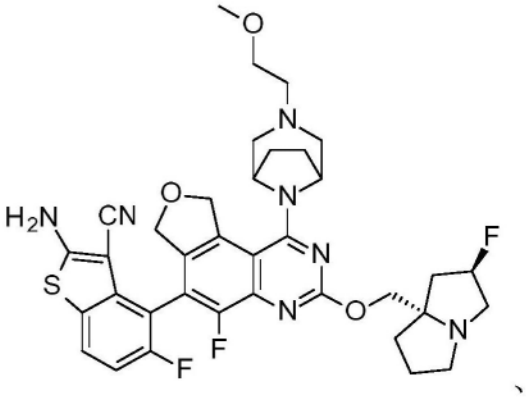
[0208]  、  、  、  、  、  、  、  、


、

、

、

、

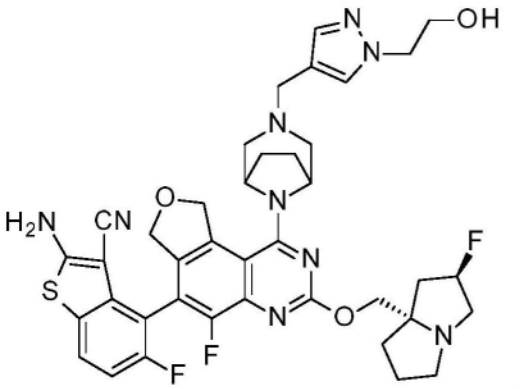
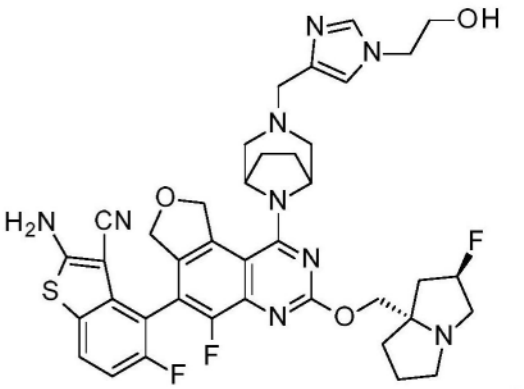
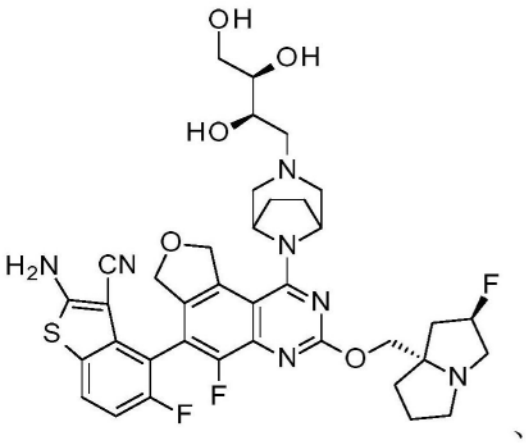
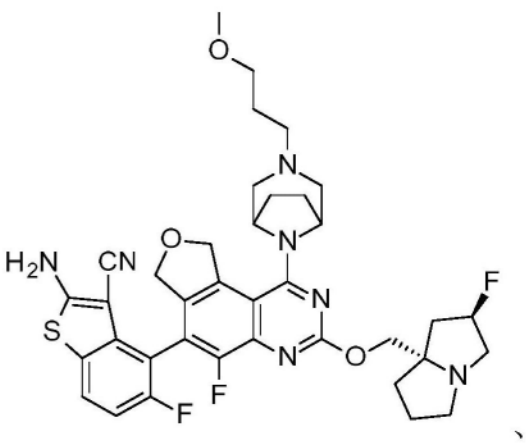
[0209]

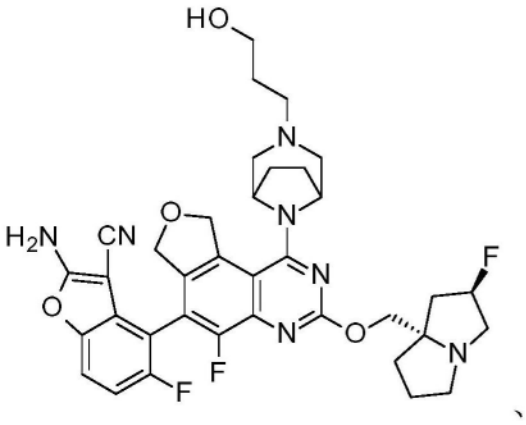
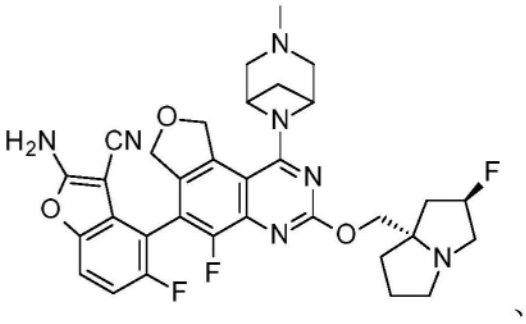
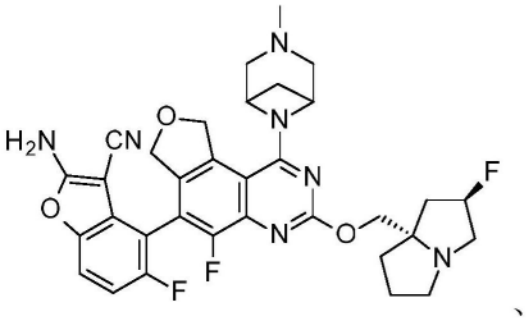
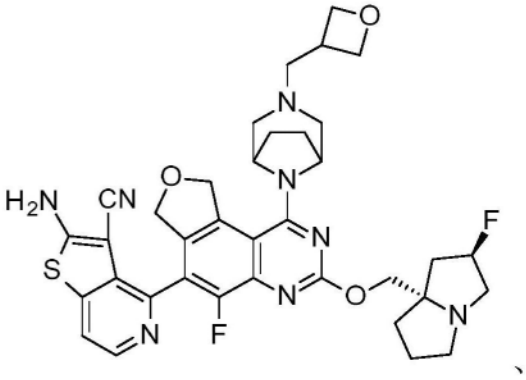

、

、

、

、

[0210]        

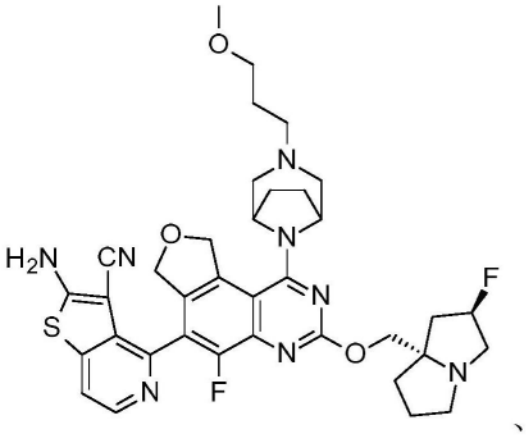
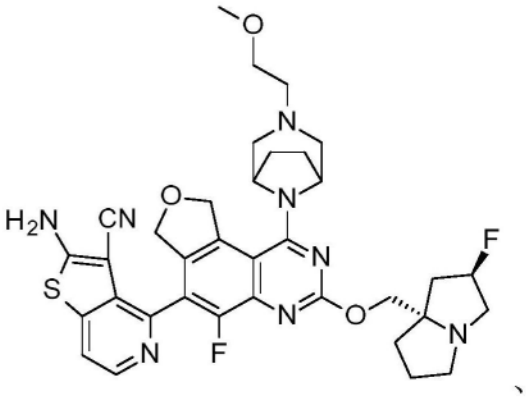
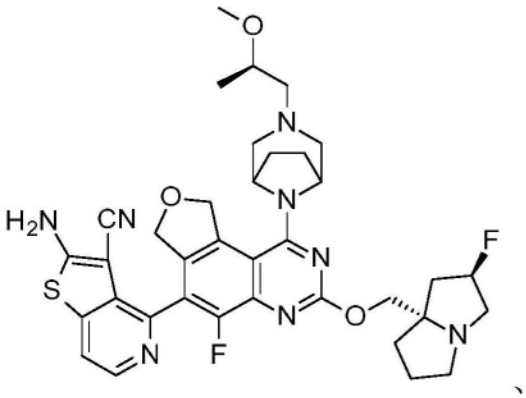
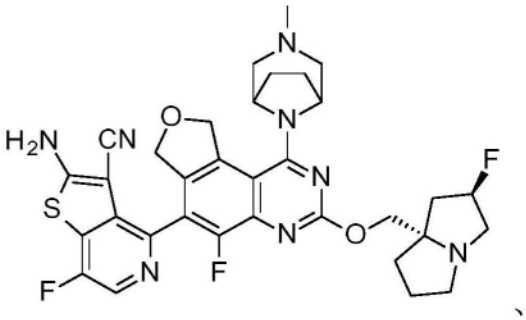

、

、

、

、

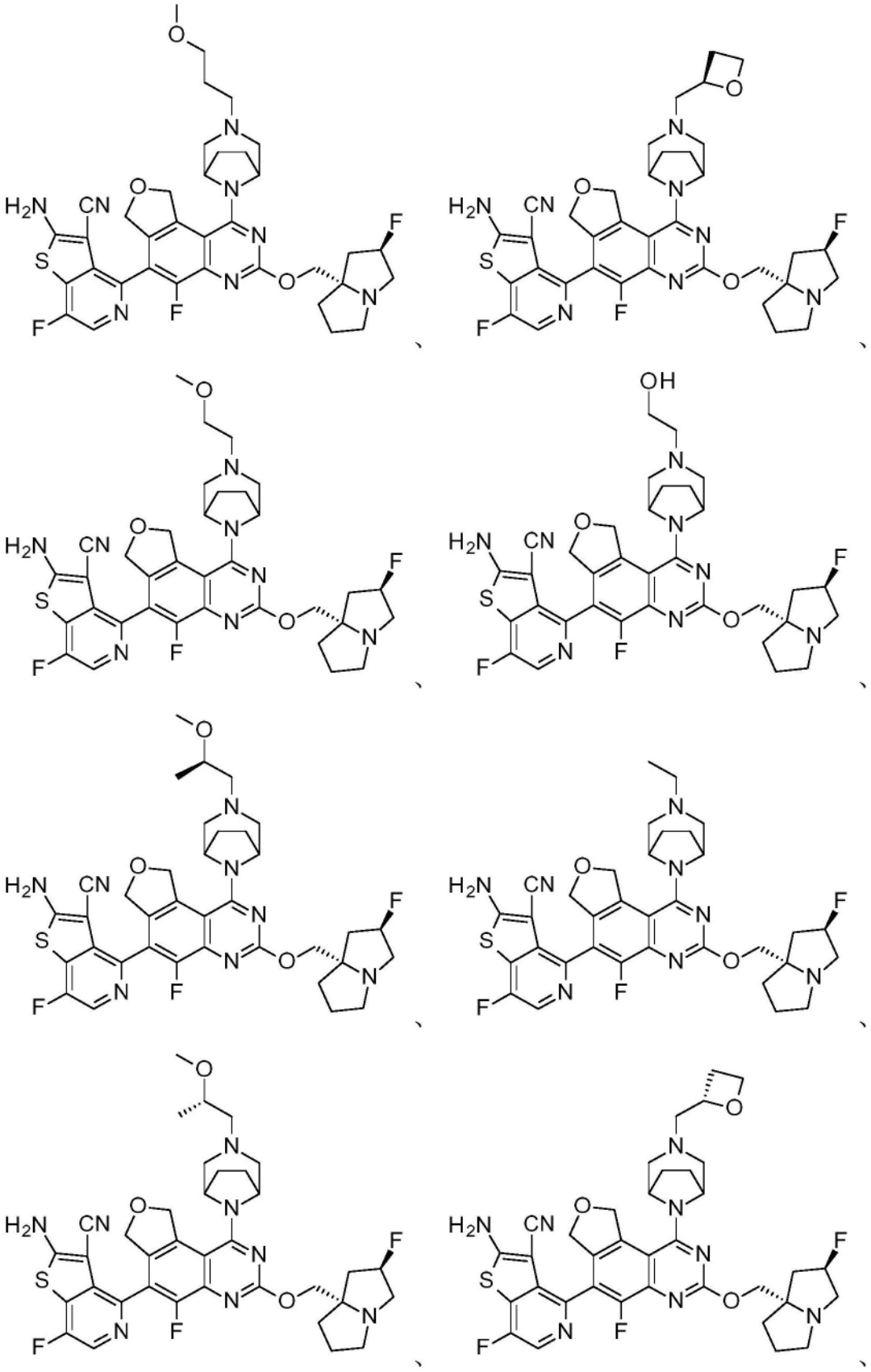
[0211]


、

、

、

、

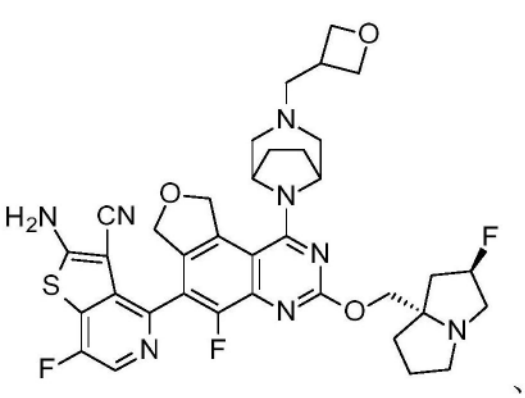
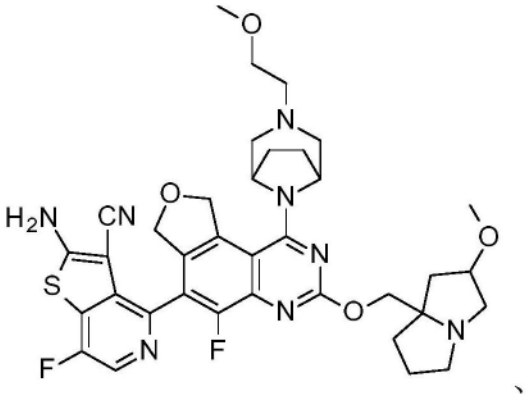
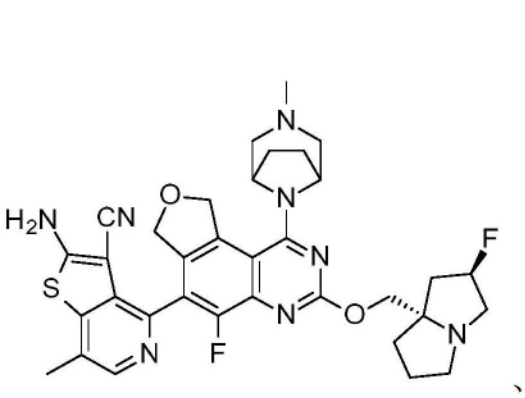
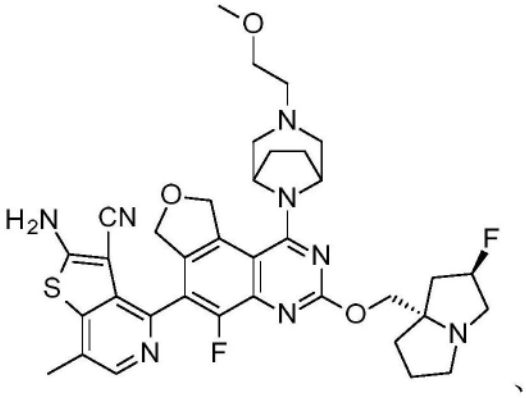
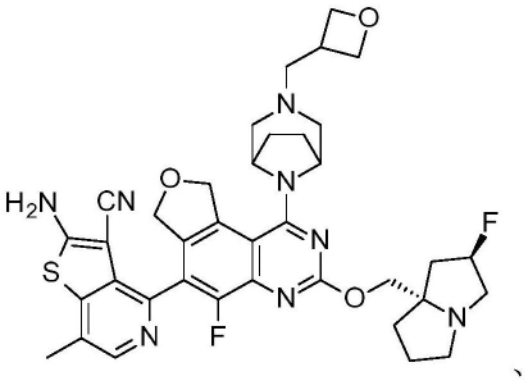
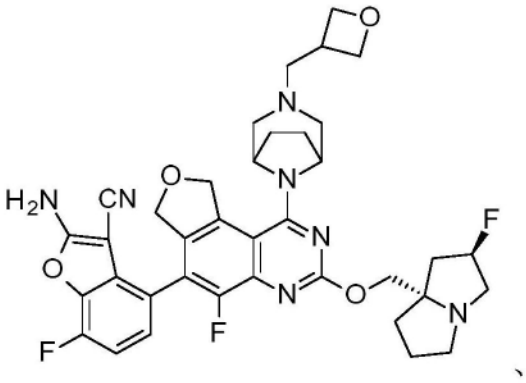
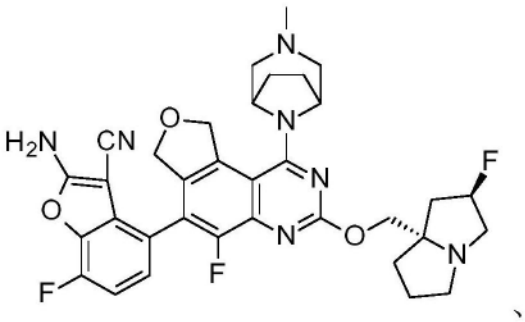
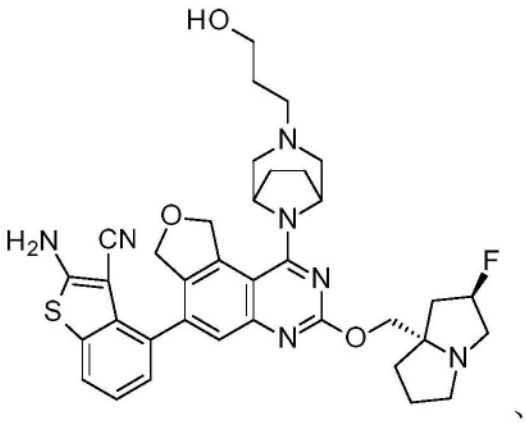

、

、

、

、

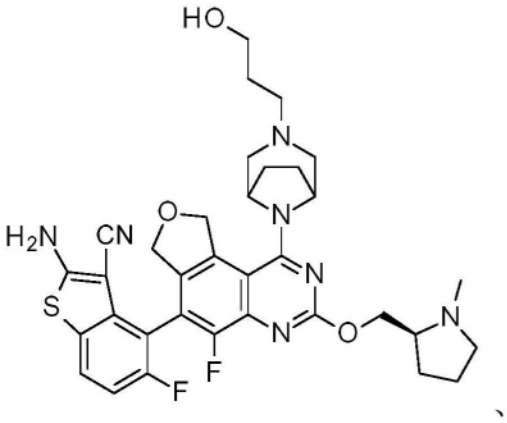
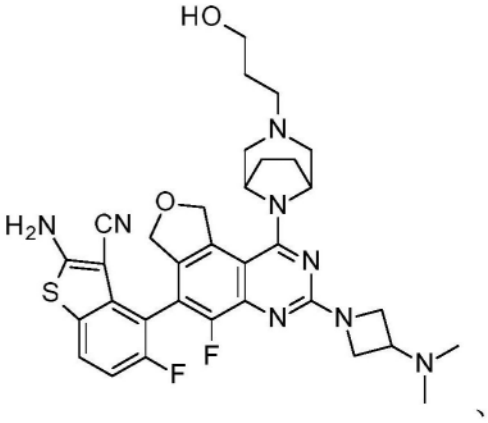
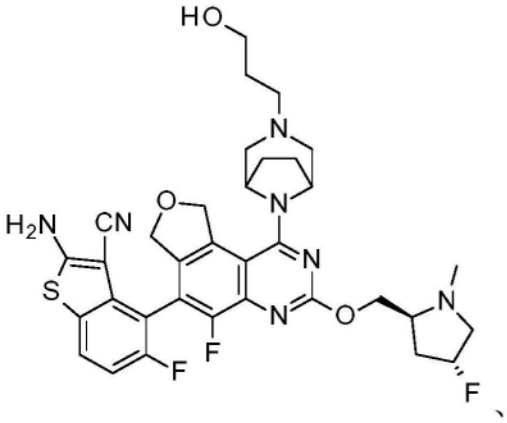
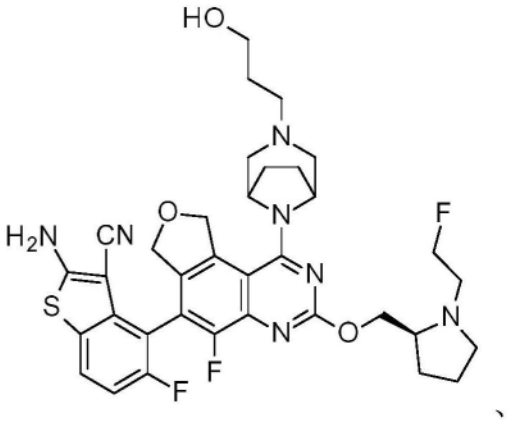
[0212]


、

、

、

、

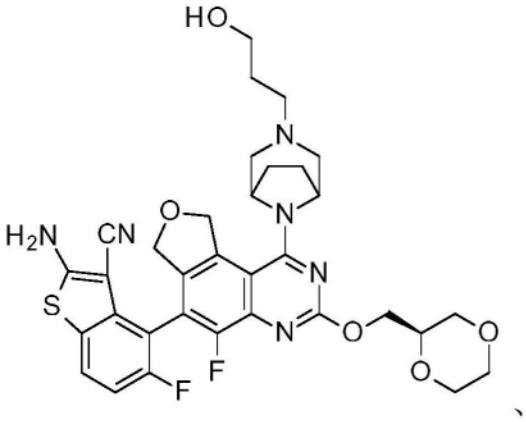
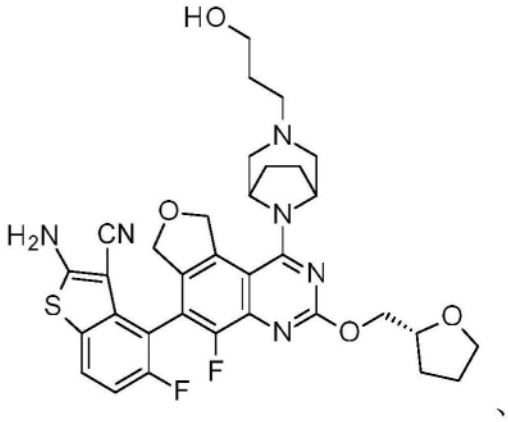
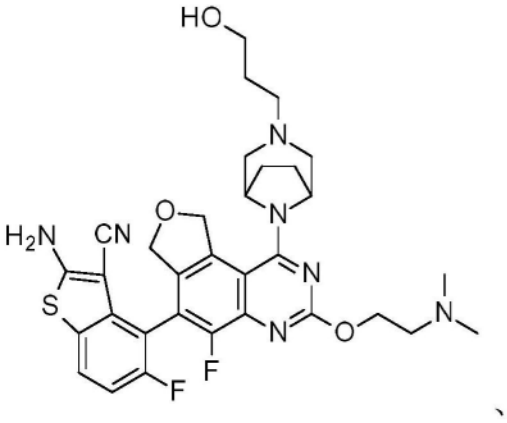
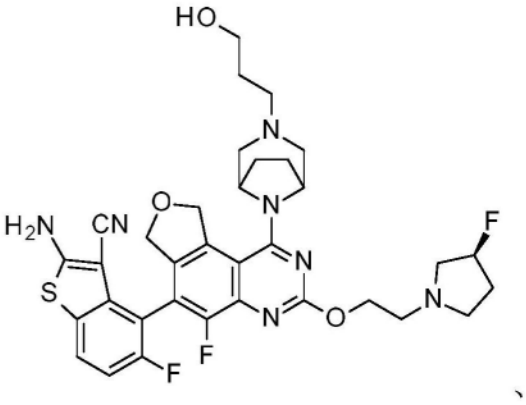
[0213] 

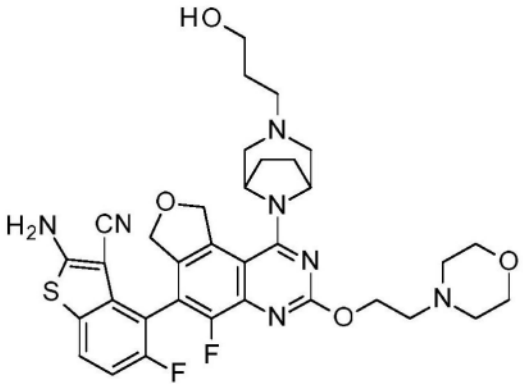
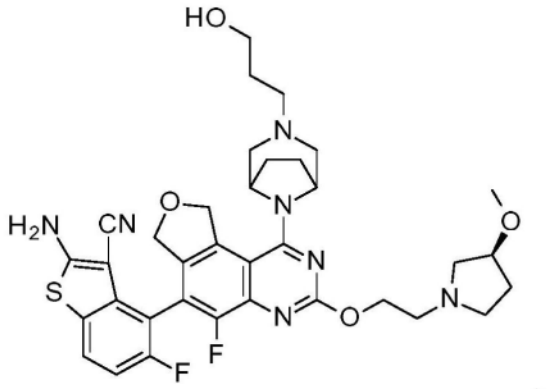
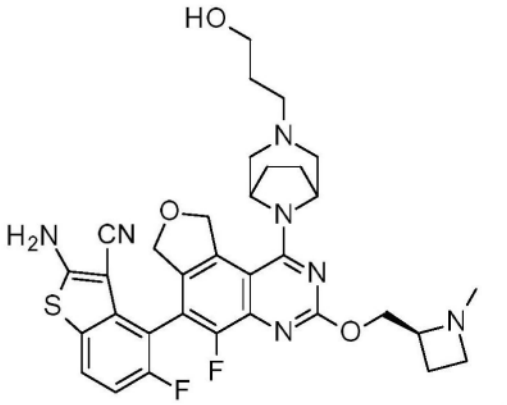
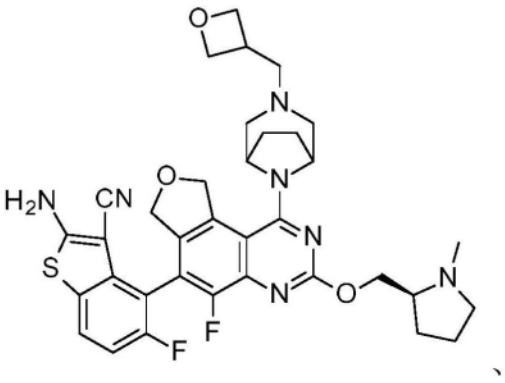
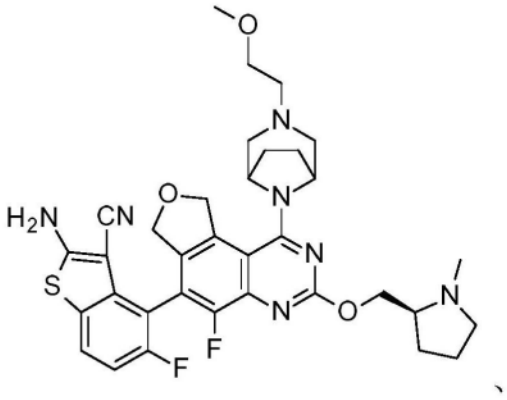
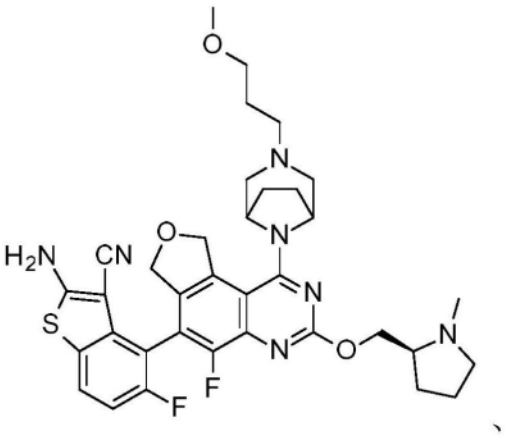
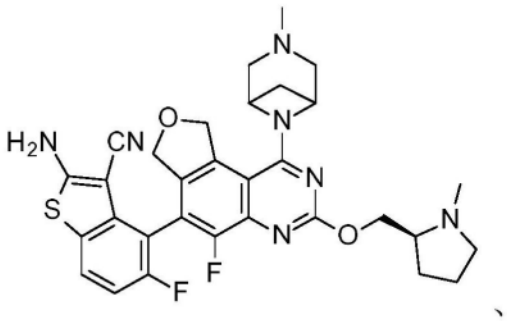
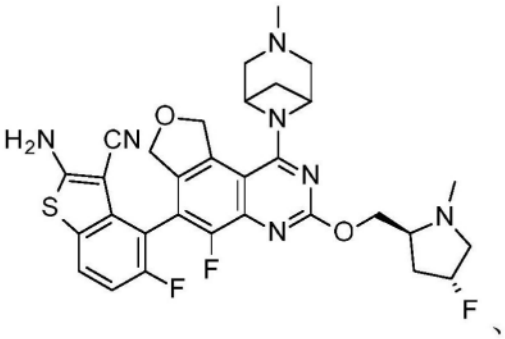
[0214]

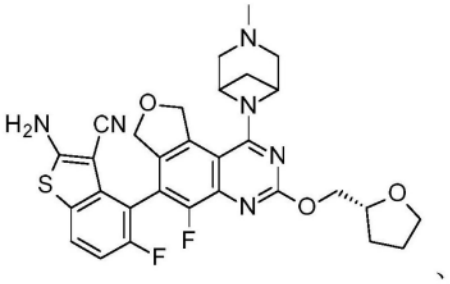
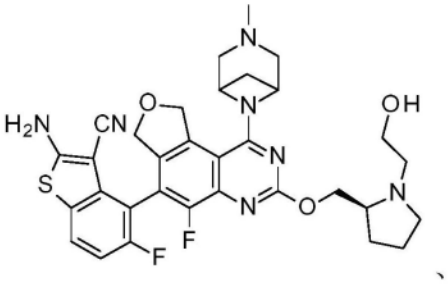
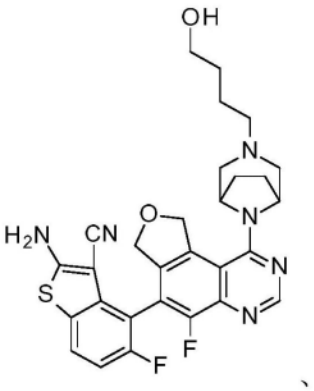
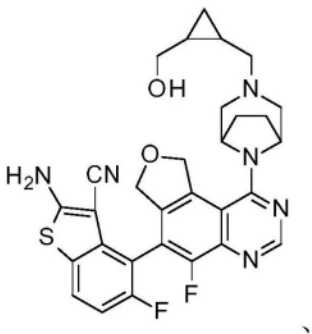
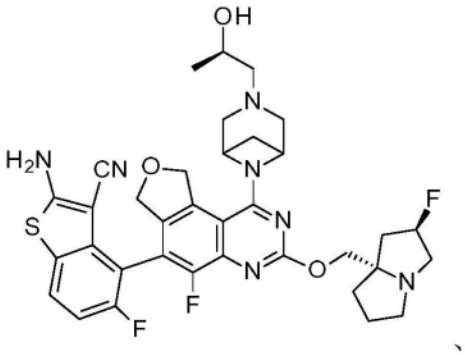

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、


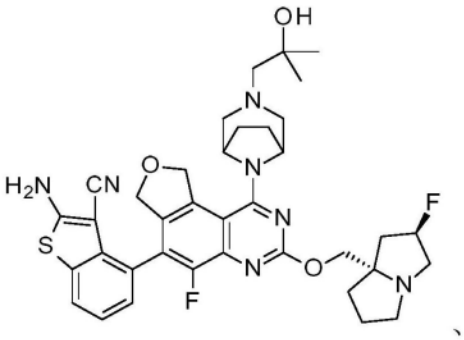
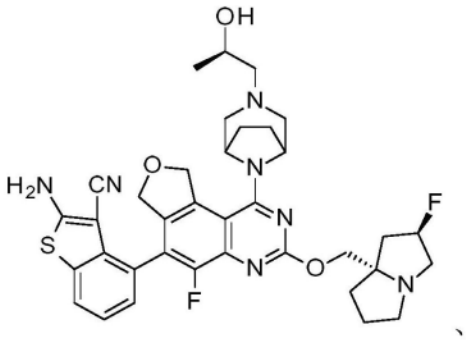
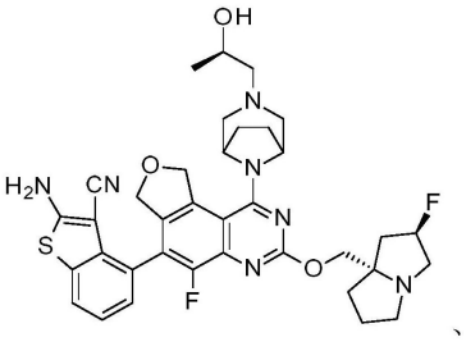
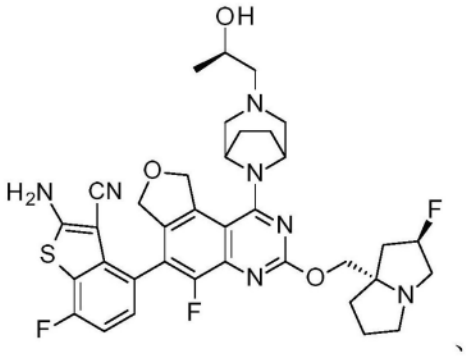
[0215]


、

、

、


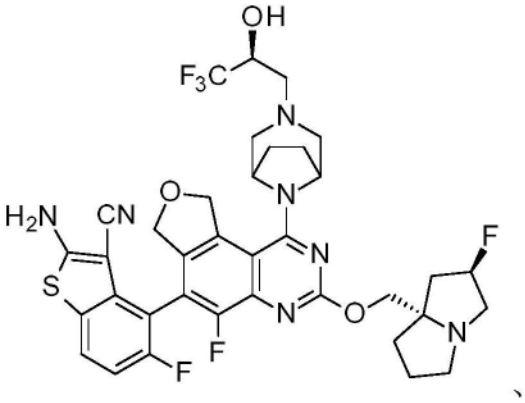
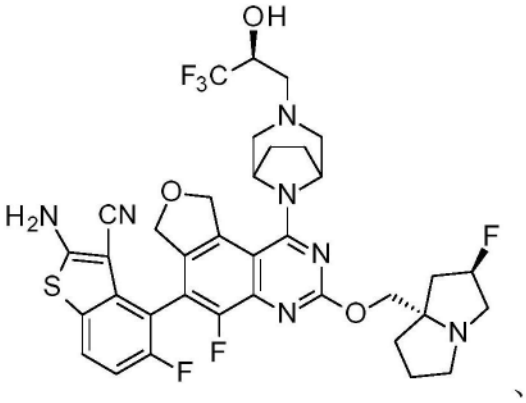
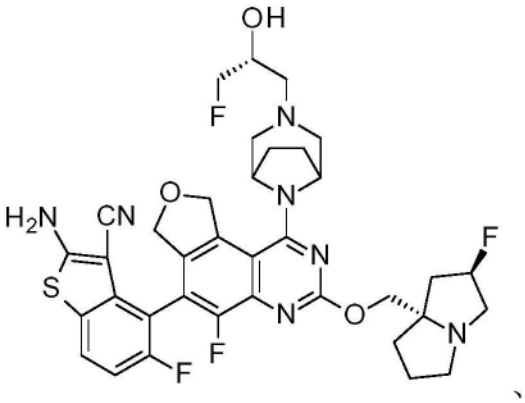
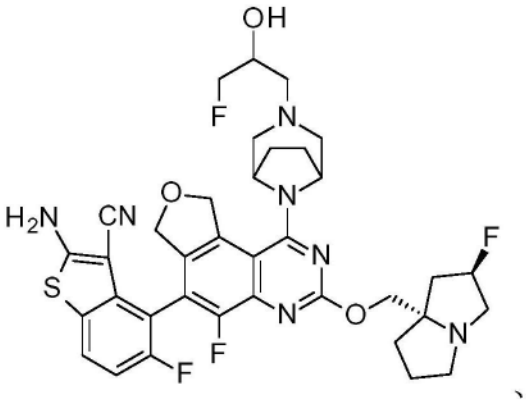
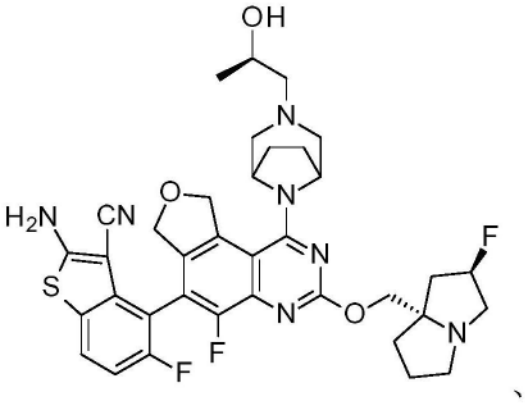
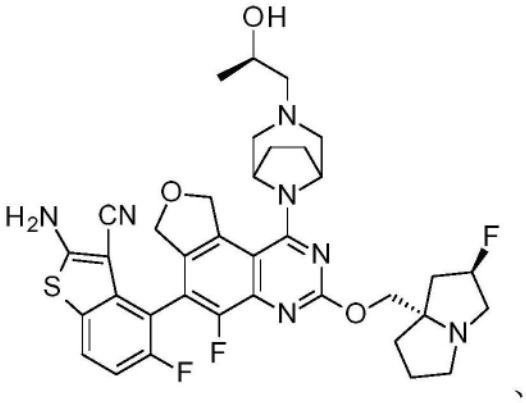
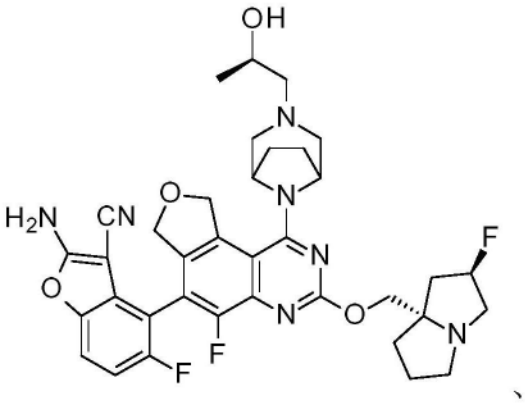
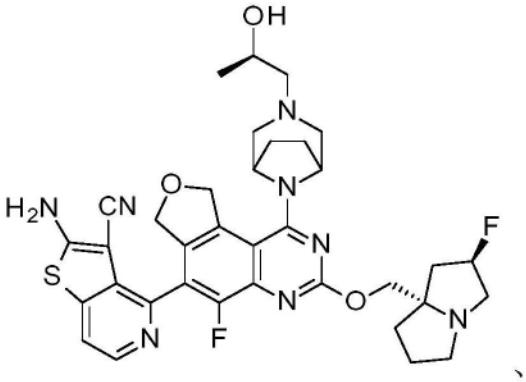
[0216]  、  、  、  、  、  、  、  、

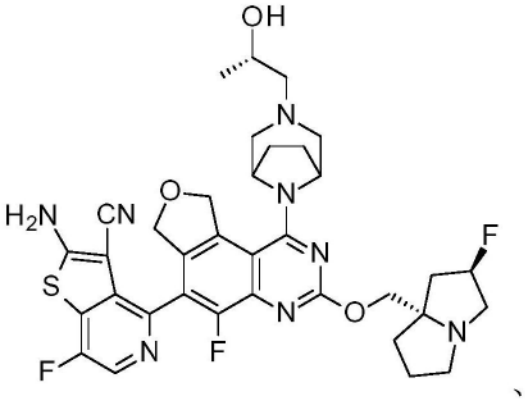
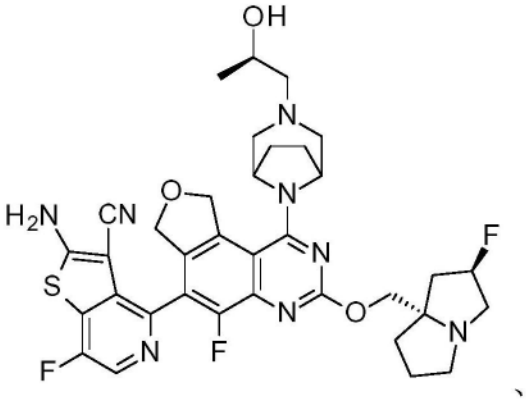
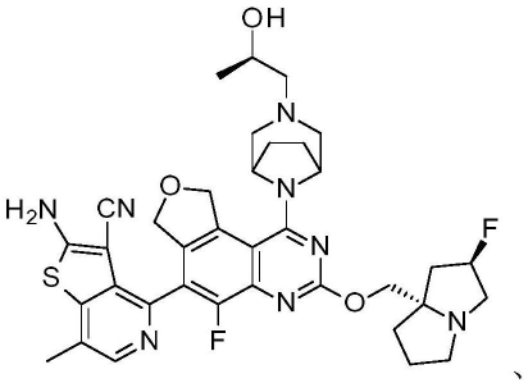
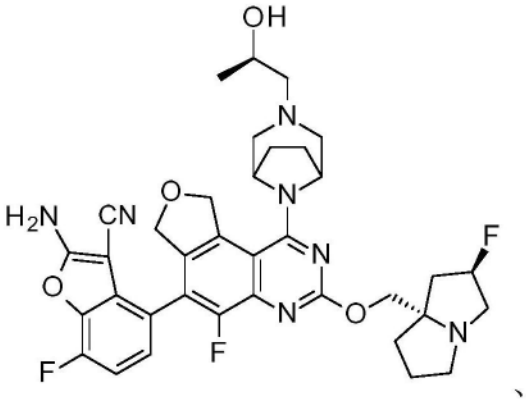






[0217]

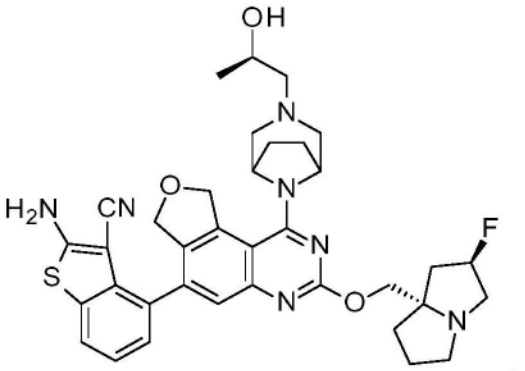
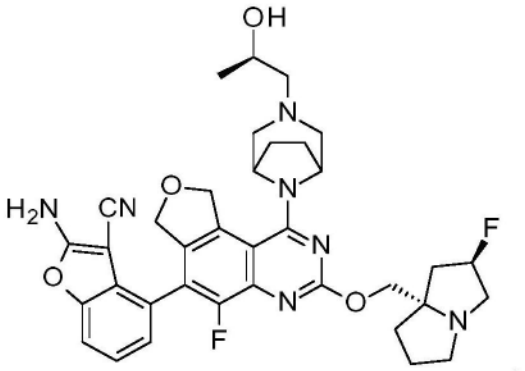
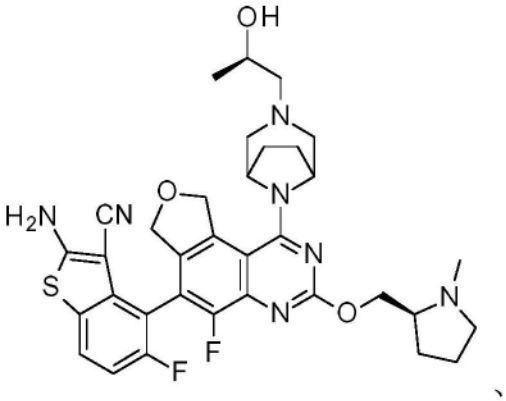
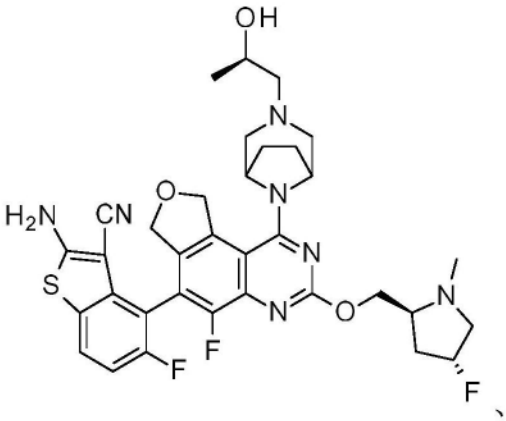





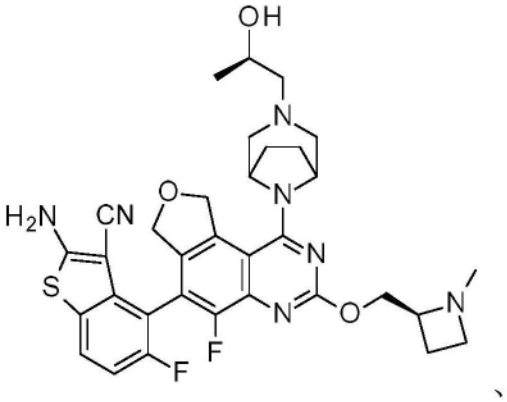
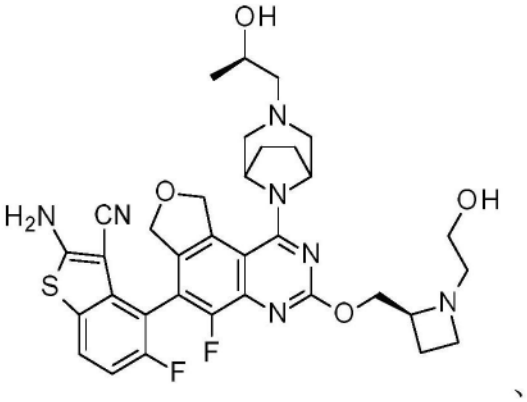
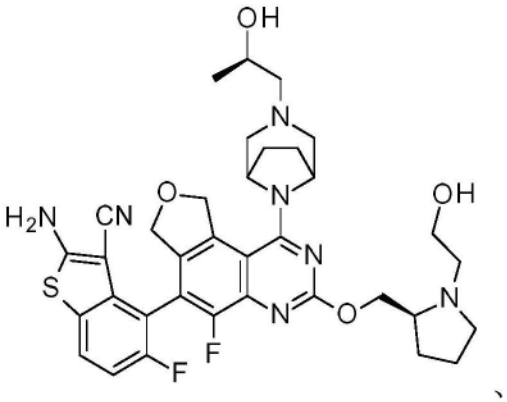
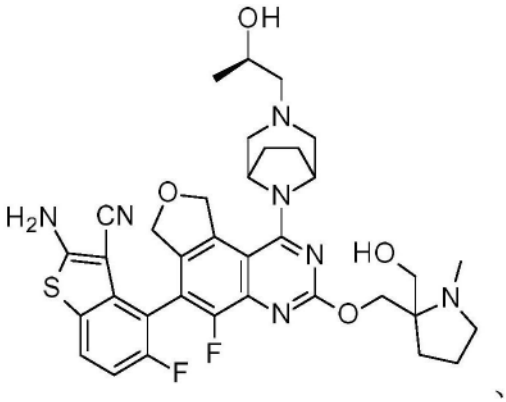
[0218]


、

、

、

、

、

、

、

、

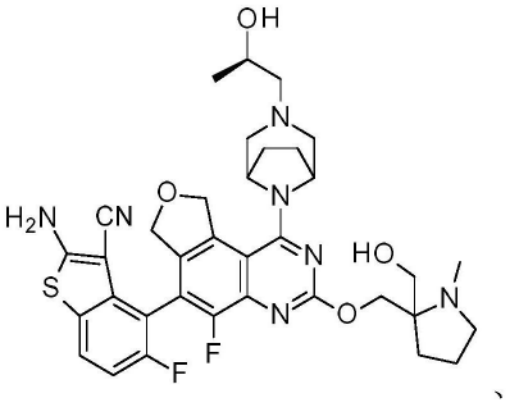
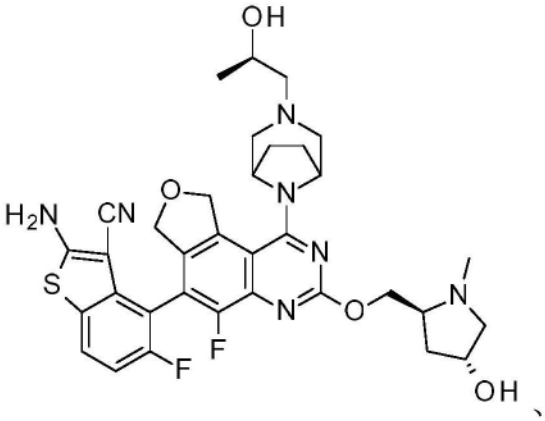
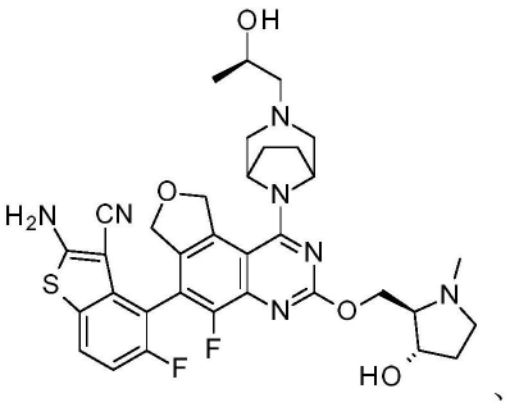
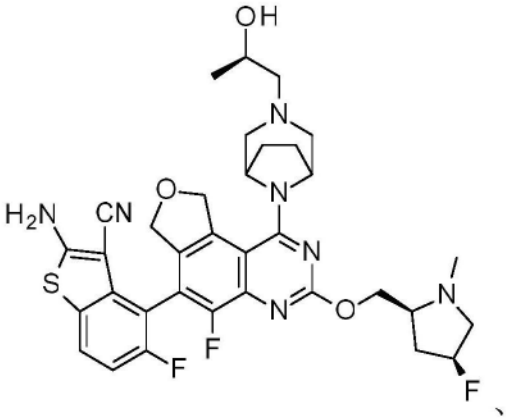

、

、

、

、

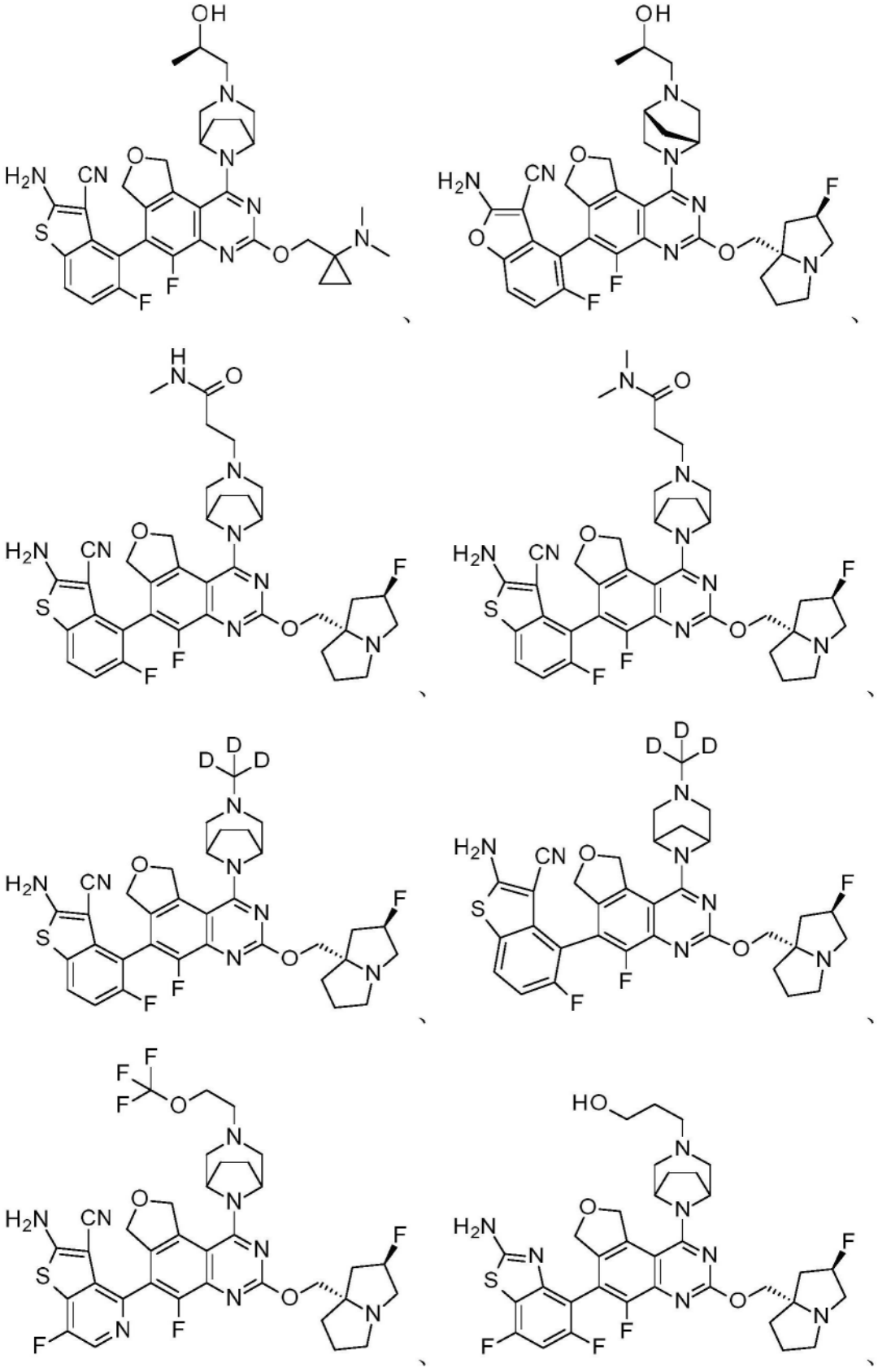
[0219]

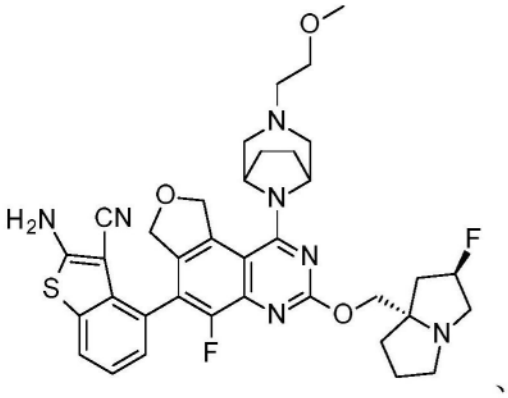
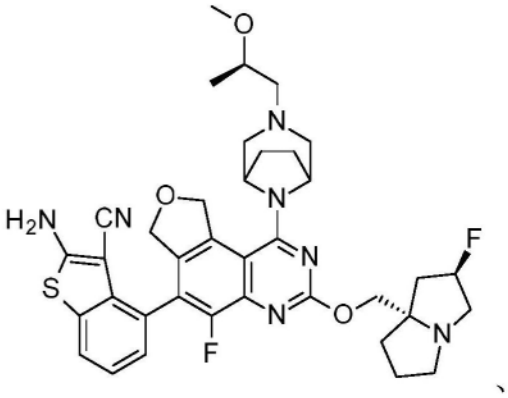
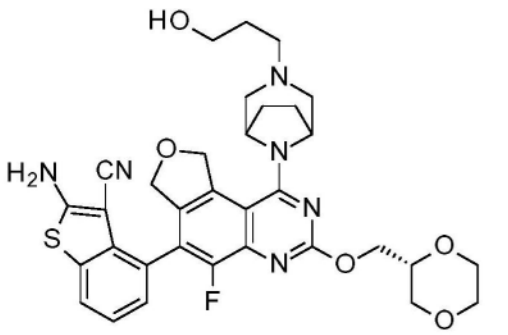
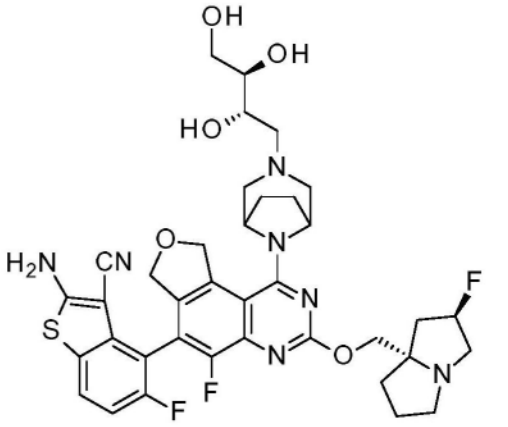
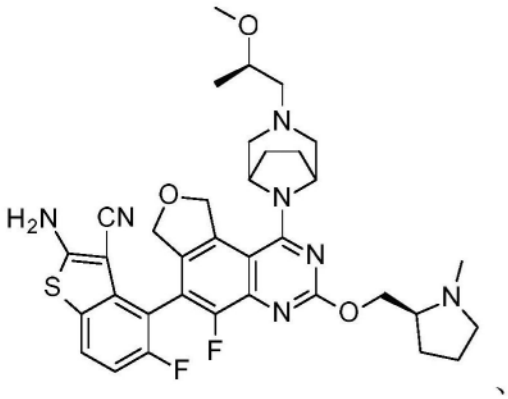
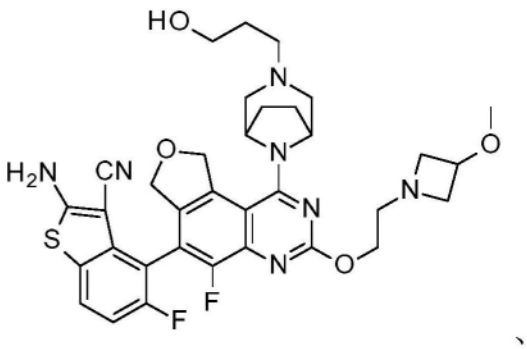
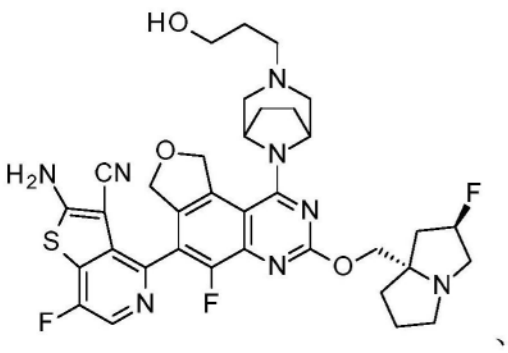
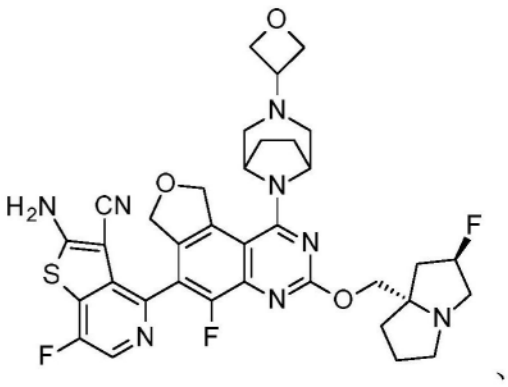

、

、

、

、


、

、

、

、

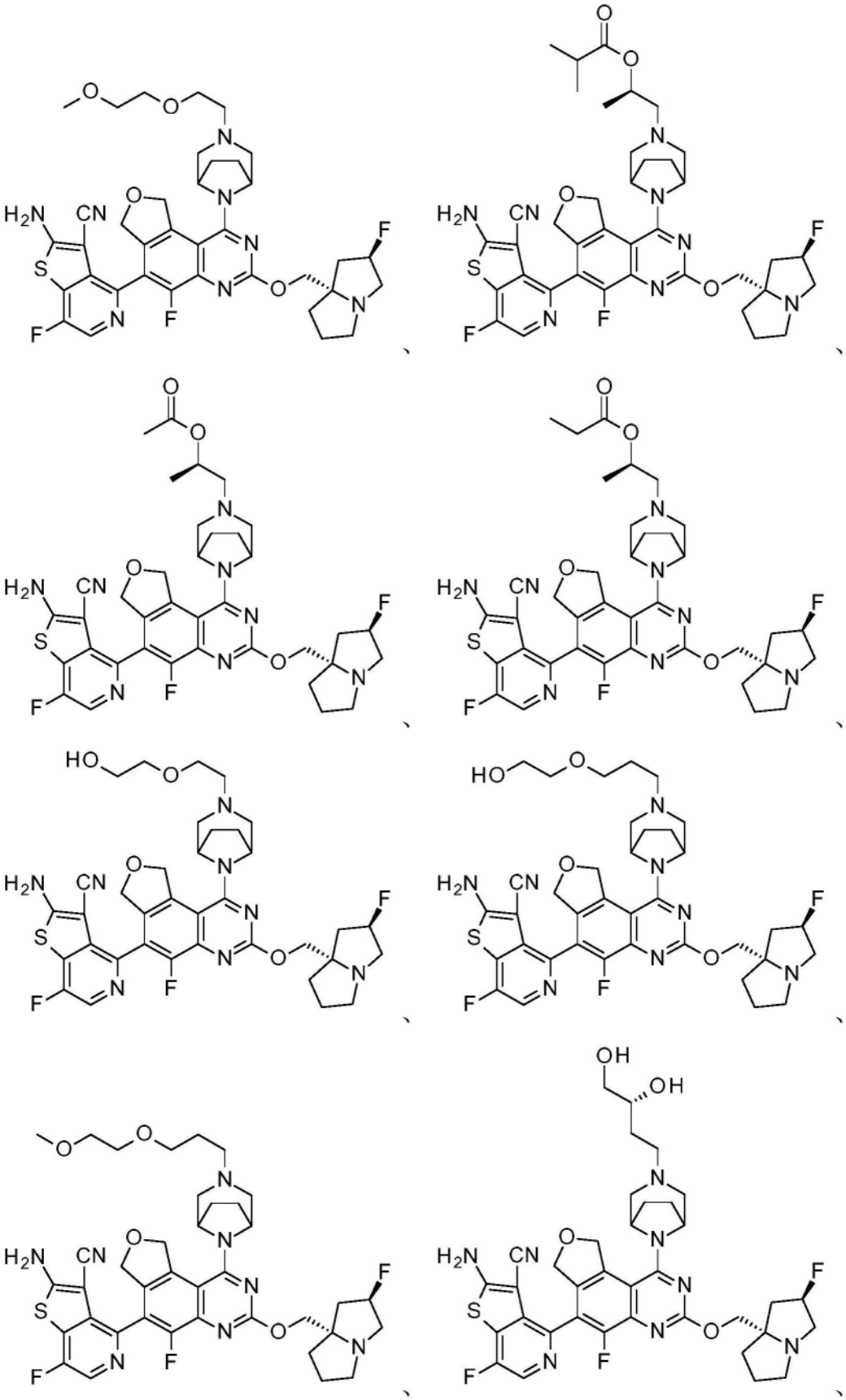
[0220]

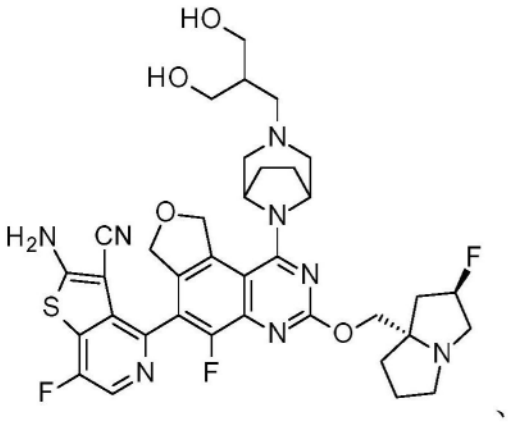
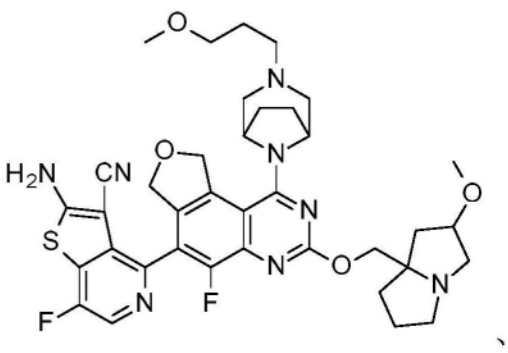
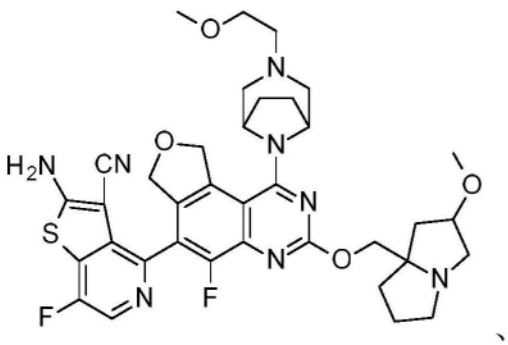
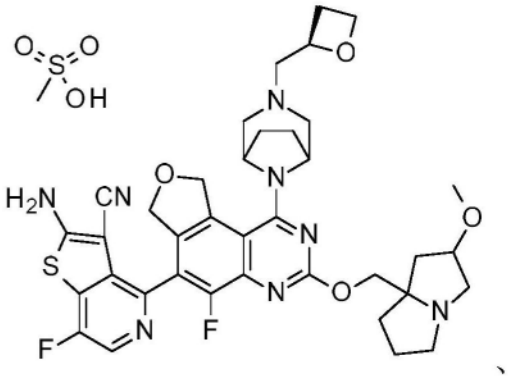
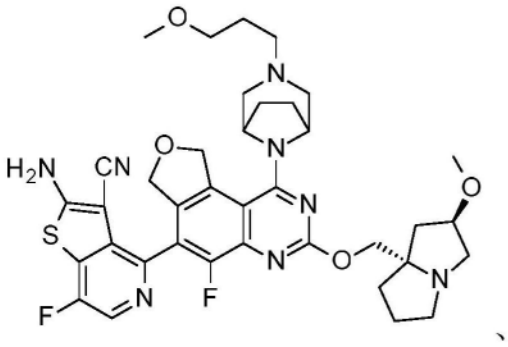
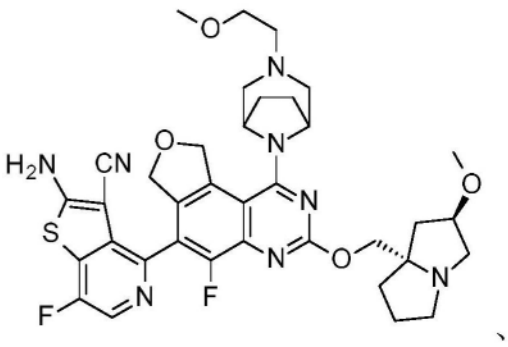
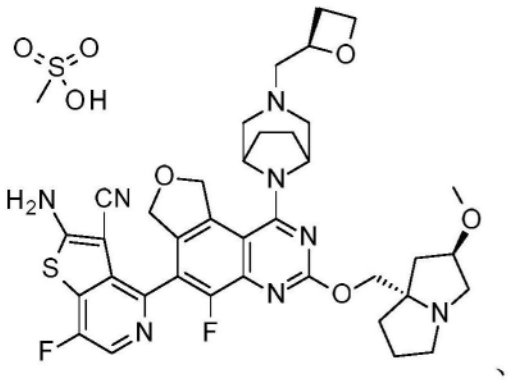
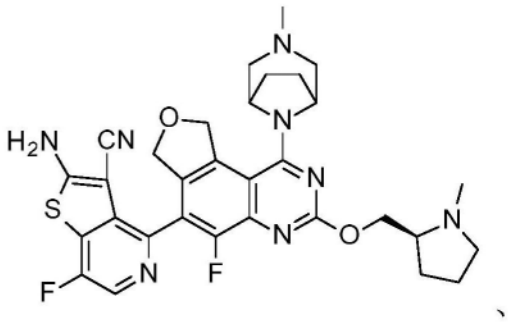

、

、

、

、

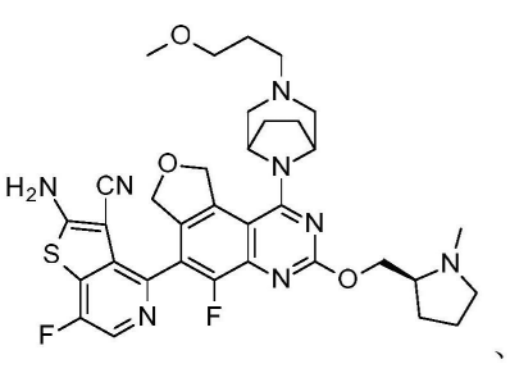
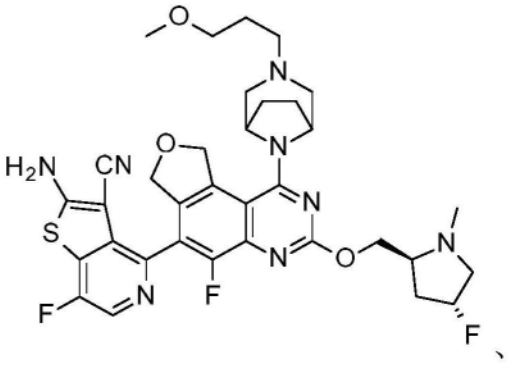
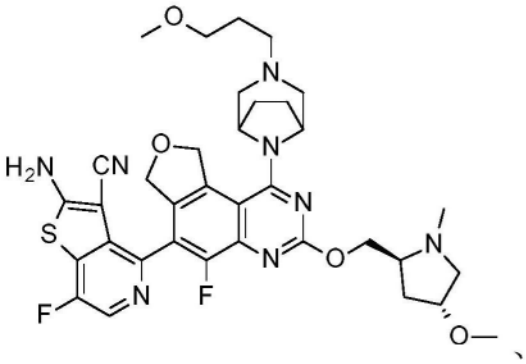
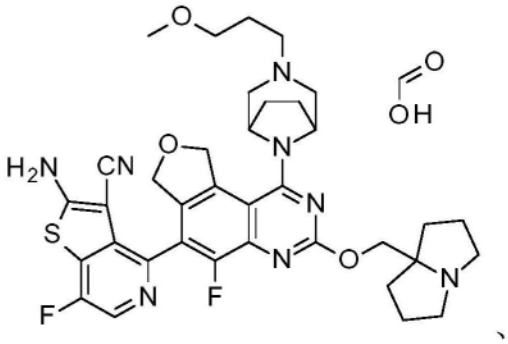
[0221] 

[0222]        

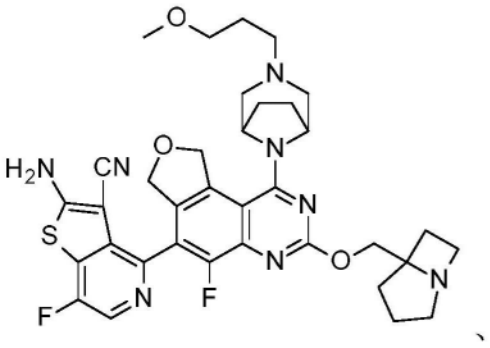
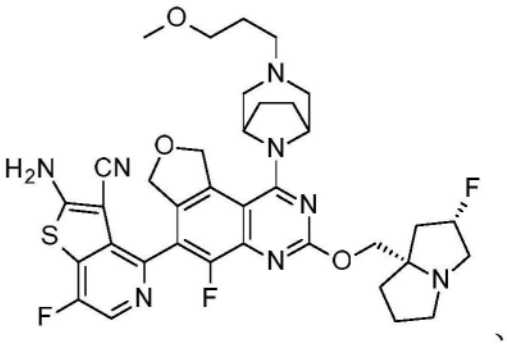
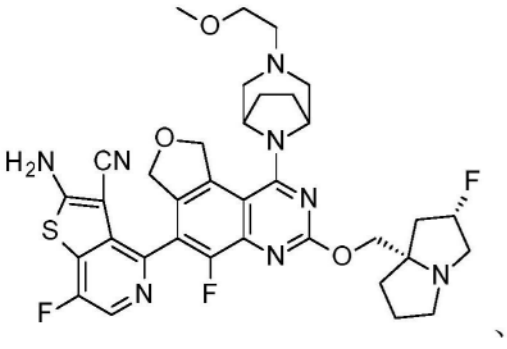
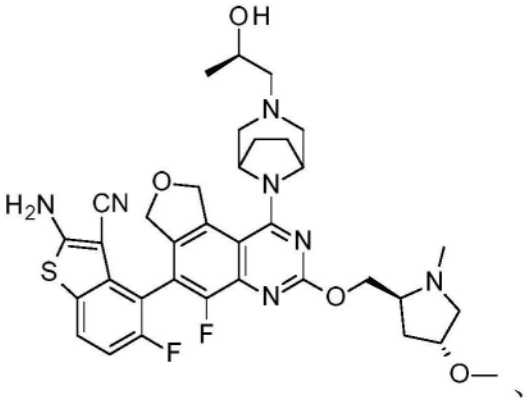
[0223]



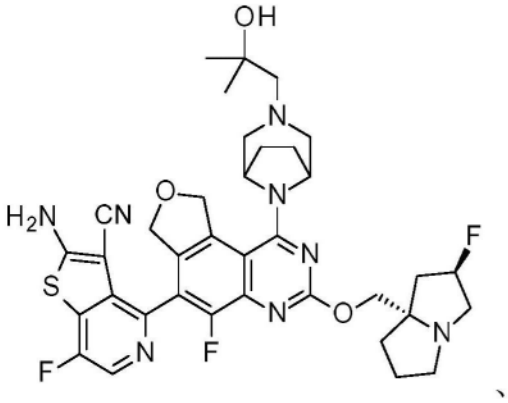
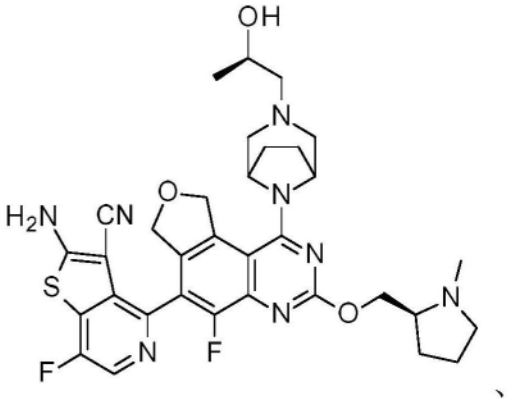
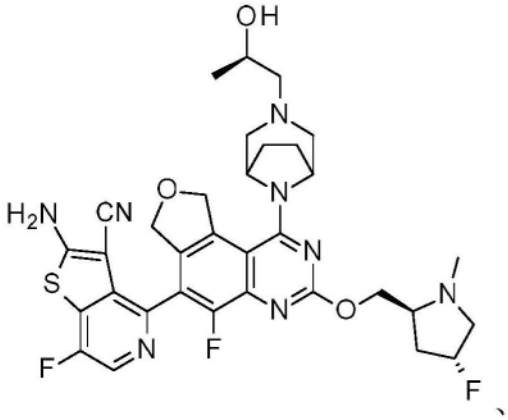
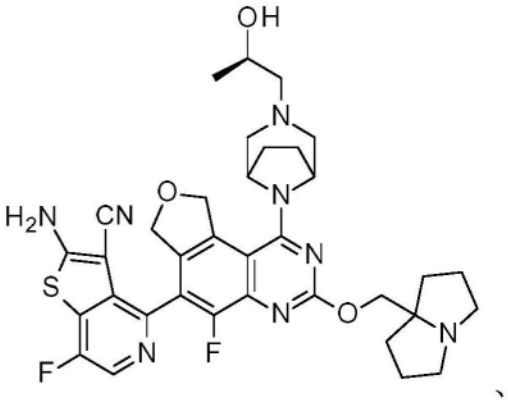
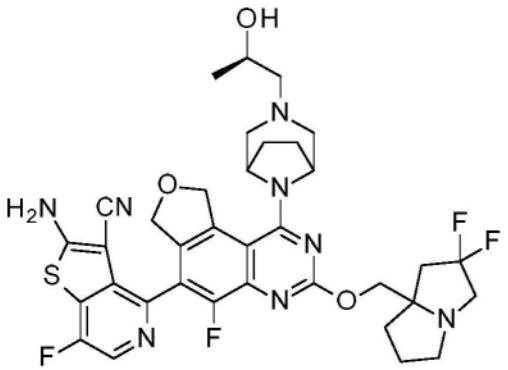
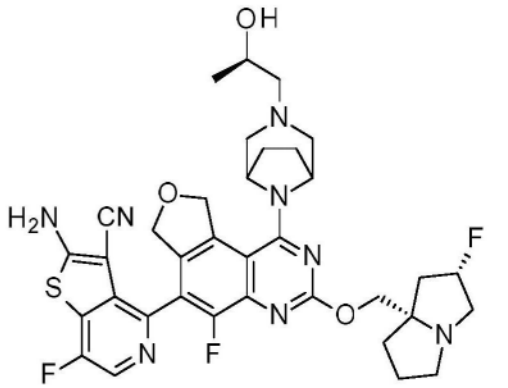
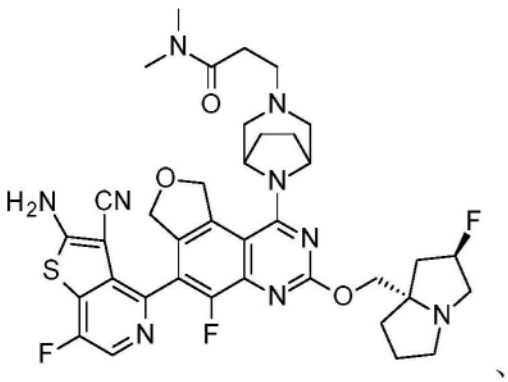
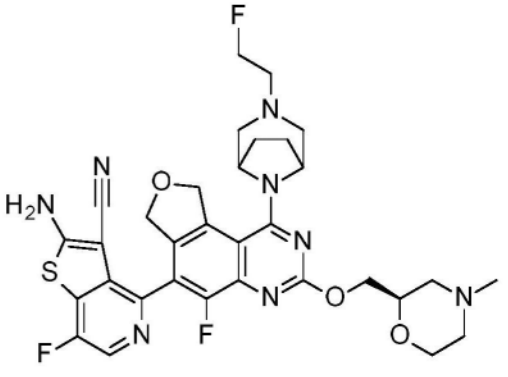
[0224]        

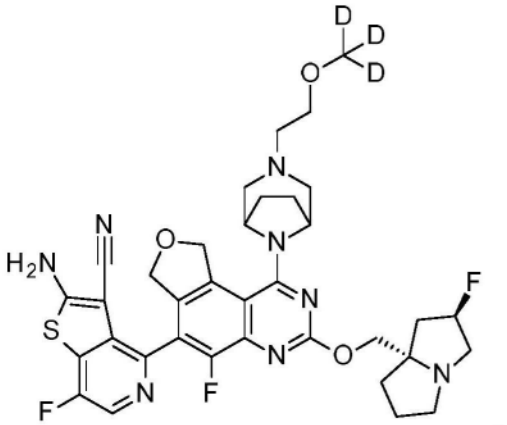
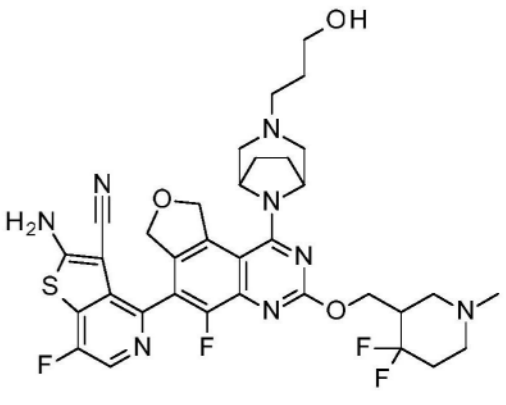
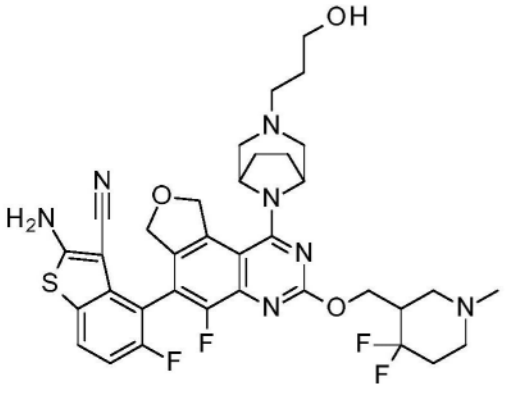
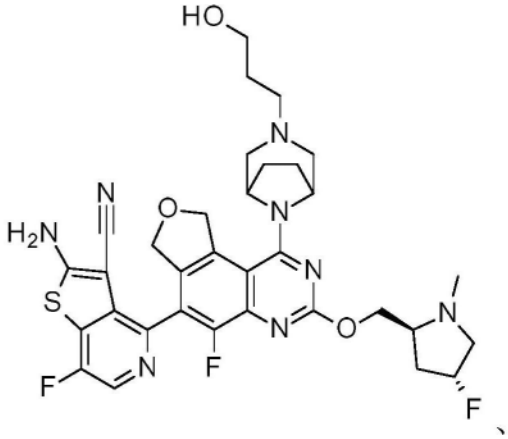
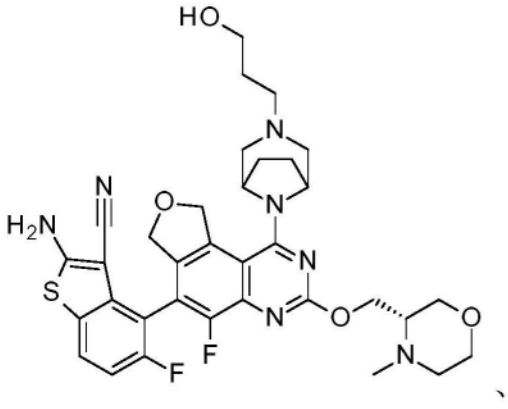
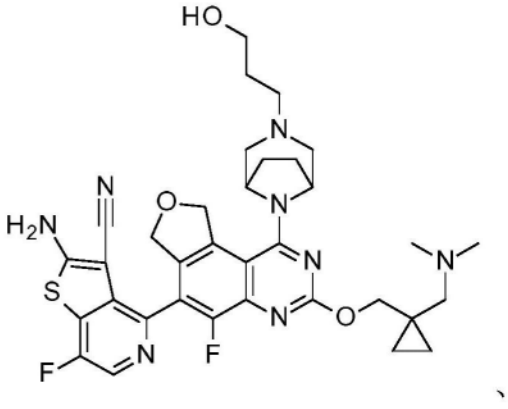
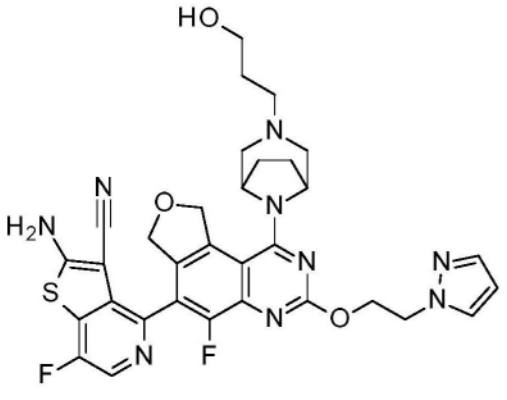
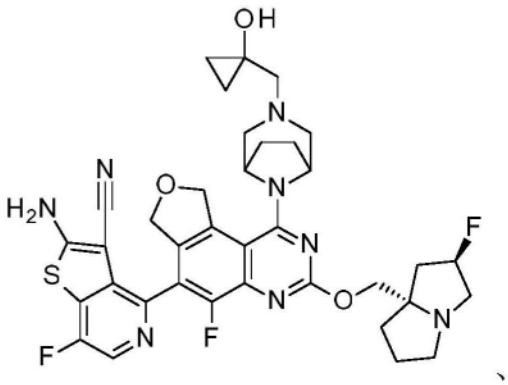

、

、

、

、

[0225]

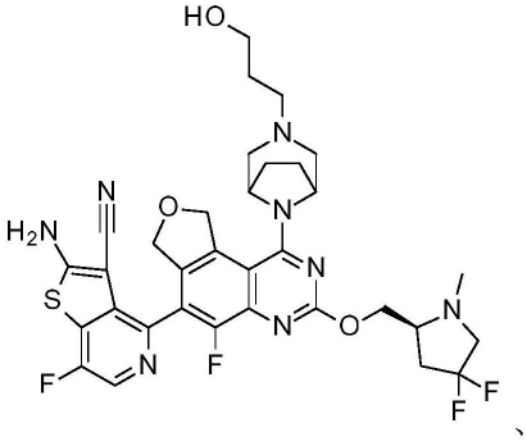
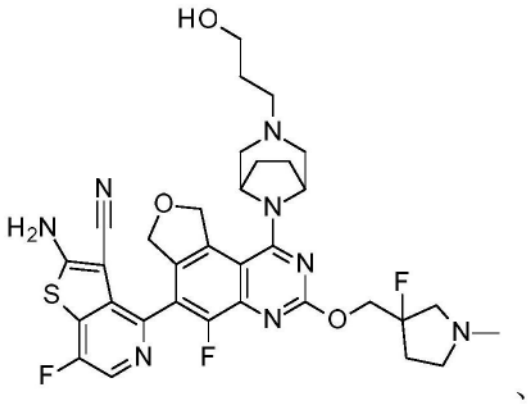
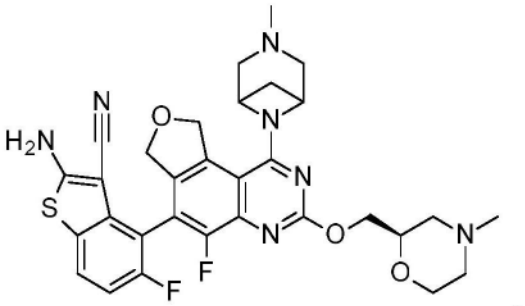
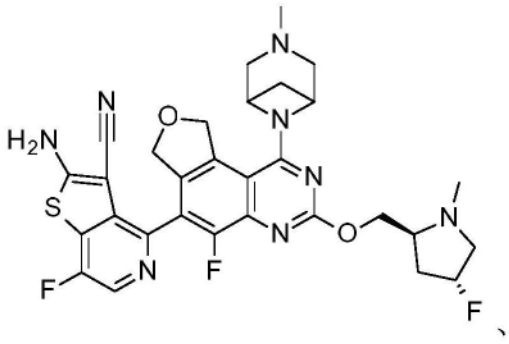
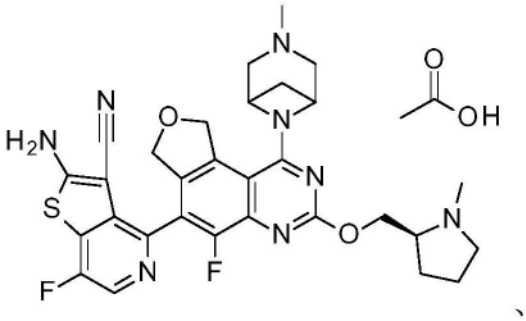
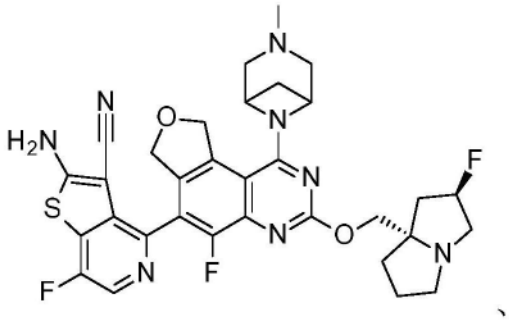
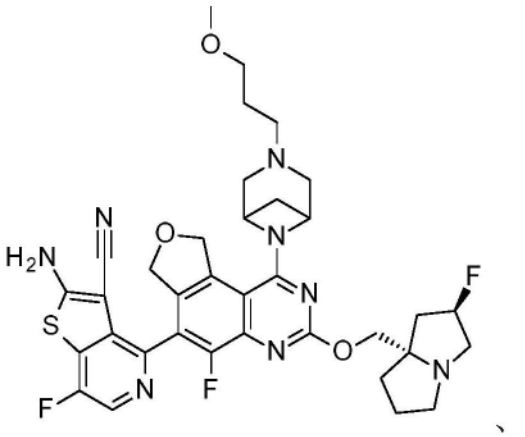
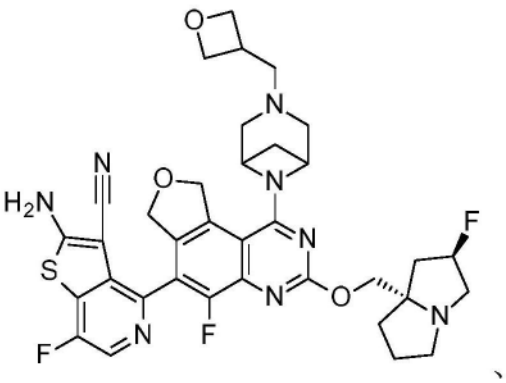

、

、

、

、

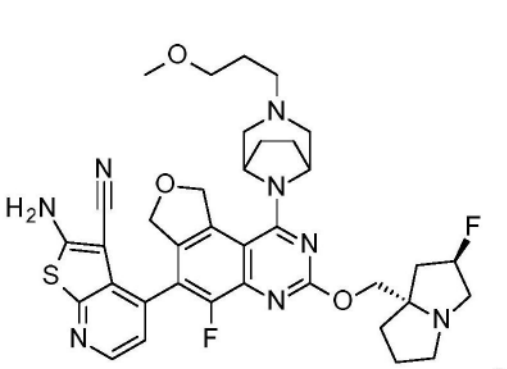
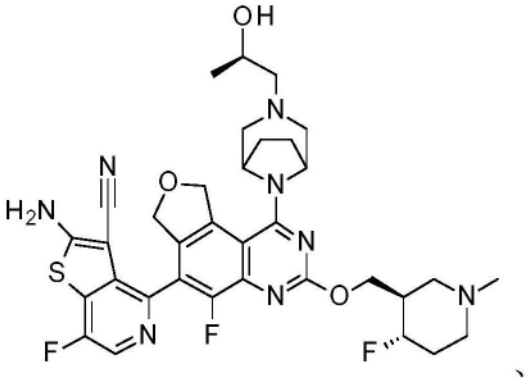
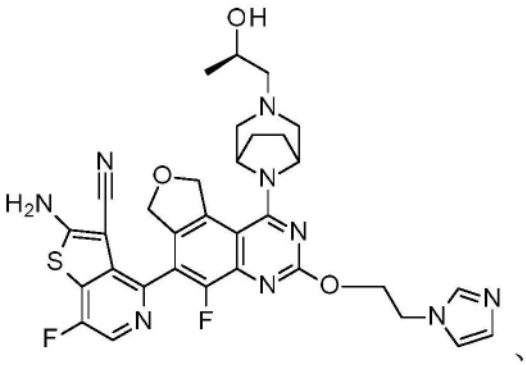
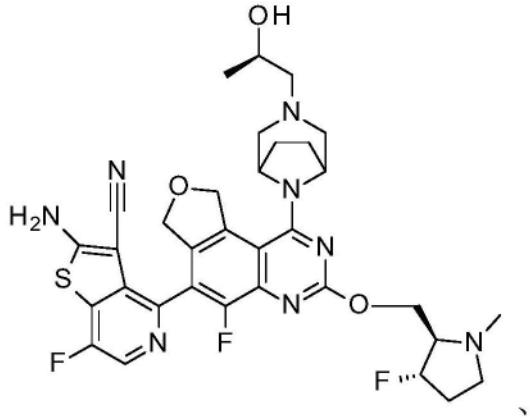
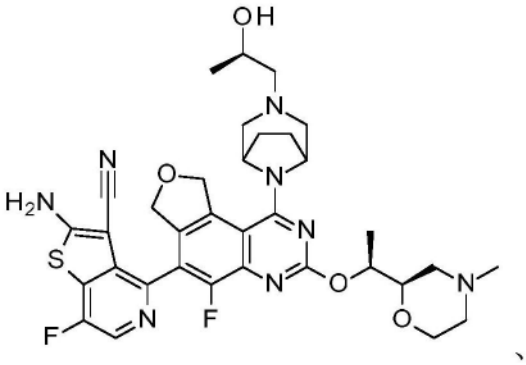
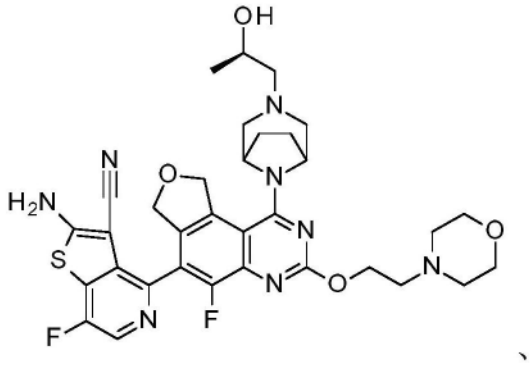
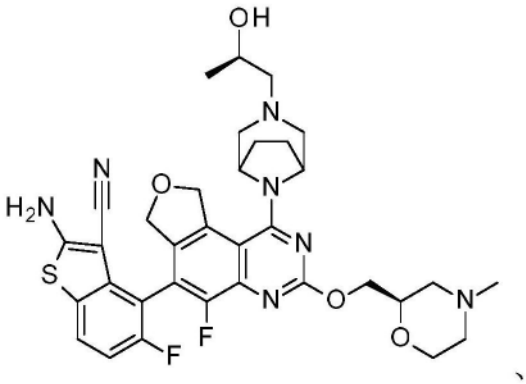
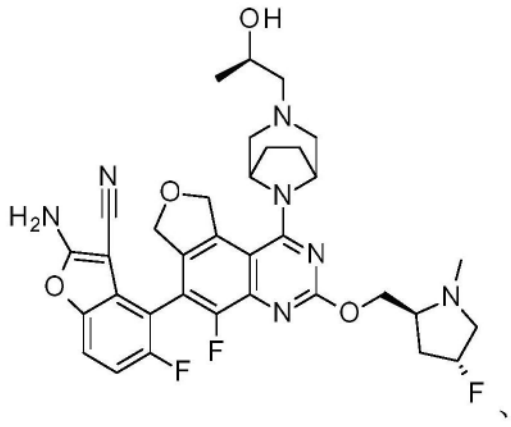
[0226]

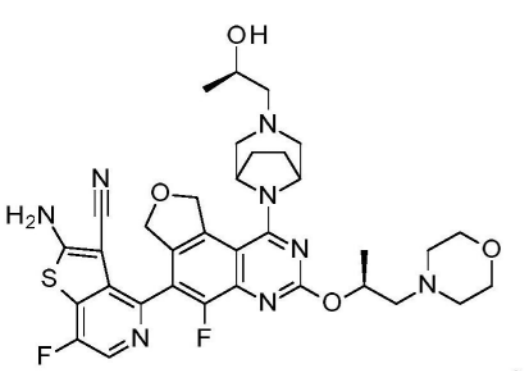
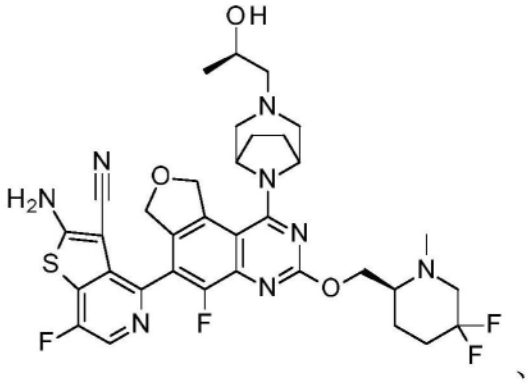
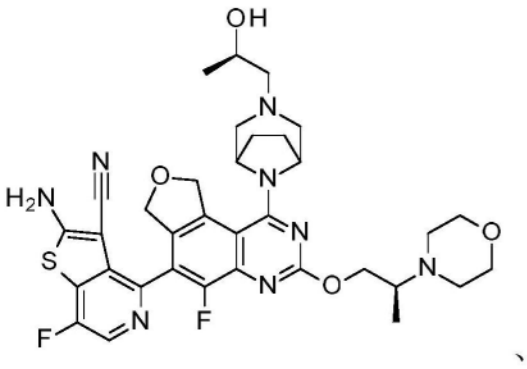
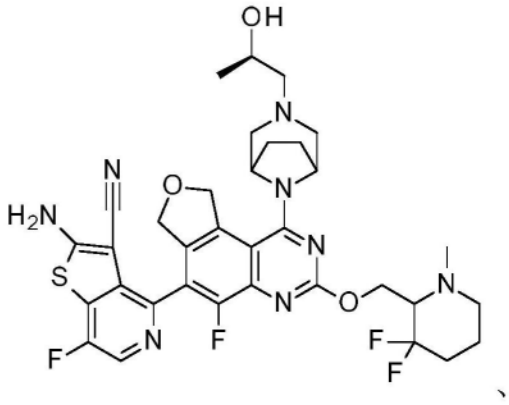

、

、

、

、

、

、

、

、

[0227]        

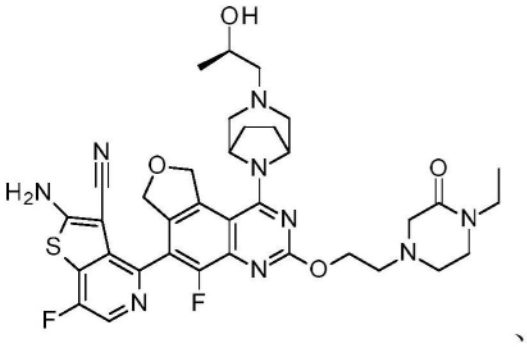
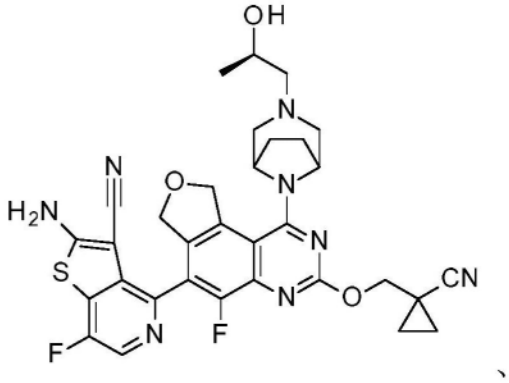
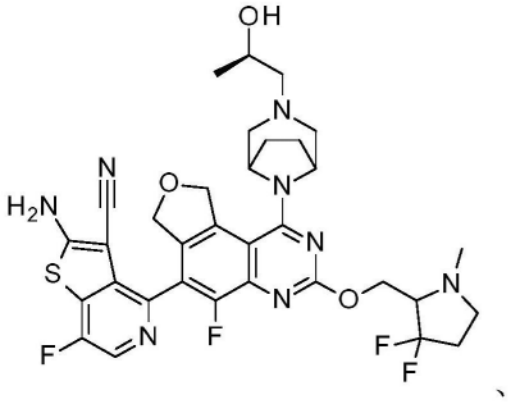
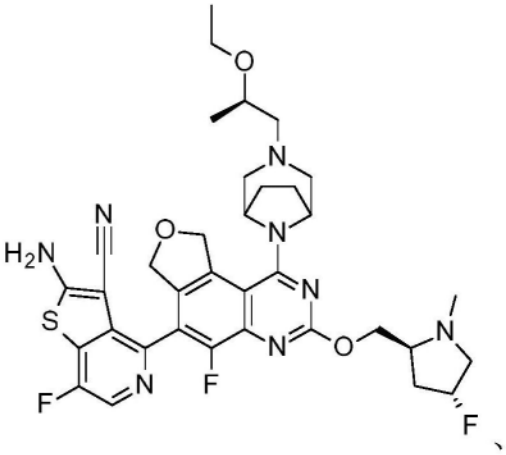
[0228]

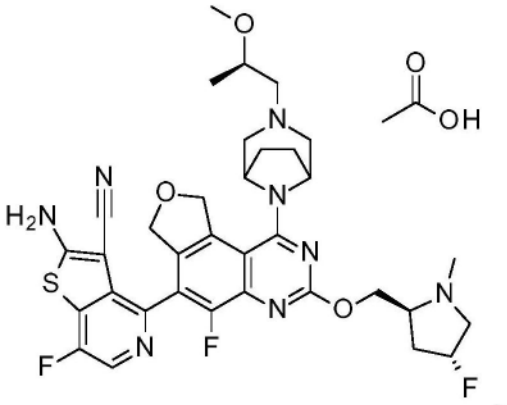
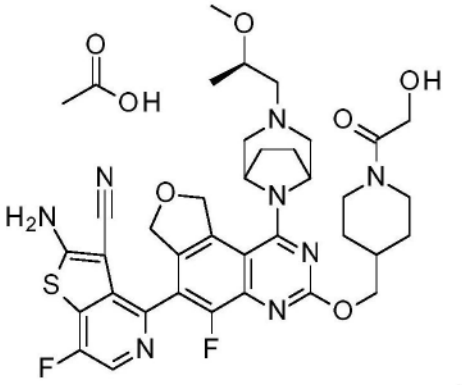
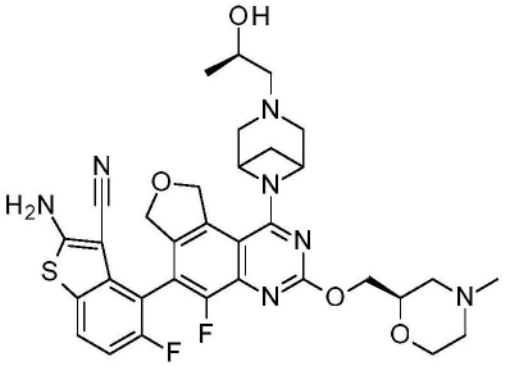
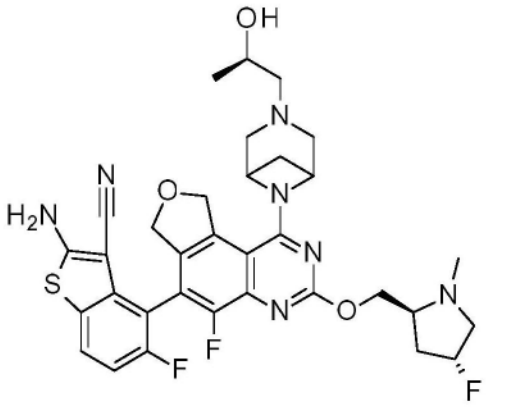









[0229]  、  、  、  、  、  、  、  、

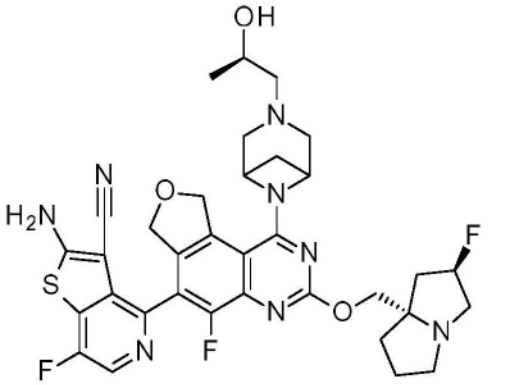
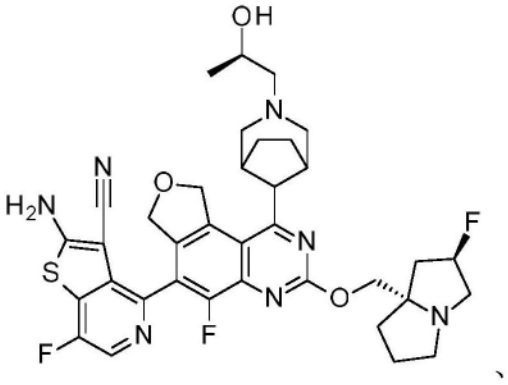
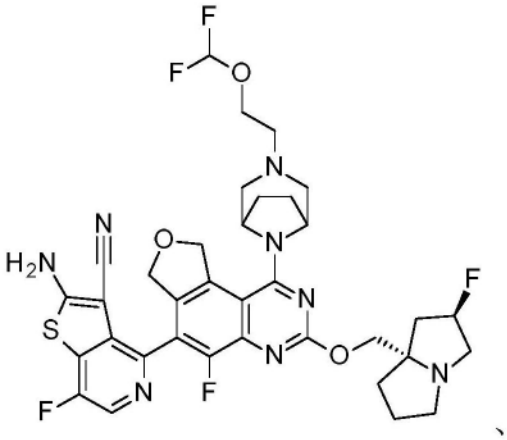
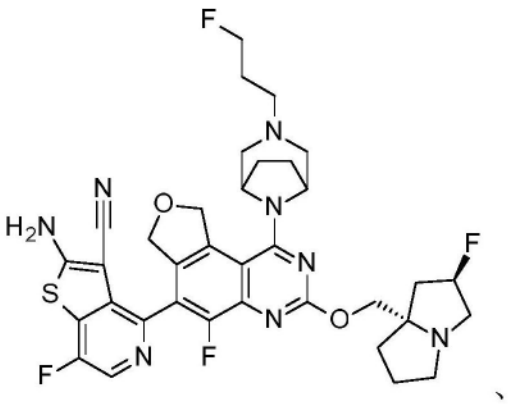

、

、

、

、

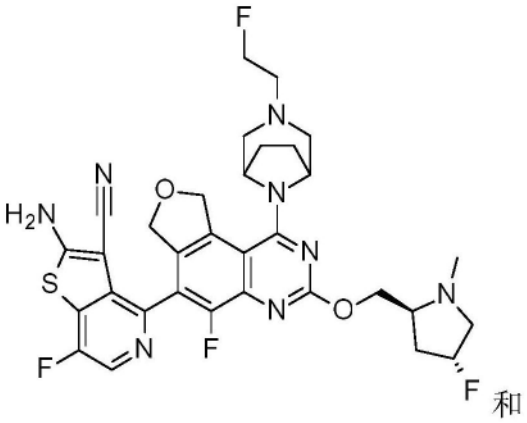
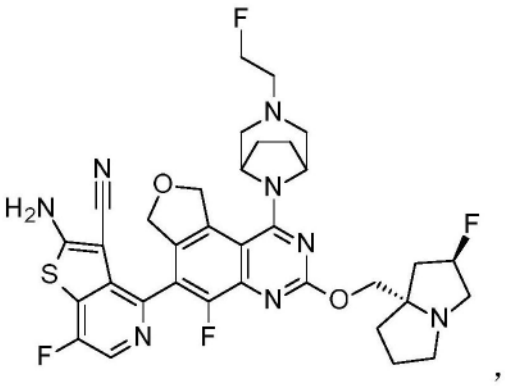
[0230]


、

、

、

、


、

、

、

、

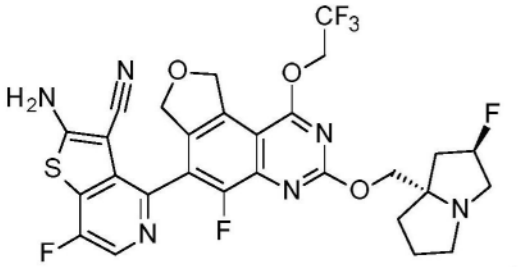
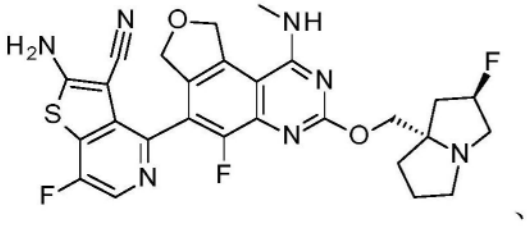
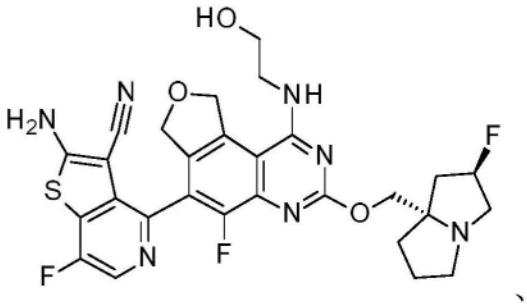
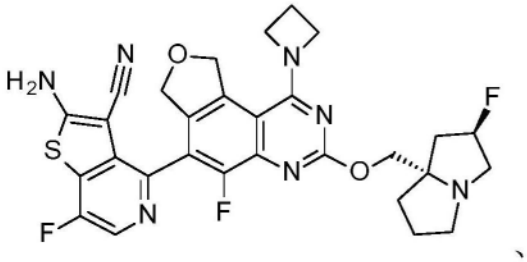
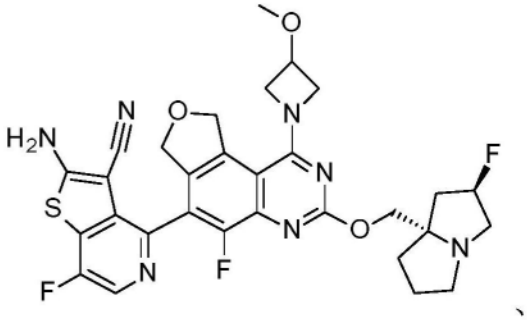
[0231]

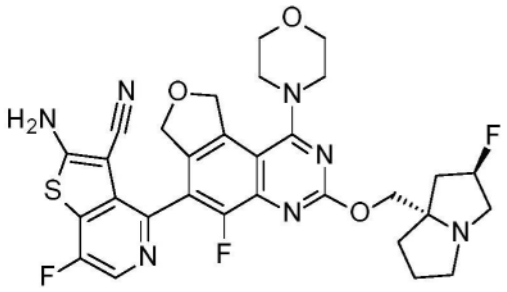
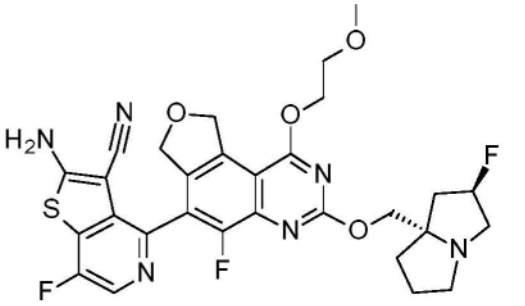

、

、

、

、

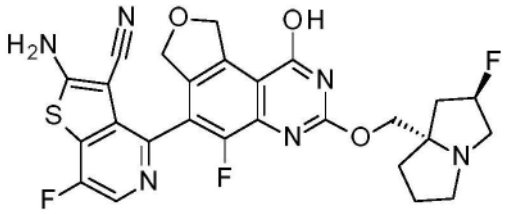
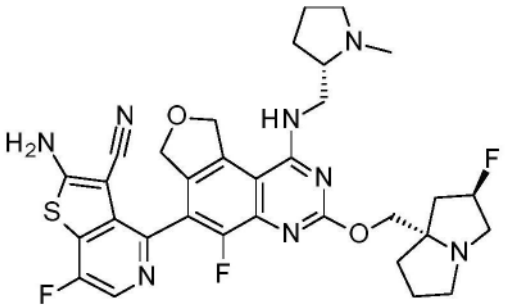
[0232]  和  ，

或其药学上可接受的盐。

[0233] 另外的式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

[0234]  、 、  、  、  、  、

[0235]  、  、

[0236]  和  ，或其药学上可接受的盐。

[0237] 本文还提供了包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的实例包括但不限于表A中的化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0238] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在该方法中,所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌、胃癌或食管癌。在该方法中,所述癌症可以更特别地是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在一个实施方案中,所述癌症可以是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述癌症可以是胰腺癌。在一个实施方案中,所述癌症可以是结直肠癌。

[0239] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。在该方法中,所述癌症可以是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0240] 本文还提供了治疗患有具有KRas G12D突变体的癌症的患者的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在该方法中,所述具有KRas G12D突变的癌症可以是KRas G12D突变肺癌、KRas G12D突变胰腺癌、KRas G12D突变宫颈癌、KRas G12D突变食管癌、KRas G12D突变子宫内膜癌、KRas G12D突变卵巢癌、KRas G12D突变胆管癌和KRas G12D突变结直肠癌。在一个实施方案中,所述具有KRas G12D突变的癌症可以是KRas G12D突变非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述具

有KRas G12D突变的癌症可以是KRas G12D突变胰腺癌。在一个实施方案中,所述具有KRas G12D突变的癌症可以是KRas G12D突变结直肠癌。

[0241] 此外,本文还提供了通过施用式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐来调节有需要的患者的突变KRas G12D酶的方法。在一个实施方案中,该方法包括抑制人突变KRas G12D酶。

[0242] 本文还提供了治疗有需要的患者的癌症的方法,其中所述患者患有被确定为表达KRas G12D突变蛋白的癌症。所述方法包括向患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。一种或多种癌细胞的G12D突变状态可以通过本领域已知的许多测定法来测定。通常,获得一个或多个含有一种或多种癌细胞的活检,并对其进行测序和/或聚合酶链反应(PCR)。也可以例如在晚期癌症中使用循环游离DNA(Circulating cell-free DNA)。用于测定突变状态(例如,G12D突变状态,在一种或多种癌细胞中或在循环游离DNA中)的测序和PCR技术的非限制性示例包括直接测序、下一代测序、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸测序和多分析物分析(multi-analyte profiling)。

[0243] 本文还提供了用于治疗的式I-VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。所述化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗癌症。对于该治疗癌症的用途,所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。所述癌症可以更特别地是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌。所述癌症可以具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞,例如KRas G12D突变肺癌、KRas G12D突变胰腺癌、KRas G12D突变宫颈癌、KRas G12D突变食管癌、KRas G12D突变子宫内膜癌、KRas G12D突变卵巢癌、KRas G12D突变胆管癌和KRas G12D突变结直肠癌。在这些用途中,所述癌症选自:KRas G12D突变非小细胞肺癌、KRas G12D突变结直肠癌和KRas G12D突变胰腺癌。此外,所述癌症可以是非小细胞肺癌并且一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。另外,所述癌症可以是结直肠癌并且一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。此外,所述癌症可以是胰腺癌并且一种或多种细胞表达KRas G12D突变蛋白。在施用所述化合物或其药学上可接受的盐之前,所述患者可患有被确定为具有表达KRas G12D突变蛋白的一种或多种细胞的癌症。在接受本文所述治疗之前,患者可能已经接受了不同的治疗过程。

[0244] 本文提供的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐可以用于制备治疗癌症的药剂。当被用于制备药剂时,所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。所述癌症可以更特别是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌。所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。当癌细胞表达KRas G12D蛋白时,所述癌症可以选自KRas G12D突变非小细胞肺癌、KRas G12D突变结直肠癌和KRas G12D突变胰腺癌。

[0245] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和

培美曲塞或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。本文还提供了式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其在癌症治疗中用于与PD-1或PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种同时、分开或依次组合使用。此外,还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。

[0246] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与PD-1或PD-L1抑制剂同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。此外,还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂,它们用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是帕博利珠单抗(pembrolizumab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是纳武单抗(nivolumab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是西米普利单抗(cemiplimab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是信迪利单抗(sintilimab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是阿妥珠单抗(atezolizumab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是奥维单抗(avelumab);所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是杜鲁伐单抗(durvalumab);或者所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是洛达利单抗(lodapilimab)。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;或所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0247] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。此外,还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。如本文所用,所述CDK4/CDK6抑制剂可以是阿贝西利(abemaciclib);所述CDK4/CDK6抑制剂可以是哌柏西利(palbociclib);或者所述CDK4/CDK6抑制剂可以是瑞波西利(ribociclib)。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器

官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0248] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述EGFR抑制剂可以是厄洛替尼;所述EGFR抑制剂可以是阿法替尼(afatinib);所述EGFR抑制剂可以是吉非替尼;所述EGFR抑制剂可以是西妥昔单抗。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;或者所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0249] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及ERK抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与ERK抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及ERK抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述ERK抑制剂可以是LY3214996;所述ERK抑制剂可以是LTT462;或者所述ERK抑制剂可以是KO-947。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0250] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及Aurora A抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。此外,提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及Aurora A抑制剂,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述Aurora A抑制剂可以是阿立色替(alisertib)、陶扎色替(tozasertib)、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙烷-2-胺(1:1)盐以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-

1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐、或它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0251] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及SHP2抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及SHP2抑制剂,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐可以是I型SHP2抑制剂或II型SHP2抑制剂。I型SHP2抑制剂的实例包括但不限于PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199和头孢磺啶、以及它们的药学上可接受的盐。II型SHP2抑制剂的实例包括但不限于JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433和RLY-1971,以及它们的药学上可接受的盐。SHP2抑制剂另外的实例包括但不限于BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001和PCC0208023、以及它们的药学上可接受的盐。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0252] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及铂类药物,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与铂类药物或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及铂类药物,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述铂类药物可以是顺铂;所述铂类药物可以是卡铂;或者所述铂类药物可以是奥沙利铂。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0253] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及培美曲塞,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与培美曲塞

同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及培美曲塞,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12D蛋白的细胞。如本文所用,所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。此外,还可以向患者施用铂类药物(并且所述铂类药物可以是顺铂、卡铂或奥沙利铂)。如本文所述,所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞,或者所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12D突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12D突变体的癌症。

[0254] 本文也提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。在该方法中,所述癌症可以是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0255] 本文还提供了治疗患有具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的患者的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在该方法中,所述具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症可以是KRas G12C、G12D和/或G12V突变肺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变宫颈癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变食管癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变子宫内膜癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变卵巢癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变胆管癌以及KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌。在一个实施方案中,所述具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症可以是KRas G12C、G12D和/或G12V突变非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症可以是KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌。在一个实施方案中,所述具有KRas G12C、G12D和/或G12V突变的癌症可以是KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌。

[0256] 此外,本文提供了通过施用式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐来调节有需要的患者的突变KRas G12C、G12D和/或G12V酶的方法。在一个实施方案中,该方法包括抑制人突变KRas G12C、G12D和/或G12V酶。

[0257] 本文还提供了治疗有需要的患者的癌症的方法,其中所述患者患有被确定为表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的癌症。所述方法包括向患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。一种或多种癌细胞的G12D突变状态可以通过本领域已知的许多测定法来测定。通常,获得一个或多个含有一种或多种癌细胞的活检,并对其进行测序和/或聚合酶链反应(PCR)。也可以例如在晚期癌症中使用循环游离DNA。用于测定突变状态(例如,G12D突变状态,在一种或多种癌细胞中或在循环游离

DNA中)的测序和PCR技术的非限制性示例包括直接测序、下一代测序、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸测序和多分析物分析。

[0258] 本文还提供了用于治疗的式I-VII中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。所述化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗癌症。对于该治疗癌症的用途,所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。所述癌症可以更特别是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌。所述癌症可以具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞,例如KRas G12C、G12D和/或G12V突变肺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变宫颈癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变食管癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变子宫内膜癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变卵巢癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变胆管癌以及KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌。在这些用途中,所述癌症选自:KRas G12C、G12D和/或G12V突变非小细胞肺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌以及KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌。此外,所述癌症可以是非小细胞肺癌并且一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。此外,所述癌症可以是结直肠癌并且一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。此外,所述癌症可以是胰腺癌并且一种或多种细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白。在施用所述化合物或其药学上可接受的盐之前,所述患者可患有被确定为具有表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的一种或多种细胞的癌症。在接受本文所述治疗之前,所述患者可能已经接受了不同的治疗过程。

[0259] 本文提供的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐可用于制备治疗癌症的药剂。当被用于制备药剂时,所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。所述癌症可以更特别是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌。所述癌症可具有一种或多种细胞表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。当癌细胞表达KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白时,所述癌症可以选自KRas G12C、G12D和/或G12V突变非小细胞肺癌、KRas G12C、G12D和/或G12V突变结直肠癌以及KRas G12C、G12D和/或G12V突变胰腺癌。

[0260] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞、或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。本文还提供了式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其在癌症治疗中用于与PD-1或PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种同时、分开或依次组合使用。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂、EGFR抑制剂、ERK抑制剂、Aurora A抑制剂、SHP2抑制剂、铂类药物和培美曲塞或它们的药学上可接受的盐中的一种或多种,用于在癌症治疗

中同时、分开或依次使用。

[0261] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与PD-1或PD-L1抑制剂同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及PD-1或PD-L1抑制剂,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是帕博利珠单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是纳武单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是西米普利单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是信迪利单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是阿妥珠单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是奥维单抗;所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是杜鲁伐单抗;或者所述PD-1或PD-L1抑制剂可以是洛达利单抗。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;或者所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0262] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。另外提供了用于治疗癌症的、用于与CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。如本文所用,所述CDK4/CDK6抑制剂可以是阿贝西利;所述CDK4/CDK6抑制剂可以是哌柏西利;或者所述CDK4/CDK6抑制剂可以是瑞波西利。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0263] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以

及EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述EGFR抑制剂可以是厄洛替尼;所述EGFR抑制剂可以是阿法替尼;所述EGFR抑制剂可以是吉非替尼;所述EGFR抑制剂可以是西妥昔单抗。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;或者所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0264] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及ERK抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与ERK抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及ERK抑制剂或其药学上可接受的盐,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述ERK抑制剂可以是LY3214996;所述ERK抑制剂可以是LTT462;或者所述ERK抑制剂可以是KO-947。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0265] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及Aurora A抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及Aurora A抑制剂,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述Aurora A抑制剂可以是阿立色替、陶扎色替、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙烷-2-胺(1:1)盐以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐,或它们的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种

或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0266] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及SHP2抑制剂,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及SHP2抑制剂,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐可以是I型SHP2抑制剂或II型SHP2抑制剂。I型SHP2抑制剂的实例包括但不限于PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199和头孢磺啶,以及它们的药学上可接受的盐。II型SHP2抑制剂的实例包括但不限于JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433和RLY-1971,以及它们的药学上可接受的盐。SHP2抑制剂另外的实例包括但不限于BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001和PCC0208023,以及它们的药学上可接受的盐。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0267] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及铂类药物,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、用于与铂类药物或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及铂类药物,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用。如本文所用,所述铂类药物可以是顺铂;所述铂类药物可以是卡铂;或者所述铂类药物可以是奥沙利铂。如本文所用,所述癌症可以是非小细胞肺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞;所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0268] 还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及培美曲塞,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了用于治疗癌症的、

用于与培美曲塞同时、分开或依次组合使用的式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。还提供了一种组合,所述组合包含式I-VIII(包括Ia-VIIa)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐以及培美曲塞,用于在癌症治疗中同时、分开或依次使用,其中所述癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C、G12D和/或G12V蛋白的细胞。如本文所用,所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。此外,还可以向患者施用铂类药物(并且所述铂类药物可以是顺铂、卡铂或奥沙利铂)。如本文所述,所述癌症可以是结直肠癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞,或者所述癌症可以是突变胰腺癌,其中所述癌症具有一种或多种表达KRas G12C、G12D和/或G12V突变蛋白的细胞。该方法还包括治疗其他器官的带有KRas G12C、G12D和/或G12V突变体的癌症。

[0269] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指被认为对于临床和/或兽医用途而言可接受的化合物的盐。药学上可接受的盐的实例以及用于制备它们的常见方法可以从“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use”P.Stahl等人,第二次修订版,Wiley-VCH,2011以及S.M.Berge等人,"Pharmaceutical Salts",Journal of Pharmaceutical Sciences,1977,66(1),1-19中找到。

[0270] 含有本文所述的式I-VII的化合物的药物组合物可以使用药学上可接受的添加剂制备。本文所用的用于药物组合物的术语“药学上可接受的添加剂”是指一种或多种与组合物或制剂的其他添加剂相容并且对患者无害的载体、稀释剂和赋形剂。药物组合物的实例以及它们的制备方法可以在“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,Loyd,V.等人编辑,第22版,Mack Publishing Co.,2012中找到。药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的非限制性实例包括以下物质:盐水、水、淀粉、糖类、甘露醇和二氧化硅衍生物;粘合剂例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮;白陶土和膨润土;和聚乙二醇。

[0271] 本文所用的术语“有效量”是指为可有效实现所需治疗效果、例如有效治疗癌性病变或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展等障碍或疾病的剂量的量。确定化合物的有效量或剂量时考虑的因素包括:是否施用化合物或其盐;其他活性剂(如果使用)的共同施用;被治疗的患者的物种;患者的体型、年龄、性别和总体健康状况;障碍的累及程度或阶段和/或严重性;个体患者的响应;施用方式;所施用制剂的生物利用度特征;选择的剂量方案;以及其他伴随药物的使用。

[0272] 治疗医生、兽医或其他医务人员将能够确定用于治疗有需要的患者的化合物的有效量。药物组合物可以配制成用于口服施用的片剂或胶囊、用于口服施用的溶液或可注射溶液。片剂、胶囊或溶液可以包含有效治疗需要治疗癌症的患者的量的本发明的化合物。

[0273] 本文所用的术语“治疗”包括减缓、控制、延迟、减少、停止、逆转、预防或改善现有症状、障碍、病症的进展或严重性,其可具体地包括减缓癌性病变的生长或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展。治疗并不必然意味着完全消除所有障碍或疾病症状。

[0274] 本文所用的术语“患者”是指需要治疗的哺乳动物。特别地,患者可以是需要治疗癌症、例如带有KRas G12D突变体的癌症的人。

[0275] 某些缩写定义如下:“ACN“是指乙腈;“AcOH”或“HOAc”是指乙酸;“AIBN”是指偶氮

二异丁腈;“Alloc”是指烯丙氧基羰基;“aq.”是指水性的或含水的;“atm”是指大气压;“Boc-Gly-OH”是指N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸;“BrettPhos”是指2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯;“BroP”是指溴代三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐;“Cbz”是指苄氧基羰基;“Cbz-Cl”是指氯甲酸苄酯;“conc.”是指浓的;“CSI”是指氯磺酰异氰酸酯;“CV”是指柱容量;“DCM”是指二氯甲烷;“DIAD”是指偶氮二甲酸二异丙酯;“DIBAL-H”是指二异丁基氢化铝;“DIEA”和“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺;“(dippf)Rh(cod)BF_4”是指[1,4-双(二苯基膦基)丁烷](1,5-环辛二烯)铑(I)四氟硼酸盐;“DMAP”是指4-二甲基氨基吡啶;“DMEA”是指N,N-二甲基乙胺;“DMEM”是指达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium);“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“DMSO”是指二甲基亚砜;“DNA”是指脱氧核苷酸;“DPEPhosPdCl_2”是指二氯双(二苯基膦苯基)醚钯(II);“DTT”是指二硫苏糖醇;“EDTA”是指乙二胺四乙酸;“EGTA”是指乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸;“ELISA”是指酶联免疫吸附测定;“ERK”是指细胞外信号调节激酶;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“Et_2O”是指乙醚;“EtOH”是指乙醇;“FA”是指甲酸;“FBS”是指胎牛血清;“Fmoc”是指芴基甲氧基羰基;“GDP”是指鸟苷二磷酸;“GTP”是指鸟苷三磷酸;“h”是指小时;“HATU”是指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐;“Hex”或“hex”是指己烷;“HPLC”是指高效液相色谱法;“HRP”是指辣根过氧化物酶;“IPA”是指异丙基醇;“IPAm”是指异丙基胺;“KOAc”是指乙酸钾;“LC-ES/MS”是指液相色谱-电喷雾质谱法;“LC-MS”是指液相色谱法质谱法;“LiHMDS”是指双(三甲基硅烷基)氨基锂;“L-脯氨醇”是指[(2S)-吡咯烷-2基]甲醇;“MAPK”是指丝裂原活化蛋白激酶;“mCPBA”是指3-氯-过氧苯甲酸;“Me”是指甲基;“MeOH”是指甲醇;“min”是指分钟;“MTBE”是指叔丁基甲基醚;“$NaBH(OAc)_3$”是指三乙酰氧基硼氢化钠;“NaOMe”是指甲醇钠;“NBS”是指N-溴代琥珀酰亚胺;“NCS”是指N-氯代琥珀酰亚胺;“N-甲基-L-脯氨醇”是指[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲醇;“NMM”是指N-甲基吗啉;“NMP”是指1-甲基吡咯烷-2-酮;“NIS”是指N-碘代琥珀酰亚胺;“PCR”是指聚合酶链式反应;“Pd-117”是指二氯[双(2-(二苯基膦基)苯基)醚]钯(II),CAS205319-06-8;“Pd-118”是指1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯,CAS 95408-45-0;“$Pd_2(dba)_3$”是指三(二亚苄基丙酮)二钯(0);“Pd(dppf)Cl_2”是指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II);“Pd$(OAc)_2$”是指乙酸钯(II);$Pd(PPh_3)_4$是指四(三苯基膦)钯(0);“PE”是指石油醚或乙醚;“Ph”是指苯基;“RBF”是指圆底烧瓶;“RPMI”是指罗斯韦尔公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute);“RT”是指室温;“RuPhos”是指2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯,CAS 787618-22-8;“sat.”是指饱和的;“SCX”是指强阳离子交换;“Selectfluor™”是指1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐),“SPE”是指固相萃取;“SPhos”是指2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯;“TBAF”是指四丁基氟化铵;“TBDMSCl”是指叔丁基二甲基氯硅烷;“TBDMS”是指叔丁基二甲基硅烷基;“tBu”是指叔丁基;“t-BuOH”是指叔丁醇或叔丁基醇;“TEA”是指三乙胺;“TES”是指三乙基硅烷;“Tf_2O”是指三氟甲磺酸酐;“TFA”是指三氟乙酸;“THF”是指四氢呋喃;“TMEDA”是指四甲基乙二胺;“t_R”是指保留时间;“XantPhos”是指4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨;“XPhos”是指2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯;“XPhos Palladacycle G2”是指氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II),CAS 1310584-14-5;“XPhos Palladacycle Gen.4”或

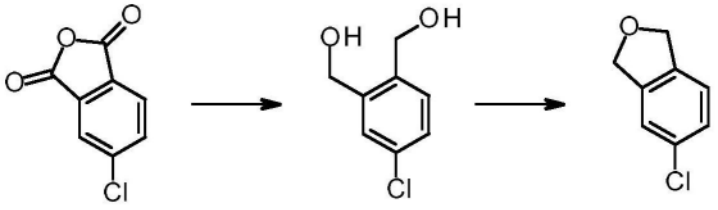
“XPhos Pd G4”是指甲磺酸(2-二环己基膦基-2’,4’,6’-三异丙基-1,1’-联苯基)(2’-甲基氨基-1,1’-联苯-2-基)钯(II),CAS1599466-81-5。

[0276] 各个异构体、对映异构体、非对映异构体和阻转异构体可以通过例如选择性结晶技术或手性色谱法在下文列出的化合物的合成中的任意方便的点被分离或拆分(参考例如J.Jacques等人,″Enantiomers,Racemates,and Resolutions″,John Wiley and Sons,Inc.,1981,以及E.L.Eliel和S.H.Wilen,“Stereochemistry of Organic Compounds”,Wiley-Interscience,1994)。本文所述的分子包括为阻转异构体的化合物以及可以以不同的构象或不同的旋转异构体形式存在的化合物。阻转异构体是以不同构象存在的化合物,所述构象由围绕单键的受限旋转产生。如果围绕单键旋转的能垒足够高,以至于相互转化的速率足够慢,使得各个旋转异构体能彼此分离,则可以将多个阻转异构体分离为单独的化学物质。本说明书旨在包括本文所公开的或者可以使用本文所公开的化合物制备的化合物的所有可能的异构体、对映异构体、非对映异构体和阻转异构体。在本文所述的分子中,只有其中手性中心的绝对构象(或阻转异构体构象)已知的分子使用指示手性或阻转异构的命名方式或化学式。本领域技术人员将容易理解本文所述的分子中何时存在其他手性中心以及何时能鉴定这些手性中心。

[0277] 化学上能形成盐的式I-VII中任一个的化合物容易地转化为药学上可接受的盐并且可以作为药学上可接受的盐分离。盐形成可以经添加药学上可接受的酸以形成酸加成盐而发生。可以在对氮或氧脱保护、即去除保护基的同时形成盐。盐形成的实例、反应和条件可以在以下文献中找到:Gould,P.L.,“Salt selection for basic drugs,”International Journal of Pharmaceutics,33:201-217(1986);Bastin,R.J.等人.“Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,”Organic Process Research and Development,4:427-435(2000);以及Berge,S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Sciences,66:1-19,(1977)。

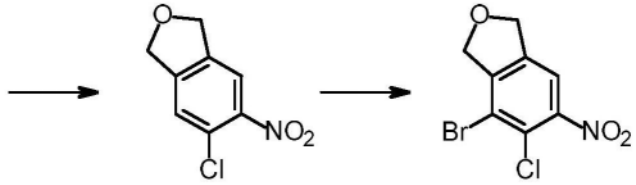
[0278] 本发明的化合物或其盐可以通过各种操作制备,其中一些操作在下文的方案、制备例和实施例中进行说明。所描述的每条路线的具体合成步骤可以以不同的方式组合,或者与来自不同路线的步骤联合,以制备本发明的化合物或盐。下文制备例中的每个步骤的产物可以通过常规方法回收,所述常规方法包括萃取、蒸发、沉淀、色谱法、过滤、研磨和结晶。

[0279] 方案1a



(1) (2) (3)

[0280]

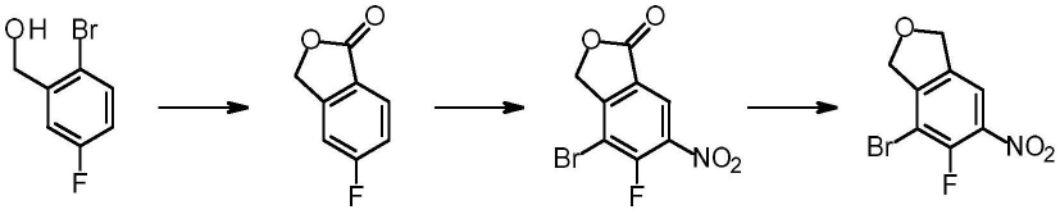


(4) (5)

[0281] 方案1a描述了二氢异苯并呋喃(5)的制备。可以使可商购获得的4-氯邻苯二甲酸酐(1)在THF中使用$LiAlH_4$经历还原性开环,得到二醇(2)。随后使用碳酸二烷基酯例如碳酸二甲酯和强碱例如NaOMe环合,得到杂环(3)。随后使用KNO_3或HNO_3连同强酸如H_2SO_4进行亲电芳香取代,得到硝基芳基化合物(4)。可以用各种适合的试剂(例如但不限于NBS、$POBr_3$、Br_2和1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮)将杂环(4)溴化,得到4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃(5)。

[0282] 方案1b

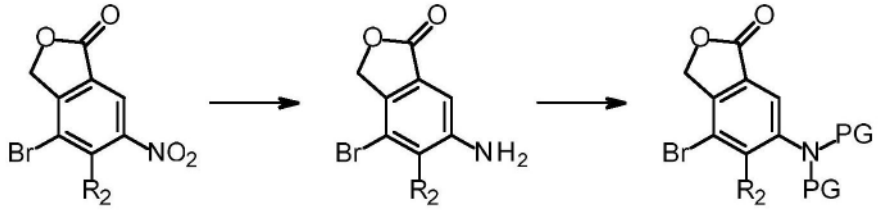
[0283]



(6) (7) (8) (9)

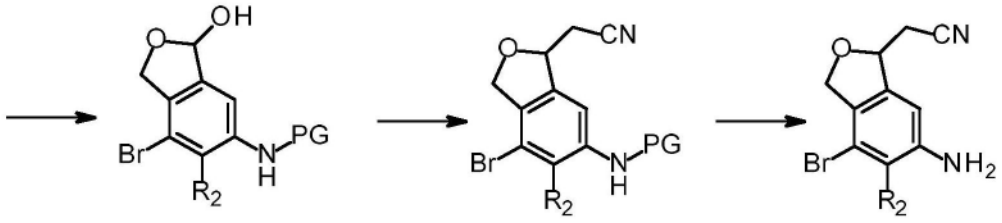
[0284] 方案1b描述了二氢异苯并呋喃(9)的制备。使用可商购获得的(2-溴-5-氟苯基)甲醇(6),使用配体例如XantPhos以及钯源例如$Pd(OAc)_2$,使用合适的碱例如三乙胺和极性非质子溶剂例如乙腈,可完成钯催化的羰基化,得到内酯(7)。本领域技术人员将理解,可以使用各种二齿膦配体。随后使用之前提到的条件进行硝化和溴化,可以获得官能化的异苯并呋喃酮(8)。通过使用氢化物试剂例如DIBAL-H可完成化合物(8)的还原,得到中间体内半缩醛化合物,将其进一步用三乙基硅烷和TFA还原,得到4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃(9)。

[0285] 方案2



(10) (11) (12)

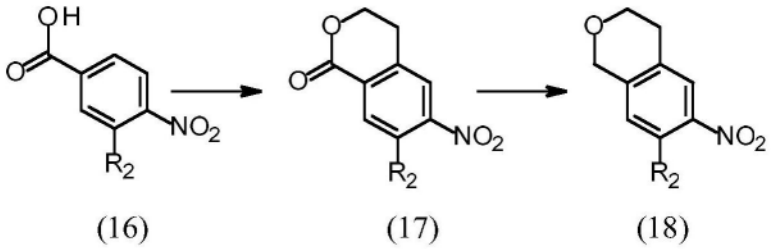
[0286]



(13) (14) (15)

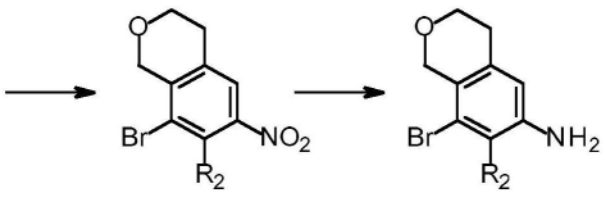
[0287] 方案2描述了(15)的氰基甲基-取代的杂环化合物的制备。可以使用掺杂硫的Pt/C催化剂在氢化条件下将(10)的硝基芳基化合物还原为(11)的相应的苯胺化合物。或者,本领域技术人员还将理解的是,该还原也可以在极性溶剂例如THF、EtOH或MeOH中使用铁或锌粉以及NH_4Cl实现。可在乙腈中在回流条件下使用催化量的DMAP、用二碳酸二叔丁酯或Boc基团完成氨基部分的保护。本领域技术人员还将意识到,其他合适的氨基甲酸酯保护基例如Alloc、Fmoc和Cbz也可被用来替换Boc保护基。在低温(例如使用干冰/丙酮浴得到的低温)下使用适宜的氢化物试剂例如DIBAL-H还原化合物(12)的内酯部分,可得到(13)的羟基化合物。可通过在Horner-Emmons反应条件下在可混溶溶剂例如THF中使用氰甲基膦酸二乙酯获得(14)的氰甲基化合物。通过使用溶于1,4-二噁烷中的HCl可实现氰基甲基-取代的杂环(14)上的氨基的脱保护,经碱性后处理,得到(15)的苯胺化合物。

[0288] 方案3



(16) (17) (18)

[0289]

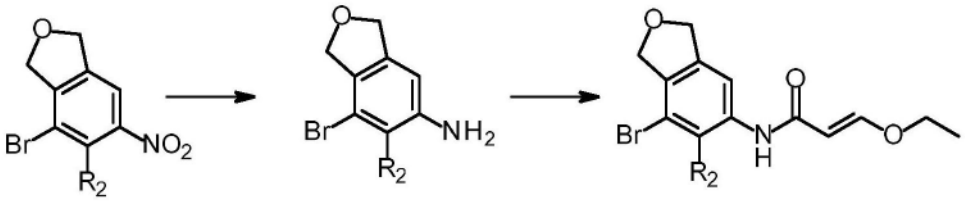


(19) (20)

[0290] 方案3描述了(20)的异苯并二氢吡喃化合物的制备。从(16)的苯甲酸化合物开始,通过钯催化的C-H插入反应、然后随后氧化加成至溶于THF的环氧乙烷,实现环合,得到(17)的异苯并二氢吡喃酮化合物。本领域技术人员将理解,可以使用各种N-酰基氨基酸作为钯的配体。例如,可以使用N-乙酰基缬氨酸。可以用极性酸性溶剂例如三氟乙醇、TFA或六氟异

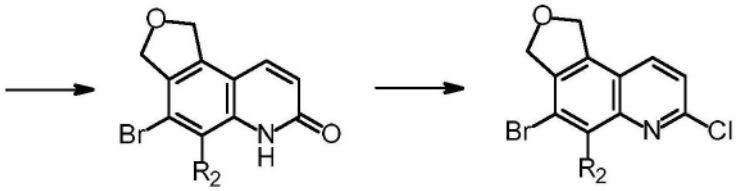
丙醇作为溶剂。优选三氟乙醇和六氟异丙醇。通过使用两步法可实现羰基部分的还原。在第一步中,可使用在THF中的$LiBH_4$,得到异苯并二氢吡喃醇中间体,然后在第二步中使其与对-甲苯磺酸在甲苯中在回流条件下反应,得到(18)的异苯并二氢吡喃化合物。随后使用之前所提到的条件例如NBS进行溴化,可获得(19)的芳基溴化合物。可使用铁粉和NH_4Cl在混合溶剂系统(例如THF和水)中还原硝基部分,得到(20)的苯胺化合物。

[0291] 方案4a



(21) (22) (23)

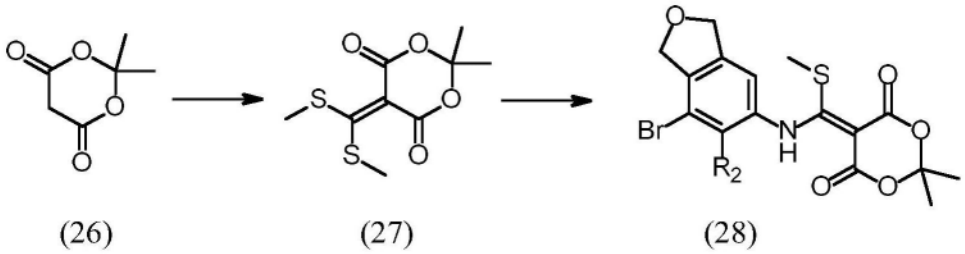
[0292]



(24) (25)

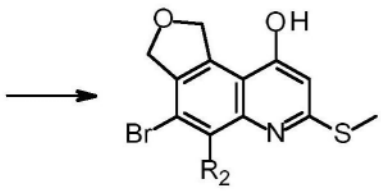
[0293] 方案4a描述了(25)的喹啉化合物的制备。可通过先前提到的反应条件使用铁或锌粉将(21)的硝基芳基化合物还原为(22)的相应的苯胺化合物。使用在THF中的3-乙氧基丙-2-烯酰氯和合适的碱例如吡啶进行(22)的胺化合物的酰化,可得到(23)的烯酰胺化合物。使用H_2SO_4作为溶剂进行环化,然后在冰水中研磨,得到(24)的喹啉酮化合物。使用合适的试剂例如(氯亚甲基)二甲基氯化铵((chloromethylene)dimethyliminium chloride)或$POCl_3$可实现随后的氯化,得到(25)的氯喹啉化合物。

[0294] 方案4b



(26) (27) (28)

[0295]

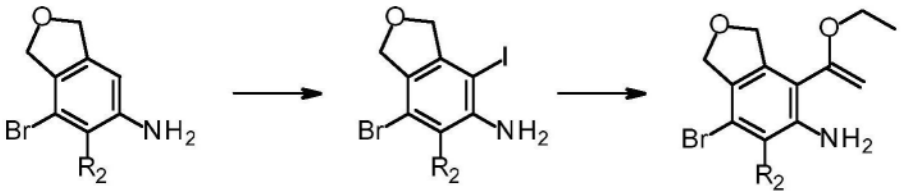


(29)

[0296] 方案4b描述了(29)的甲硫基喹啉化合物的制备。使用CS_2和极性非质子溶剂例如DMSO、然后使用碘甲烷进行烷基化,可以将可商购获得的Meldrum酸转化为硫烷基化合物

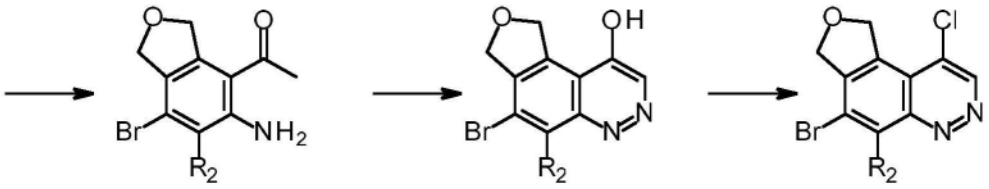
(27)。通过在非极性溶剂例如甲苯中加热、然后在合适的溶剂体系例如Et_2O/EtOAc中研磨，使用甲硫基化合物(27)进行(22)的苯胺化合物的N-烷基化，得到(28)的官能化化合物。于约180℃在合适的高沸点溶剂例如二苯醚中回流可使环化发生，得到(29)的喹啉醇化合物。

[0297] 方案5



(22) (30) (31)

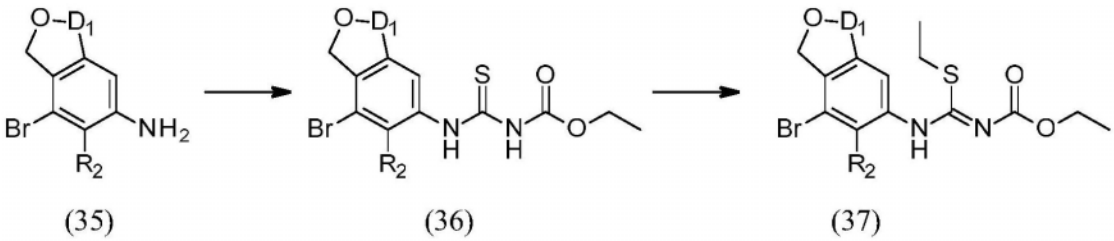
[0298]



(32) (33) (34)

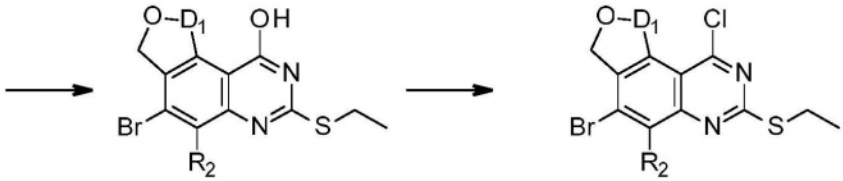
[0299] 方案5显示了(34)的噌啉化合物的制备。通过本领域技术人员已知的多种试剂例如NIS、I_2和吡啶鎓碘氯化物(pyridinium iodo-chloride)，可以将(22)的二氢异苯并呋喃化合物碘化，得到(30)的碘-苯胺化合物。使用Pd^0源例如$Pd(PPh_3)_4$和适宜的三丁基锡烷例如三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷进行碘化物(30)的Stille偶联，可得到(31)的乙烯基化合物。使用HCl水溶液进行酸水解，可得到(32)的乙酰苯化合物。本领域技术人员熟悉通过使用亚硝酸钠TFA进行胺部分的重氮化、然后环合以得到(33)的羟基噌啉化合物的条件。可使用标准的氯化条件例如在DCM中的草酰氯和DMF，得到(34)的氯噌啉化合物。

[0300] 方案6



(35) (36) (37)

[0301]

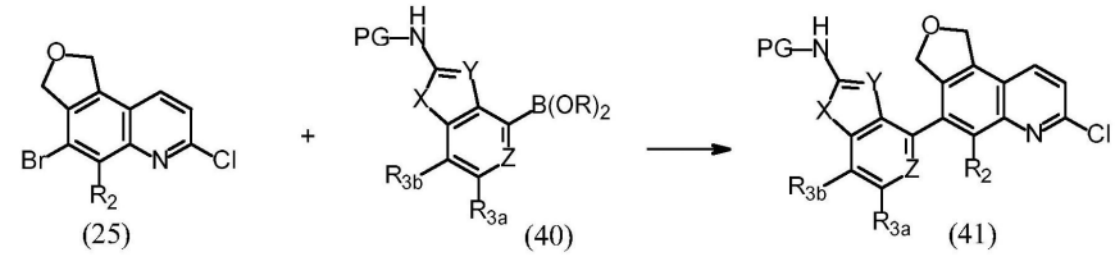


(38) (39)

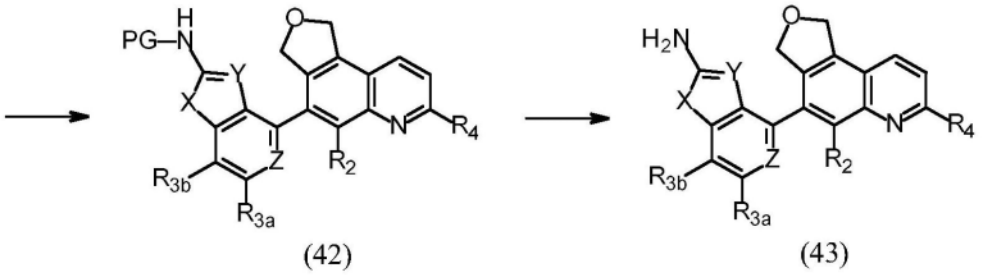
[0302] 方案6描述了(39)的喹唑啉基化合物的制备。可以使用适宜的异硫氰酸酯例如异硫氰酸乙氧基羰基酯实现(35)的苯胺化合物的硫代酰化，得到(36)的氨基硫代甲酰基(carbamothioyl)化合物。通过在极性溶剂例如丙酮中使用弱碱例如K_2CO_3、然后缓慢添加碘乙烷，可实现S-烷基化，得到(37)的硫烷基化合物。于175℃在溶剂例如无水NMP或二苯醚中进行环合，可得到(38)的羟基喹唑啉化合物，然后使用例如草酰氯、亚硫酰硫、(氯亚甲基)

二甲基氯化铵或$POCl_3$并根据需要调整溶剂进行氯化,可获得(39)的氯喹唑啉基化合物。

[0303] 方案7



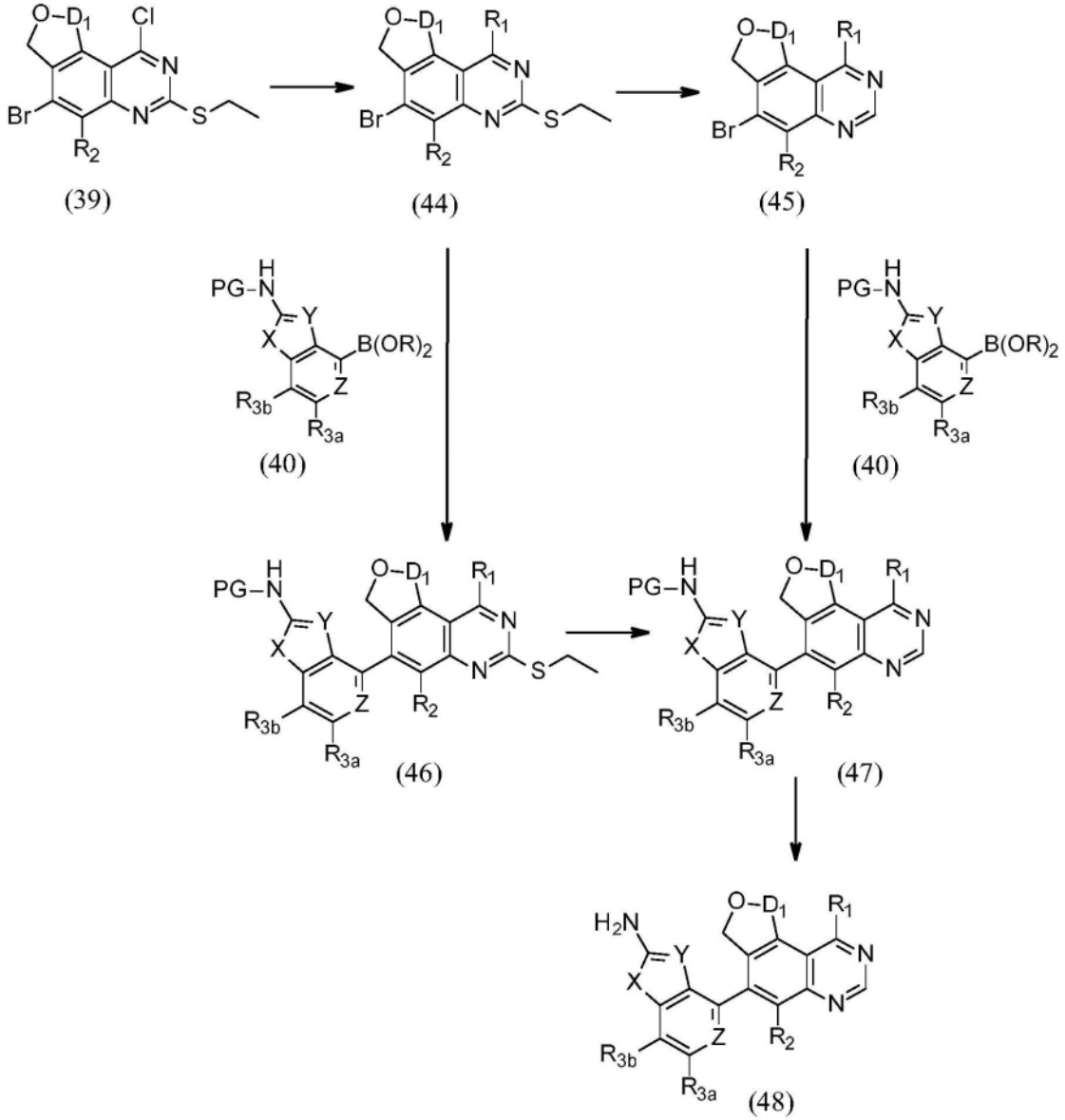
[0304]



[0305] 方案7描述了(43)的双环的被取代的喹啉基化合物的制备。用碱例如在THF中的Cs_2CO_3、使用本领域技术人员公知的合适的钯络合物例如[双(2-(二苯基膦基)苯基)醚]二氯化钯(II)使用(25)的溴喹啉化合物对(40)的硼酸酯化合物进行Suzuki偶联,可得到(41)的联芳基化合物。使用强碱例如在THF中的LiHMDS和适当的亲核试剂例如伯醇或仲醇进行喹啉氮邻位的氯-部分的亲核芳香取代反应(通常称为S_NAR),可产生(42)的被取代的喹啉基化合物。通过使用适宜的酸例如在TFA中DCM除去胺部分上的保护基,可得到(43)的官能化的喹啉基化合物。

[0306] 方案8

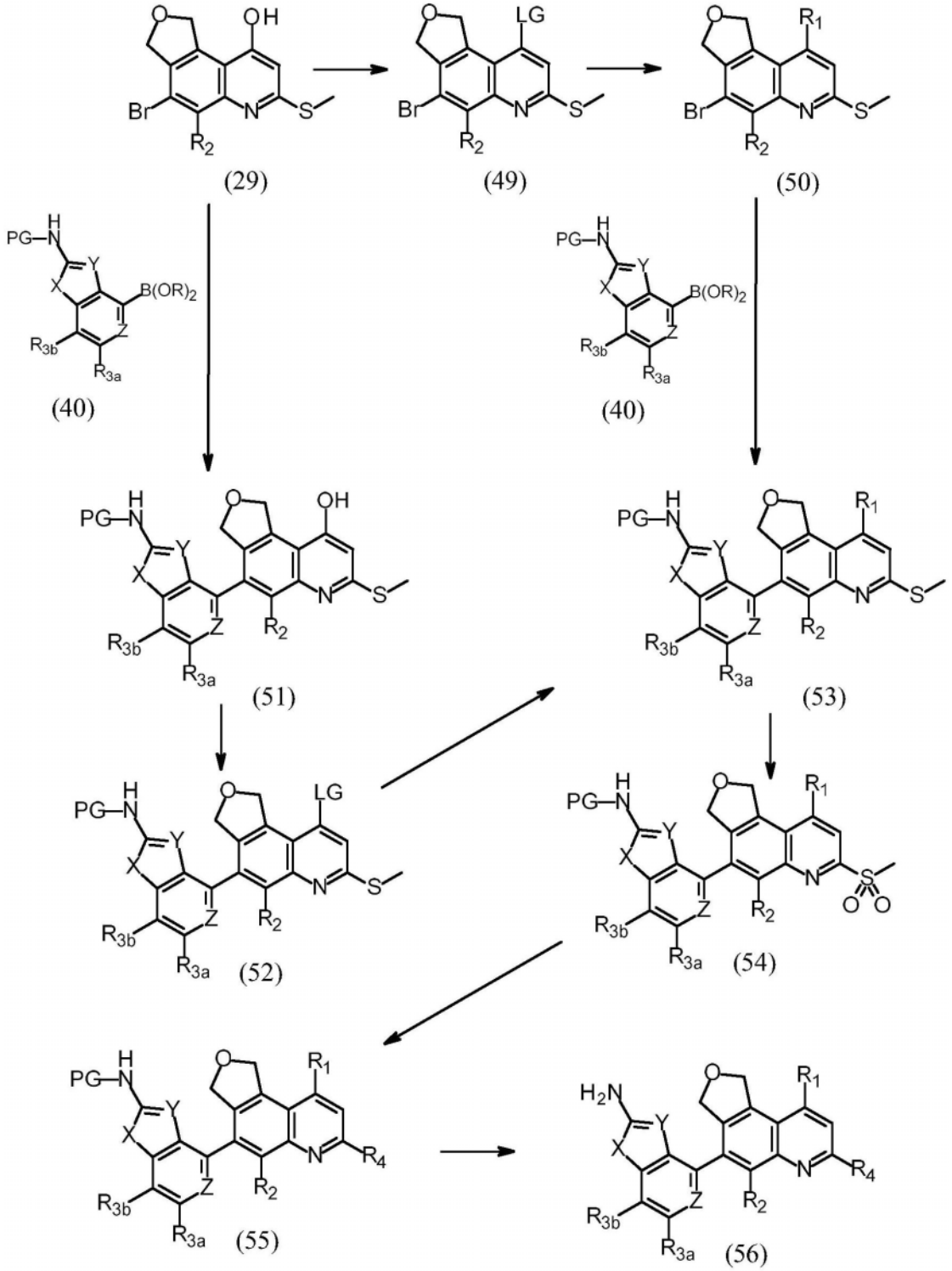
[0307]



[0308] 方案8描述了制备(48)的双环的被取代的喹唑啉化合物的两条路线。使用适宜的亲核试剂例如被取代的哌嗪可以使(39)的氯喹唑啉基化合物经历S_NAR。本领域技术人员将知晓,在反应中可以使用各种非亲核性碱(例如但不限于DIPEA、TEA或NMM)以及极性非质子溶剂例如乙腈或DMF,得到(44)的被取代的喹唑啉基化合物。在一条路线中,使用三乙基硅烷和$PdCl_2$可以使(44)的化合物首先经历脱硫,得到(45)的喹唑啉基化合物。脱硫的供替代选择的方法涉及使用mCPBA进行(44)的硫醚化合物的氧化,得到中间体砜部分,然后其可以使用本领域技术人员公知的条件例如在DCM/MeOH中的$NaBH_4$除去,得到(45)的喹唑啉基化合物。然后使用之前提及的Suzuki偶联条件与(40)的双环硼酸酯反应,得到(47)的双环的被取代的喹唑啉基化合物。另一条路线首先使用Suzuki偶联得到(46)的双环的被取代的喹唑啉基化合物,然后进行脱硫反应,得到(47)的喹唑啉基化合物。然后使用本领域技术人员公知的方法例如使用TFA除去Boc-保护基可以将(47)的化合物上的胺部分适当地脱保护,得到(48)的被取代的喹唑啉基化合物。

[0309] 方案9

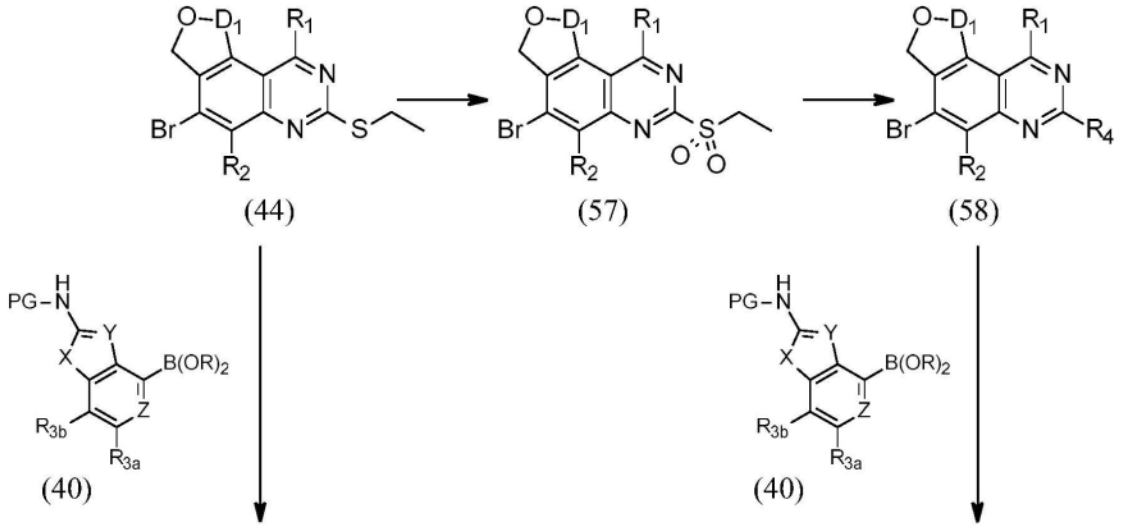
[0310]



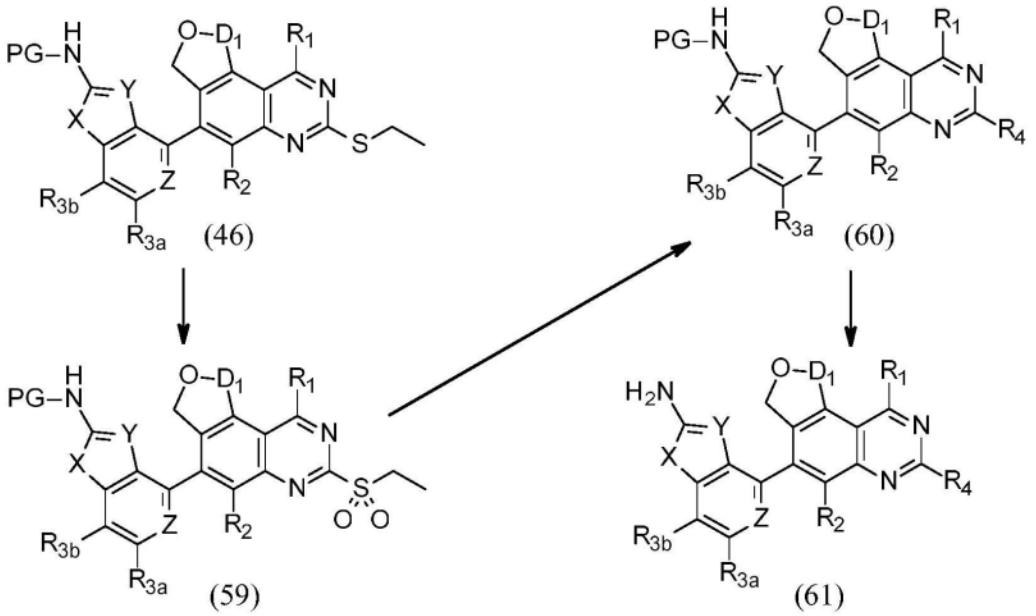
[0311] 方案9描述了(56)的二氢呋喃并喹啉化合物的制备,也是经两条路线制备。本领域技术人员可以根据他们希望官能化二氢呋喃并喹啉基核心的顺序来选择路线。在一条路线中,可将(29)的喹啉基化合物的羟基部分转化为离去基团(LG)例如氯。可使用草酰氯和DMF在DCM中完成氯化,得到(49)的喹啉基化合物。随后在升高的温度~130℃下使用适宜的受阻的碱例如DIPEA在非质子溶剂例如DMSO中用被取代的哌嗪进行亲核置换,可得到(50)的被取代的喹啉基化合物。在Suzuki条件下使用(40)的双环硼酸酯进行(50)的溴-喹啉基化合物的芳基偶联,可得到(53)的联芳基化合物。或者,为了首先引入双环芳基,使用本领域

技术人员公知的条件,例如使用K_3PO_4作为碱和钯络合物1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯以及在二噁烷/水中回流,可完成溴化物(29)和硼酸酯(40)的Suzuki偶联,得到(51)的联芳基化合物。然后,(51)的喹啉基化合物的羟基部分可以通过本领域技术人员知晓的标准方法被转化为离去基团(LG),例如氯、溴或三氟甲磺酸酯基。例如,通过在0℃在DCM中使用三氟甲磺酸酐和DMAP可以由(51)的羟基-喹啉化合物获得三氟甲磺酸酯,然后可以将其用于如前所述的使用被取代的哌嗪的S_NAR中,得到(53)的二氢呋喃并喹啉基化合物。然后,可以使用mCPBA或本领域技术人员已知的其他合适的氧化试剂以及使用适宜的溶剂(如果需要的话)将(53)的化合物氧化,得到(54)的砜化合物。使用合适的亲核试剂例如伯醇或仲醇、使用强碱例如在THF中的LiHMDS,可以使所述砜部分经历亲核置换,得到(55)的被取代的喹啉基化合物。随后,通过适合于所使用的保护基的方法、例如用在DCM中的TFA除去Boc可实现保护基的除去,得到(56)的二氢呋喃并喹啉化合物。

[0312] 方案10



[0313]

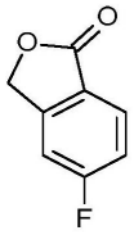


[0314] 方案10描述了(61)的二氢呋喃并喹唑啉化合物的制备,具有以两种不同方式官能化喹唑啉基核心的路线选项。得到(60)的中间体化合物的一条路线是从如之前提及的使用

mCPBA进行(44)的硫醚化合物的氧化开始,得到(57)的砜化合物。然后,进行砜部分的亲核置换,可得到(58)的双官能化的喹唑啉基化合物。然后,将(58)的溴化物化合物和(40)的硼酸酯化合物(例如被取代的苯并噻吩类化合物、苯并噻唑类化合物和苯并呋喃类化合物)进行Suzuki偶联,可产生(60)的联芳基化合物。Suzuki偶联也可以通过以下方法反过来实现:使(58)的溴化物化合物与双(新戊基二醇合)二硼(bis(neopentyl glycolato)diboron)在弱碱例如KOAc和钯络合物例如[双(2-(二苯基膦基)苯基)醚]二氯钯(II)的存在下反应,形成喹唑啉核心上的硼酸酯,然后偶联至Boc保护的氯噻吩并吡啶(例如N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯)上,得到(60)的联芳基化合物。得到(60)的中间体化合物的另一种路线包括先引入Suzuki偶联,则(44)的溴化物化合物可用(40)的硼酸酯化合物进行芳基化,得到(46)的联芳基化合物。使用之前提及的标准条件,进行(46)的化合物上的硫化物部分的氧化,可得到(59)的砜化合物,将其通过用亲核试剂例如伯醇或仲醇进行S_NAR,可得到(60)的官能化的化合物。随后,通过适合于所使用的保护基的方法、例如用在DCM中的TFA除去Boc,以实现保护基的除去,得到(61)的二氢呋喃并喹唑啉化合物。

[0315] 制备例1

[0316] 5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0317] 

[0318] 在RT,向搅拌的(2-溴-5-氟苯基)甲醇(500g,2.44mol)和TEA(474.6mL,3.41mol,1.4eq.)在ACN(2500mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(10.95g,48.77mmol,0.02eq.)和XantPhos(42.33g,73.16mmol,0.03equiv.),然后在10atm的一氧化碳下于120℃搅拌3天。将反应冷却至RT并浓缩。将残余物用H_2O(1,000mL)稀释,然后用EtOAc(2×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1000mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用10:1已烷/EtOAc(1,100mL)研磨残余物,然后过滤。滤饼在50℃干燥~18h,得到标题化合物,为黄色固体(300g,81%)。MS(ES)m/z=153(M+1).

[0319] 制备例2

[0320] 4-溴-5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮

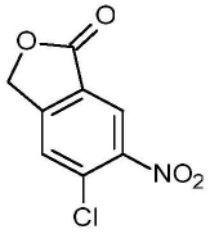
[0321]

[0322] 在65℃,向搅拌的5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮(300g,1.97mol)在H_2SO_4(1,500mL)中的混合物中滴加HNO_3(273.38g,4.348mol,2.2eq.)。将反应搅拌1h,然后冷却至RT。历经20min,分批添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(2,255.43g,7.88mol,4eq.)并在RT搅拌~18h。将混合物倒入冰/水(用3kg Na_2SO_3预处理)中并过滤。将滤饼溶于EtOAc(3,

000mL)中,用饱和Na_2CO_3水溶液(2×1000mL)和盐水(2×1000mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。用10:1己烷/EtOAc(660mL)研磨残余物,过滤并在50℃干燥~18h,得到标题化合物,为黄色固体(270g,49%),将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),5.51(s,2H).

[0323] 制备例3

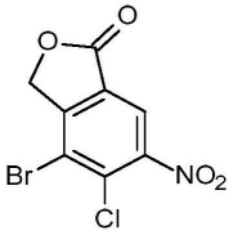
[0324] 5-氯-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0325] 

[0326] 在1L的3颈圆底烧瓶中,将5-氯-3H-异苯并呋喃-1-酮(60g,355.91mmol)在HNO_3(46mL)和H_2SO_4(277mL)中的溶液在N_2下于100℃加热4h。将混合物缓慢添加至冰水(1L)中并搅拌30min。过滤所得沉淀物并用H_2O(2×300mL)冲洗,在45℃真空干燥,得到标题化合物(57g,70%),为黄色固体。MS(ES)m/z=214(M+1).

[0327] 制备例4

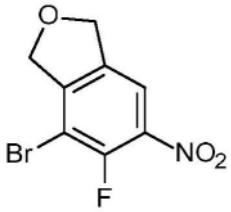
[0328] 4-溴-5-氯-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0329] 

[0330] 在1L的3颈圆底烧瓶中,将5-氯-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮(65g,283mmol)的溶液溶于H_2SO_4(600mL)中并冷却至0℃。在N_2下,以使得保持温度在0℃的速度分批添加NBS(60g,337mmol)。然后,将反应在50℃搅拌~18h。将混合物缓慢添加至冰水(1L)中并搅拌30min。过滤所得沉淀物并用H_2O(2×300mL)冲洗,在45℃真空干燥,得到标题化合物(65g,72%),为黄色固体。MS(ES)m/z=292(M+1).

[0331] 制备例5

[0332] 4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃

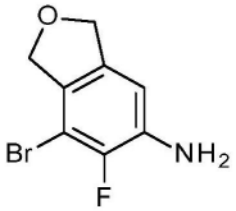
[0333] 

[0334] 在-78℃、N_2下,向搅拌的4-溴-5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮(270g,978mmol)在DCM(2,500mL)中的混合物中滴加DIBAL-H(1M,在THF中,1,467mL,1.467mol,1.5eq.)。将反应在-78℃搅拌5h,然后在-78℃用5N NaOH(300mL)淬灭反应。使所得的混合物温至RT,然后浓缩。将残余物用EtOAc(2,500mL)稀释,用盐水洗涤(2×1000mL),用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。用10:1己烷/EtOAc(550mL)研磨残余物并过滤。将固体干燥(190g,

683.4mmol),然后溶于DCM(1,500mL)中,在0℃滴加Et_3SiH(662mL,4.10mol,6eq.)进行处理。将反应在0℃搅拌20min。在0℃滴加TFA(152mL,2.05mol,3eq.)。移除冰浴,将反应在RT搅拌~18h。浓缩反应,得到油状物,将其用EtOAc(2,000mL)稀释、用Na_2CO_3(2×500mL)饱和水溶液和盐水(2×500mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(110g,42%),将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=6.2Hz,1H),5.18-5.15(m,2H),5.11-5.06(m,2H).

[0335] 制备例6

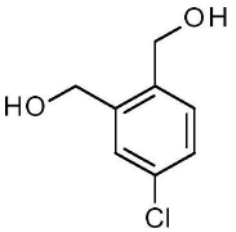
[0336] 7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺

[0337] 

[0338] 在RT向搅拌的4-溴-5-氟-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃(110g,420mmol)和NH_4Cl(112.3g,2.10mol,5eq.)在EtOH(1,000mL)和H_2O(200mL)中的混合物中分批添加Fe(117.22g,2.09mol,5eq.),然后在80℃搅拌~18h。将混合物过滤并浓缩。用H_2O(500mL)稀释该混合物并且用EtOAc(2×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×500mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶(25%至50% EtOAc/Hex)纯化残余物,得到标题化合物(70g,72%),为黄色固体。MS(ES)m/z=231(M+1).

[0339] 制备例7

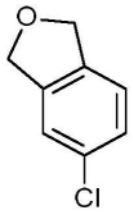
[0340] [4-氯-2-(羟基甲基)苯基]甲醇

[0341] 

[0342] 在-20℃、N_2下,向搅拌的$LiAlH_4$(1.9L,2.74mol,2eq.,2.5M,在THF中)在THF(1L)中的混合物中滴加在THF(500mL)中的4-氯邻苯二甲酸酐(250g,1.34mol,1.00eq.)。将所得的混合物在45℃、N_2下搅拌30min。在RT,通过添加H_2O(1.5L)和15% NaOH(500mL)淬灭反应。过滤混合物,用MTBE(3×250mL)洗涤滤饼。用MTBE(3×1.5L)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(2×2L)洗涤并且用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(219.5g,93%),为灰白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.45-7.36(m,2H),7.28(dd,J=8.2Hz,1H),5.40-5.13(m,2H),4.54(s,2H),4.49(s,2H).

[0343] 制备例8

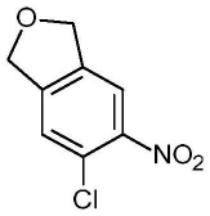
[0344] 5-氯-1,3-二氢异苯并呋喃

[0345] 

[0346] 在RT,向搅拌的[4-氯-2-(羟基甲基)苯基]甲醇(219.5g,1.271mol)和碳酸二甲酯(458.2g,5.082mol,4eq.)在ACN(3L)中的混合物中分批添加NaOMe(137.4g,2.544mol,2eq.)。将所得的混合物在80℃、N_2下搅拌~18h。在减压下浓缩混合物,用H_2O(2L)稀释并且用EtOAc(3×2L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×2L)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。用硅胶(10:1至8:1hex/EtOAc)纯化残余物,得到标题化合物(165g,82%),为淡棕色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.42-7.37(m,1H),7.33(d,J=1.4Hz,2H),4.99(s,4H).

[0347] 制备例9

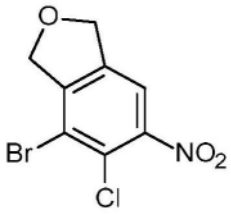
[0348] 5-氯-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃

[0349] 

[0350] 向-10℃的5-氯-1,3-二氢异苯并呋喃(110g,712mmol)在H_2SO_4(700mL)中的溶液中滴加-5℃-0℃的KNO_3(64.74g,640mmol,0.9eq.)在H_2SO_4(200mL)中的溶液。将所得的混合物在0℃再搅拌30min,然后缓慢地添加至搅拌的冰冷的H_2O中。通过过滤收集沉淀的固体,用H_2O(3×1L)洗涤。真空干燥滤饼,得到标题化合物(110g,77%),为淡棕色固体,将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.75(s,1H),5.07-5.02(m,4H).

[0351] 制备例10

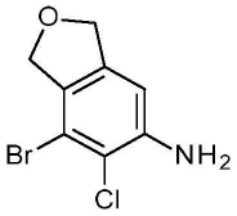
[0352] 4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃

[0353] 

[0354] 在-10℃,向搅拌的5-氯-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃(125g,626mmol)在H_2SO_4(700mL)中的溶液中分批添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(179.1g,626.3mmol,1eq.)。将混合物在-10℃搅拌1h,然后缓慢地添加至搅拌的冰冷的H_2O中。通过过滤收集沉淀的固体,用H_2O(3×0.5L)洗涤。真空干燥滤饼,用硅胶(10:1至5:1Hex/EtOAc)纯化,得到标题化合物(83.5g,47.9%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=1.1Hz,1H),5.19(dt,J=2.3,1.1Hz,2H),5.08(t,2H).

[0355] 制备例11

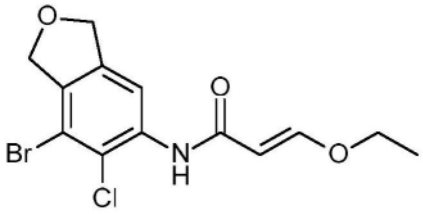
[0356] 7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺

[0357] 

[0358] 在RT,向搅拌的4-溴-5-氯-6-硝基-1,3-二氢异苯并呋喃(37.0g,133mmol)和NH_4Cl(42.64g,797.2mmol,6eq.)在EtOH(200mL)和H_2O(40mL)中的混合物中分批添加Fe(44.52g,797.2mmol,6equiv.)。将所得的混合物在80℃搅拌～18h。将所得的混合物热过滤,用EtOAc(3×500mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,用硅胶(15:1至10:1Hex/EtOAc)纯化,得到标题化合物(25g,76%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z＝248(M+1).

[0359] 制备例12

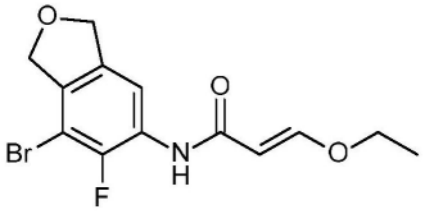
[0360] N-(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯酰胺

[0361] 

[0362] 在0℃,向搅拌的7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(6.00g,24.1mmol)和3-乙氧基丙-2-烯酰氯(4.06g,30.2mmol)在THF(50mL)中的溶液中滴加吡啶(3.82g,48.3mmol)。将所得的混合物在RT搅拌2h。真空浓缩所得的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到产物(6.00g,66.0%),为黄色固体。MS(ES)m/z＝346(M+1).

[0363] 制备例13

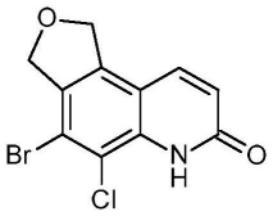
[0364] N-(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯酰胺

[0365] 

[0366] 以与制备例12的方法相似的方式,用7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺得到了标题化合物(1.4g,89%),为浅黄色固体。MS(ES)m/z＝332(M+1).

[0367] 制备例14

[0368] 4-溴-5-氯-3,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

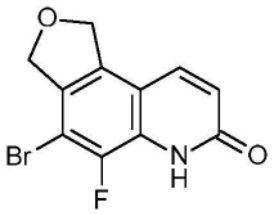
[0369] 

[0370] 在0℃,向搅拌的H_2SO_4(20mL)的溶液中分批添加N-(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯酰胺(6.10g,17.6mmol)。将所得的混合物在RT搅拌～18h。将

混合物缓慢地加入到搅拌的冰冷的水(200mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,用H_2O(3×100mL)洗涤。真空干燥滤饼,得到产物(5.00g,87.0%),为黄色固体。MS(ES)m/z=300(M+1).

[0371] 制备例15

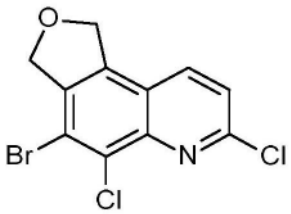
[0372] 4-溴-5-氟-3,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮

[0373] 

[0374] 以与制备例14中描述的方法相似的方式,用N-(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-3-乙氧基-丙-2-烯酰胺得到了标题化合物(1.2g,定量),为褐色固体。MS(ES)m/z=284(M+1).

[0375] 制备例16

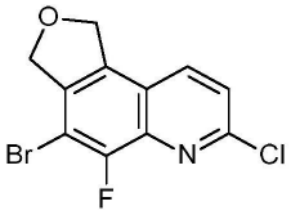
[0376] 4-溴-5,7-二氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉

[0377] 

[0378] 在0℃,向搅拌的4-溴-5-氯-3,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-f]喹啉-7-酮(5.00g,16.6mmol)在DMF(20mL)中的溶液中滴加$POCl_3$(9.30mL,99.8mmol)。将所得的混合物在90℃搅拌2h。将混合物缓慢地加入到搅拌的冰冷的水(200mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,用H_2O(3×100mL)洗涤。真空干燥滤饼,得到产物(3.50g,62.7%),为黄色固体。MS(ES)m/z=318(M+1).

[0379] 制备例17

[0380] 4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉

[0381] 

[0382] 向在DCM(40mL)中搅拌的6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(1.2g,4.2mmol)混悬液中加入(氯亚甲基)二甲基氯化铵(2.2g,17mmol,4eq.)并在RT搅拌~18h。将反应用DCM稀释并用H_2O和盐水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩成固体,将其用少量DCM研磨。将固体过滤,用少量DCM洗涤并风干,得到批次1。浓缩滤液并用硅胶纯化,用EtOAc/己烷(0%至80%)洗脱,得到批次2。将两个批次合并,得到标题化合物(1.0g,78%),为褐色固体。MS(ES)m/z=304(M+1).

[0383] 制备例18

[0384] 6-氨基-4-溴-5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0385]

[0386] 向4-溴-5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮(1.11g,4.02mmol)在AcOH(4mL)、H_2O(2mL)和EtOH(20mL)中的混悬液中加入铁(1.0g,18mmol),在70℃加热2h。将反应冷却至RT,在DCM和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配,通过硅藻土垫过滤。用DCM冲洗垫,分配滤液,将有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩,得到标题化合物(0.90g,91%),为白色固体。MS(ES)m/z=246(M-1).

[0387] 制备例19

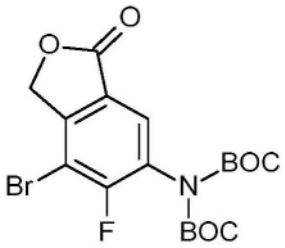
[0388] 6-氨基-4-溴-5-氯-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0389]

[0390] 向4-溴-5-氯-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮(7.98g,27.3mmol)在EtOH(200mL)和H_2O(40mL)中的混合物中添加NH_4Cl(5.84g,109mmol),然后添加铁粉(6.09g,109mmol)。将混合物在油浴中于80℃搅拌20h。将混合物通过硅藻土垫过滤并用丙酮洗涤。将滤液浓缩至~50mL。通过过滤收集所得的沉淀物并真空干燥过夜,得到第一批次的产物(2.57g),为米黄色固体。将硅藻土混合物在丙酮/MeOH(2/1)中搅拌并过滤。重复该过程两次。将合并的滤液浓缩并在真空箱中于60℃干燥过夜,得到第二批次的产物(3.70g)。将各批次合并,得到标题化合物(6.27g,87.5%)。MS(ES)m/z=279(M+H_2O+1).

[0391] 制备例20

[0392] N-(7-溴-6-氟-3-氧代-1H-异苯并呋喃-5-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

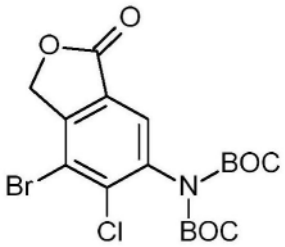
[0393] 

[0394] 将6-氨基-4-溴-5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮(36.0g,146mmol)、二碳酸二叔丁酯(100g,444mmol)和DMAP(4.50g,37.0mmol)在ACN(1,000mL)中的混合物加热至回流。回流30min后,使反应混合物冷却至RT。在减压下除去溶剂并将残余物溶于DCM(1,000mL)中,用冰冷的10%柠檬酸、饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,然后用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(100% A至100% B;A=4% MTBE和20% DCM的在Hex中的溶液,B=10% MTBE和20% DCM的在Hex中的溶液)纯化粗品物质,得到标题化合物(36.0g,55%)。^1H NMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ8,11(s,1H),5.49(s,2H),1.40(s,18H).

[0395] 制备例21

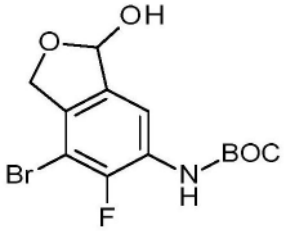
[0396] N-(7-溴-6-氯-3-氧代-1H-异苯并呋喃-5-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

[0397] 

[0398] 以与制备例20的方法类似的方式,用6-氨基-4-溴-5-氯-3H-异苯并呋喃-1-酮得到了标题化合物(34.6g,61%),为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(s,1H),5.48(s,2H),1.40(s,18H).

[0399] 制备例22

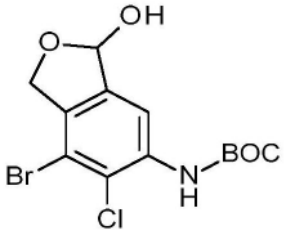
[0400] N-(7-溴-6-氟-3-羟基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0401] 

[0402] 历经2h,向在-70℃的N-(7-溴-6-氟-3-氧代-1H-异苯并呋喃-5-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(36.0g,80.7mmol)在DCM(1,600mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(1M,在DCM中,245mL,245mmol)。添加后,将反应混合物在-70℃搅拌1h。通过在-70℃滴加NaOH溶液(1M,在H_2O中,164mL,164mmol)淬灭反应。将混合物用DCM(1,000mL)稀释并搅拌至RT。添加$MgSO_4$(200g)后,将混合物搅拌10min,然后在RT用$MgSO_4$静置过夜。将混合物通过硅藻土过滤并用10%的MeOH在DCM中的溶液(1,000mL)洗涤。浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法(5-40%EtOAc/Hex)纯化,得到标题化合物(25.0g,89%),为白色固体。MS(ES)m/z=346(M-1).

[0403] 制备例23

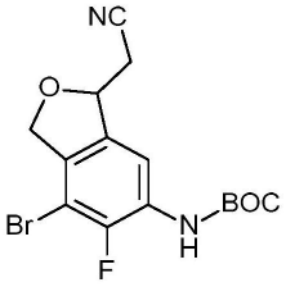
[0404] N-(7-溴-6-氯-3-羟基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0405] 

[0406] 以与制备例22的方法相似的方式,用N-(7-溴-6-氯-3-氧代-1H-异苯并呋喃-5-基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(5.10g,65.4%),为白色固体。MS(ES)m/z=346(M-H_2O+1).

[0407] 制备例24

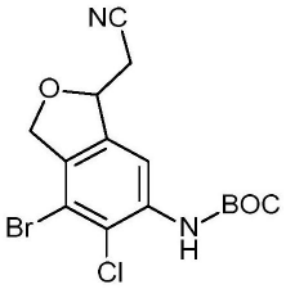
[0408] N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基甲酸叔丁酯

[0409] 

[0410] 向烧瓶中添加N-(7-溴-6-氟-3-羟基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯(9.70g,27.9mmol)、THF(200mL)、氰基甲基膦酸二乙酯(7.00mL,42.3mmol)和Cs_2CO_3(10.0g,30.7mmol)。给烧瓶装配冷凝器,将混合物加热至回流。3h后,使混合物冷却并通过硅藻土过滤,用EtOAc冲洗。将合并的滤液和洗液浓缩。将油状物粗品用EtOAc(500mL)稀释,添加H_2O(500mL)。将混合物转移至分液漏斗并分离各层。用EtOAc(500mL)反萃取水层,将合并的有机层用盐水洗涤、用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法纯化粗品物质,用5-40%EtOAc/Hex洗脱,得到标题化合物(9.15g,89%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),7.68(s,1H),5.52(s,H),5.02(m,2H),3.18(m,2H),1.49(s,9H).

[0411] 制备例25

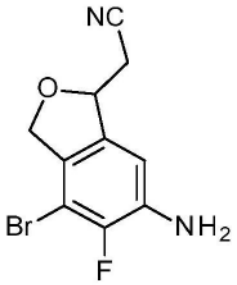
[0412] N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基甲酸叔丁酯

[0413] 

[0414] 以与制备例24的方法相似的方式,用N-(7-溴-6-氯-3-羟基-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(3.92g,72%),为白色固体。MS(ES)m/z=385(M-1).

[0415] 制备例26

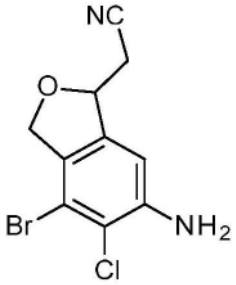
[0416] 2-(6-氨基-4-溴-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)乙腈

[0417] 

[0418] 向在冰浴中冷却的N-[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基甲酸叔丁酯(9.10g,24.5mmol)在MeOH(150mL)中的混悬液中添加HCl溶液(4M,在1,4-二噁烷中,64.0mL,256mmol)。将反应在RT搅拌6h。将混合物在冰浴中冷却,首先用2N NaOH溶液、然后用饱和$NaHCO_3$水溶液中和。将混合物浓缩,收集得到的固体并在60℃真空干燥过夜,得到标题化合物,为白色固体(6.10g,92%)。MS(ES)m/z=269(M-1).

[0419] 制备例27

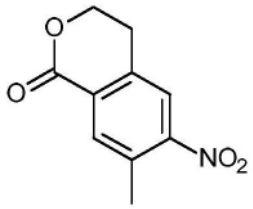
[0420] 2-(6-氨基-4-溴-5-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)乙腈

[0421] 

[0422] 以与制备例26的方法相似的方式,用N-[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(2.64g,99%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=287(M+1).

[0423] 制备例28

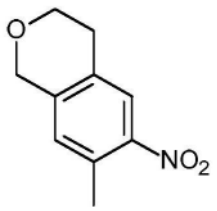
[0424] 7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃-1-酮

[0425] 

[0426] 在RT,向搅拌的3-甲基-4-硝基苯甲酸(70.0g,386mmol)和N-乙酰基-L-亮氨酸(13.4g,77.3mmol)在六氟异丙醇(750mL)中的混合物中添加KOAc(37.9g,386mmol)和Pd(OAc)$_2$(8.68g,38.6mmol),然后添加环氧乙烷(155mL,386mmol,1eq.,2.5M,在THF中)。将反应混合物在80℃、N_2下搅拌8h。将混合物用EtOAc(1,000mL)稀释。将有机层用盐水(500mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到产物(56.0g,52.4%),为黄色固体。MS(ES)m/z=249(M+1).

[0427] 制备例29

[0428] 7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃

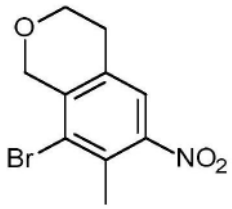
[0429] 

[0430] 在-78℃、N_2下,向搅拌的7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃-1-酮(66.0g,319mmol)在THF(800mL)中的混合物中滴加$LiBH_4$(2M,在THF中,400mL,800mmol)。将反应混合物温至RT并搅拌3h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(300mL)稀释并用EtOAc(2×600mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。向2-[2-(羟基甲基)-4-甲基-5-硝基苯基]乙醇(50.0g,237mmol)粗品中添加4-甲基苯-1-磺酸(44.8g,260mmol)和甲苯(500mL)。将所得的反应混合物在115℃加热~18h。将反应冷却至RT。将混合物用EtOAc(1,000mL)稀释并用盐水(500mL)洗涤,然后用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到产物(30.0g,36.3%),为黄色固

体。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.81(s,1H),6.96(s,1H),4.82-4.74(m,2H),4.02-3.96(m,2H),2.96-2.82(m,2H),2.5(s,3H).

[0431] 制备例30

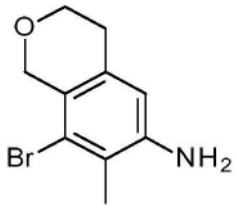
[0432] 8-溴-7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃

[0433] 

[0434] 在RT,向7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃(30g,150mmol)在浓H_2SO_4(300mL)中的混合物中分批添加NBS(32.1g,180mmol)。将反应在RT搅拌~18h。将反应混合物倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用Na_2CO_3(2×50mL)饱和水溶液洗涤、然后溶于EtOAc(500mL)中,用盐水(2×50mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到产物(23.0g,56.5%),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.58(s,1H),4.78-4.68(m,2H),4.02-3.92(m,2H),2.98-2.86(m,2H),2.57(s,3H).

[0435] 制备例31

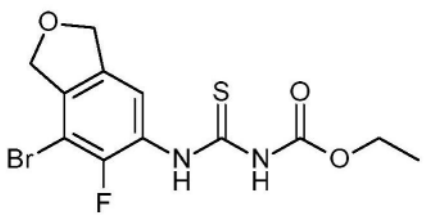
[0436] 8-溴-7-甲基-异苯并二氢吡喃-6-胺

[0437] 

[0438] 在RT,向8-溴-7-甲基-6-硝基-异苯并二氢吡喃(23.0g,84.5mmol)和NH_4Cl(22.6g,423mmol)在EtOH(250mL)和H_2O(50mL)中的混合物中添加铁粉(23.6g,423mmol)。将所得的反应混合物在80℃加热6h。过滤混合物,用EtOAc(2×200mL)洗涤滤饼。将滤液用EtOAc(100mL)稀释、用盐水(500mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、浓缩并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE:EtOAc(2:1至1:2)洗脱,得到产物(17.0g,83%),为黄色固体。MS(ES)m/z=242(M+1).

[0439] 制备例32

[0440] N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基硫代甲酰基(carbamothioyl)]氨基甲酸乙酯

[0441] 

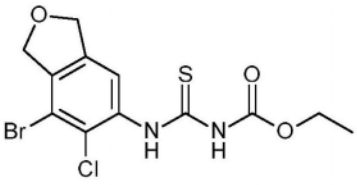
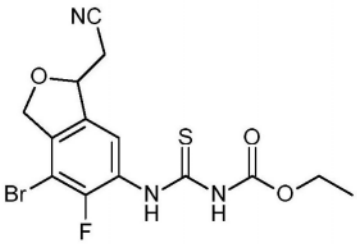
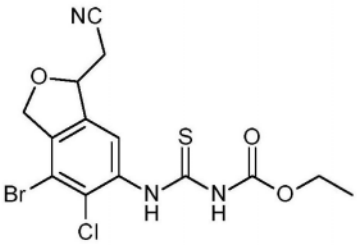
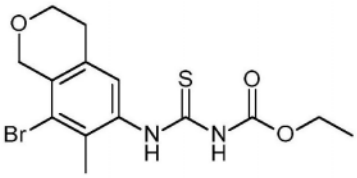
[0442] 向7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(20.4g,87.9mmol)在DCM(550mL)中的溶液中经由加料漏斗缓慢加入乙氧基羰基异硫氰酸酯(9.7mL,82mmol,0.93eq.),随后在RT搅拌~4h。过滤固体。浓缩滤液,混悬于DCM(100mL)和己烷(350mL)中,在RT搅拌。将所得的过

滤固体和之前的过滤固体在50℃真空干燥2h。将各批次合并,得到标题化合物(32.6g,定量收率),为白色固体。MS(ES)m/z＝363(M+1).

[0443] 以与制备例32中描述的相似的方式制备了表1中的下列化合物。用多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

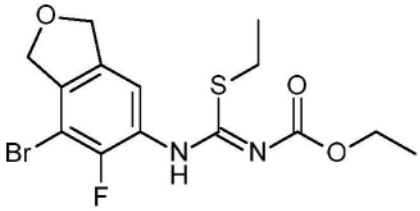
[0444] 表1:

[0445]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
33	N-[(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基硫代甲酰基]氨基甲酸乙酯		379
34	N-[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基硫代甲酰基]氨基甲酸乙酯		402
35	N-[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基硫代甲酰基]氨基甲酸乙酯		418
36	N-[(8-溴-7-甲基-异苯并二氢吡喃-6-基)氨基硫代甲酰基]氨基甲酸乙酯		373

[0446] 制备例37

[0447] (NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯

[0448] 

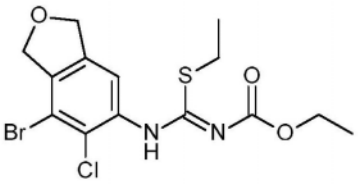
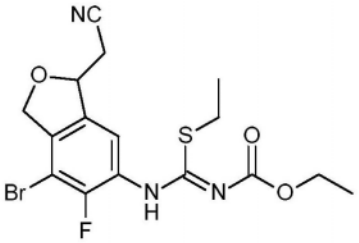
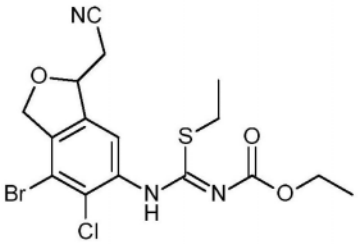
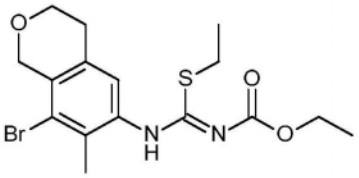
[0449] 向装配有顶置搅拌器、滴液漏斗和热电偶的2L的3颈圆底烧瓶中加入N-[(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基硫代甲酰基]氨基甲酸乙酯(32.6g,89.8mmol)和丙酮(450mL)的混悬液。分多次向其中添加固体K_2CO_3(37.2g,269mmol,3.00eq.),然后历经20min滴加EtI(7.2mL,90mmol,1.0eq.)。将混合物在RT搅拌～18h。过滤固体,浓缩滤液,在DCM

(500mL)和H_2O(500mL)之间分配。将有机层进一步用盐水洗涤并且用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶(0至30% EtOAc/Hex)纯残余物化,得到标题化合物(30.9g,85.6%),为白色固体。MS(ES)m/z=391(M+1).

[0450] 以与制备例37中描述的相似的方式制备了表2中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

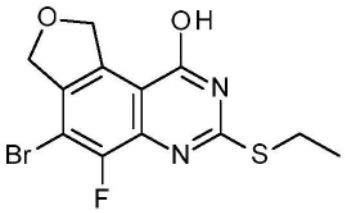
[0451] 表2:

[0452]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
38	(NZ)-N-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯		407
39	(NZ)-N-[[[7-溴-3-(氰基甲基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯		430
40	(NZ)-N-[[[7-溴-6-氯-3-(氰基甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基]氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯		446
41	(NZ)-N-[[(8-溴-7-甲基-异苯并二氢吡喃-6-基)氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯		401

[0453] 制备例42

[0454] 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

[0455] 

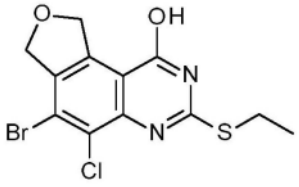
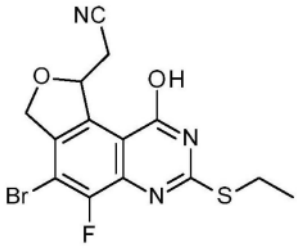
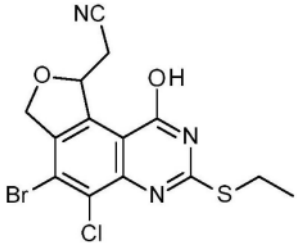
[0456] 给2L的4颈圆底烧瓶装配顶置搅拌器、滴液漏斗、N_2入口管和热电偶,用N_2吹扫。添加NMP(无水的,300mL)。将混合物加热至175℃。在第二个烧瓶中,在N_2下,将(NZ)-N-[[(7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基]-乙硫基-亚甲基]氨基甲酸乙酯(22.63g,57.83mmol)和NMP(无水的,100mL)合并并搅拌,直至获得均匀的溶液。当第一哥烧瓶达到

175℃时,将第二个烧瓶的内容物倒入滴液漏斗中并迅速滴加至热NMP中。30min后,关掉加热并将反应冷却至45℃。缓慢添加H_2O(500mL),将混合物在RT搅拌1h。过滤固体,用H_2O(300mL)冲洗并在50℃真空干燥~18h,得到标题化合物(15.2g,73%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=363(M+1).

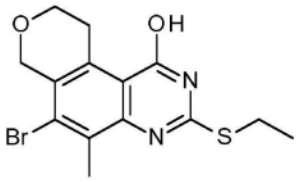
[0457] 以与制备例42中描述的相似的方式制备了表3中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0458] 表3:

[0459]

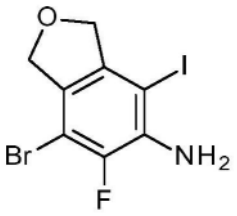
制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
43	6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361
44	2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		382
45	2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈		400

[0460]

46	6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉-1-醇		355

[0461] 制备例47

[0462] 7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺

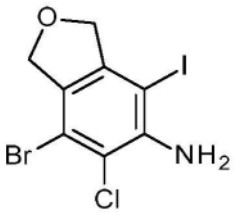
[0463] 

[0464] 将7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(15.0g,64.6mmol)和NIS(16.0g,71.1mmol)在$CHCl_3$(400mL)中的混合物在50℃、N_2下搅拌~18h。将所得的混合物在减压下浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用PE/EtOAc(10:1-5:1)洗脱,得到产物(16.0g,

69.2%),为橙色固体。MS(ES)m/z=358(M+1).

[0465] 制备例48

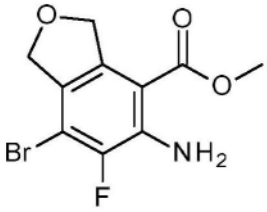
[0466] 7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺

[0467] 

[0468] 以与制备例47的方法相似的方式,用7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺得到了标题化合物(0.19g,60%),为白色固体。MS(ES)m/z=372(M+1).

[0469] 制备例49

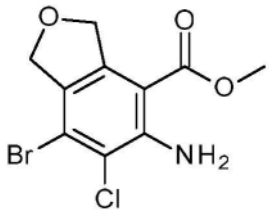
[0470] 5-氨基-7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-4-甲酸甲酯

[0471] 

[0472] 在RT、CO气氛下,向搅拌的7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(1.62g,4.53mmol)在MeOH(20mL)和DMF(20mL)中的溶液中添加TEA(1.89mL,13.6mmol)和Pd(dppf)Cl_2(331mg,0.45mmol)。使用CO气球将混合物于60℃在CO气氛下搅拌~18h。将所得的混合物在减压下浓缩并用EtOAc(300mL)稀释。将混合物用H_2O(3×200mL)、盐水(200mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用在PE中的EtOAc(20%至40%,梯度,历经30min)洗脱,得到产物(1.00g,76.1%),为黄色固体。MS(ES)m/z=290(M+1).

[0473] 制备例50

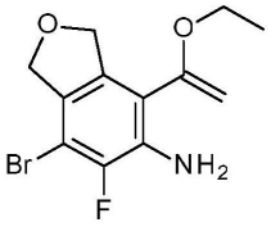
[0474] 5-氨基-7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-4-甲酸甲酯

[0475] 

[0476] 以与制备例49的方法相似的方式,用7-溴-6-氯-4-碘-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺得到了标题化合物(6.2g,58%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=306(M+1).

[0477] 制备例51

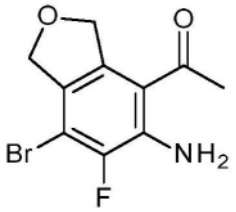
[0478] 7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺

[0479] 

[0480] 在RT,向搅拌的7-溴-6-氟-4-碘-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(6.00g,16.8mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(22.7g,62.9mmol)在DMF(60mL)中的混合物中分批添加Pd$(PPh_3)_4$(3.88g,3.34mmol)。然后,将反应在80℃搅拌~18h。使混合物冷却至RT,用EtOAc(200mL)萃取。将有机层用H_2O(3×50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到产物(5.07g,定量收率),将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。MS(ES)m/z=301(M+1).

[0481] 制备例52

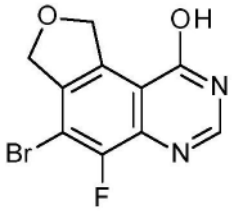
[0482] 1-(5-氨基-7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)乙酮

[0483] 

[0484] 在0℃,向搅拌的7-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(5.00g,16.6mmol)在THF中(50mL)的混合物中滴加在水中的1M HCl(50mL),然后在RT搅拌3h。将所得的混合物用EtOAc(100mL)萃取,即将有机层用1M Na_2CO_3水溶液(100mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到产物(2.00g,44.1%),为黄色固体。MS(ES)m/z=274(M+1).

[0485] 制备例53

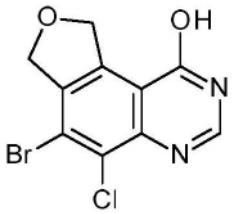
[0486] 6-溴-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

[0487] 

[0488] 5-氨基-7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-4-甲酸甲酯(6.00g,20.7mmol)和甲酰胺(48.0mL,1,200mmol)的混合物在160℃、N_2下搅拌12h。使混合物冷却至RT,在0℃用H_2O(300mL)稀释。通过过滤收集沉淀的固体并用H_2O(3×50mL)洗涤。将固体在真空下干燥,得到产物(5.2g,88.1%),为棕色固体。MS(ES)m/z=285(M+1).

[0489] 制备例54

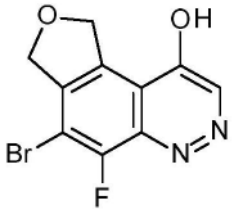
[0490] 6-溴-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

[0491] 

[0492] 以与制备例53的方法相似的方式,用5-氨基-7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-4-甲酸甲酯得到了标题化合物(3.5g,58%),为黑色固体。MS(ES)m/z=301(M+1).

[0493] 制备例55

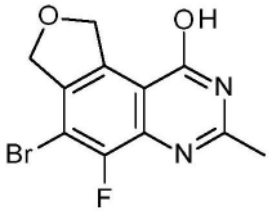
[0494] 4-溴-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]噌啉-9-醇

[0495] 

[0496] 在RT,向搅拌的1-(5-氨基-7-溴-6-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)乙酮(2.00g,7.30mmol)在TFA(40mL)中的混合物中添加$NaNO_2$(0.600g,8.76mmol),在70℃搅拌2h。使反应冷却至RT,然后在减压下浓缩,添加H_2O(100mL),将所得的混合物用EtOAc(2×100mL)萃取,将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用DCM:MeOH(10:1)洗脱,得到产物(1.20g,57.7%),为黄色固体。MS(ES)m/z=285(M+1).

[0497] 制备例56

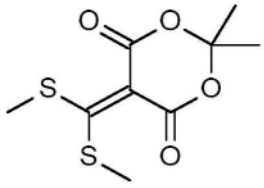
[0498] 6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇

[0499] 

[0500] 将搅拌的5-氨基-7-溴-6-氟-1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-甲酸甲酯(350mg,1.21mmol)和ACN(594mg,14.5mmol)在在1,4-二噁烷中的4M HCl(10mL)中的混合物在100℃、N_2下加热。将所得的混合物在100℃、N_2下搅拌~18h。将混合物用H_2O(100mL)稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取。在减压下浓缩有机层,得到产物(290mg,80.4%),为黄色固体。MS(ES)m/z=299(M+1).

[0501] 制备例57

[0502] 5-[双(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

[0503] 

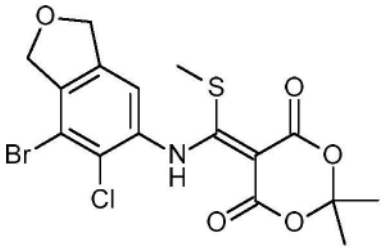
[0504] 向搅拌的Meldrum酸(20g,138.76mmol)和TEA(42.13g,416.30mmol,3eq.)在DMSO

(100mL)中的混合物中添加CS_2(15.85g,208.15mmol,1.5eq.)。将所得的混合物在RT、N_2下搅拌3h。在0℃滴加CH_3I(59.09g,416.30mmol,3eq.)。使温度温至RT并将反应搅拌～18h。将所得的混合物用EtOAc(1,000mL)稀释,用H_2O(2×200mL)洗涤、然后用盐水(200mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。用硅胶纯化残余物,用PE:EtOAc(4:1至2:1)洗脱,得到标题化合物(23g,67%),为黄色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.64(s,6H),1.68(s,6H).

[0505] 制备例58

[0506] 5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基]-甲硫基-亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二

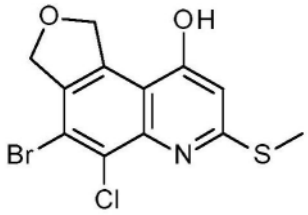
[0507] 酮

[0508] 

[0509] 将搅拌的5-[双(甲硫基)亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(16.49g,66.40mmol,1.1eq.)和7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(15g,60mmol,1eq.)在甲苯(150mL)中的混合物在80℃加热2天。将反应混合物在减压下浓缩,通过用10:1PE:EtOAc(250mL)研磨纯化残余物。通过过滤收集固体,真空干燥,得到标题化合物(20g,73%),为棕色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),7.52(s,1H),5.14(s,2H),5.03(s,2H),2.37(s,3H),1.67(s,6H).

[0510] 制备例59

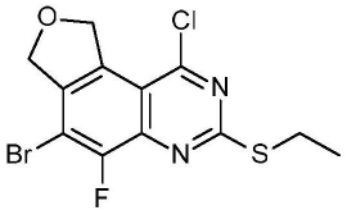
[0511] 4-溴-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-醇

[0512] 

[0513] 将5-[[(7-溴-6-氯-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氨基]-甲硫基-亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18g,40mmol,1eq.)在二苯醚(200mL)中的溶液在180℃搅拌1h。使反应冷却至RT,然后用PE(500mL)稀释并在RT搅拌20min。过滤后,用PE(2×50mL)洗涤滤饼并在减压下干燥,得到标题化合物(11.3g,81%),为黄色固体,将其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ES)m/z＝346(M+1).

[0514] 制备例60

[0515] 6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

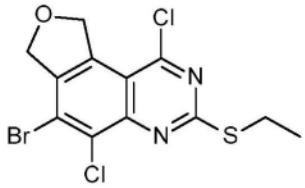
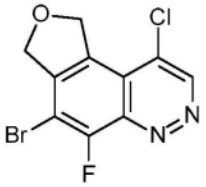
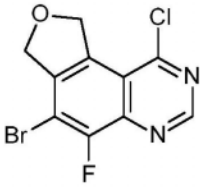
[0516] 

[0517] 向装配有滴液漏斗、热电偶和顶置搅拌器的5L的3颈圆底烧瓶中加入DMF(50mL,646mmol,4eq.)在DCM(1,000mL)中的溶液并置于冰/水浴中,冷却至~4℃。历经~40min经由加料漏斗滴加草酰氯(50.0mL,576mmol,4eq.)。添加完成时,将反应在~4℃搅拌15min。将固体6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(50.4g,140mmol)分多次添加至反应混合物中,将所得的混悬液在~4℃搅拌30min。移除冰浴,将反应温至RT并搅拌1h。然后添加H_2O(1L),将混合物搅拌15min。分配混合物,将有机层用盐水(1L)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用DCM/Hex(60%至90%)洗脱,得到标题化合物(45.1g,89%),为白色固体。MS(ES)m/z=363(M+1).

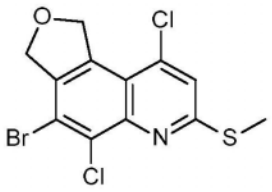
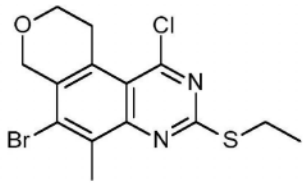
[0518] 以与制备例60中描述的相似的方式制备了表4中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0519] 表4:

[0520]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
61	6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		379
62	4-溴-9-氯-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]噌啉		303
63	6-溴-1-氯-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		303

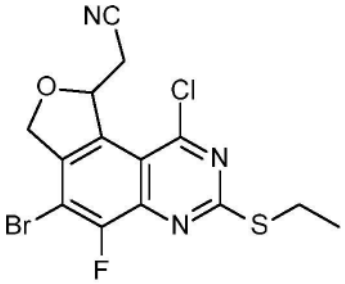
[0521]

64[a]	4-溴-5,9-二氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		366
65	6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉		375

[0522] [a]移除冰浴后,将反应在37℃加热～24h。

[0523] 制备例66

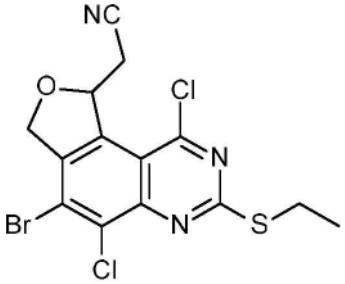
[0524] 2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈

[0525] 

[0526] 向DMF(60mL)和$POCl_3$(50.00mL,538mmol)的溶液中分批添加2-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.6g,12mmol)。将混合物在油浴中于90℃加热1h。将反应混合物冷却至RT,然后在搅拌下缓慢添加至冰-水混合物中。通过过滤收集所得固体,用冷水洗涤,在真空箱中于55℃干燥过夜,得到标题化合物(4.5g,75%),为淡棕色固体。MS(ES)m/z＝402(M+1).

[0527] 制备例67

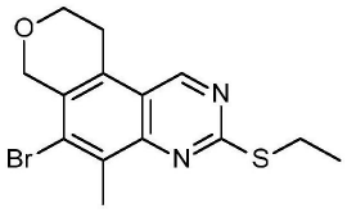
[0528] 2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈

[0529] 

[0530] 以与制备例66的方法相似的方式,用2-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈得到了标题化合物(0.9g,81%),为灰白色固体。MS(ES)m/z＝418(M+1).

[0531] 制备例68

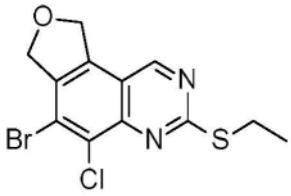
[0532] 6-溴-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉

[0533] 

[0534] 将6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉(1.10g,2.94mmol)和TMEDA(500mg,4.30mmol)在THF(20mL)中的混合物用氩气吹扫。添加Pd(ddpf)Cl_2•DCM络合物(120mg,0.144mmol)和$NaBH_3CN$(280mg,4.46mmol)。将反应混合物再次用氩气吹扫并加热至45℃。2h后,将反应混合物冷却至RT并用EtOAc稀释、用NH_4Cl饱和水溶液和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。将混合物干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用在己烷中的EtOAc(0至40%)洗脱,得到产物(998mg,定量收率),为黄色固体。MS(ES)m/z=339(M+1).

[0535] 制备例300

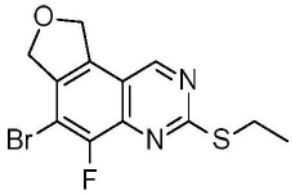
[0536] 6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[0537] 

[0538] 以与制备例68的方法相似的方式,用6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉得到了标题化合物(0.38g,51%),为白色固体。MS(ES)m/z=345,347(M+1,Br).

[0539] 制备例301

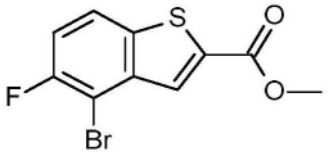
[0540] 6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[0541] 

[0542] 以与制备例68的方法相似的方式,用6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉得到了标题化合物(1.00g,92%).MS(ES)m/z=329,331(M+1,Br).

[0543] 制备例69

[0544] 4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯

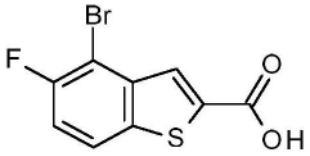
[0545] 

[0546] 将巯基乙酸甲酯(methyl thioglycolate)(0.18mL,2.0mmol,1eq.)在THF(5mL)中的溶液用N_2吹洗,在RT向其中加入在矿物油中的NaH(60质量%)(0.101g,2.53mmol,1.24eq.)。观察到气体逸出,在烧瓶中形成沉淀物。将反应在RT搅拌20min。历时~2min经由注射器缓慢添加2-溴-3,6-二氟苯甲醛(0.475g,2.04mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应在

RT搅拌9h。添加另外的巯基乙酸甲酯(0.1mL,1mmol,0.5eq.)和在矿物油中的氢化钠(60质量%)(0.050g,1.3mmol,0.6eq.)并在RT持续搅拌～18h。将混合物用EtOAc稀释并用NH_4Cl饱和水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用2% MTBE/Hex洗脱,得到标题化合物(0.346g,59%),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23-8.19(dd,J=4.49,8.9Hz,1H),8.05(s,1H),7.62(t,J=9.0Hz,1H),3.93(s,3H).

[0547] 制备例70

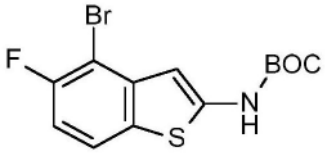
[0548] 4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸

[0549] 

[0550] 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸甲酯(19.2g,66.4mmol,1eq.)在MeOH(130mL)和THF(130mL)中的溶液加入5N NaOH(66mL,330mmol,5eq.),在RT搅拌40min。将混合物浓缩并添加H_2O(500mL)。使用5N HCl将pH调节至～2。将混合物用EtOAc(2×500mL)萃取,将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将固体在50℃真空干燥,得到标题化合物(17.6g,96%),为白色固体。MS(ES)m/z=229(M-1-CO_2).

[0551] 制备例71

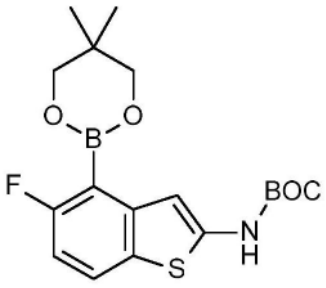
[0552] N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0553] 

[0554] 向4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-甲酸(1.5g,5.5mmol)在叔-丁醇(30mL)中的溶液加入TEA(1.5mL,11mmol,2.0eq.)和叠氮磷酸二苯酯(1.5mL,6.9mmol,1.3eq.)并在95℃加热1h。将混合物冷却并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用MTBE/Hex(4%至20%)洗脱,得到标题化合物(0.987g,52%),为白色固体。MS(ES)m/z=290(M+1).

[0555] 制备例72

[0556] N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

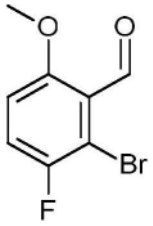
[0557] 

[0558] 将N-(4-溴-5-氟-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.08g,8.90mmol)和双(新戊基二醇合)二硼(4.02g,17.8mmol,2eq.)和KOAc(2.62g,26.7mmol,3eq.)在1,4-二噁烷(70mL,819.9mmol)中的混合物通入N_2达20min。向混合物中添加Pd(ddpf)Cl_2(0.69g,0.90mmol,0.1eq.)。将反应超声3min,然后进行真空/N_2重新填充循环(3×)并在100℃加热

3h。将混合物冷却至RT,通过硅藻土过滤并用1:4EtOAc/Hex冲洗。浓缩滤液,用硅胶(0-40% MTBE/Hex)纯化残余物,得到标题化合物(2.95g,87%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.81-10.79(bs,1H),7.84-7.74(dd,J=5.07,8.59,1H),7.14(s,1H),6.94-6.88(m,1H),3.89(bs,4H),1.49(s,10H),1.03(s,6H).

[0559] 制备例73

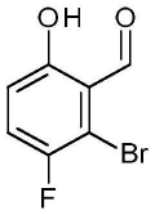
[0560] 2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛

[0561] 

[0562] 在装配有热电偶、滴液漏斗和冷凝器的2L的3颈圆底烧瓶中,历经~15min,向2-溴-3,6-二氟-苯甲醛(95.0g,430mmol)在MeOH(850mL)中的溶液中滴加在MeOH中的NaOMe(30质量%)(95mL,475mmol,1.1eq.),在60℃搅拌5h。将反应冷却至RT。在搅拌的同时将反应混合物缓慢倒入H_2O(2L)中。在烧瓶中形成黏稠的沉淀物。将混合物在RT搅拌15min并过滤。将滤饼在50℃真空干燥~18h,得到标题化合物(75.4g,75%),为白色固体。MS(ES)m/z=232(M+1).

[0563] 制备例74

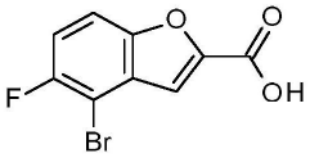
[0564] 2-溴-3-氟-6-羟基-苯甲醛

[0565] 

[0566] 向装配有温度计、顶置搅拌器和滴液漏斗的3颈2L的圆底烧瓶中,加入2-溴-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛(79.2g,340mmol)在DCM(700ml)中的溶液。将烧瓶置于干冰/丙酮浴中,冷却至-76℃。以使内部温度保持在低于-70℃的速度滴加BBr_3(1.0M,在DCM中,340mL,340mmol,1eq.)。将反应在干冰/丙酮浴中搅拌15min,然后移除冰浴,将反应在RT搅拌~18h。将反应置于冰/水浴中。在内部温度稳定在~2.5℃后,经由加料漏斗滴加H_2O(250mL)。移除冰浴,使反应温至RT并再搅拌15min..分配反应混合物,用DCM(200mL)和盐水(100mL)处理水相,再次分配。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,得到褐色固体..添加己烷(250mL),将浆液搅拌30min。过滤固体,滤液经静置沉淀出额外的固体,将这些额外的固体过滤并与之前过滤的固体合并(批次1)。将合并的批次在50℃真空干燥过夜。浓缩滤液,用硅胶(5%至30% DCM/Hex)纯化,得到更多的产物(批次2)。将两个批次合并,得到标题化合物(66.7g,90%),为白色固体。GCMS(EI)m/z=219$(M)^+$.

[0567] 制备例75

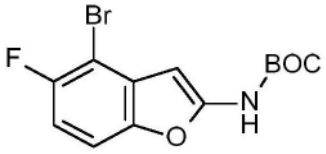
[0568] 4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸

[0569] 

[0570] 在装配有顶置搅拌器、热电偶的2L的3颈圆底烧瓶中,向2-溴-3-氟-6-羟基-苯甲醛(64.45g,294.3mmol)在DMF(600mL,7,760mmol)中的溶液加入K_2CO_3(89.5g,648mmol,2.2eq.)、NaI(8.83g,58.9mmol,0.2eq.)和溴乙酸乙酯(36mL,324.2mmol,1.1eq.),在70℃加热~18h。将温度提升至120℃达4h。将反应冷却至~45℃,然后移除加热,使反应冷却。当内部温度达到~45℃时,在烧瓶中形成黏稠的沉淀物。经由加料漏斗以缓慢的水流添加H_2O(1L),得到几乎均匀的混合物。用浓HCl将pH调节至~3,将混合物在RT搅拌30min。过滤固体,用H_2O(500mL)冲洗,在50℃真空干燥,得到标题化合物(52.4g,69%),为白色固体。MS(ES),m/z=212(M-1-CO_2).

[0571] 制备例76

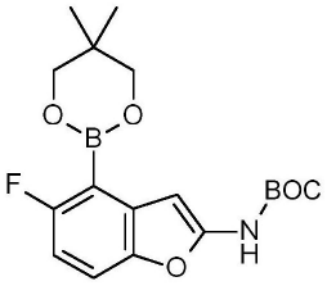
[0572] N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0573] 

[0574] 以与制备例71的方法类似的方式,使用4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸之别,然后用硅胶纯化产物,使用MTBE/Hex(5%至30%)洗脱,得到标题化合物(29.1g,35%),为黄色固体,MS(ES),m/z=274(M+1-tBu).

[0575] 制备例77

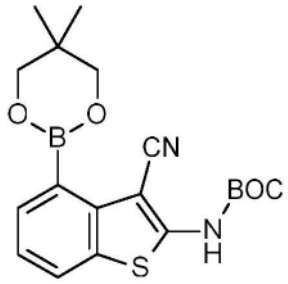
[0576] N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0577] 

[0578] 以与制备例72的方法相似的方式,用N-(4-溴-5-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(21.3g,71%),为淡褐色固体。MS(ES),m/z=240(M+1,观察到硼酸的质量)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.74(bs,1H),8.43(s,1H),7.82(dd,J=5.1,8.8Hz,1H),6.91(dd,J=8.8,9.5Hz,1H),7.15(s,1H),3.81(s,4H),1.50(s,9H),1.03(s,6H).

[0579] 制备例78

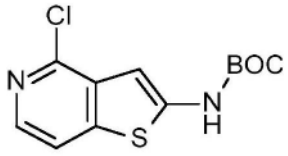
[0580] N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0581] 

[0582] 将N-(4-溴-3-氰基-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(美国专利申请公开US2021/0179633A1,制备例7)(19.0g,53.8mmol)、双(新戊基二醇合)二硼(18.2g,80.6mmol)和KOAc(15.8g,161mmol)在1,4-二噁烷(350mL)的混合物通入N_2达40min。添加Pd-117(3.93g,5.38mmol),将所得的混合物在95℃加热1.5h。将反应冷却、通过硅藻土过滤并用DCM冲洗。浓缩滤液,用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/Hex(10-50%)洗脱,得到标题化合物(11.7g,56%),为灰白色固体。MS(ES),m/z=317(M-1,观察到硼酸的质量).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),7.95(dd,J=1.0,8.0Hz,1H),7.54(dd,J=1.0,7.2Hz,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),3.78(s,4H),1.53(s,9H),1.04(s,6H).

[0583] 制备例79

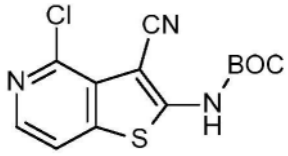
[0584] N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0585] 

[0586] 向4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(78g,365.1mmol)在t-BuOH(1,500mL)中的混悬液中添加TEA(155mL,1,110mmol)和叠氮磷酸二苯酯(100g,356.1mmol)。将混合物搅拌并加热至~80℃。14h后,使反应冷却至RT并使固体沉降。将固体上方的液体滗去,过滤固体并用DCM冲洗。将滤液和滗出的溶液合并并浓缩。用硅胶纯化粗品物质,使用MTBE/Hex(10-50%)洗脱,得到标题化合物(65g,58.3%),为白色固体。MS(ES)m/z=285(M+1).

[0587] 制备例80

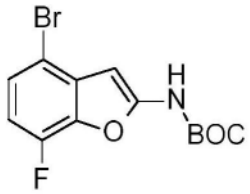
[0588] N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0589] 

[0590] 使用冰/水浴冷却在THF(120mL)中的N-(4-氯噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g,18mmol)。在N_2下,以稳定的速度一次性滴加CSI(4.7mL,53mmol)并搅拌。1.5h后,将冷的反应混合物转移至加料漏斗中并历经14min滴加至在冰浴中冷的DMF(125mL)中。添加后,移除冰浴,将反应在RT搅拌1h。将反应用EtOAc稀释,用盐水和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。用EtOAc(2×)萃取水层,将合并的有机层用Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,使用N_2流蒸发含有DMF的油状物,得到棕色固体。将EtOH(25mL)添加至该固体中,将其超声,过滤,用DCM冲洗固体并风干,得到产物(2.2g,37%),为白色固体。MS(ES)m/z=310(M+1).

[0591] 制备例227

[0592] N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0593] 

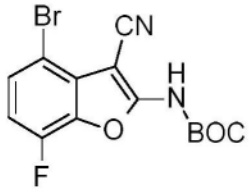
[0594] 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯。将6-溴-3-氟-2-羟基-苯甲醛(2.9g,13mmol)与碳酸钾(2.0g,14mmol)和碘化钠(0.40g,2.7mmol)合并在DMF(45mL)中。添加溴乙酸乙酯(1.6mL,14mmol),将反应混合物在室温搅拌过夜。添加碳酸钾(2.0g,14mmol)。将反应混合物在120℃搅拌3h并冷却至室温。将反应混合物用水(60mL)稀释,搅拌30min,过滤所得的固体。将固体用水洗涤并在真空箱(40℃)中干燥,得到4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.2g,32%),为淡褐色固体。MS(ES)m/z=287,289(M+1,Br).

[0595] 4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸。以与制备例79的方法相似的方式,用4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯得到了4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸(0.97g,90%),为白色固体。MS(ES)m/z=256,258(M-1,Br).

[0596] N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯。以与制备例79的方法相似的方式,用4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-甲酸得到了标题化合物(0.42g,66%)。MS(ES)m/z=328,330(M-1,Br).

[0597] 制备例228

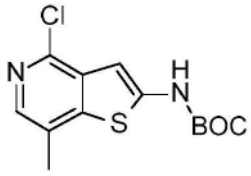
[0598] N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0599] 

[0600] 以与制备例80的方法相似的方式,用N-(4-溴-7-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(1.75g,63%)。MS(ES)m/z=354,356(M+1,Br).

[0601] 制备例229

[0602] N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0603] 

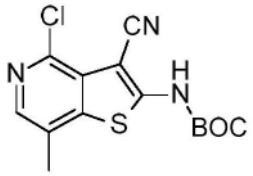
[0604] 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯。将2,4-二氯-5-甲基-吡啶-3-甲醛(7.25g,38.2mmol)、碳酸钾(10.5g,76.0mmol)和DMF(127mL)合并,在70℃加热过夜,冷却至室温。将反应混合物添加至水(500mL)中并过滤。将固体用水冲洗并干燥,得到4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(8.30g,90%),为白色固体。MS(ES)m/z=242(M+1).

[0605] 4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸。以与制备例70的方法相似的方式,用4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯得到了4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(6.5g,84%),为白色固体。MS(ES)m/z=228(M+1).

[0606] N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。以与制备例79的方法相似的方式,用4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸得到了标题化合物(0.83g,63%)。MS(ES)m/z=299(M+1)。

[0607] 制备例230

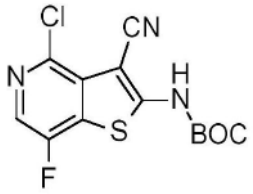
[0608] N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0609] 

[0610] 以与制备例80的方法相似的方式,用N-(4-氯-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.542g,31%)。MS(ES)m/z=324(M+1)。

[0611] 制备例231

[0612] N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0613] 

[0614] N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯。将2-(4-氯-5-氟吡啶-3-基)乙腈(11.8g,56.1mmol)在DMF(112mL)中的溶液冷却至0℃。添加叔丁醇钾(7.00g,61.1mmol)。15min后,滴加乙氧基羰基异硫氰酸酯(7.45mL,61.8mmol)。使反应混合物缓慢温至室温过夜。将反应混合物倒入冰/水的混合物(1.5L)中,搅拌直至所有冰融化,通过硅藻土过滤。将固体在真空箱(60℃)中干燥过夜,从硅藻土中分离,得到N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(11.9g,79%),为固体。MS(ES)m/z=266(M+1)。

[0615] 2-氨基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈。将N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(11.9g,44.4mmol)在DMSO(90mL)中的混悬液冷却至0℃。历经15min滴加NaOH(5M,在中水,90mL)。将反应混合物加热至105℃达1h,然后冷却至室温。将反应混合物倒入冰/水的混合物(1.8L)中,搅拌直至所有冰融化,通过硅藻土过滤。将固体在真空箱(50℃)中干燥过夜,从硅藻土中分离,得到2-氨基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈粗品。

[0616] N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将2-氨基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈粗品(8.6g,44.4mmol)、DCM(90mL)、DMF(90mL)和N,N-二异丙基乙胺(15.5mL,88.9mmol)的混合物冷却至0℃。添加4-二甲基氨基吡啶(0.54g,4.42mmol)和二碳酸二叔丁酯(14.6g,66.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。在减压下除去溶剂,将剩余的物质用DCM(400mL)和5%柠檬酸水溶液(250mL)稀释。用DCM洗涤水相两次。将合并的有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤、用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩,得到N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.5g,58%),为棕色固体。MS(ES)m/z=294(M+1)。

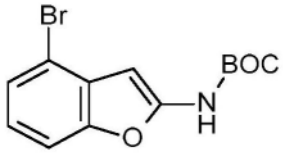
[0617] N-(3-氰基-7-氟-5-氧离子基(oxido)-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将3-氯过氧苯甲酸(9.00g,40.2mmol)添加至N-(3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡

啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.85g,26.8mmol)在DCM(180mL)中的溶液中。将反应混合物在搅室温拌过夜,然后冷却至0℃达～15min。通过过滤收集固体并在真空箱(60℃)中干燥。将滤液用MeOH和硅胶稀释,浓缩,用硅胶纯化残余物,使用0-6％在DCM中的MeOH洗脱。将含有所需物质的级分与过滤得到的固体合并,浓缩,得到N-(3-氰基-7-氟-5-氧负离子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.26g,88％),为灰白色固体。MS(ES)m/z＝310(M+1).

[0618] N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将N-(3-氰基-7-氟-5-氧负离子基-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎓-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.27g,17.0mmol)在1,2-二氯乙烷(34mL)中的混悬液冷却至0℃。滴加磷酰氯(32mL,344mmol)在1,2-二氯乙烷(34mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌30min,在45℃搅拌90min,冷却至室温。将反应混合物用1,2-二氯乙烷(100mL)稀释并添加至饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL)、NaOH(5M,在水中,40mL)和冰的混合物中。将固体$NaHCO_3$添加至搅拌的混合物中,以保持pH～6-7。鼓泡停止后,分离各相。将水相用DCM萃取三次。将合并的有机相用$MgSO_4$干燥并过滤。滤液用MeOH和硅胶稀释,浓缩,用硅胶纯化残余物,使用50-100％在己烷中的DCM洗脱,将含有所需物质的级分浓缩,得到标题化合物(3.87g,69％),为白色固体。MS(ES)m/z＝328(M+1).

[0619] 制备例81

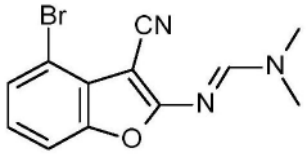
[0620] N-(4-溴苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0621] 

[0622] 以与制备例71的方法相似的方式,用4-溴苯并呋喃-2-甲酸得到了标题化合物(6.48g,50％)。MS(ES)m/z＝310(M-1).

[0623] 制备例82

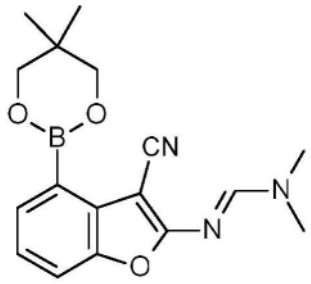
[0624] N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒

[0625] 

[0626] 向圆底烧瓶中添加N-(4-溴苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.48g,20.8mmol)和THF(0.3M,69.2mL)。将溶液在N_2下冷却至-78℃,历经5min缓慢添加CSI(6.0mL,68.5mmol,3.3eq.)。将反应搅拌30min,然后在RT将其经由套管转移至搅拌的DMF(100mL)中,用THF冲洗。将反应混合物在RT搅拌16h。然后使反应在冰浴中变冷,缓慢添加饱和$NaHCO_3$水溶液(～160mL)直至起泡消失,然后用EtOAc稀释混合物。将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×)和盐水(3×)洗涤,用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。将所得的物质与混合EtOAc以松解固体。添加己烷,将混合物超声以破碎较大的块。过滤固体,用20％ EtOAc/己烷冲洗并真空干燥,得到标题化合物(3.39g,55.9％),为浅绿色固体,MS(ES)m/z＝292(M+1).

[0627] 制备例83

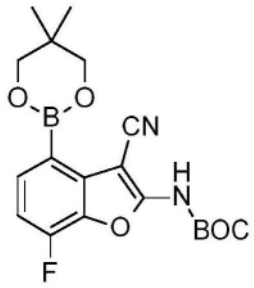
[0628] N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒

[0629] 

[0630] 向圆底烧瓶中添加N'-(4-溴-3-氰基-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(3.38g,11.6mmol)、双(新戊基二醇合)二硼(7.84g,34.7mmol,3.0eq.)、KOAc(3.75g,38.2mmol,3.3eq.)和1,4-二噁烷(96mL)。将混合物通入N_2并添加Pd-117(0.83g,1.16mmol,0.1eq.),将反应在100℃搅拌2.5h。冷却反应混合物,通过硅藻土过滤,用20% EtOAc/己烷冲洗。浓滤液缩,用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/Hex(0-100%)洗脱。将含有所需物质的级分浓缩,向所得固体中添加EtOAc。过滤固体并用EtOAc和己烷冲洗,在RT真空干燥,得到标题化合物(2.64g,70%),为褐色固体。MS(ES)m/z=258(M+1),对应于硼酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.52(s,1H),7.48-7.44(m,2H),7.17(dd,J=7.4,8.0Hz,1H),3.78(s,4H),3.2(s,3H),3.1(s,3H)1.00(s,6H).

[0631] 制备例232

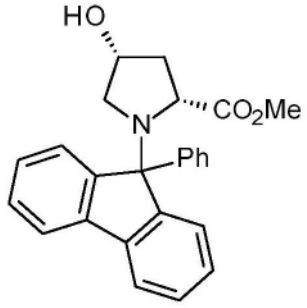
[0632] N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并呋喃-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0633] 

[0634] 以与制备例83的方法相似的方式,用N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.75g,73%)。MS(ES)m/z=321(M+1,相应的硼酸).

[0635] 制备例84

[0636] (2R,4R)-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

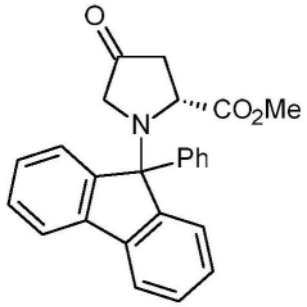
[0637] 

[0638] 在RT,向搅拌的(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(20.0g,138mmol)和9-溴-9-苯基芴(53.1g,165mmol)在DCM(400mL)中的混合物中分批添加三甲基氯硅烷(37.4g,344mmol)、TEA(13.9g,138mmol)和$Pb(NO_3)_2$(41.1g,124mmol)。将所得的混合物在70℃、N_2下

搅拌～18h。将反应冷却至RT并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到产物(42g,79.2%),为白色固体。MS(ES)m/z＝386(M+1).

[0639] 制备例85

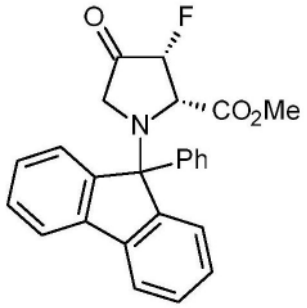
[0640] (2R)-4-氧代-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0641] 

[0642] 在-40℃,向搅拌的(2R,4R)-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(30.0g,77.8mmol)和草酰氯(83.0g,654mmol)在DCM(1,000mL)中的溶液中添加TEA(243g,2397mmol)和DMSO(85.1g,1090mmol)。将所得的混合物在-40℃、N_2下搅拌8h。使混合物温至RT并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(2:1)洗脱,得到产物(25.7g,85.6%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.87(dd,J＝14.0Hz,2H),7.51-7.23(m,11H),3.76-3.59(m,2H),3.36(s,1H),3.04(s,3H),2.66(dd,J＝17.9,8.5Hz,1H),2.28-2.16(m,1H).

[0643] 制备例86

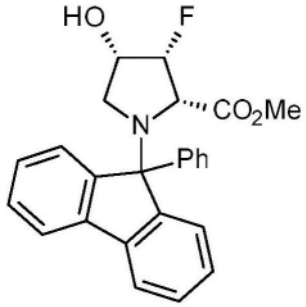
[0644] (2S,3R)-3-氟-4-氧代-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0645] 

[0646] 在-40℃,向搅拌的(2R)-4-氧代-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(40.0g,104mmol)和TEA(31.7g,312mmol)在DCM(1000mL)中的溶液中滴加三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯(119g,208mmol)。将所得的混合物在-40℃、N_2下搅拌2h。在减压下浓缩,用戊烷(1,000mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×500mL)和盐水洗涤,将有机层用无水Na_2SO_4干燥。真空浓缩溶液,得到硅烷基烯醇醚粗品(47.3g,定量首旅)。在RT,向硅烷基烯醇醚粗品(13.0g,28.5mmol)在DCM(200mL)中的溶液中分批添加Selectfluor(131g,37.0mmol)。将所得的混合物在RT搅拌～18h。然后,在减压下浓缩混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到标题化合物(3.96g,34.4%),为淡黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83-7.70(m,2H),7.51-7.28(m,11H),5.10(dd,J＝50.9,7.9Hz,1H),4.10-3.96(m,2H),3.74-3.61(m,1H),3.25(s,3H).

[0647] 制备例87

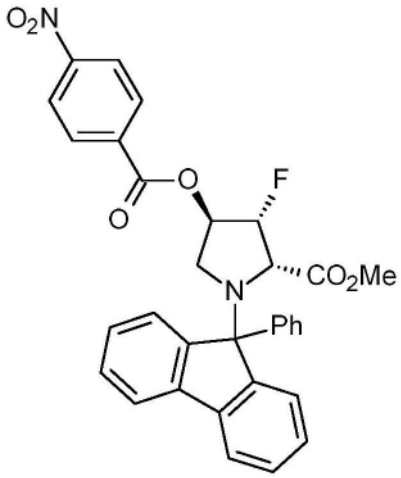
[0648] (2S,3R,4S)-3-氟-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0649] 

[0650] 在0℃、N_2下,向搅拌的(2S,3R)-3-氟-4-氧代-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(8.00g,19.93mmol)在THF(60mL)和EtOH(60mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(0.83g,21.9mmol)。将所得的混合物在0℃、N_2下搅拌1h。将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(2×10mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。用硅胶纯化残余物,使用PE:EtOAc(4:1至2:1)洗脱,得到标题化合物(6.66g,83%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=426(M+Na).

[0651] 制备例88

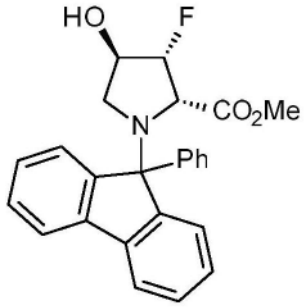
[0652] (2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲酰基氧基)-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0653] 

[0654] 在0℃、N_2下,向搅拌的PPh_3(3.25g,12.4mmol)和DIAD(2.41g,11.9mmol)在THF(100mL)中的混合物中滴加(2S,3R,4S)-3-氟-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.00g,2.48mmol)和4-硝基苯甲酸(0.41g,2.48mmol)。将反应在0℃搅拌1h,然后用H_2O稀释并且用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(2×50mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。用硅胶纯化残余物,使用PE:EtOAc(4:1至2:1)洗脱,得到标题化合物(450mg,38.6%),为黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30-8.26(m,2H),8.16-8.10(m,2H),7.76-7.72(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.53-7.49(m,2H),7.41-7.35(m,4H),7.28-7.24(m,4H),7.22-7.18(m,1H),5.74-5.70(m,1H),5.15-5.09(m,1H),4.06-4.02(m,1H),3.68-3.64(m,1H),3.35(s,3H),3.10-3.06(m,1H).

[0655] 制备例89

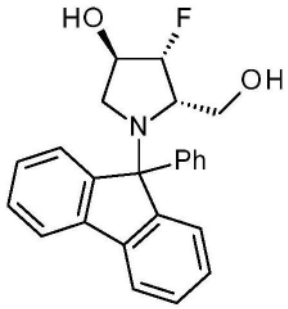
[0656] (2S,3R,4R)-3-氟-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0657] 

[0658] 在0℃,向搅拌的(2S,3R,4R)-3-氟-4-(4-硝基苯甲酰基氧基)-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(3.00g,5.43mmol)在THF(100mL)和H_2O(25mL)中的混合物中滴加$LiOH \cdot H_2O$(255mg,6.08mmol)溶于H_2O(25mL)中的溶液。在0℃搅拌2h后,使用甲酸将反应混合物调节至pH 7,用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。用硅胶残余物纯化,使用PE:EtOAc(1:1)洗脱,得到标题化合物(1.76g,80.7%),为黄色固体。MS(ES)m/z=426(M+Na).

[0659] 制备例90

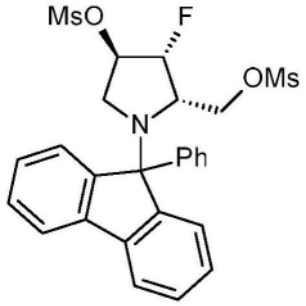
[0660] (3R,4R,5S)-4-氟-5-(羟基甲基)-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-3-醇

[0661] 

[0662] 在-60℃、N_2下,向搅拌的(2S,3R,4R)-3-氟-4-羟基-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(3.00g,7.44mmol)在THF(100mL)中的混合物中滴加在THF(15.0mL,15.0mmol)中的1M $LiAlH_4$。将反应在-60℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用酒石酸钾钠水溶液(100mL)、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。用硅胶纯化残余物,使用PE:EtOAc(1:1)洗脱,得到标题化合物(1.85g,66.3%),为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.78(dt,J=7.6,0.9Hz,1H),7.74-7.63(m,2H),7.61-7.43(m,4H),7.37-7.20(m,6H),4.61-4.43(m,2H),3.54(d,J=10.0Hz,1H),3.25-3.22(m,1H),2.89-2.63(m,3H),2.25(s,1H).

[0663] 制备例91

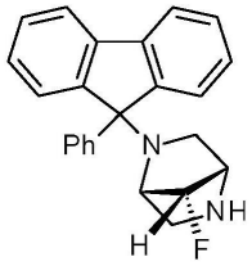
[0664] 甲磺酸((2S,3R,4R)-3-氟-4-((甲基磺酰基)氧基)-1-(9-苯基-9H-芴-9-基)吡咯烷-2-基)甲基酯

[0665] 

[0666] 在0℃、N_2下,向搅拌的(3R,4R,5S)-4-氟-5-(羟基甲基)-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-3-醇(1.00g,2.66mmol)在THF(50mL)中的混合物中滴加TEA(1.62g,16.0mmol)和甲磺酰氯(1.22g,10.7mmol)。当LC-MS显示反应完全时,将所得的混合物用H_2O(150mL)稀释并且用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(2×30mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。用硅胶纯化残余物,使用PE:EtOAc(4:1至2:1)洗脱,得到标题化合物(1.32g,93.4%),为白色固体。MS(ES)m/z=532(M+1).

[0667] 制备例92

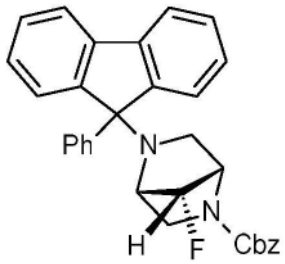
[0668] (1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-芴-9-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷

[0669] 

[0670] 将甲磺酸[(2S,3R,4R)-3-氟-4-(甲磺酰基氧基)-1-(9-苯基芴-9-基)吡咯烷-2-基]甲基酯(4.00g,7.52mmol)在2.0M NH_3在IPA中的溶液(210mL,420mmol)中的混合物在100℃加热过夜。将混合物冷却至RT并在减压下浓缩。用硅胶纯化残余物,使用DCM:MeOH(12:1至10:1)洗脱,得到标题化合物(1.00g,37.3%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=357(M+1).

[0671] 制备例93

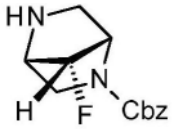
[0672] 苄基(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基-9H-芴-9-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷

[0673] 

[0674] 在0℃,向搅拌的(1S,4S,7S)-7-氟-2-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(1.20g,3.37mmol)和DIEA(1.31g,10.1mmol)在DCM(100mL)中的混合物中分批添加Cbz-Cl(0.86g,5.05mmol)。将所得的混合物在RT搅拌2h,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(9:1~5:1)洗脱,得到产物(1.41g,85.4%),为白色固体。MS(ES)m/z=491(M+1).

[0675] 制备例94

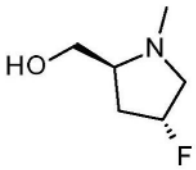
[0676] (1S,4S,7R)-7-氟-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯

[0677] 

[0678] 在RT,向搅拌的(1S,4S,7R)-7-氟-5-(9-苯基芴-9-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯(1.41g,2.88mmol)在DCM(16mL)中的溶液中添加TFA(8.00mL,106mmol)。将所得的混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残余物溶于EtOAc(300mL),用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×100mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩,得到产物,为白色固体(1.3g,粗品),将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。MS(ES)m/z=251(M+1).

[0679] 制备例95

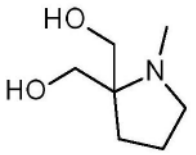
[0680] ((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[0681] 

[0682] 在-50℃、N_2下,向搅拌的(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(20.0g,80.9mmol,1.0eq.)在THF(200mL)中的溶液中滴加$LiAlH_4$(485.3mL,485.3mmol,6.0eq.,1M,在THF中)。将所得的混合物在-50℃、N_2下搅拌1h。然后将混合物在70℃、N_2下搅拌2h。将混合物冷却至0℃并通过添加H_2O淬灭。将所得的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤并用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到产物(2.94g,27.3%),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.13(dm,J=55.7Hz,1H),3.74(dd,J=3.3,11.4Hz,1H),3.54(ddd,J=26.4,11.9,5.1Hz,1H),3.48(dd,J=2.0,11.2Hz,1H),2.89(s,1H),2.82(m,1H),2.67(ddd,J=32.4,11.9,2.5Hz,1H),2.43(s,3H),2.13(m,1H),2.06(m,1H).

[0683] 制备例96

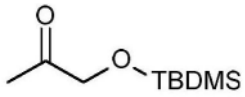
[0684] [2-(羟基甲基)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲醇

[0685] 

[0686] 将在MeOH(10.00mL)中的[2-(羟基甲基)吡咯烷-2-基]甲醇(500mg,3.81mmol,1.0eq.)和HCHO(343mg,11.4mmol,3.0eq.)在RT搅拌0.5h。然后,在0℃缓慢添加$NaBH_3CN$(479mg,7.62mmol,2.00eq.)。将所得的混合物在RT搅拌4h。在0℃用H_2O(5mL)淬灭反应,然后用H_2O稀释。将混合物用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。用硅胶纯化残余物,使用DCM/MeOH/NH_4OH(100:10:1至100:20:1)洗脱,得到产物(400mg,72.3%),为黄色油状物。(M+1).^1H NMR(300MHz,DMSO-d6+D_2O)δ4.31-4.08(m,2H),3.38-3.23(m,4H),2.72(t,J=6.3Hz,2H),2.33s,3H),1.76-1.50(m,4H).

[0687] 制备例97

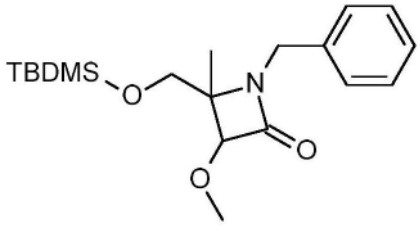
[0688] 1-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基丙烷-2-酮

[0689] 

[0690] 将1-羟基丙烷-2-酮(25.00g,337.48mmol,1.0eq.)、叔丁基二甲基氯硅烷(76.30g,506.22mmol,1.50eq.)和咪唑(50.54g,742.45mmol,2.20eq.)在DCM(100mL)中的溶液在RT、N_2下搅拌4h。将所得的混合物用EtOAc(400mL)稀释、用H_2O(3×500mL)洗涤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用EtOAc/PE(0-5%)洗脱,得到产物(56.00g,88.10%),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.15(s,2H),2.17(s,3H),0.93(s,9H),0.09(s,6H).

[0691] 制备例98

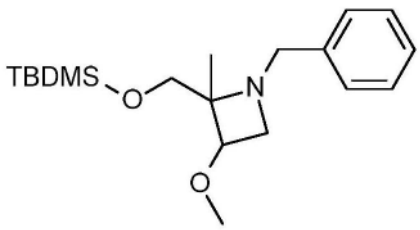
[0692] 1-苄基-4-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-氮杂环丁烷-2-酮

[0693] 

[0694] 将1-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基丙烷-2-酮(30.00g,159.28mmol,1.00eq.)、苄胺(17.07g,159.30mmol,1.00eq.)和4Å分子筛(30g)在DCM(300mL)中的混合物在45℃、N_2下搅拌12h。向混合物中添加TEA(37.23g,367.92mmol,2.31eq.),然后历经30min在-78℃滴加甲氧基乙酰氯(22.47g,207.06mmol,1.30eq.)。将反应温至RT并搅拌12h。将混合物过滤并用DCM(200mL)洗涤滤饼。将滤液用H_2O(300mL)稀释并用DCM(3×300mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(200mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用EtOAc/PE(10%)洗脱,得到产物(9.00g,12.12%),为浅黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.18(m,5H),4.45-4.27(m,2H),4.10(s,1H),3.71-3.56(m,2H),3.50(s,3H),1.22(s,3H),0.86(s,9H),0.05--0.09(m,6H).

[0695] 制备例99

[0696] (1-苄基-3-甲氧基-2-甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

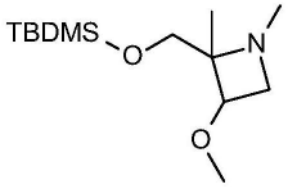
[0697] 

[0698] 在-10℃、N_2下,向搅拌的$AlCl_3$(1.85g,13.85mmol,1.21eq.)在THF(20mL)中的混合物中滴加在THF(10mL)中的$LiAlH_4$(0.64g,16.82mmol,1.47eq.)的溶液。将所得的混合物温至RT并搅拌3h。冷却至-10℃后,滴加1-苄基-4-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]-3-甲氧基-4-甲基-氮杂环丁烷-2-酮(4.00g,11.4mmol,1.0eq.)在THF(10mL)中的溶液。将混合

物温至RT并再搅拌1h。然后添加H_2O(0.64mL),然后添加15％ NaOH(0.64mL)和另外的H_2O(1.92mL)。将混合物过滤并用THF(100mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用EtOAc/PE(0-10％)洗脱,得到产物(1.56g,40.63％),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27-7.10(m,5H),3.80-3.65(m,3H),3.61(dd,J＝6.4,4.7Hz 1H),3.53(d,J＝13.2Hz,1H),3.23(d,J＝4.9Hz,4H),2.98(dd,J＝7.7,4.7Hz,1H),1.22(s,3H),0.83(s,9H),0.00(d,6H).

[0699] 制备例100

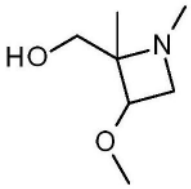
[0700] 叔丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-二甲基-硅烷

[0701] 

[0702] 在N_2下,向(1-苄基-3-甲氧基-2-甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(1.1g,3.28mmol,1.00eq.)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(110mg,10％wt)。将混合物于RT、使用氢气气球在H_2气氛下氢化24h。在RT,向上述混合物中添加$(HCHO)_n$(0.20g,6.66mmol,2.03eq.)。再次将所得的混合物置于H_2气氛(气球)下,在RT再搅拌10h。将混合物过滤并用MeOH(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到产物(0.8g,粗品),为无色油状物,将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。

[0703] 制备例101

[0704] (3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲醇

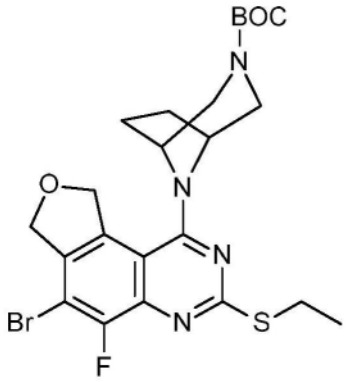
[0705] 

[0706] 将叔丁基-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-二甲基-硅烷(800mg,3.08mmol,1eq.)在4M HCl/MeOH(10.00mL)中的溶液在RT、N_2下搅拌10h。将所得的混合物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用DCM/MeOH/NH_3H_2O(15:3:0.2)洗脱,得到产物(250mg,55.84％),为淡黄色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.84(dd,J＝6.3,4.8Hz,1H),3.78-3.66(m,2H),3.46(dd,J＝8.0,6.3Hz,1H),3.36-3.28(m,4H),2.35(s,3H),1.18(s,3H).

[0707] 制备例102

[0708] 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔

[0709] 丁酯

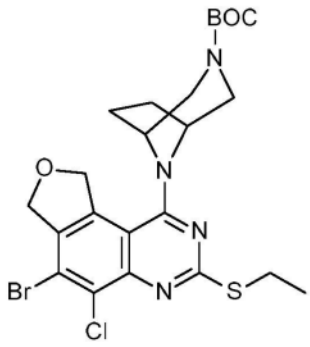
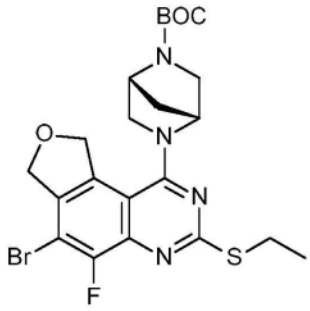
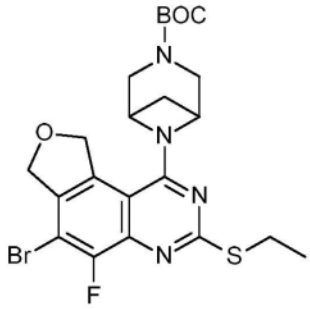
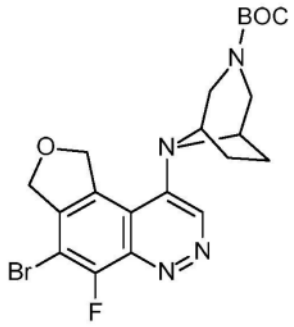
[0710] 

[0711] 向6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉(21.0g,57.8mmol)在ACN(580mL)中的混悬液中加入3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(15.2g,69.5mmol,1.20eq.)和DIPEA(40mL,229mmol,4eq.),在RT搅拌90min。经由加料漏斗缓慢添加H_2O(1L),将混合物在RT搅拌1h。过滤固体,用H_2O(500mL)冲洗,在50℃真空干燥,得到标题化合物(31g,定量收率),为白色固体,MS(ES)m/z＝539(M+1).

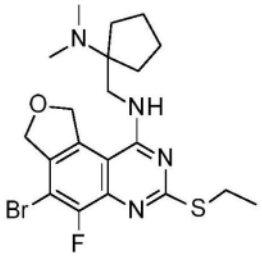
[0712] 以与制备例102中描述的相似的方法制备了表5中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0713] 表5:

[0714]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
103	8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		555
104	(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		525
105	6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		525
106	8-(4-溴-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]噌啉-9-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		479

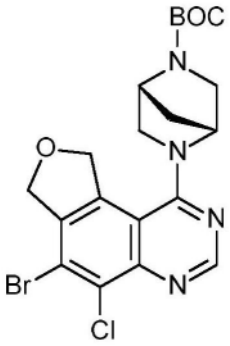
[0715]

107	(1S,4S,7R)-5-(6-溴-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-7-氟-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯		517
233	6-溴-N-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		469
234	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		359

[0716] 制备例108

[0717] (1R,4R)-5-(6-溴-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔

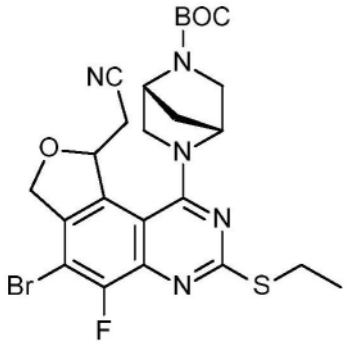
[0718] 丁酯

[0719] 

[0720] 在RT,向搅拌的6-溴-5-氯-7H,9H-呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(3g,9.95mmol)和BrOP(5.79g,14.92mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中滴加TEA(6.92mL,49.75mmol)。将所得的混合物在80℃、N_2下搅拌4h。冷却至RT,添加(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.95g,19.90mmol)。重新在80℃、N_2下加热。2h后,使混合物冷却至RT,用H_2O(200mL)稀释,用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×200mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(3:1至2:1)洗脱,得到标题化合物(780mg,14.6%),为黄色固体。MS(ES)m/z=481(M+1).

[0721] 制备例109

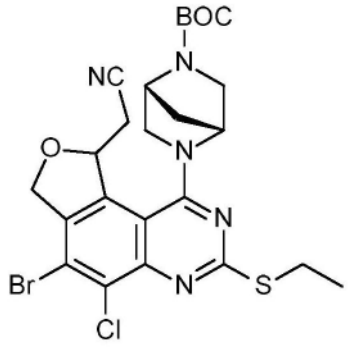
[0722] (1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0723] 

[0724] 向在冰浴中冷却的2-(6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈(4.40g,8.85mmol)在DMF(80mL)中的混悬液中加入(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.00g,9.78mmol)和DIPEA(3.10mL,17.8mmol)。将反应在RT搅拌2h。在减压下除去DMF。将残余物溶于EtOAc(500mL),用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用EtOAc/Hex(10-100%)洗脱,得到标题化合物(4.00g,80%),为淡棕色固体。MS(ES)m/z=564(M+1).

[0725] 制备例110

[0726] (1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

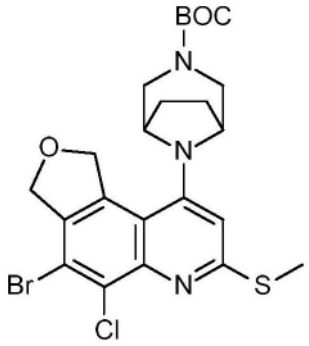
[0727] 

[0728] 以与制备例108的方法相似的方式,用2-(6-溴-1,5-二氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-9-基)乙腈得到了标题化合物(0.53g,76%),为黄色固体。MS(ES)m/z=580(M+1).

[0729] 制备例111

[0730] 8-(4-溴-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁

[0731] 酯

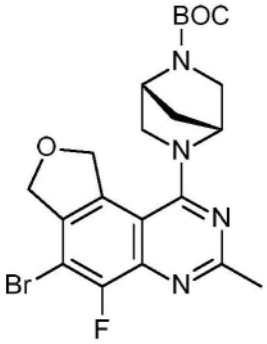
[0732] 

[0733] 在干燥的反应容器中,使用气体分散管用N_2吹扫DMSO(198mL)达5min。添加DIPEA(3.9mL,22mmol),再吹扫3min。添加固体4-溴-5,9-二氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉(8.1g,22mmol)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(19g,89mmol,4eq.),密封反应容器,加热至130℃达48h。冷却至RT后,将反应倒入分液漏斗中,用DCM(1.5L)稀释,用H_2O(3×500mL)洗涤,分离并浓缩。用硅胶(100% DCM至5% EtOAc/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(5.36g.45%),为白色固体。MS(ES)m/z=540(M+1).

[0734] 制备例112

[0735] (1R,4R)-5-(6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-

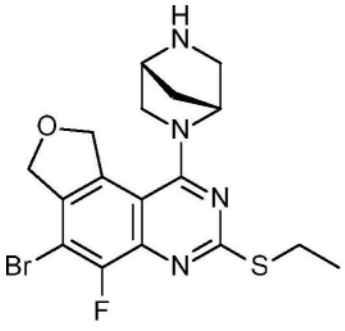
[0736] 甲酸叔丁酯

[0737] 

[0738] 将6-溴-5-氟-3-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇(280mg,0.936mmol)、氯化磷腈三聚物(phosphonitrilic chloride trimer)(423mg,1.22mmol)和DIEA(605mg,4.68mmol)在ACN中的混合物在50℃、N_2下搅拌5h。冷却至RT后,添加(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(119mg,0.602mmol)和DIEA(605mg,4.68mmol),将所得的混合物在搅拌2h。将反应在RT再搅拌2h。将混合物用H_2O(150mL)稀释、用EtOAc(3×50mL)萃取并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到标题化合物(280mg,62.3%),为黄色固体。MS(ES)m/z=479(M+1).

[0739] 制备例113

[0740] 6-溴-1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

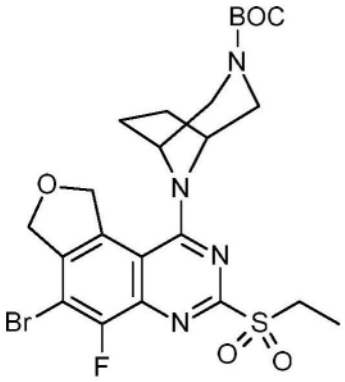
[0741] 

[0742] 将(1R,4R)-5-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(500mg,0.951mmol)在DCM(5mL,78.00mmol)中搅拌。添加TFA(2mL,26.45mmol)。给反应容器加盖并在RT搅拌~18h。将反应溶液置于10g SCX柱上,用3倍柱体积的MeOH洗涤,然后用3倍柱体积的在MeOH中的2N NH_3洗脱。浓缩碱性级

分,得到标题化合物(426mg,定量收率),为粘稠的油状物。MS(ES)m/z＝426(M+1).

[0743] 制备例114

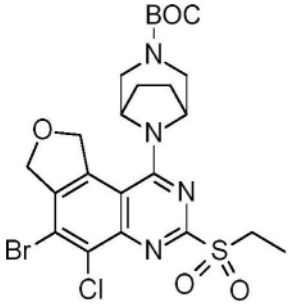
[0744] 8-(6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0745] 

[0746] 向8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(4.3g,8.0mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入mCPBA(6.21g,25.2mmol,3.2eq.),在RT搅拌90min。将混合物用DCM稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/Hex(20-80%)洗脱,得到标题化合物(3.0g,66%),为白色固体。MS(ES)m/z＝571(M+1).

[0747] 制备例235

[0748] 8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0749] 

[0750] 以与制备例114的方法相似的方式,用8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(13.5g,86%).MS(ES)m/z＝587,589(M+1,Br).

[0751] 制备例302

[0752] 6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

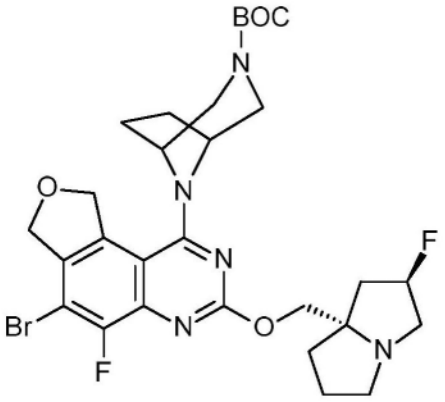
[0753]

[0754] 以与制备例114的方法相似的方式,用6-溴-3-乙基硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉得到了标题化合物(1.00g,92%).MS(ES)m/z＝361,363(M+1,Br).

[0755] 制备例115

[0756] 8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪(pyrrolizin)-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并

[0757] [3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

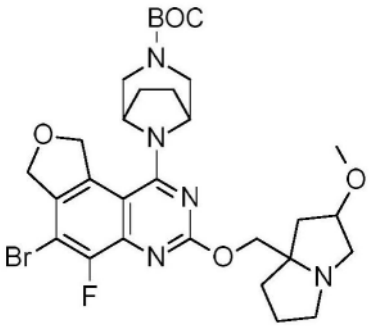
[0758] 

[0759] 向在N_2下的[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.26g,13.8mmol)在THF(110mL)中的混合物中滴加在THF中的LiHMDS(13.7mL,13.7mmol,1.0M),搅拌20min。经由注射器向该溶液滴加在THF(40mL)中的8-(6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(6.54g,11.4mmol)。35min后,将反应用EtOAc(250mL)稀释并用盐水洗涤。用EtOAc(2×200mL)萃取水相,将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到褐色固体。用硅胶纯化粗品物质,使用0-10% MeOH/DCM洗脱,得到标题化合物(7.0g,96%),为浅褐色固体。MS(ES)m/z=636(M+1).

[0760] 制备例236

[0761] 8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

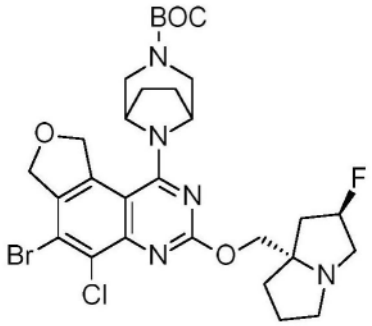
[0762] -1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0763] 

[0764] 以与制备例115的方法相似的方式,用(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲醇得到了标题化合物(4.5g,85%)。MS(ES)m/z=648,650(M+1,Br).

[0765] 制备例237

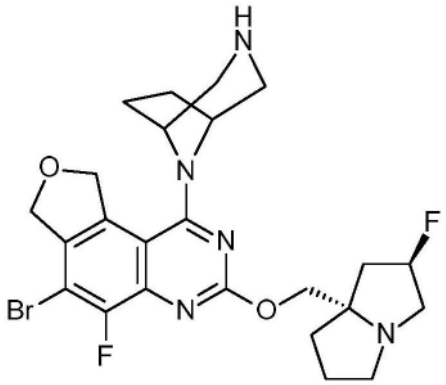
[0766] 8-[6-溴-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0767] 

[0768] 以与制备例115的方法相似的方式,用8-(6-溴-5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(12.8g,85%).MS(ES)m/z=652,654(M+1,Br).

[0769] 制备例116

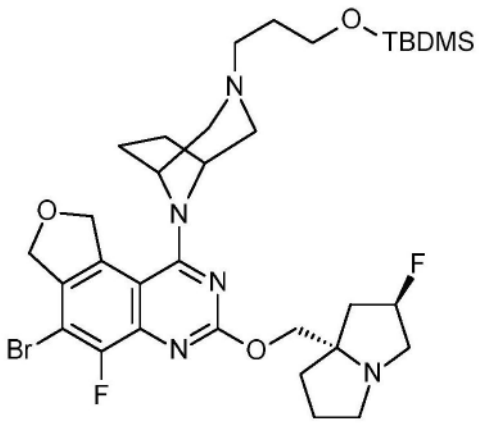
[0770] 6-溴-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[0771] 

[0772] 以与制备例113的方法相似的方式,用8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯进行反应,通过在DCM和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配来分离,得到标题化合物(0.83g,99%),为浅黄色泡沫。MS(ES)m/z=536(M+1).

[0773] 制备例117

[0774] 3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

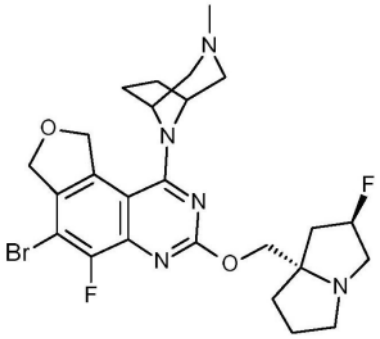
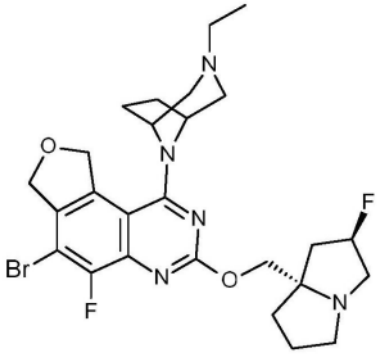
[0775] 

[0776] 将6-溴-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.900g,1.68mmol)在DCM(17mL)中的溶液用3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-1-丙醛(0.998g,5.03mmol)和$NaBH(OAc)_3$(1.12g,5.02mmol)处理,在RT搅拌2h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理并搅拌15min。添加H_2O,分离各层。将水层用DCM萃取两次。将有机层合并、用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用在DCM中的0％至4％7N NH_3/MeOH洗脱,得到标题化合物(0.844g,71％),为灰白色固体。MS(ES)m/z＝708(M+1).

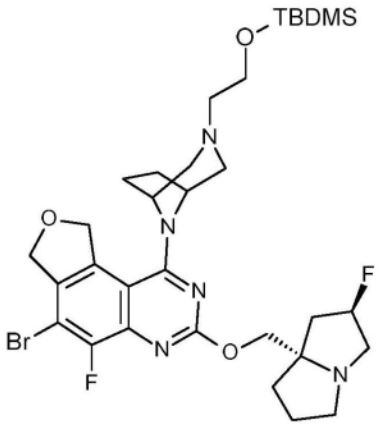
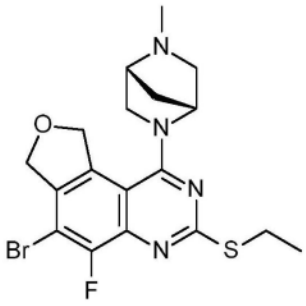
[0777] 以与制备例117中描述的相似的方式使用适当的醛制备了表6中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0778] 表6:

[0779]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
118	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		550
119	6-溴-1-(3-乙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		564

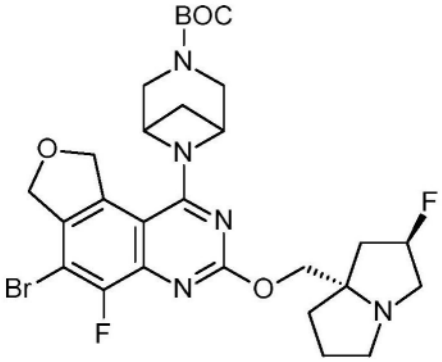
[0780]

120	2-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷		694
121	6-溴-3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		439

[0781] 制备例122

[0782] 6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[0783]

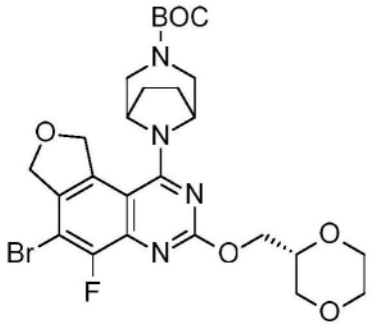


[0784] 以与制备例115的方法相似的方式,用6-(6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.8g,84%),为淡黄色泡沫。MS(ES)m/z＝622(M+1).

[0785] 制备例303

[0786] 8-[6-溴-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-

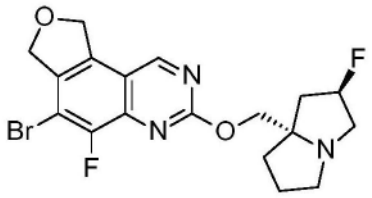
[0787] 二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0788] 

[0789] 以与制备例115的方法相似的方式,用[(2S)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲醇得到了标题化合物(1.72g,97%),为白色固体。MS(ES)m/z=595,597(M+1,Br).

[0790] 制备例304

[0791] 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

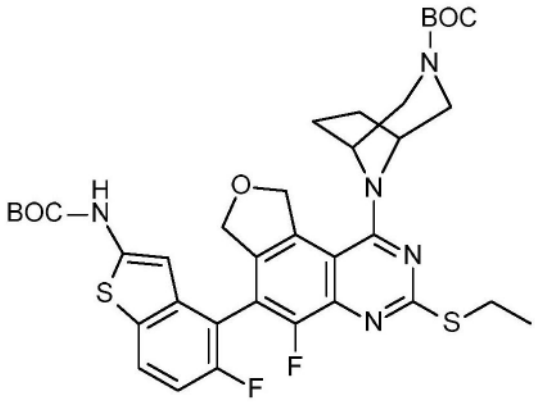
[0792] 

[0793] 以与制备例115的方法相似的方式,用6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉得到了标题化合物(0.11g,62%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=426,428(M+1,Br).

[0794] 制备例123

[0795] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[0796] -1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0797] 

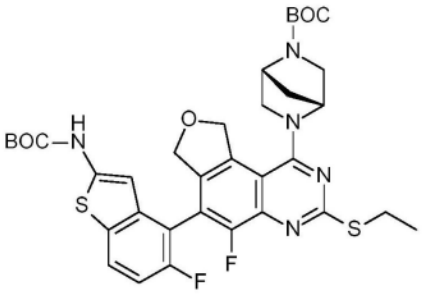
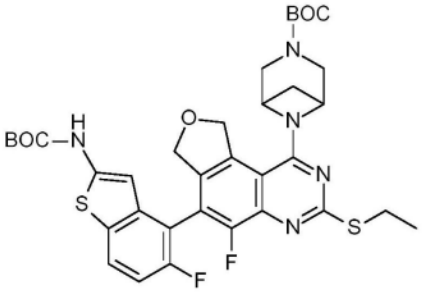
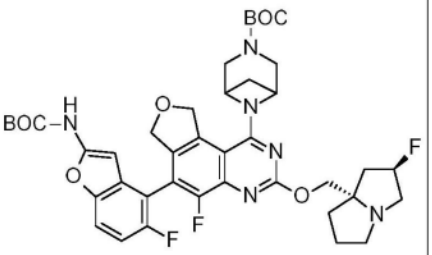
[0798] 向装配有热电偶、冷凝器和N_2喷气管的250mL的3颈圆底烧瓶中加入8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(5.00g,9.27mmol)和N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.53g,13.9mmol,1.5eq.)在1,4-二噁烷(100mL)和H_2O(31mL)中的混悬液。将加热设置在70℃并开始。同时,开始N_2喷气。当内部温度达到~45℃时,移除喷气管,添加K_3PO_4(2.95g,13.9mmol,1.5eq.)和Pd-118(0.620g,0.932mmol,

0.10eq.)。使反应温度达到70℃并搅拌90min。将反应冷却至RT,然后将混合物用EtOAc稀释,用H_2O洗涤并分配。用EtOAc(100mL)萃取水相,将合并的有机层用盐水洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。添加MTBE(50mL),将混合物超声20min。过滤固体,得到产物,为批次1。浓缩滤液,用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/己烷(0-30%)洗脱。浓缩含有产物的级分,得到褐色泡沫,将其溶于DCM(20mL),在快速搅拌的同时,滴加己烷(60mL)进行处理1h。将所得的固体过滤并用己烷(50mL)冲洗,得到产物,为批次2。将两个批次合并,得到标题化合物(6.4g,88%),为白色固体。MS(ES)m/z=726(M+1).

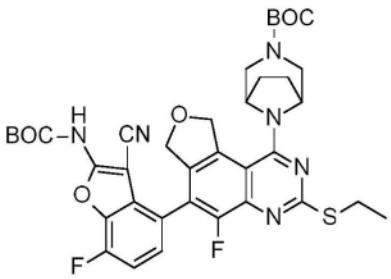
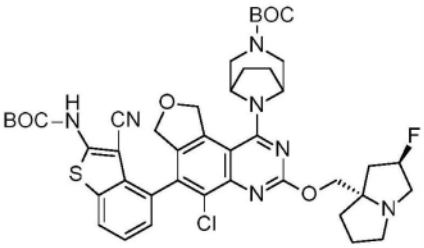
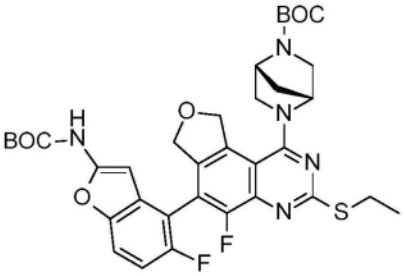
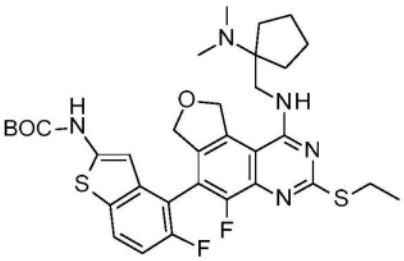
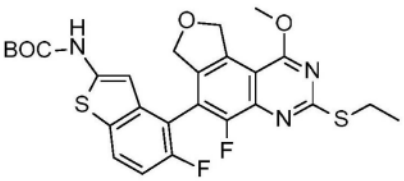
[0799] 以与制备例123中描述的相似的方式制备了表7中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0800] 表7:

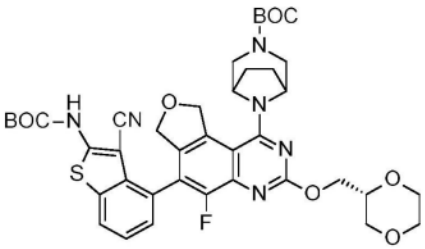
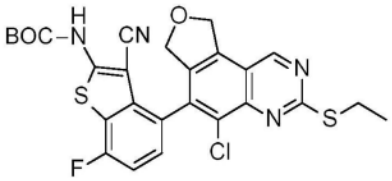
[0801]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
124	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		712
125	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		712
238	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		793

[0802]

239	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		735
240	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		846
241	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		696
242	N-[4-[1-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基氨基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		656
243	N-[4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		546

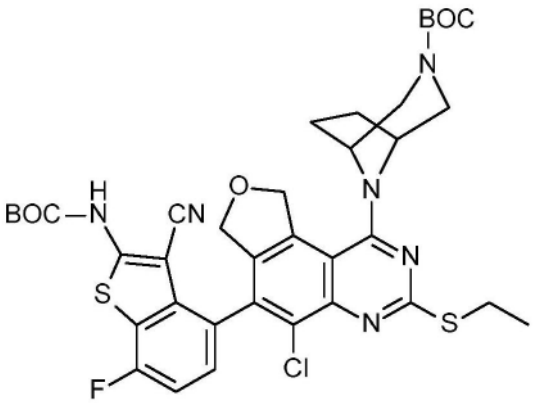
[0803]

305	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		789
306	N-[4-(5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		557

[0804] 制备例126

[0805] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]

[0806] 喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

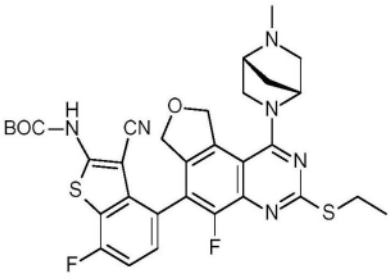
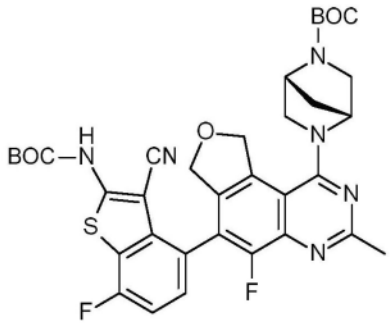
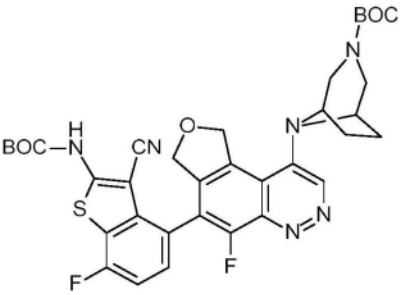
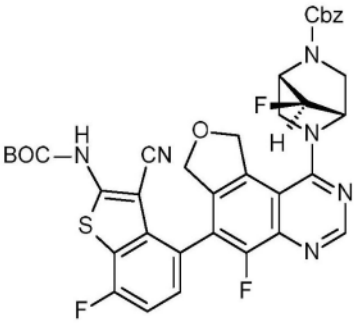
[0807] 

[0808] 向8-(6-溴-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.785g,1.36mmol)在THF(10mL)中的溶液加入N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.826g,2.04mmol,1.5eq.)和Cs_2CO_3(1.39g,4.27mmol,3.15eq.)。将混合物搅拌并通入N_2达10min。添加Pd-117(0.202g,0.274mmol,0.20eq.)并再向混合物通入N2达5min,然后将反应烧瓶装配上回流冷凝器,在70℃加热6h。将反应冷却至RT,用H_2O(1mL)稀释并搅拌5min。将混合物通过3.0g ISOLUTE®柱(Biotage,LLC;Charlotte,NC)过滤,用EtOAc洗脱,直至流出物变得澄清且无色。浓缩滤液,用硅胶纯化,使用20% EtOAc/Hex洗脱,得到标题化合物(0.743g,70%),为白色固体。MS(ES)m/z=767(M+1).

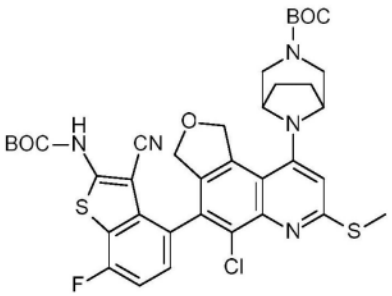
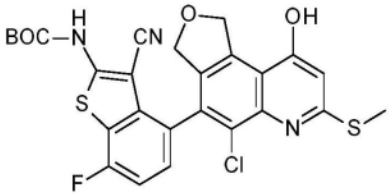
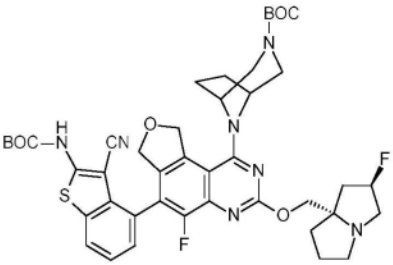
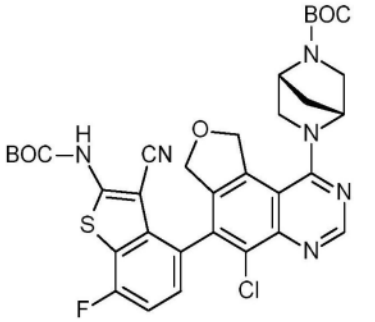
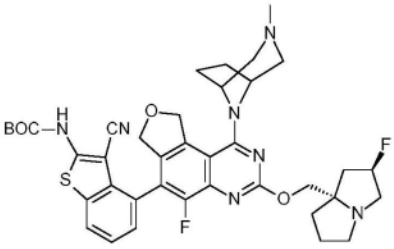
[0809] 以与制备例126描述的相似的方式制备了表8中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0810] 表8:

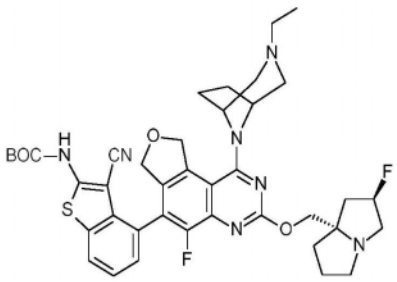
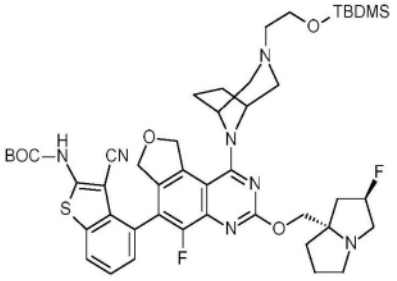
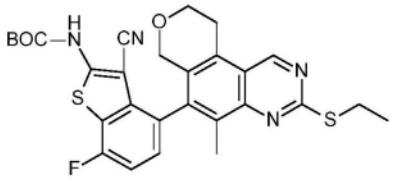
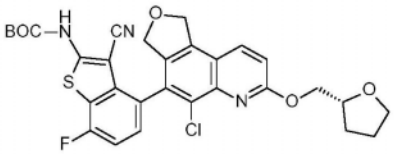
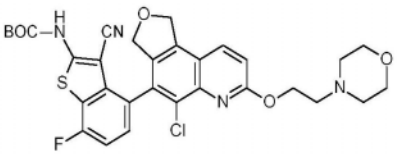
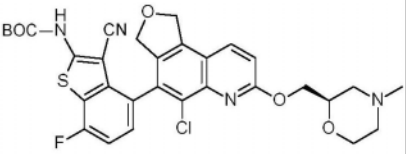
[0811]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
127	N-[3-氰基-4-[3-乙硫基-5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		651
128	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		691
129	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]噌啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		691
130	(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯		729

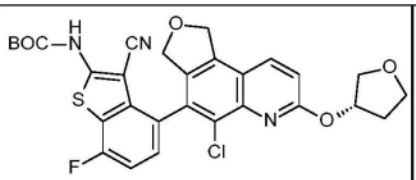
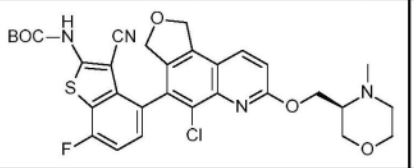
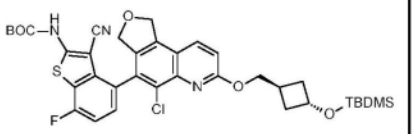
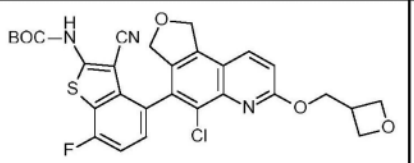
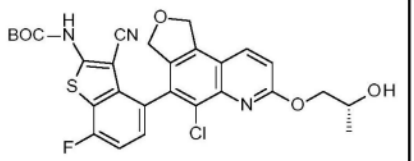
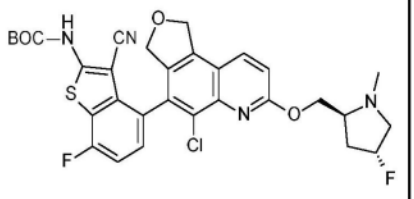
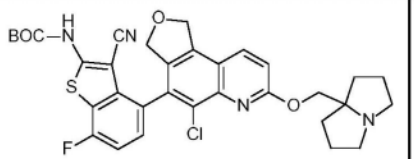
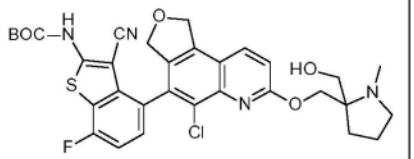
[0812]

131	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		752
132	N-[4-(5-氯-9-羟基-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		558
133	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		830
134	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		693
135	N-[3-氰基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		744

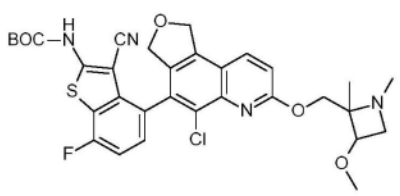
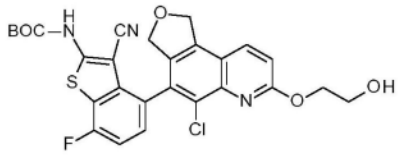
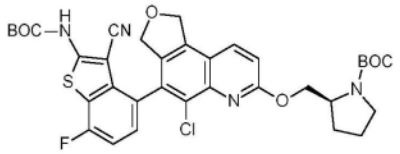
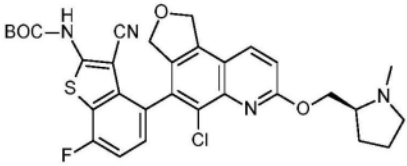
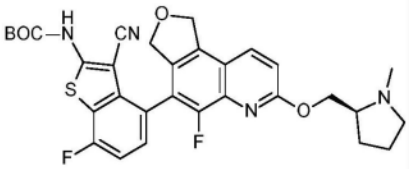
[0813]

136	N-[3-氰基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		758
137	N-[4-[1-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		888
138	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		551
139	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		596
140	N-[4-[5-氯-7-(2-吗啉代乙氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625
141	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625
142	N-[4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625

[0814]

143	N-[4-[5-氯-7-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582
144	N-[4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625
145	N-[4-[7-[[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基环丁基]甲氧基]-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		710
146	N-[4-[5-氯-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582
147	N-[4-[5-氯-7-[(2R)-2-羟基丙氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		570
148	N-[4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		627
149	N-[4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		635
150	N-[4-[5-氯-7-[[2-(羟基甲基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		639

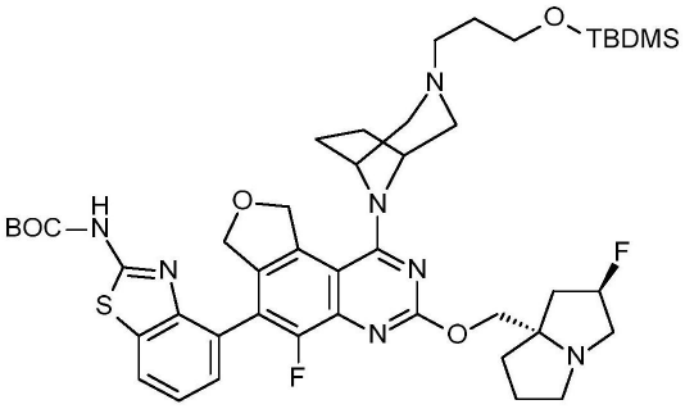
[0815]

151	N-[4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		639
152	N-[4-[5-氯-7-(2-羟基乙氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		556
153	(2S)-2-[[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基]氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯		695
154	N-[4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		609
155	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯，异构体1		593

[0816] 制备例156

[0817] N-[4-[1-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-1,3-

[0818] 苯并噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0819] 

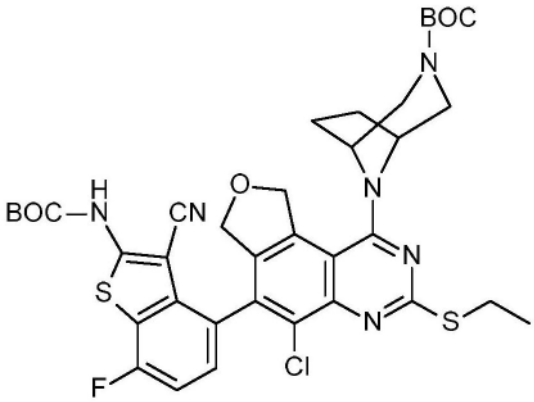
[0820] 向3-[8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]丙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(0.110g,0.155mmol)、[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(US10,968,214B2;制备例17)(0.064g,0.217mmol)和K_2CO_3(0.064g,0.466mmol)在1,4-

二噁烷(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中通入N_2达5min,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.036g,0.310mmol)。将所得的混合物在100℃加热1.5h,然后冷却至RT,在DCM和H_2O之间分配。分离各层,用DCM萃取水层2次。将有机层合并、通过疏水性釉料(ISOLUTE®相分离柱),真空浓缩。用个硅胶(梯度,在DCM中的0至4%7N NH_3/MeOH)纯化残余物,得到标题化合物(0.098g,55%),为浅黄色固体。MS(ES)m/z=878(M+1).

[0821] 制备例157

[0822] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]

[0823] 喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯,异构体2

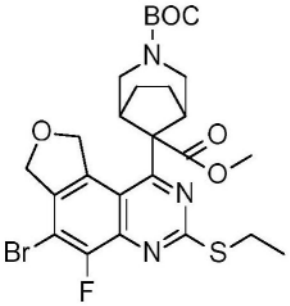
[0824] 

[0825] 用SFC(Chiralpak® IC,21x250mm,35% MeOH(具有0.5% DMEA),65% CO_2,80mL/min)纯化8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(5.30g,6.94mmol)。收集第二个洗脱的异构体(t_{R2}=10.77min),浓缩并冻干,得到标题化合物(1.37g,42%),为白色固体,具有96%ee。MS(ES)m/z=767(M+1).

[0826] 制备例323

[0827] 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸

[0828] 03-叔丁酯08-甲酯

[0829] 

[0830] 在氮气下合并6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.10g,0.28mmol)、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸03-叔丁酯08-甲酯(0.22g,0.82mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(0.022g,0.042mmol)。添加甲苯(4mL),将混合物通氮气3min,冷却至0℃。历经1.5min滴加LiHMDS(0.8mL,0.8mmol,1M,在THF中),使反应混合物温至室温。3h后,将反应倒入盐水中,用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥、过

滤并浓缩。

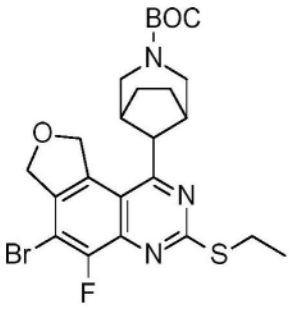
[0831] 在氮气下合并6-溴-1-氯-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉(0.30g,0.83mmol)、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸03-叔丁酯08-甲酯(0.67g,2.5mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(0.065g,0.12mmol)。添加甲苯(11mL),将混合物通氮气3min,冷却至0℃。历经3min滴加LiHMDS(2.4mL,2.4mmol,1M,在THF中),使反应混合物温至室温。3h后,将反应倒入盐水中,用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。

[0832] 将两份残余物合并,通过硅胶柱色谱法纯化,用在己烷中的0至30%乙酸乙酯洗脱,得到产物(0.55g,83%)。MS(ES)m/z=596,598(M+1,Br).

[0833] 制备例324

[0834] 8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁

[0835] 酯

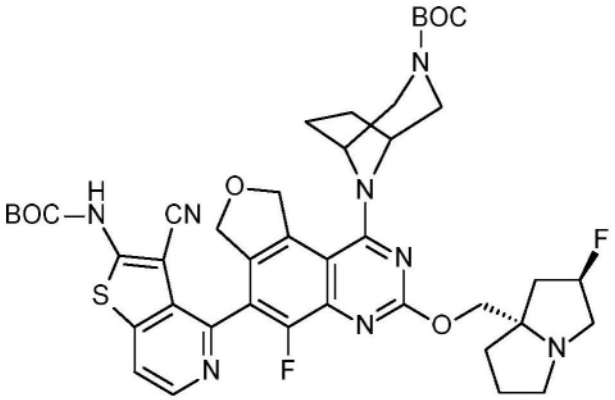
[0836] 

[0837] 将8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸03-叔丁酯08-甲酯(0.99g,1.7mmol)和LiCl(1.1g,25mmol)在DMSO(9mL)中的混合物在微波照射下于150℃搅拌10min。将反应用水稀释,用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用在己烷中的0至30%乙酸乙酯洗脱,得到产物(0.11g,12%),为较快洗脱的异构体。MS(ES)

[0838] m/z=538,540(M+1,Br).

[0839] 制备例158

[0840] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

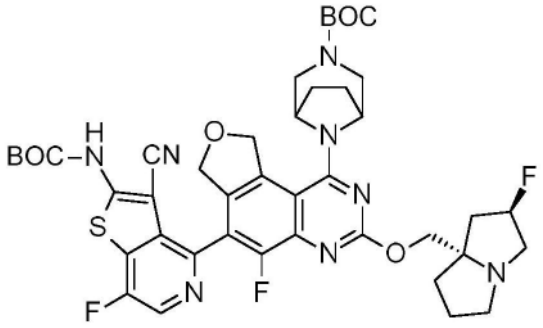
[0841] 

[0842] 将8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.500g,0.786mmol)、KOAc(0.231g,2.35mmol)和双(新戊基二醇合)二硼(0.266g,1.18mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的混合物通入N_2达10min。添加Pd-117(0.057g,0.078mmol),将所得的混合物在95℃加热2h。将反应混合物冷却至RT。添加H_2O(2.6mL),将混合物通入N_2达10min。添加N-(4-氯-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.245g,0.791mmol)、XPhos Pd G4(0.071g,0.078mmol)和K_3PO_4(0.250g,1.18mmol),将所得的混合物在85℃加热1h。将反应混合物冷却至RT,在DCM和H_2O之间分配。分离各层,用DCM萃取水层2次。将有机层合并,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。用硅胶(梯度,在DCM中的0至6%7N NH_3/MeOH)纯化残余物,得到标题化合物(0.404g,62%),为微黄色-褐色固体。MS(ES)m/z=831(M+1).

[0843] 制备例244

[0844] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]

[0845] 辛烷-3-甲酸叔丁酯

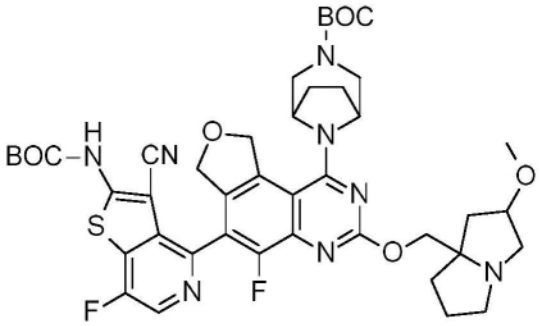
[0846] 

[0847] 以与制备例158的方法相似的方式,用N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.667g,46%)。MS(ES)m/z=849(M+1).

[0848] 制备例245

[0849] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]

[0850] 辛烷-3-甲酸叔丁酯

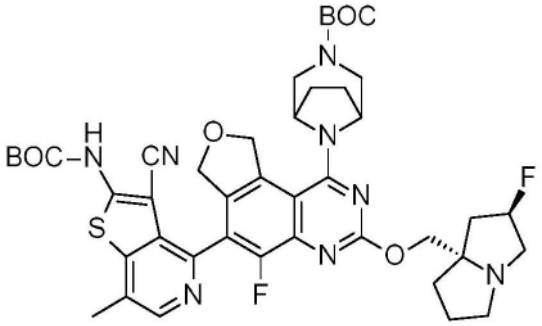
[0851] 

[0852] 以与制备例158的方法相似的方式,用8-[6-溴-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.43g,42%)。MS(ES)m/z=861(M+1).

[0853] 制备例246

[0854] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]

[0855] 辛烷-3-甲酸叔丁酯

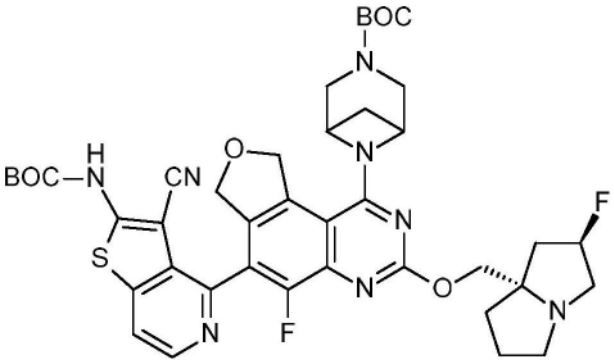
[0856] 

[0857] 以与制备例158的方法相似的方式,用N-(4-氯-3-氰基-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.10g,24%)。MS(ES)m/z=845(M+1).

[0858] 制备例159

[0859] 6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲

[0860] 酸叔丁酯

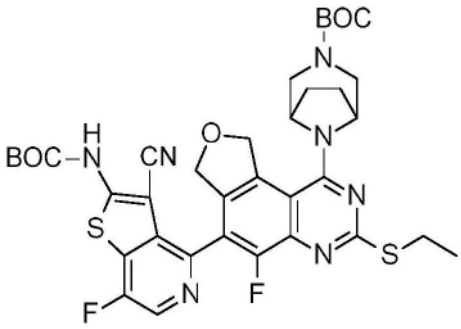
[0861] 

[0862] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,

5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.101g,42.5%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z＝617(M+1).

[0863] 制备例307

[0864] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

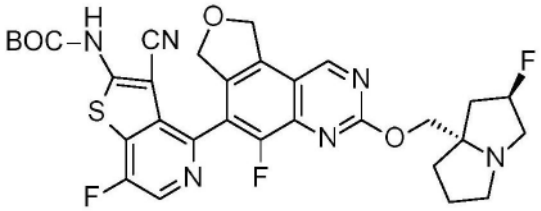
[0865] 

[0866] 以与制备例158的方法相似的方式,用8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(2.15g,61%),为白色固体。MS(ES)m/z＝752(M+1).

[0867] 制备例308

[0868] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并

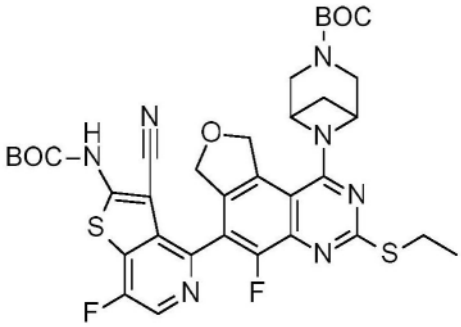
[0869] [3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0870] 

[0871] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.080g,35%)。MS(ES)m/z＝639(M+1).

[0872] 制备例325

[0873] 6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

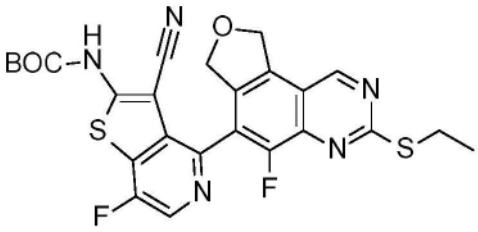
[0874] 

[0875] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝738(M+1).

[0876] 制备例326

[0877] N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]

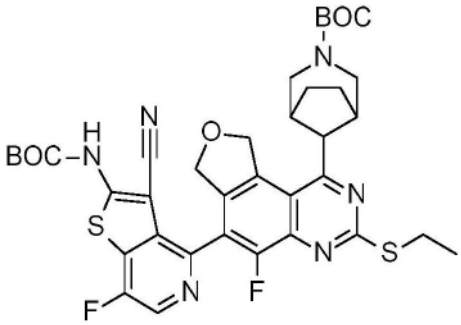
[0878] 氨基甲酸叔丁酯

[0879] 

[0880] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(43.0g,72%),为棕色固体。MS(ES)m/z＝542(M+1).

[0881] 制备例327

[0882] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0883] 

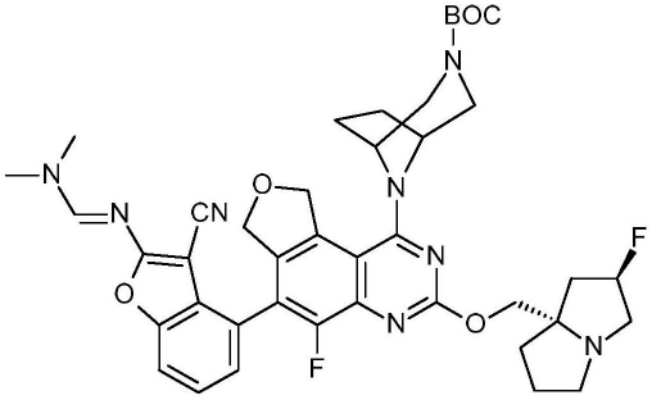
[0884] 以与制备例158的方法相似的方式,用8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到标题化合物(0.050g,9%)。MS(ES)m/z＝751(M+1).

[0885] 制备例160

[0886] 8-[6-[3-氰基-2-[二甲基氨基亚甲基氨基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-

2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔

[0887] 丁酯

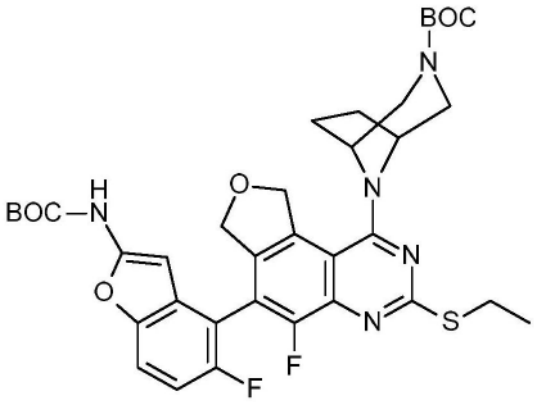
[0888] 

[0889] 向圆底烧瓶中添加8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(1.10g,1.73mmol)、N'-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯并呋喃-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(0.67g,2.07mmol,1.2eq.)、K_3PO_4(0.550g,2.59mmol,1.5eq.)、Pd-118(0.11g,0.173mmol,0.10eq.)、1,4-二噁烷(8.6mL)和H_2O(1.7mL)。向混合物通入N_2,然后在90℃加热3h。将反应冷却,用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,然后用$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。用硅胶(0-10% MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物(0.78g,58.7%)。MS(ES)m/z=769(M+1).

[0890] 制备例161

[0891] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[0892] -1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

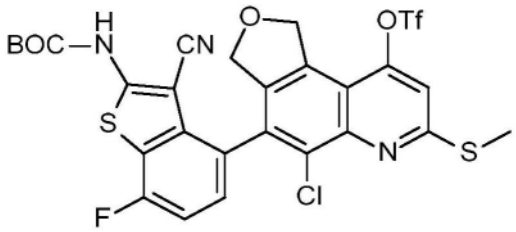
[0893] 

[0894] 以与制备例160的方法相似的方式,用8-(6-溴-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯和N-[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-5-氟-苯并呋喃-2-基]氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.375g,95.0%)。MS(ES)m/z=710(M+1).

[0895] 制备例162

[0896] 三氟甲磺酸[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-

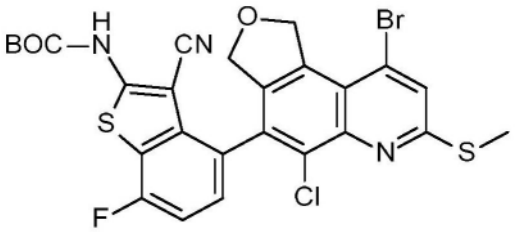
甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]酯

[0897] 

[0898] 在0℃、N_2下,向搅拌的N-[4-(5-氯-9-羟基-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(7.5g,13.44mmol,1eq.)和2,6-二甲基吡啶(3.31g,30.91mmol,2.3eq.)在DCM(100mL)中的混合物中滴加DMAP(0.25g,2.01mmol,0.15eq.)和Tf_2O(7.58g,26.88mmol,2eq.)。将所得的混合物在0℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,用硅胶纯化残余物,使用PE:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,得到标题化合物(8.0g,86%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=690(M+1).

[0899] 制备例163

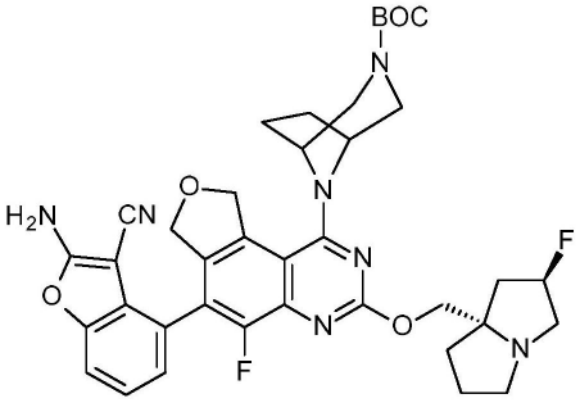
[0900] N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0901] 

[0902] 向搅拌的三氟甲磺酸[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]酯(8.0g,11.5mmol,1eq.)在ACN(100mL)中的溶液中添加LiBr(20.13g,231.8mmol,20eq.)。将所得的混合物在85℃搅拌18h。将混合物在减压下浓缩,然后倒入H_2O(200mL)中。过滤后,在40℃真空干燥滤饼,得到粗品,然后将其混悬于1,4-二噁烷(70mL)中,加入二碳酸二叔丁酯(3.77g,17.28mmol,1.5eq.)和DMAP(0.31g,2.53mmol,0.22eq.)。将所得的混合物在RT搅拌2h,然后在减压下浓缩。用硅胶纯化残余物,使用DCM/EtOAc(15:1至10:1)洗脱,得到标题化合物(6.0g,84%),为黄色固体。MS(ES)m/z=620(M-1).

[0903] 制备例164

[0904] 8-[6-(2-氨基-3-氰基-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

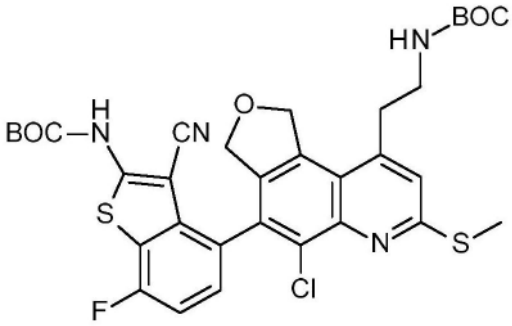
[0905] 

[0906] 向圆底烧瓶中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基氨基亚甲基氨基]苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(780mg,1.02mmol)、MeOH(20mL)和1M NaOH(2.5mL,2.5mmol,2.5eq.)。将混合物加热至60℃并搅拌5h。将反应冷却至0℃,添加5N HCl以调节至pH 4。将反应混合物置于20g SCX柱上,用3倍柱体积的MeOH洗涤,然后用3倍柱体积的在MeOH中的2N NH_3洗脱。将碱性级分浓缩,得到标题化合物(588mg,81.2%),为油状物。MS(ES)m/z=715(M+1).

[0907] 制备例165

[0908] N-[2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并

[0909] [3,4-f]喹啉-9-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

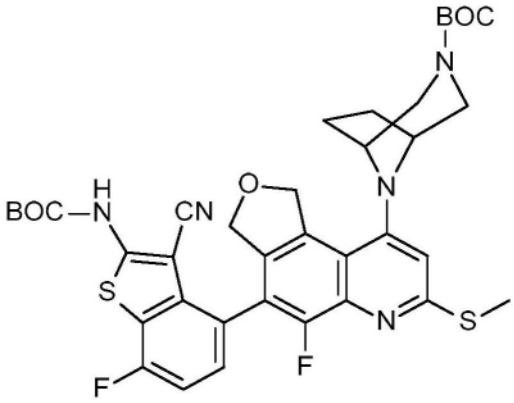
[0910] 

[0911] 将N-[4-(9-溴-5-氯-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.500g,0.805mmol)、N-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.466g,1.65mmol)和Cs_2CO_3(0.787g,2.42mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和水(0.8mL)中的混合物通入N_2达15min。添加Pd(ddpf)Cl_2(0.059g,0.081mmol),将所得的混合物在70℃加热~18h。将反应混合物冷却至RT,在DCM和H_2O之间分配。分离各层,用DCM萃取水层2次,用$CHCl_3$:IPA(4:1)萃取2次。将有机层合并、用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/Hex(10-70%)洗脱,得到标题化合物(0.367g,67%),为白色固体。MS(ES)m/z=685(M+1).

[0912] 制备例166

[0913] 8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]

[0914] 喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

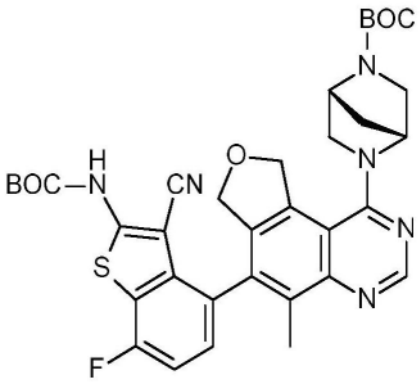
[0915] 

[0916] 将3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.416g,1.90mmol,2.5eq.)、N-[4-(9-溴-5-氟-7-甲硫基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.446g,0.70mmol)和Cs_2CO_3(0.481g,1.47mmol,2eq.)在DMF(25mL)中的混悬液用N_2吹扫~5min。添加$Pd_2(dba)_3$(0.085g,0.15mmol,0.2eq.)和BrettPhos(0.165g,0.292mmol,0.4eq.),将烧瓶密封,加热至100℃达6h。将反应混合物冷却至RT,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。用EtOAc萃取水层,将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/Hex(0%至60%)洗脱,得到标题化合物(0.221g,39%),为黄色固体。MS(ES)m/z=737(M+1).

[0917] 制备例167

[0918] (1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]

[0919] 喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0920] 

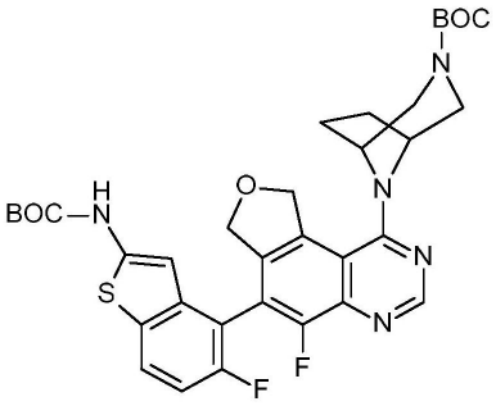
[0921] 在RT,向搅拌的(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(470mg,0.68mmol)、K_2CO_3(281mg,2.03mmol)和甲基硼酸(406mg,6.78mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中分批添加RuPhos(94.9mg,0.20mmol)和XPhos Palladacycle Gen.4(117mg,0.14mmol)。将所得的混合物在100℃、N_2下搅拌2h。使混合物冷却至RT,用H_2O(100mL)稀释,用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用PE/EtOAc(1:1至1:2)洗脱,得到标题化合物(350mg,69.0%),为红色固体。MS(ES)m/z=673(M+1).

[0922] 制备例168

[0923] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,

4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-

[0924] 二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

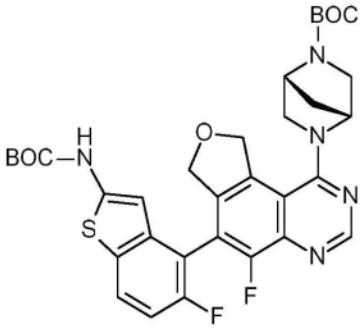
[0925] 

[0926] 向8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(28.6g,37.4mmol)在THF(375mL)中的溶液中加入TES(24mL,150mmol,4.00eq.)和$PdCl_2$(0.688g,3.69mmol,0.10eq.),在RT搅拌4h。滴加H_2O(100mL),将混合物在RT搅拌15min。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)冲洗。使滤液分配,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/己烷(10-60%)洗脱,得到标题化合物(22.35g,90%),为白色泡沫。MS(ES)m/z=666(M+1).

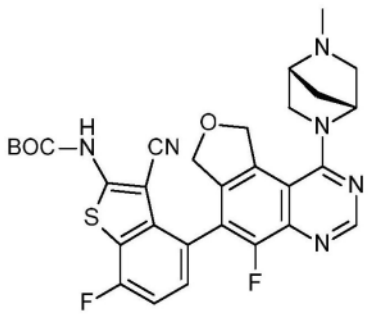
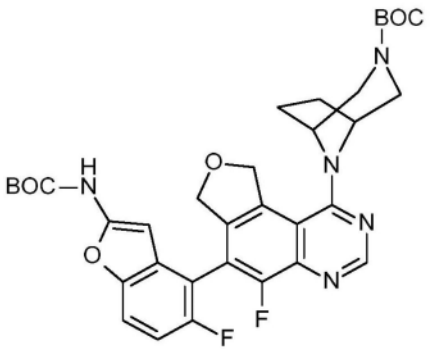
[0927] 以与制备例168相似的方式制备了表9中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0928] 表9:

[0929]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
169	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		652

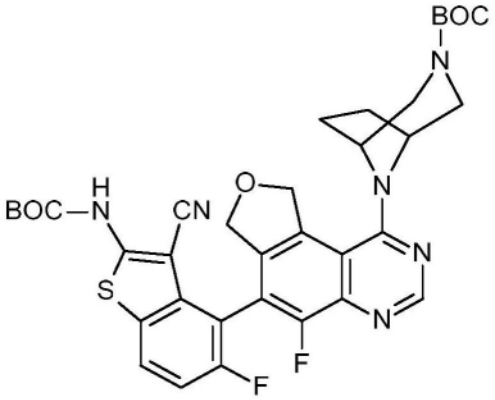
[0930]

170	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		591
171	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		650

[0931] 制备例172

[0932] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-

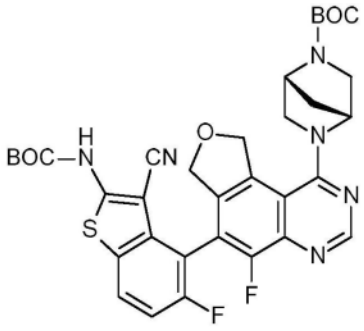
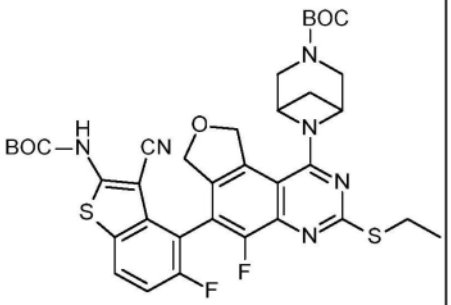
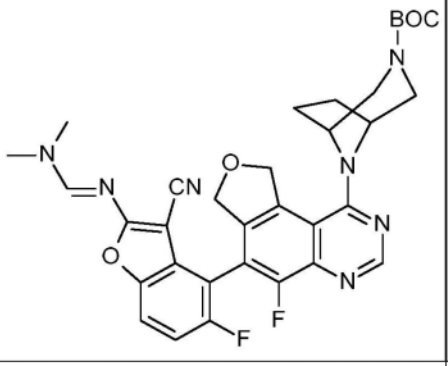
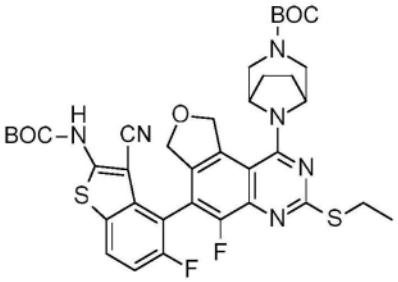
[0933] 基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0934] 

[0935] 在装配有热电偶、N_2入口管和滴液漏斗的250mL的3颈圆底烧瓶中,将8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.640g,0.961mmol)溶于THF(10mL)中。将烧瓶置于中-45℃的浴(ACN/干冰)中并用N_2吹洗。内部温度达到-45℃后,以使得内部温度保持在低于-30℃的速度滴加氯磺酰基异氰酸酯(0.42mL,4.8mmol,5.0eq.)。90min后,将冷的反应混合物倒入DMF(15mL)中并在RT搅拌1h。将混合物用EtOAc稀释,然后用0.2M LiCl(3×300mL)和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用EtOAc/己烷(10%至100%)洗脱,得到标题化合物(0.553g,83%),为白色固体。MS(ES)m/z=691(M+1).

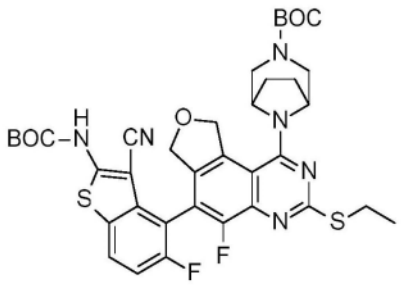
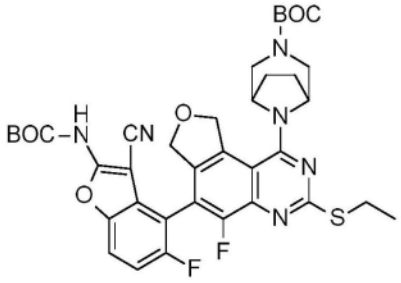
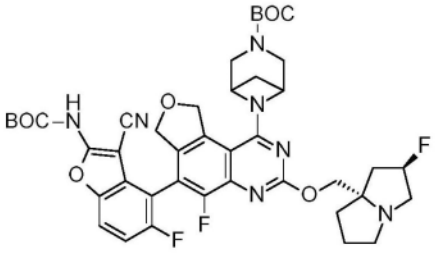
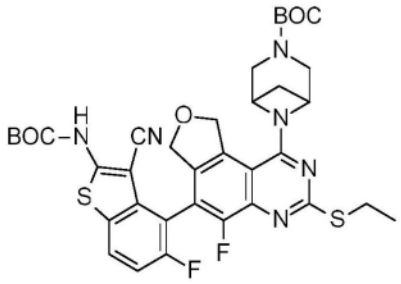
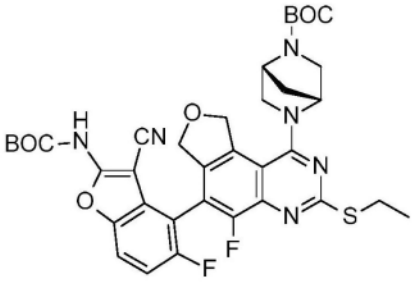
[0936] 以与制备例172中描述的相似的方式制备了表10中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0937] 表10:

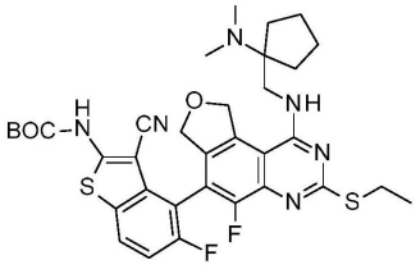
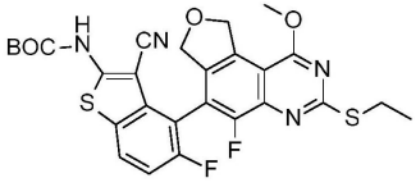
制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
173	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		677
174	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		737
175	8-[6-[3-氰基-2-[二甲基氨基亚甲基氨基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		630
247	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		751

[0938]

[0939]

248[1]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯，异构体2		751
249	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		735
250	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		818
251[2]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯，异构体2		737
252	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		721

[0940]

253	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基氨基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		681
254	N-[3-氰基-4-(3-乙硫基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		571

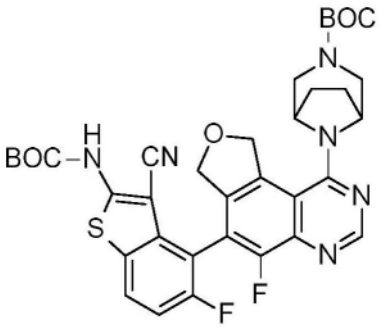
[0941] [1]Chiralpak®AD-H,50×250mm,30% EtOH:70% CO_2,180mL/min

[0942] [2]Chiralpak®AD-H,30×250mm,35% IPA(0.2% DEA):65% CO_2,50mL/min

[0943] 制备例255

[0944] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-

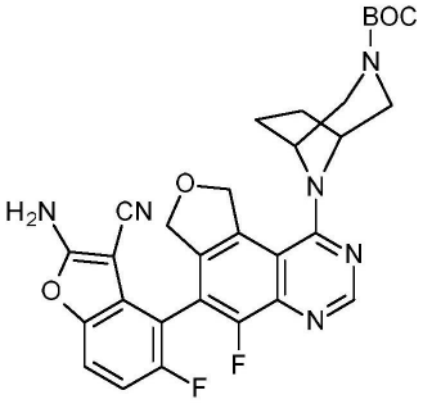
[0945] 基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯,异构体2

[0946] 

[0947] 以与制备例168的方法相似的方式,用8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯进行反应,然后进行手性纯化(Chiralpak®AD-H,30×250mm,30% IPA:70% CO_2,100mL/min),得到标题化合物(1.02g,35%)。MS(ES)m/z=691(M+1).

[0948] 制备例176

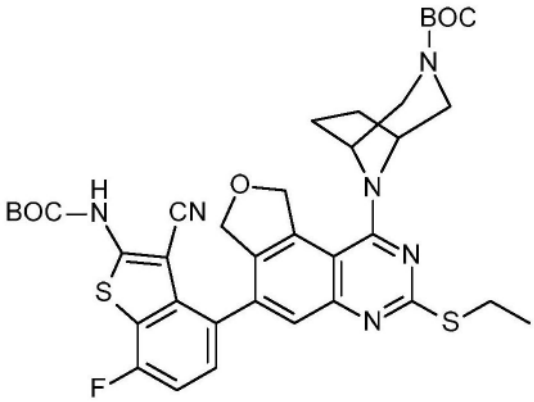
[0949] 8-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0950] 

[0951] 向圆底烧瓶中添加8-[6-[3-氰基-2-[二甲基氨基亚甲基氨基]-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.225g,0.357mmol)、MeOH(2mL)和1M NaOH(0.9mL,0.893mmol,2.5eq.),在60℃加热90min。将反应冷却至0℃,添加5N HCl以调节至pH 4。将混合物用盐水洗涤,用EtOAc(3×)萃取,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.188g,92%)。MS(ES)m/z=576(M+1).

[0952] 制备例177

[0953] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

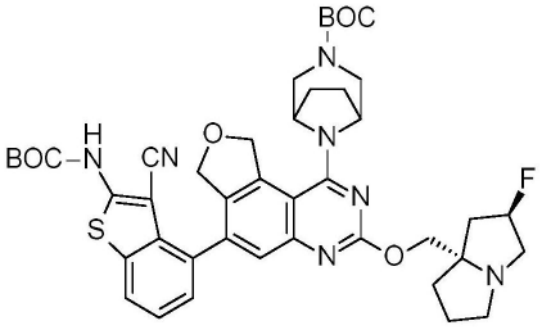
[0954] 

[0955] 向8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙硫基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.390g,0.498mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和IPA(1mL)中的溶液加入Cs_2CO_3(0.489g,1.50mmol,3.0eq)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.041g,0.051mmol,0.10eq.),在100℃加热~18h。将反应冷却至RT。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,用EtOAc/Hex(10-50%)洗脱,得到标题化合物(0.289g,60%),为75%纯度的灰白色固体,将其不经进一步纯化即用于随后的步骤。MS(ES)m/z=733(M+1).

[0956] 制备例256

[0957] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮

杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0958] 

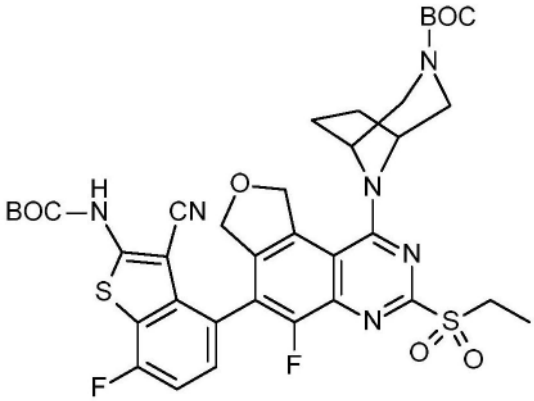
[0959] 以与制备例177的方法相似的方式,用8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.57g,83%)。MS(ES)

[0960] m/z=812(M+1).

[0961] 制备例178

[0962] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并

[0963] [3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

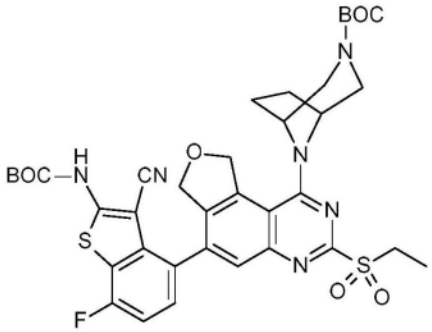
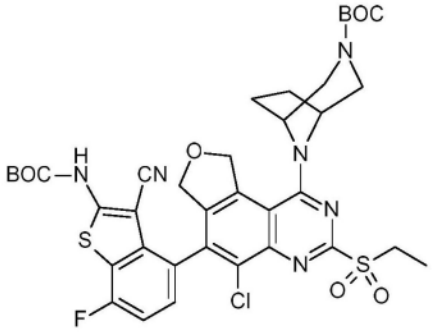
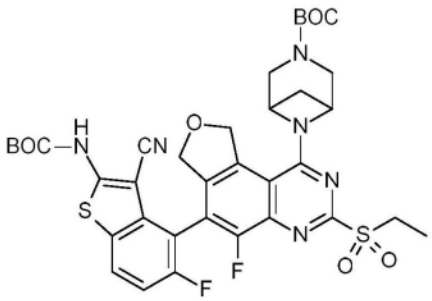
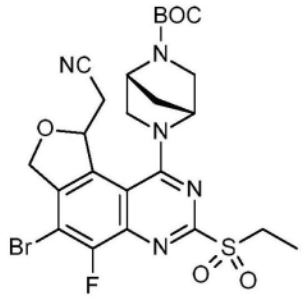
[0964] 

[0965] 向8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙硫基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(1.13g,1.47mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入mCPBA(0.842g,4.88mmol,3.3eq.),在RT搅拌2h。将混合物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用40% EtOAc/Hex洗脱,得到标题化合物(1.15g,75%),为白色固体。MS(ES)m/z=783(M+1).

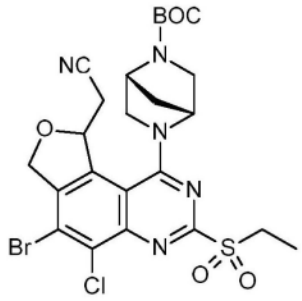
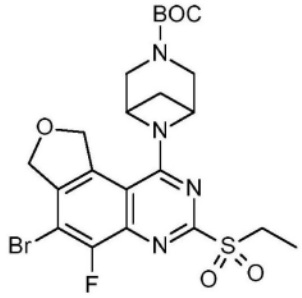
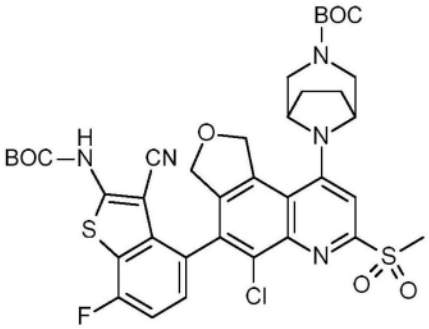
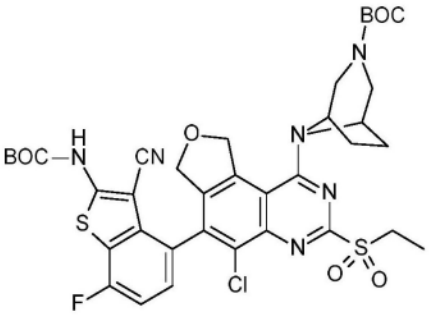
[0966] 以与制备例178中描述的相似的方式制备了表11中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[0967] 表11:

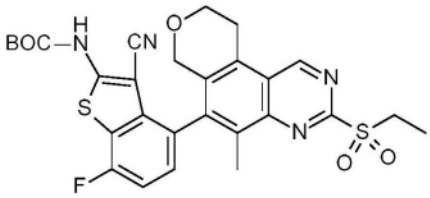
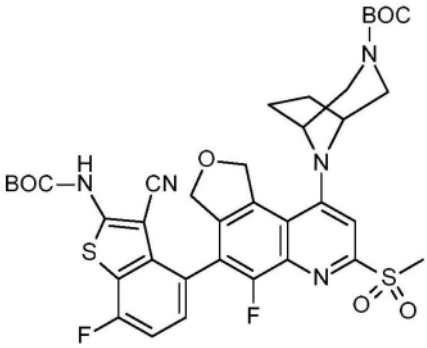
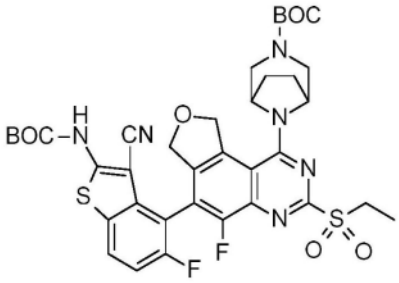
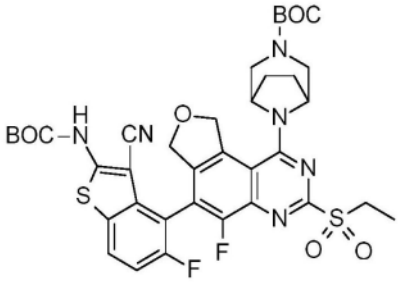
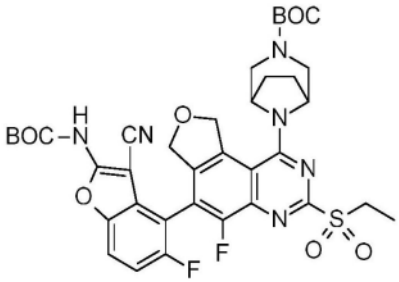
[0968]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
179	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		765
180	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		799
181	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		769
182	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		596

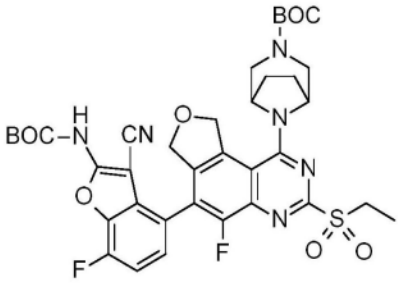
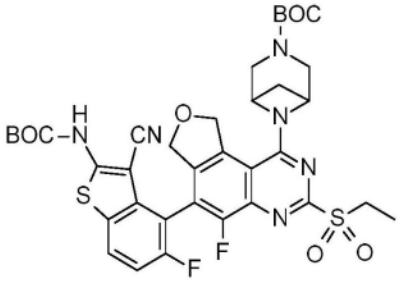
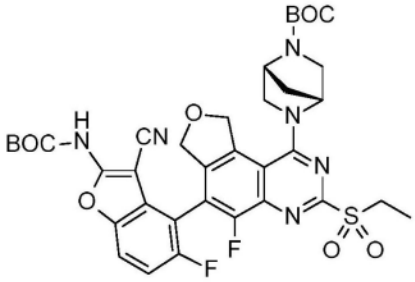
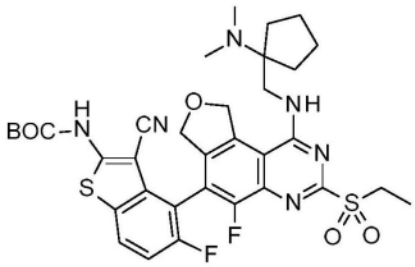
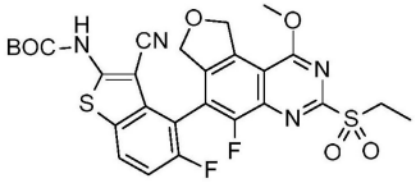
[0969]

183	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		612
184	6-(6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		557
185	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺酰基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		784
186[1]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		799
187	N-[2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-甲基磺酰基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯		717

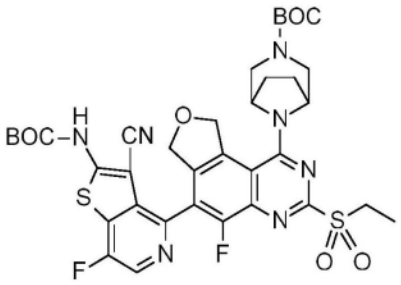
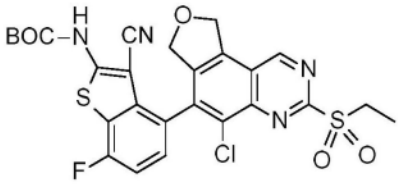
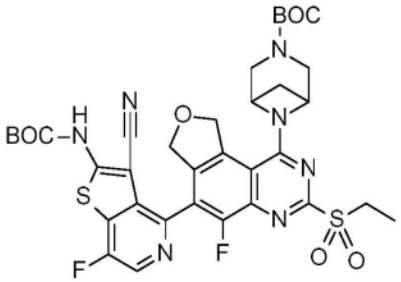
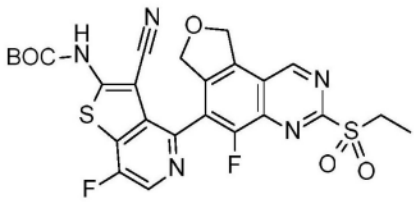
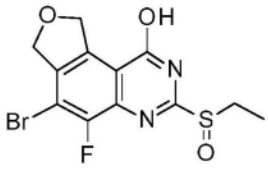
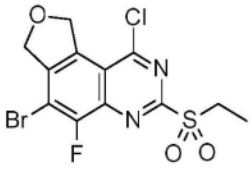
[0970]

188	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺酰基-5-甲基-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		583
189	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-甲基磺酰基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		769
257	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		783
258[2]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		783
259	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		767

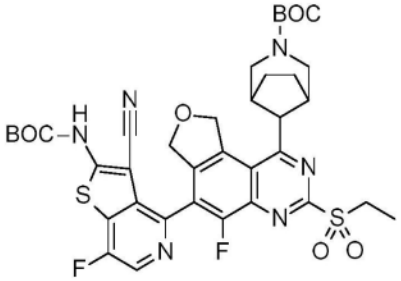
[0971]

260	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		767
261[3]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		769
262	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		753
263	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基氨基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		713
264	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺酰基-5-氟-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		603

[0972]

309	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		784
310	N-[4-(5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		589
328	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		770
329	N-[3-氰基-4-(3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基)-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		574
330	6-溴-3-乙基亚磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		361,363
331	6-溴-1-氯-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉		419 M+Na$^+$

[0973]

332	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		742

[0974] [1]单一阻转异构体(来自制备例157中的前体)

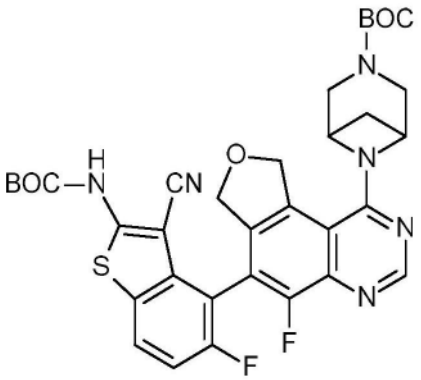
[0975] [2]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

[0976] [3]单一阻转异构体(来自制备例251中的前体)

[0977] 制备例190

[0978] 6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-

[0979] 基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

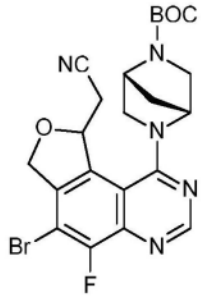
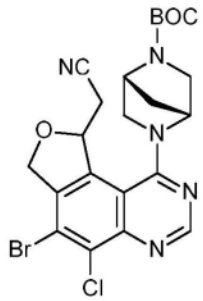
[0980] 

[0981] 向在RT下搅拌的6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯(1.16g,1.50mmol)在DCM(15mL)和MeOH(15mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(0.58g,15mmol,10eq.)。15min后,将反应混合物用DCM(300mL)稀释,然后添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)和H_2O(500mL)。将反应混合物在RT搅拌直至停止气体放出。分离有机层,用DCM(300mL)萃取水层。将有机层合并,然后用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。用硅胶纯化残余物,使用MeOH/DCM(0-2%)洗脱,得到标题化合物(0.80g,77%)。MS(ES)m/z=677(M+1).

[0982] 以与制备例190中描述的相似的方式制备了表12中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

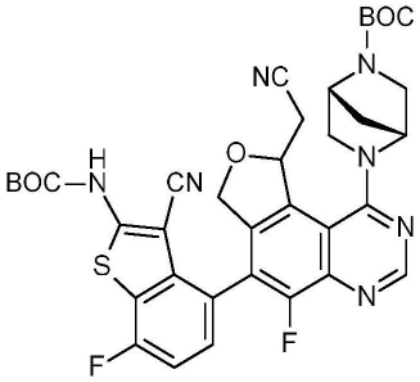
[0983] 表12:

[0984]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
191	(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		504
192	(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		520

[0985] 制备例193

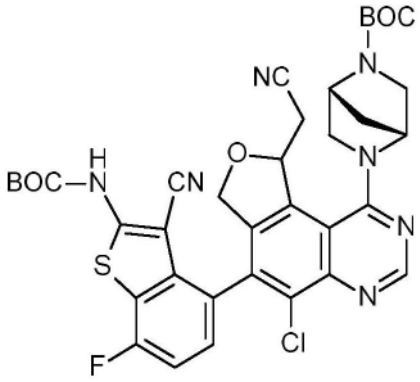
[0986] (1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0987] 

[0988] 向密封的烧瓶中添加在THF(20.0mL)中的(1R,4R)-5-[6-溴-9-(氰基甲基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.00g,1.98mmol)和N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.20g,2.97mmol)。向烧瓶中通入N2达15min,然后添加Pd-117(430mg,0.601mmol),然后添加Cs_2CO_3(1.30g,3.99mmol)。将烧瓶密封,在搅拌下在油浴中于70℃加热2h。将反应混合物冷却至RT,用THF稀释,通过硅藻土垫过滤。用在DCM中的10% MeOH洗涤滤饼。浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用丙酮/己烷(0-40%)洗脱,得到粗品产物,将其用硅胶再次纯化,使用在DCM中的1%至5%7N NH_3/MeOH洗脱,得到标题化合物(0.795g,56%),为黄色固体。MS(ES)m/z=716(M+1).

[0989] 制备例194

[0990] (1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

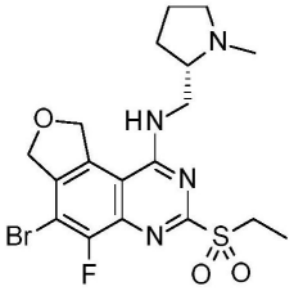
[0991] 

[0992] 以与制备例193的方法相似的方式,用(1R,4R)-5-[6-溴-5-氯-9-(氰基甲基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.25g,54.7%),为黄色固体。MS(ES)m/z=732(M+1).

[0993] 制备例333

[0994] 6-溴-3-乙基磺酰基-5-氟-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-7,9-二氢呋喃

并[3,4-f]喹唑啉-1-胺

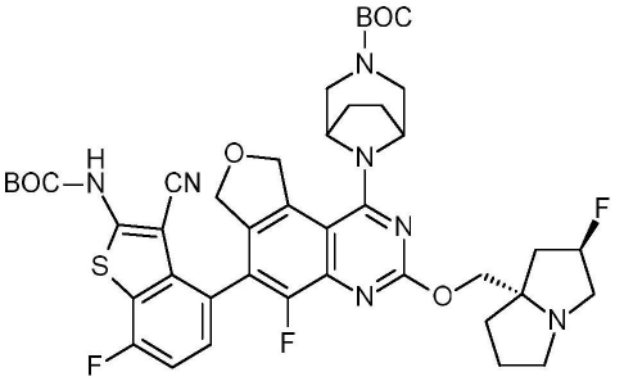
[0995] 

[0996] 以与制备例102的方法相似的方式,用6-溴-1-氯-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉和[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝473,475(M+1,Br).

[0997] 制备例195

[0998] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸

[0999] 叔丁酯

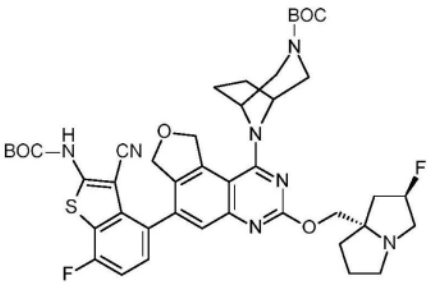
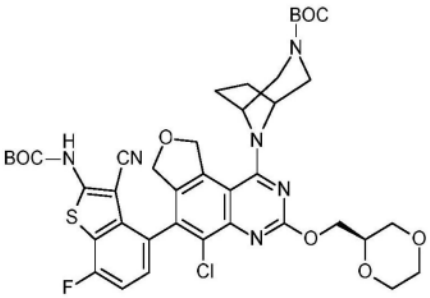
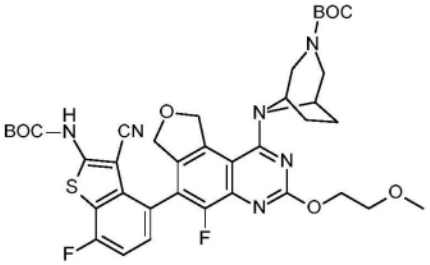
[1000] 

[1001] 向在N_2、RT下的在THF(30mL)中的[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(1.15g,7.01mmol)中滴加LiHMDS(6.7mL,6.7mmol,1M,在THF中),在RT搅拌20min。经由注射器向该溶液中滴加在THF(20mL)中的8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-乙基磺酰基-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.3g,2.9mmol)。40min后,将反应用EtOAc稀释,用盐水洗涤。用EtOAc萃取水层2次,将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,得到褐色固体。将该物质通过硅胶(0％至3.5％7N NH_3/MeOH,在DCM中)纯化,得到标题化合物(2.26g,91％),为黄色固体。MS(ES)m/z＝848(M+1).

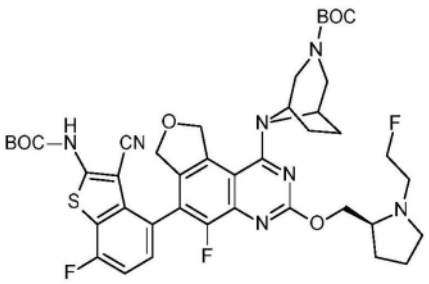
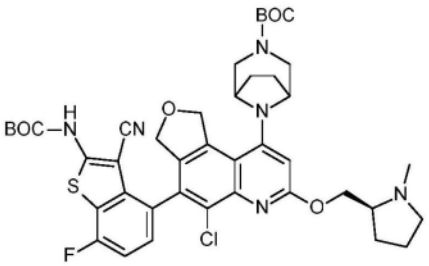
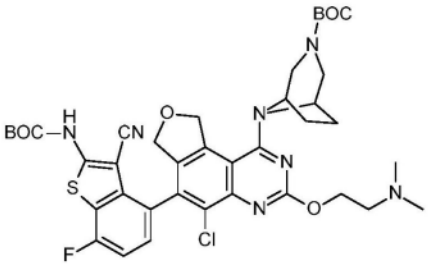
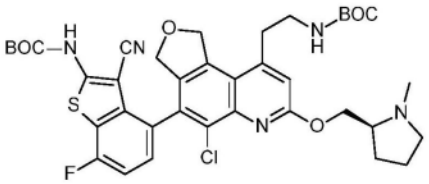
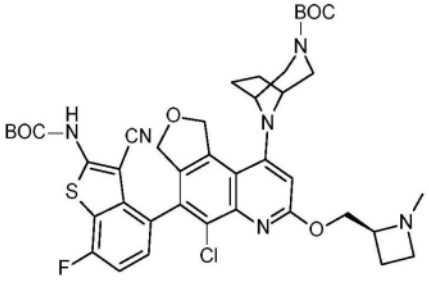
[1002] 以与制备例195中描述的相似的方式制备了表13中的下列化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。

[1003] 表13:

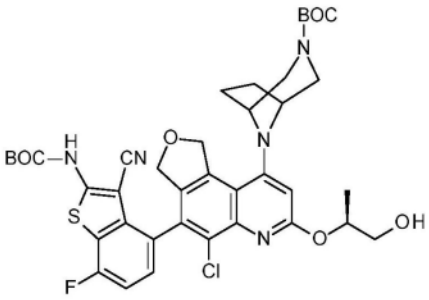
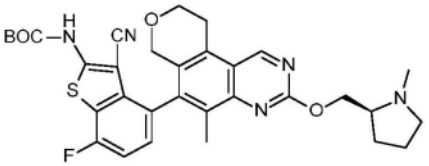
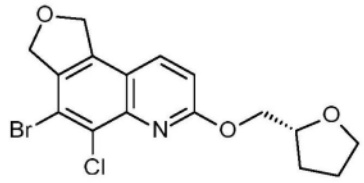
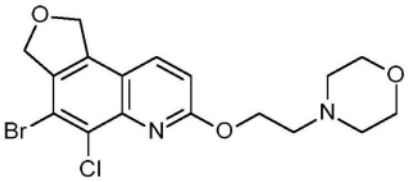
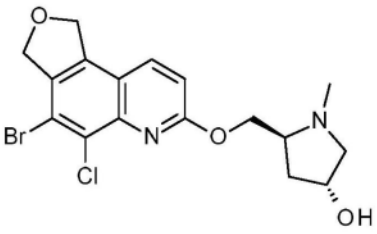
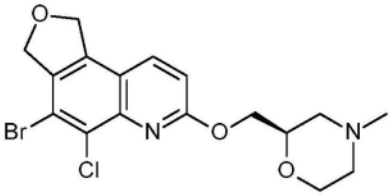
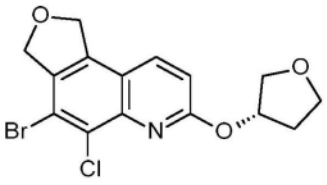
[1004]

制备例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
196	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		831
197	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		823
198	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		765

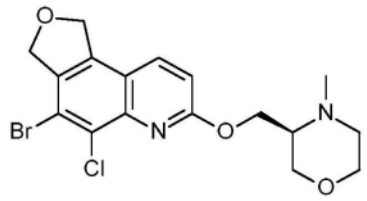
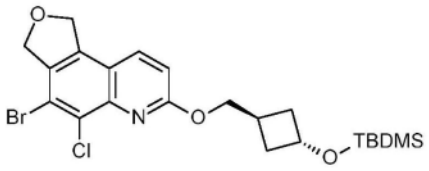
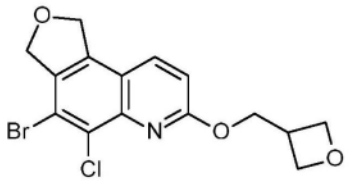
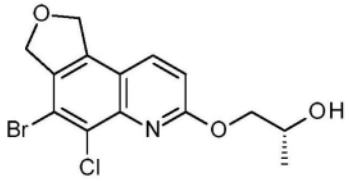
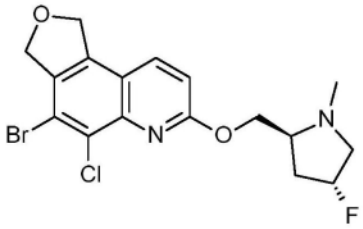
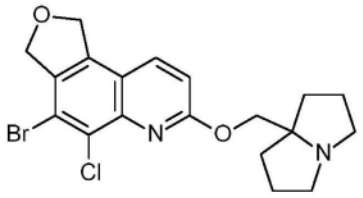
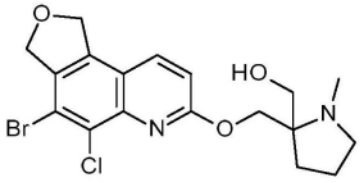
[1005]

199	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		836
200[1]	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
201[2]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		794
202[1]	N-[2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯		752
203[1]	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		805

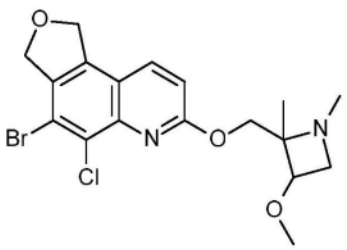
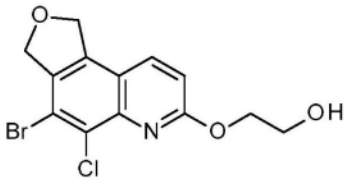
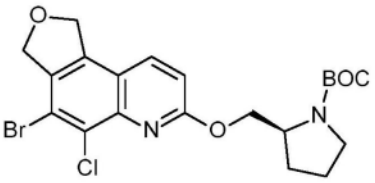
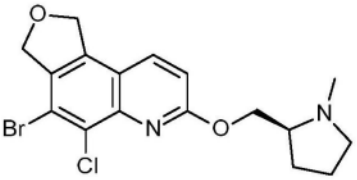
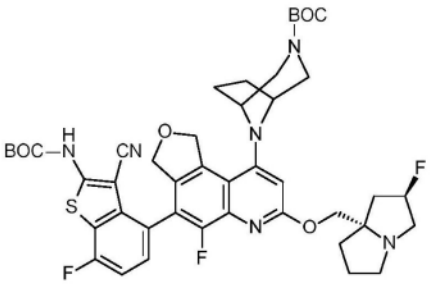
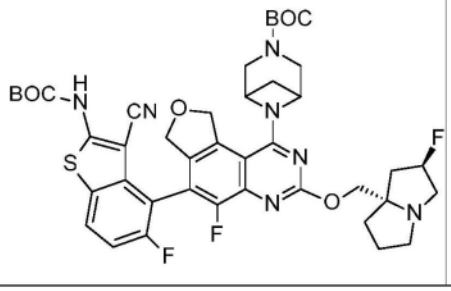
[1006]

204[1]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-[(1S)-2-羟基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		781
205	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		604
206[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		384
207[1]	4-溴-5-氯-7-(2-吗啉代乙氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		413
208[1]	(3R,5S)-5-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯烷-3-醇		413
209[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		413
210[1]	4-溴-5-氯-7-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		370

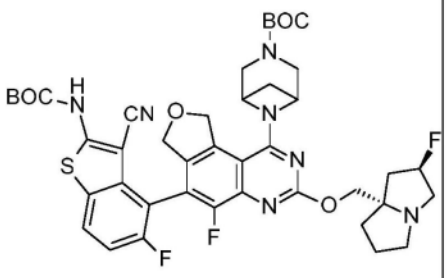
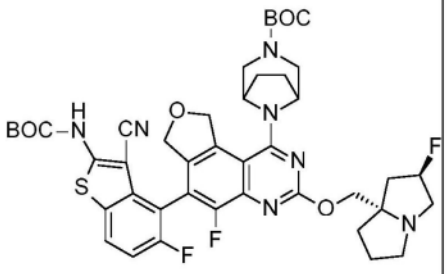
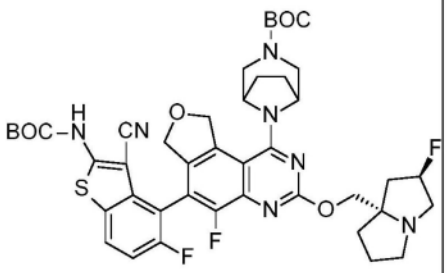
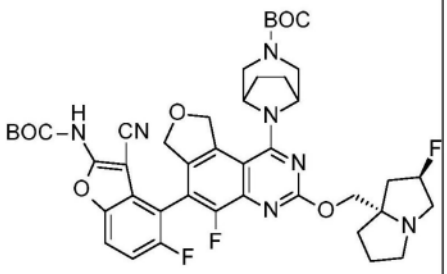
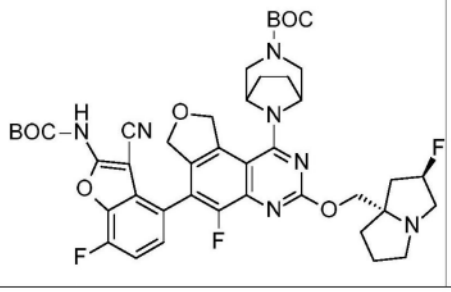
[1007]

211[1]	4-溴-5-氯-7-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		413
212[1]	[3-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]环丁氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷		498
213[1]	4-溴-5-氯-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		370
214[1]	(2R)-1-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]丙烷-2-醇		358
215[1]	4-溴-5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		415
216[1]	4-溴-5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		423
217[1]	[2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲醇		427

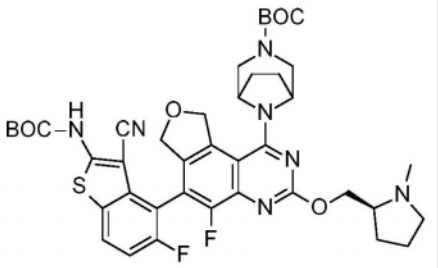
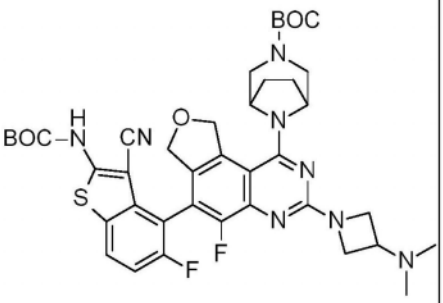
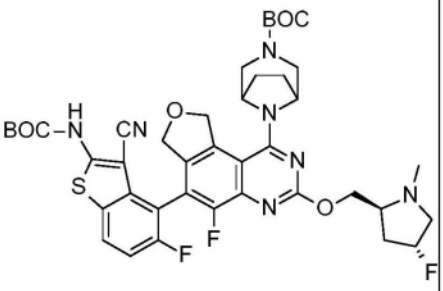
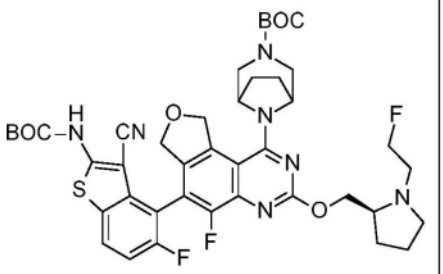
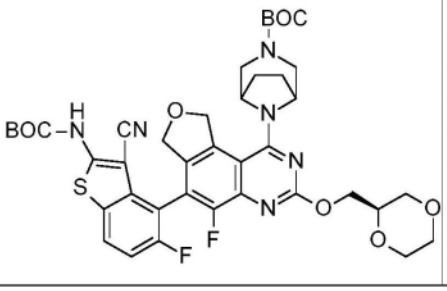
[1008]

218[1]	4-溴-5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		427
219[1]	2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基]乙醇		344
220[1]	(2S)-2-[(4-溴-5-氯-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-7-基)氧基甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯		483
221[3]	4-溴-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉		397
222[4]	8-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-9-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		847
265	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		834

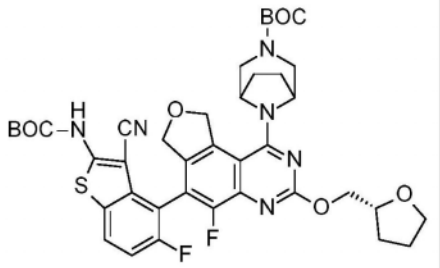
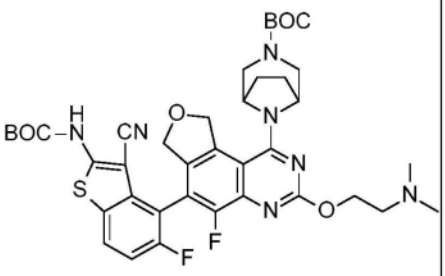
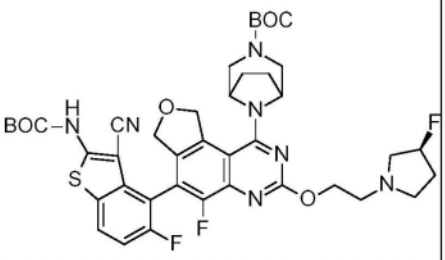
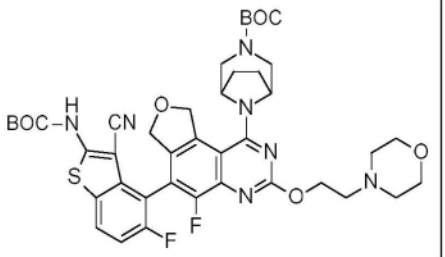
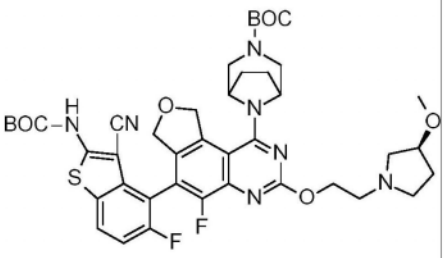
[1009]

266[5]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯，异构体 2		834
267	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		848
268[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		848
269	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		832
270	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		832

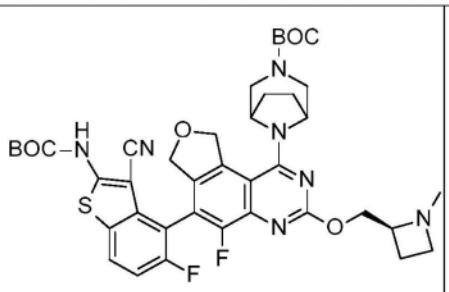
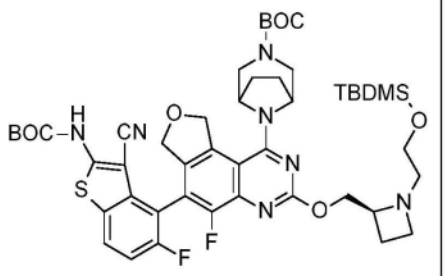
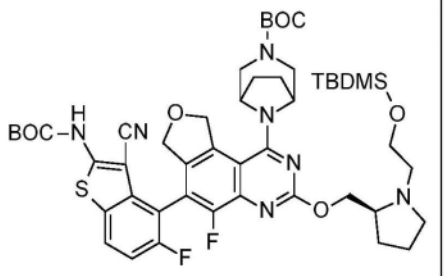
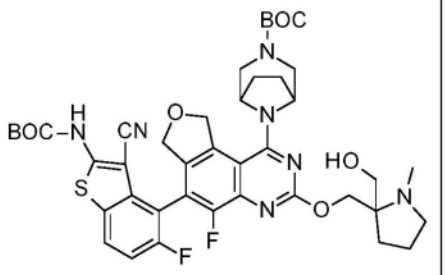
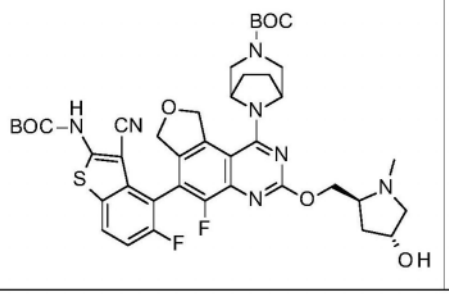
[1010]

271[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		804
272[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		789
273[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		822
274[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		836
275[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		807

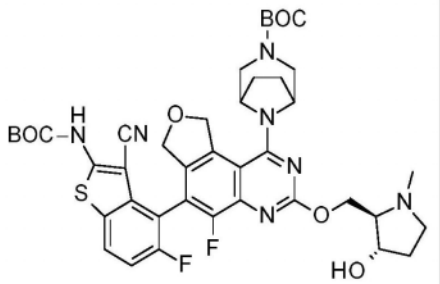
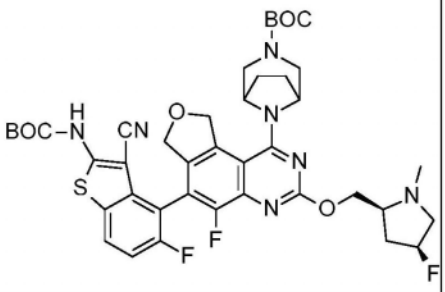
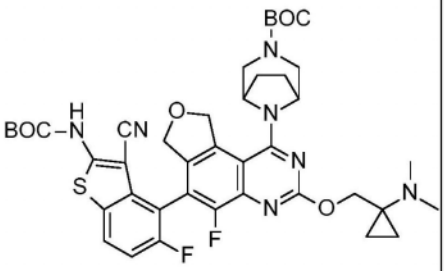
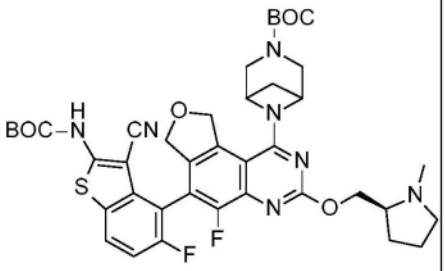
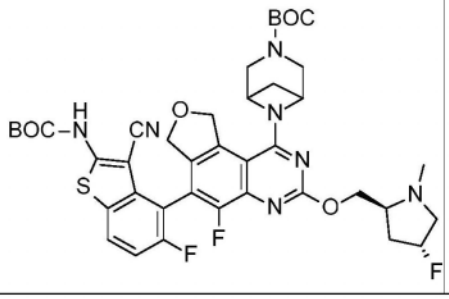
[1011]

276[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		791
277[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		778
278[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		822
279[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
280[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		834

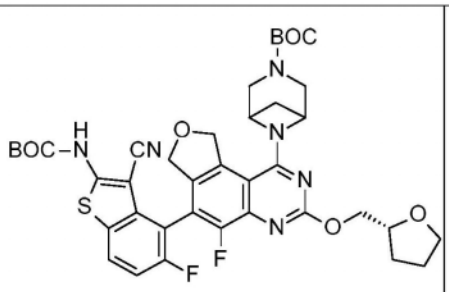
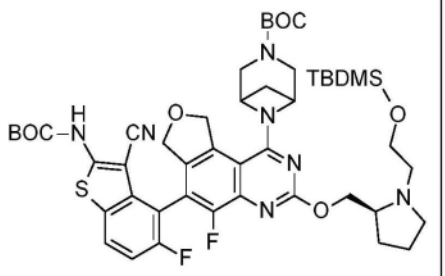
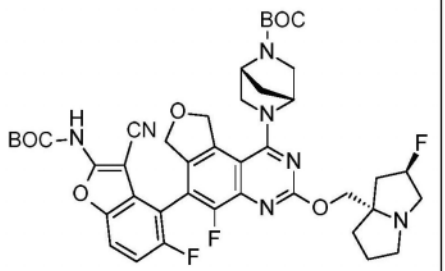
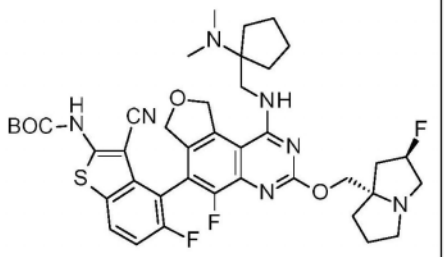
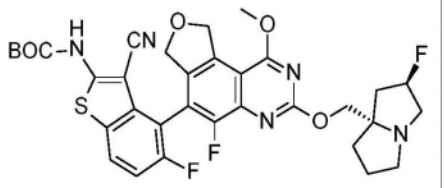
[1012]

281[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		790
282[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		934
283[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		948
284[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[2-(羟基甲基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		834
285[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820

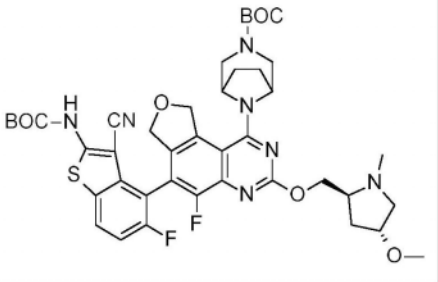
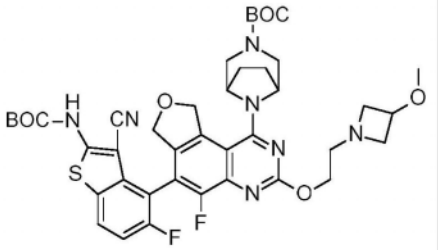
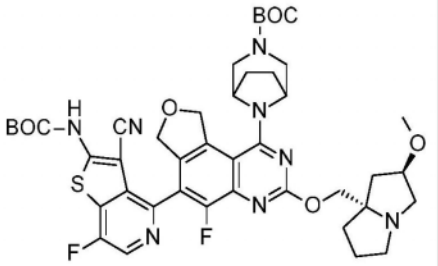
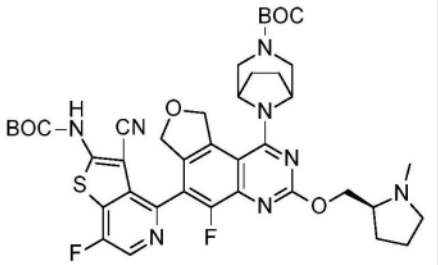
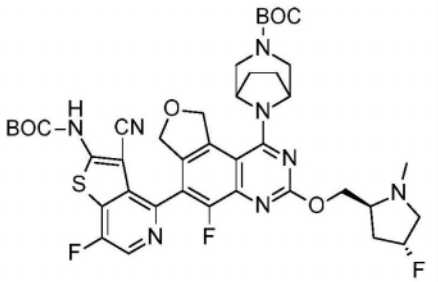
[1013]

286[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
287[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		822
288[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[[1-(二甲基氨基)环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		804
289[7]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		790
290[7]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		808

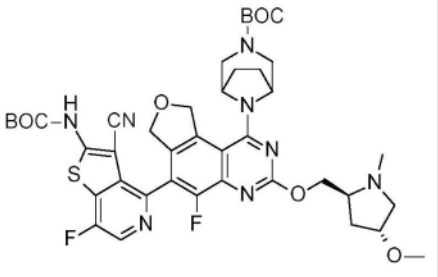
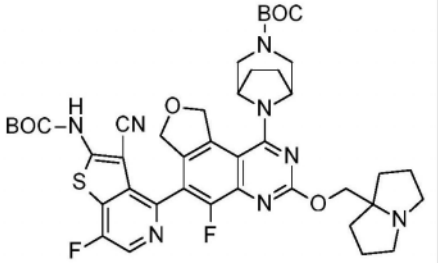
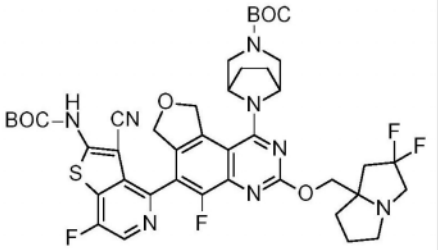
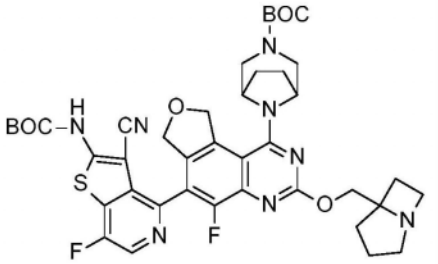
[1014]

291[7]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		777
292[7]	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		934
293	(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯		818
294	N-[3-氰基-4-[1-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基氨基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		778
295	N-[3-氰基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		668

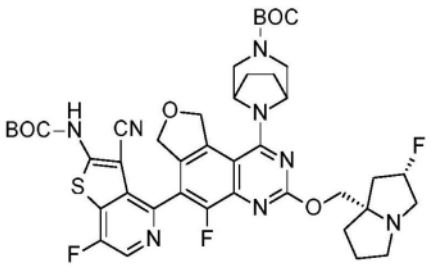
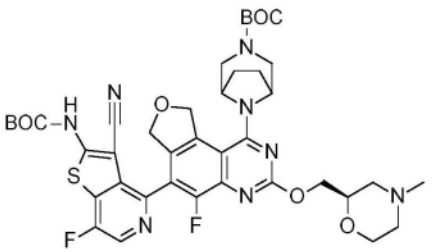
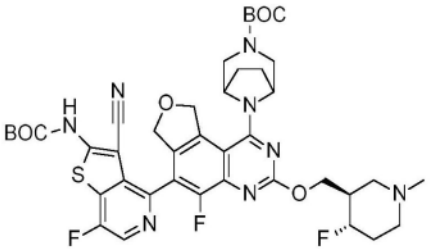
[1015]

311[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		834
312[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
313	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		861
314	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		805
315	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		823

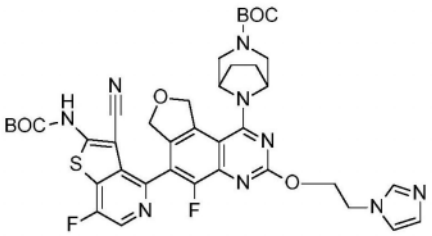
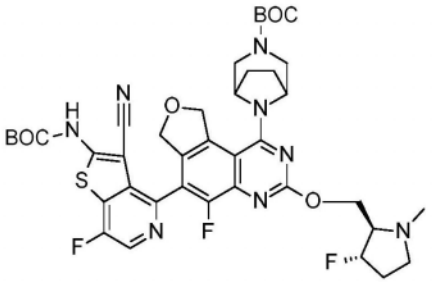
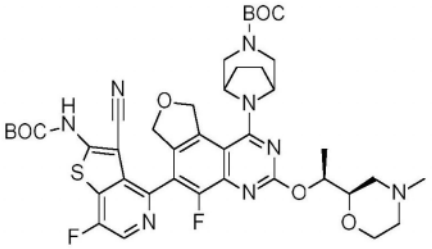
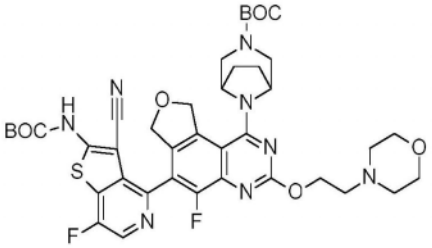
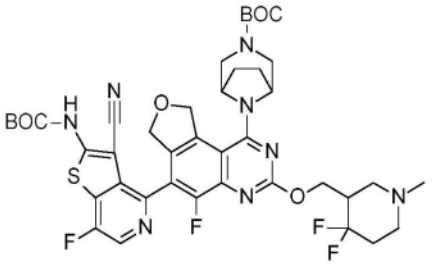
[1016]

316	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		835
317	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		831
318	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		867
319	8-[3-(1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		817

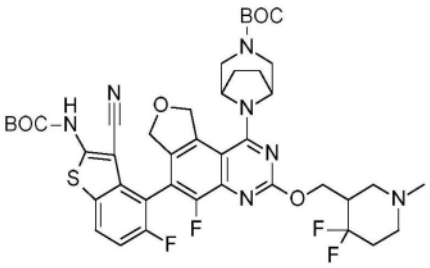
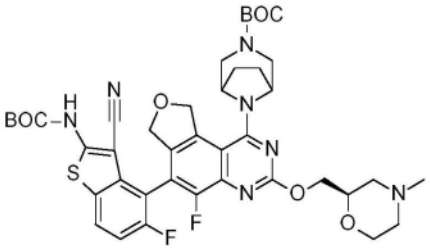
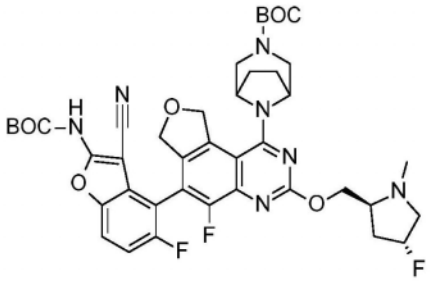
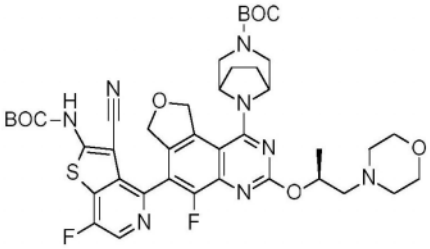
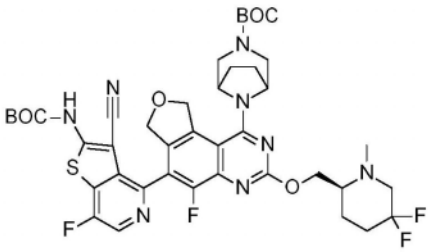
[1017]

320	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		849
321	N-[4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		610
322	N-[4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯		654
334	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		821
335	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		837

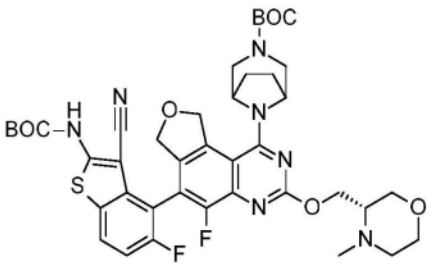
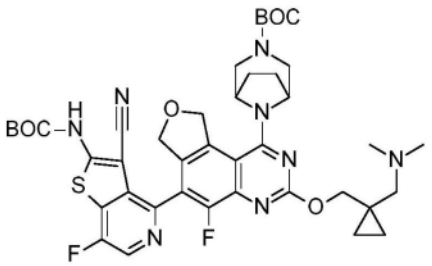
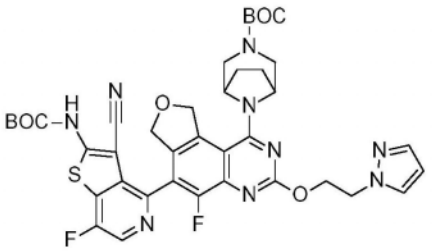
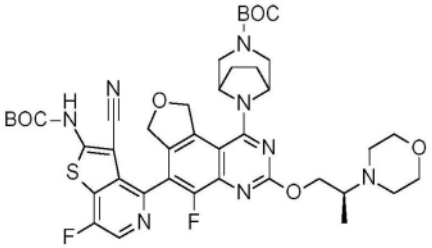
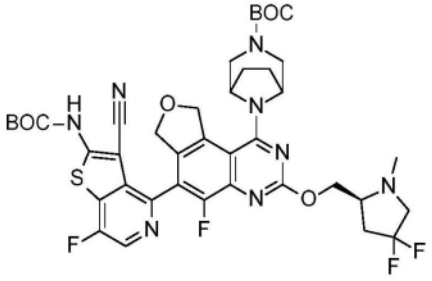
[1018]

336	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		802
337	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		823
338	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		835
339	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		821
340	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		855

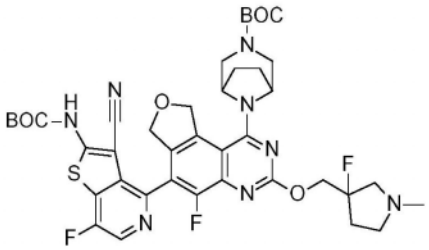
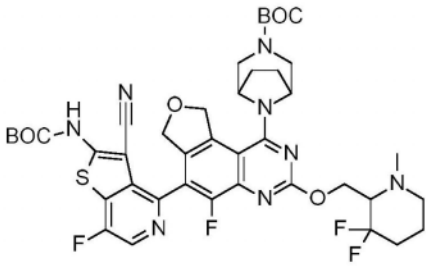
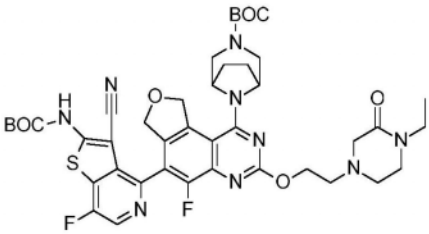
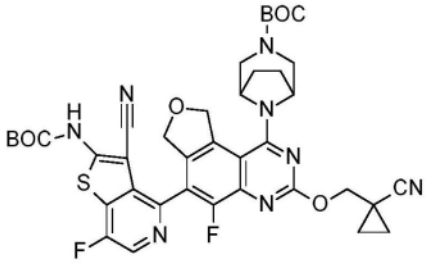
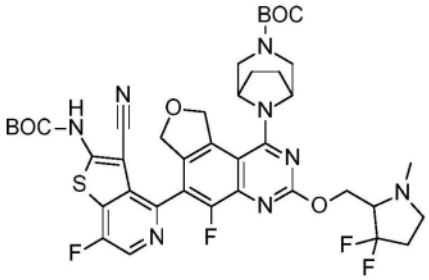
[1019]

341[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		854
342[6]	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
343	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		806
344	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-吗啉代-乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		835
345	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		855

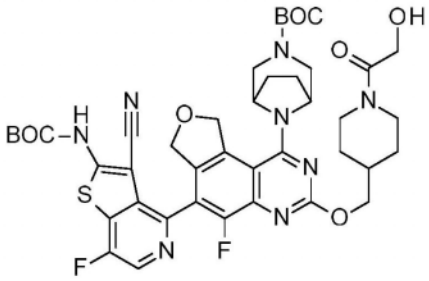
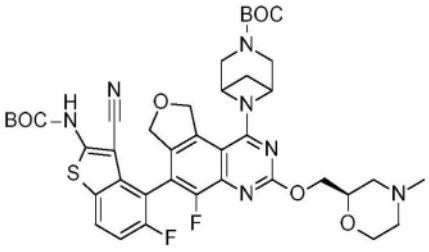
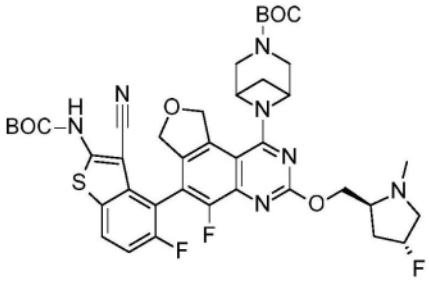
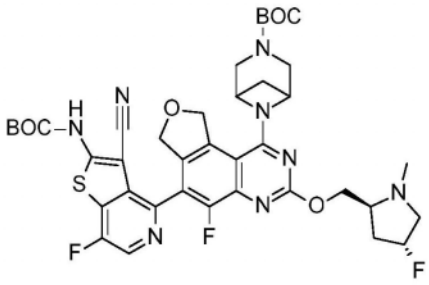
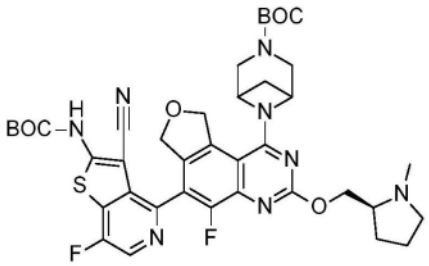
[1020]

346	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		820
347	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		819
348	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		802
349	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(2S)-2-吗啉代丙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		835
350	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		841

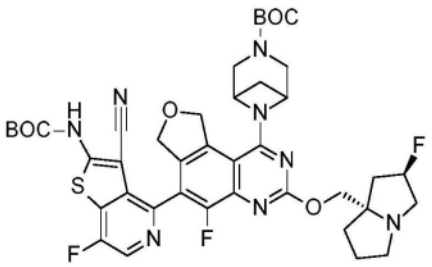
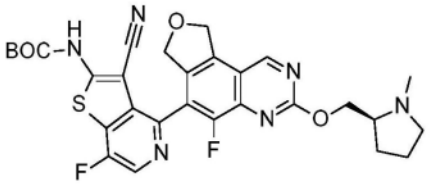
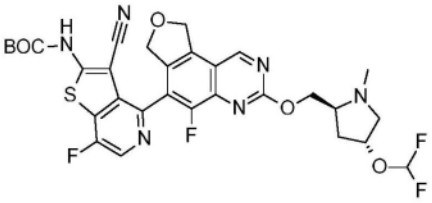
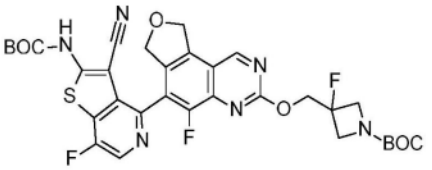
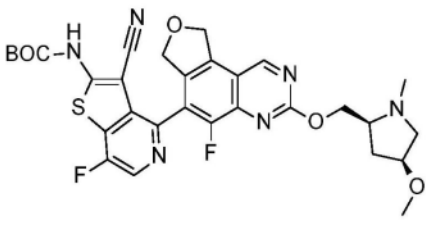
[1021]

351	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		722
352	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		855
353	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[2-(4-乙基-3-氧代-哌嗪-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		862
354	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		787
355	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		841

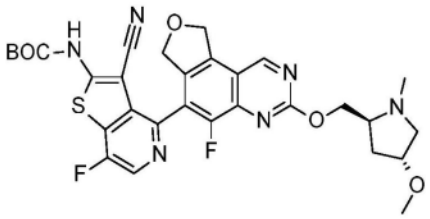
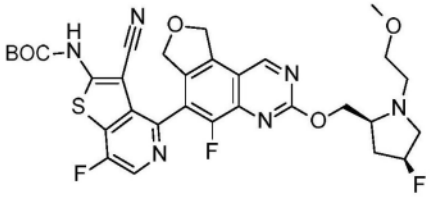
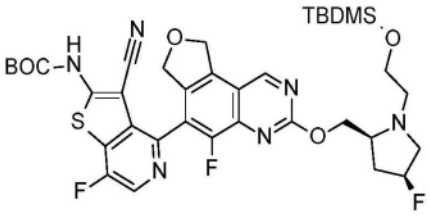
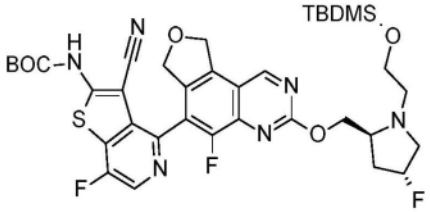
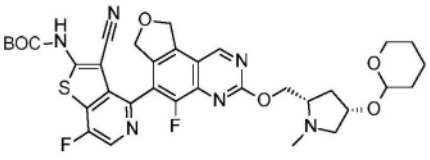
[1022]

	356	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[1-(2-羟基乙酰基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		
	357	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		806
	358	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		808
	359	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		809
	360	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		791

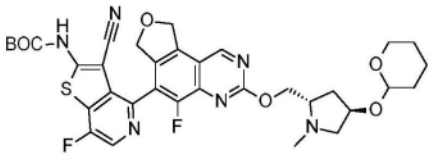
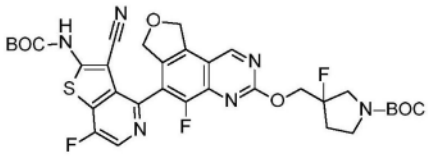
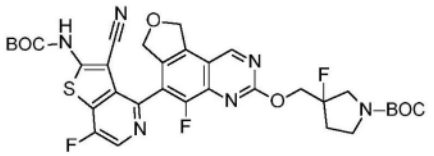
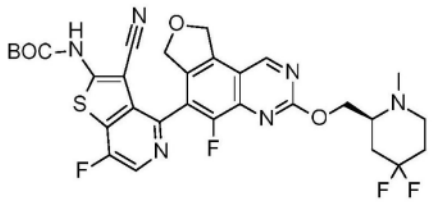
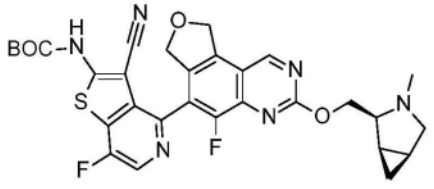
[1023]

361	6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯		835
362	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		595
363	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		661
364	3-[[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯		585
365	N-[3-氰基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		645
366	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625

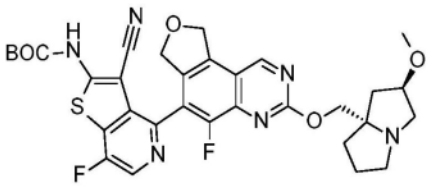
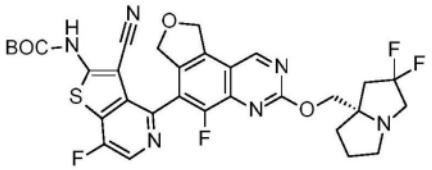
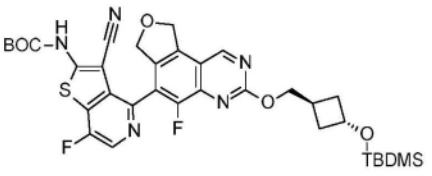
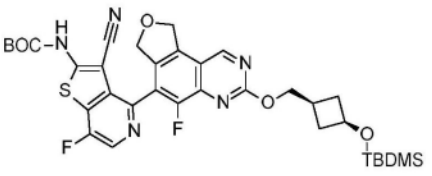
[1024]

367	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		625
368	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		657
369	N-[4-[3-[[(2S,4S)-1-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		757
370	N-[4-[3-[[(2S,4R)-1-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙基]-4-氟-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		757
371	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		695

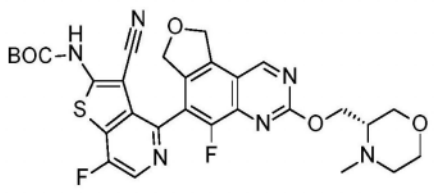
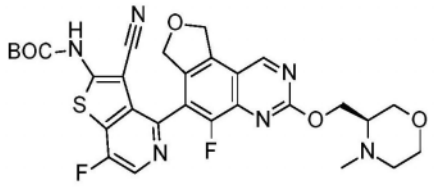
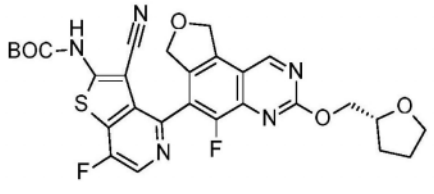
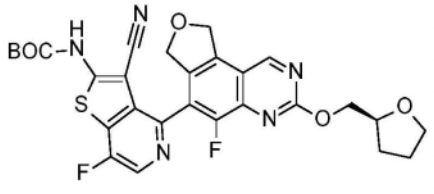
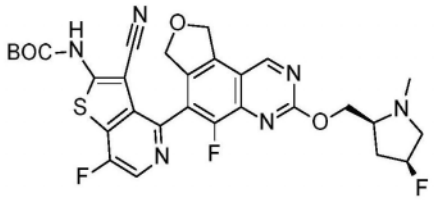
[1025]

372	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		695
373[8]	3-[[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，异构体 1		699
374[8]	3-[[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-基]氧基甲基]-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，异构体 2		699
375	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		645
376	N-[3-氰基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		645
377	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		607

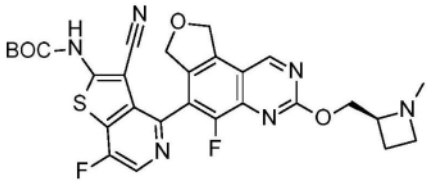
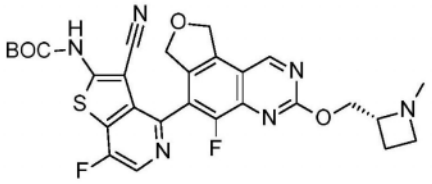
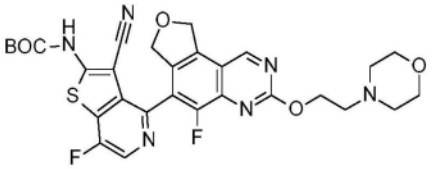
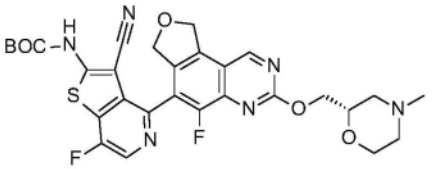
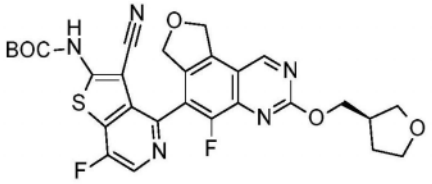
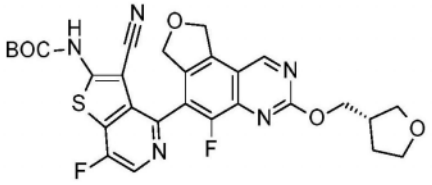
[1026]

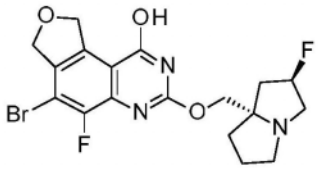
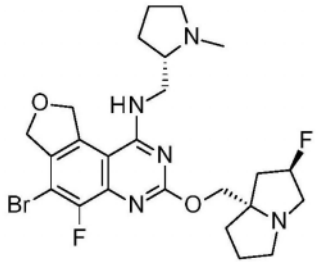
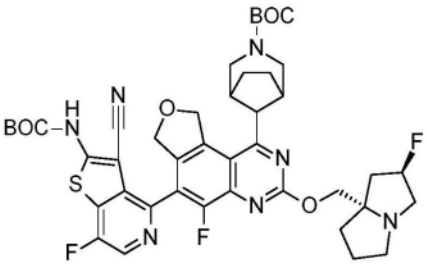
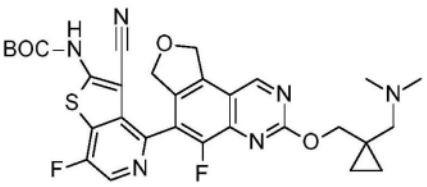
378	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		663
379	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		663
380	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		651
381	N-[3-氰基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		657
382	N-[4-[3-[[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基环丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		696
383	N-[4-[3-[[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基环丁基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		696

[1027]

384	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		611
385	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		611
386	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582
387	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582
388	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		613
389	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		613

[1028]

390	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		581
391	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		581
392	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		611
393	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		611
394	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		611
395	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582
396	N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氢呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		582

	397	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇		442,444
	398	6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺		538,540
[1029]	399	8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯		848
	416	N-[3-氰基-4-[3-[[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯		609

[1030] [1]将反应在55℃加热～18h。

[1031] [2]单一阻转异构体(来自制备例157中的前体)

[1032] [3]将反应在80℃加热1h。

[1033] [4]将反应在60℃加热～48h。

[1034] [5]将Chiralpak®AD-H,21×150mm,25% IPA(0.5% DMEA):75% CO_2,70mL/min

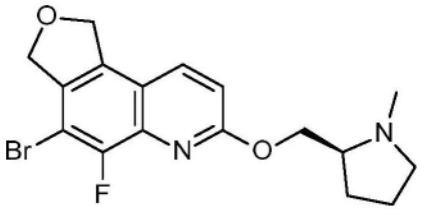
[1035] [6]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

[1036] [7]单一阻转异构体(来自制备例251中的前体)

[1037] [8]Chiralcel®OD,20×250mm,20% EtOH(0.5% DMEA):80% CO_2,80mL/min

[1038] 制备例223

[1039] 4-溴-5-氟-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉

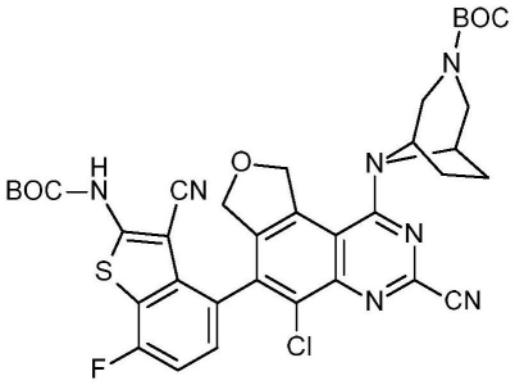
[1040] 

[1041] 将LHMDS(1M,在THF中,7.3mL,7.3mmol)和N-甲基-1-脯氨醇(0.9mL,7mmol)在DMF(15mL)中的溶液搅拌5min。添加4-溴-7-氯-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉(1.0g,

3.3mmol)在DMF(30mL)中的混悬液,在RT搅拌~18h。将反应溶液添加至H_2O(150mL)中,将所得的固体过滤,用H_2O洗涤,在真空下于40℃放置过夜,得到标题化合物(1.1g,85%),为白色固体。MS(ES)m/z=381(M+1).

[1042] 制备例224

[1043] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

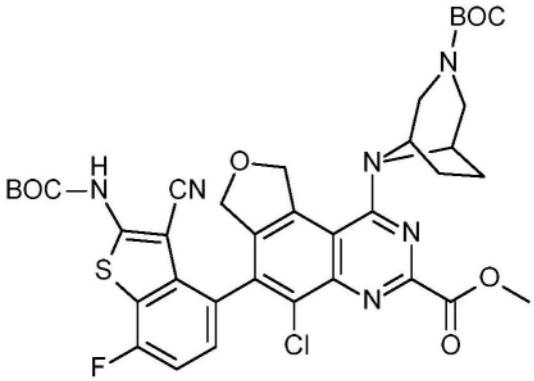
[1044] 

[1045] 将8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-乙基磺酰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯,异构体2(制备例157;765mg,0.957mmol)和NaCN(93.8mg,1.91mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在RT搅拌1h。将所得的混合物用EtOAc(200mL)稀释,用H_2O(3×200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后用无水Na_2SO_4干燥、浓缩并在减压下浓缩,得到标题化合物(650mg,93%),为黄色固体。MS(ES)m/z=732(M+1).

[1046] 制备例225

[1047] 6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮杂双环

[1048] [3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯

[1049] 

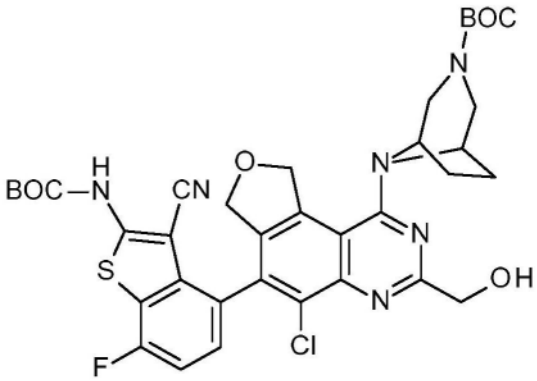
[1050] 在RT,向搅拌的8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-氰基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(650mg,0.888mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中滴加NaOH(71.0mg,1.78mmol)在H_2O(10mL)中的溶液。将所得的混合物在RT搅拌2h。将混合物冷却至0℃并使用1N HCl溶液酸化至pH 2-3,在RT搅拌2h。将所得的混合物在减压下浓缩,用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(3×200mL)和盐水(200mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,

得到标题化合物(580mg,85%),为黄色固体。MS(ES)m/z=765(M+1).

[1051] 制备例226

[1052] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氯-3-(羟基甲基)-7,9-二氢呋喃并

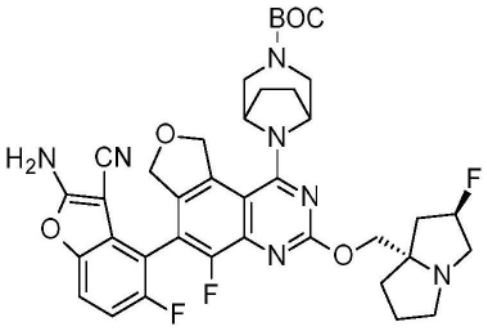
[1053] [3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[1054] 

[1055] 向在0℃搅拌的6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-1-(3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-3-甲酸甲酯(200mg,0.261mmol)在EtOH(20mL)中的混合物中分批添加$NaBH_4$(19.8mg,0.522mmol)。将所得的混合物在RT、N_2下搅拌1h。在0℃用H_2O淬灭反应。将所得的混合物在减压下浓缩,用EtOAc(300mL)萃取。将有机层用H_2O(3×200mL)、盐水(200mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(150mg,78%),为黄色固体。MS(ES)m/z=737(M+1).

[1056] 制备例296

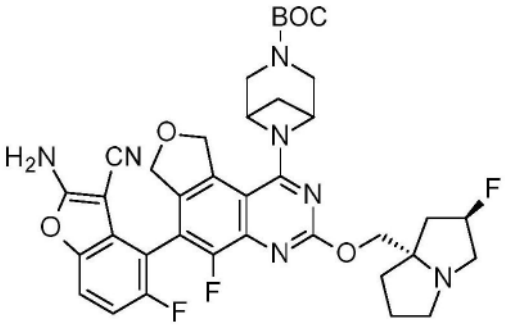
[1057] 8-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯,异构体1

[1058] 

[1059] 将8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.548g,0.659mmol)和六氟异丙醇(3mL)的混合物在微波照射下于110℃搅拌4min。浓缩混合物,通过使用C18柱的反相快速纯化法进行纯化,用在具有5% MeOH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的0%至100% ACN洗脱,得到外消旋物,然后进行手性纯化(Chiralpak®IC,21×250mm,35% EtOH(w/0.5% DMEA):65% CO_2,80mL/min),得到标题化合物(0.126g),为白色固体。MS(ES)m/z=732(M+1).

[1060] 制备例297

[1061] 6-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

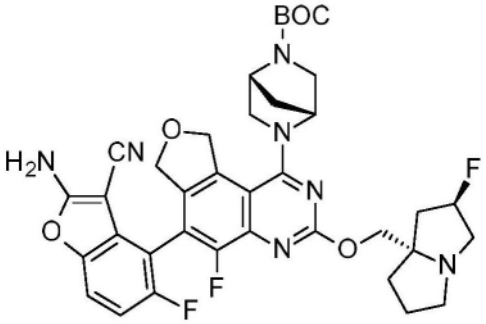
[1062] 

[1063] 以与制备例296的方法相似的方式,用6-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.28g)。MS(ES)m/z=718(M+1).

[1064] 制备例298

[1065] (1R,4R)-5-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯,异

[1066] 构体2

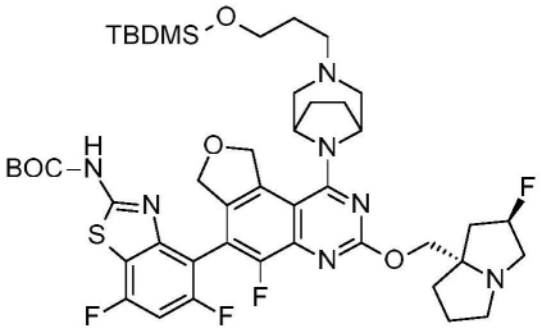
[1067] 

[1068] 以与制备例296的方法相似的方式,用(1R,4R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并呋喃-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯进行反应,然后进行手性纯化(Chiralpak®IC,21×250mm,40% MeOH:60% CO_2,70mL/min),得到标题化合物(0.14g)。MS(ES)m/z=718(M+1).

[1069] 制备例299

[1070] N-[4-[1-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-

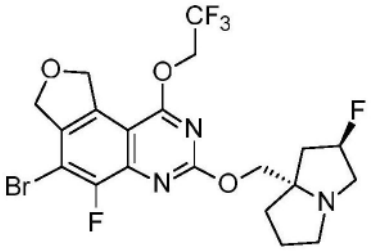
[1071] 二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1072] 

[1073] 以与制备例156的方法相似的方式,用[2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸得到了标题化合物(0.50g)。MS(ES)m/z=914(M+1)。

[1074] 制备例400

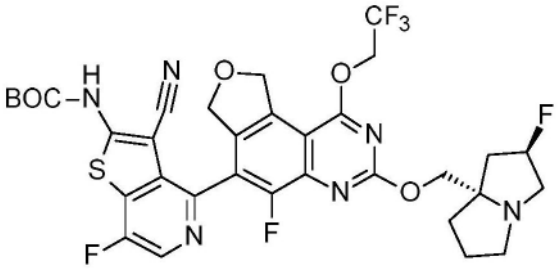
[1075] 6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉

[1076] 

[1077] 以与制备例112的方法相似的方式,用6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-醇和三氟乙醇得到了标题化合物(2.2g,77%),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=524,526(M+1,Br)。

[1078] 制备例401

[1079] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

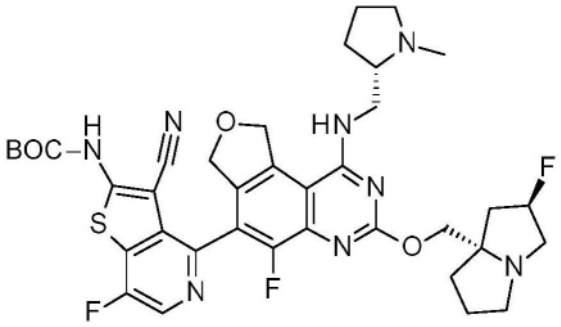
[1080] 

[1081] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(1.5g),为淡黄色固体。MS(ES)m/z=737(M+1)。

[1082] 制备例402

[1083] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基氨基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔

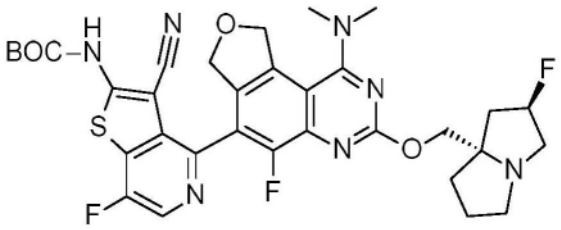
[1084] 丁酯

[1085] 

[1086] 以与制备例158的方法相似的方式,用6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-胺和N-(4-氯-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝751(M+1).

[1087] 制备例403

[1088] N-[3-氰基-4-[1-(二甲基氨基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

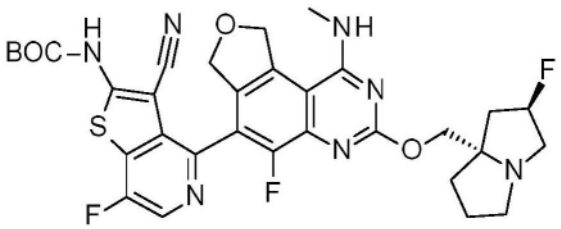
[1089] 

[1090] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和二甲胺得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝682(M+1).

[1091] 制备例404

[1092] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(甲基氨

[1093] 基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

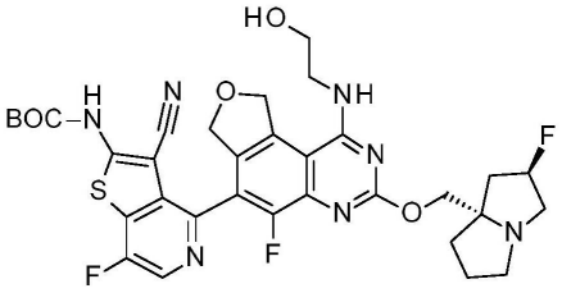
[1094] 

[1095] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和甲胺得到了标题化合物。

MS(ES)m/z＝668(M+1).

[1096] 制备例405

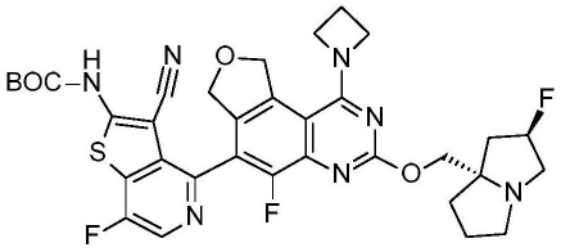
[1097] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2-羟基乙基氨基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1098] 

[1099] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和乙醇胺得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝698(M+1).

[1100] 制备例406

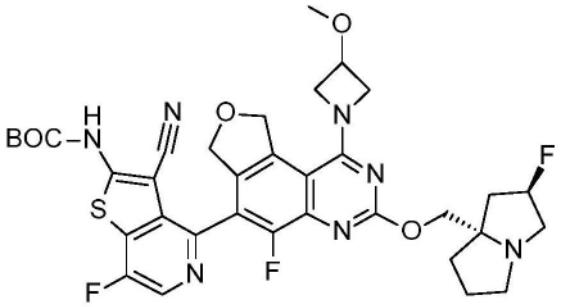
[1101] N-[4-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1102] 

[1103] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和氮杂环丁烷得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝694(M+1).

[1104] 制备例407

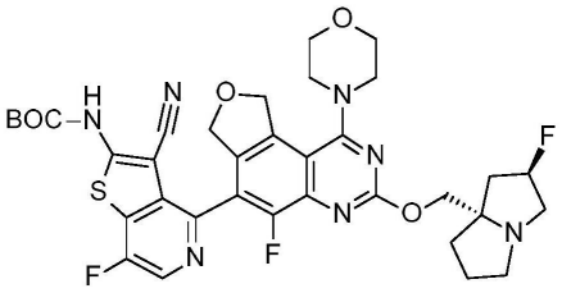
[1105] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1106] 

[1107] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和3-甲氧基氮杂环丁烷得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝724(M+1).

[1108] 制备例408

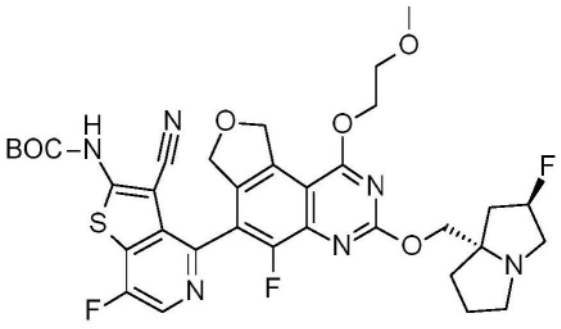
[1109] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-吗啉代-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1110] 

[1111] 以与制备例111的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和吗啉得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝724(M+1).

[1112] 制备例409

[1113] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

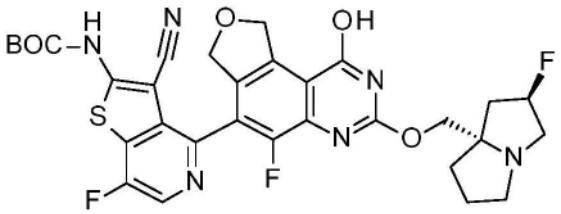
[1114] 

[1115] 以与制备例195的方法相似的方式,用N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,

4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和2-甲氧基乙醇得到了标题化合物。MS(ES)m/z＝713(M+1)。

[1116] 制备例410

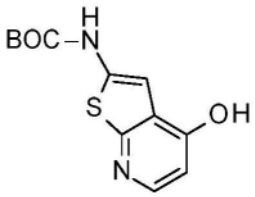
[1117] N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1118] 

[1119] 在氮气下,向N-[3-氰基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.20mmol)在THF(2mL)中的溶液中滴加NaOH(0.041g,1.02mmol)在H_2O(0.2mL)中的溶液。2h后,将混合物用H_2O(50mL)释稀,用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。用DMF(2mL)稀释残余物,通过使用C18柱的反相快速纯化法纯化,用在具有0.05% NH_4OH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的24%至37% ACN洗脱,得到标题化合物(0.022g,16%),为白色固体。MS(ES)m/z＝655(M+1)。

[1120] 制备例411

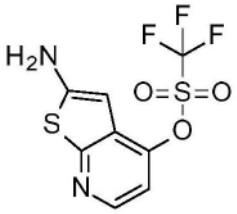
[1121] N-(4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1122] 

[1123] 将4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸盐酸盐(1.96g,8.5mmol)和三乙胺(4.8mL,34mmol,4.0eq)在叔丁醇(40mL)中的混合物加热以形成溶液,然后冷却至RT。添加叠氮基磷酸二苯酯(2.5mL,11mmol,1.3eq)。将反应混合物在RT搅拌10min,然后在85℃加热过夜。真空浓缩混合物。用硅胶纯化残余物,使用在己烷中的10-100%丙酮洗脱,得到标题化合物(1.70g,76%)。MS(ES)m/z＝267(M+1)。

[1124] 制备例412

[1125] 三氟甲磺酸(2-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)酯

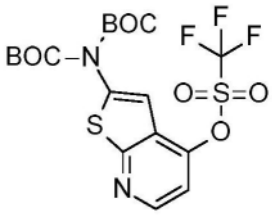
[1126] 

[1127] 向N-(4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,5.4mmol)在DCM(110mL)中的混悬液中添加2,6-二甲基吡啶(1.2mL,10mmol,1.9eq)和4-二甲基氨基吡啶

(0.067g,0.54mmol,0.10eq)。将反应混合物在冰浴中冷却,滴加三氟甲磺酸酐(1.2mL,7.0mmol,1.3eq)进行处理,在冰浴中搅拌1h。添加另外的2,6-二甲基吡啶(1.2mL,10mmol,1.9eq)和三氟甲磺酸酐(1.2mL,7.0mmol,1.3eq)。将反应混合物在冰浴中搅拌30min,然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。分离各层,用DCM萃取水层两次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用在己烷中的0-75% MTBE洗脱,得到不纯的级分。将不纯的级分真空浓缩,用硅胶进一步纯化,使用在己烷中的50-100% DCM洗脱。将水层用4:1$CHCl_3$:异丙醇萃取4次。将合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用在己烷中的10-50% MTBE洗脱。将来自第二次和第三次硅胶纯化的干净级分合并,真空浓缩,得到标题化合物(0.71g,44%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=299(M+1).

[1128] 制备例413

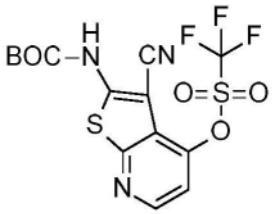
[1129] 三氟甲磺酸[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]酯

[1130] 

[1131] 向三氟甲磺酸(2-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基)酯(0.67g,2.26mmol)在1,4-二噁烷(45mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.23g,5.64mmol,2.5eq)和4-二甲基氨基吡啶(0.028g,0.227mmol,0.10eq)。将反应混合物在RT搅拌6天,真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用在己烷中的0-50% MTBE洗脱,得到标题化合物(0.93g,82%)。MS(ES)m/z=499(M+1).

[1132] 制备例414

[1133] 三氟甲磺酸[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]酯

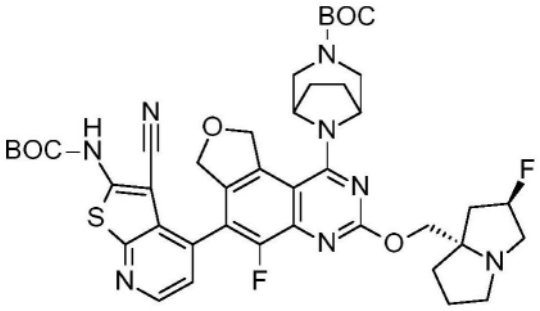
[1134] 

[1135] 将三氟甲磺酸[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]酯(0.550g,1.10mmol)在乙腈(11mL)中的溶液在冰浴中冷却。滴加氯磺酰异氰酸酯(0.3mL,3mmol,3eq),将反应混合物在冰浴中搅拌5h,置于-20℃冰箱中过夜,使其温至RT,搅拌3.5h。将反应混合物在冰浴中冷却,滴加至N,N-二甲基甲酰胺(8.5mL,在冰浴中冷却)中,搅拌1h,缓慢倒入冷的饱和碳酸氢钠水溶液中,用EtOAc稀释。分离各层,用EtOAc萃取水层用两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用在己烷中的0-50% DCM洗脱,得到标题化合物(0.118g,25%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=424(M+1).

[1136] 制备例415

[1137] 8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑

啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[1138] 

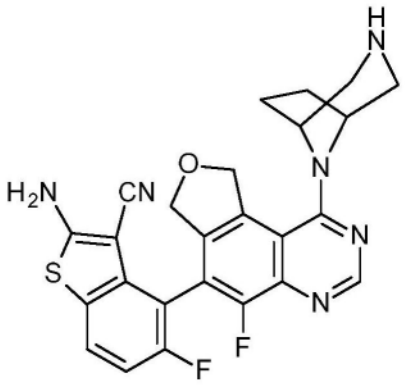
[1139] 反应混合物A:将8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.370g,0.581mmol)、KOAc(0.171g,1.74mmol)和双(新戊基二醇合)二硼(0.197g,0.872mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物通入N_2达10min。添加[双(2-(二苯基膦基)苯基)醚]二氯化钯(II)(0.043g,0.059mmol),将所得的混合物密封,在95℃加热2.5h。将反应混合物冷却至RT并保持过夜。

[1140] 反应混合物B:将8-[6-溴-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.370g,0.581mmol)、KOAc(0.171g,1.74mmol)和双(新戊基二醇合)二硼(0.197g,0.872mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物通入N_2达10min。添加[双(2-(二苯基膦基)苯基)醚]二氯化钯(II)(0.043g,0.059mmol),将所得的混合物密封,在95℃加热过夜。将反应混合物冷却至RT。

[1141] 反应混合物C:将三氟甲磺酸[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基]酯(0.162g,0.383mmol)、1,4-二噁烷(4mL)和水(1.2mL)的混合物通入N_2达15min。添加磷酸钾(0.162g,0.763mmol)和XPhos Pd G4(CAS#1599466-81-5;0.035g,0.039mmol),将所得的混合物密封,在85℃加热。经由注射器添加反应混合物A并加热1h,然后冷却至RT。将反应混合物再次在85℃加热。经由注射器添加三分之一的反应混合物B并加热1h。经由注射器添加剩余的反应混合物B并加热1h。将反应混合物在DCM和水之间分配。分离各层,用DCM萃取水层2次。将有机层合并、用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。用硅胶纯化残余物,使用1-5%7N充氨的甲醇/DCM洗脱,得到标题化合物(0.200g,45%)。MS(ES)m/z=831(M+1).

[1142] 实施例1

[1143] 2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈,异构体2

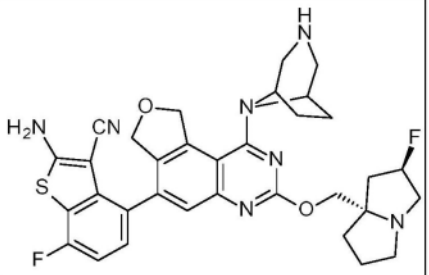
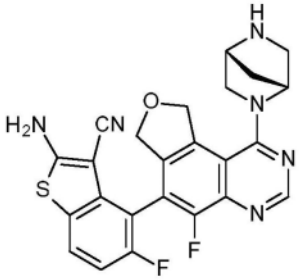
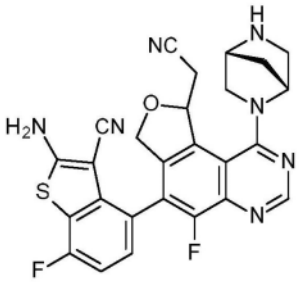
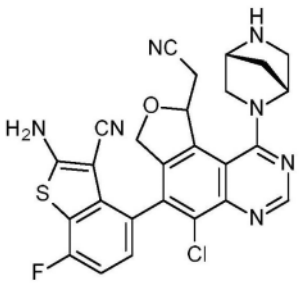
[1144] 

[1145] 向8-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(0.605g,0.876mmol)在DCM(5mL)中的溶液加入TFA(4mL)并在RT搅拌25min。浓缩混合物,添加DCM,再次浓缩混合物,重复三次。将混合物通过SCX柱过滤,使用MeOH(4CV)洗脱,然后用7N NH_3/MeOH(4CV)洗脱,得到粗品产物,将其用硅胶纯化,使用在DCM中的1%至10%7N NH_3/MeOH梯度洗脱,得到外消旋物,然后进行手性纯化(Chiralpak®AS-H,21×250mm,35% MeOH(w/0.5% DMEA):65% CO_2,80mL/min),得到标题化合物(0.129g,30%),为白色固体。MS(ES)m/z=491(M+1).

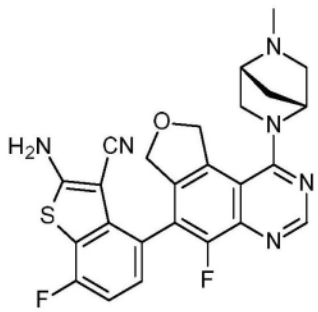
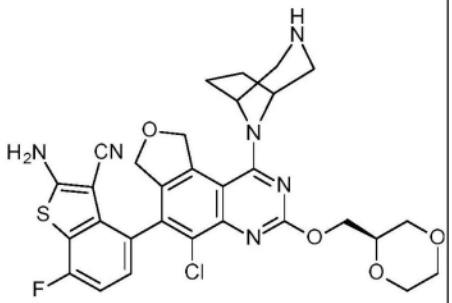
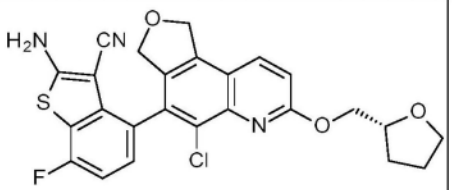
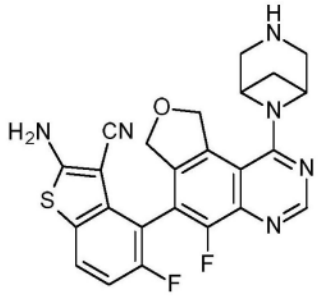
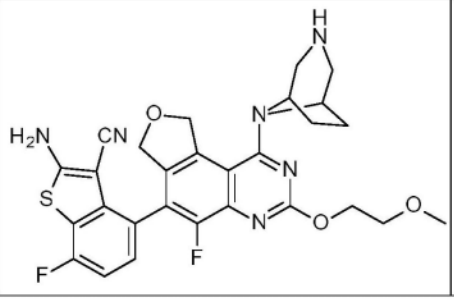
[1146] 以与制备例296或实施例1中描述的相似的方式制备了表14中的实施例化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。用于表14的实施例的手性纯化方法(如果适用)位于表18中。

[1147] 表14:

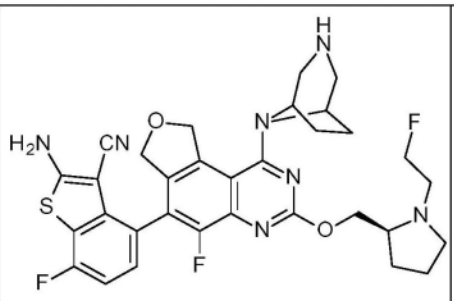
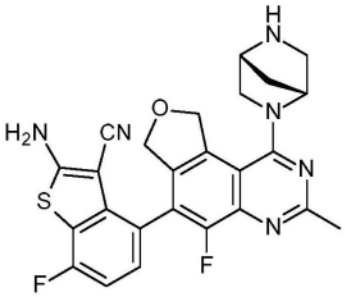
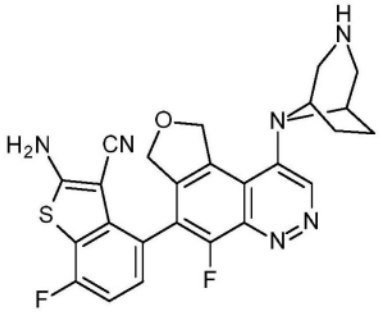
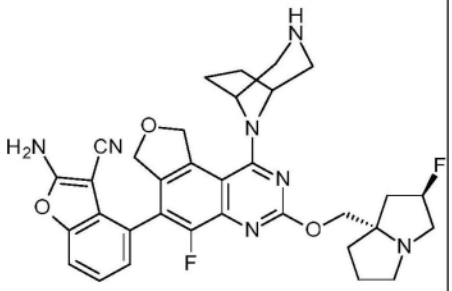
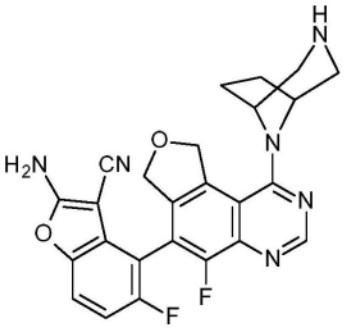
[1148]

实施例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
2	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		630
3	2-氨基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈,异构体 2		477
4[1]	2-氨基-4-[9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,异构体 1		516
5[1]	2-氨基-4-[5-氯-9-(氰基甲基)-1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,异构体 2		532

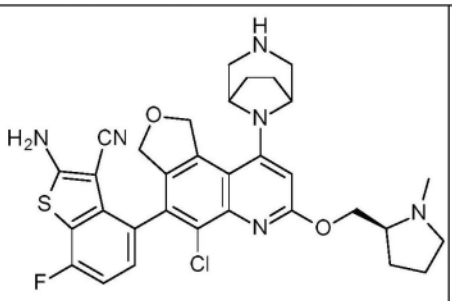
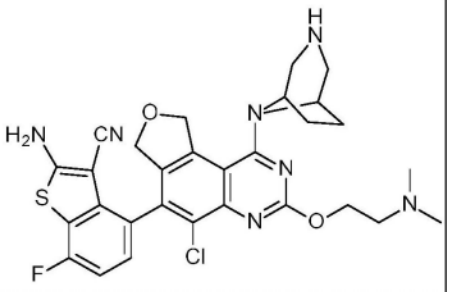
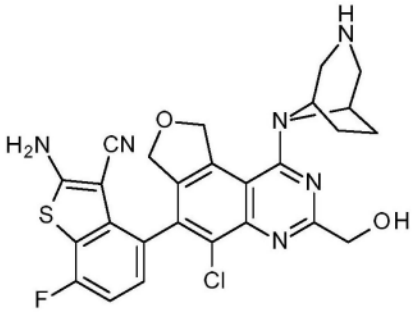
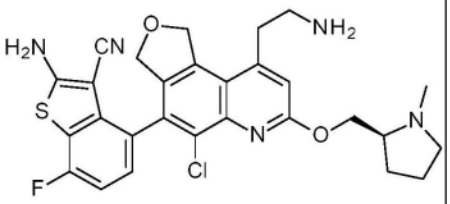
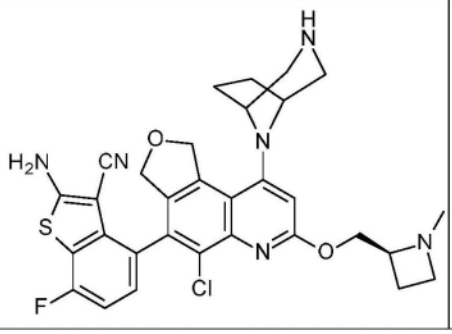
[1149]

6	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		491
7	2-氨基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		623
8	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		496
9	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		477
10	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		565

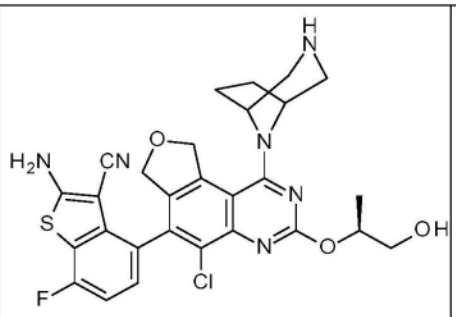
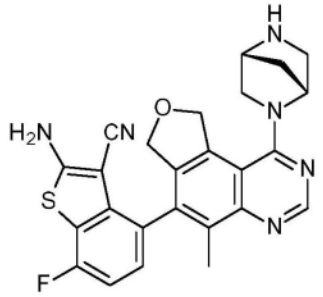
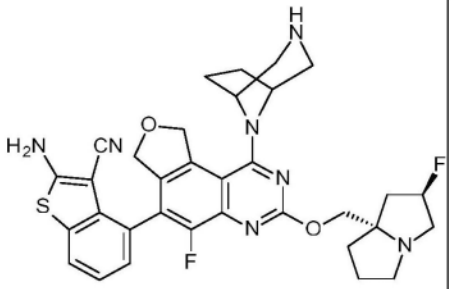
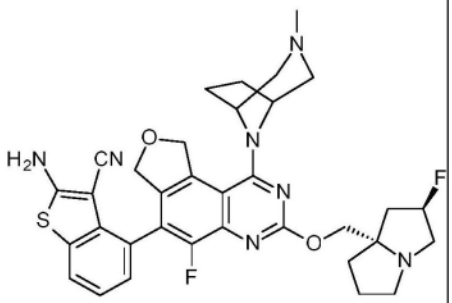
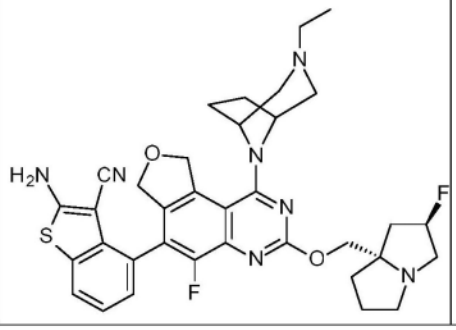
[1150]

11	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636
12	2-氨基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
13	2-氨基-4-[9-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]噌啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
14	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		614
15	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈，异构体2		475

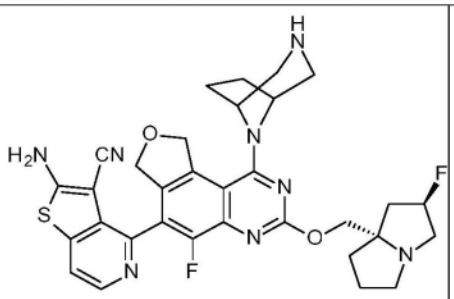
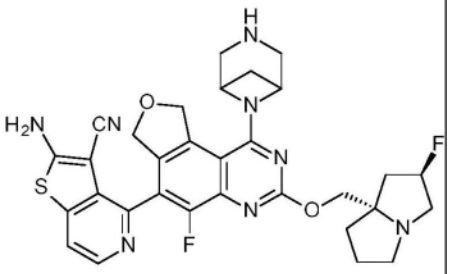
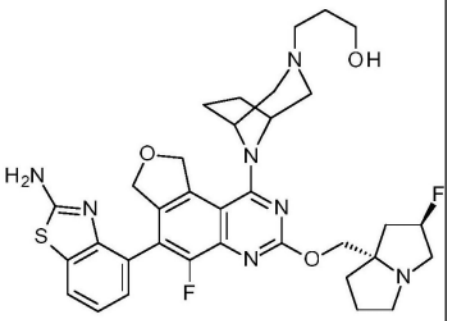
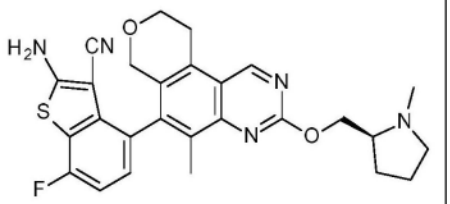
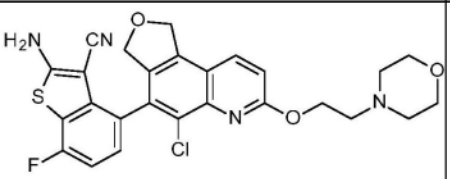
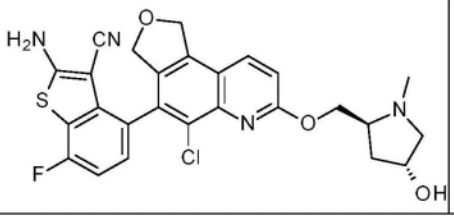
[1151]

16	2-氨基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		619
17[2]	2-氨基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		594
18	2-氨基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(羟基甲基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		537
19	2-氨基-4-[9-(2-氨基乙基)-5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		552
20	2-氨基-4-[5-氯-9-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		605

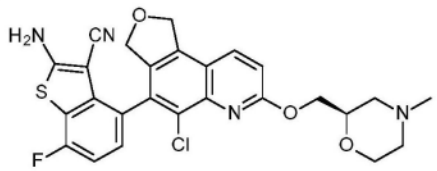
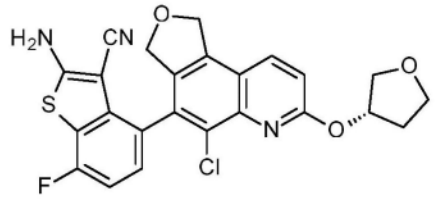
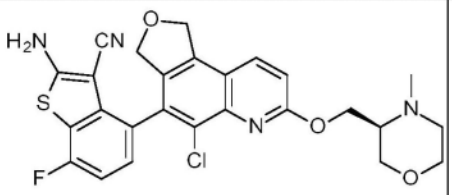
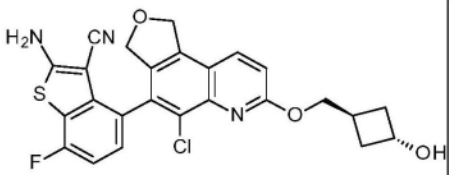
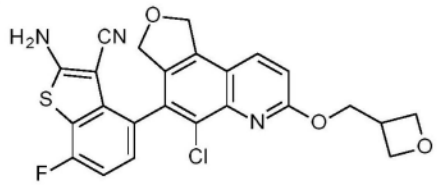
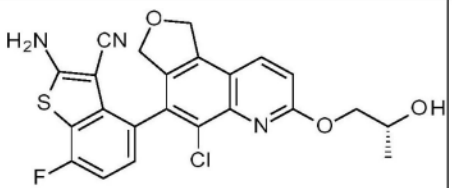
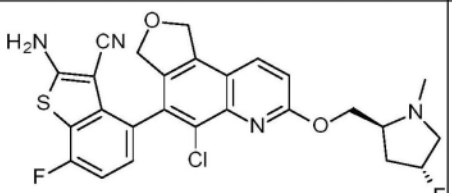
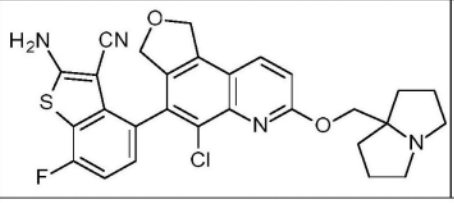
[1152]

21	2-氨基-4-[5-氯-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(1S)-2-羟基-1-甲基-乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		581
22	2-氨基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-5-甲基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		473
23	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		630
24	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		644
25	2-氨基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		658

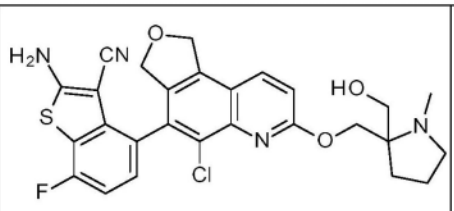
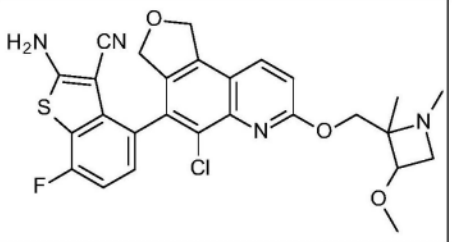
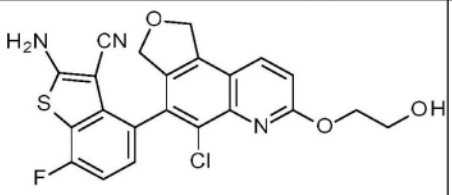
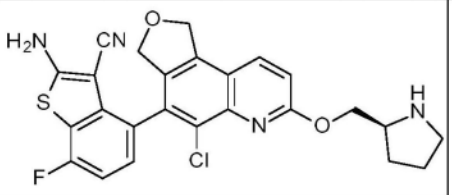
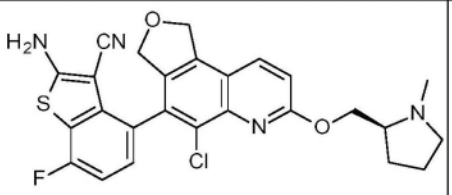
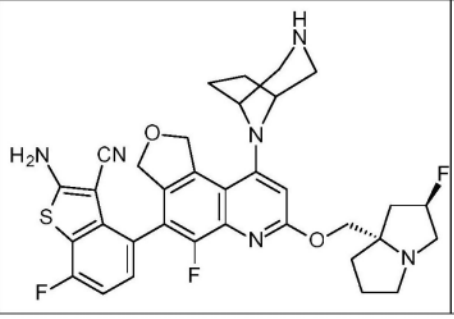
[1153]

26	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
27	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
28	3-[8-[6-(2-氨基-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]丙烷-1-醇		664
29	2-氨基-7-氟-4-[5-甲基-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-9,10-二氢-7H-吡喃并[4,3-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		502[a]
30	2-氨基-4-[5-氯-7-(2-吗啉代乙氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		525
31	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		525

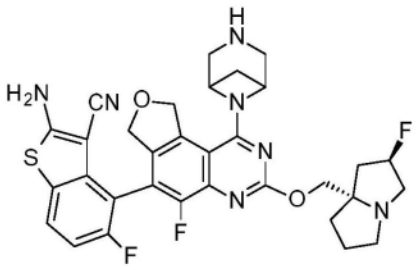
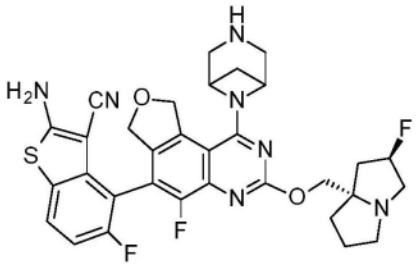
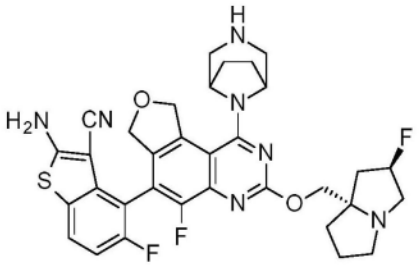
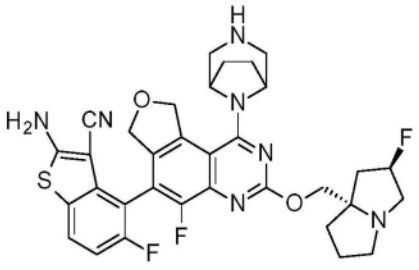
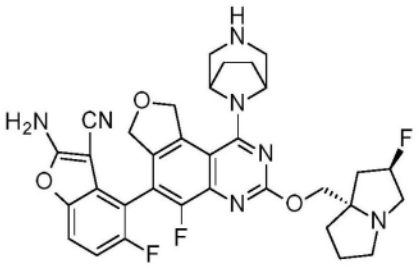
[1154]

32	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		525
33	2-氨基-4-[5-氯-7-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		482
34	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		525
35	2-氨基-4-[5-氯-7-[(3-羟基环丁基)甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		496
36	2-氨基-4-[5-氯-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		482
37	2-氨基-4-[5-氯-7-[(2R)-2-羟基丙氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		470
38	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		527
39	2-氨基-4-[5-氯-7-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		535

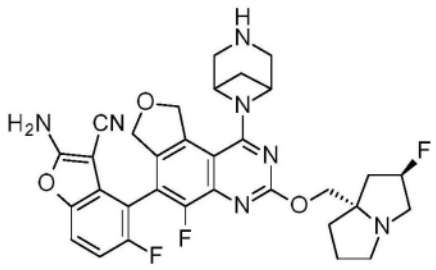
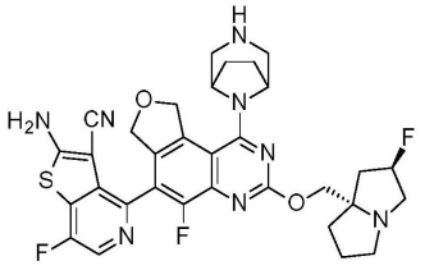
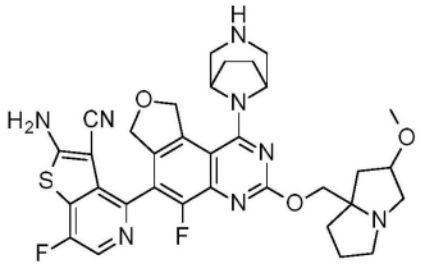
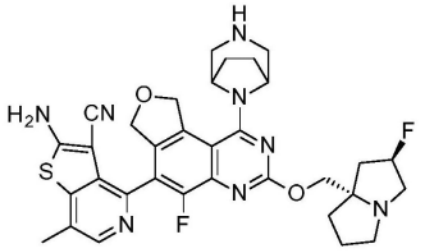
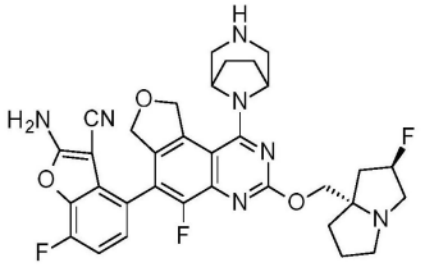
[1155]

40	2-氨基-4-[5-氯-7-[[2-(羟基甲基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		539
41	2-氨基-4-[5-氯-7-[(3-甲氧基-1,2-二甲基-氮杂环丁烷-2-基)甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		539
42	2-氨基-4-[5-氯-7-(2-羟基乙氧基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		456
43	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		495
44	2-氨基-4-[5-氯-7-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		509
45	2-氨基-4-[9-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1,3-二氢呋喃并[3,4-f]喹啉-4-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		647

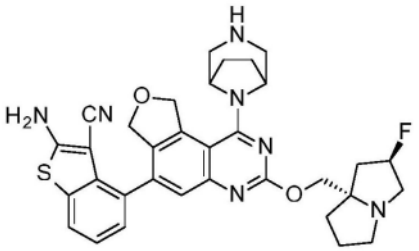
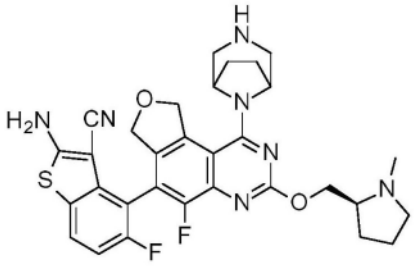
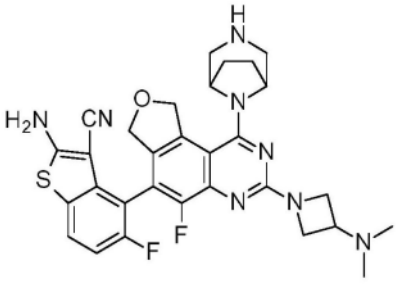
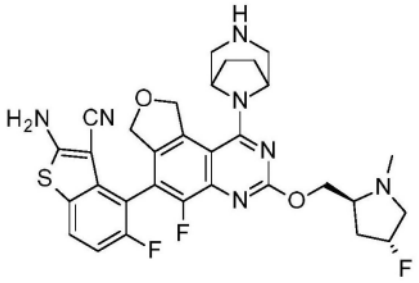
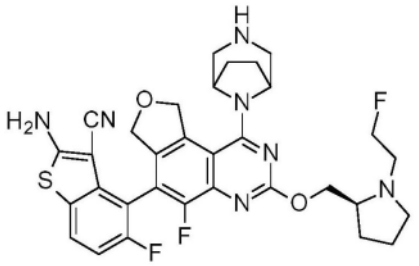
[1156]

58	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
59[3]	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
60	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648
61[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		648
62[5]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632

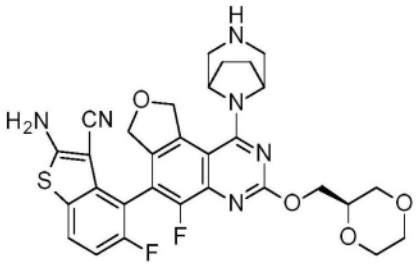
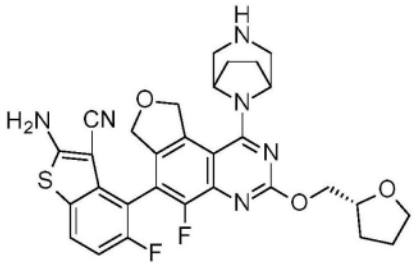
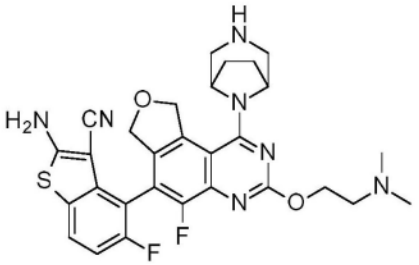
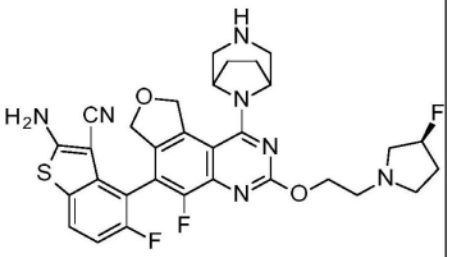
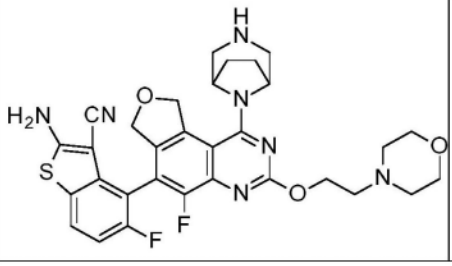
[1157]

63	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618
64	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
65	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
66	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645
67	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并呋喃-3-甲腈		632

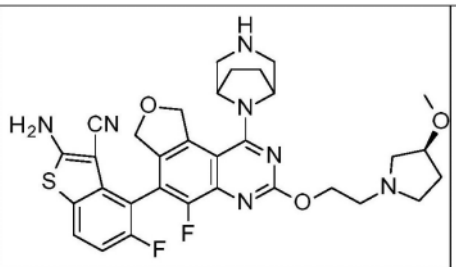
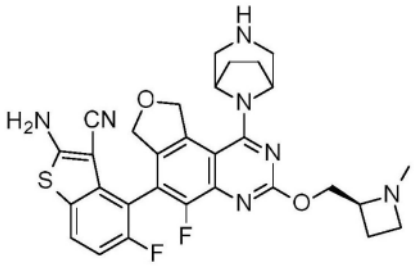
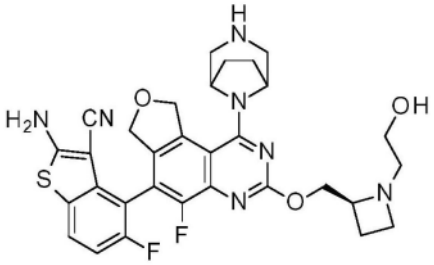
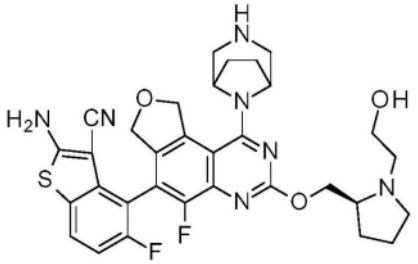
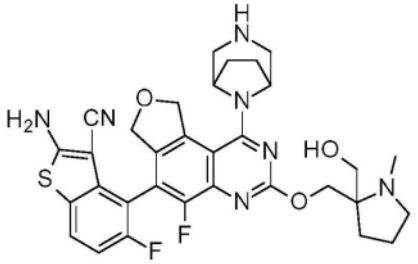
[1158]

68	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		612
69[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604
70[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		589
71[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622
72[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636

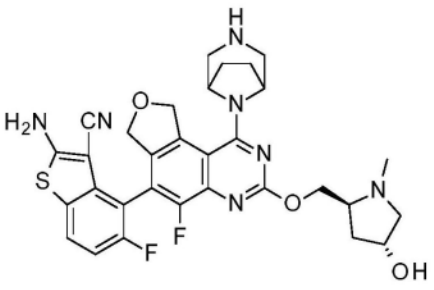
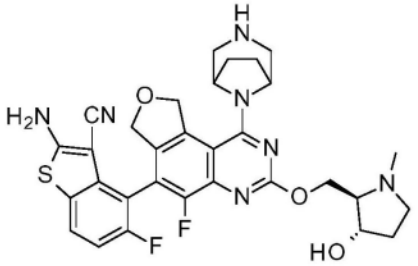
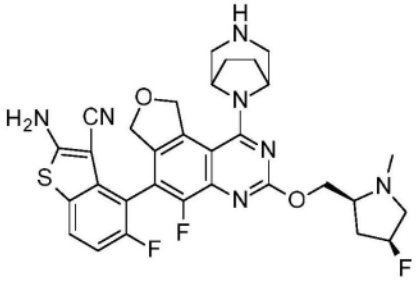
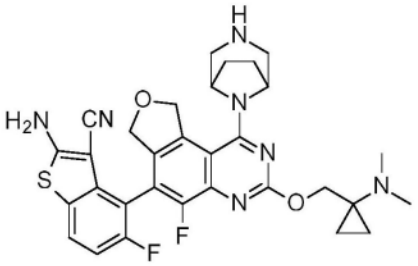
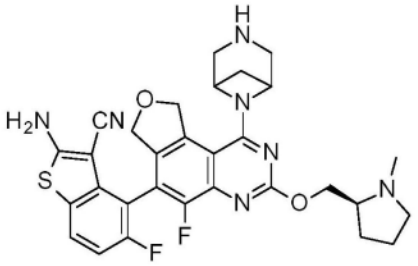
[1159]

73[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		607
74[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		591
75[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		578
76[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622
77[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620

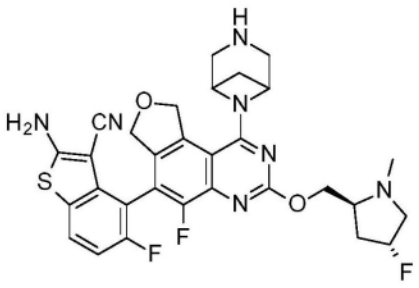
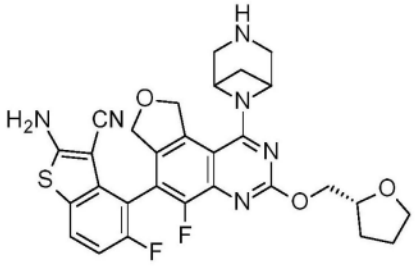
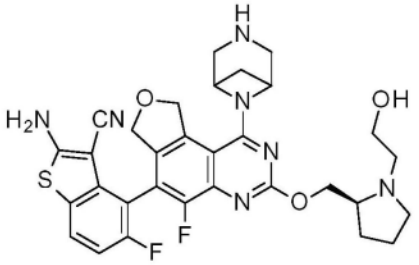
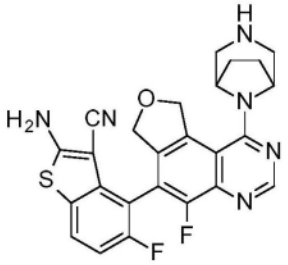
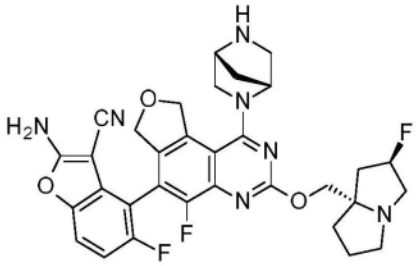
[1160]

78[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
79[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590
80[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
81[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
82[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634

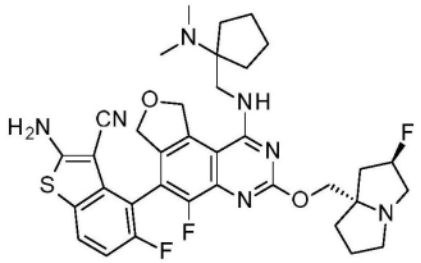
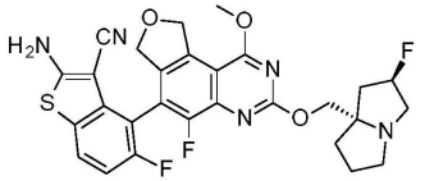
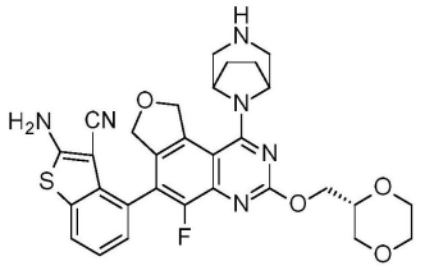
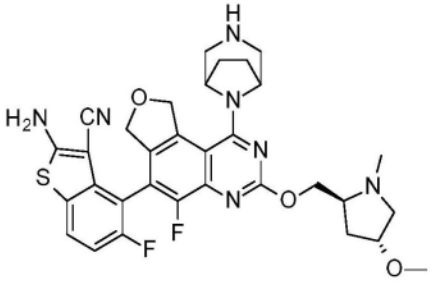
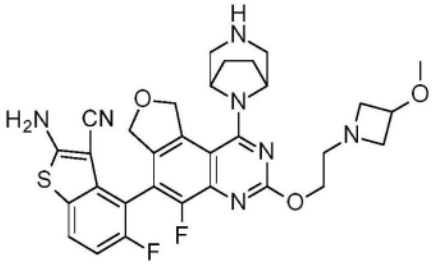
[1161]

83[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
84[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
85[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		622
86[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-(二甲基氨基)环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		604
87[6]	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		590

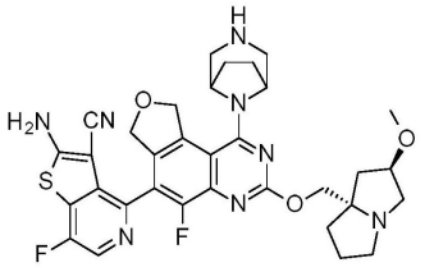
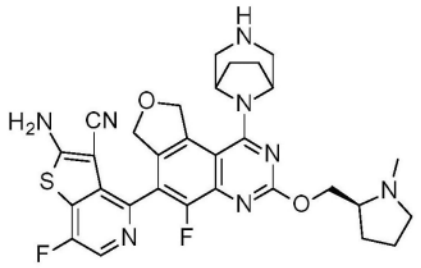
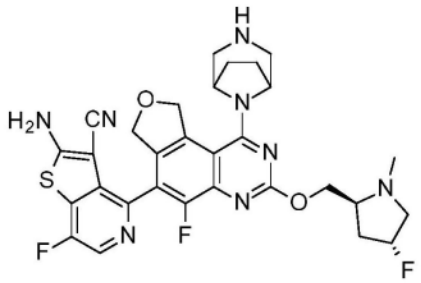
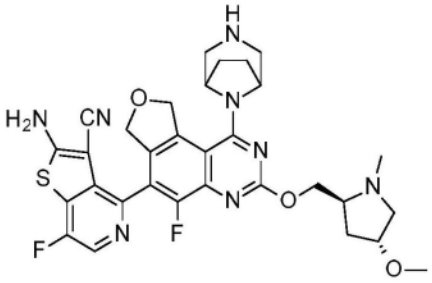
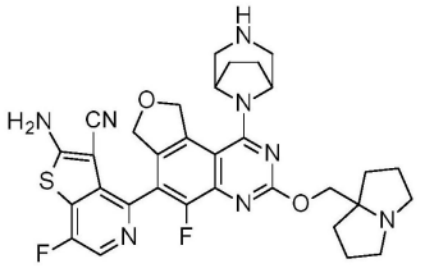
[1162]

88[6]	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
89[6]	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		577
90[6]	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
91[7]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		491
92[8]	2-氨基-4-[1-[(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		618

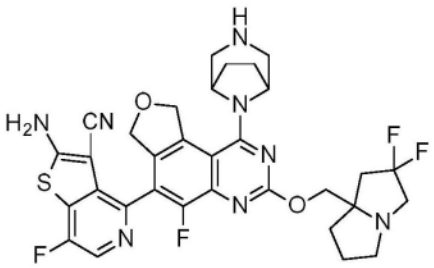
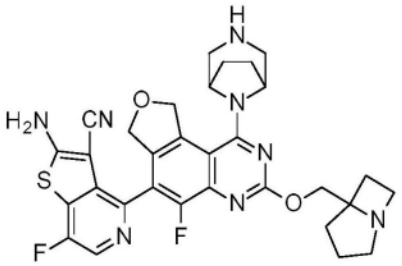
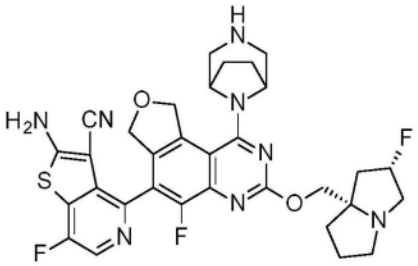
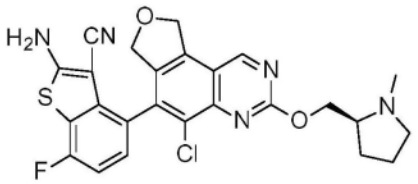
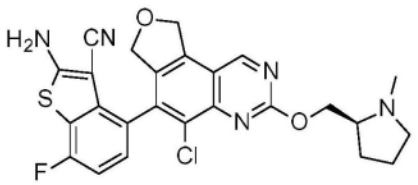
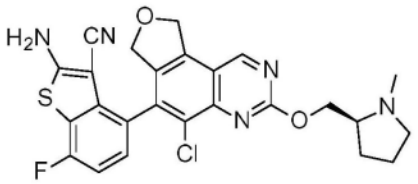
[1163]

93	2-氨基-4-[1-[[1-(二甲基氨基)环戊基]甲基氨基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		678
94	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		568
195	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		589
196[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		634
197[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620

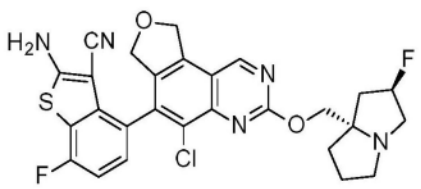
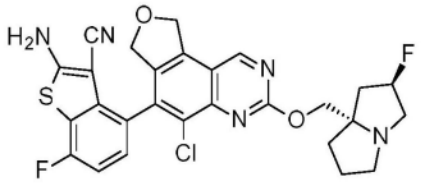
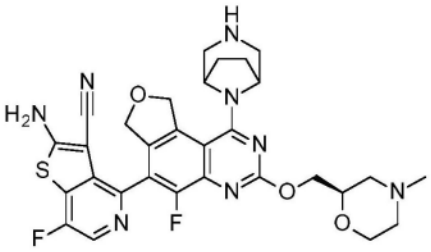
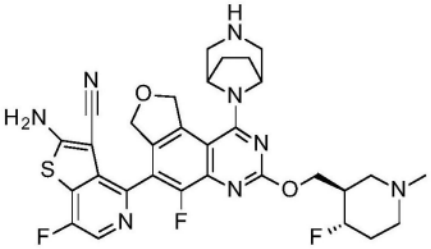
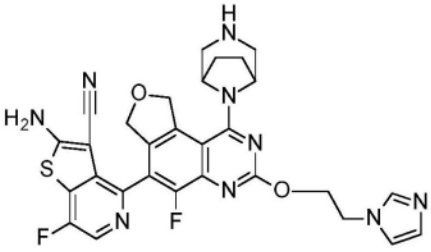
[1164]

198	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		661
199	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		605
200	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
201	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
202	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631

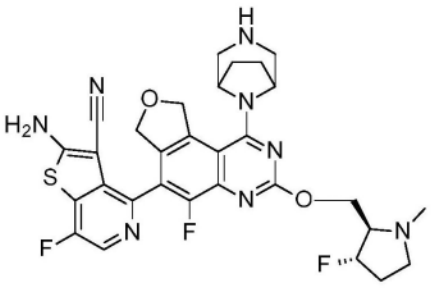
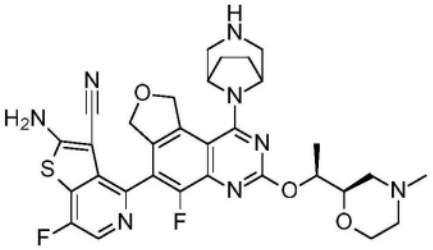
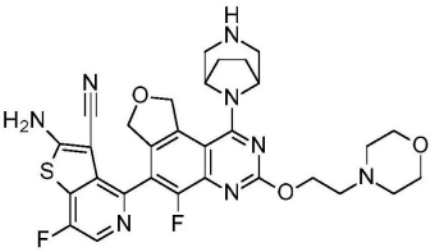
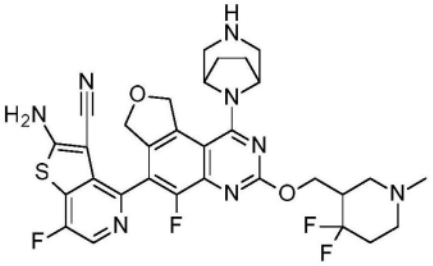
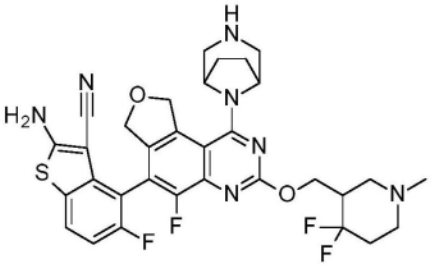
[1165]

203	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667
204	2-氨基-4-[3-(1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		617
205	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
206	2-氨基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈		510
207	2-氨基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		510
208	2-氨基-4-[5-氯-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		510

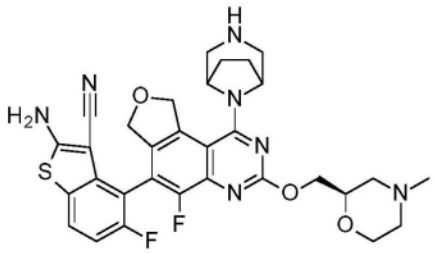
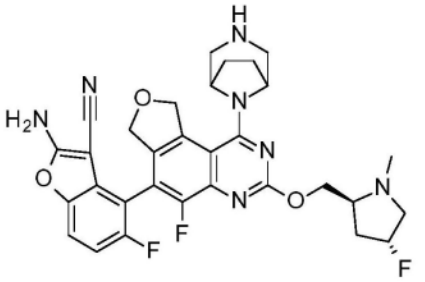
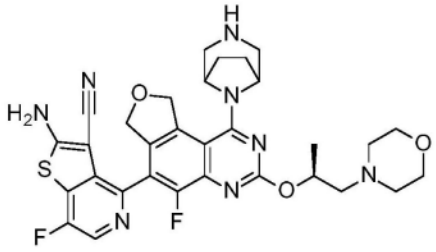
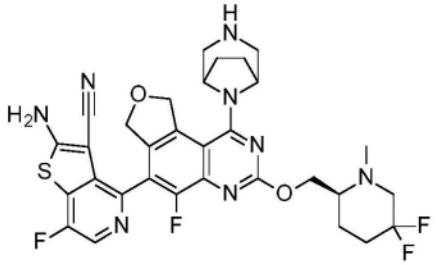
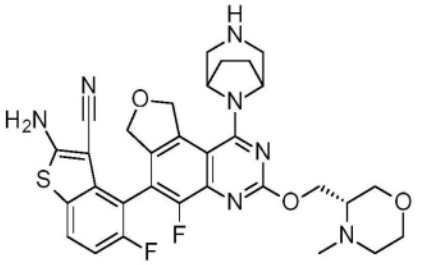
[1166]

209	2-氨基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 1		554
210	2-氨基-4-[5-氯-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		554
211	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		539
251	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
252	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637
253	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602

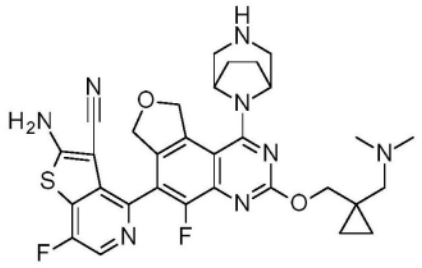
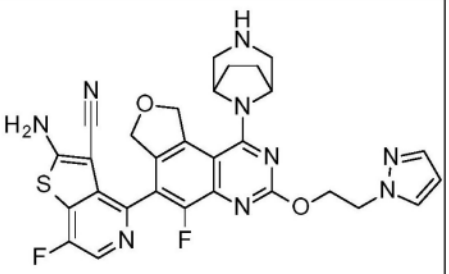
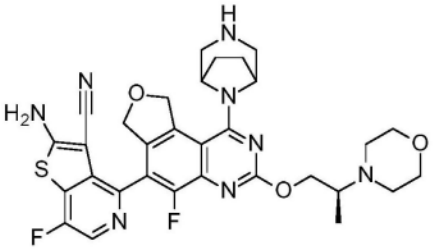
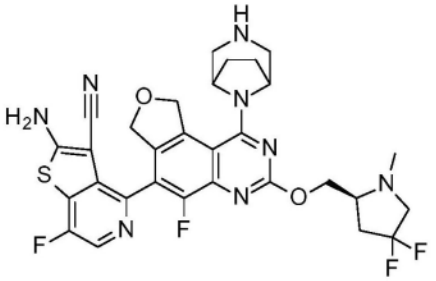
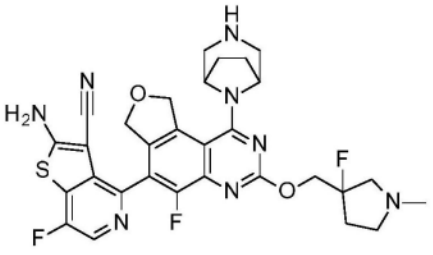
[1167]

254	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
255	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
256	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		621
257	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655
258[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		654

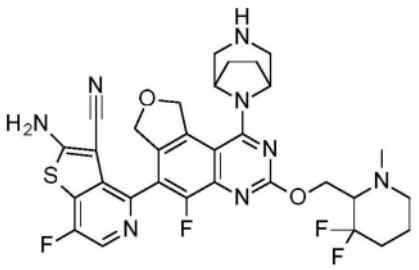
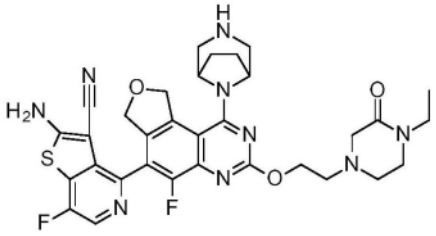
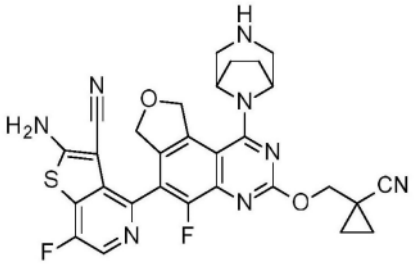
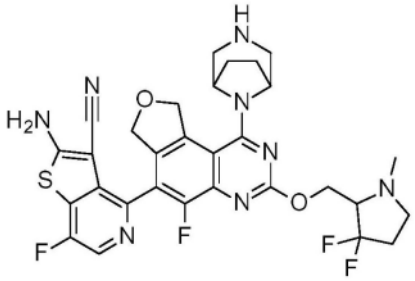
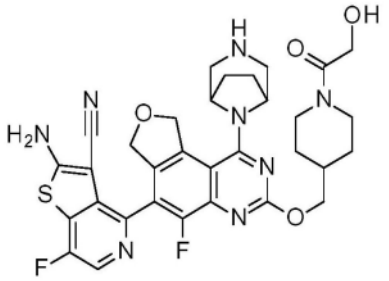
[1168]

259[4]	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620
260	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并呋喃-3-甲腈		606
261	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(1S)-1-甲基-2-吗啉代-乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
262	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655
263	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		620

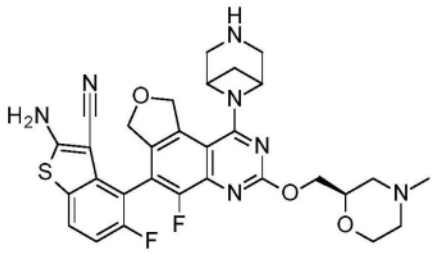
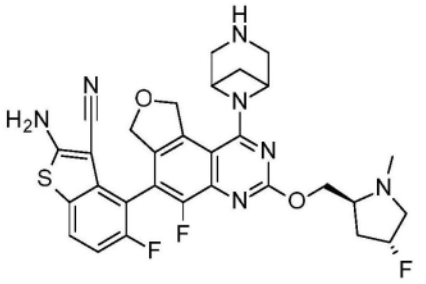
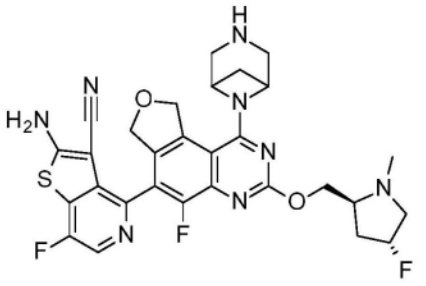
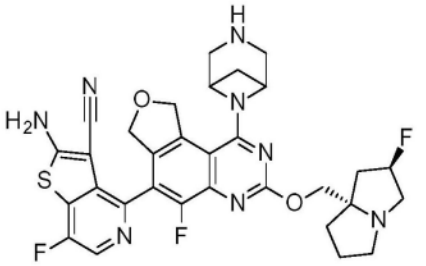
[1169]

264	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
265	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		602
266	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(2S)-2-吗啉代丙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635
267	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641
268	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623

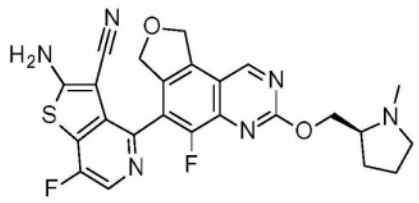
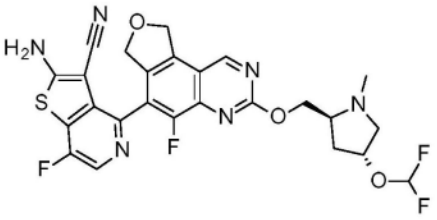
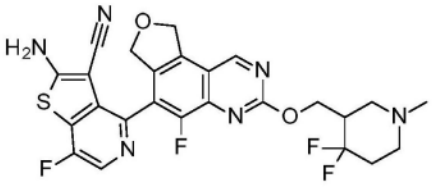
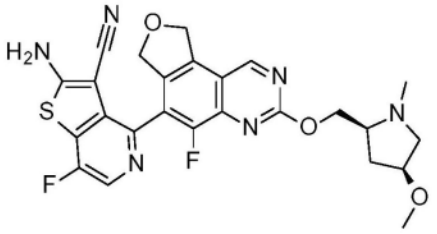
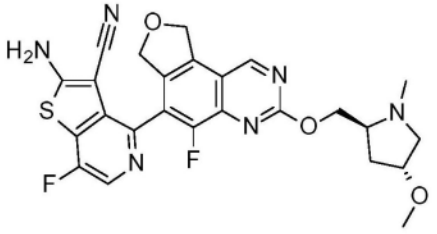
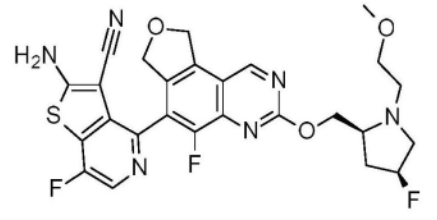
[1170]

269	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		655
270	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[2-(4-乙基-3-氧代-哌嗪-1-基)乙氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		662
271	2-氨基-4-[3-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		587
272	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		641
273	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[1-(2-羟基乙酰基)-4-哌啶基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663

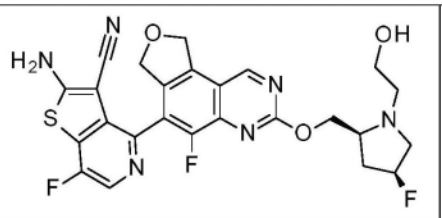
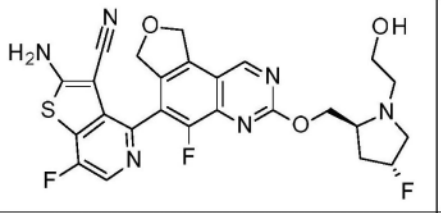
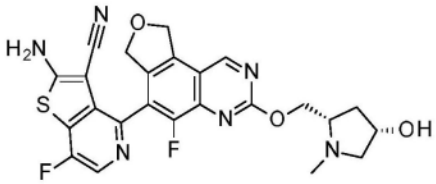
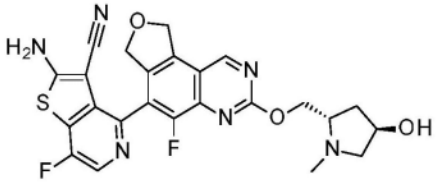
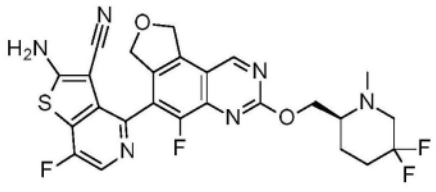
[1171]

274	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		606
275	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		608
276	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		609
277	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		591
278	2-氨基-4-[1-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		635

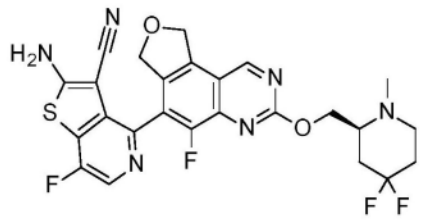
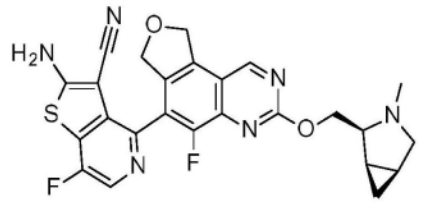
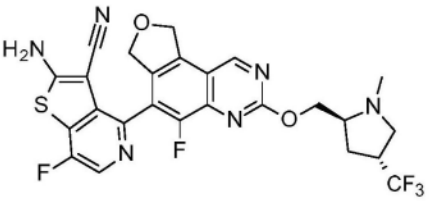
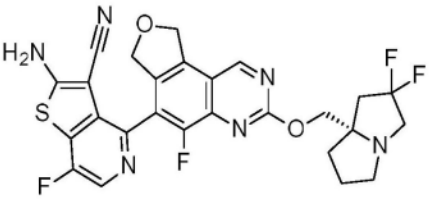
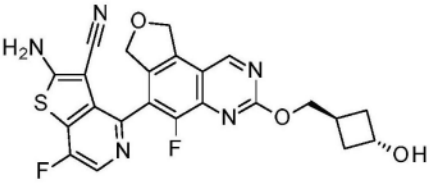
[1172]

279	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		495
280	2-氨基-4-[3-[[(2S,4R)-4-(二氟甲氧基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		561
281	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		485
282	2-氨基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
283	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525
284	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		525
285	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557

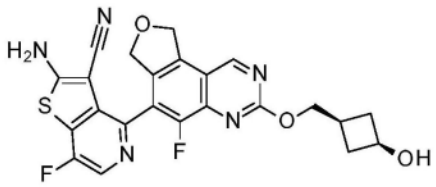
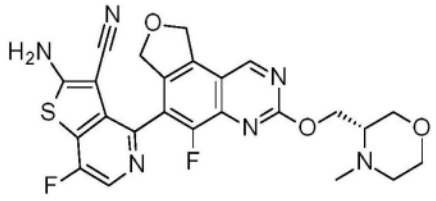
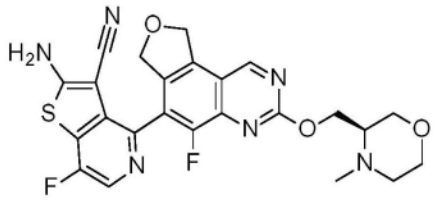
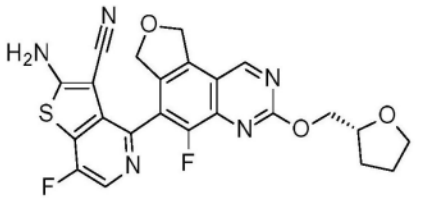
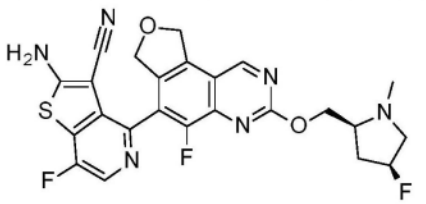
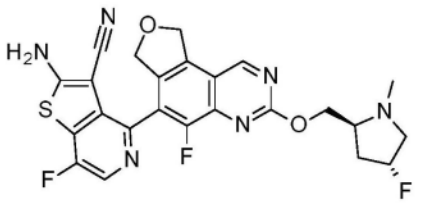
[1173]

286	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
287	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		543
288	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
289	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
290	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体 1		499
291	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体 2		499
292	2-氨基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545

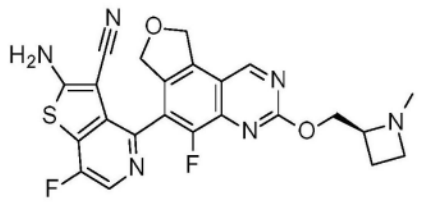
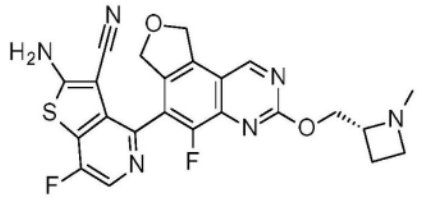
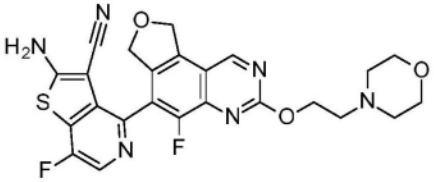
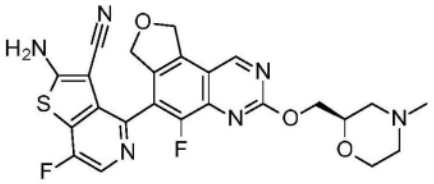
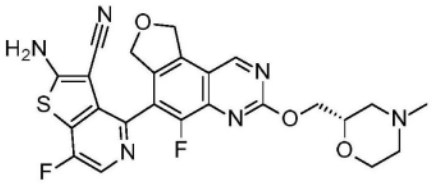
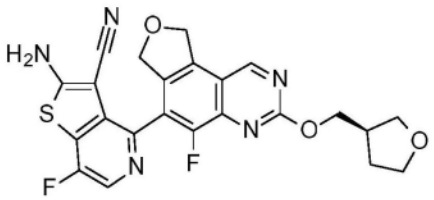
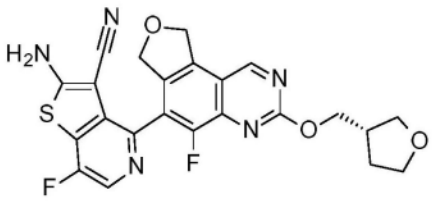
[1174]

293	2-氨基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		545
294	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(1R,2S,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		507
295	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
296	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		563
297	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		551
298	2-氨基-4-[3-[[(8S)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		557
299	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482

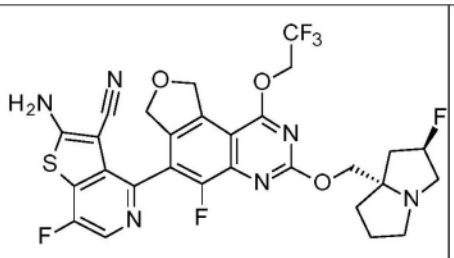
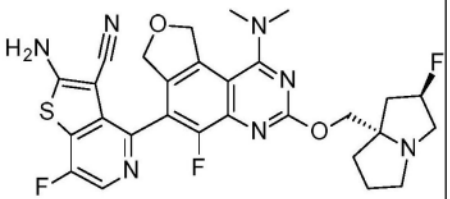
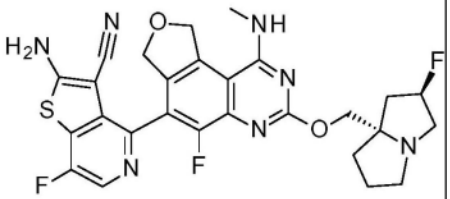
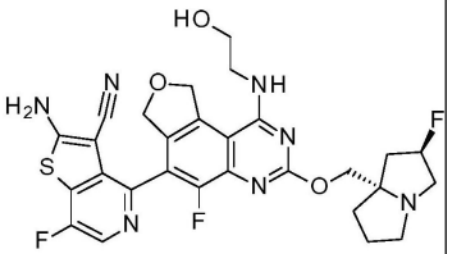
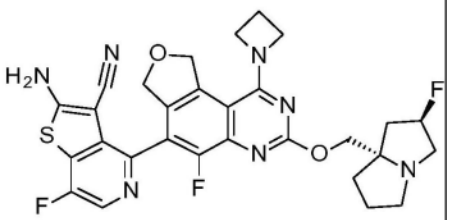
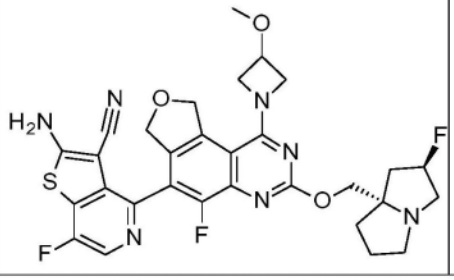
[1175]

300	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
301	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
302	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
303	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
304	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
305	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513
306	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		513

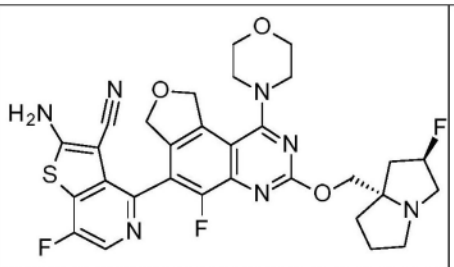
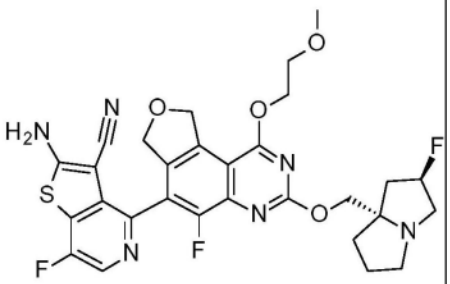
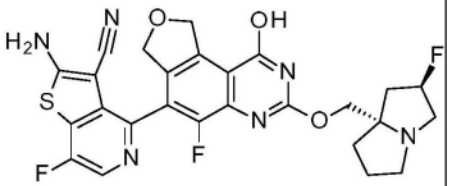
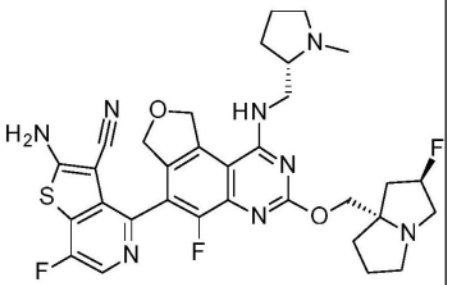
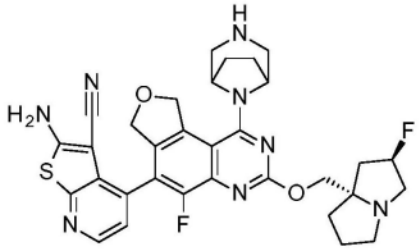
[1176]

307	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
308	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		481
309	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
310	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
311	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		511
312	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482
313	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3S)-四氢呋喃-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		482

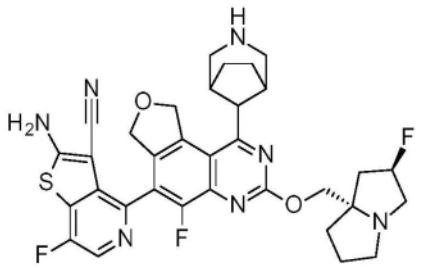
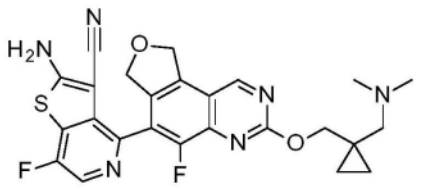
[1177]

314	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		637
315	2-氨基-4-[1-(二甲基氨基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		582
316	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(甲基氨基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		568
317	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2-羟基乙基氨基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		598
318	2-氨基-4-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		594
319	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624

[1178]

320	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-吗啉代-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		624
321	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(2-甲氧基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		613
322	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-羟基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		555
323	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基氨基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		651
324	2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		631

[1179]

325	2-氨基-4-[1-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		648
375	2-氨基-4-[3-[[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		509

[1180] [1]单一非对映异构体

[1181] [2]单一阻转异构体(来自制备例157中的前体)

[1182] [3]单一阻转异构体(来自制备例266中的前体)

[1183] [4]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

[1184] [5]单一阻转异构体(来自制备例296中的前体)

[1185] [6]单一阻转异构体(来自制备例251中的前体)

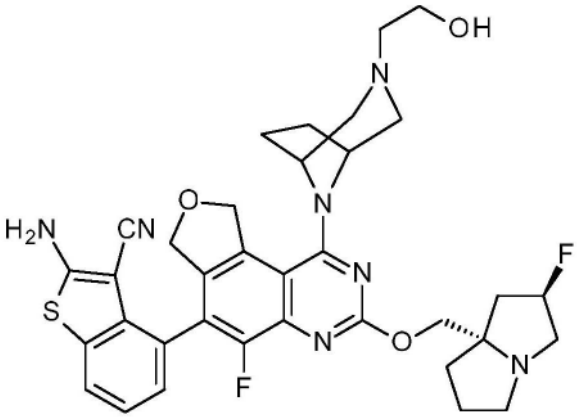
[1186] [7]单一阻转异构体(来自制备例255中的前体)

[1187] [8]单一阻转异构体(来自制备例298中的前体)

[1188] [a]使用MS(ES)-测定

[1189] 实施例46

[1190] 2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

[1191] 

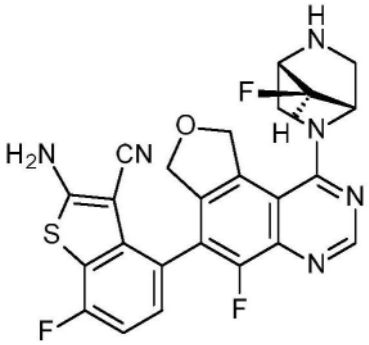
[1192] 将N-[4-[1-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-3-氰基-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.250g,0.281mmol)在THF(2mL)中的溶液用在THF(0.7mL,0.7mmol)中的1M TBAF处理,在RT搅拌1.5h。添加第二部分在THF(0.7mL,0.7mmol)中的1M TBAF,将混合物搅拌～18h。将混合物浓缩并真空干燥。将残余物溶于DCM(5mL),用TFA(2mL)处理,在RT搅拌～18h。浓缩混合物。添

加DCM,再次浓缩混合物。将残余物溶于DCM/MeOH,上样至SCX,用MeOH和DCM洗脱,然后用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM洗脱。将充氨的洗脱液真空浓缩,通过使用C18柱的反相快速色谱法纯化,使用在具有5%MeOH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的5-50% ACN洗脱,得到标题化合物(0.111g,59%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=674(M+1).

[1193] 实施例47

[1194] 2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[(1S,4S,7S)-7-氟-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]

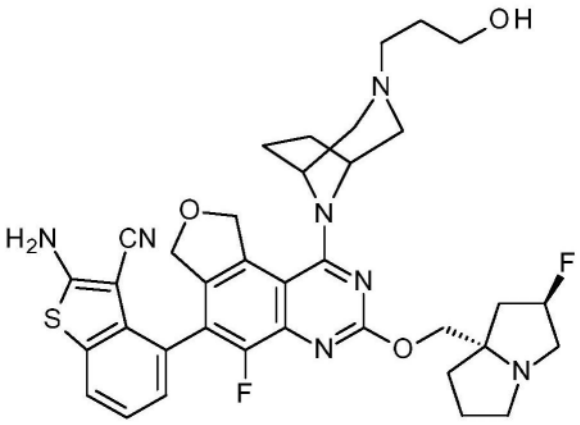
[1195] 喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

[1196] 

[1197] 将(1S,4S,7R)-5-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-5-氟-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-7-氟-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯(280mg,0.384mmol)在TFA(10.0mL)中在RT搅拌。然后将所得的混合物在70℃搅拌5h。将混合物在减压下浓缩,用DMF(3mL)稀释。然后用NH_3H_2O将混合物碱化至pH 9。将混合物用C18柱纯化,使用在10mM NH_4HCO_3水溶液中的46%至65% ACN梯度洗脱,得到标题化合物(39.5mg,20.2%),为白色固体。MS(ES)m/z=495(M+1).

[1198] 实施例48

[1199] 2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

[1200] 

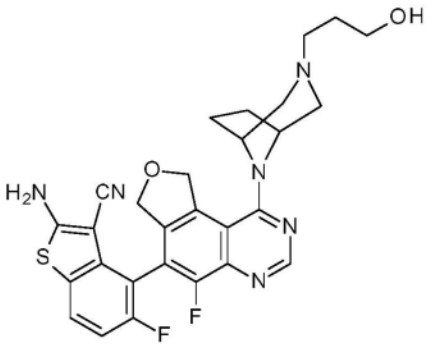
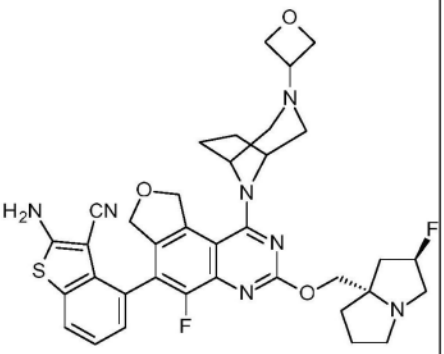
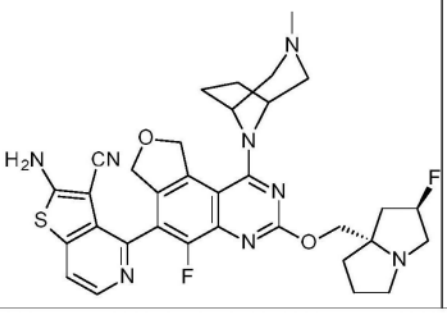
[1201] 将2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.800g,1.27mmol)在DCM(13mL)和MeOH(2.5mL)中的溶液用3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-1-丙醛(0.756g,3.81mmol)和$NaBH(OAc)_3$(0.850g,3.81mmol)处理。在RT搅

拌1h后,将反应混合物直接倒在SCX上,首先用MeOH和DCM洗脱,然后用1:1 2N NH_3/MeOH:DCM洗脱。浓缩充氨的级分。将残余物溶于DCM/MeOH中并第二次通过SCX。将来自充氨的级分的浓缩物用硅胶(用在DCM中的0%至5%7N NH_3/MeOH洗脱)纯化,然后通过使用C18柱的反相快速色谱法(用在具有5% MeOH 10mM NH_4HCO_3水溶液中的5%至51% ACN洗脱)纯化,得到标题化合物(0.541g,62%),为淡米黄色固体。MS(ES)m/z=688(M+1).

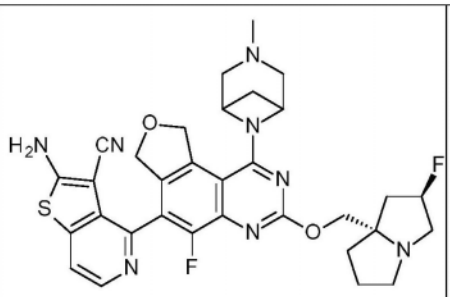
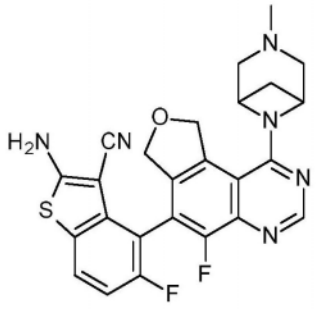
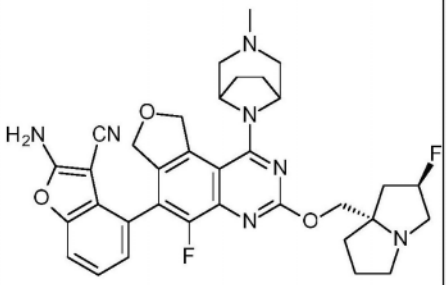
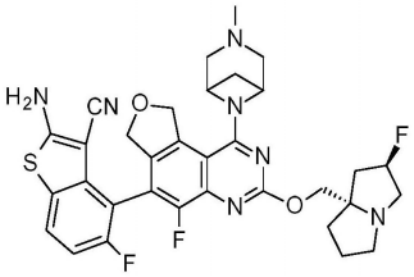
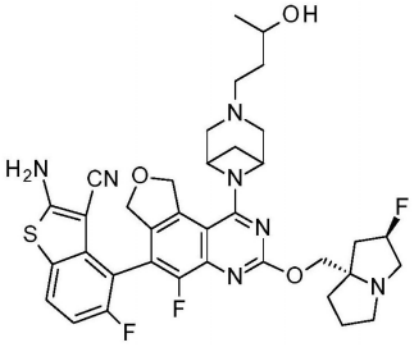
[1202] 以与实施例48中描述的相似的方式制备了表15中的实施例化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。用于表15的实施例的手性纯化方法(如果适用)位于表18中。

[1203] 表15:

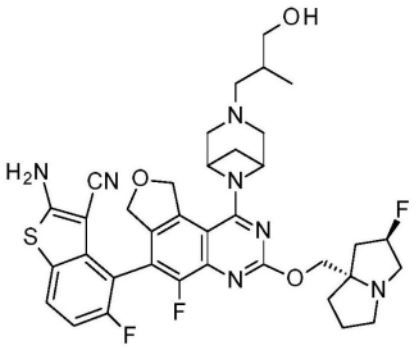
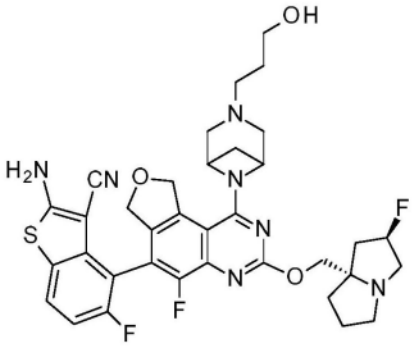
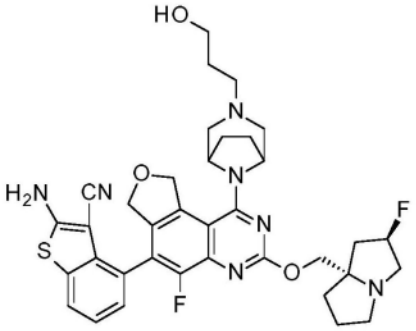
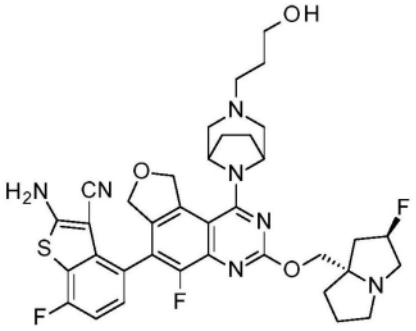
[1204]

实施例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
49[1]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		549
50	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		686
51[2]	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645

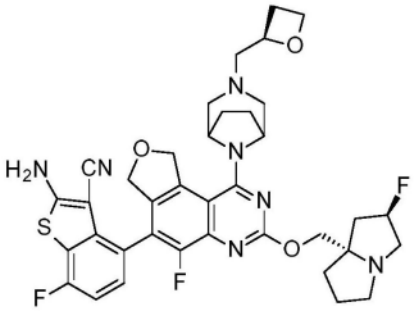
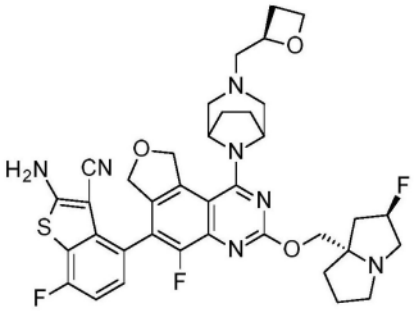
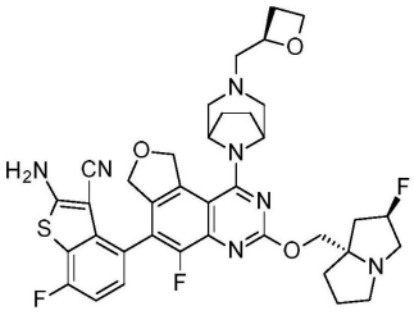
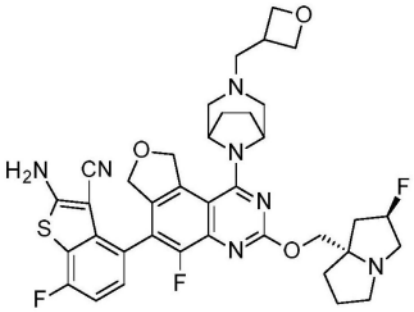
[1205]

52	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		631
53	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体 2		491
54	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		628
95[3]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
96[3]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丁基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

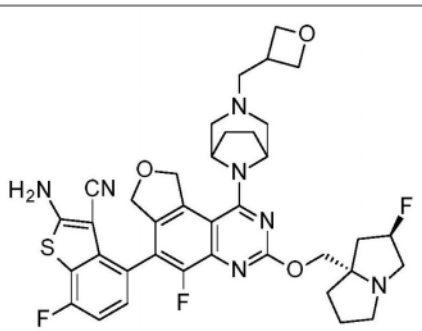
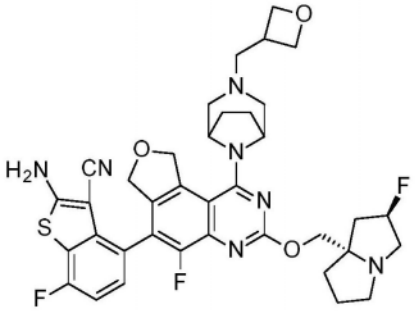
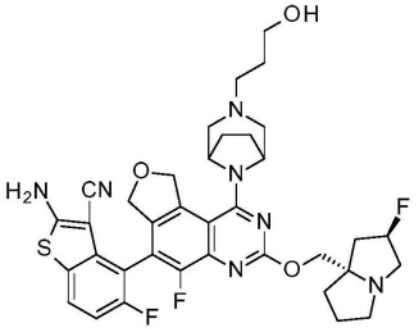
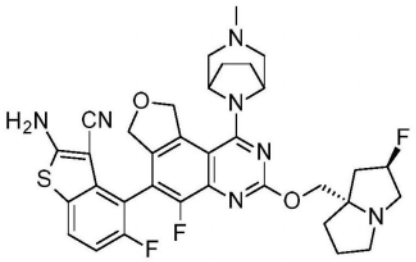
[1206]

97[3]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
98[3]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
99	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		688
100	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706

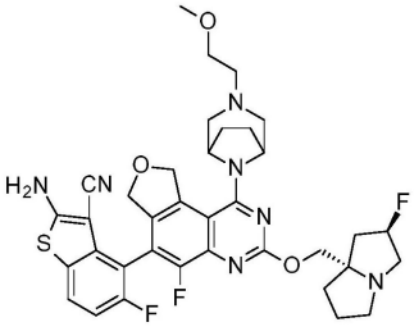
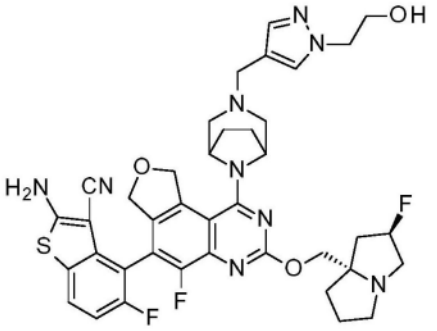
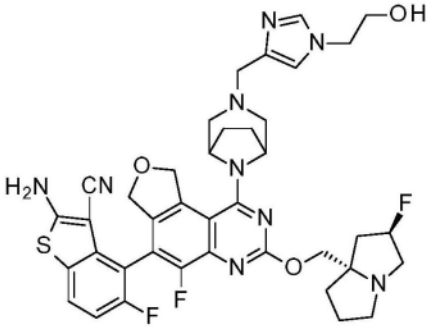
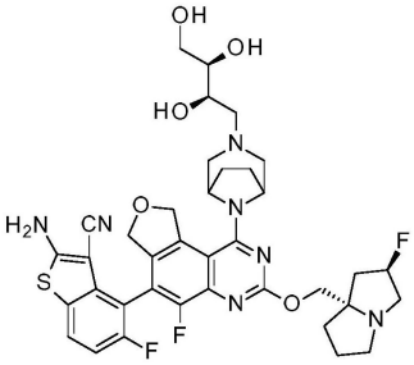
[1207]

101	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718
102	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		718
103	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		718
104	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		718

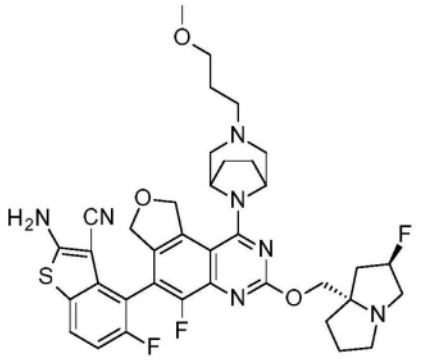
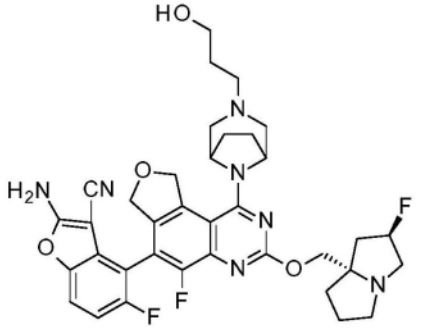
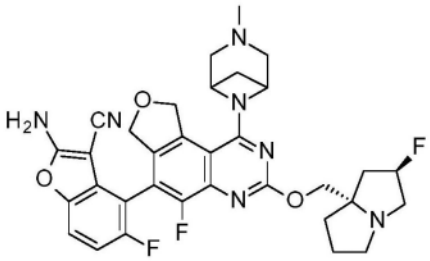
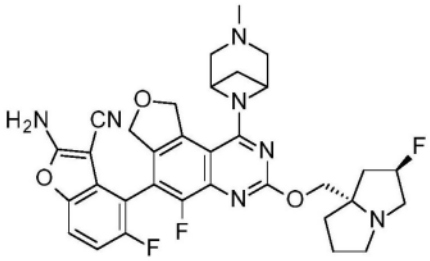
[1208]

105	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		718
106	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		718
107	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		718
108[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662

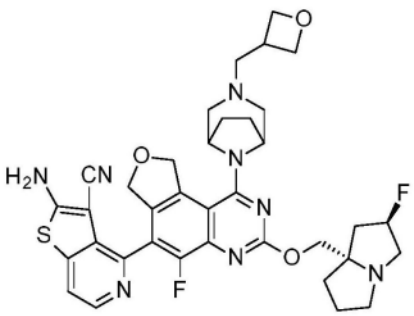
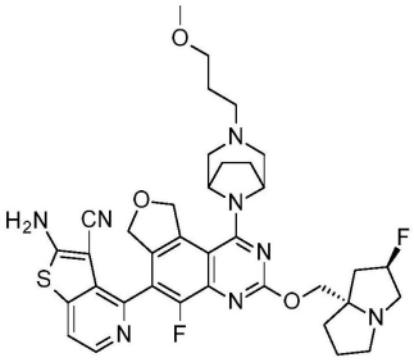
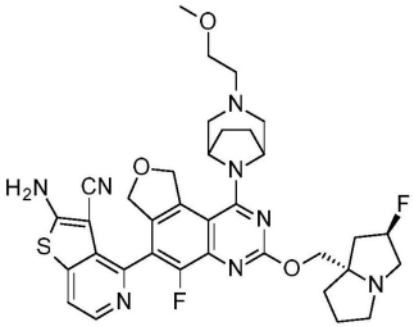
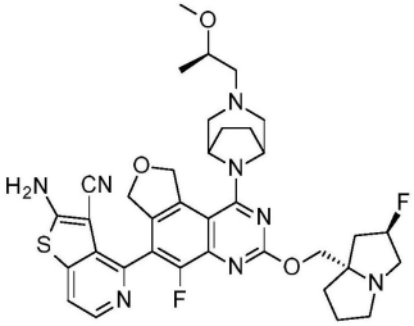
[1209]

109[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
110	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羟基乙基)吡唑-4-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
111	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[1-(2-羟基乙基)咪唑-4-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		772
112	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R,3R)-2,3,4-三羟基丁基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752

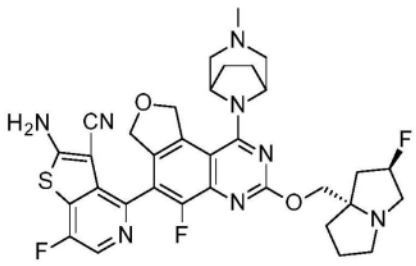
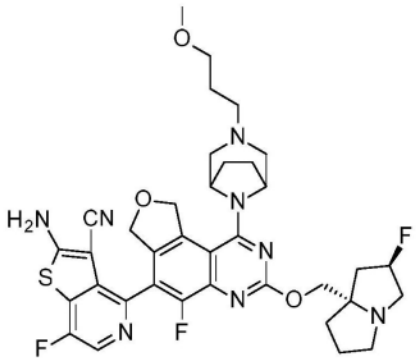
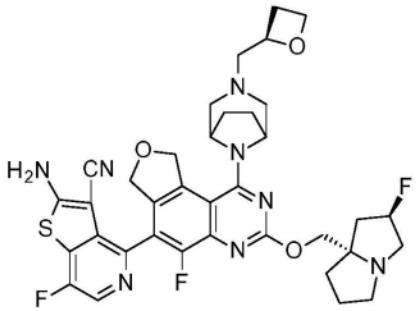
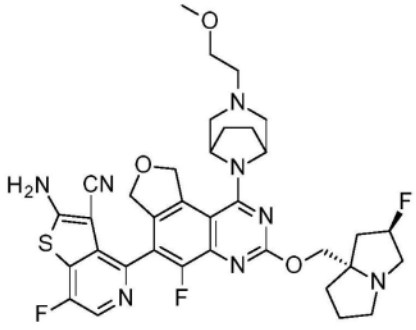
[1210]

113[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		720
114[5]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
115	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		632
116	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈，异构体1		632

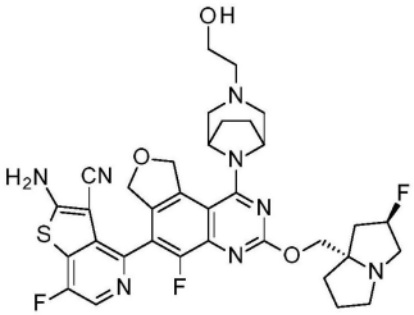
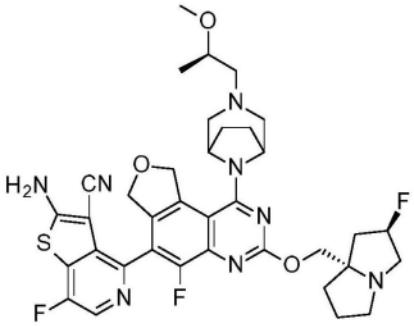
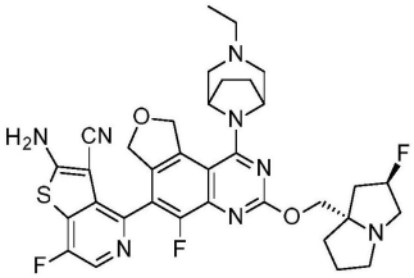
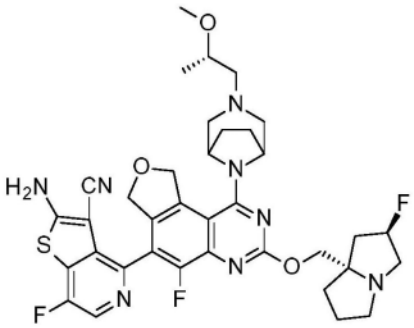
[1211]

117	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		701
118	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
119	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
120	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703

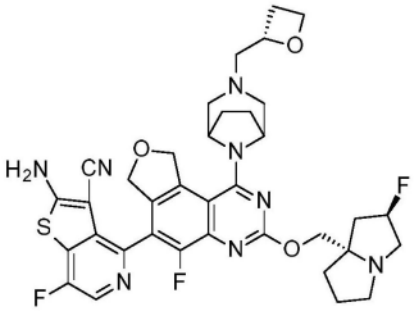
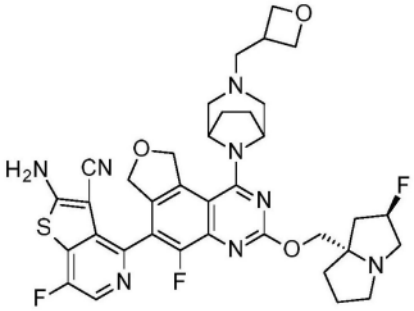
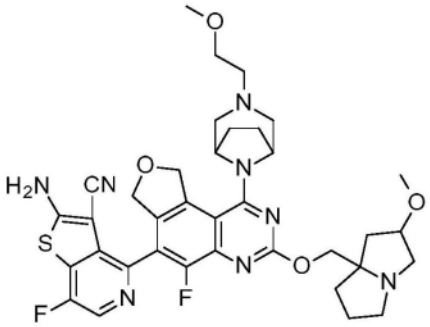
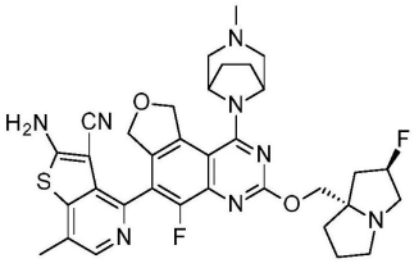
[1212]

121	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
122	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
123	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
124	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

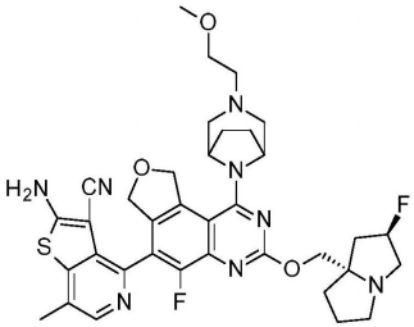
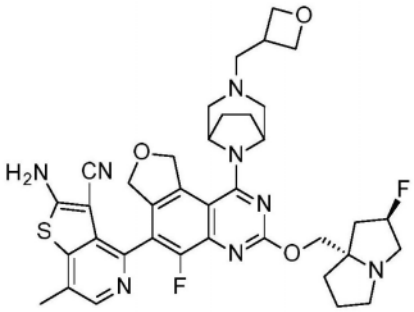
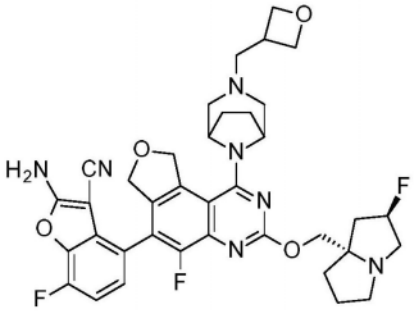
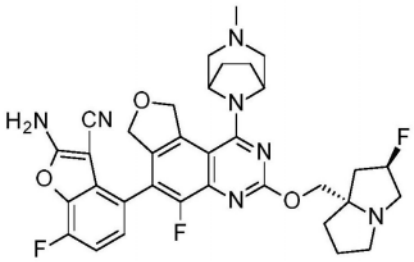
[1213]

125	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
126	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
127	2-氨基-4-[1-(3-乙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
128	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721

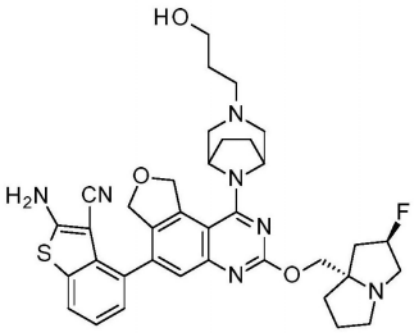
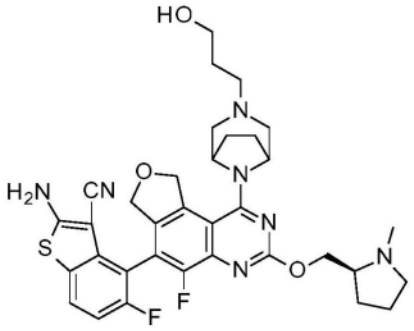
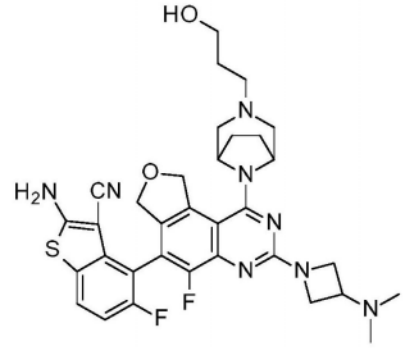
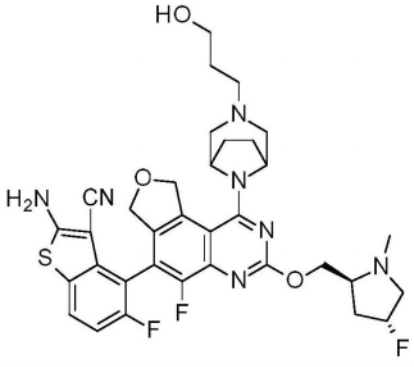
[1214]

129	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
130	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
131	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
132	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		659

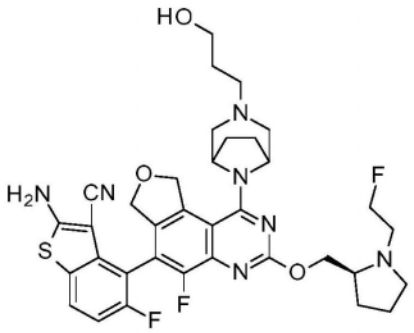
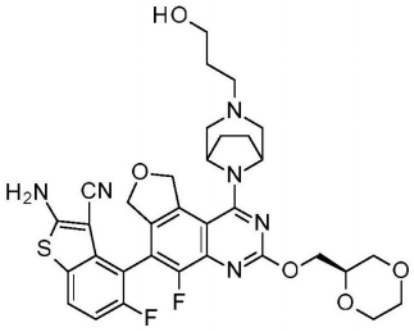
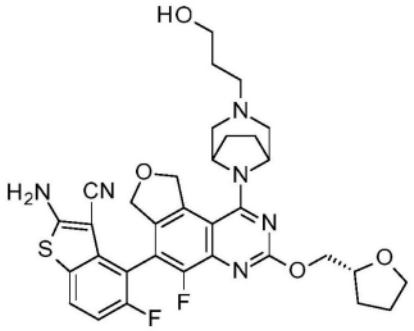
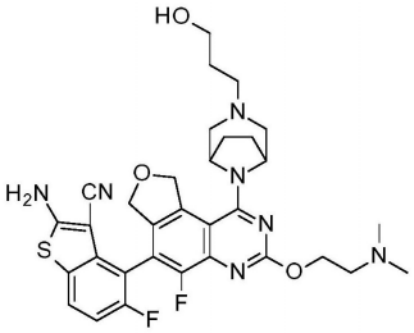
[1215]

133	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703
134	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		715
135	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		702
136	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		646

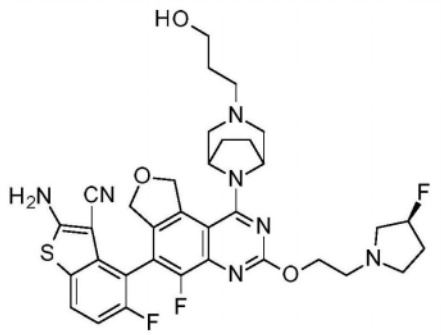
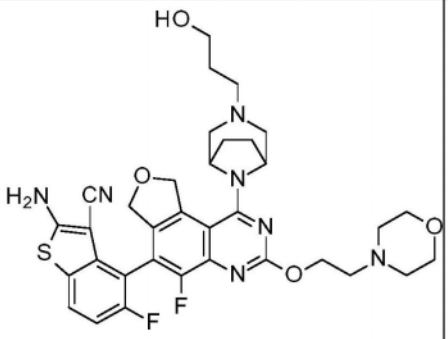
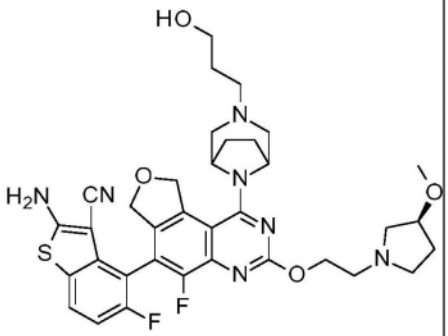
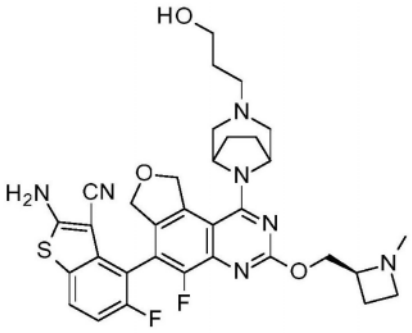
[1216]

137	2-氨基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
138[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
139[4]	2-氨基-4-[3-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		647
140[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680

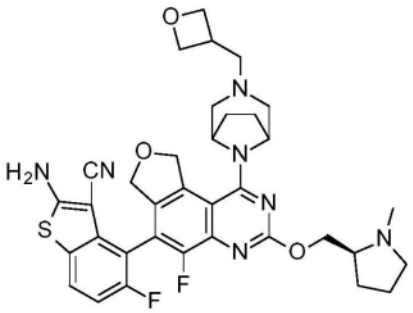
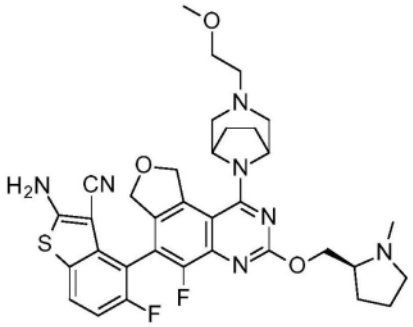
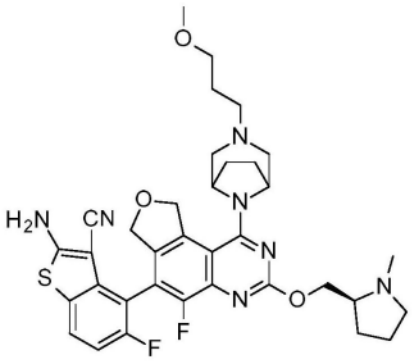
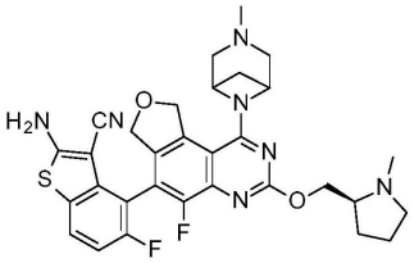
[1217]

141[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		694
142[4]	2-氨基-4-[3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		665
143[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		649
144[4]	2-氨基-4-[3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		636

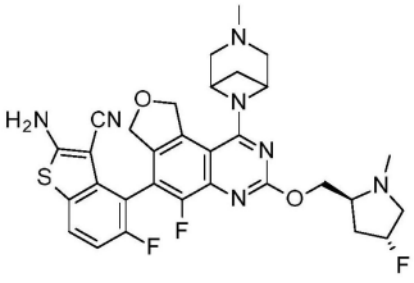
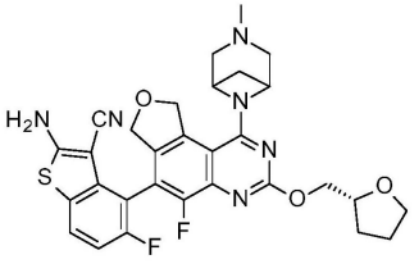
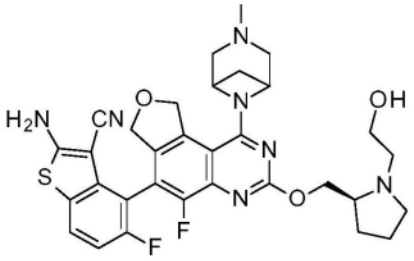
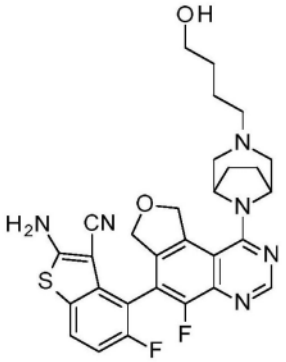
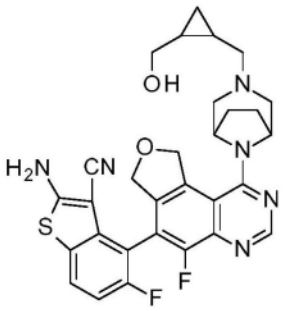
[1218]

145[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
146[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
147[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692
148[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648

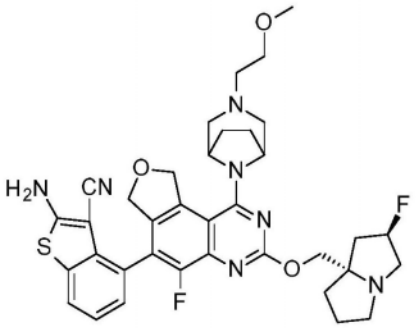
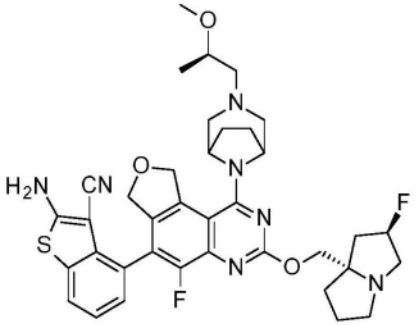
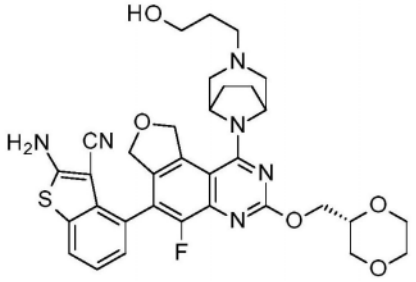
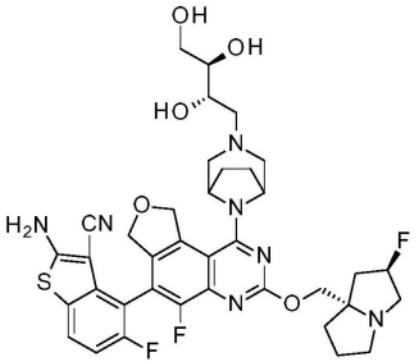
[1219]

149[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		674
150[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662
151[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
152[6]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		604

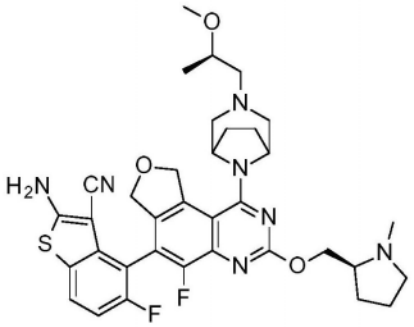
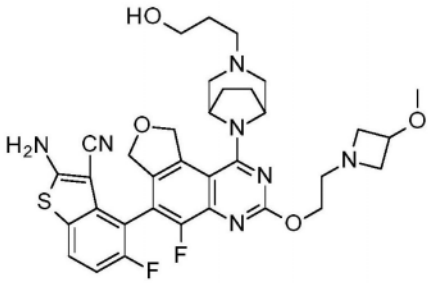
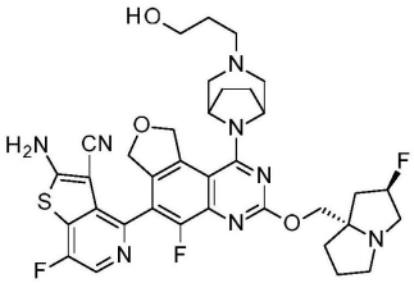
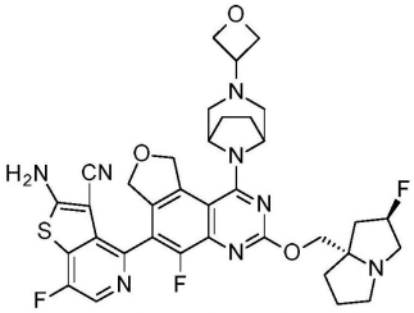
[1220]

153[6]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		622
154[6]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		591
155[6]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		634
156[7]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(4-羟基丁基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		563
157[7]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[[2-(羟基甲基)环丙基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		575

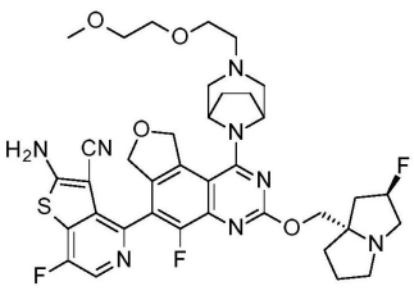
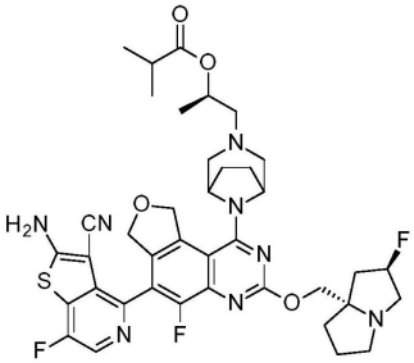
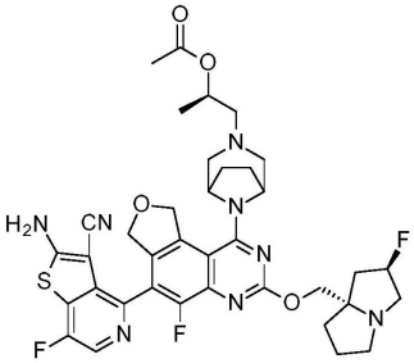
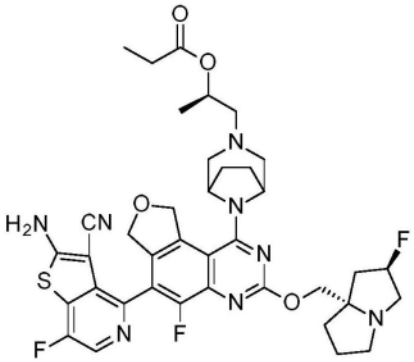
[1221]

212	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		688
213	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
214	2-氨基-4-[3-[[(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		647
215	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S,3R)-2,3,4-三羟基丁基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		752

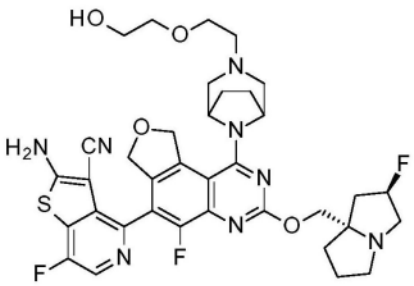
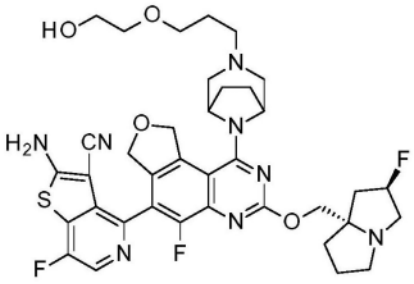
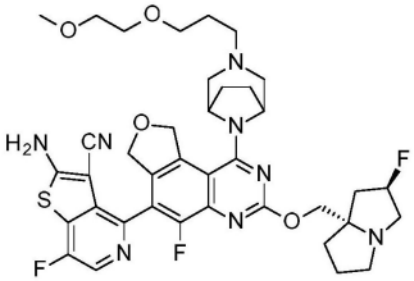
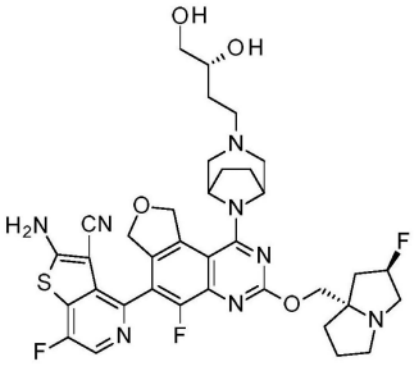
[1222]

216[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		676
217[4]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
218	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
219	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705

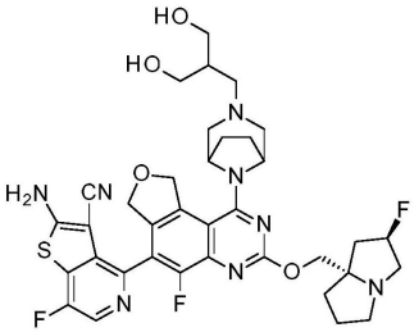
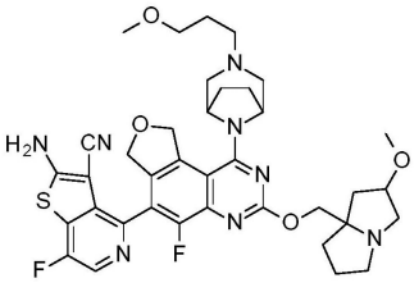
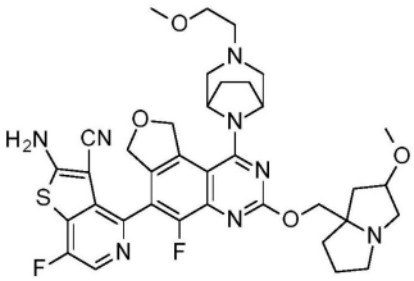
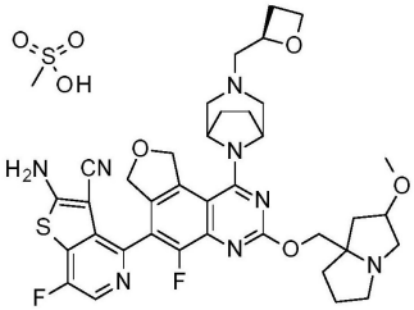
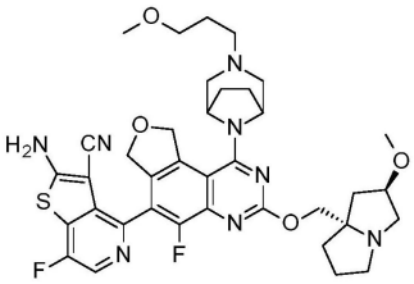
[1223]

220	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
221	2-甲基丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙基]酯		777
222	乙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙基]酯		749
223	丙酸[(1R)-2-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-1-甲基-乙基]酯		763

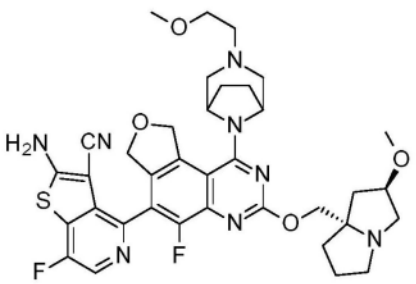
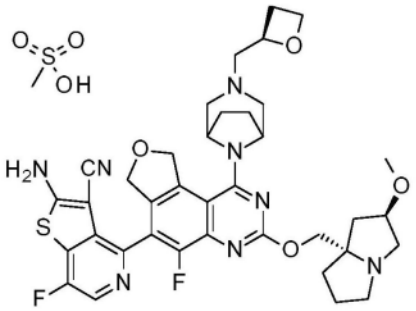
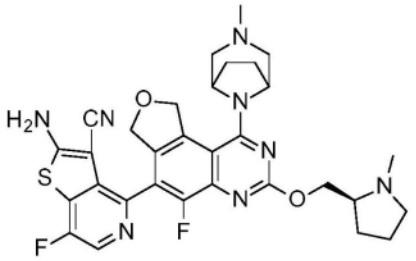
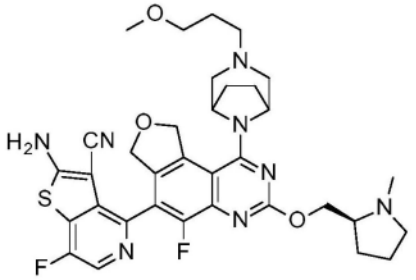
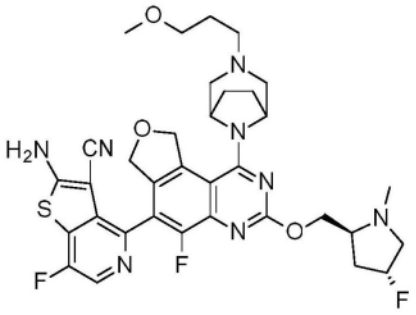
[1224]

224	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
225	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-羟基乙氧基)丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		751
226	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		765
227	2-氨基-4-[1-[3-[(3R)-3,4-二羟基丁基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737

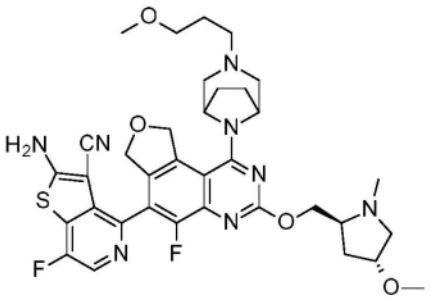
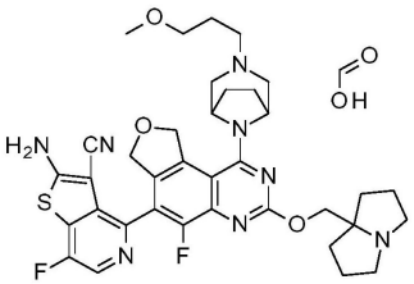
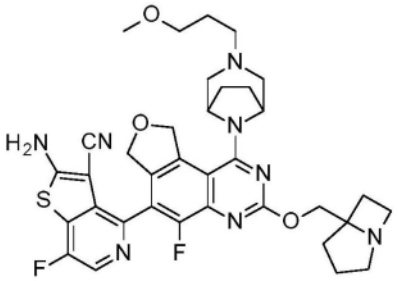
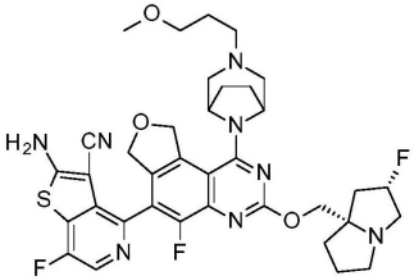
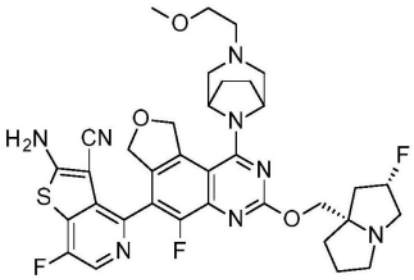
[1225]

228	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[3-羟基-2-(羟基甲基)丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		737
229	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733
230	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
231	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基)甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈甲磺酸		731
232	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		733

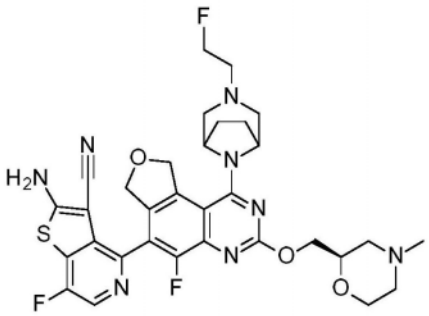
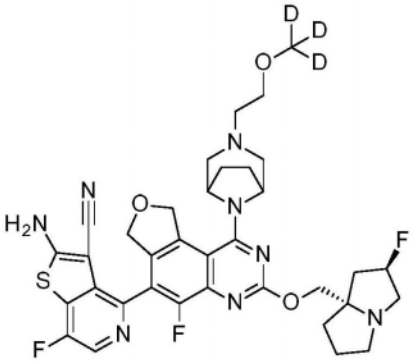
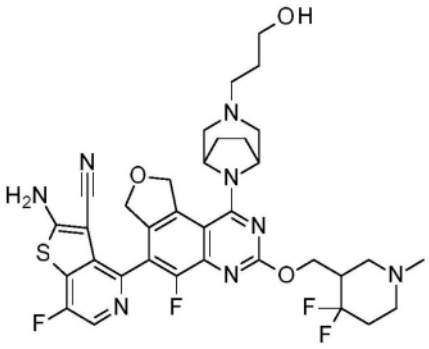
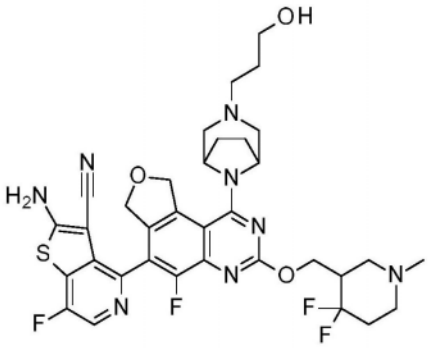
[1226]

233	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
234	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈甲磺酸		731
235	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		619
236	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
237	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

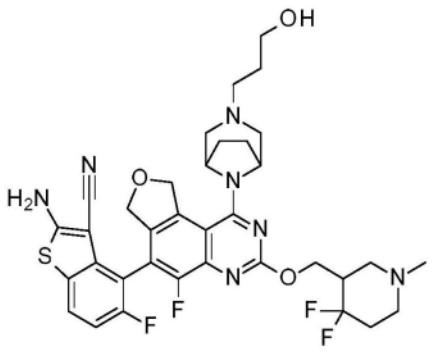
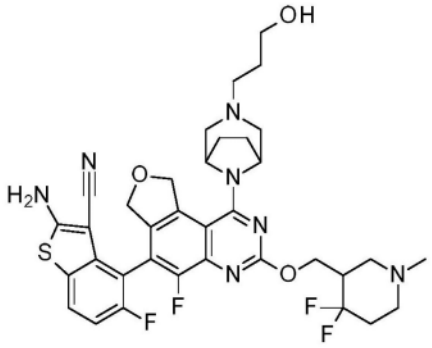
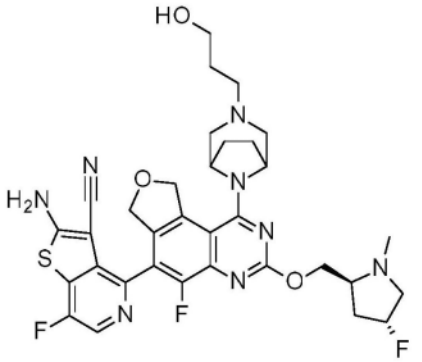
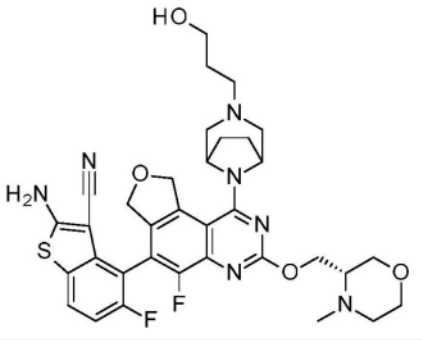
[1227]

238	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
239	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈甲酸		703
240	2-氨基-4-[3-(1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基甲氧基)-5-氟-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
241	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
242	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707

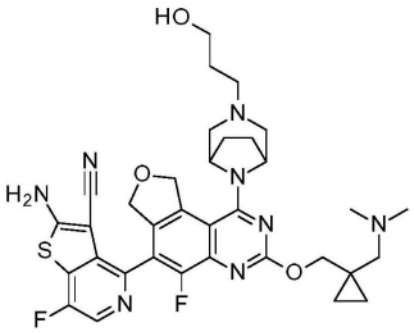
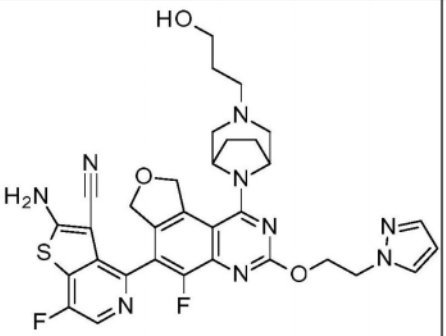
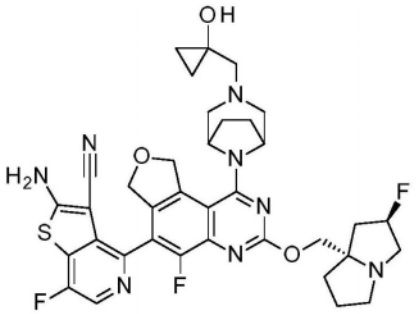
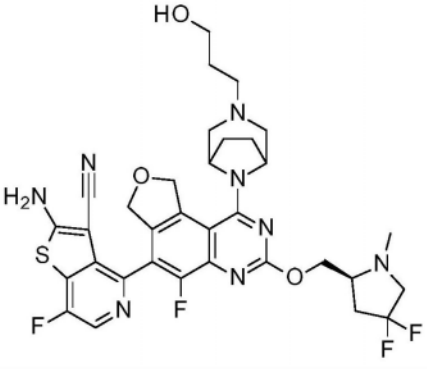
[1228]

326	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		667
327	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氘代甲氧基)乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		710
328	2-氨基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体1		713
329	2-氨基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体2		713

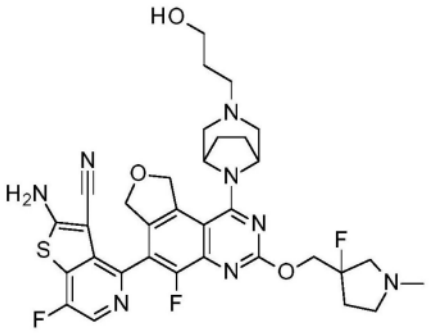
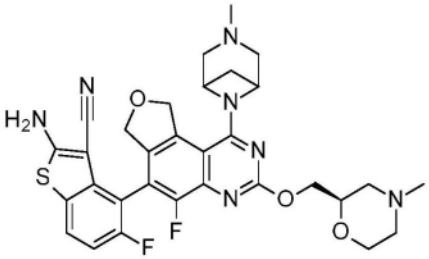
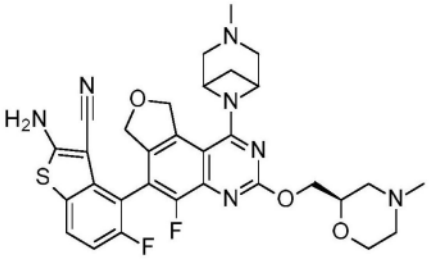
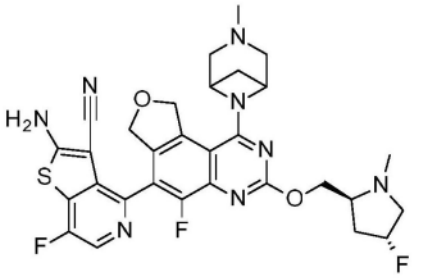
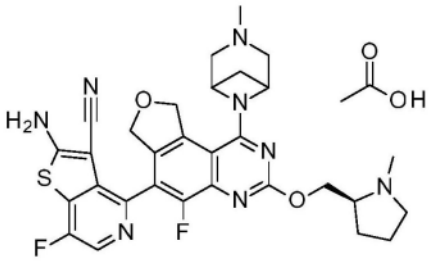
[1229]

330[4]	2-氨基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		712
331[4]	2-氨基-4-[3-[(4,4-二氟-1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		712
332	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
333	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

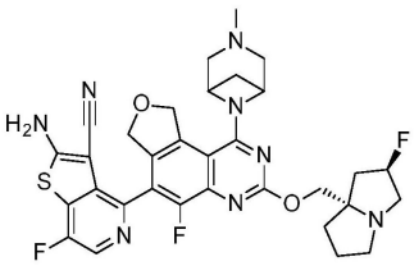
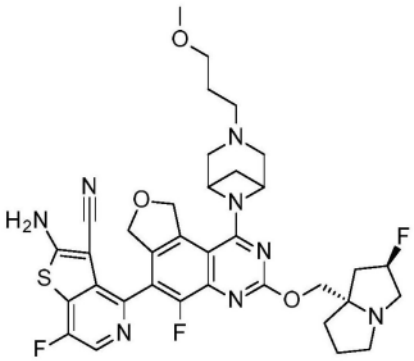
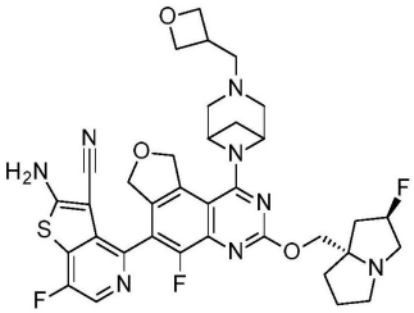
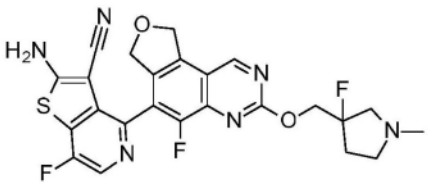
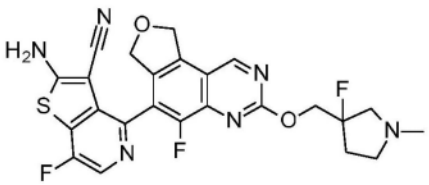
[1230]

334	2-氨基-4-[3-[[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		677
335	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-吡唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660
336	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(1-羟基环丙基)甲基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		719
337	2-氨基-4-[3-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-5-氟-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699

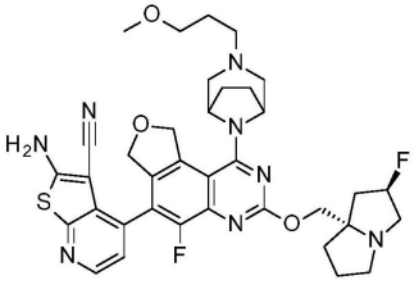
[1231]

338	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)甲氧基]-1-[3-(3-羟基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
339	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		620
340	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		620
341	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		623
342	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈；乙酸		605

[1232]

343	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		649
344	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
345	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		705
346	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体1		513
347	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈，异构体2		513

[1233]

348	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-甲氧基丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲腈		703

[1234] [1]单一阻转异构体(来自实施例1中的前体)

[1235] [2]使用37wt％甲醛水溶液、无MeOH共溶剂制备

[1236] [3]单一阻转异构体(来自制备例266中的前体)

[1237] [4]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

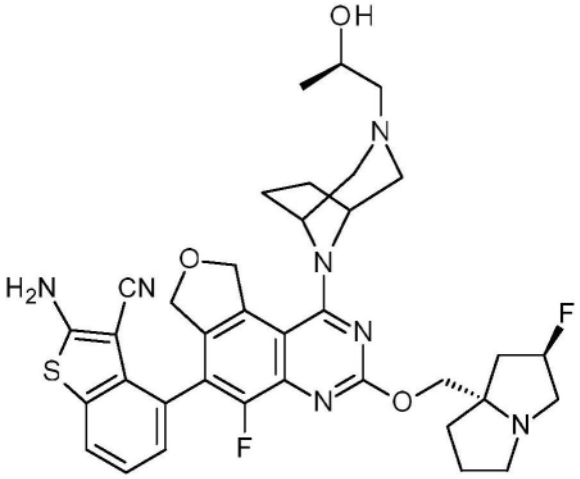
[1238] [5]单一阻转异构体(来自制备例296中的前体)

[1239] [6]单一阻转异构体(来自制备例251中的前体)

[1240] [7]单一阻转异构体(来自制备例255中的前体)

[1241] 实施例55

[1242] 2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

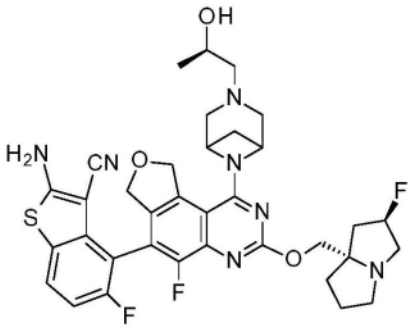
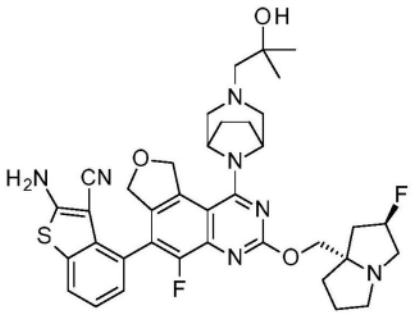
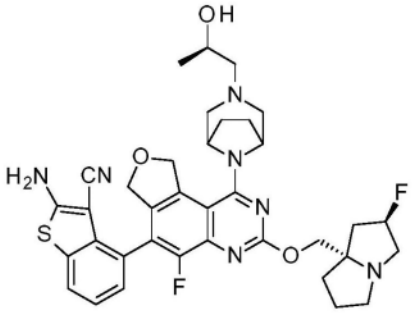
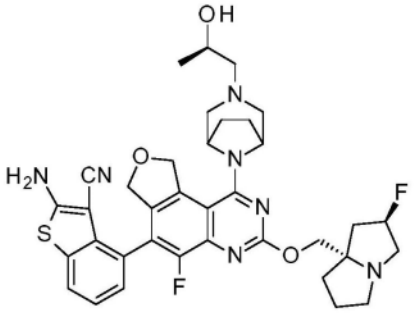
[1243] 

[1244] 将2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.120g,0.191mmol)在MeOH(4mL)中的溶液用(R)-(+)-环氧丙烷(0.056g,0.945mmol)处理。将混合物在密封管中于70℃加热2h,然后浓缩。通过使用C18柱的反相快速色谱法(用在具有5％ MeOH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的5％至64％ ACN洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(0.089g,62％),为淡米黄色固体。MS(ES)m/z＝688(M+1).

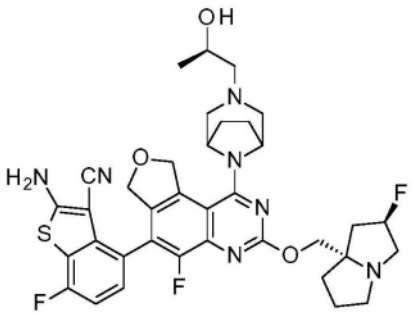
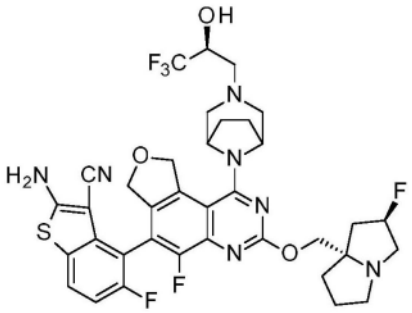
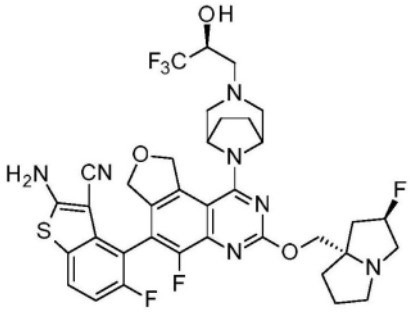
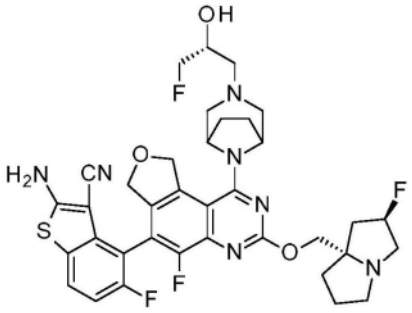
[1245] 以与实施例48或实施例55中描述的相似的方式制备了表16中的实施例化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。用于表16的实施例的手性纯化方法(如果适用)位于表18中。

[1246] 表16:

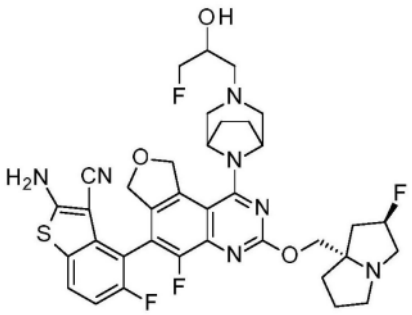
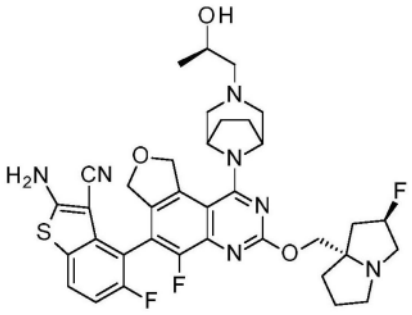
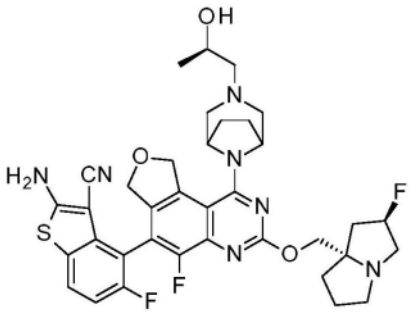
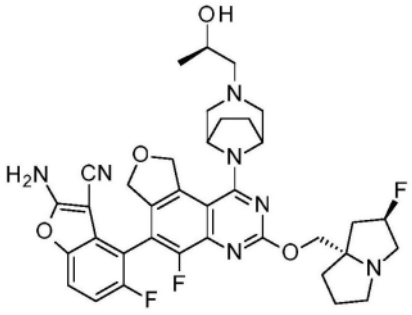
[1247]

实施例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
158	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		692
159	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羟基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		702
160	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		688
161	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		688

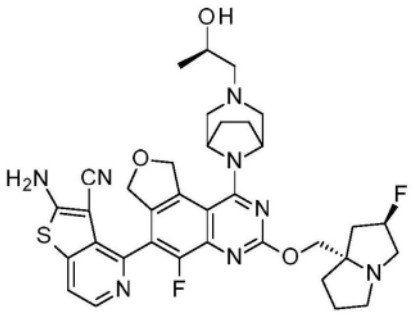
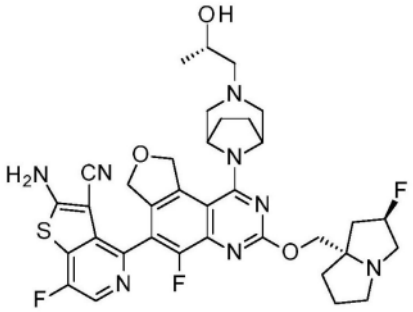
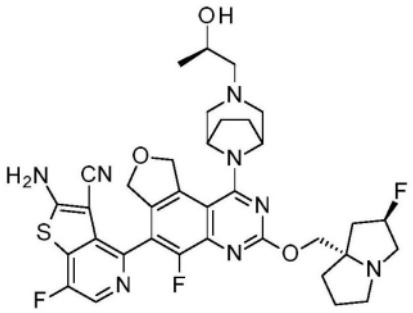
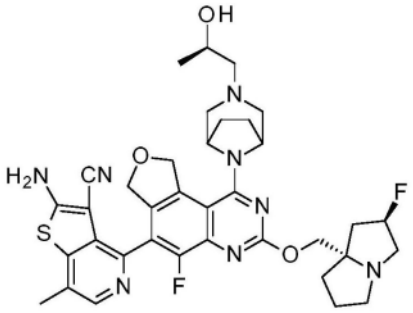
[1248]

162	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		705
163	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		760
164	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		760
165	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-3-氟-2-羟基-丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		724

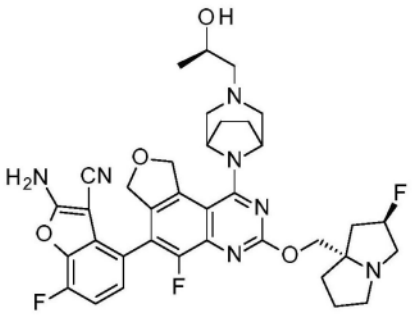
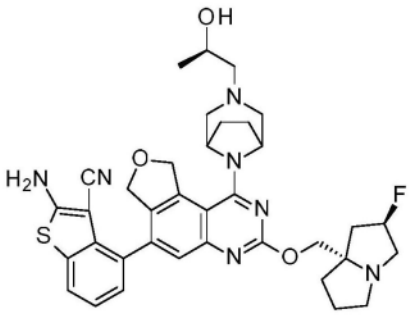
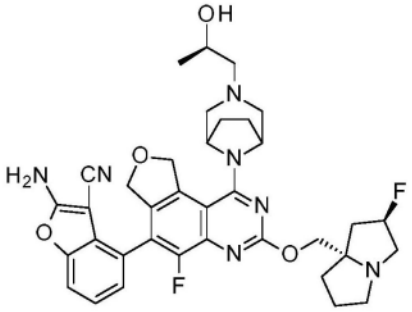
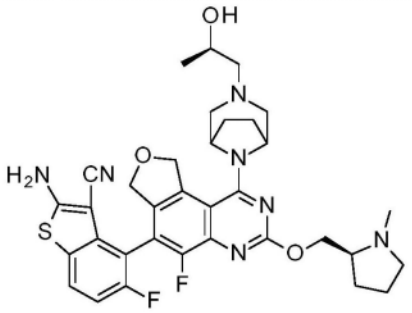
[1249]

166	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟-2-羟基-丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		724
167	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		706
168	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		706
169[1]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690

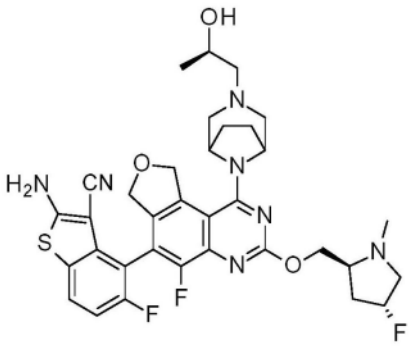
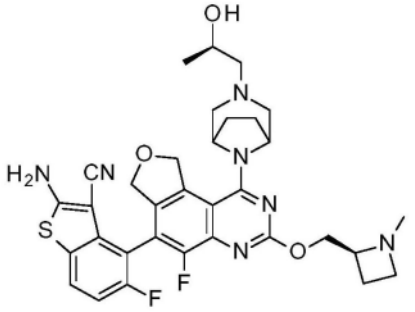
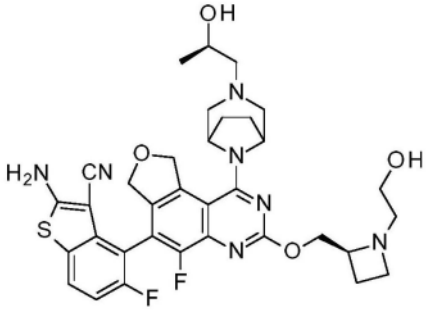
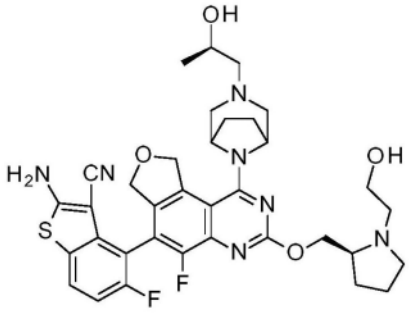
[1250]

170	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689
171	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
172	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
173	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		703

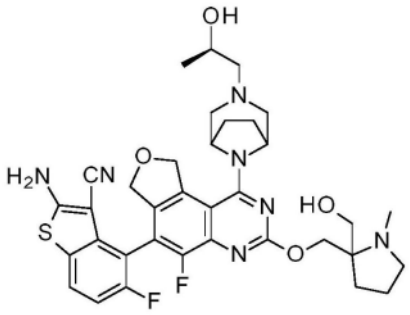
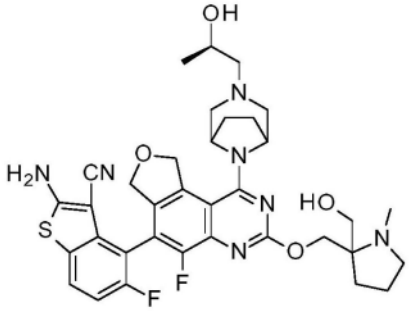
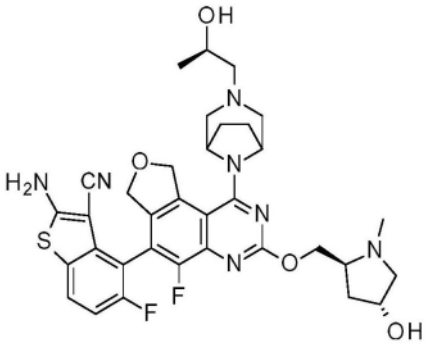
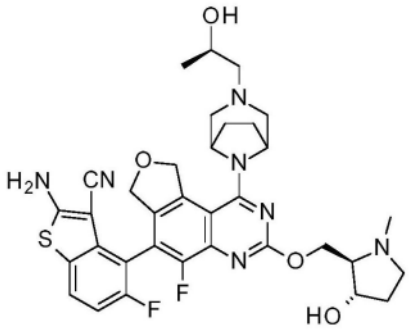
[1251]

174	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		690
175	2-氨基-4-[3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		670
176	2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		672
177[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		662

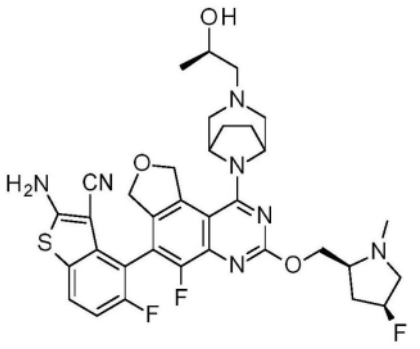
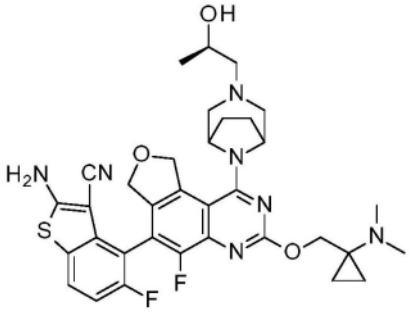
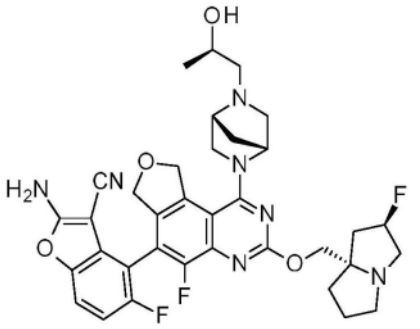
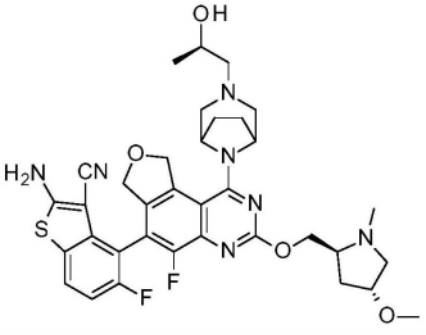
[1252]

178[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
179[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		648
180[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)氮杂环丁烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
181[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692

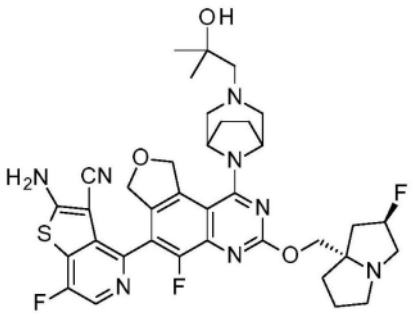
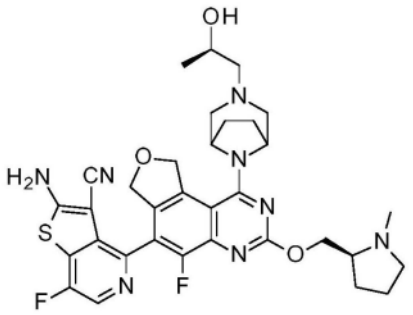
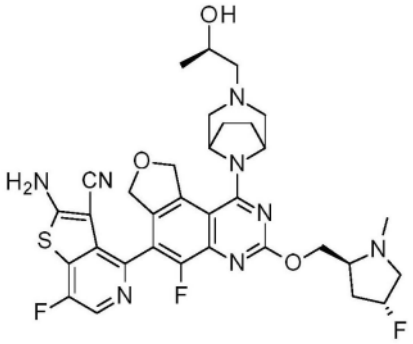
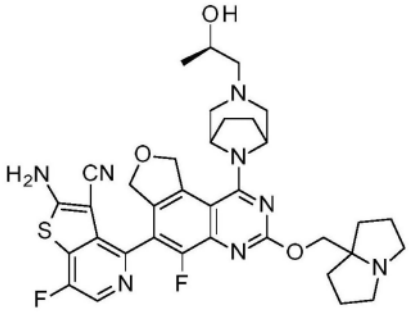
[1253]

182[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羟基甲基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		692
183[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[2-(羟基甲基)-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体2		692
184[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678
185[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

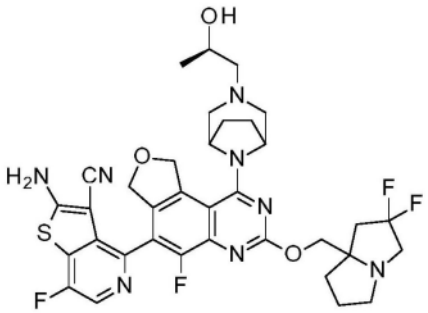
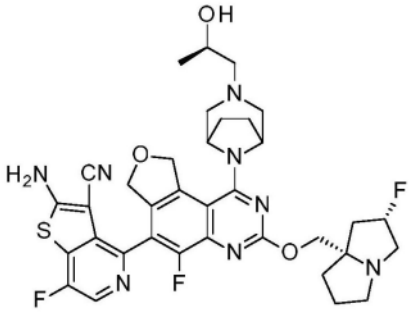
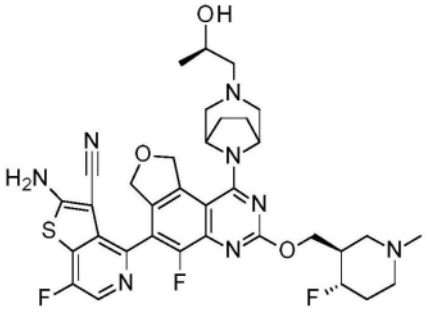
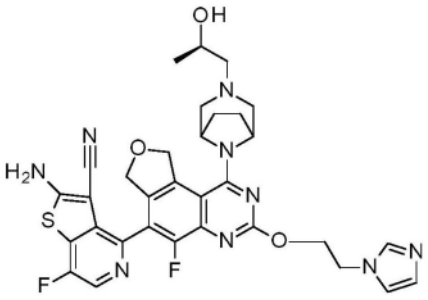
[1254]

186[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4S)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		680
187[2]	2-氨基-4-[3-[[1-(二甲基氨基)环丙基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈		662
188[3]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[(1R,4R)-5-[(2R)-2-羟基丙基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		676
243[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692

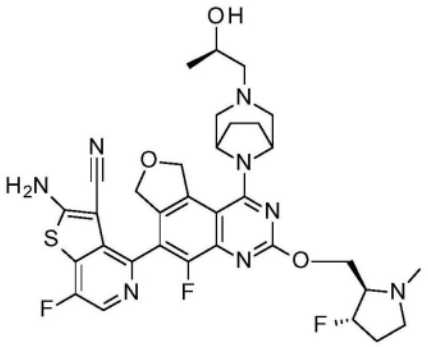
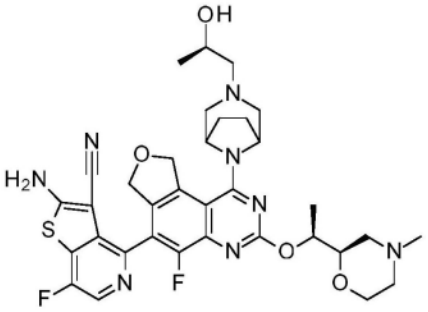
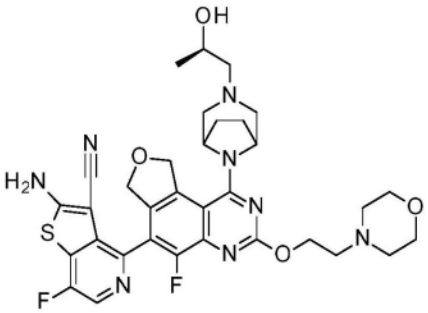
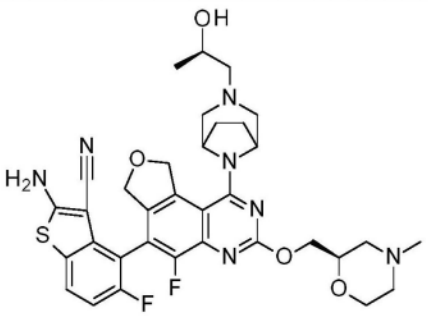
[1255]

244	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(2-羟基-2-甲基-丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		721
245	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		663
246	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
247	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-(1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲氧基)-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		689

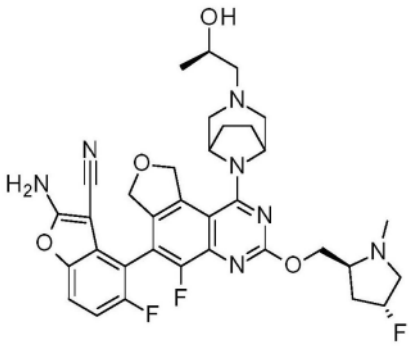
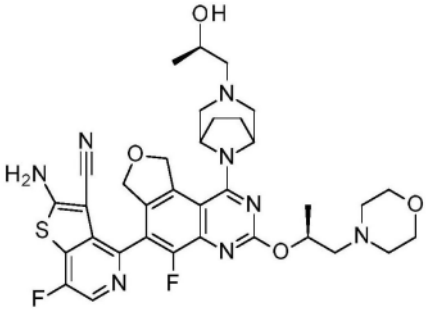
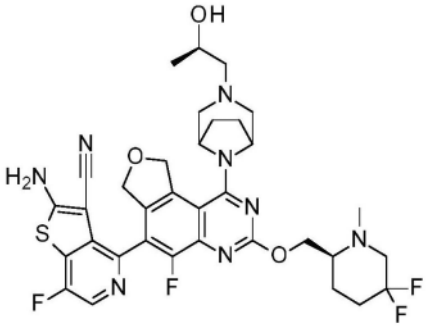
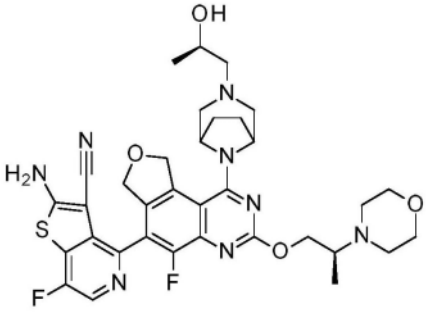
[1256]

248	2-氨基-4-[3-[(6,6-二氟-2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-8-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		725
249	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2SR,8SR)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		707
349	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(3RS,4SR)-4-氟-1-甲基-3-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695
350	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		660

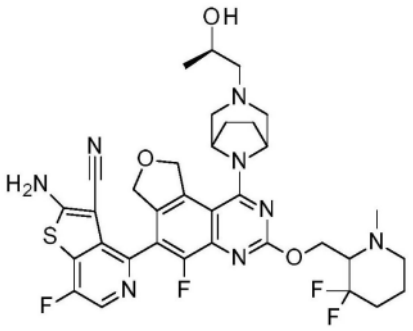
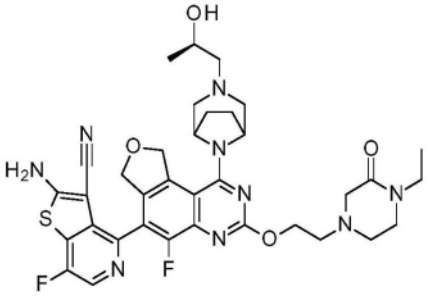
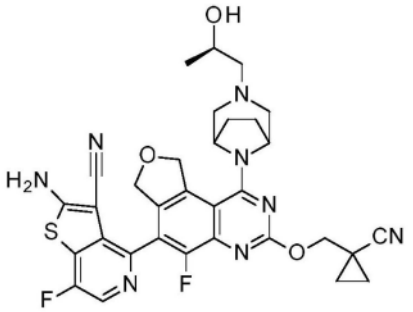
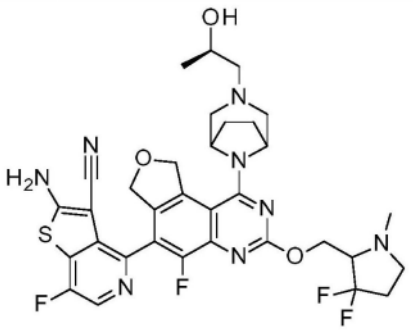
[1257]

351	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		681
352	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1SR)-1-[(2RS)-4-甲基吗啉-2-基]乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
353	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(2-吗啉代乙氧基)-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		679
354[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		678

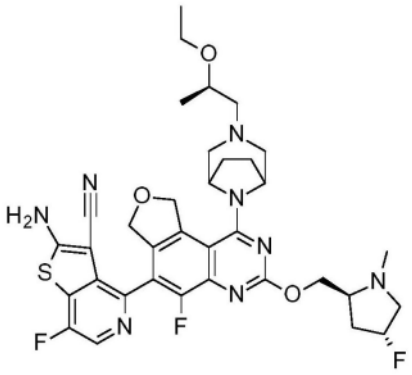
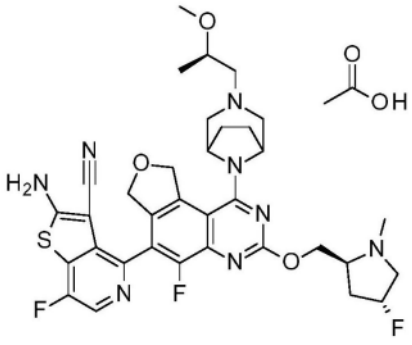
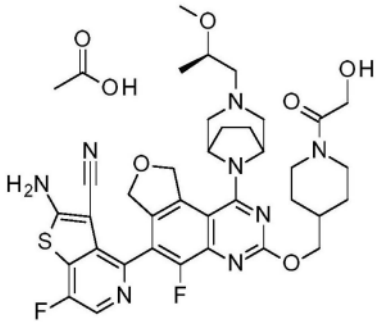
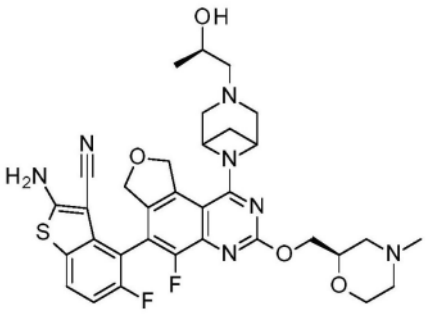
[1258]

355	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并呋喃-3-甲腈		664
356	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(1S)-1-甲基-2-吗啉代-乙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
357	2-氨基-4-[3-[[(2S)-5,5-二氟-1-甲基-2-哌啶基]甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713
358	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[(2S)-2-吗啉代丙氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693

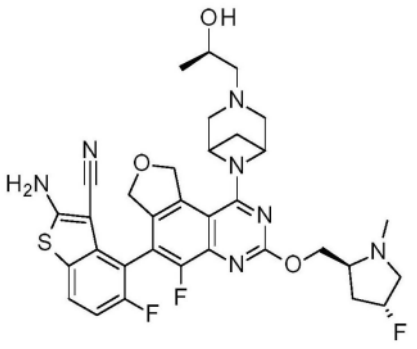
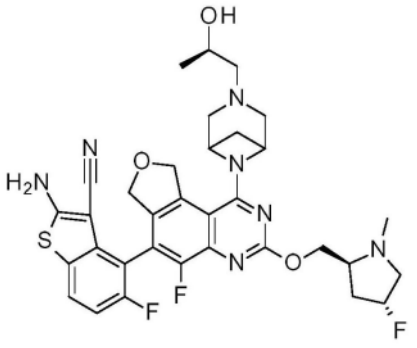
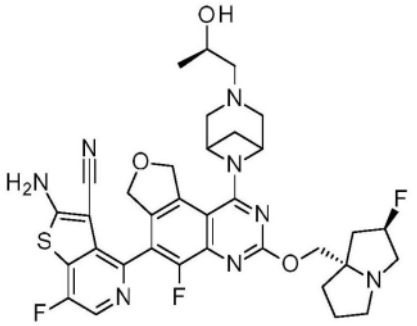
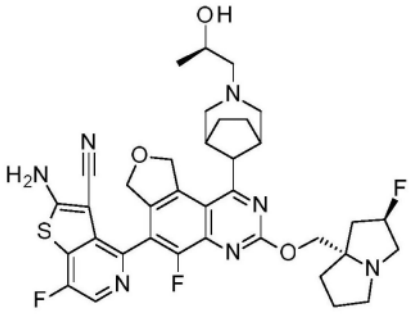
[1259]

359	2-氨基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		713
360	2-氨基-4-[3-[2-(4-乙基-3-氧代-哌嗪-1-基)乙氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		720
361	2-氨基-4-[3-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		645
362	2-氨基-4-[3-[(3,3-二氟-1-甲基-吡咯烷-2-基)甲氧基]-5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		699

[1260]

363	2-氨基-4-[1-[3-[(2R)-2-乙氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709
364	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈; 乙酸		695
365	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[1-(2-羟基乙酰基)-4-哌啶基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-甲氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈; 乙酸		735
366	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-3-[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈，异构体1		664

[1261]

367	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		666
368	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈, 异构体1		666
369	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		693
370	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2R)-2-羟基丙基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		706

[1262] [1]单一阻转异构体(来自制备例296中的前体)

[1263] [2]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

[1264] [3]单一阻转异构体(来自制备例298中的前体)

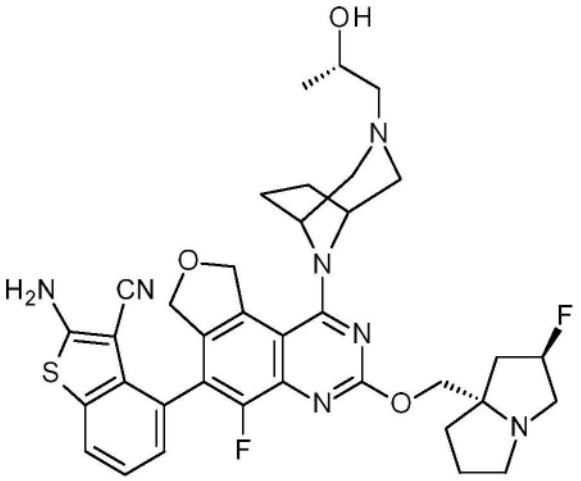
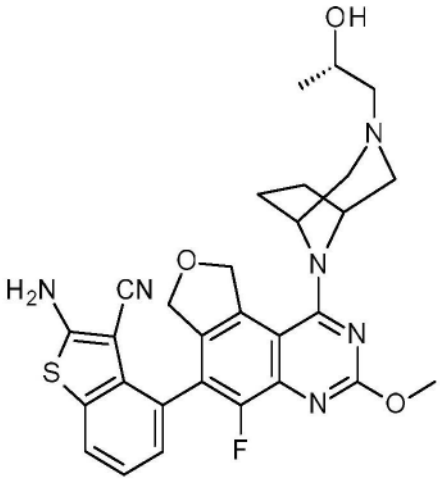
[1265] 实施例56和57

[1266] 2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

[1267] 和

[1268] 2-氨基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-

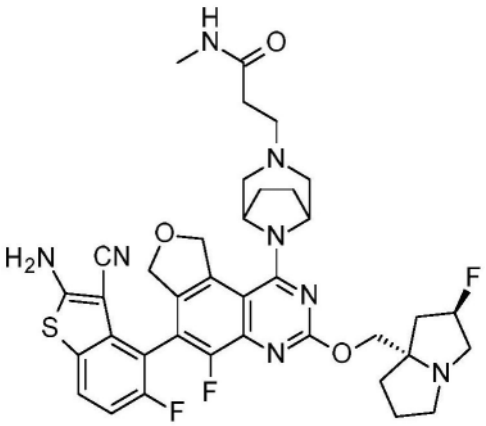
基]-3-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈

[1269]  和 

[1270] 以与实施例55中描述的方法相似的方式,用2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈进行反应,使用(S)-(-)-环氧丙烷并在70℃加热反应~18h。通过使用C18柱的反相快速纯化法(用在具有5% MeOH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的5%至50% ACN洗脱)纯化残余物后,将两种产物分离,得到2-氨基-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[(2S)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.033g,37%),为桃色固体,MS(ES)m/z=688(M+1),以及2-氨基-4-[5-氟-1-[3-[(2S)-2-羟基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲氧基-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈(0.020g,26%),为灰白色固体。MS(ES)m/z=561(M+1).

[1271] 实施例189

[1272] 3-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-N-甲基-丙酰胺

[1273] 

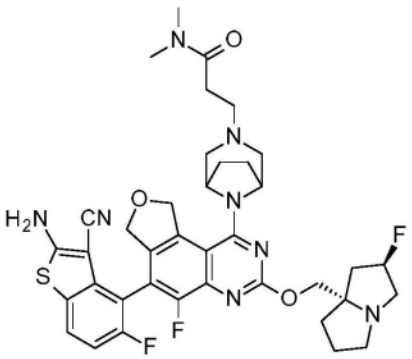
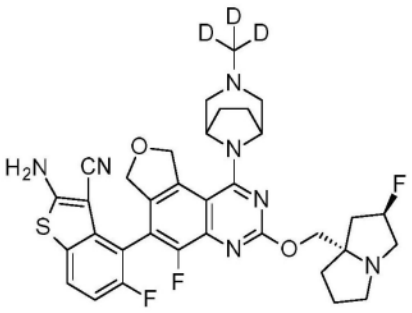
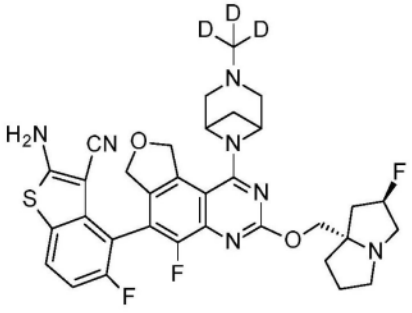
[1274] 将2-氨基-4-[1-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5-氟-苯并噻吩-3-甲腈(单一阻转异构体,来自制备例248中的前体,0.060g,0.093mmol)、3-氯-N-

甲基丙酰胺(0.056g,0.465mmol)、碘化钾(0.0077g,0.046mmol)和三乙胺(0.019g,0.186mmol)在乙腈(3mL)中的混合物在80℃加热～12h。浓缩混合物,用DMF(2mL)稀释,通过使用C18柱的反相快速纯化法进行纯化,使用在具有0.1％ NH_4OH的10mM NH_4HCO_3水溶液中的35％至51％ ACN洗脱,得到标题化合物(0.021g,30％),为白色固体。MS(ES)m/z＝733(M+1).

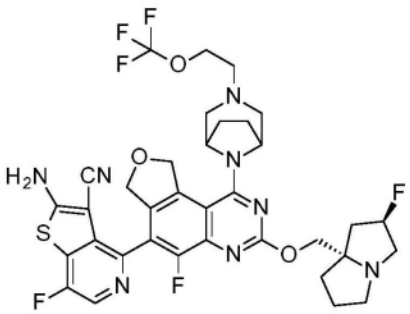
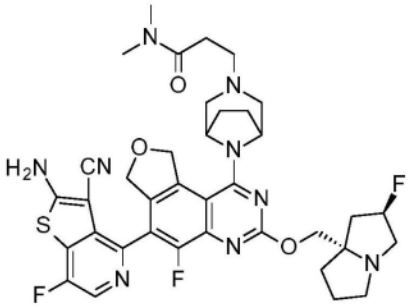
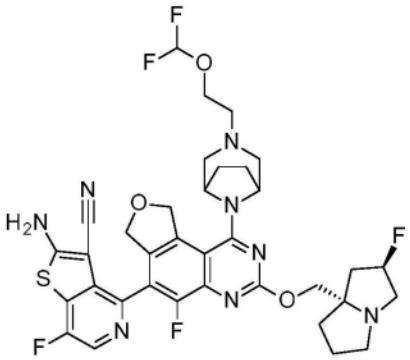
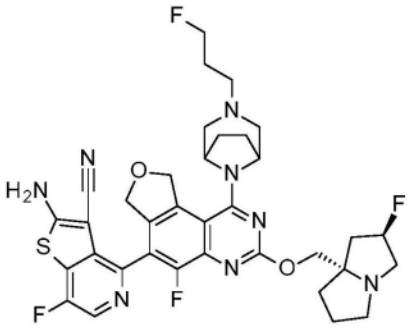
[1275] 以与实施例189中描述的相似的方式制备了表17中的实施例化合物。使用了多种方法纯化化合物,所述方法对于本领域的技术人员而言是显而易见的。用于表17的实施例的手性纯化方法(如果适用)位于表18中。

[1276] 表17:

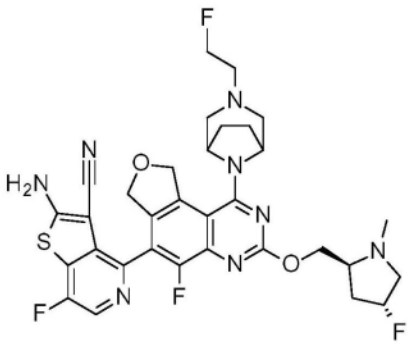
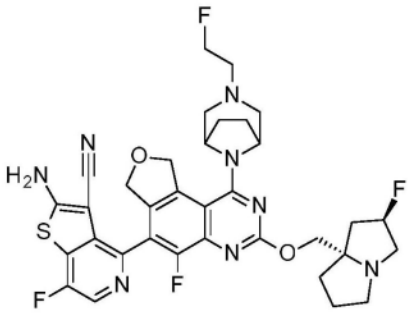
[1277]

实施例	化学名	结构	MS (ES) m/z (M+1)
190[1]	3-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-5-氟-苯并噻吩-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙酰胺		747
191[1]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘代甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		665
192[2]	2-氨基-5-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(三氘代甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]苯并噻吩-3-甲腈		692

[1278]

193	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-[2-(三氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		761
250	3-[8-[6-(2-氨基-3-氰基-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-N,N-二甲基-丙酰胺		748
371	2-氨基-4-[1-[3-[2-(二氟甲氧基)乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-7-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		743
372	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-1-[3-(3-氟丙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		709

[1279]

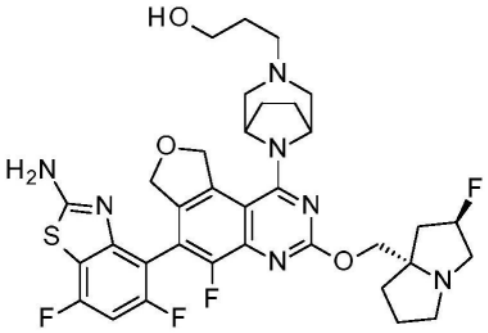
373	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2S,4R)-4-氟-1-甲基-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		669
374	2-氨基-7-氟-4-[5-氟-1-[3-(2-氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-3-甲腈		695

[1280] [1]单一阻转异构体(来自制备例248中的前体)

[1281] [2]单一阻转异构体(来自制备例266中的前体)

[1282] 实施例194

[1283] 3-[8-[6-(2-氨基-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-1-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]丙烷-1-醇

[1284] 

[1285] 以与实施例1的方法相似的方式,用N-[4-[1-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基丙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-5-氟-3-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-7,9-二氢呋喃并[3,4-f]喹唑啉-6-基]-5,7-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯得到了标题化合物(0.028g,16%)。MS(ES)m/z=700(M+1).

[1286] 用于表14-17中的实施例化合物的手性纯化方法在表18中。

[1287] 表18:纯化方法

[1288]

实施例	方法	固定相	流动相
3	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2

[1289]

4	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
5	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
9	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
15	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% MeOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
21	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
22	手性HLPC	CHIRAL ART Cellulose SB™, c	A: 己烷(10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱30% B
29	SFC	Lux® Cellulose[d]	40% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
30	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: 己烷(10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱20% B
31	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: 己烷(10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱30% B
34	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱20% B
35	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱20% B
36	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱70% B
38	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱20% B
39	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: DCM: EtOH=9:1; 等度洗脱20% B

[1290]

40	1) 手性HLPC 2) 手性HLPC	1) Chiralpak® IE[a] 2) CHIRAL ART Amylose-C NEO™, c	1) A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱30% B 2) Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH; 等度洗脱15% B
41	1) 手性HLPC 2) 手性HLPC	1) Chiralpak® IE[a] 2) Chiralpak® IE[a]	1) A: Hex (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH: MeOH=1:3; 等度洗脱20% B 2) A: MTBE (10mM NH_3-MeOH); B: EtOH:IPA=1:1; 等度洗脱20% B
43	SFC	Chiralpak® IG[a]	50% EtOH (0.5% 2M NH_3-MeOH): CO_2
44	SFC	Chiralcel® OJ-H	25% EtOH (0.5% DMEA): CO_2
53	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
99	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
102	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
103	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
105	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
106	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
107	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
116	SFC	Chiralpak® IC[a]	40% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
158	SFC	Chiralpak® IC[a]	50% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
160	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
161	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
166	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
168	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2

	182	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: 1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA); B: EtOH; 等度洗脱 15% B
	183	手性HLPC	Chiralpak® IE[a]	A: 1:1 Hex:MTBE (0w/ 0.1% DMEA); B: EtOH; 等度洗脱 15% B
	207	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
	208	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	35% IPA (w/ 0.5% DMEA): CO_2
	209	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	210	SFC	Lux® Cellulose[d]	50% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
[1291]	214	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	25% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	328	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
	329	SFC	Chiralpak® AD-H[a]	30% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2
	330	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	331	SFC	Chiralpak® IH[a]	40% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	340	SFC	Chiralpak® AS-H[a]	30% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	366	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% MeOH (w/0.5% DMEA): CO_2
	368	SFC	Chiralpak® IC-H[a]	35% EtOH (w/ 0.5% DMEA): CO_2

[1292] [a] Chiralpak®柱可从Daicel Chiral Technologies;West Chester,PA获得。

[1293] [b] XBridge柱可从Waters Corp.;Milford,MA获得。

[1294] [c] Chiral ART柱可从YMC America,Inc.;Devens,MA获得。

[1295] [d] Lux®柱可从Phenomenex,Inc.;Torrance,CA获得。

[1296] 生物学测定

[1297] 以下测定证明示例化合物是强效的KRas G12D抑制剂,在体外和/或体内抑制某些肿瘤的生长。

[1298] 实施例376

[1299] PANC-1细胞活性RAS GTP酶ELISA(KRas G12D突变)

[1300] 该测定的目的是测量测试化合物抑制人PANC-1(RRID:CVCL_0480)胰腺导管腺癌细胞(供应商:ATCC#CRL-1469)中组成型RAS GTP酶活性的能力。RAS GTP酶ELISA试剂盒(活性Motif目录号52097)含有96孔谷胱甘肽包被的捕获板和试剂盒提供的与Raf-Ras结合域(RBD)蛋白融合的谷胱甘肽-S-转移酶(GST)。细胞提取物中的活化的pan-RAS(GTP-结合的)

特异性结合至Raf-RBD。使用识别人K-Ras(和H-Ras)的Ras一抗检测结合的RAS。HRP缀合的抗大鼠IgG二抗识别所述一抗,显色底物溶液促进化学发光读数。

[1301] 将PANC-1细胞在80μL完全培养基(DMEM,高葡萄糖,L-谷氨酰胺,GIBCO;10％热灭活的胎牛血清,GIBCO)中以75,000个细胞/孔的浓度铺板并在37℃/5％ CO_2下孵育过夜。在约24小时后,将20μL(1:3)连续稀释(在完全培养基中)的测试化合物(1μM-50μM最高浓度)和20μL连续稀释的(在完全培养基中)对照(最大信号孔:0.5％ DMSO,最小信号孔:10μM参比阳性对照化合物)添加到细胞板中并在37℃/5％ CO_2下孵育2小时。制备含有蛋白酶抑制剂混合物(PIC)的完全裂解/结合缓冲液并储存在冰上。在完成细胞板孵育前一小时,将GST-Raf-RBD在裂解/结合缓冲液中稀释,将每孔50μL的混合缓冲液添加到供应的不透明白色ELISA测定板中,并在轻微振荡下于4℃孵育最少1小时。2小时后,将细胞用100μL冰冷的不含Ca2+/Mg2+的PBS洗涤,并用100μL试剂盒供应的裂解/结合缓冲液(AM11)进行裂解。在环境温度下剧烈振荡板30-50分钟后,将细胞板以410xg(约1500rpm)离心10分钟。在离心步骤期间,在环境温度下制备用超纯H_2O稀释至1X并且经0.2μm过滤的洗涤缓冲液,然后将其用于洗涤GST-Raf-RBD包被的测定板(3×100μL)。接下来,将50μL细胞裂解物添加到GST-Raf-RBD包被的测定板中,并且在轻微振荡下于环境温度孵育1小时。在该孵育周期期间,由解冻的浓缩物制备1X抗体结合缓冲液。用1X洗涤缓冲液洗涤测定板(3×100μL),然后添加50μL在1x抗体结合缓冲液中以1:500稀释的RAS一抗(试剂盒供应号101678)。在轻微振荡下环境孵育一小时后,将测定板用1X洗涤缓冲液洗涤(3×100μL)。随后,将50μL抗大鼠HRP缀合的IgG二抗(0.25μg/μL)(在1X抗体结合缓冲液中以1:5000稀释)添加到测定板的每个孔中,在轻微振荡下于环境温度再孵育一小时。最后,将测定板用1X洗涤缓冲液洗涤(4×100μL),然后添加50μL混合的环境温度的化学发光工作溶液(反应缓冲液与化学发光底物的组合)。使用针对测定板尺寸优化的发光程序,用2104EnVision™读板器(Perkin Elmer)记录来自每个孔的发光发射的数据。

[1302] 使用以下方程式将信号转化为抑制百分比:

[1303] ％抑制＝100-[(测试化合物信号-最小信号的中值)/(最大信号的中值-最小信号的中值)×100]。最大信号是无抑制剂的对照孔(DMSO)。最小信号是含有足以完全抑制活性的参比抑制剂的对照孔。使用Genedata Screener®v17,通过将每种抑制剂浓度下的抑制百分比拟合到四参数非线性对数方程来确定IC_{50}:y＝(A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))),其中y＝％抑制,A＝最小渐近线,B＝最大渐近线,C＝相对IC_{50}或在两条渐近线的拟合范围内产生50％抑制的抑制剂浓度,D＝Hill斜率。

[1304] 在以上测定中,实施例1-5、7-12、14-18、20-26、28-59、62、64、67、68、93-192、194、206-209、211-239、241-250、279、323、327、328、331、332、334、336、340-345、348、351、354-356、358、363、364、367-372和374的化合物均表现出抑制组成型RAS GTP酶活性的能力,从而证明了对KRas G12D突变酶的抑制,相对IC_{50}<100nM。该数据显示本文所述的式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物在该人胰腺癌细胞培养物中是KRAS-GTP活性的强效抑制剂,证明了其抑制KRas G12D突变体的能力。

[1305] 实施例377

[1306] MKN-45细胞活性RAS GTP酶ELISA(KRas野生型)

[1307] 该测定的目的是测量测试化合物抑制人MKN-45胃腺癌细胞(供应商:JCRB,供应商

ID:JCRB 0254,批号:05222009)中组成型RAS GTP酶活性的能力。RAS GTP酶ELISA试剂盒(活性Motif目录号52097)含有96孔谷胱甘肽包被的捕获板和试剂盒提供的与Raf-Ras结合域(RBD)蛋白融合的谷胱甘肽-S-转移酶(GST)。细胞提取物中的活化的pan-RAS(GTP-结合的)特异性结合至Raf-RBD。用识别人K-Ras(和H-Ras)的Ras一抗检测结合的RAS。HRP缀合的抗大鼠IgG二抗识别所述一抗,显色底物溶液促进化学发光读数。

[1308] 将MKN-45细胞在80μL完全培养基(DMEM,高葡萄糖,L-谷氨酰胺,GIBCO;10％热灭活的胎牛血清,GIBCO)中以75,000个细胞/孔的浓度铺板并在37℃/5％ CO_2下孵育过夜。在约24小时后,将20μL(1:3)连续稀释(在完全培养基中)的测试化合物(1-10μM最高浓度)和20μL连续稀释的(在完全培养基中)对照(最大信号孔:0.1％ DMSO,最小信号孔:10μM参比阳性对照化合物)添加到细胞板中并在37℃/5％ CO_2下孵育2小时。制备含有蛋白酶抑制剂混合物(PIC)的完全裂解/结合缓冲液并储存在冰上。在完成细胞板孵育前一小时,将GST-Raf-RBD在裂解/结合缓冲液中稀释,将每孔50μL的混合缓冲液添加到供应的不透明白色ELISA测定板中,并在轻微振荡下于4℃孵育最少1小时。2小时后,将细胞用100μL冰冷的不含Ca2+/Mg2+的PBS洗涤,并用100μL试剂盒供应的裂解/结合缓冲液(AM11)进行裂解。在环境温度下剧烈振荡板30-50分钟后,将细胞板以410xg(约1500rpm)离心10分钟。在离心步骤期间,用超纯H_2O将洗涤缓冲液稀释至1X,然后将其用于洗涤GST-Raf-RBD包被的测定板(3×100μL)。接下来,将50μL细胞裂解物添加到GST-Raf-RBD包被的测定板中,并且在轻微振荡下于环境温度孵育1小时。在该孵育周期期间,由解冻的浓缩物制备1X抗体结合缓冲液。用1X洗涤缓冲液洗涤测定板(3×100μL),然后添加50μL在1x抗体结合缓冲液中以1:500稀释的RAS一抗(试剂盒供应号101678)。在轻微振荡下环境孵育一小时后,将测定板用1X洗涤缓冲液洗涤(3×100μL)。随后,将50μL抗大鼠HRP缀合的IgG二抗(0.25μg/μL)(在1X抗体结合缓冲液中以1:5000稀释)添加到测定板的每个孔中,在轻微振荡下于环境温度再孵育一小时。最后,将测定板用1X洗涤缓冲液洗涤(4×100μL),然后添加50μL混合的环境温度的化学发光工作溶液(反应缓冲液与化学发光底物的组合)。使用针对测定板尺寸优化的发光程序,用2104EnVision™读板器(Perkin Elmer)记录来自每个孔的发光发射的数据。

[1309] 使用以下方程式将信号转化为抑制百分比:

[1310] ％抑制＝100-[(测试化合物信号-最小信号的中值)/(最大信号的中值-最小信号的中值)×100]。最大信号是无抑制剂的对照孔(DMSO)。最小信号是含有足以完全抑制活性的参比抑制剂的对照孔。使用Genedata Screener®v17,通过将每种抑制剂浓度下的抑制百分比拟合到四参数非线性对数方程来确定IC_{50}:y＝(A+((B-A)/(1+((x/C)^D))))),其中y＝％抑制,A＝最小渐近线,B＝最大渐近线,C＝相对IC_{50}或在两条渐近线的拟合范围内产生50％抑制的抑制剂浓度,D＝Hill斜率。

[1311] 在以上两种测定(PANC-1细胞活性RAS GTP酶ELISA和MKN-45细胞活性RAS GTP酶ELISA)中测试了实施例1、3、5、7、9-11、13-18、20、22-28、45、46、48、49、51-58、62、64、68、95、96、98-100、103、106-108、110、113、114、116-127、130-146、148-151、153、156-158、161、162、170-187、189-192、194、212-214、216-218、220、224-229、231、232、234-239、241-243、247-249、327、328、330-332、334-338、340、341、343、344、348、349、351、354-356、358、363、364、366、367和372-374的化合物,相对于KRas野生型,所有这些化合物均表现出对KRas G12D突变体的显著性(即,大于10倍)的选择性抑制偏好。

[1312] 实施例378

[1313] 针对KRAS抑制的细胞磷酸化-ERK AlphaLISA®测定

[1314] 这些测定的目的是对测试化合物在扩增的KRAS和表达激活KRAS G12突变的细胞(表19)中选择性抑制KRAS信号传导的能力进行定量。基于存在激活KRAS基因的纯合突变或KRAS基因扩增选择本研究中使用的癌细胞系。此外,这些测定是在一组无RAS小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)中进行的,这些细胞分别被改造为仅表达KRAS野生型、HRAS和NRAS(表19)。MEF细胞用于确认供试化合物的KRAS选择性。

[1315] 表19:细胞系信息

[1316]

细胞系名称	RAS突变/特征	测定接种浓度(个细胞/孔)
MKN45	WT KRAS扩增/人胃癌	20,000
SW620	KRAS G12V/人结直肠癌	20,000
HPAC	KRAS G12D/人胰腺癌	2,500
NCI-1373	KRAS G12C/人肺癌	5,000
MEF-NRAS	无RAS MEF,仅表达NRAS	20,000
MEF-HRAS	无RAS MEF,仅表达HRAS	10,000
MEF-KRAS	无RAS MEF,仅表达KRAS	2,500

[1317] 化合物的活性是通过测量下游效应子细胞外信号调节激酶-1和2(ERK1/2)的磷酸化水平的变化来测定的。使用AlphaLISA® SureFire®Ultra™p-ERK 1/2(Thr202/Tyr204)测定试剂盒(#ALSU-PERK-A50K,PerkinElmer®Waltham,MA)测量ERK-1/2的磷酸化水平。AlphaLISA®测定是一种定量夹心免疫测定,其可用于使用基于珠粒的Alpha技术来检测来自细胞裂解物的靶蛋白的磷酸化。该检定试剂盒含有两种抗体,一种结合ERK-1/2上的磷酸-Thr202/Tyr204表位,另一种识别蛋白上的另外的位点。这些抗体中之一是生物素化的并且与链霉亲和素包被的Alpha供体珠粒缔合,另外一种抗体与AlphaLISA®受体珠粒缀合。当ERK-1/2在细胞裂解物中被磷酸化时,供体和受体珠粒彼此靠近。当供体珠粒被600nm波长的光激发时,珠粒内的光敏剂将环境氧转化为激发的单线态。当受体珠粒位于该反应的200nm范围内时,单线态氧与受体反应,导致化学发光发射。测量的光的量与裂解物中磷酸化的ERK-1/2的量成正比。AlphaLISA® SureFire®Ultra™p-ERK 1/2(Thr202/Tyr204)测定试剂盒含有AlphaLISA®抗体缀合的供体和受体珠粒、裂解缓冲液浓缩物和一组专有缓冲液(活化缓冲液,反应缓冲液1,反应缓冲液2和稀释缓冲液)。

[1318] 为了进行测定,将在30nL DMSO中进行10点3倍稀释系列的测试化合物和对照声波(Labcyte ECHO®,San Jose,CA)分配到白色384孔测定板(Proxiplate-384,PerkinElmer#6008280)中。然后将细胞以细胞系特定密度(错误!未找到引用源)。在每孔8μL测定培养基(HBSS,Sigma#55021C,10% FBS,GIBCO#10082-147)中加入到测定板中。每个孔中的化合物终浓度在0.5至10,000nM范围内,DMSO终浓度为0.375%。最大信号对照孔仅含有0.375% DMSO(阴性对照),最小信号对照孔含有10,000nM对照化合物(阳性对照)。将混悬液中的细胞与测试化合物和参比化合物在37℃/5% CO_2下孵育2小时。孵育2小时后,通过加入2μL补充有蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(Thermo Scientific#78442)的AlphaLISA®裂解缓冲液浓缩物(5X)来裂解细胞。将测定板盖上不透明的盖子,于室温在多板振荡器(Heidolph,

Schwabach,德国)上以750rpm振荡30分钟以诱导细胞裂解。在裂解过程中,将AlphaLISA®受体珠粒在制备的缓冲液混合物(1:1的AlphaLISA®反应缓冲液1和2以及AlphaLISA®活化缓冲液的1:25稀释液)中以1:50稀释。细胞裂解后,将板短暂离心,每孔添加5μL制备的受体珠粒。然后将板盖上,在黑暗中于室温孵育2小时。在受体珠粒孵育期间,通过在AlphaLISA®稀释缓冲液中以1:50稀释Alpha链霉亲和素供体珠粒来制备供体珠粒。受体珠粒孵育后,向板中添加每孔5μL供体珠粒混合物。然后盖上板,使板在黑暗中于室温孵育2小时。在此孵育期后,使用配备AlphaLISA®兼容光学立方体的PHERAstar®FSX多功能读板仪(BMG Labtech,Ortenberg,德国)读取AlphaLISA信号。

[1319] 使用Genedata Screener®17.0.3,分析从AlphaLISA®测定中获得的原始信号。在程序中,使用用抑制对照(最大抑制/阳性对照)处理的32孔和仅用0.375% DMSO处理(最小抑制/阴性对照)的32孔将数据标准化,以计算化合物的%活性:

[1320] $$\%\text{活性} = 100 \times \left(1 - \frac{(\text{处理值} - \text{阳性对照})}{(\text{阴性对照} - \text{阳性对照})}\right) \quad \text{方程 1}$$

[1321] 使用Genedata Screener®17.0.3将%活性数值拟合至四参数非线性逻辑方程,以确定IC50值:

[1322] $$y = \text{底值} + \frac{\text{顶值} - \text{底值}}{1 + \left(\frac{10^{\text{Log}(IC_{50})}}{10^{X}}\right)^{h}} \quad \text{方程 2}$$

[1323] 其中y=%活性,底值=最小渐近线,顶值=最大渐近线,x=化合物浓度,IC_{50}=实现半数最大活性的化合物浓度,h=Hill系数。

[1324] 在以上测定中,本文指定的实施例的化合物表现出在表达KRAS和KRAS变体的细胞中降低磷酸化ERK-1/2水平的能力,这表明了在表达KRAS G12C(实施例2、24、29、32、35、37、40、42-45、48、55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、172、190-192、206、208、211-213、218、219、243、244、280-289、292-318、320、321、343、346、347、370、和375)、KRAS G12D(实施例2、14、24、29、35、37、42-45、48、55、56、59、68、93、95-97、101、103、106-109、113、114、116、129、152、159、161、162、164-166、168、169、175、188、190-193、212、213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、292-313、316、318、343、346、347、370和375)、KRAS G12V(实施例29、30、32、35、37-40、42-45、59、93、97、108、109、165、166、168、209、211、219、280-289、292-318、320、321、346、347、370和375)或KRAS WT(实施例2、29、30、32、35、37-40、42-45、48、56、59、62、93、95-97、101、103、107-109、113、114、116、129、159、161、162、164-166、168、169、190-192、209、211、218、219、244、280-289、292-314、316-318、320、321346、347、370和375)的细胞中抑制组成型RAS活性,相对IC_{50}<500nM。在以上的小鼠胚胎成纤维细胞测定(MEF-NRAS、MEF-HRAS)中测试了实施例2、14、24、45、48、49、55、56、59、68、95-97、101、103、106-109、113、114、116、121-124、126、129、130、142、152、159、161、162、164-166、168、169、172、175、188、190-193、211-213、218-220、229、231、233、243、244、280-289、293、295-302、305-311、314-322、343、346、347、370和375的化合物,所有这些化合物均表现出了>2μM的相对IC_{50}。

[1325] 该数据显示,本文所述的式I-VIII(包括Ia-VIIa)的化合物是表达KRAS的KRAS人癌细胞的强效抑制剂,证明了它们抑制KRAS G12C、G12D或G12V突变体的能力,并且相对于

HRAS或NRAS针对KRAS突变体具有显著的选择性抑制偏好。

[1326] 表10:缩写

[1327]

KRAS	Kirsten大鼠肉瘤病毒
NRAS	神经母细胞瘤RAS病毒原癌基因同系物
HRAS	Harvey大鼠肉瘤病毒
MEF	小鼠胚胎成纤维
ERK	细胞外信号调节激酶
AlphaLISA	α-连接免疫吸附测定
DMSO	二甲基砜
HBSS	Hank’s平衡盐溶液
FBS	胎牛血清
CO_2	二氧化碳