(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118922423 A
(43)申请公布日 2024.11.08

(21)申请号 202380026429.5
(22)申请日 2023.01.09
(30)优先权数据
63/298098 2022.01.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/060288 2023.01.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/133543 EN 2023.07.13
(71)申请人 锐新医药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 E·S·科尔屯 J·克雷格 A·L·吉尔 J·E·诺克斯 刘阳 G·L·伯内特
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 于淼 彭昶
(51)Int.Cl.
C07D 498/22(2006.01)
C07D 513/22(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07K 5/062(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书10页 说明书456页 附图3页

(54)发明名称

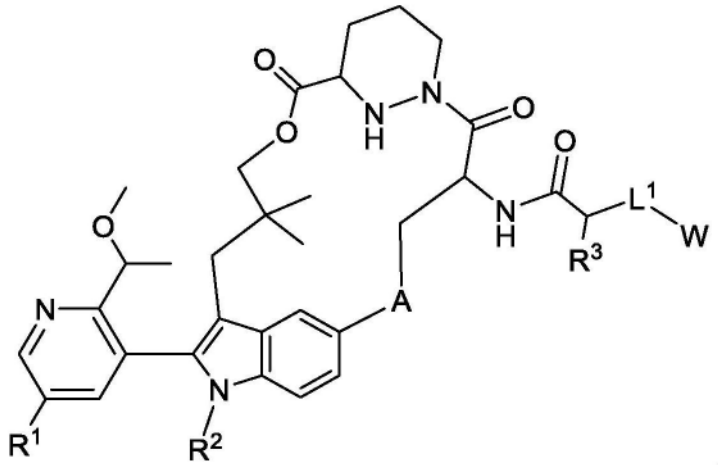
RAS抑制剂

(57)摘要

本公开提供了能够抑制Ras蛋白的大环化合物以及其药物组合物和蛋白质复合物,和其在癌症治疗中的用途。

CN 118922423 A

1.一种具有式I的结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式I

其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

L^1不存在或为接头;

W是交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

R^1是氢、任选地被取代的3至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基;

R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

2.如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的噻唑-二基、任选地被取代的噁唑-二基、任选地被取代的吗啉-二基、任选地被取代的吡咯烷-二基、任选地被取代的吡啶-二基、任选地被取代的氮杂环丁烷-二基、任选地被取代的吡嗪-二基、任选地被取代的嘧啶-二基、任选地被取代的哌啶-二基、任选地被取代的噁二唑-二基、任选地被取代的噻二唑-二基、任选地被取代的三唑-二基、任选地被取代的硫代吗啉-二基或任选地被取代的亚苯基。

3.如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是:



。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的5至10元亚杂芳基。

6.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的亚苯基。

7.如权利要求1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。

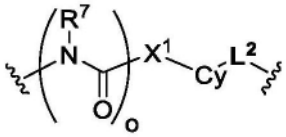
8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头是式III的结构:

$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

式III,

其中A^1是所述接头与$CH(R^3)$之间的键;A^2是W与所述接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;每个R^N独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3至14元杂环烷基、任选地被取代的6至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1;并且D^1是任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5至10元亚杂芳基、任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的6至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或连接$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$与$-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$的化学键。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头具有式IIIa的结构:



式 IIIa,

其中o是0或1;

R^7是氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3至8元亚环烷基或任选地被取代的3至8元亚杂环烷基;

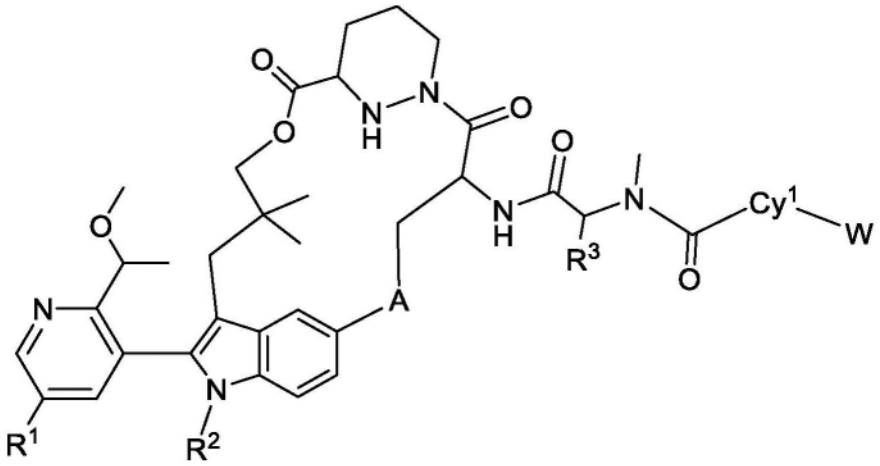
X^1不存在、是任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、O、NCH_3或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;

Cy是任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的3至12元亚杂环烷基、任选地被取代的6-10元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;并且

L^2不存在、是$-SO_2-$、-NH-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基或任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不是表2的化合物。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5的结构:



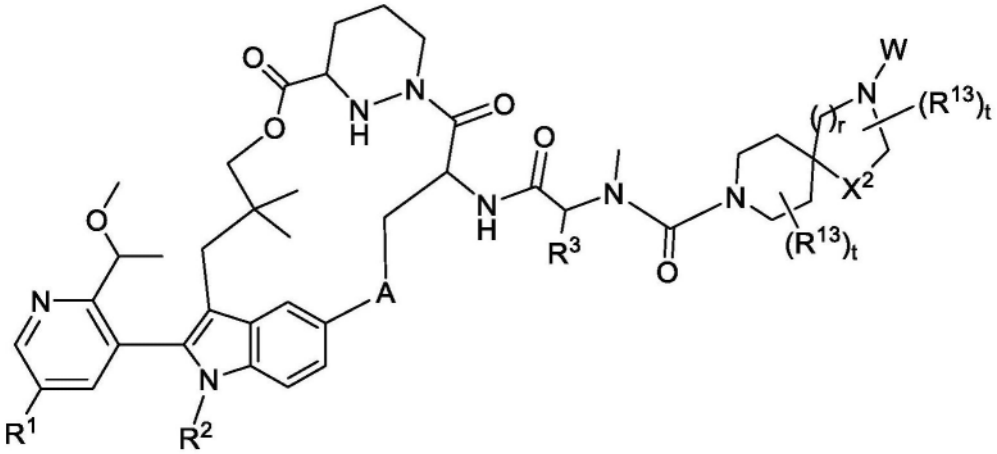
式 II-5,

其中Cy^1是任选地被取代的螺环8至11元亚杂环烷基或任选地被取代的双环7至9元亚杂环烷基;并且

其中W包含乙烯基酮或乙烯基砜。

12.如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Cy^1是任选地被取代的螺环10至11元亚杂环烷基。

13.如权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5a的结构:



式 II-5a,

其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

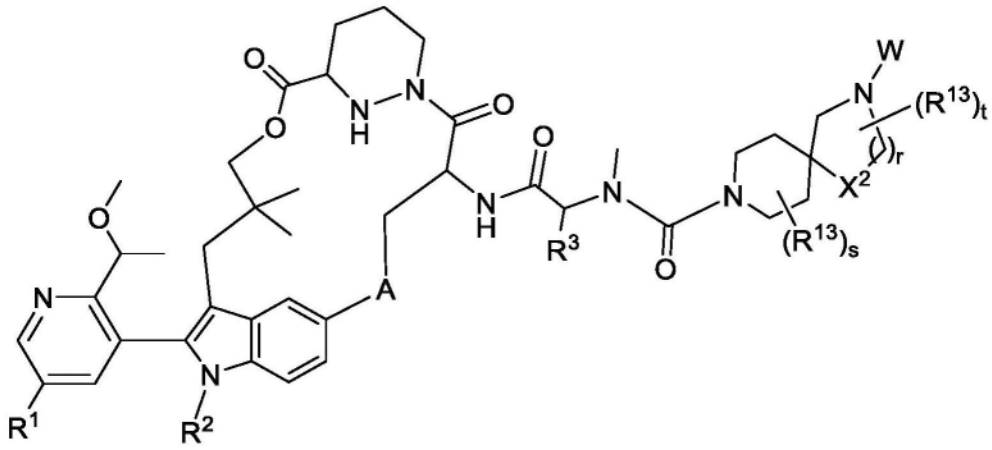
r是1或2;

每个t独立地是0、1或2;

R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

每个R^{13}独立地是-CH_3。

14.如权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5b的结构:



式 II-5b,

其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

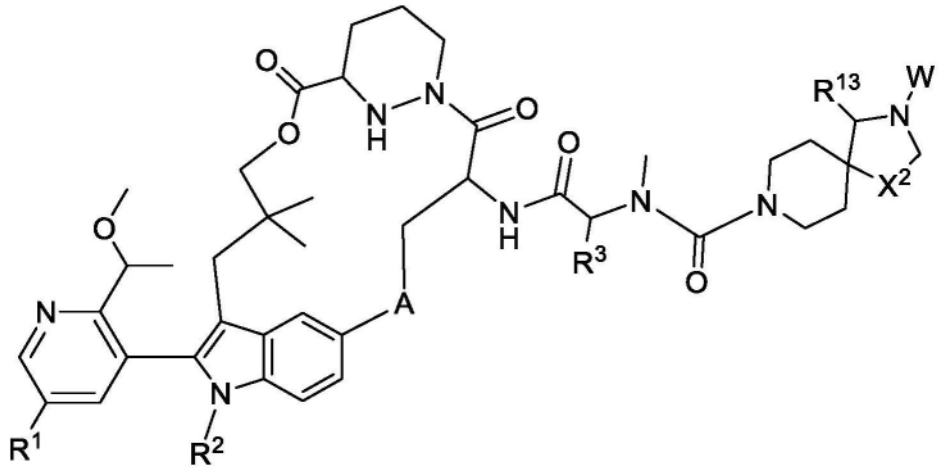
r是1或2;

s和t各自独立地是0、1或2;

R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

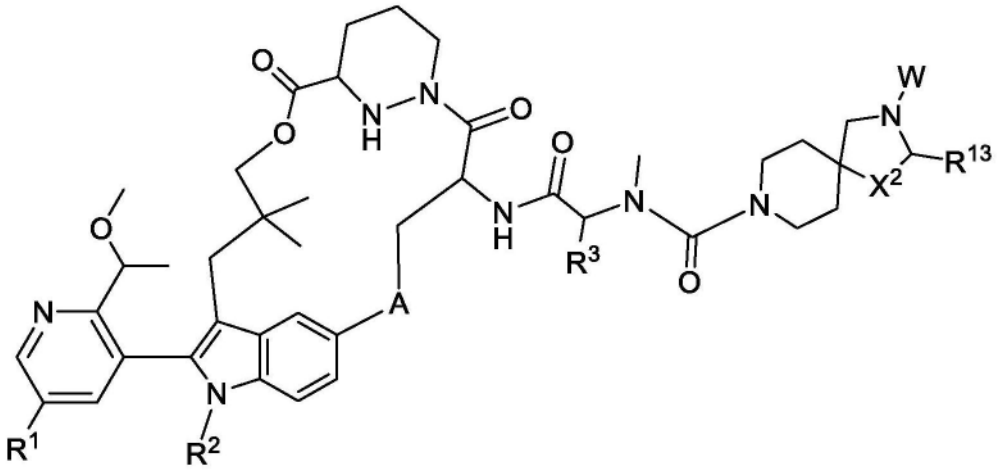
每个R^{13}独立地是-CH_3、F,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_3-C_6环烷基,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3元至6元杂环烷基。

15.如权利要求13或14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5c的结构:



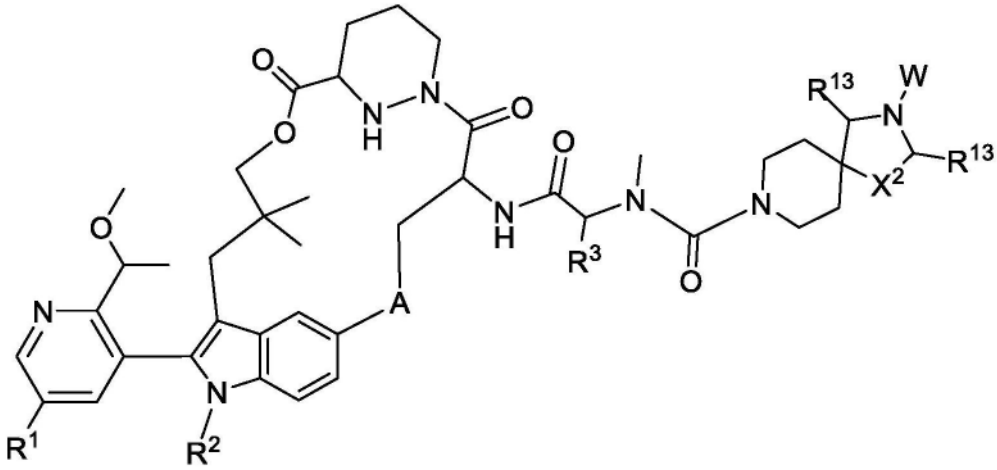
式 II-5c。

16.如权利要求13或14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5d的结构:



式 II-5d。

17.如权利要求13或14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5e的结构:



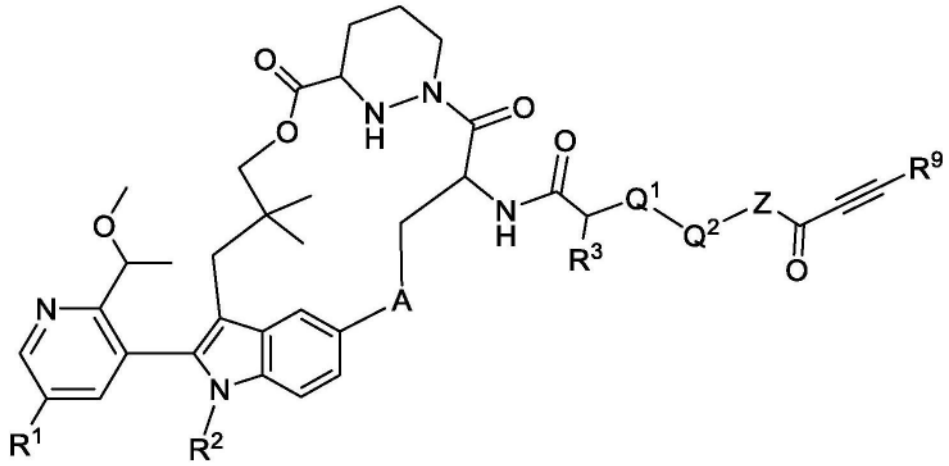
式 II-5e。

18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是交联基团,其包含乙烯基酮。

19.如权利要求1至17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是交联基团,其包含乙烯基砜。

20.如权利要求1至17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是交联基团,其包含炔酮。

21.如权利要求20所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-6的结构:



式 II-6,

其中Q^1是CH_2、NR^N或O;

Q^2是CO、NR^N或O;并且

Z是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;或

其中Q^1-Q^2-Z是任选地被取代的9至10元螺环亚杂环烷基。

22.一种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选自表1。

23.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

24.一种缀合物或其盐,所述缀合物或其盐包含式V的结构:

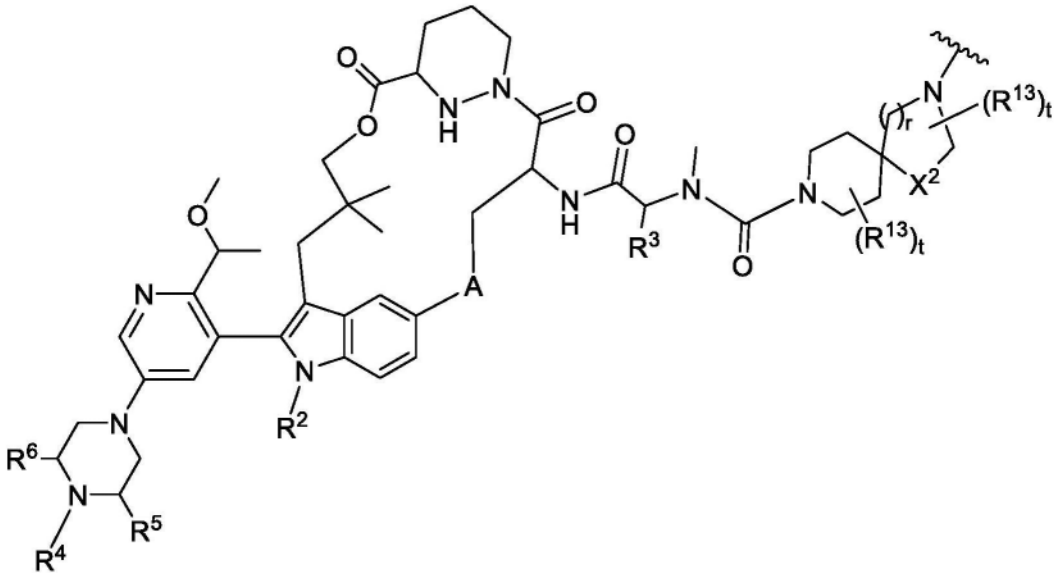
M-L-P

式V,

其中L是接头;

P是单价有机部分;并且

M具有式VIa的结构:



式 VIa,

其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2;

r是1或2;

每个t独立地是0、1或2;

R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;

每个R^{13}独立地是-CH_3;并且

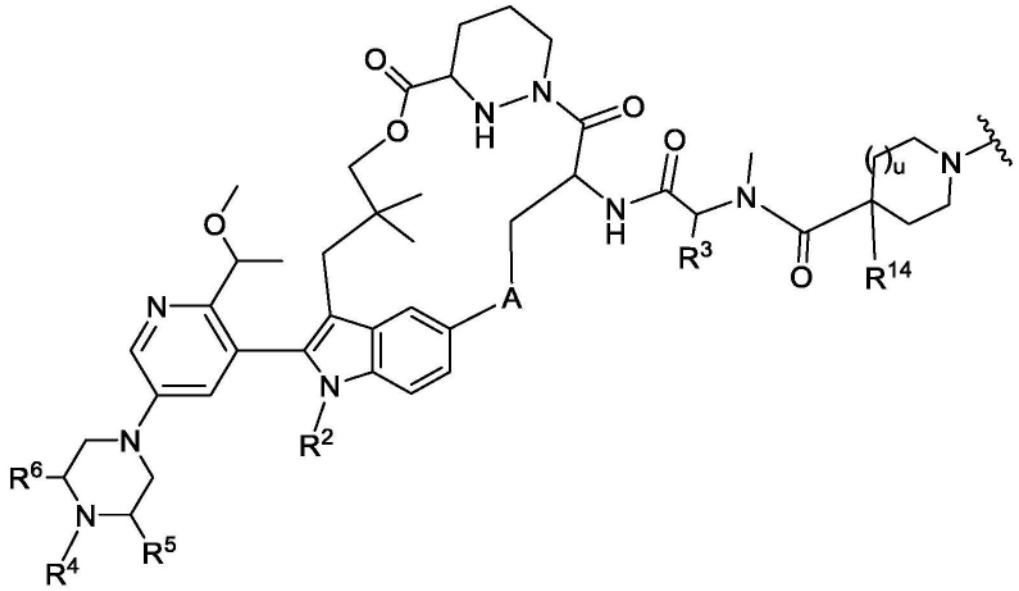
R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;

或

M具有式VIb的结构:



式 VIb,

其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

R^{14}是氟、氢或C_1-C_3烷基;

u是0或1;并且

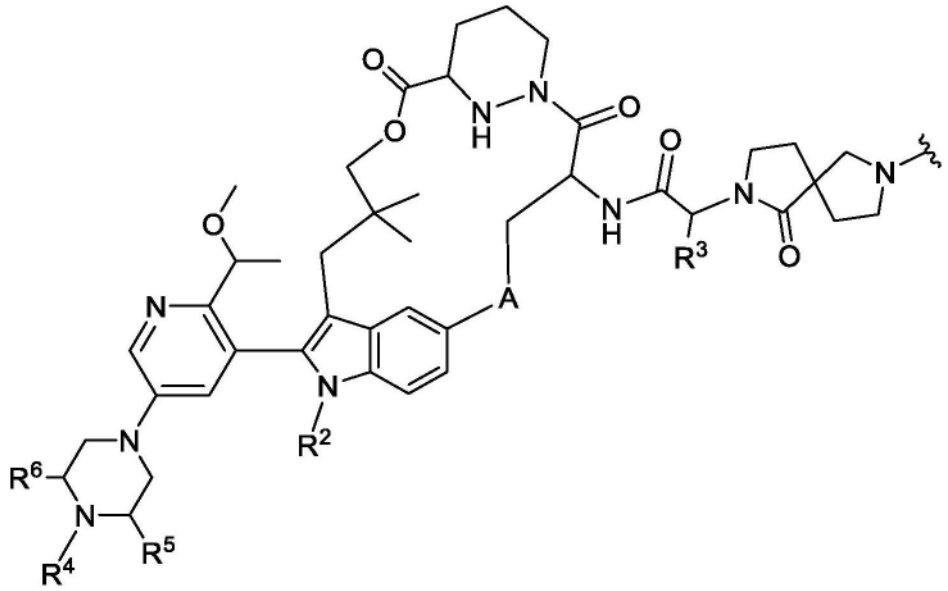
R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;

或

M具有式VIc的结构:



式 VIc,

其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

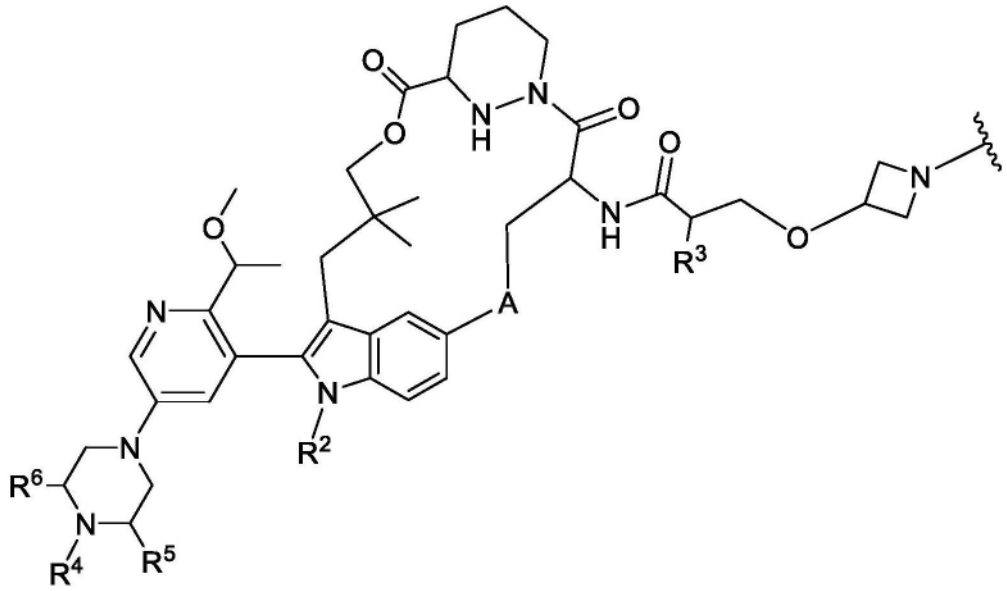
R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;

或

M具有式VId的结构:



式 VId,

其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

25.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求23所述的药物组合物。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌或子宫内膜癌。

27.如权利要求25或26所述的方法,其中所述癌症包含Ras突变。

28.一种治疗有需要的受试者的Ras蛋白相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求23所述的药物组合物。

29.一种抑制细胞中的Ras蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求23所述的药物组合物接触。

RAS抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月10日提交的美国申请第63/298,098号的优先权益,所有申请特此通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 绝大多数的小分子药物是通过结合靶蛋白上功能重要的口袋,从而调节所述蛋白质的活性来起作用。例如,被称为他汀类药物的降胆固醇药结合HMG-CoA还原酶的酶活性位点,从而阻止所述酶与其底物接合。许多此类药物/靶标相互作用对是已知的这一事实可能误导一些人相信可发现针对大多数(如果并非全部)蛋白质的小分子调节剂,这提供了合理量的时间、努力和资源。但情况远非如此。目前,据估计,所有人类蛋白质中仅约10%可被小分子靶向。Bojadzic和Buchwald,Curr Top Med Chem 18:674-699(2019)。其他90%目前被认为对上述小分子药物发现是难以治愈或难以处理的。此类靶标通常被称为“不可成药的(undruggable)”。这些不可成药的靶标包括一个巨大且很大程度上未开发的医学上重要的人类蛋白质储库。因此,人们对发现能够调节此类不可成药的靶标的功能的新分子模态存在极大的兴趣。

[0004] 文献中已充分确定,Ras蛋白(K-Ras、H-Ras和N-Ras)在多种人类癌症中起到至关重要的作用并因此成为抗癌疗法的适当靶标。实际上,在美国,所有人类癌症中的约30%是由Ras蛋白突变引起的,所述癌症中有许多是致命的。通过激活突变、过表达或上游激活引起的Ras蛋白失调在人类肿瘤中很常见,并且在人类癌症中常常发现Ras中的激活突变。例如,在Ras蛋白中第12位密码子处的激活突变通过抑制GTP酶活化蛋白(GAP)依赖性和固有GTP水解速率,显著使Ras突变蛋白群体偏向“开启”(GTP结合)状态(Ras(ON)),导致致癌性MAPK信号传导来起作用。值得注意的是,Ras对GTP表现出皮摩尔浓度的亲和力,即使在这种核苷酸浓度低的存在情况下,Ras也能够被激活。在Ras的第13位密码子的突变(例如G13C)和第61位密码子的突变(例如Q61K)也引起一些癌症中的致癌活性。

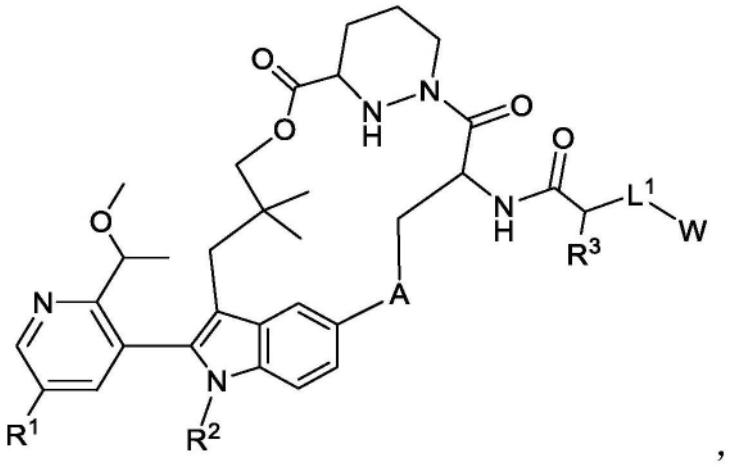
[0005] 尽管在过去数十年间针对Ras进行了广泛的药物发现工作,但在美国只有两种靶向K-Ras G12C突变体的药剂被批准(索托拉西布(sotorasib)和阿达格拉西布(adagrasib))。需要付出额外的努力来发现针对由各种Ras突变驱动的癌症的其他药物。

发明内容

[0006] 本文提供了Ras抑制剂。本文所描述的方法需要在合成配体与两种细胞内蛋白质之间形成高亲和力三组分复合物,所述两种细胞内蛋白在正常生理条件下不会相互作用:目标靶蛋白(例如Ras),和在细胞中广泛表达的胞质伴侣蛋白(呈递蛋白)(例如亲环蛋白A)。更具体来说,在一些实施方案中,本文所描述的Ras抑制剂通过驱动在Ras蛋白与广泛表达的胞质伴侣蛋白亲环蛋白A(CYPA)之间形成高亲和力三重复合物或缀合物而在Ras中诱导新结合口袋。不受理论束缚,本发明人认为,本发明化合物以及其形成的复合物或缀合物对Ras发挥抑制作用的一种方式是在空间上阻塞Ras与传播致癌信号所需的下游效应分子

如RAF和PI3K之间的相互作用位点。

[0007] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了一种结构式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0008] 

式I

[0009] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0010] L^1不存在或为接头;

[0011] W是交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜;

[0012] R^1是氢、任选地被取代的3至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基;

[0013] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[0014] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

[0015] 还提供了包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。还提供了包含表1的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0016] 还提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0017] 在一些实施方案中,提供一种治疗有需要的受试者的Ras蛋白相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0018] 进一步提供了一种抑制细胞中的Ras蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0019] 具体地涵盖,关于本发明的一个实施方案所论述的任何限制可适用于本发明的任何其他实施方案。此外,本发明的任何化合物或组合物均可用于本发明的任何方法中,并且本发明的任何方法均可用于生产或利用本发明的任何化合物或组合物。

[0020] 定义和化学术语

[0021] 在本申请中,除非从上下文另有明确说明,否则(i)术语“一”意指“一或多”;(ii)术语“或”用于指“和/或”,除非明确指示所述术语是指替代选择是唯一的或所述替代选择是相互排斥的,不过,本公开支持的定义是指唯一替代选择和“和/或”;(iii)术语“包含”和“包括”应理解为涵盖列出的组分或步骤,无论仅呈现所述组分或步骤自身抑或呈现其与一

种或多种额外组分或步骤的组合;以及(iv)在提供范围时,端点包括在内。

[0022] 如本文所用,术语“约”用于指示一个值包括用于测定所述值的装置或方法的误差的标准偏差。在某些实施方案中,术语“约”是指值的沿任一方向(大于或小于)在所述值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更低百分比内的范围,除非另外规定或从上下文另外显而易见(例如在所述数字将超过可能值的100%时)。

[0023] 如本文所用,在描述相邻原子的情形中,术语“相邻”是指经共价键直接连接的二价原子。

[0024] 如本文所用的“本发明的化合物”和类似术语,无论明确指示与否,均是指本文所描述的Ras抑制剂,包括式I和其子式的化合物,例如表1的化合物,以及其盐(例如药学上可接受的盐)、溶剂化物、水合物、立体异构体(包括阻转异构体)和互变异构体。

[0025] 术语“野生型”是指具有在自然界中在“正常”(与突变、患病、改变等相对)状态或情形中所见的结构或活性的实体。本领域技术人员应理解,野生型基因和多肽通常以多种不同形式(例如等位基因)存在。

[0026] 本领域技术人员应了解,本文所描述的某些化合物可以一种或多种不同异构形式(例如立体异构体、几何异构体、阻转异构体、互变异构体)或同位素形式(例如其中一个或多个原子被所述原子的不同的同位素取代,例如氢被氘取代)存在。除非另外指示或从上下文清楚可见,所描绘的结构可理解为表示个别或组合的任何此类异构或同位素形式。

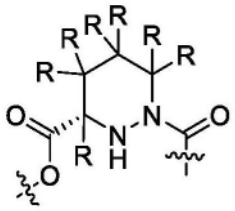
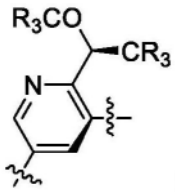
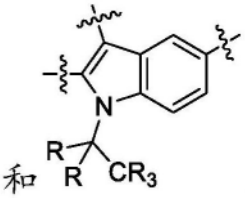
[0027] 本文所描述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立构中心)。除非另外指示,否则涵盖所有立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本公开的化合物可以光学活性形式或外消旋形式分离。本领域中已知由光学活性起始物质制备光学活性形式的方法,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成方法制备。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所描述的化合物中,并且所有此类稳定异构体均涵盖在本公开中。本公开的化合物的顺式和反式几何异构体已有描述并且可以异构体混合物形式或以分开的异构形式分离。

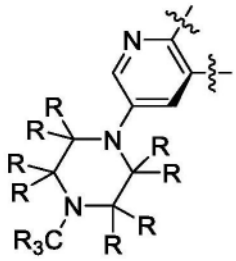
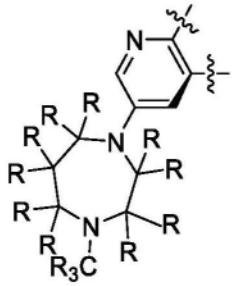
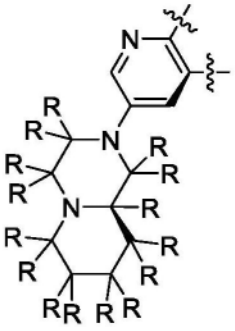
[0028] 在一些实施方案中,本文所描绘的一种或多种化合物可以不同互变异构形式存在。从上下文将清楚可见,除非明确地排除,否则提及此类化合物涵盖所有此类互变异构形式。在一些实施方案中,互变异构形式是由一个单键与相邻双键交换并且伴随质子的迁移得到。在某些实施方案中,互变异构形式可为质子转移互变异构体,所述互变异构体是具有与参考形式相同的经验式和总电荷的异构体质子化状态。具有质子转移互变异构形式的部分的实例有酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-亚氨酸对、烯胺-亚胺对和环状形式,在所述环状形式中,质子可占据杂环体系的两个或更多个位置,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚,以及1H-吡唑和2H-吡唑。在一些实施方案中,互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定为一种形式。在某些实施方案中,互变异构形式是由缩醛相互转化得到。

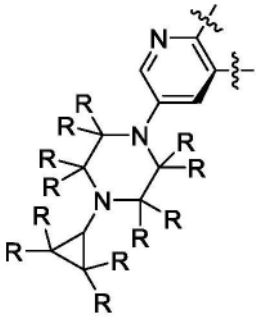
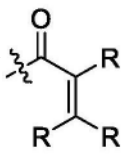
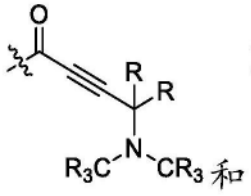
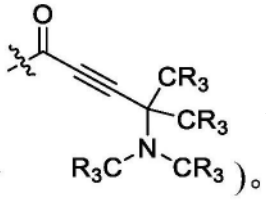
[0029] 除非另外规定,否则本文所描绘的结构也意在包括仅因一个或多个同位素富集的原子的存在而不同的化合物。可并入本发明的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。经同位素标记的化合物(例如标记^{3}H和^{14}C的化合物)可用于化合物或底物组

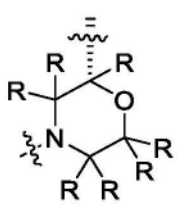
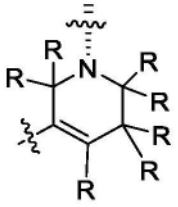
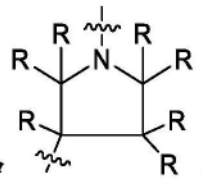
织分布测定中。氚化(即,^{3}H)和碳-14(即,^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而可用。此外,用较重同位素,例如氘(即,^{2}H)取代可由于代谢稳定性增强(例如体内半衰期增加或剂量需求减小)而提供某些治疗益处。在一些实施方案中,一个或多个氢原子被^{2}H或^{3}H代替,或者一个或多个碳原子被^{13}C或^{14}C富集的碳代替。正电子发射同位素,例如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以检查底物受体占有情况。经同位素标记的化合物的制备是本领域技术人员已知的。例如,经同位素标记的化合物通常可遵循与所公开的关于本文所描述的本发明化合物的程序类似的程序,通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂制备。

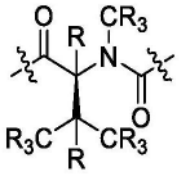
[0030] 本发明化合物中可含有一个或多个氘取代的部分(其中任何位置"R"可为氘(D))的非限制性实例包括

[0031]    和 额外实例包括例如以下的部分。

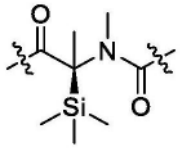
[0032]    和

 以及类似R^{1}型部分的氘化,其中R^{1}的定义见于本文中(例如,在式I、Ia、II-5、II-5a、II-6、II-6a、II-6b和II-6c的化合物中)。还涵盖本发明化合物中取代基W内的部分的氘化,其中W在本文中定义(参见例如通式I和II及其子式以及本文描述的W的具体实例,例如  和 )。此外,还涵盖本文所述式的化合物的任何A部分中的可用位置的氘化,例如

[0033]   和  。此外，氘化取代也可发生在本发明化合物的接头位置处，例如

[0034]  。

[0035] 在另一个实施方案中，还涵盖甲硅烷化取代，例如在如下接头中：

[0036]  。

[0037] 如本领域中已知，许多化学实体可呈现多种不同的固体形式，例如无定形或结晶形式（例如多晶型物、水合物、溶剂化物）。在一些实施方案中，本发明的化合物可以任何此类形式使用，包括任何固体形式。在一些实施方案中，本文所描述或描绘的化合物可以水合物形式或溶剂化物形式提供。

[0038] 在本说明书中各处，本公开的化合物的取代基是以群组或以范围公开。具体来说，预期本公开包括此类群组和范围各成员的每一个别子组合。例如，术语“C_1-C_6烷基”特定地旨在个别地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。此外，在一种化合物包括多个位置，并且在所述位置处，取代基是以群组或以范围公开时，除非另外指示，否则本公开旨在涵盖在每个位置处含有成员的每一个别子组合的个别化合物和化合物群组（例如种类和子类）。

[0039] 术语“任选地被取代的X”（例如“任选地被取代的烷基”）旨在等效于“X，其中X任选地被取代”（例如“烷基，其中所述烷基任选地被取代”）。并非旨在指特征“X”（例如烷基）本身是任选的。如本文所描述，某些目标化合物可含有一个或多个“任选地被取代”的部分。一般来说，术语“被取代”无论前面是否加有术语“任选地”，均意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基，例如本文所描述的取代基或基团中的任一者代替。除非另外指示，否则“任选地被取代”的基团可在所述基团的每个可取代位置处具有合适取代基，并且当在任何给定结构中的多于一个位置可被选自指定群组的多于一个取代基取代时，在每个位置处的取代基可相同或不同。例如，在术语“任选地被取代的C_1-C_6烷基-C_2-C_9杂芳基”中，所述烷基部分、所述杂芳基部分或两者可任选地被取代。本公开所设想的取代基的组合优选为形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文所用的术语“稳定”是指化合物当经历允许其产生、检测和在某些实施方案中，允许其回收、纯化和用于一个或多个本文所公开的目的的条件时基本上不改变。

[0040] “任选地被取代”的基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基可独立地是氘；卤素；$-(CH_2)_{0-4}R^o$；$-(CH_2)_{0-4}OR^o$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；$-(CH_2)_{0-}$

$_4SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}Ph$,其可被R^o取代;-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$,其可被$R^o$取代;-CH=CHPh,其可被$R^o$取代;-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基,其可被$R^o$取代;4-8元饱和或不饱和杂环烷基(例如吡啶基);3-8元饱和或不饱和环烷基(例如环丙基、环丁基或环戊基);-NO_2;-CN;-N_3;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$;-$N(R^o)C(S)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$;-$N(R^o)C(S)NR^o_2$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$;-$C(S)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)-$N(R^o)_2$;-$(CH_2)_{0-4}$-C(O)-N($R^o$)-S$(O)_2$-$R^v$;-$C(NCN)NR^o_2$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$;-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$;-$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$;-$SC(S)SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$;-$C(S)NR^o_2$;-$C(S)SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$;-$C(O)N(OR^v)R^o$;-$C(O)C(O)R^o$;-$C(O)CH_2C(O)R^o$;-$C(NOR^o)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$;-$S(O)_2NR^o_2$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$;-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$;-$N(R^o)S(O)_2R^o$;-$N(OR^o)R^o$;-$C(NOR^o)NR^o_2$;-$C(NH)NR^o_2$;-$P(O)_2R^o$;-$P(O)R^o_2$;-$P(O)(OR^o)_2$;-$OP(O)R^o_2$;-$OP(O)(OR^o)_2$;-$OP(O)(OR^o)R^o$;-$SiR^o_3$;-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-$N(R^o)_2$;或-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-$N(R^o)_2$,其中每个$R^o$可如下文所定义被取代并且独立地是氢、-$C_{1-6}$脂肪族基团、-$CH_2Ph$、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$、-$CH_2$-(5-6元杂芳基环),或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管有以上定义,但两个独立存在的R^o与其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下文所定义被取代。

[0041] R^o(或由两个独立存在的R^o与其插入原子一起形成的环)上的合适的单价取代基可独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^●$、-(卤基$R^●$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^●$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^●)_2$、-O(卤基$R^●$)、-CN、-N_3、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^●$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^●$、-$(CH_2)_{0-2}SR^●$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^●$、-$(CH_2)_{0-2}NR^●_2$、-NO_2、-$SiR^●_3$、-$OSiR^●_3$、-$C(O)SR^●$、-(C_{1-4}直链或支链亚烷基)$C(O)OR^●$或-$SSR^●$,其中每个$R^●$未被取代或在前面加有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自C_{1-4}脂肪族基团、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^o的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括=O和=S。

[0042] “任选地被取代”的基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR^*_2、=$NNHC(O)R^*$、=$NNHC(O)OR^*$、=$NNHS(O)_2R^*$、=NR^*、=NOR^*、-$O(C(R^*_2))_{2-3}O$-或-$S(C(R^*_2))_{2-3}S$-,其中R^*在每次独立出现时选自氢;C_{1-6}脂肪族基团,其可如下文所定义被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合至“任选地被取代”的基团的邻近可取代碳的合适的二价取代基包括:-$O(CR^*_2)_{2-3}O$-,其中R^*在每次独立出现时选自氢;C_{1-6}脂肪族基团,其可如下文所定义被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0043] R^*的脂肪族基团上的合适取代基包括卤素、-$R^●$、-(卤基$R^●$)、-OH、-$OR^●$、-O(卤基$R^●$)、-CN、-C(O)OH、-$C(O)OR^●$、-NH_2、-$NHR^●$、-$NR^●_2$或-NO_2,其中每个$R^●$未被取代或在前面加有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂肪族基团、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0044] “任选地被取代”的基团的可取代氮上的合适取代基包括-$R^†$、

$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$;其中每个$R^{\dagger}$独立地是氢;$C_{1-6}$脂肪族基团,其可如下文所定义被取代;未被取代的-OPh;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管有以上定义,但两个独立存在的$R^{\dagger}$与其插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0045] $R^{\dagger}$的脂肪族基团上的合适取代基独立地是卤素、$-R^{\bullet}$、-(卤基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(卤基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$,其中每个$R^{\bullet}$未被取代或在前面加有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂肪族基团、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。$R^{\dagger}$的饱和碳原子上的合适二价取代基包括=O和=S。

[0046] 如本文所用的术语“乙酰基”是指基团$-C(O)CH_3$。

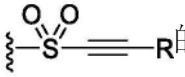
[0047] 如本文所用的术语“烷氧基”是指$-O-C_1-C_{20}$烷基,其中所述烷氧基经由氧原子连接至化合物的其余部分。

[0048] 如本文所用的术语“烷基”是指含有1至20个(例如1至10个或1至6个)碳的饱和、直链或支链单价烃基。在一些实施方案中,烷基是无支链的(即,是直链的);在一些实施方案中,烷基是支链的。烷基是例如但不限于甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基,以及新戊基。

[0049] 如本文所用的术语“亚烷基”表示由直链或支链饱和烃通过去除两个氢原子得到的饱和二价烃基,并且其实例有亚甲基、亚乙基、亚异丙基等。术语“C_x-C_y亚烷基”表示具有在x与y个之间的碳的亚烷基。示例性x值是1、2、3、4、5和6,并且示例性y值是2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18或20(例如C_1-C_6、C_1-C_{10}、C_2-C_{20}、C_2-C_6、C_2-C_{10}或C_2-C_{20}亚烷基)。在一些实施方案中,亚烷基可进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0050] 除非另外具体说明,否则如本文所用的术语“烯基”表示含有一个或多个碳碳双键的具有2至20个碳(例如2至6个或2至10个碳)的单价直链或支链基团并且其实例是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。烯基包括顺式和反式异构体。除非另外具体说明,否则如本文所用的术语“亚烯基”表示含有一个或多个碳碳双键的具有2至20个碳(例如2至6个或2至10个碳)的二价直链或支链基团。

[0051] 如本文所用的术语“炔基”表示含有碳碳三键的具有2至20个碳(例如2至4个、2至6个或2至10个碳)的单价直链或支链基团并且其实例是乙炔基和1-丙炔基。

[0052] 如本文所用的术语“炔基砜”表示包含结构的基团,其中R是本文所描述的任何化学上可行的取代基。

[0053] 如本文所用的术语“氨基”表示$-N(R^{\dagger})_2$,例如$-NH_2$和$-N(CH_3)_2$。

[0054] 如本文所用的术语“氨基烷基”表示一个或多个碳原子被一个或多个氨基部分取代的烷基部分。

[0055] 如本文所描述的术语“氨基酸”是指具有侧链、氨基和酸基(例如$-CO_2H$或$-SO_3H$)的

分子,其中所述氨基酸通过所述侧链、氨基或酸基(例如侧链)连接至母分子基团。如本文所用的术语“氨基酸”在最广泛意义上是指可例如经由形成一个或多个肽键并入多肽链中的任何化合物或物质。在一些实施方案中,氨基酸具有通用结构H_2N-C(H)(R)-COOH。在一些实施方案中,氨基酸是天然存在的氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸是合成氨基酸;在一些实施方案中,氨基酸是D-氨基酸;在一些实施方案中,氨基酸是L-氨基酸。“标准氨基酸”是指天然存在的肽中常见的二十种标准L-氨基酸中的任一种。示例性氨基酸包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、任选地被取代的羟基正缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。

[0056] 如本文所用的术语“芳基”表示由碳原子形成的单价单环、双环或多环体系,其中连接至侧接基团的环是芳香族环。芳基的实例是苯基、萘基、菲基和蒽基。芳环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳环原子处连接至其侧接基团并且除非另外具体说明,否则任何环原子可任选地被取代。

[0057] 如本文所用的术语“C_0”表示键。例如,术语-N(C(O)-(C_0-C_5亚烷基-H)-的一部分包括-N(C(O)-(C_0亚烷基-H)-,其也表示为-N(C(O)-H)-。

[0058] 如本文所用的术语“碳环”和“碳环基”是指单价、任选地被取代的C_3-C_{12}单环、双环或三环结构,其可为桥接环、稠合环或螺环,其中所有环均由碳原子形成并且至少一个环是非芳香族环。碳环结构包括环烷基、环烯基和环炔基。碳环基的实例是环己基、环己烯基、环辛炔基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、劳基、茚基、二氢茚基、十氢萘基等。碳环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧接基团并且除非另外具体说明,否则任何环原子可任选地被取代。

[0059] 如本文所用的术语“羰基”表示C(O)基团,其也可表示为C=O。

[0060] 如本文所用的术语“羧基”意指-CO_2H、(C=O)(OH)、COOH或C(O)OH,或未质子化的对应物。

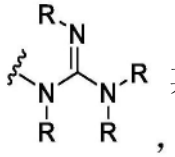
[0061] 如本文所用的术语“氰基”表示-CN基团。

[0062] 如本文所用的术语“环烷基”表示单价饱和环状烃基,除非另外具体说明,否则其可为具有三至八个环碳的桥接环、稠合环或螺环,并且其实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环庚基。

[0063] 如本文所用的术语“环烯基”表示单价、非芳香族饱和环状烃基,除非另外具体说明,否则其可为具有三至八个环碳并且含有一个或多个碳碳双键的桥接环、稠合环或螺环。

[0064] 如本文所用的术语“非对映异构体”意指彼此不互为镜像并且彼此不可重叠的立体异构体。

[0065] 如本文所用的术语“对映异构体”意指具有至少80%(即,至少90%的一种对映异构体和至多10%的另一种对映异构体)、优选至少90%并且更优选至少98%的光学纯度或对映异构过量(如通过本领域中的标准方法测定)的本发明化合物的每一个别光学活性形式。

[0066] 术语“胍基”是指具有以下结构的基团：，其中每个R独立地是本文所描述的任何化学上可行的取代基。

[0067] 如本文所用的术语“胍基烷基烷基”表示一个或多个碳原子被一个或多个胍基部分取代的烷基部分。

[0068] 如本文所用的术语“卤基乙酰基”是指其中至少一个氢被卤素代替的乙酰基。

[0069] 如本文所用的术语“卤烷基”表示一个或多个碳原子被一个或多个相同或不同的卤素部分取代的烷基部分。

[0070] 如本文所用的术语“卤素”表示选自溴、氯、碘或氟的卤素。

[0071] 如本文所用的术语“杂烷基”是指其中至少一个碳原子被杂原子(例如O、N或S原子)代替的如本文所定义的“烷基”。杂原子可出现在基团的中间或末端。

[0072] 如本文所用的术语“杂芳基”表示含有至少一个完全芳香族环的单价、单环或多环结构:即,它们在所述单环或多环体系内含有4n+2个π电子并且在所述芳香族环中含有至少一个选自N、O或S的环杂原子。示例性的未被取代的杂芳基具有1至12个(例如1至11个、1至10个、1至9个、2至12个、2至11个、2至10个、或2至9个)碳。术语“杂芳基”包括任何上述杂芳族环与一个或多个芳环或碳环(例如苯基环或环己烷环)稠合的双环、三环和四环基团。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噻唑基、喹啉基、四氢喹啉基和4-氮杂吲哚基。杂芳基环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧接基团并且除非另外具体说明,否则任何环原子可任选地被取代。在一些实施方案中,杂芳基被1、2、3或4个取代基取代。

[0073] 如本文所用的术语“杂环烷基”表示其中至少一个环是非芳香族环并且其中所述非芳香族环含有一个、两个、三个或四个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的单价、单环、双环或多环体系,其可为桥接环、稠合环或螺环。5元环具有零至两个双键,并且6元环和7元环具有零至三个双键。示例性的未被取代的杂环烷基具有1至12个(例如1至11个、1至10个、1至9个、2至12个、2至11个、2至10个、或2至9个)碳。术语“杂环烷基”也表示具有桥接多环结构的杂环化合物,其中一个或多个碳或杂原子桥接单环的非相邻成员,例如奎宁环基。术语“杂环烷基”包括其中任何上述杂环与一个或多个芳香族环、碳环、杂芳族环或杂环,例如芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环、吡啶环或吡咯烷环稠合的双环、三环和四环基团。杂环烷基的实例是吡咯烷基、哌啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、十氢喹啉基、二氢吡咯并吡啶和十氢萘啶基。杂环烷基环可在产生稳定结构的任何环原子处连接至其侧接基团并且除非另外具体说明,否则任何环原子可任选地被取代。

[0074] 如本文所用的术语“羟基”表示-OH基团。

[0075] 如本文所用的术语“羟基烷基”表示一个或多个碳原子被一个或多个-OH部分取代的烷基部分。

[0076] 如本文所用的术语“异构体”意指本发明的任何化合物的任何互变异构体、立体异构体、阻转异构体、对映异构体或非对映异构体。应认识到,本发明的化合物可具有一个或多个手性中心或双键,并且因此,以立体异构体形式,例如以双键异构体(即,E/Z几何异构

体)或非对映异构体(例如对映异构体(即,(+)或(-))或顺/反异构体)形式存在。根据本发明,本文所描绘的化学结构并且因此本发明的化合物涵盖所有相应立体异构体,即,立体异构纯(例如几何异构纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)形式以及对映异构体和立体异构体混合物,例如外消旋物。本发明化合物的对映异构体和立体异构体混合物可典型地通过众所周知的方法,例如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物以手性盐络合物形式结晶或使化合物在手性溶剂中结晶来拆分成其组分对映异构体或立体异构体。对映异构体和立体异构体也可由立体异构纯或对映异构纯的中间体、试剂和催化剂,通过众所周知的不对称合成方法获得。

[0077] 如本文所用,术语“接头”是指将第一部分(例如,大环部分)连接至第二部分(例如,交联基团)的二价有机部分。在一些实施方案中,所述接头产生能够在以下实施例中提供和此处提供的Ras-RAF破坏测定方案中实现2uM或更低的IC50的化合物:

[0078] 这种生物化学测定的目的是测量测试化合物促进在载有核苷酸的Ras同功型与亲环蛋白A之间形成三元复合物的能力;所得三元复合物破坏与$BRAF^{RBD}$构建体的结合,抑制Ras经由RAF效应子进行的信号传导。

[0079] 在含有25mM HEPES pH 7.3、0.002% Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,将无标记亲环蛋白A、His6-K-Ras-GMPPNP(或其他Ras变体)和GST-$BRAF^{RBD}$分别以25μM、12.5nM和50nM的最终浓度组合于384孔测定板中。板孔中存在的化合物是从30μM最终浓度起始,经历10点3倍连续稀释的稀释液。在25℃下温育3小时后,然后将抗His Eu-W1024和抗GST别藻蓝蛋白的混合物添加至测定样品孔中分别达到10nM和50nM的最终浓度,并将反应再温育1.5小时。在微板读取器(Ex 320nm,Em665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进Ras:RAF复合物破坏的化合物被鉴定为引起TR-FRET比率相对于DMSO对照孔降低的化合物。

[0080] 此测定也可用于评估选择性。在一些实施方案中,与本领域已知者相比,本发明的化合物对于一种或多种特定的Ras突变体(例如,K-Ras G13C)优于其他Ras突变体(例如,K-Ras G12C)或野生型具有选择性。

[0081] 在一些实施方案中,接头包含20个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头包含15个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头包含10个或更少的线性原子。在一些实施方案中,接头的分子量低于500g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于400g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于300g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于200g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于100g/mol。在一些实施方案中,接头的分子量低于50g/mol。

[0082] 如本文所用,“单价有机部分”小于500kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于400kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于300kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于200kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于100kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于50kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于25kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于20kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于15kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于10kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于1kDa。在一些实施方案中,“单价有机部分”小于500g/mol。在一些实施方案中,“单价有机部分”在500g/mol与500kDa之间的范围内。

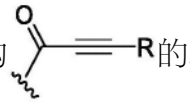
[0083] 如本文所用的术语“立体异构体”是指一种化合物(例如本文所描述的任何式的化合物)可能具有所有可能的不同异构以及构象形式,特别是基础分子结构的所有可能的立体化学和构象异构形式、所有非对映异构体、对映异构体或构象异构体,包括阻转异构体。本发明的一些化合物可以不同互变异构形式存在,所有所述互变异构形式均包括在本发明的范围内。

[0084] 如本文所用的术语“磺酰基”表示-$S(O)_2$-基团。

[0085] 如本文所用的术语“硫代羰基”是指-C(S)-基团。

[0086] 如本文所用的术语“乙烯基酮”是指包含直接连接至碳碳双键的羰基的基团。

[0087] 如本文所用的术语“乙烯基砜”是指包含直接连接至碳碳双键的磺酰基的基团。

[0088] 如本文所用的术语“炔酮”是指包含结构的基团,其中R是本文所描述的任何在化学上可行的取代基。

[0089] 本领域普通技术人员阅读本公开将理解,本文所描述的某些化合物可以多种形式中的任一种提供或利用,例如盐形式、经保护形式、前药形式、酯形式、异构形式(例如光学或结构异构体)、同位素形式等。在一些实施方案中,提及特定化合物可指所述化合物的特定形式。在一些实施方案中,提及特定化合物可指呈任何形式的所述化合物。在一些实施方案中,例如,一种化合物的单一立体异构体的制剂可视为所述化合物的不同形式而非所述化合物的外消旋混合物;一种化合物的特定盐可视为与所述化合物的另一种盐不同的形式;含有双键的一种构象异构体((Z)或(E))的制剂可视为与含有所述双键的另一种构象异构体((E)或(Z))的制剂不同的形式;一个或多个原子的同位素不同于参考制剂中存在的同位素的制剂可视为呈不同形式。

附图说明

[0090] 图1A展示了本发明化合物化合物A对$KRAS^{G13C}$的选择性共价修饰。

[0091] 图1B展示了本发明化合物化合物B对$KRAS^{G13C}$的选择性共价修饰。化合物X是来自WO 2021/091982的$KRAS^{G12C}$抑制剂A647。

[0092] 图2展示了使用化合物A(本发明化合物)对$KRAS^{G13C}$(NSCLC CDX $KRAS^{G13C/WT}$模型)的单剂量PK/PD体内抑制。

[0093] 图3展示了使用化合物A(本发明化合物)在NSCLC CDX $KRAS^{G13C/WT}$模型中的肿瘤消退。

[0094] 图4展示了使用化合物A(本发明化合物)在NSCLC PDX $KRAS^{G13C/WT}$模型中的肿瘤消退。

具体实施方式

[0095] 化合物

[0096] 本文提供了Ras抑制剂。本文所描述的方法需要在合成配体与两种细胞内蛋白质之间形成高亲和力三组分复合物,所述两种细胞内蛋白在正常生理条件下不会相互作用:目标靶蛋白(例如Ras),以及在细胞中广泛表达的胞质伴侣蛋白(呈递蛋白)(例如亲环蛋白A)。更具体来说,在一些实施方案中,本文所描述的Ras抑制剂通过驱动在Ras蛋白与广泛表

达的胞质伴侣蛋白亲环蛋白A(CYPA)之间形成高亲和力三重复合物,在Ras中诱导新结合口袋。不受理论束缚,本发明人认为,本发明化合物以及其形成的复合物或缀合物对Ras发挥抑制作用的一种方式是在空间上阻塞Ras与传播致癌信号所需的下游效应分子例如RAF之间的相互作用位点。

[0097] 不受理论束缚,本发明人假定,本发明化合物与Ras和伴侣蛋白(例如亲环蛋白A)的共价和非共价相互作用可促成对Ras活性的抑制。在一些实施方案中,本发明的化合物与Ras蛋白的侧链(例如在突变Ras蛋白12位或13位处的半胱氨酸的硫氢基侧链)形成共价加合物。也可与Ras的其他侧链形成共价加合物。另外或替代地,非共价相互作用可起作用:例如,范德华(van der Waals)相互作用、疏水相互作用、亲水相互作用和氢键相互作用和其组合可促成本发明化合物形成复合物并充当Ras抑制剂的能力。因此,本发明化合物可抑制多种Ras蛋白(例如K-Ras、N-Ras、H-Ras和其在12位、13位和61位突变的突变体,例如G12C、G12D、G12V、G12S、G13C、G13D和Q61L,以及本文所描述的其他突变体)。

[0098] 确定共价加合物形成的方法是本领域中已知的。一种确定共价加合物形成的方法是执行“交联”测定,例如在这些条件下执行的测定。

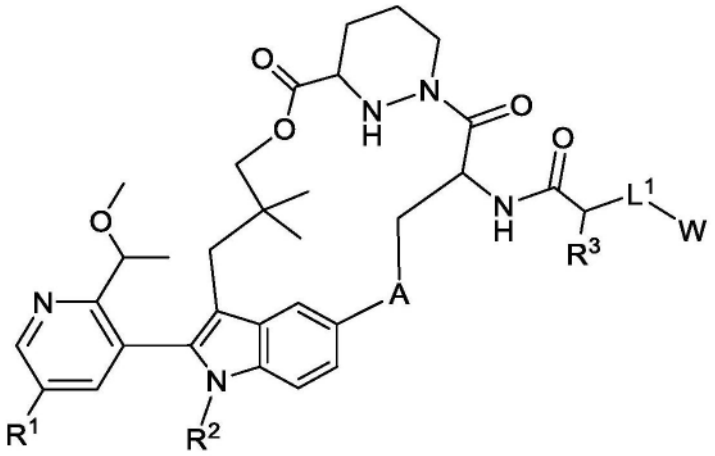
[0099] 注意:以下方案描述用于监测K-Ras G12C(GMP-PNP)与本发明化合物的交联的程序。这个方案也可取代其他Ras蛋白或核苷酸如G13C来实施。

[0100] 这种生物化学测定的目的是测量测试化合物共价标记载有核苷酸的K-Ras同功型的能力。在含有12.5mM HEPES pH 7.4、75mM NaCl、1mM $MgCl_2$、1mM BME、5μM亲环蛋白A和2μM测试化合物的测定缓冲液中,将5μM载有GMP-PNP的K-Ras(1-169)G12C的储备液稀释10倍以达到0.5μM最终浓度;其中最终样品体积是100μL。

[0101] 在25℃下将样品温育至多24小时的时间,之后通过添加10μL的5%甲酸淬灭。淬灭的样品在台式离心机中以15000rpm离心15分钟,之后将10μL等分试样注入至反相C4柱上并用流动相中递增的乙腈梯度洗脱至质谱仪中。原始数据的分析可使用Waters MassLynx MS软件进行,其中结合%是从经标记和未经标记K-Ras的解卷积蛋白质峰计算。

[0102] 因此,本文提供了一种具有式I的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0103]



式I,

[0104] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0105] L^1不存在或为接头；

[0106] W是交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

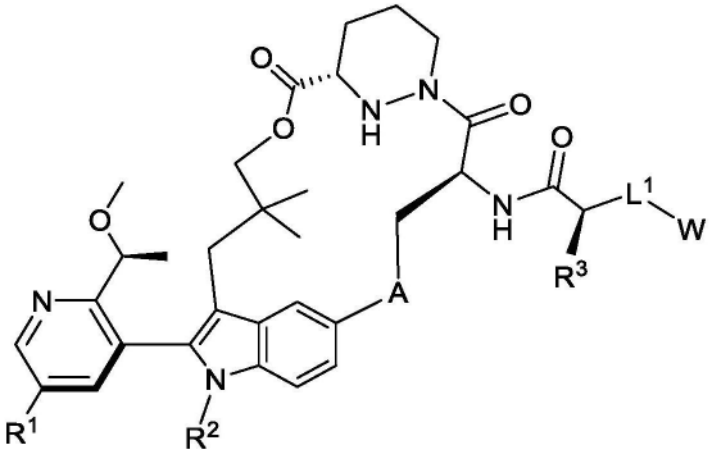
[0107] R^1是氢、任选地被取代的3至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基；

[0108] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[0109] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

[0110] 在一些实施方案中,W是交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜或炔酮。

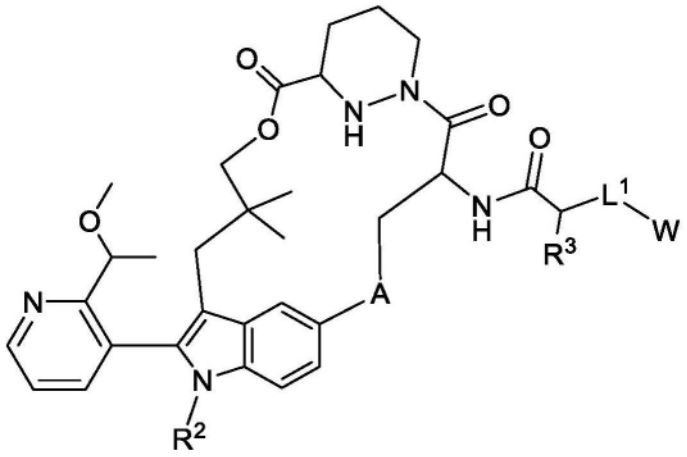
[0111] 在一些实施方案中,本文提供了一种具有式Ia的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

[0112] 

式 Ia。

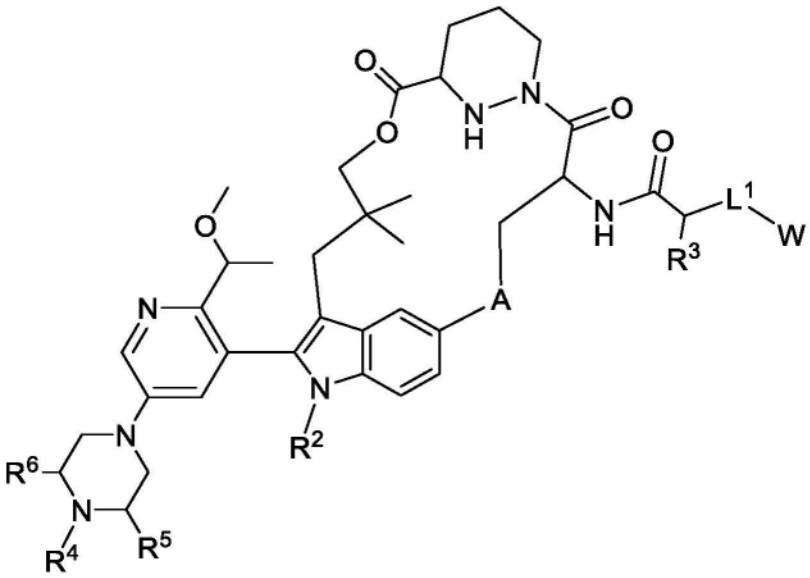
[0113] 在本发明的化合物的一些实施方案中,A是任选地被取代的噻唑-二基、任选地被取代的噁唑-二基、任选地被取代的吗啉-二基、任选地被取代的吡咯烷-二基、任选地被取代的吡啶-二基、任选地被取代的氮杂环丁烷-二基、任选地被取代的吡嗪-二基、任选地被取代的嘧啶-二基、任选地被取代的哌啶-二基、任选地被取代的噁二唑-二基、任选地被取代的噻二唑-二基、任选地被取代的三唑-二基、任选地被取代的硫代吗啉-二基或任选地被取代的亚苯基。

[0114] 在一些实施方案中,本公开提供了一种结构式II-1的化合物或其药学上可接受的盐：

[0115] 

式 II-1。

[0116] 在一些实施方案中,提供了具有式II-2的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0117] 

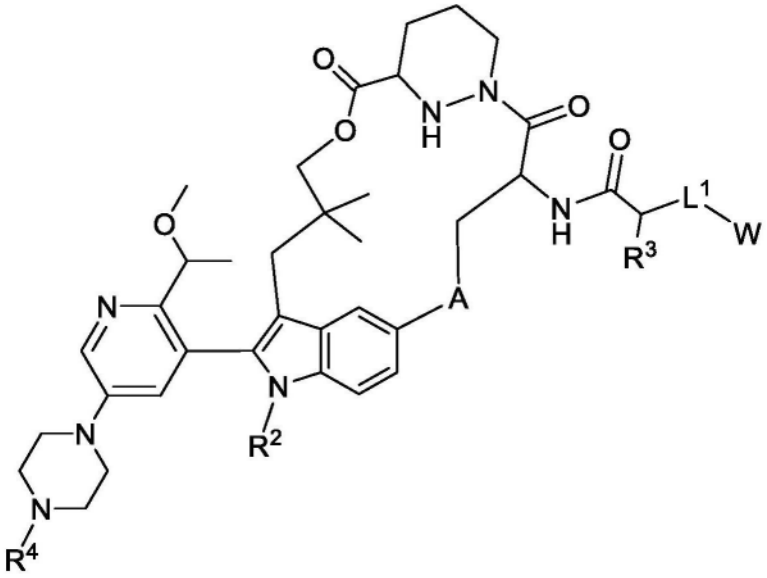
式 II-2,

[0118] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0119] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

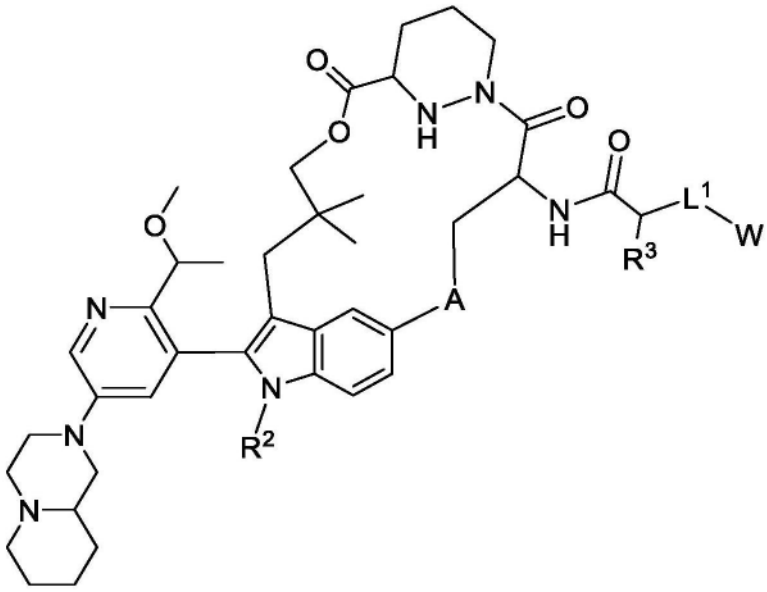
[0120] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0121] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-3的结构,或其药学上可接受的盐:

[0122] 

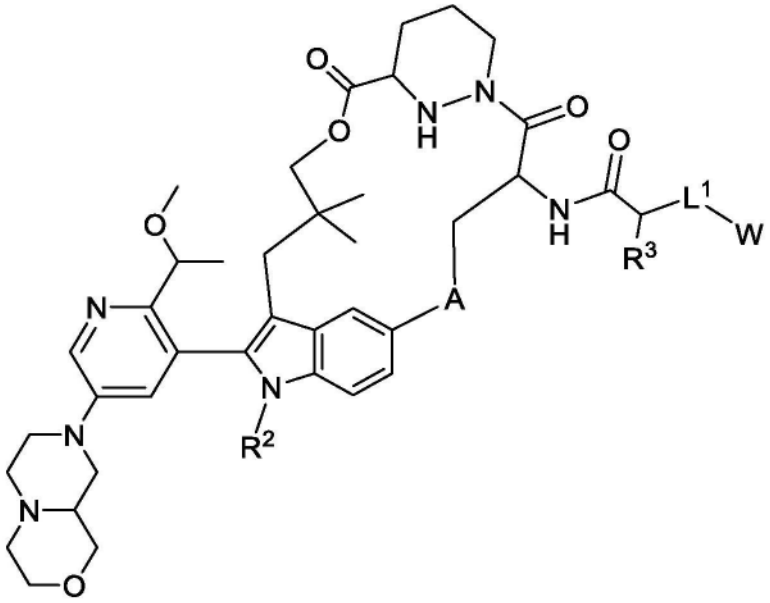
式 II-3。

[0123] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-4的结构,或其药学上可接受的盐:

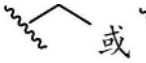
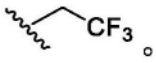
[0124] 

[0125] 式 II-4。

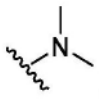
[0126] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-4b的结构,或其药学上可接受的盐:

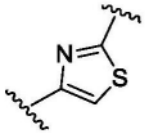
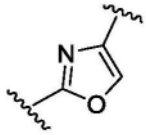
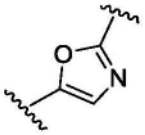
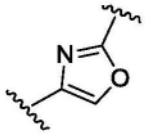
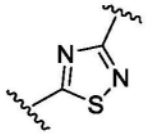
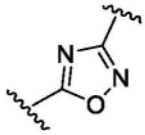
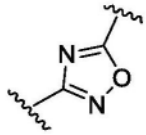
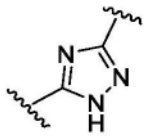
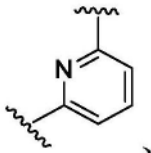
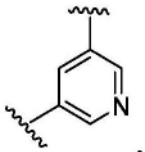
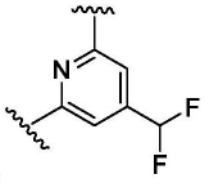
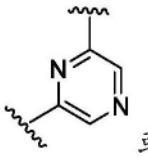
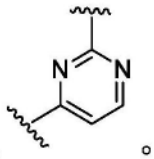
[0127] 

式 II-4b。

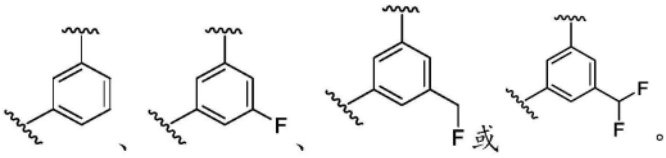
[0128] 在本发明的化合物的一些实施方案中,R^2是:  或  。

[0129] 在本发明的化合物的一些实施方案中,R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3是:  。

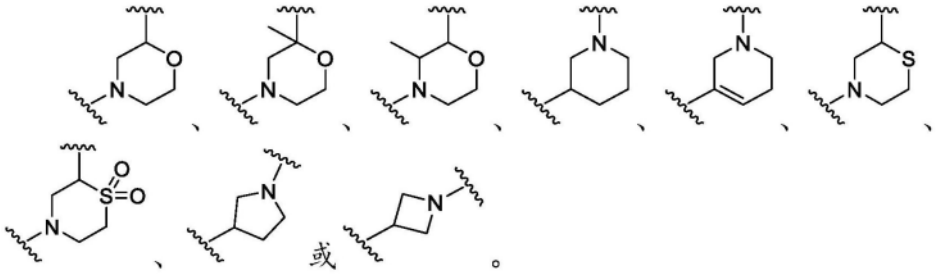
[0130] 在本发明的化合物的一些实施方案中,R^3是任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。在一些实施方案中,R^3是:  。

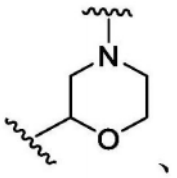
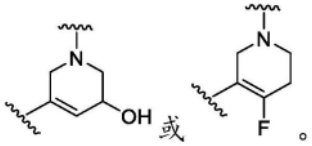
[0131] 在本发明的化合物的一些实施方案中,A是任选地被取代的5至10元亚杂芳基。在一些实施方案中,A是:  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ,  、  或  。

[0132] 在本发明的化合物的一些实施方案中,A是任选地被取代的亚苯基。在一些实施方

案中,A是:

[0133] 在本发明的化合物的一些实施方案中,A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。在一些实施方案中,A选自下列各物或其立体异构体:

[0134] 

[0135] 在一些实施方案中,A选自下列各物或其立体异构体:、。

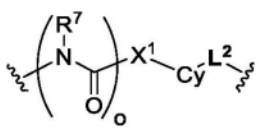
[0136] 在本发明的化合物的一些实施方案中,所述接头是式III的结构:

[0137] $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

[0138] 式 III,

[0139] 其中A^1是接头与$CH(R^3)$之间的键;A^2是W与接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;每个R^N独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3至14元杂环烷基、任选地被取代的6至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1;并且D^1是任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5至10元亚杂芳基、任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的6至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或连接$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$与$-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$的化学键。

[0140] 在本发明的化合物的一些实施方案中,所述接头是或包含环状部分。在一些实施方案中,所述接头具有式IIIa的结构:

[0141] 

式 IIIa,

[0142] 其中o是0或1；

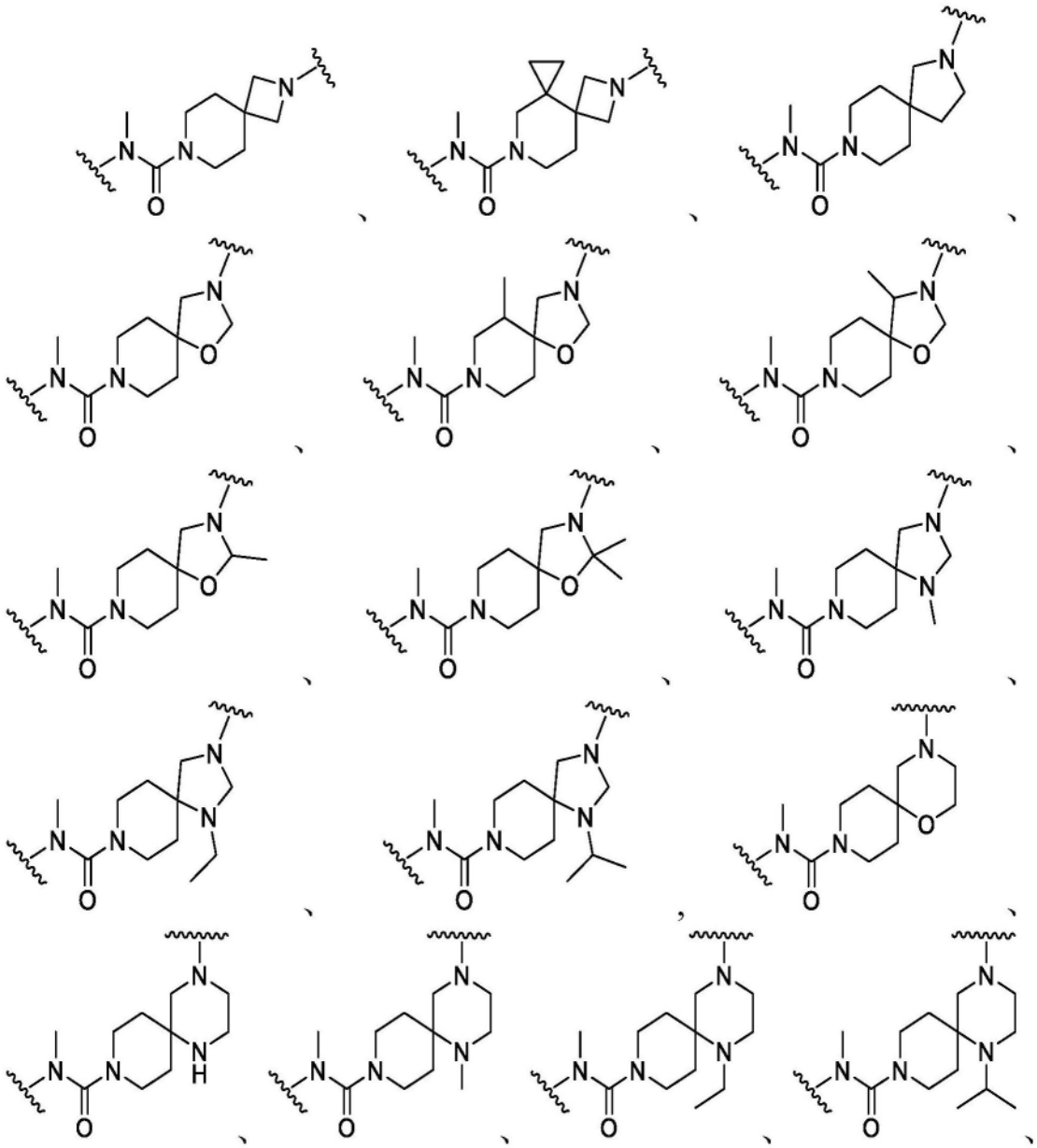
[0143] R^7是氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3至8元亚环烷基或任选地被取代的3至8元亚杂环烷基；

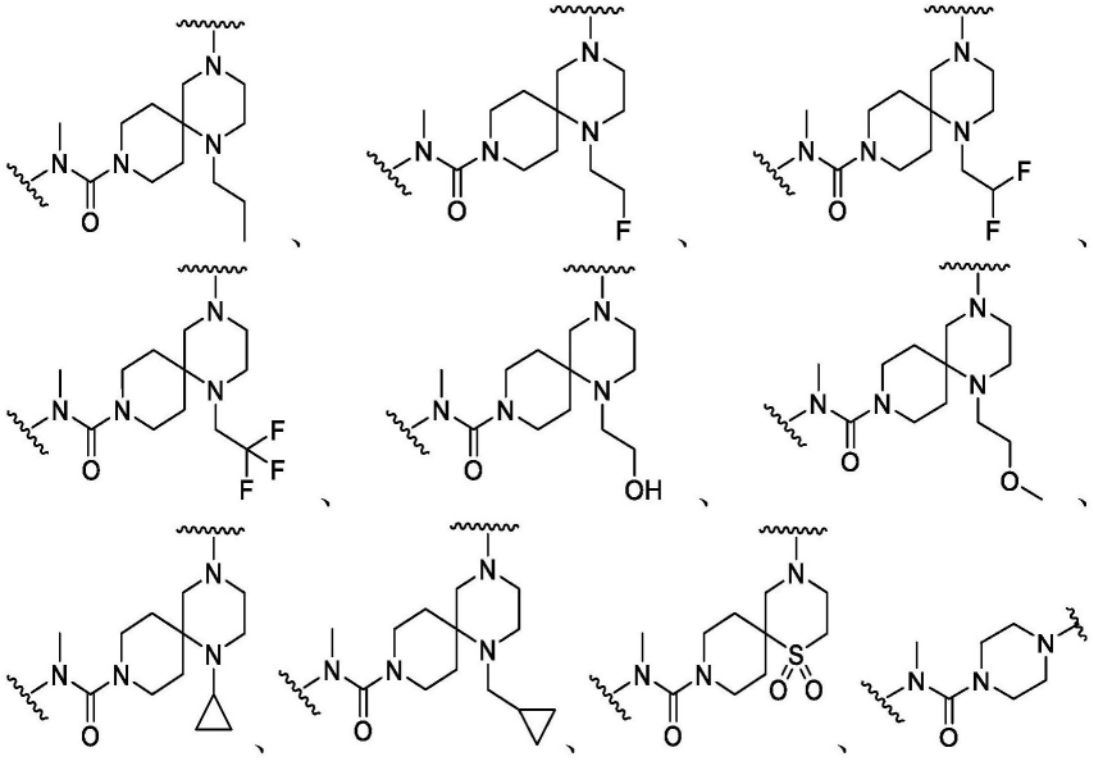
[0144] X^1不存在、是任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、O、NCH_3或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基；

[0145] Cy是任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的3至12元亚杂环烷基、任选地被取代的6-10元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基；并且

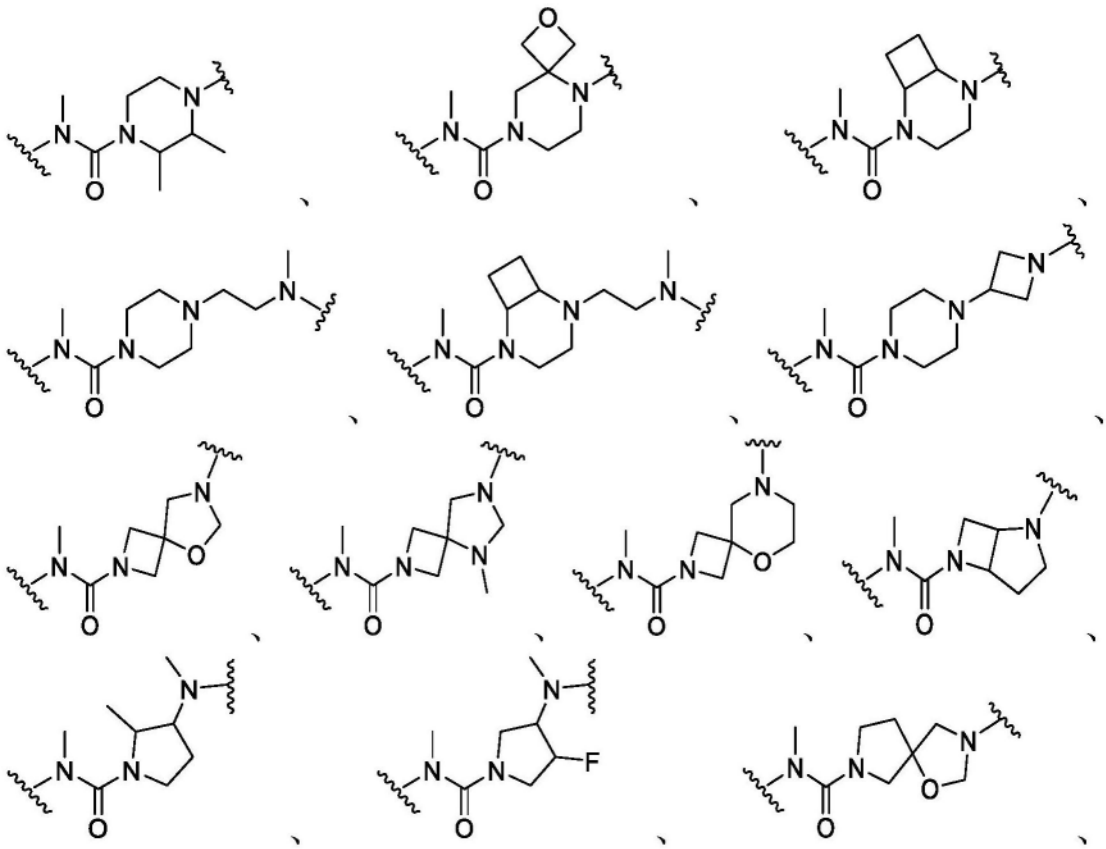
[0146] L^2不存在、是-SO_2-、-NH-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基或任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。

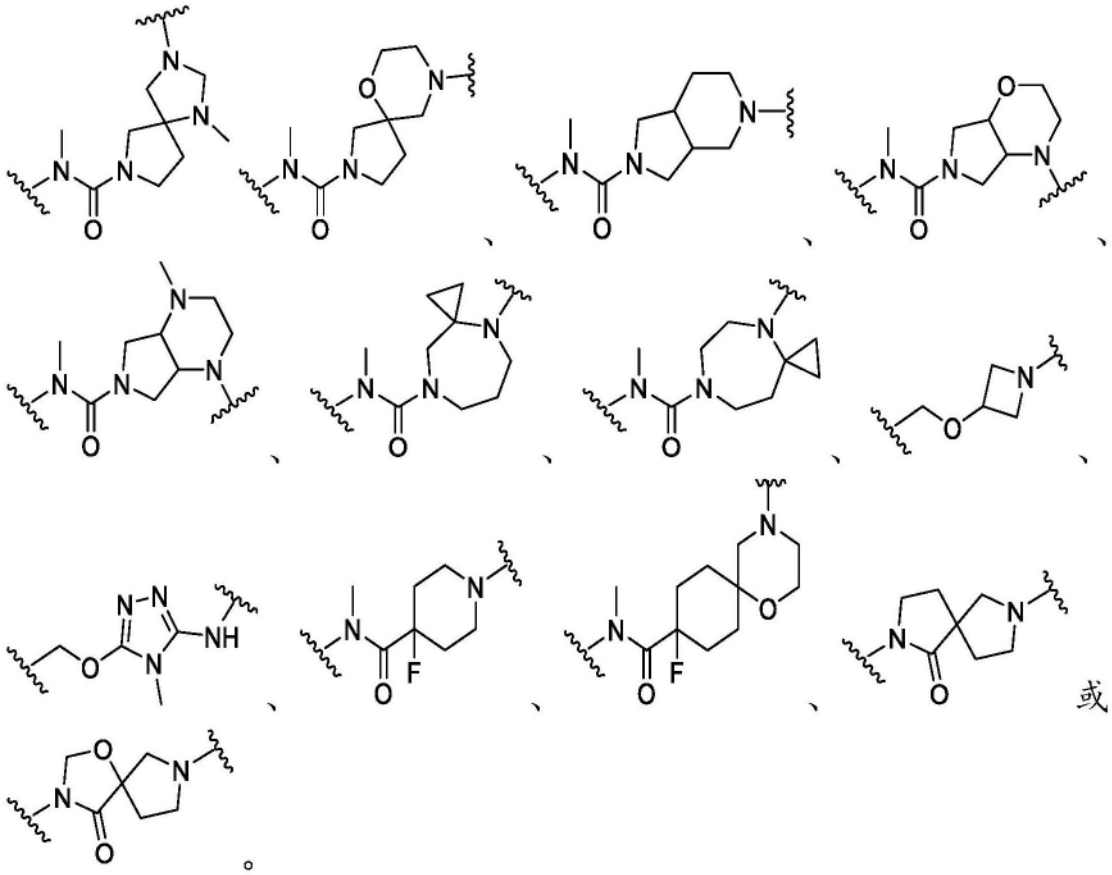
[0147] 在一些实施方案中，所述接头选自以下或其立体异构体：

[0148] 

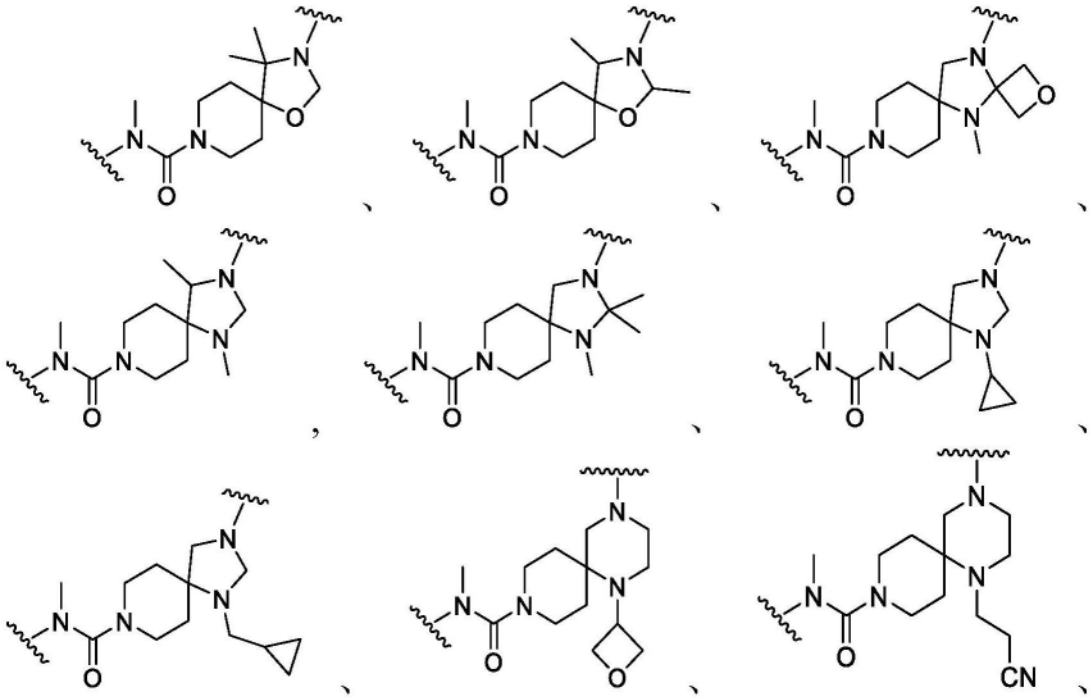


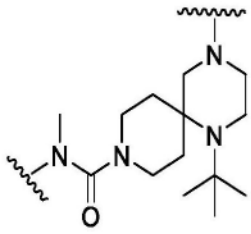
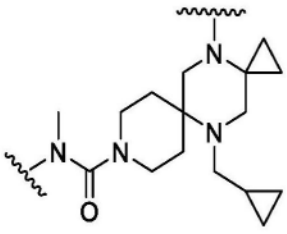
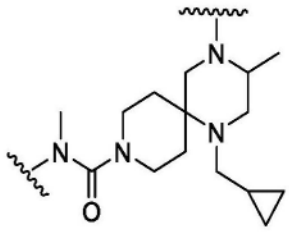
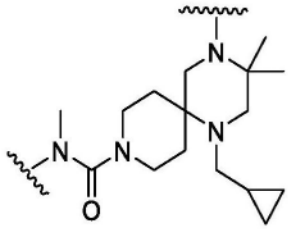
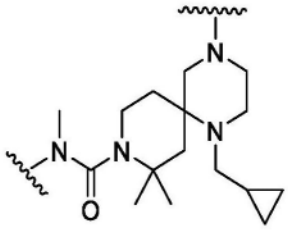
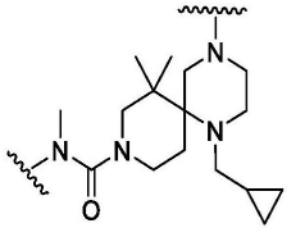
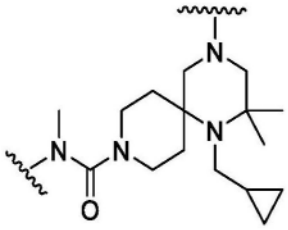
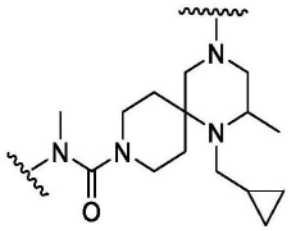
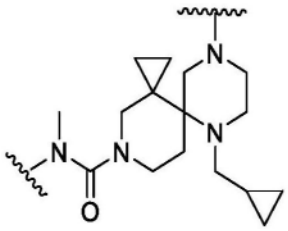
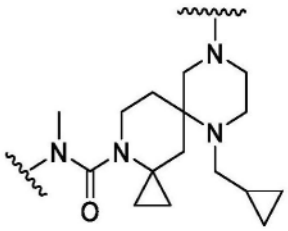
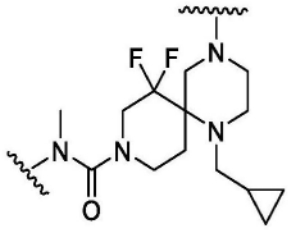
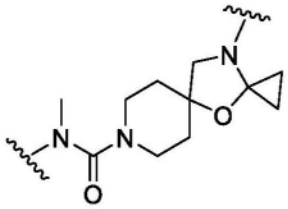
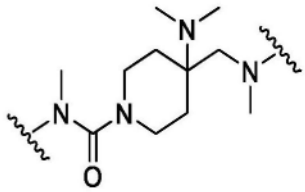
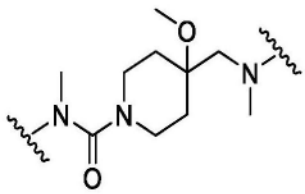
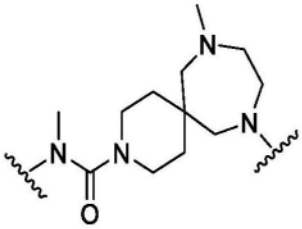
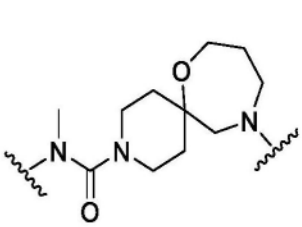
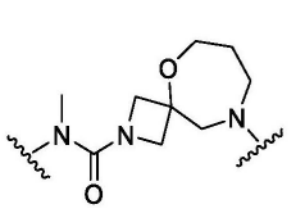
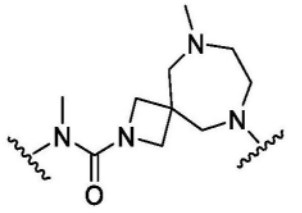
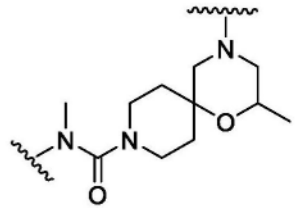
[0149]

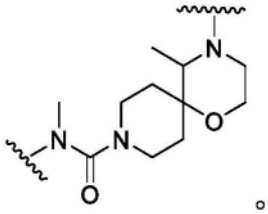


[0150] 

[0151] 在一些实施方案中,所述接头选自以下或其立体异构体:

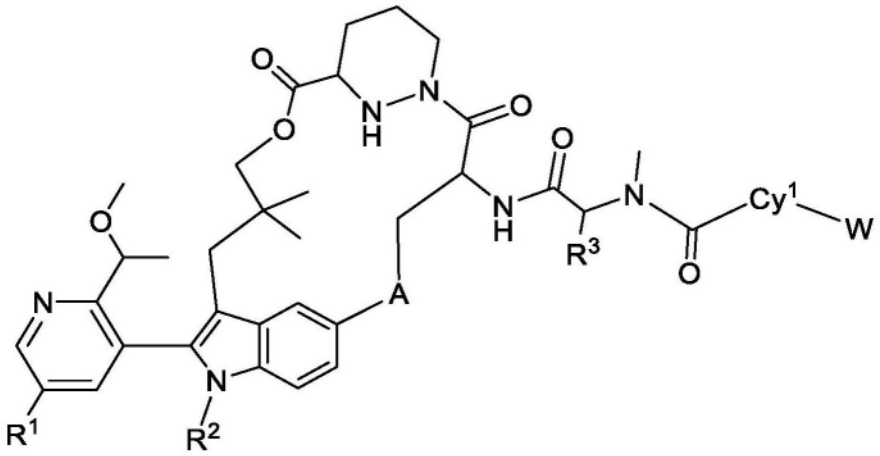
[0152] 

[0153] 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或



[0154] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5的结构,或其药学上可接受的盐:

[0155]



式 II-5,

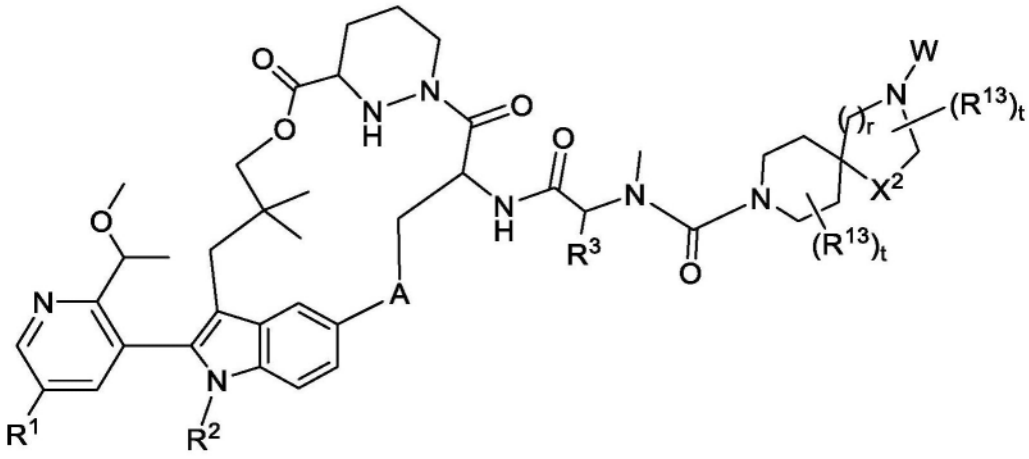
[0156] 其中Cy^1是任选地被取代的螺环8至11元亚杂环烷基或任选地被取代的双环7至9元亚杂环烷基;并且

[0157] 其中W包含乙烯基酮或乙烯基砜。

[0158] 在一些实施方案中,Cy^1是任选地被取代的螺环10至11元亚杂环烷基。

[0159] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5a的结构:

[0160]



式 II-5a,

[0161] 其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

[0162] r是1或2;

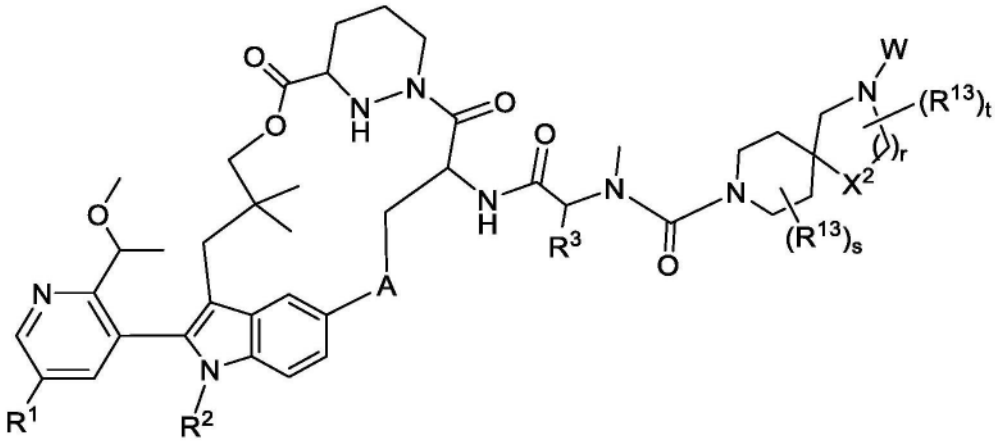
[0163] 每个t独立地是0、1或2;

[0164] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基

或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

[0165] 每个R^{13}独立地是-CH_3。

[0166] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5b的结构:

[0167] 

式 II-5b,

[0168] 其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

[0169] r是1或2;

[0170] s和t各自独立地是0、1或2;

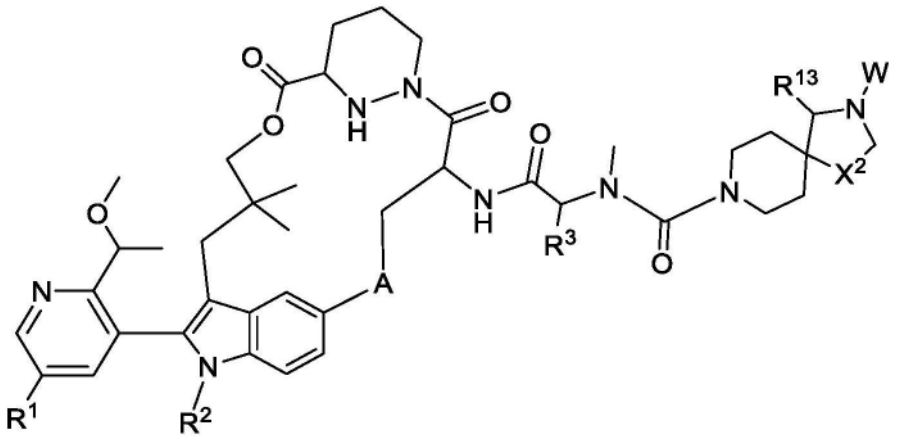
[0171] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

[0172] 每个R^{13}独立地是-CH_3、F,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_3-C_6环烷基,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3元至6元杂环烷基。

[0173] 在一些实施方案中,R^{13}是-CH_3。

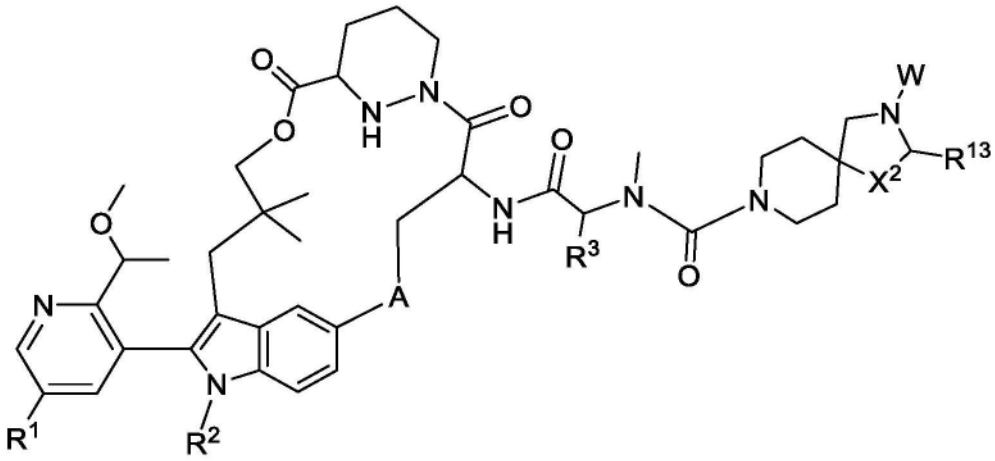
[0174] 在一些实施方案中,s和t的和为1。在一些实施方案中,s和t的和为2。在一些实施方案中,s为0并且t为1。在一些实施方案中,s和t的和为0。

[0175] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5c的结构:

[0176] 

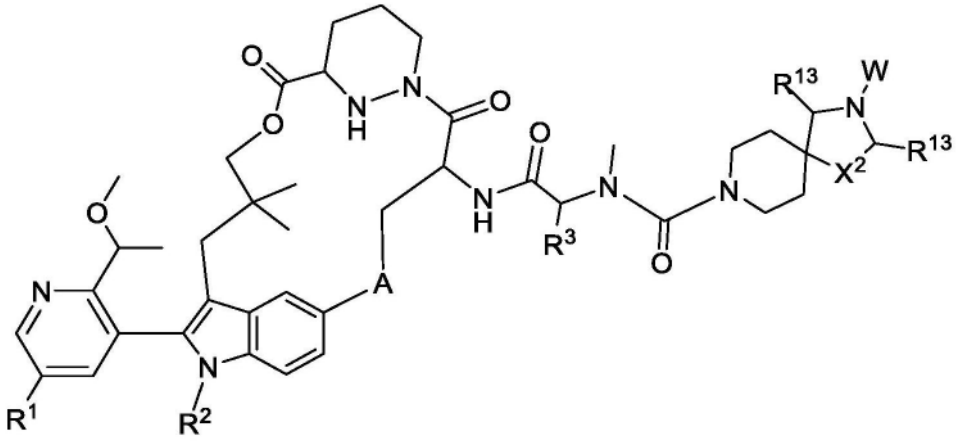
式 II-5c。

[0177] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5d的结构:

[0178] 

式 II-5d。

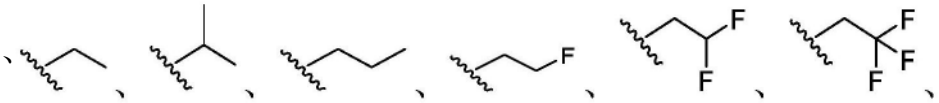
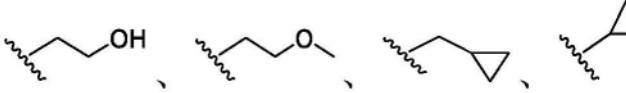
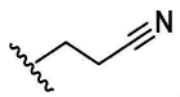
[0179] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-5e的结构:

[0180] 

式 II-5e。

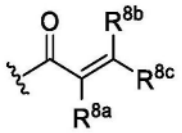
[0181] 在一些实施方案中,r是1。在一些实施方案中,r是2。在一些实施方案中,X^2是O。在一些实施方案中,X^2是S。在一些实施方案中,X^2是SO_2。

[0182] 在一些实施方案中,X^2是NR^{12}。在一些实施方案中,R^{12}选自以下或其立体异构体:

[0183] -CH_3、、或-H。在一些实施方案中,R^{12}选自以下或其立体异构体:或。

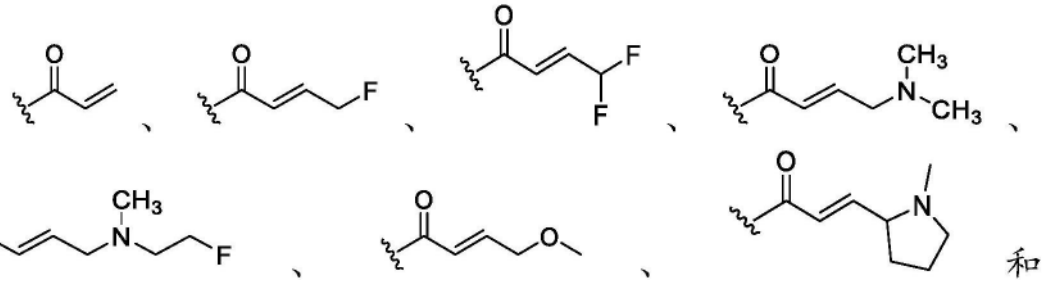
[0184] 在一些实施方案中,X^2是$C(R^{11})_2$。在一些实施方案中,每个R^{11}是氢。

[0185] 在本发明的化合物的一些实施方案中,W是交联基团,其包含乙烯基酮。在一些实施方案中,W具有式IVa的结构:

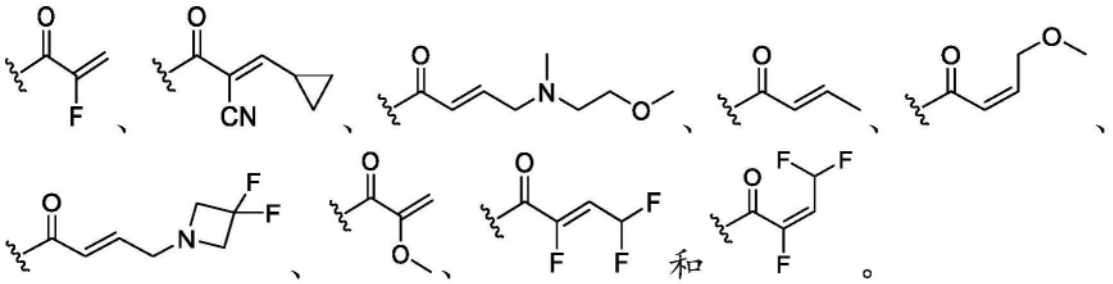
[0186] 

式IVa,

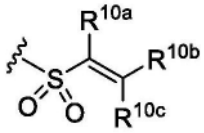
[0187] 其中R^{8a}、R^{8b}和R^{8c}独立地是氢,-CN,卤素,或任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基,-NH_2,-NH(C_1-C_3烷基),-N(C_1-C_3烷基)$_2$,或4至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

[0188] 

在一些实施方案中,W选自以下或其立体异构体:

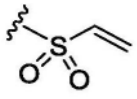
[0189] 

[0190] 在本发明的化合物的一些实施方案中,W是交联基团,其包含乙烯基砜。在一些实施方案中,W具有式IVc的结构:

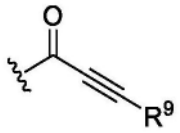
[0191] 

式IVc,

[0192] 其中R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}独立地是氢,-CN,或任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基,-NH_2,-NH(C_1-C_3烷基),-N(C_1-C_3烷基)$_2$,或4至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中,W是:

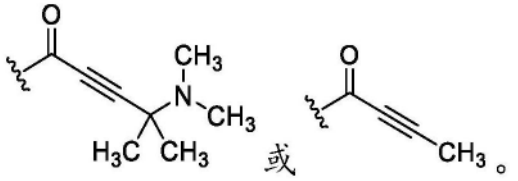
[0193] 

[0194] 在本发明的化合物的一些实施方案中,W是交联基团,其包含炔酮。在一些实施方案中,W具有式IVb的结构:

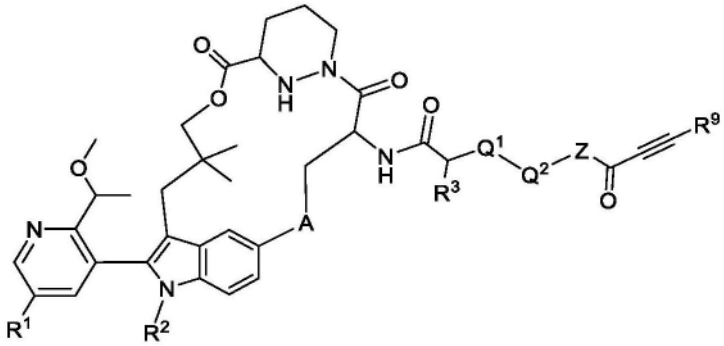
[0195] 

式 IVb，

[0196] 其中R^9是氢，任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基，-NH_2，-NH(C_1-C_3烷基)，-N(C_1-C_3烷基)$_2$，或4至7元饱和环烷基，或4至7元饱和杂环烷基。在一些实施方案中，W选自：

[0197] 

[0198] 在一些实施方案中，本发明的化合物具有式II-6的结构：

[0199] 

式 II-6，

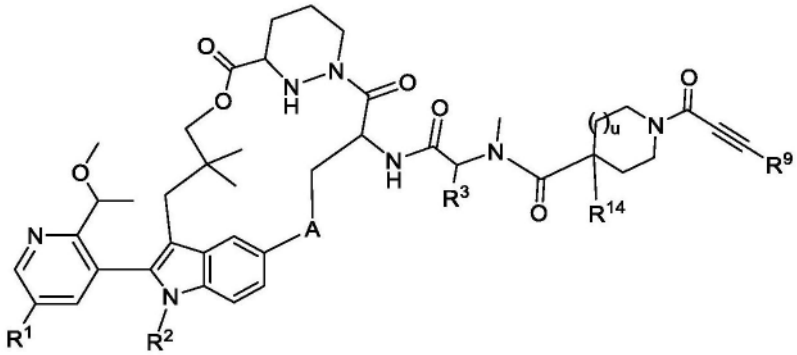
[0200] 其中Q^1是CH_2、NR^N或O；

[0201] Q^2是CO、NR^N或O；并且

[0202] Z是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基；或

[0203] 其中Q^1-Q^2-Z是任选地被取代的9至10元螺环亚杂环烷基。

[0204] 在一些实施方案中，本发明的化合物具有式II-6a的结构：

[0205] 

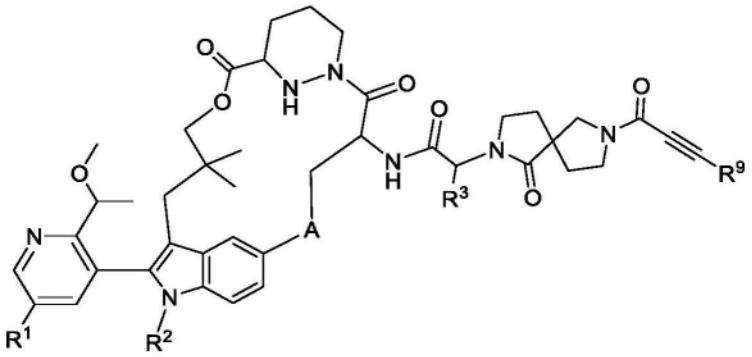
式 II-6a，

[0206] 其中R^{14}是氟、氢或C_1-C_3烷基；并且

[0207] u是0或1。

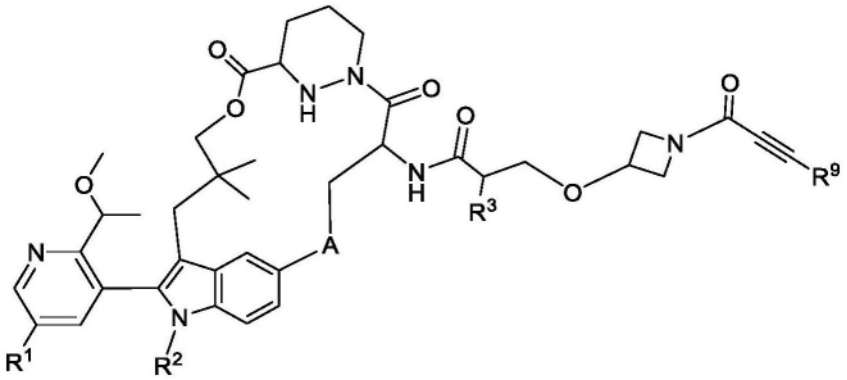
[0208] 在一些实施方案中,R^{14}是氟并且u是1。在一些实施方案中,R^{14}是氢并且u是0。

[0209] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-6b的结构:

[0210] 

式 II-6b。

[0211] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有式II-6c的结构:

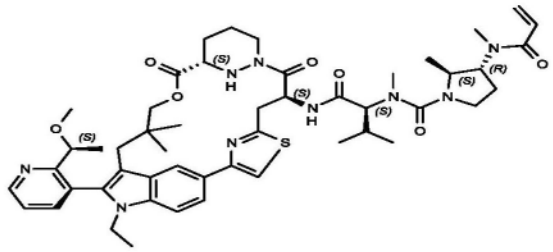
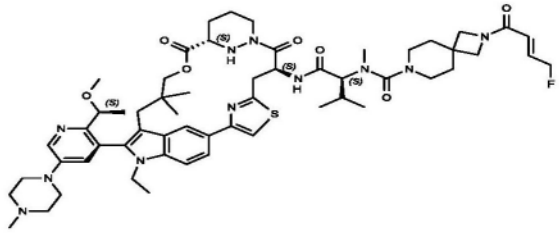
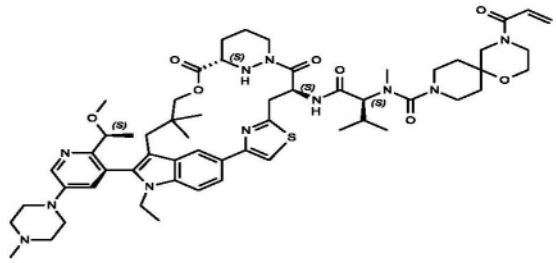
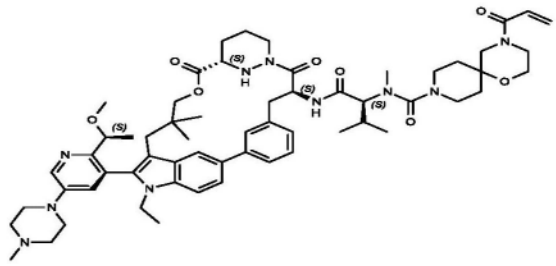
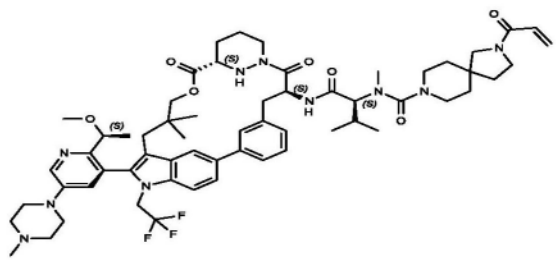
[0212] 

式 II-6c。

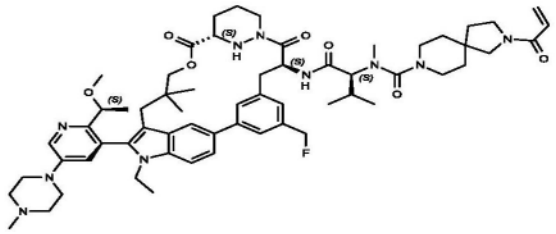
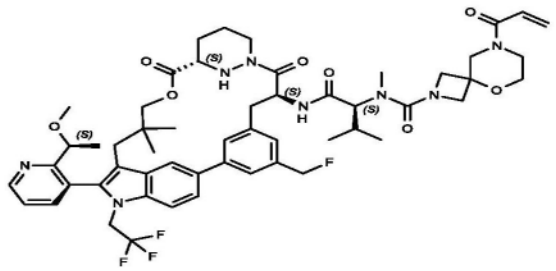
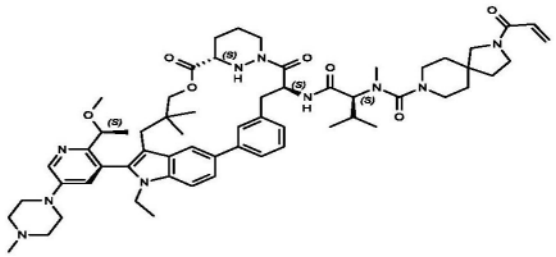
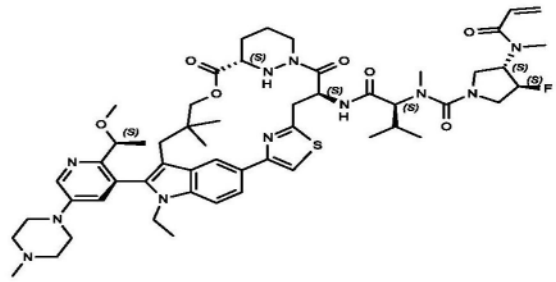
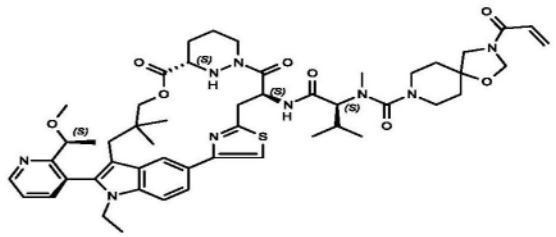
[0213] 在一些实施方案中,本发明的化合物选自表1或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物选自表1或其药学上可接受的盐或阻转异构体。在一些实施方案中,所述化合物是选自表1的A1至A209的化合物。在一些实施方案中,所述化合物是选自表1的A210至A368的化合物。

[0214] 表1:某些本发明化合物

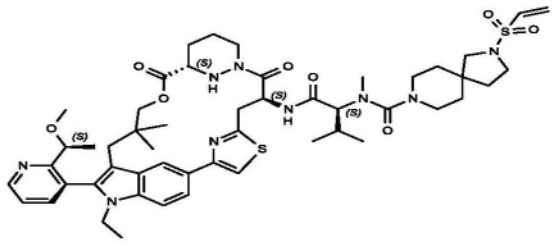
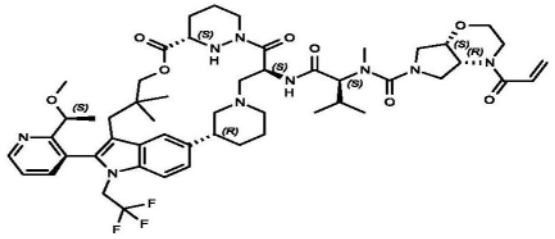
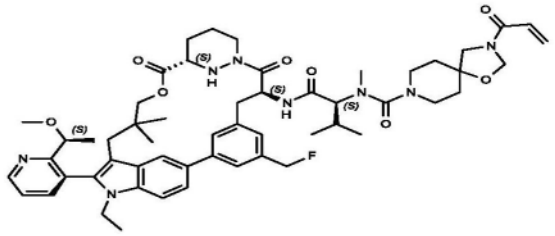
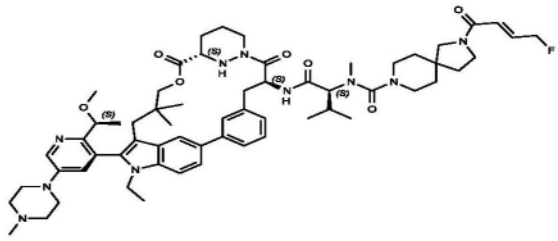
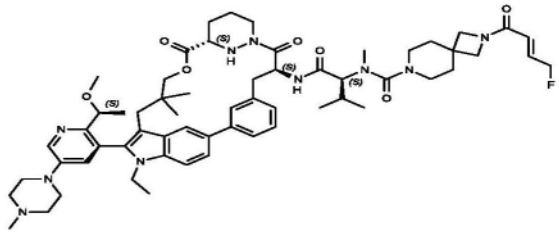
[0215]

实施例编号	结构
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

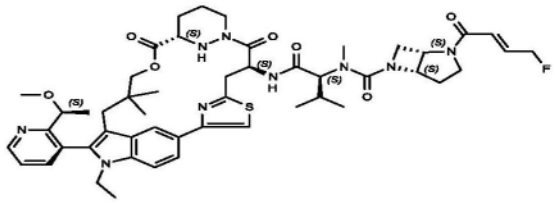
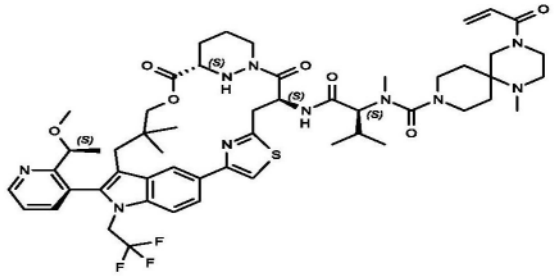
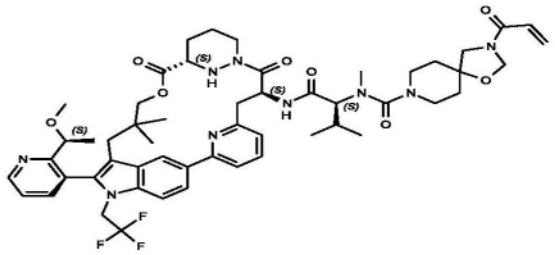
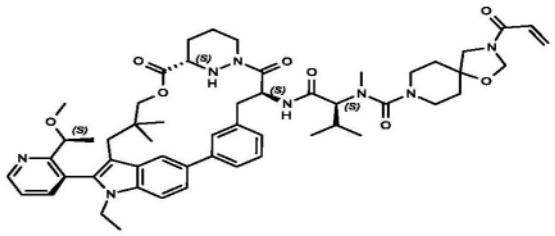
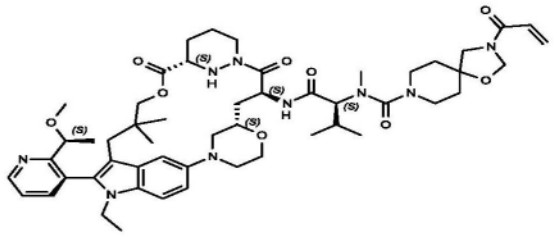
[0216]

实施例编号	结构
A6	
A7	
A8	
A9	
A10	

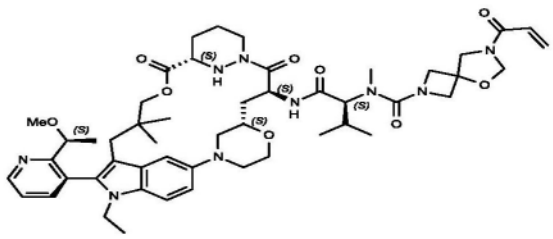
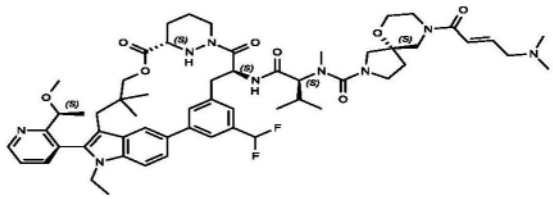
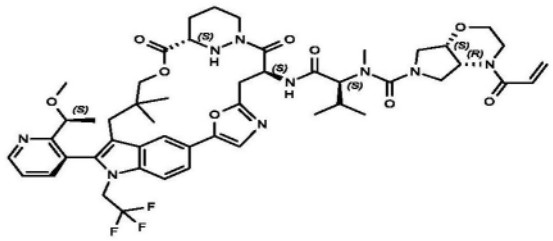
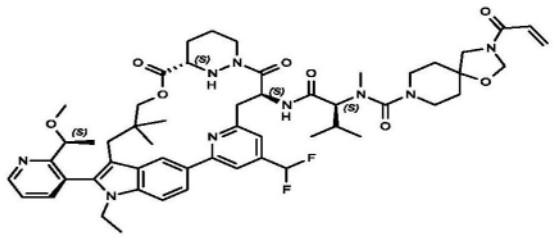
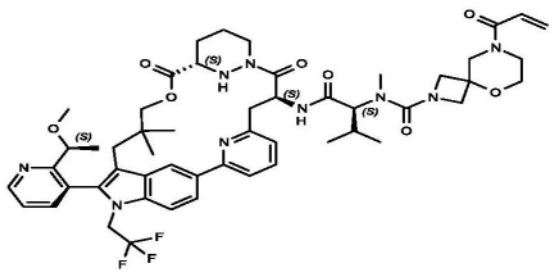
[0217]

实施例编号	结构
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	

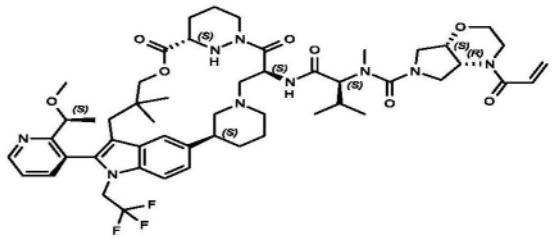
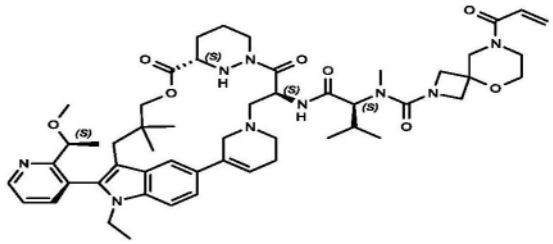
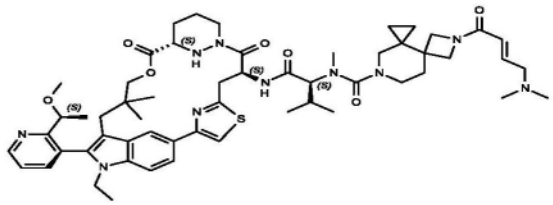
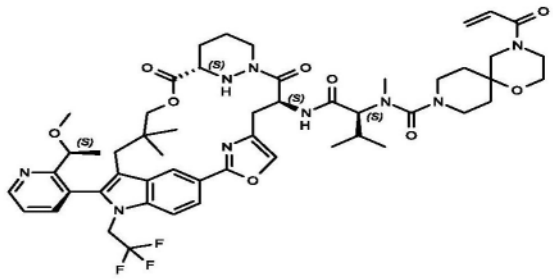
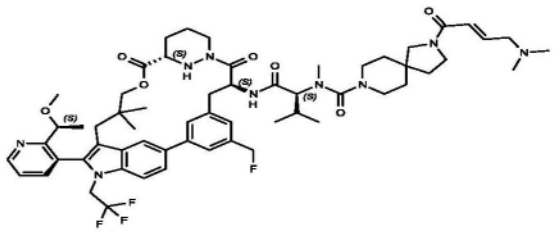
[0218]

实施例编号	结构
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

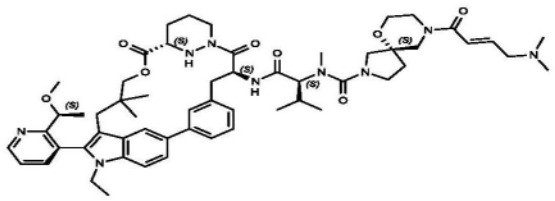
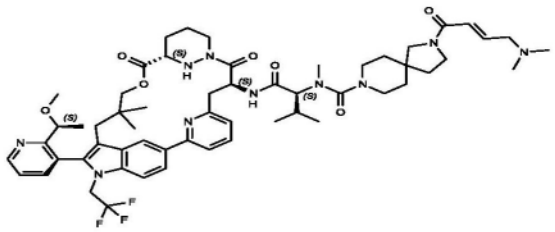
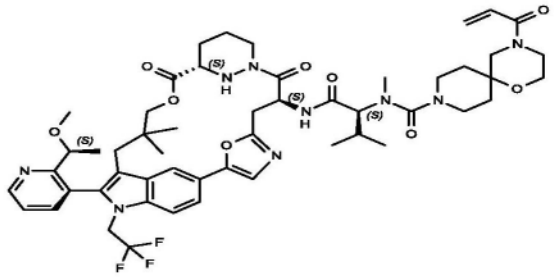
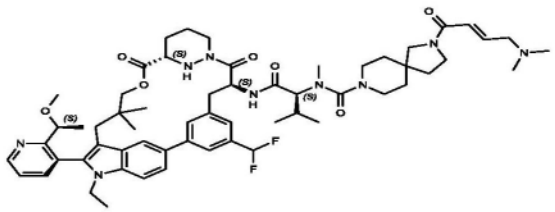
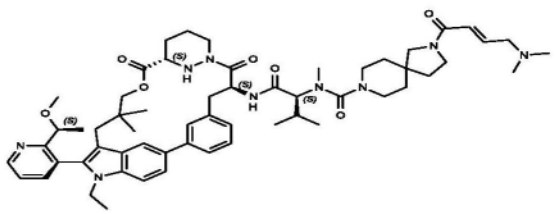
[0219]

实施例编号	结构
A21	
A22	
A23	
A24	
A25	

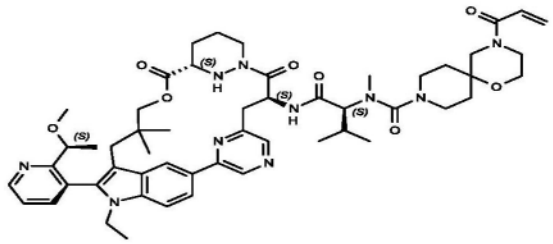
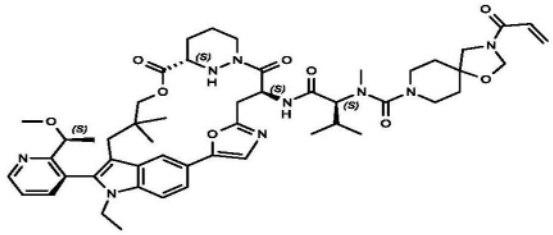
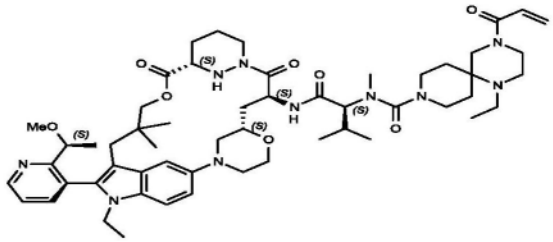
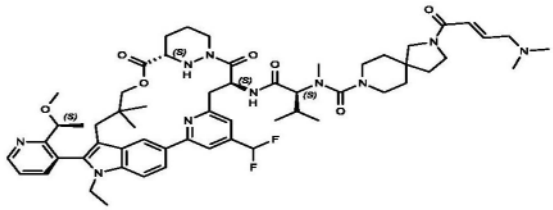
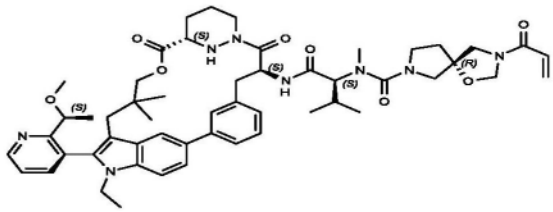
[0220]

实施例编号	结构
A26	
A27	
A28	
A29	
A30	

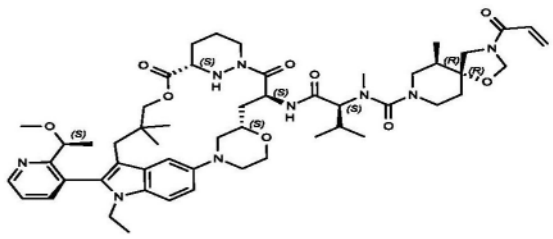
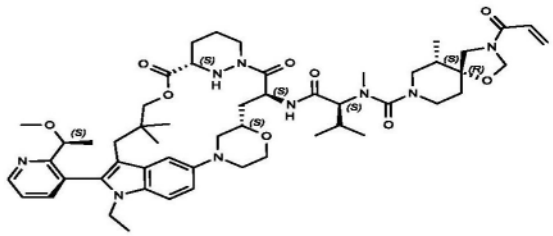
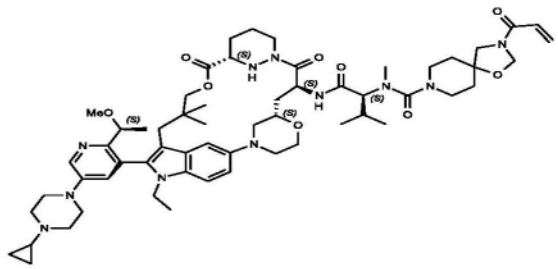
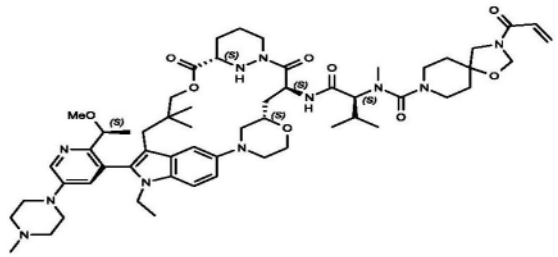
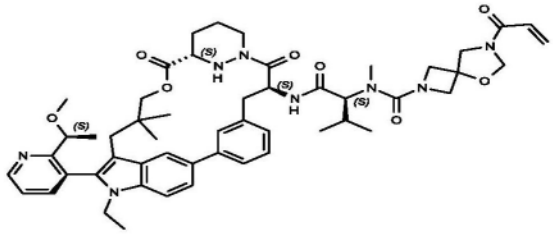
[0221]

实施例编号	结构
A31	
A32	
A33	
A34	
A35	

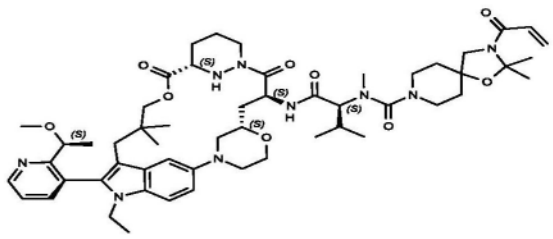
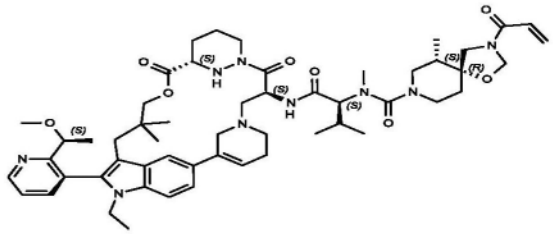
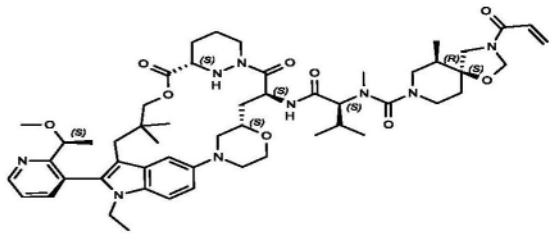
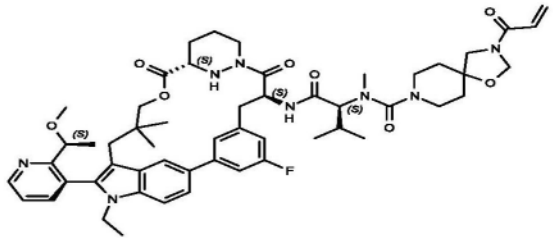
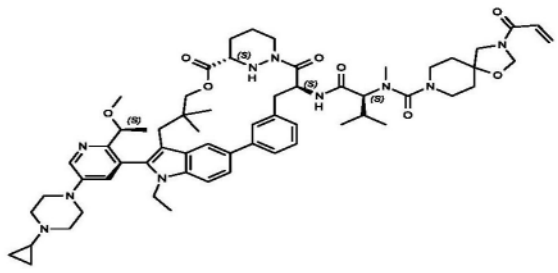
[0222]

实施例编号	结构
A36	
A37	
A38	
A39	
A40	

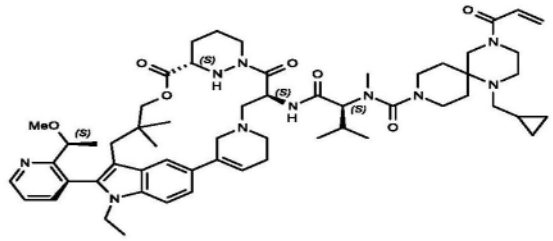
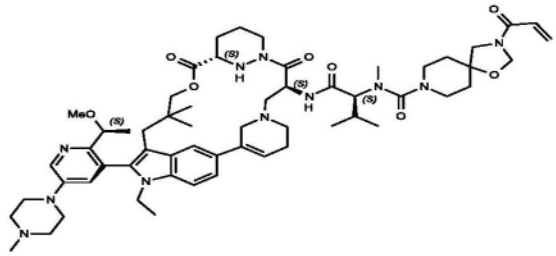
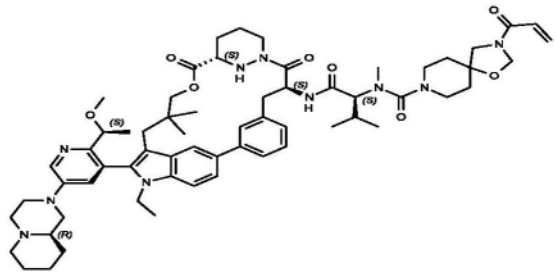
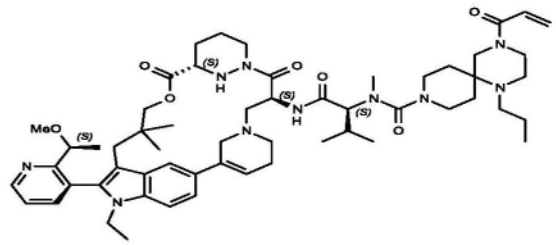
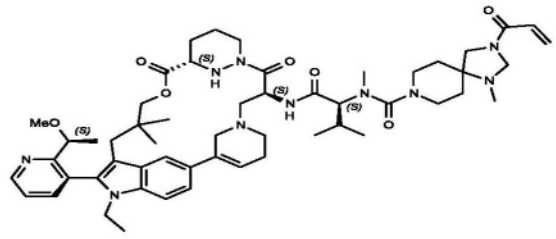
[0223]

实施例编号	结构
A41	
A42	
A43	
A44	
A45	

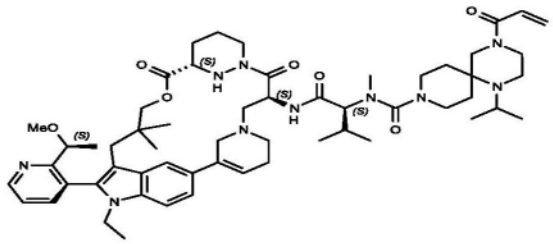
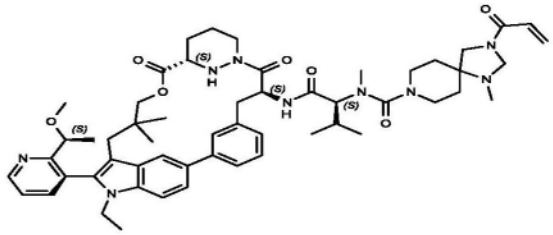
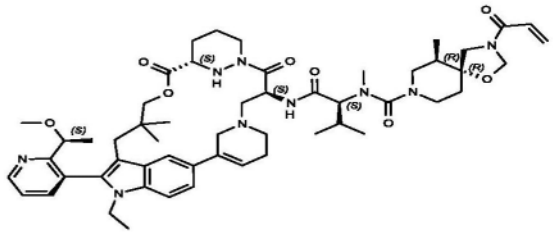
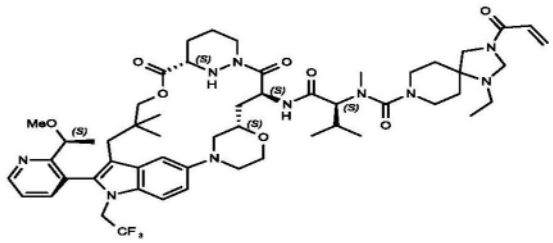
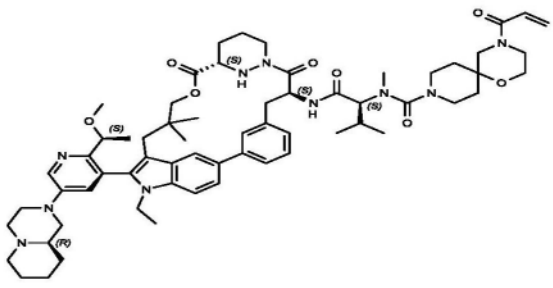
[0224]

实施例编号	结构
A46	
A47	
A48	
A49	
A50	

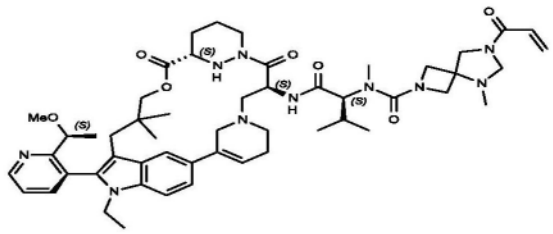
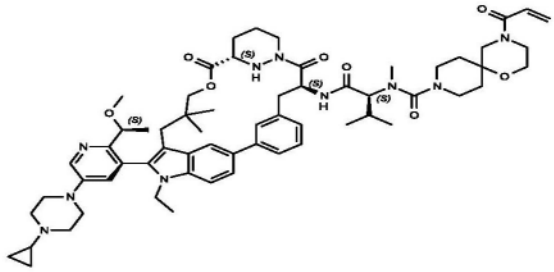
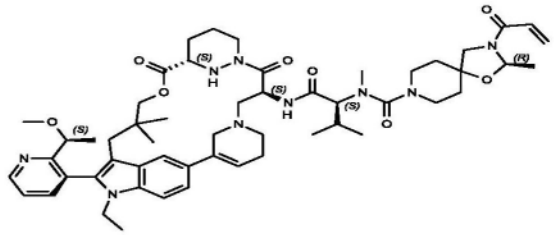
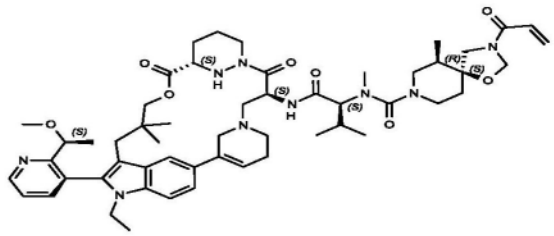
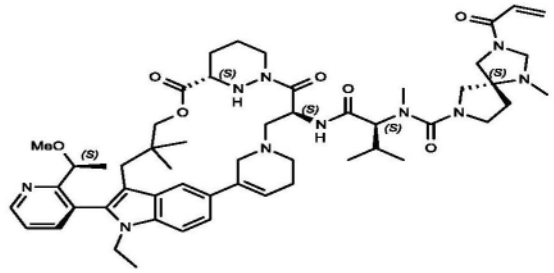
[0225]

实施例编号	结构
A51	
A52	
A53	
A54	
A55	

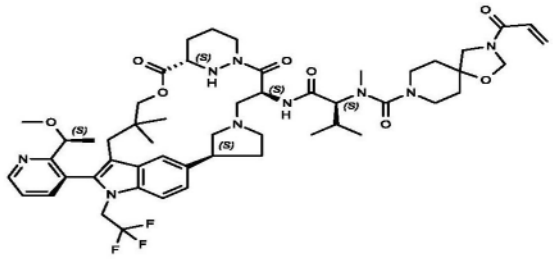
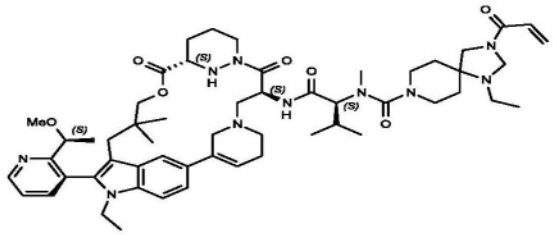
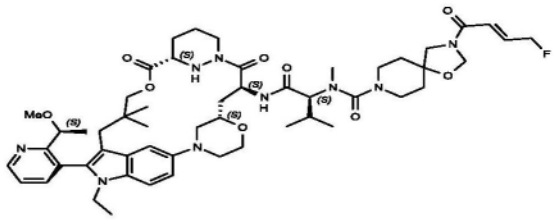
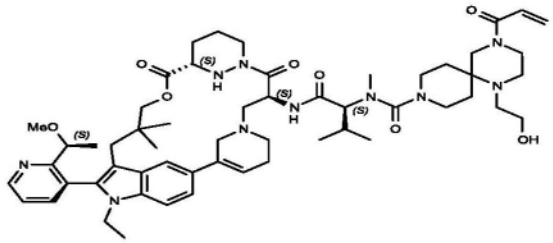
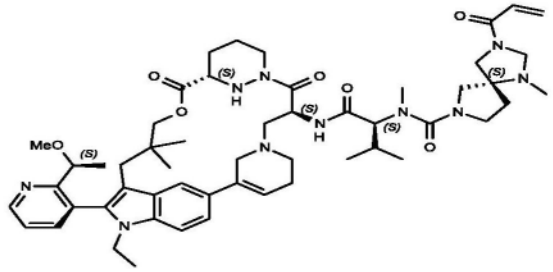
[0226]

实施例编号	结构
A56	
A57	
A58	
A59	
A60	

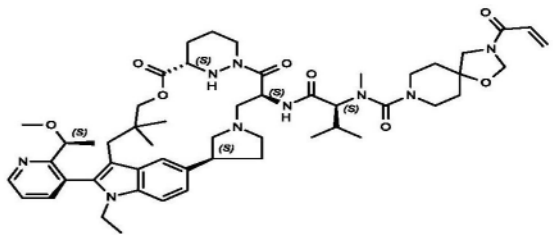
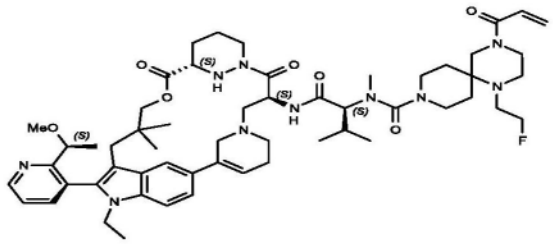
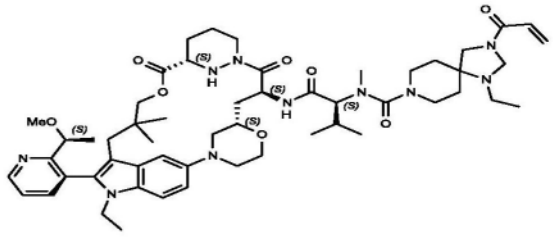
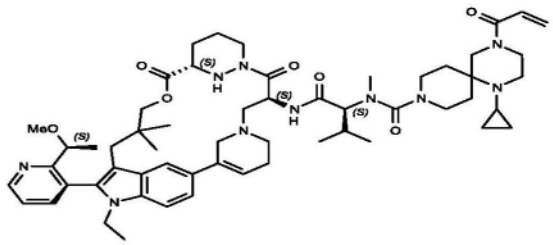
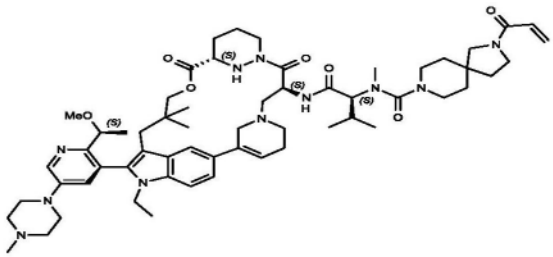
[0227]

实施例编号	结构
A61	
A62	
A63	
A64	
A65	

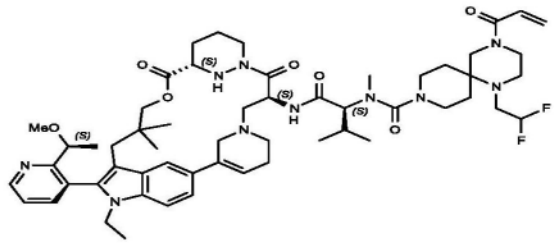
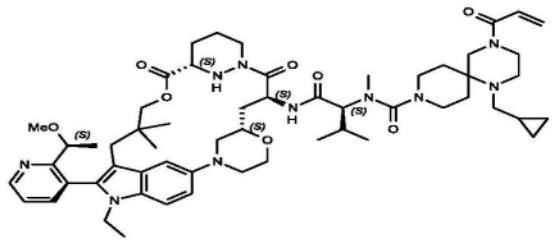
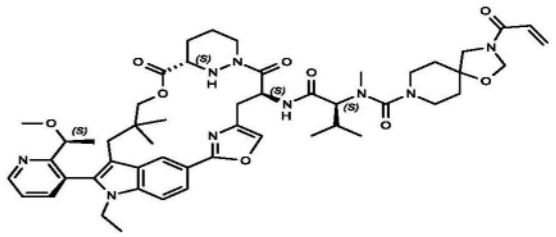
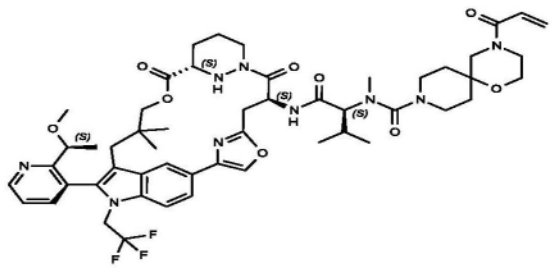
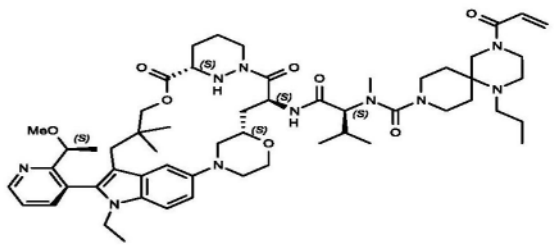
[0228]

实施例编号	结构
A66	
A67	
A68	
A69	
A70	

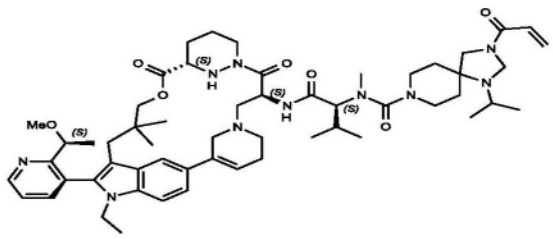
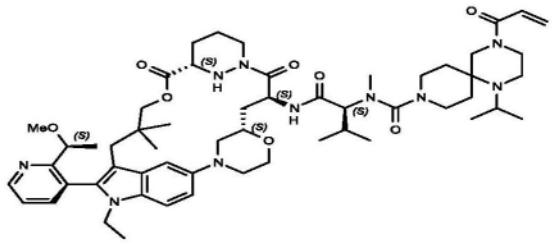
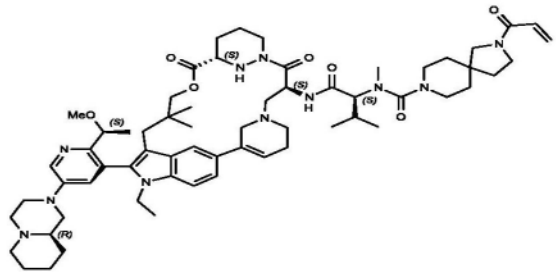
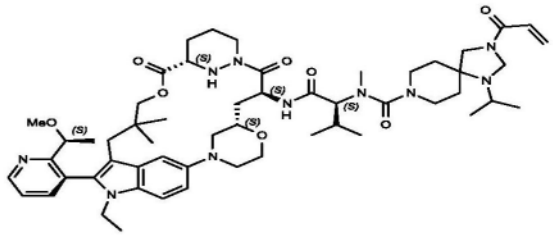
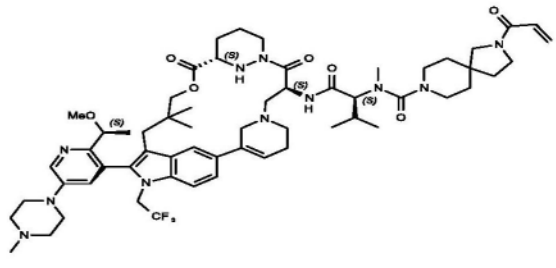
[0229]

实施例编号	结构
A71	
A72	
A73	
A74	
A75	

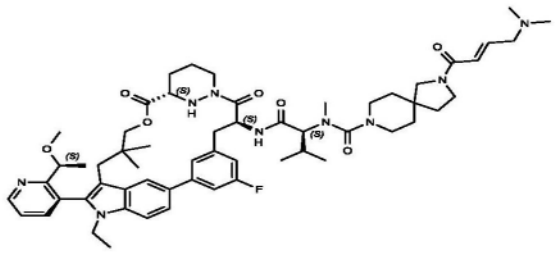
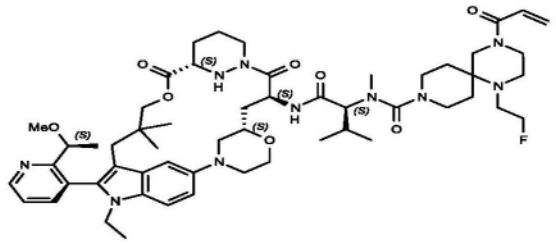
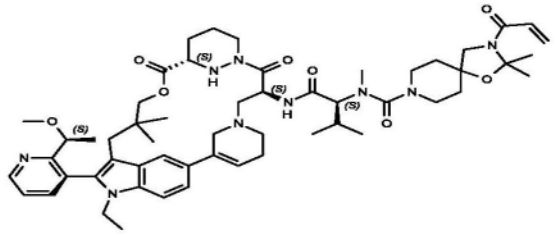
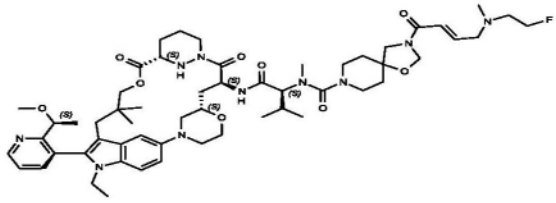
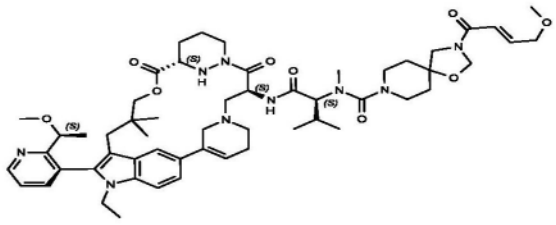
[0230]

实施例编号	结构
A76	
A77	
A78	
A79	
A80	

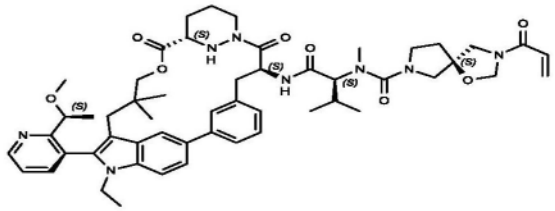
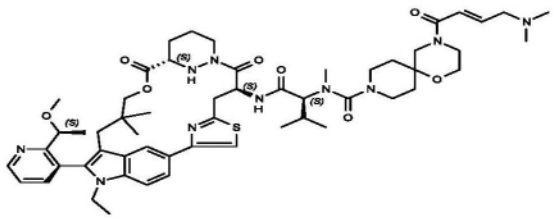
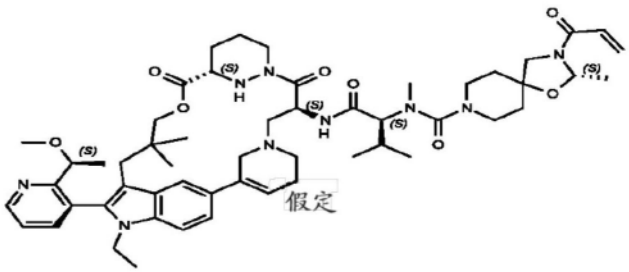
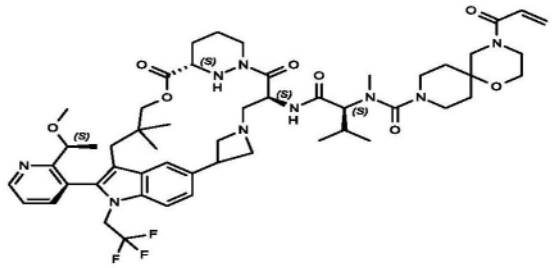
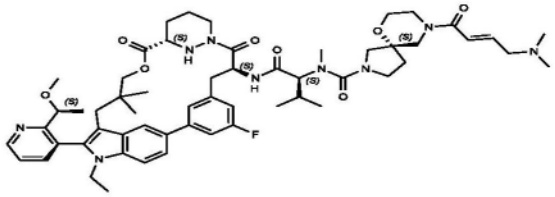
[0231]

实施例编号	结构
A81	
A82	
A83	
A84	
A85	

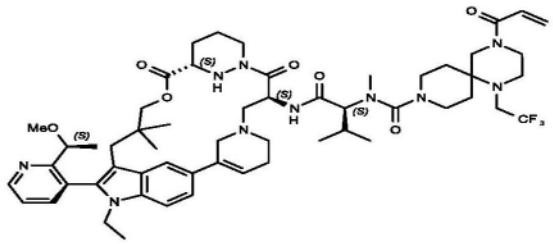
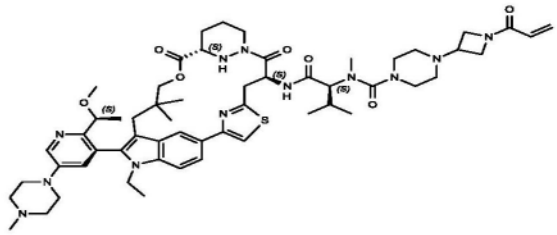
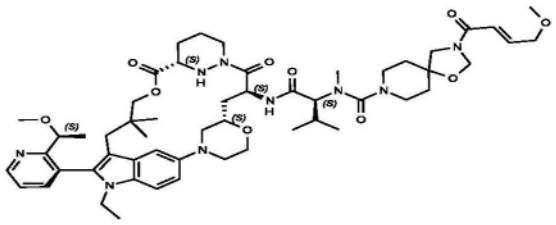
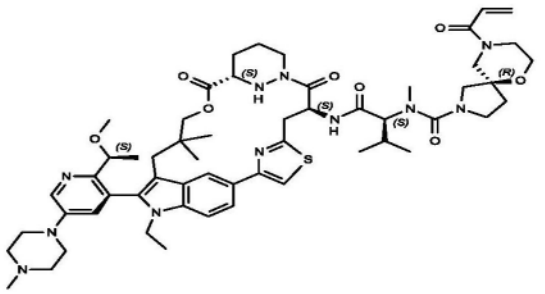
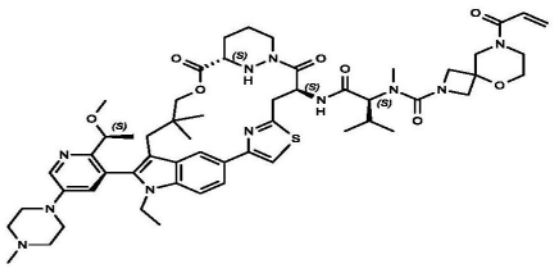
[0232]

实施例编号	结构
A86	
A87	
A88	
A89	
A90	

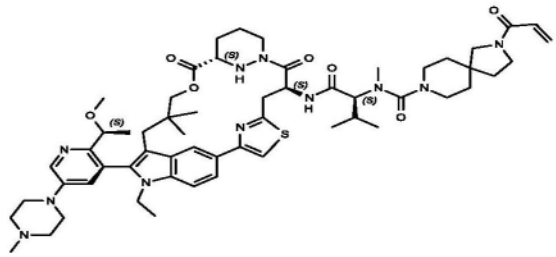
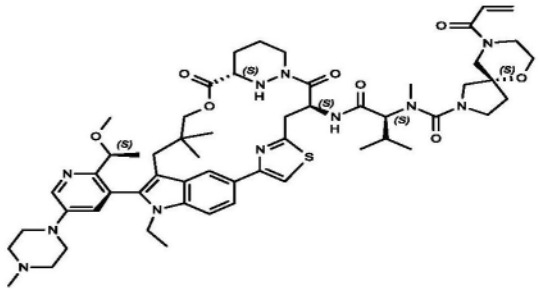
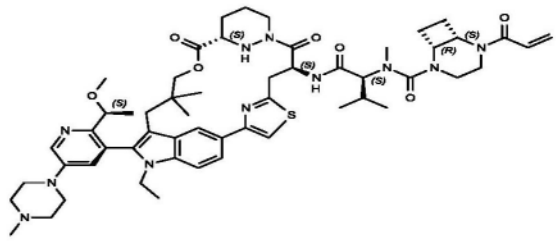
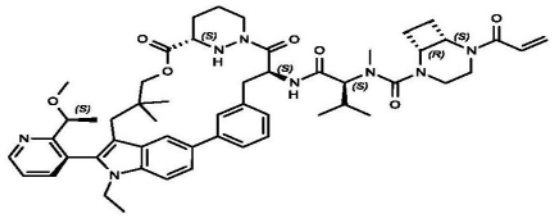
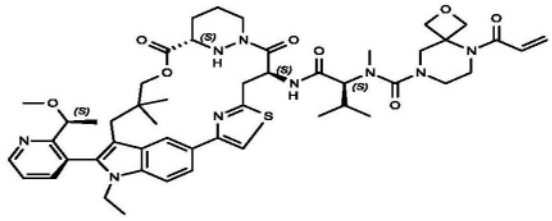
[0233]

实施例编号	结构
A91	
A92	
A93	
A94	
A95	

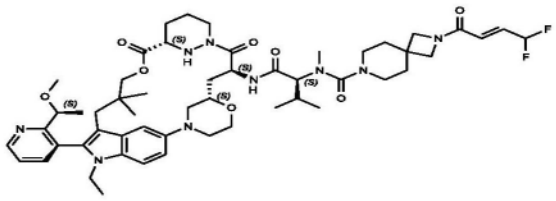
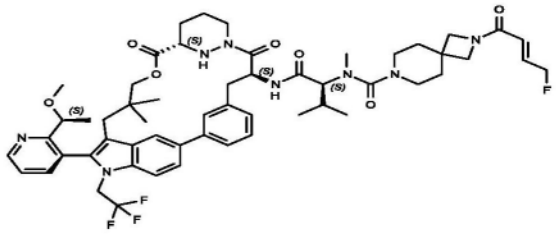
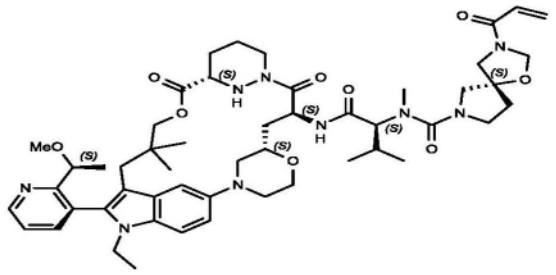
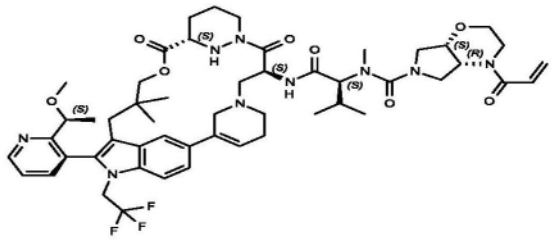
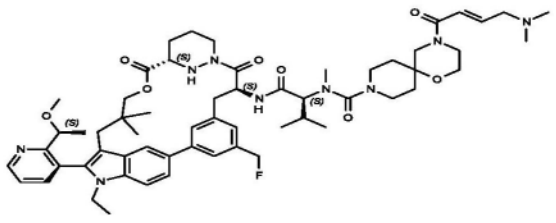
[0234]

实施例编号	结构
A96	
A97	
A98	
A99	
A100	

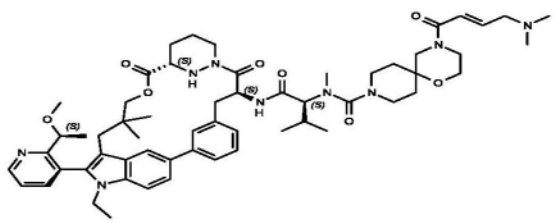
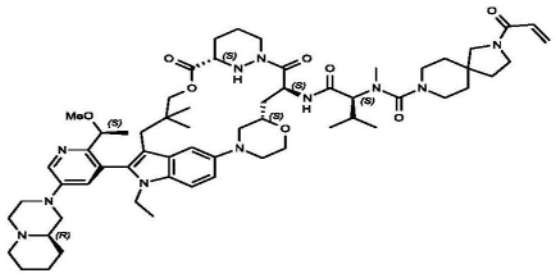
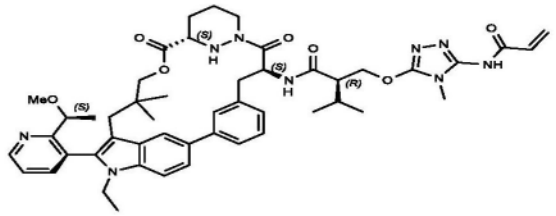
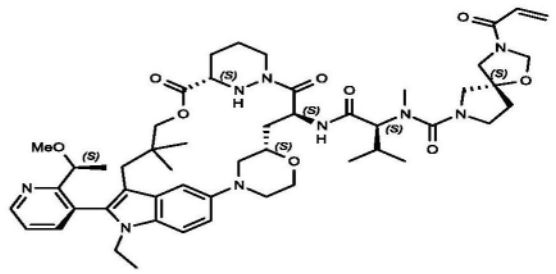
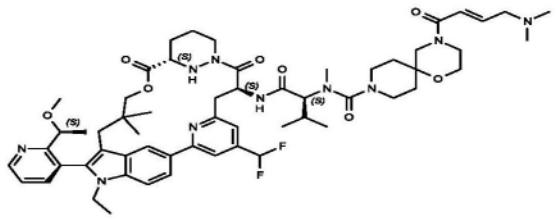
[0235]

实施例编号	结构
A101	
A102	
A103	
A104	
A105	

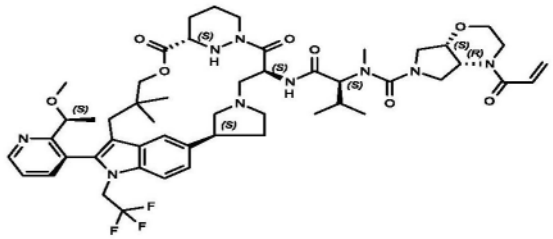
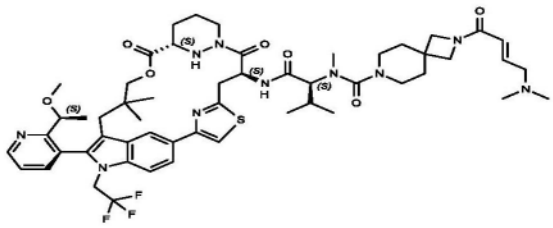
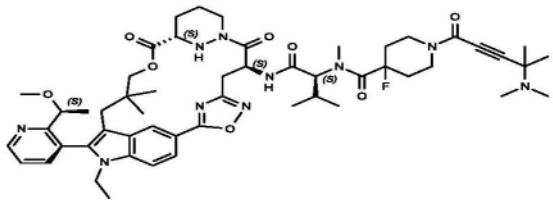
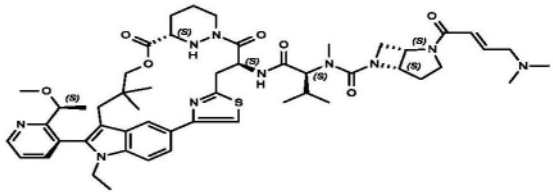
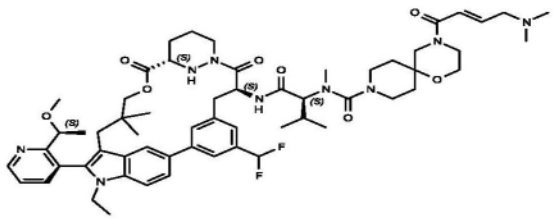
[0236]

实施例编号	结构
A106	
A107	
A108	
A109	
A110	

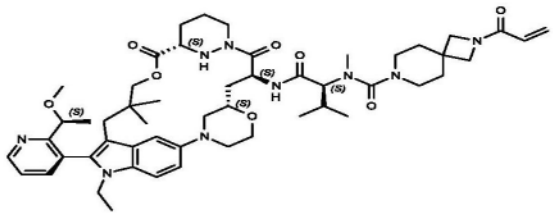
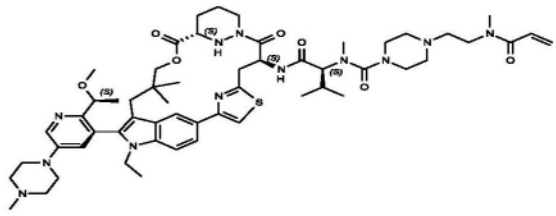
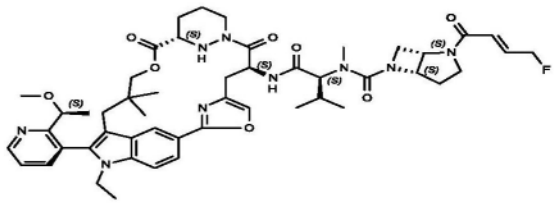
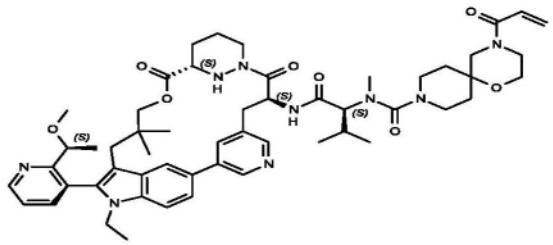
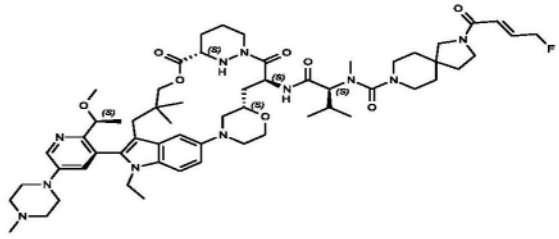
[0237]

实施例编号	结构
A111	
A112	
A113	
A114	
A115	

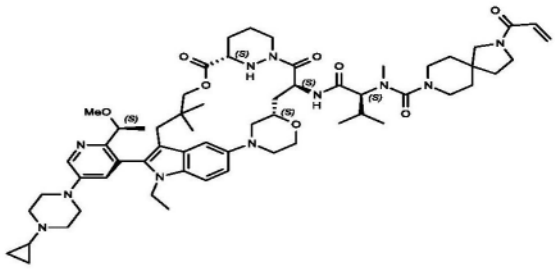
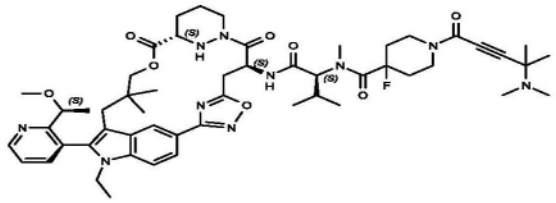
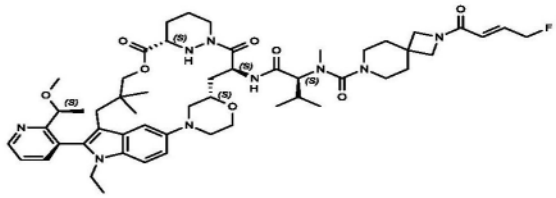
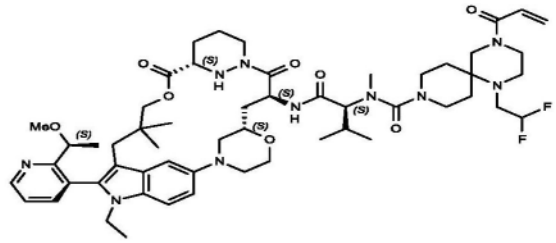
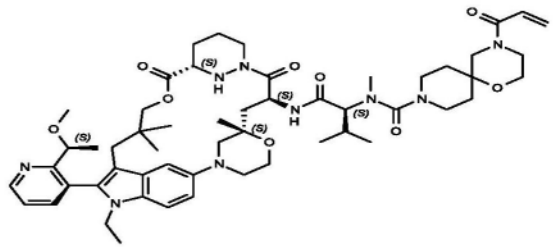
[0238]

实施例编号	结构
A116	
A117	
A118	
A119	
A120	

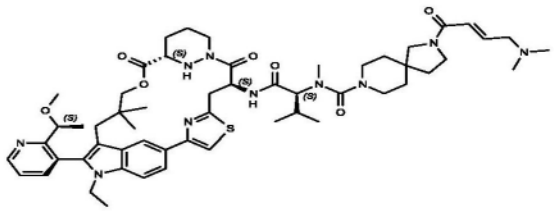
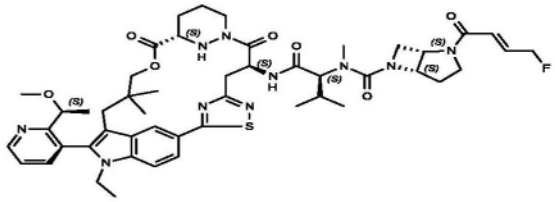
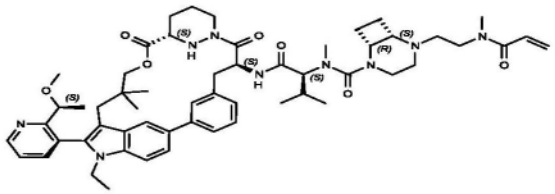
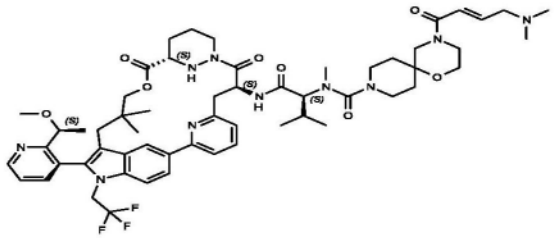
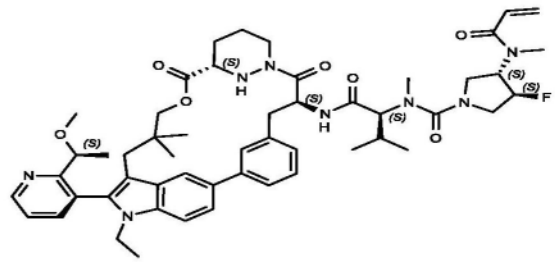
[0239]

实施例编号	结构
A121	
A122	
A123	
A124	
A125	

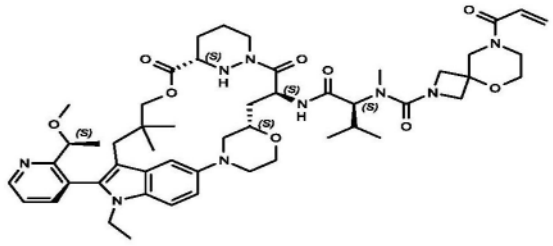
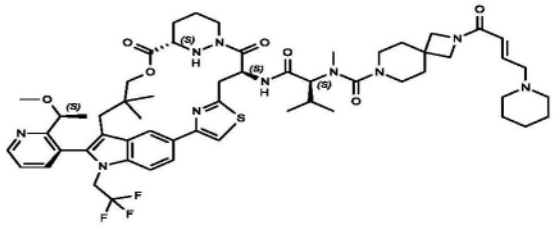
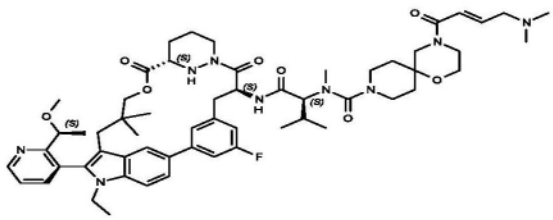
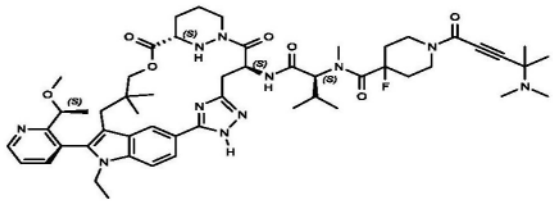
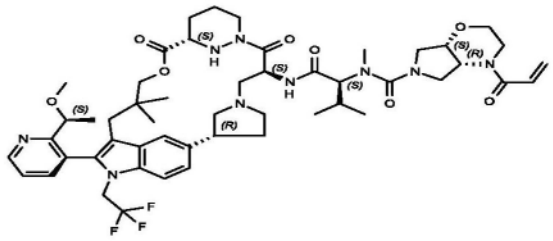
[0240]

实施例编号	结构
A126	
A127	
A128	
A129	
A130	

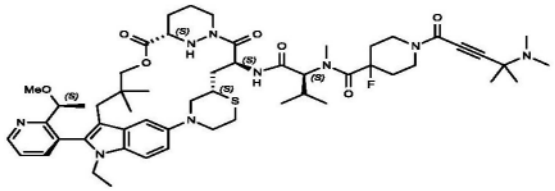
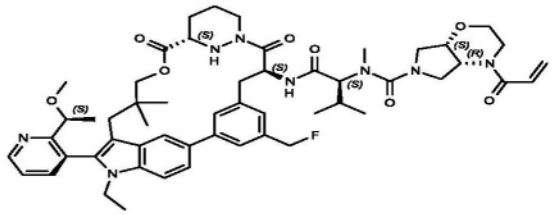
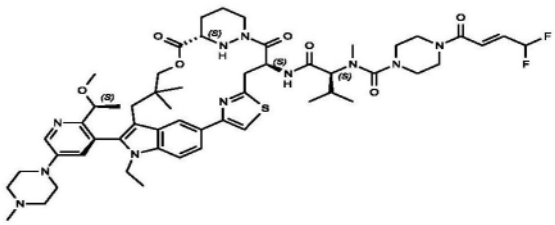
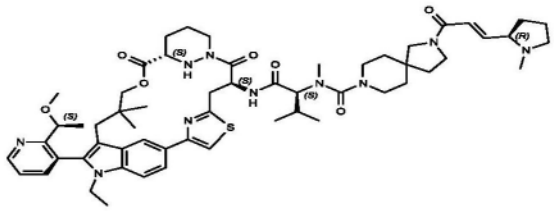
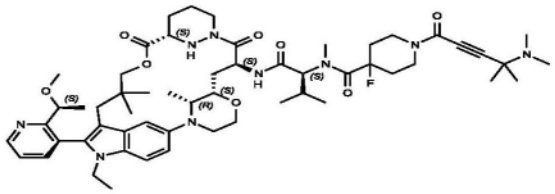
[0241]

实施例编号	结构
A131	
A132	
A133	
A134	
A135	

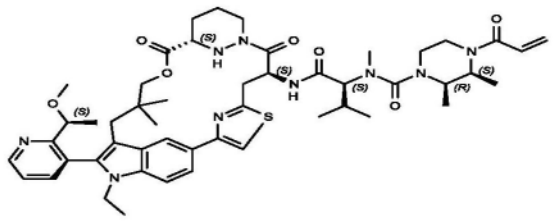
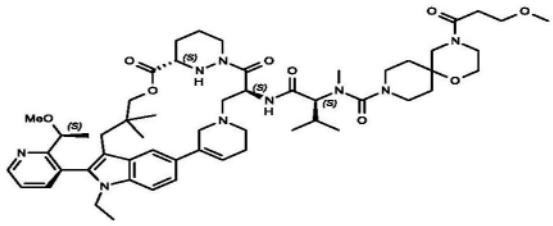
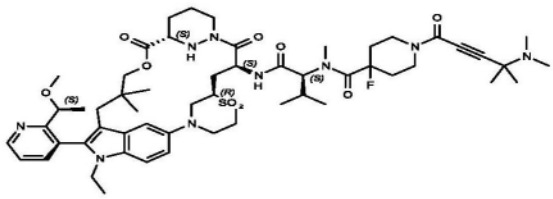
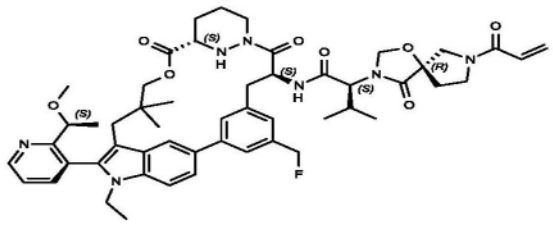
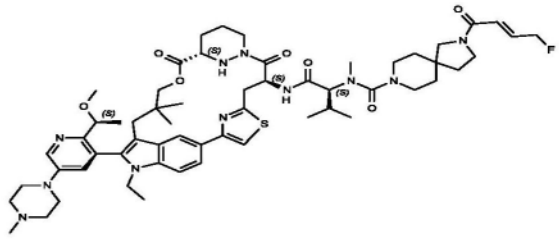
[0242]

实施例编号	结构
A136	
A137	
A138	
A139	
A140	

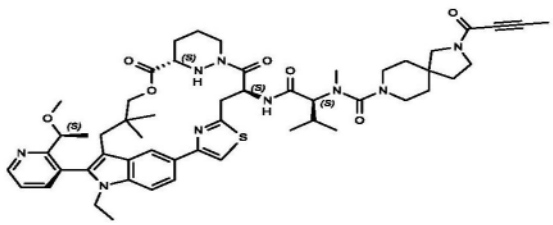
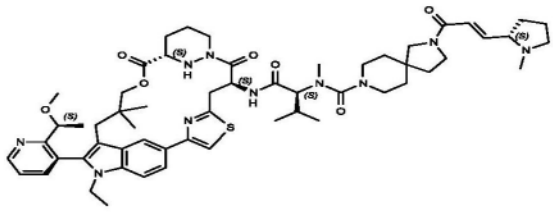
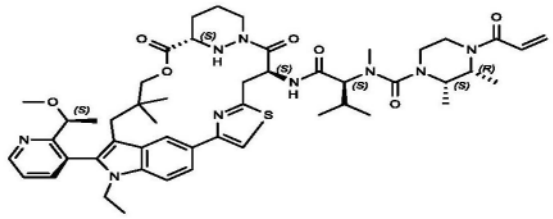
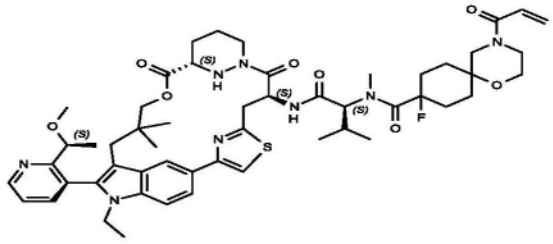
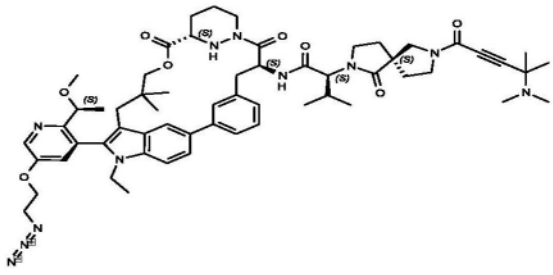
[0243]

实施例编号	结构
A141	
A142	
A143	
A144	
A145	

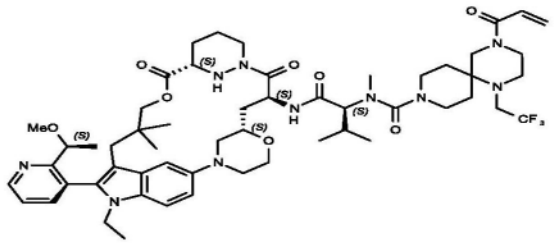
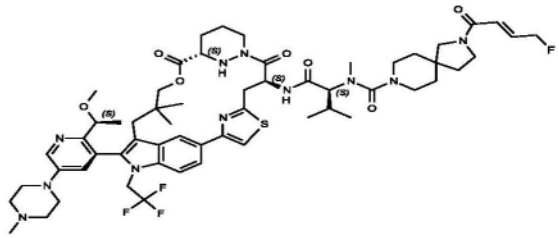
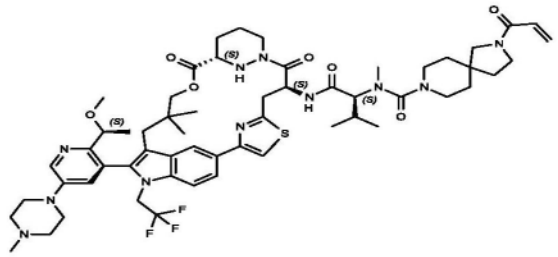
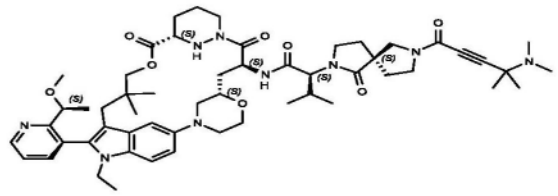
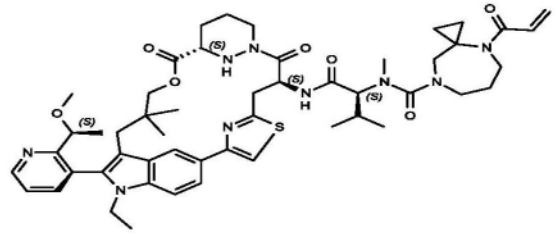
[0244]

实施例编号	结构
A146	
A147	
A148	
A149	
A150	

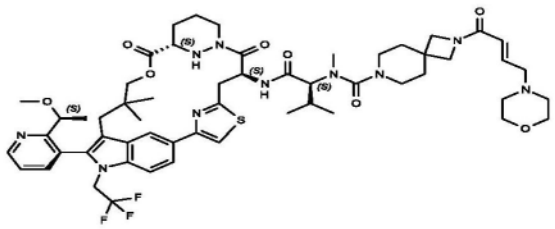
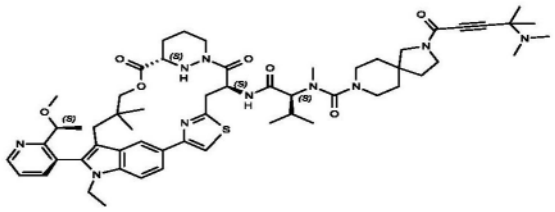
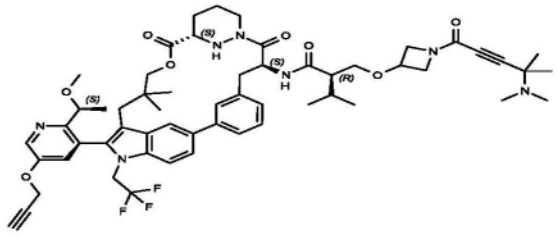
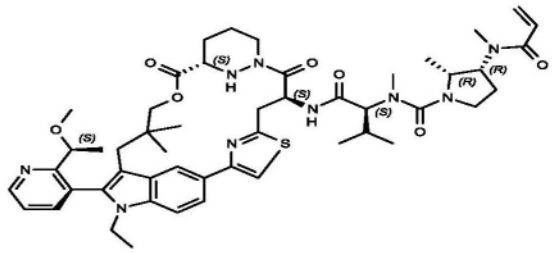
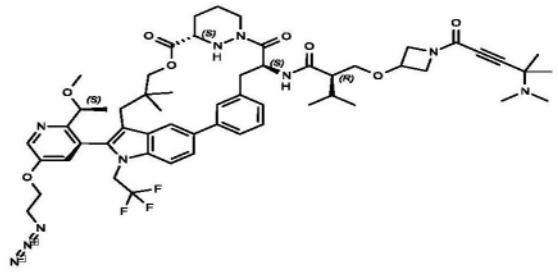
[0245]

实施例编号	结构
A151	
A152	
A153	
A154	
A155	

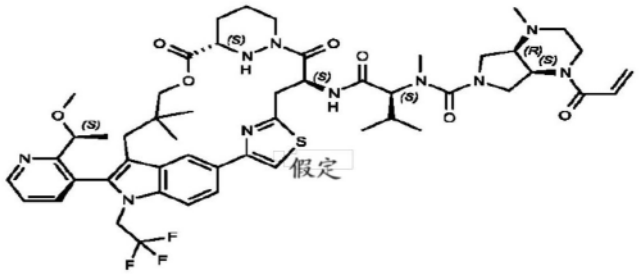
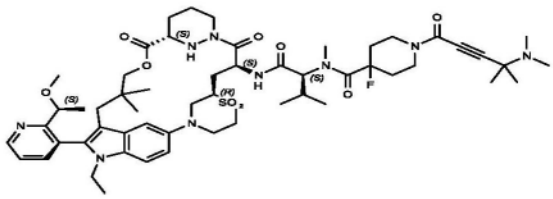
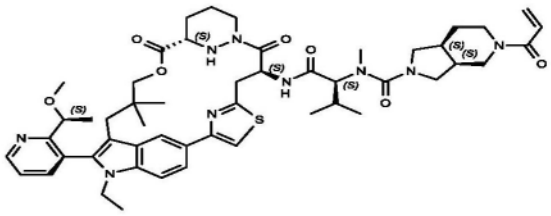
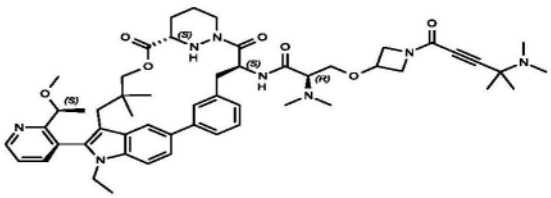
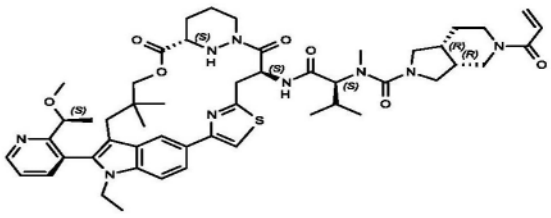
[0246]

实施例编号	结构
A156	
A157	
A158	
A159	
A160	

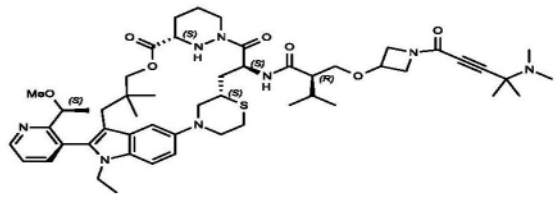
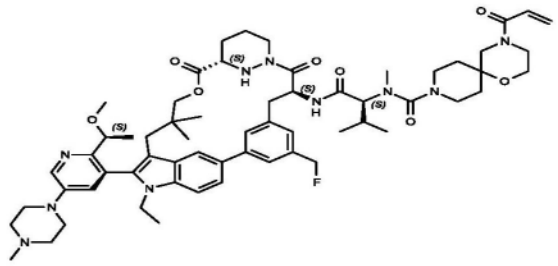
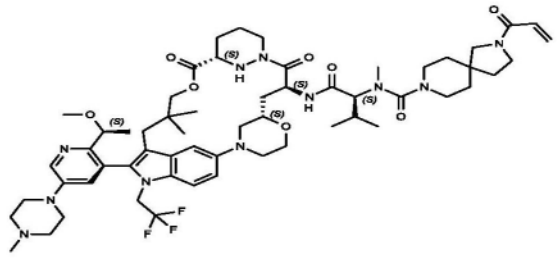
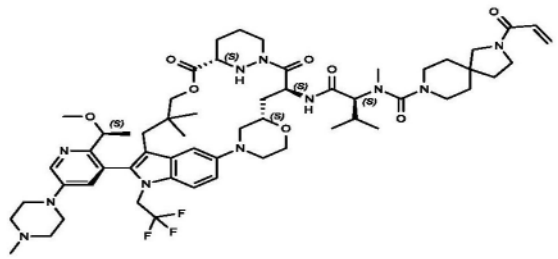
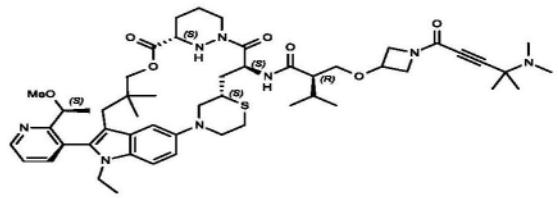
[0247]

实施例编号	结构
A161	
A162	
A163	
A164	
A165	

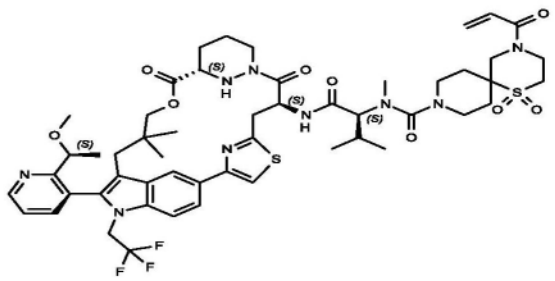
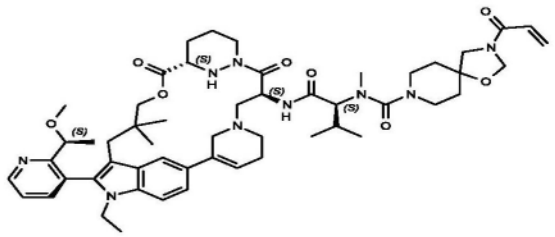
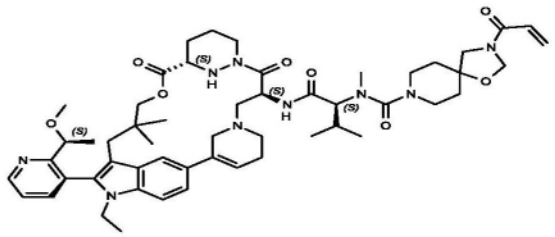
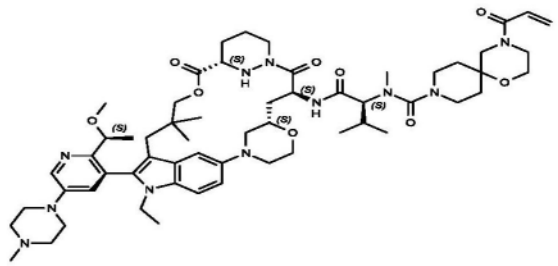
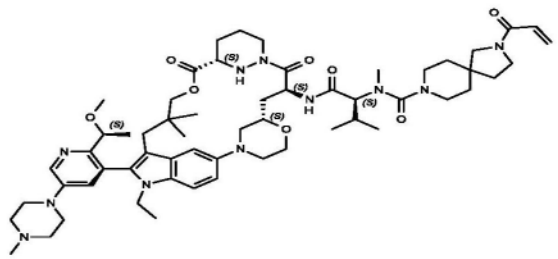
[0248]

实施例编号	结构
A166	
A167	
A168	
A169	
A170	

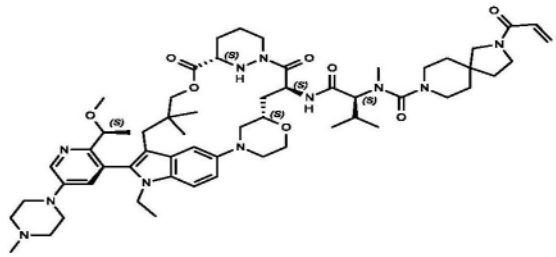
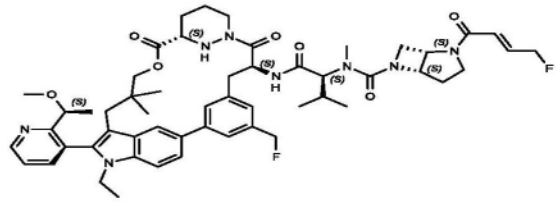
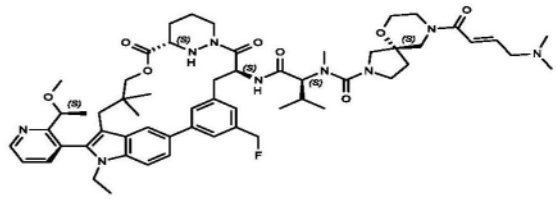
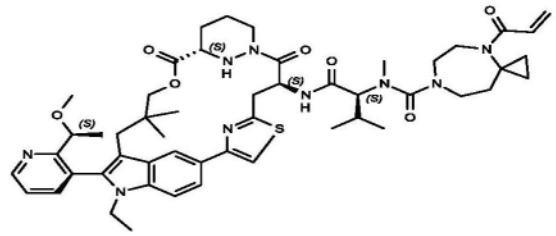
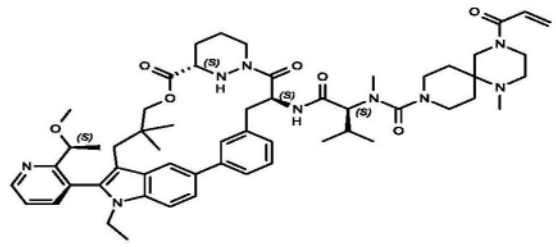
[0249]

实施例编号	结构
A171	
A172	
A173	
A174	
A175	

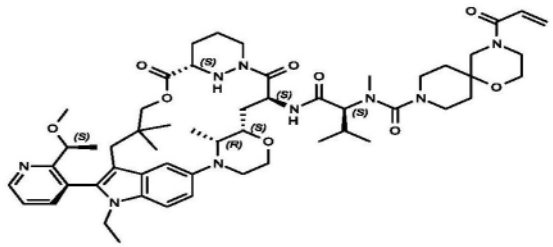
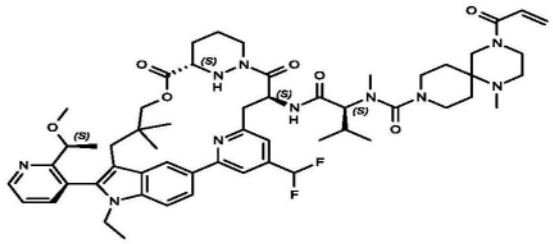
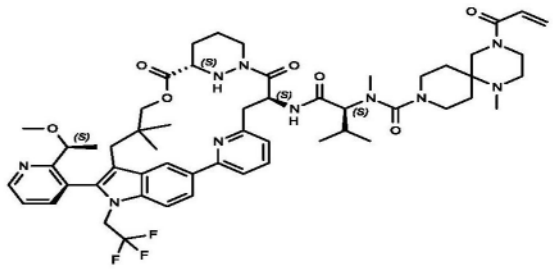
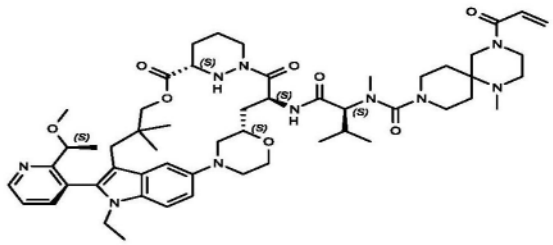
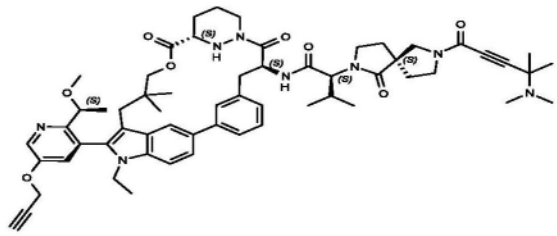
[0250]

实施例编号	结构
A176	
A177	
A178	
A179	
A180	

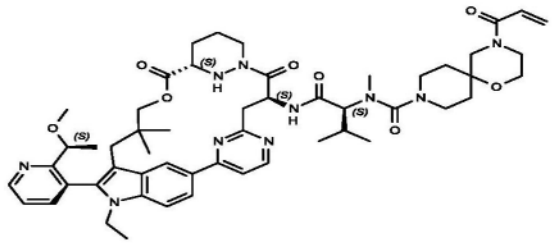
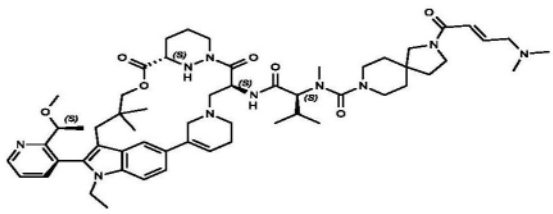
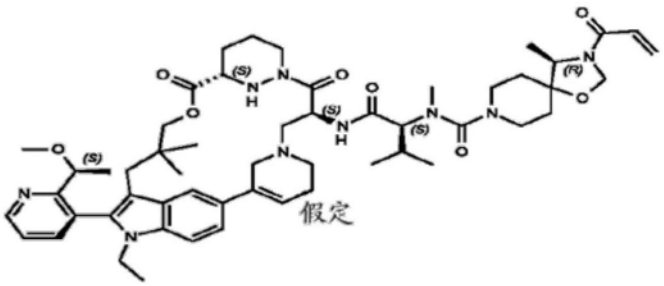
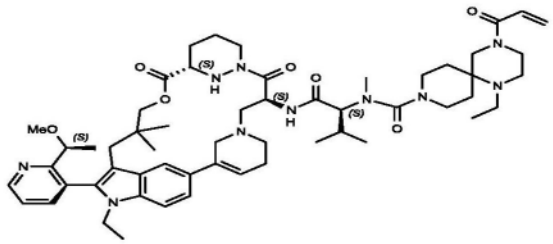
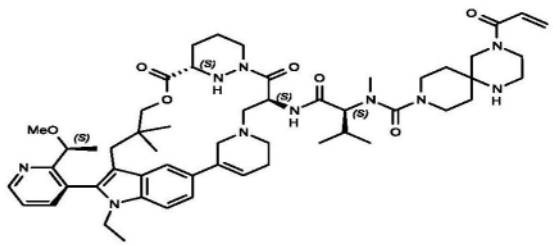
[0251]

实施例编号	结构
A181	
A182	
A183	
A184	
A185	

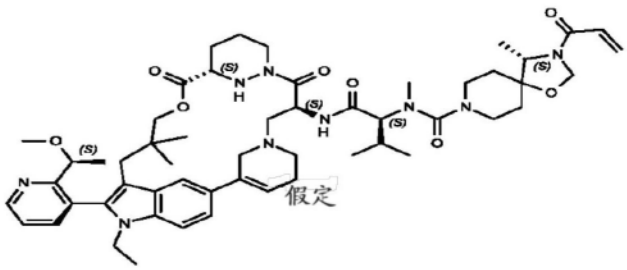
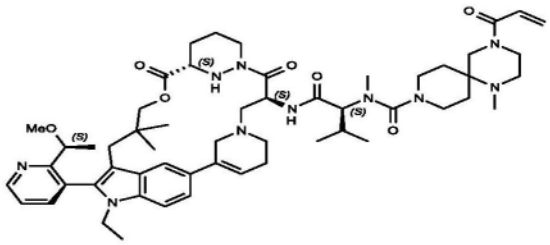
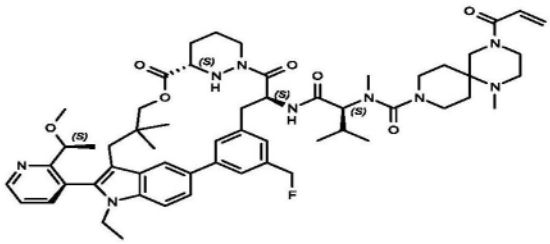
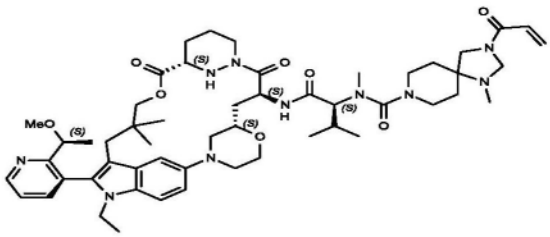
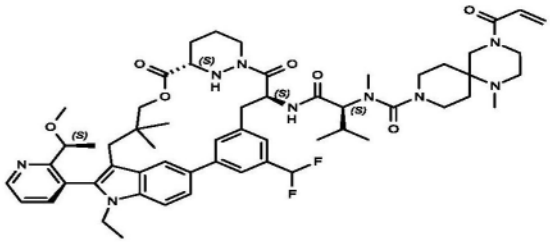
[0252]

实施例编号	结构
A186	
A187	
A188	
A189	
A190	

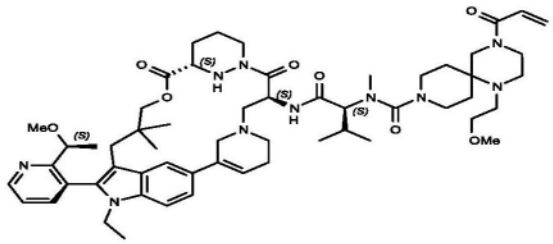
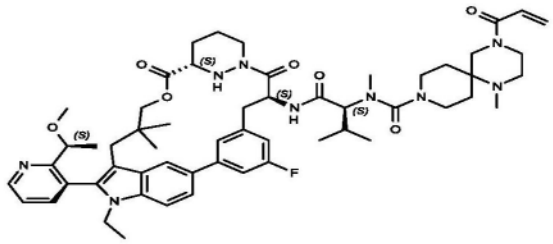
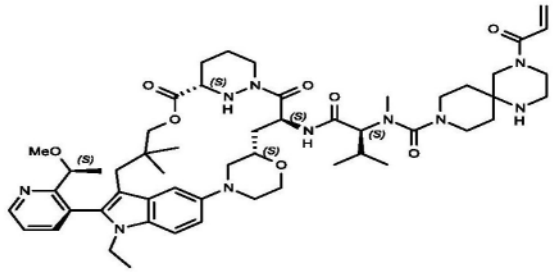
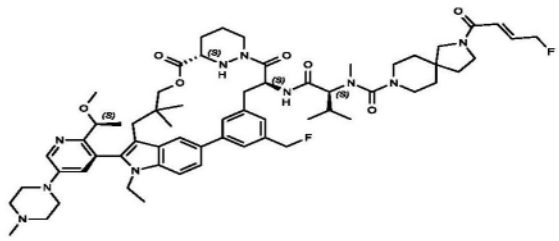
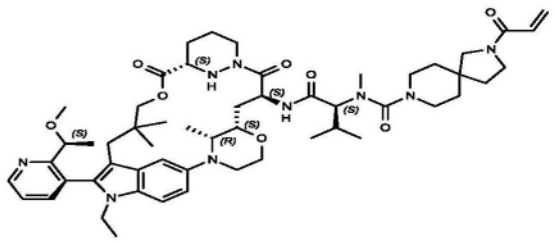
[0253]

实施例编号	结构
A191	
A192	
A193	
A194	
A195	

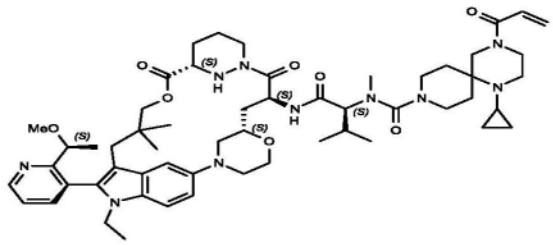
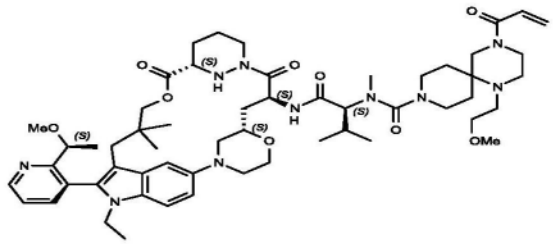
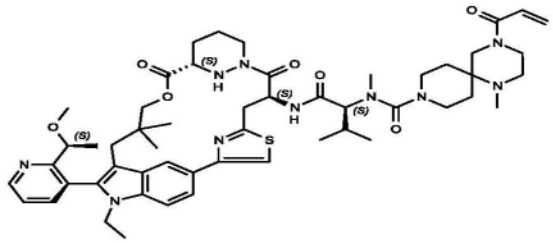
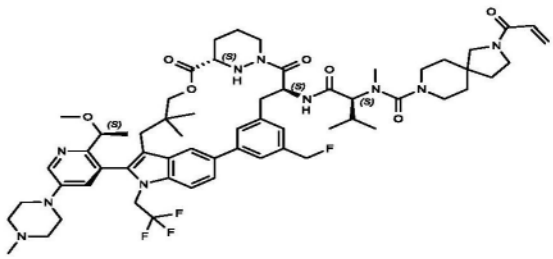
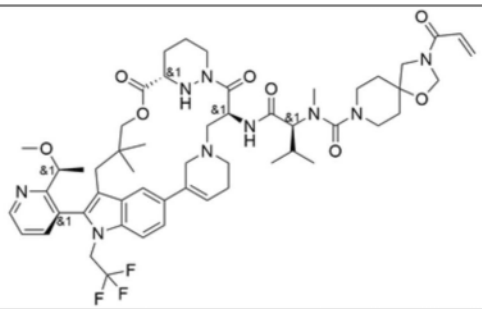
[0254]

实施例编号	结构
A196	
A197	
A198	
A199	
A200	

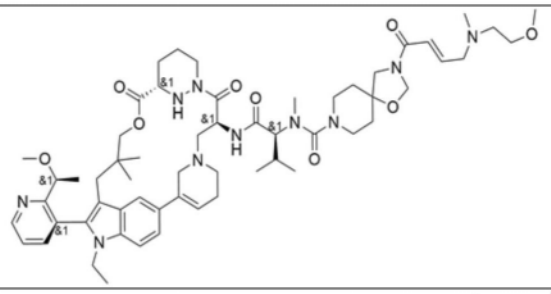
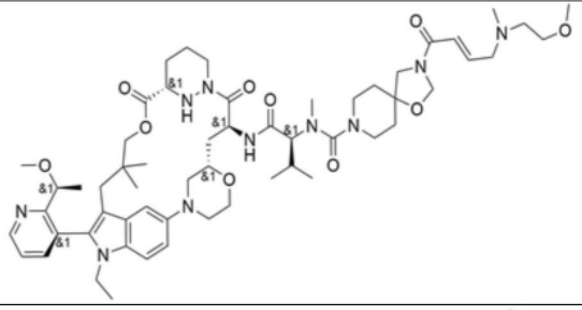
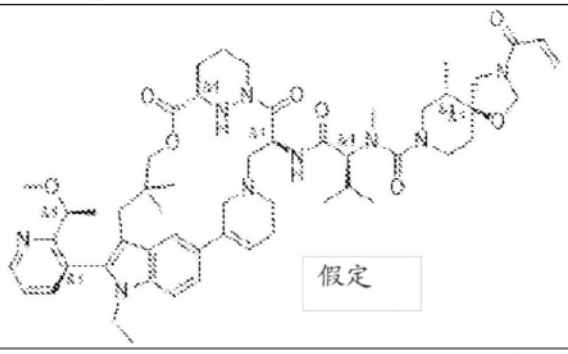
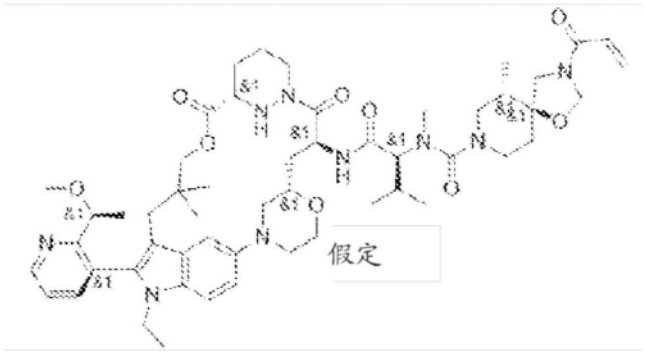
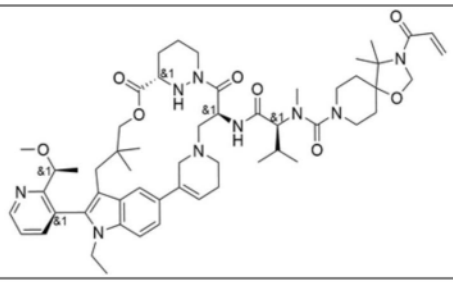
[0255]

实施例编号	结构
A201	
A202	
A203	
A204	
A205	

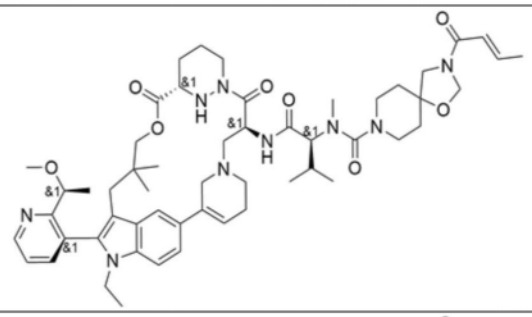
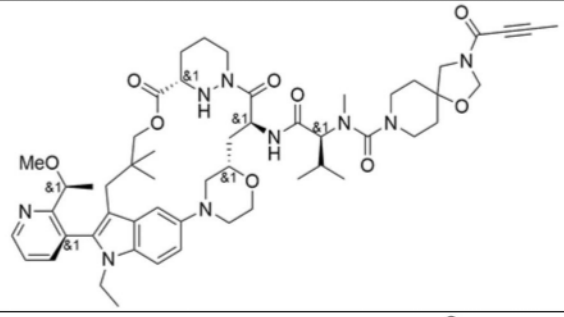
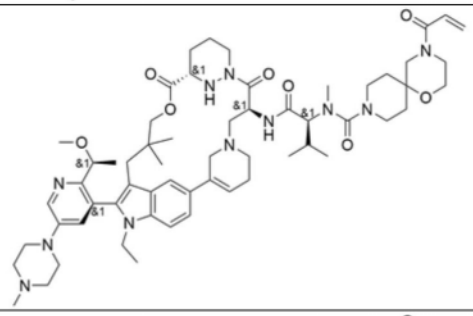
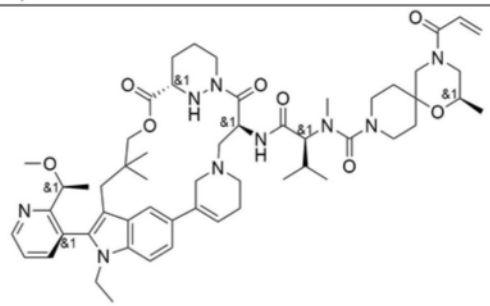
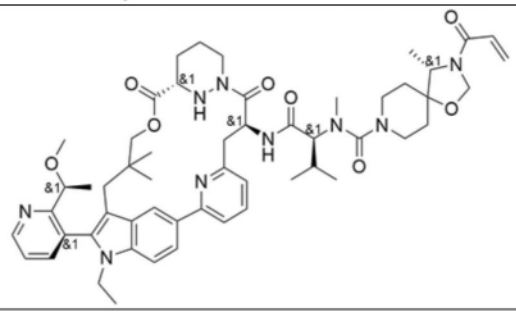
[0256]

实施例编号	结构
A206	
A207	
A208	
A209	
A210	

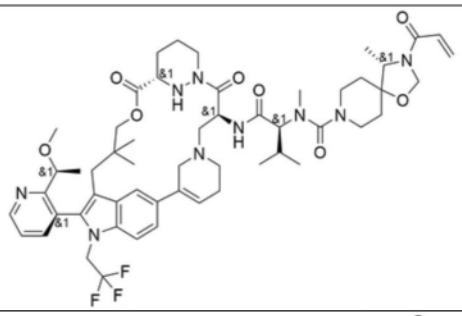
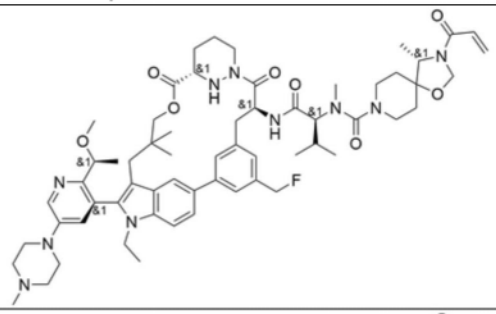
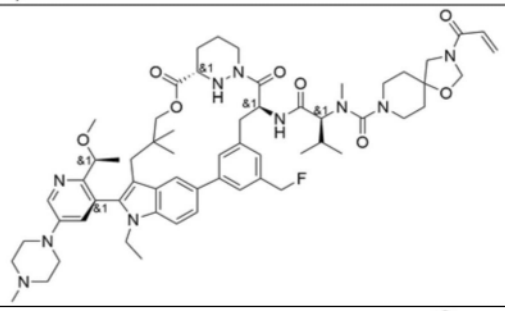
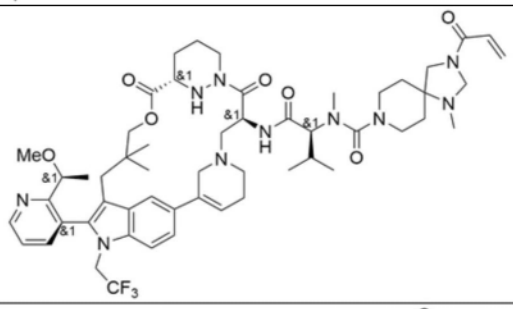
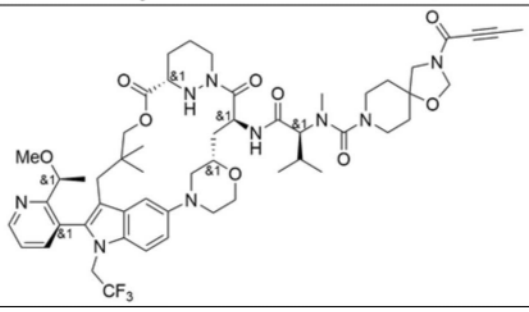
[0257]

实施例编号	结构
A211	
A212	
A213	
A214	
A215	

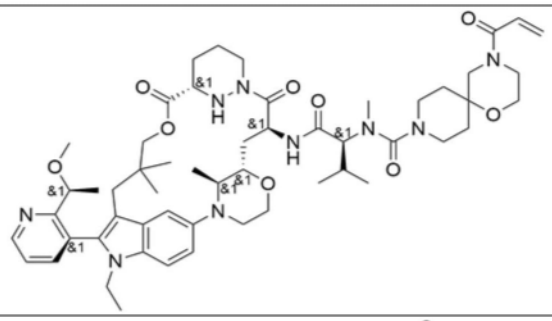
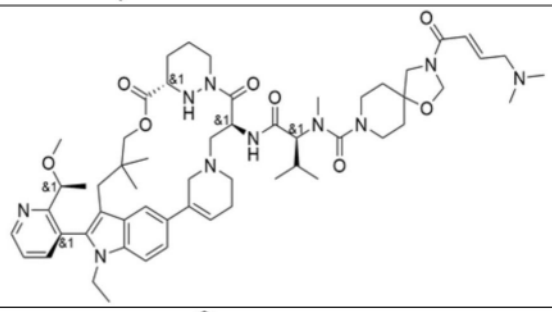
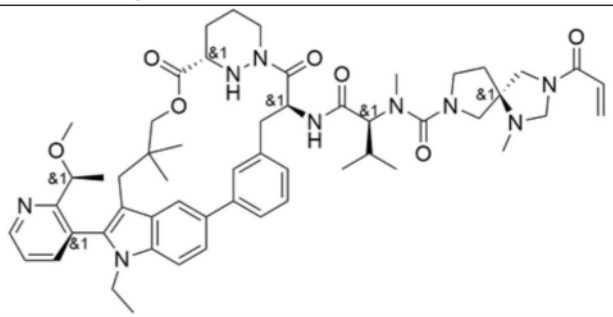
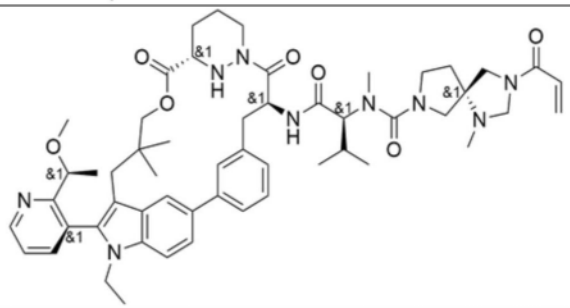
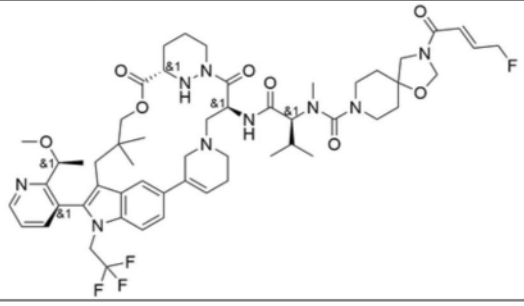
[0258]

实施例编号	结构
A216	
A217	
A218	
A219	
A220	

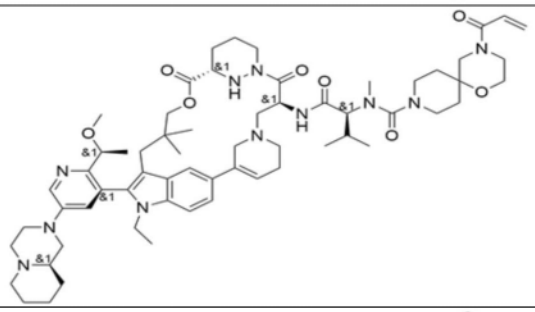
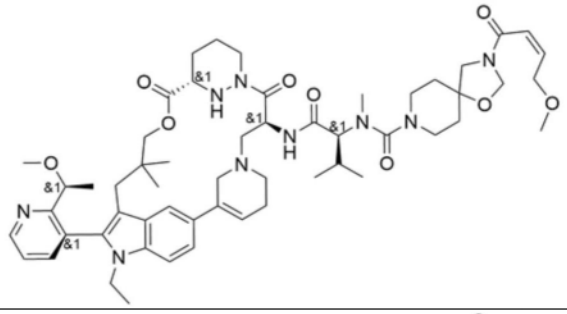
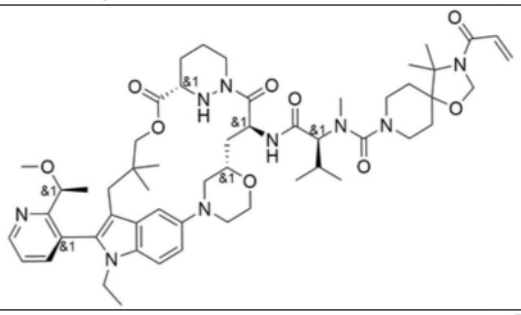
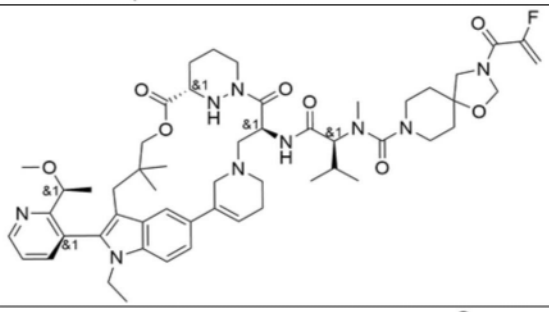
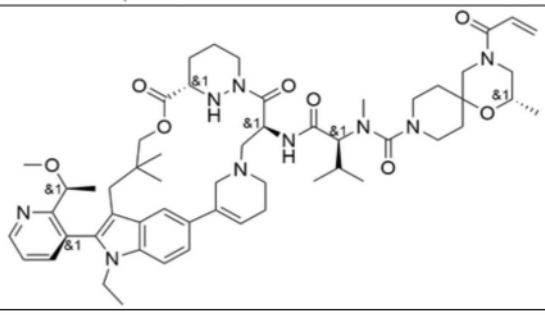
[0259]

实施例编号	结构
A221	
A222	
A223	
A224	
A225	

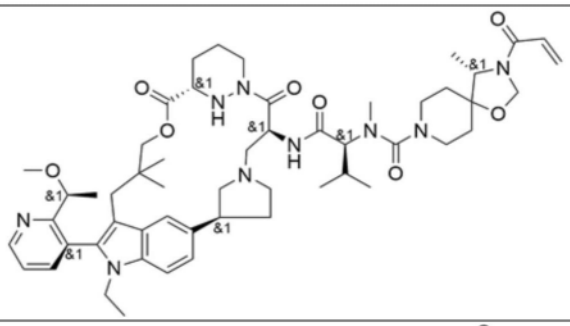
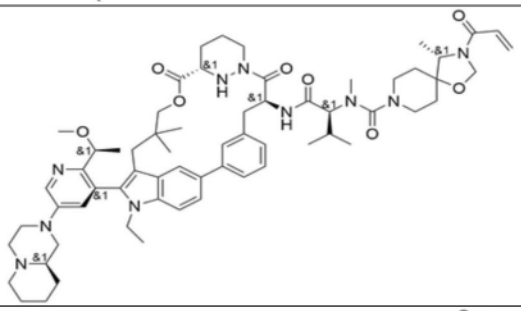
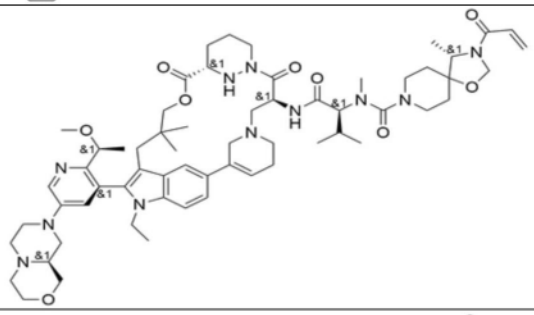
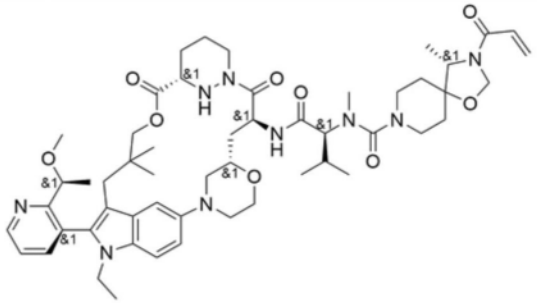
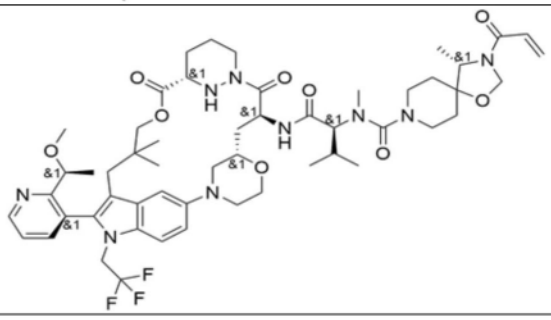
[0260]

实施例编号	结构
A226	
A227	
A228	
A229	
A230	

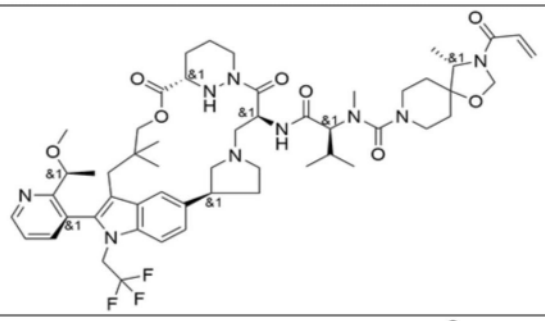
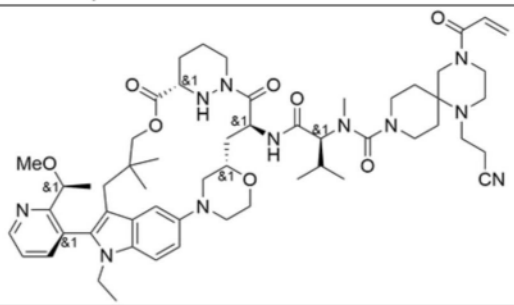
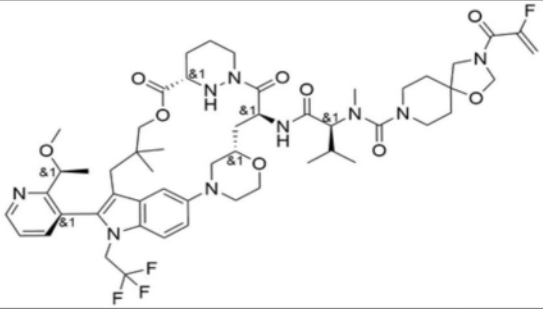
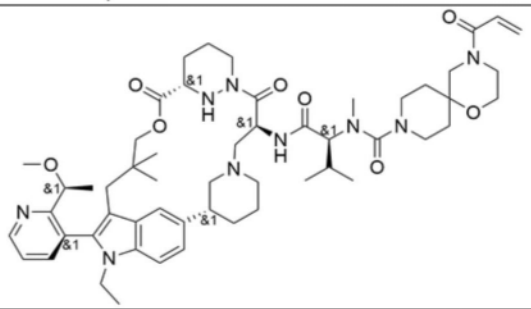
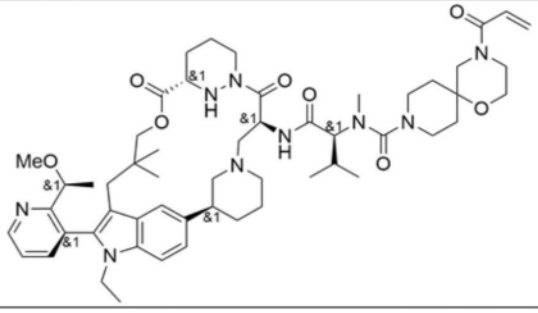
[0261]

实施例编号	结构
A231	
A232	
A233	
A234	
A235	

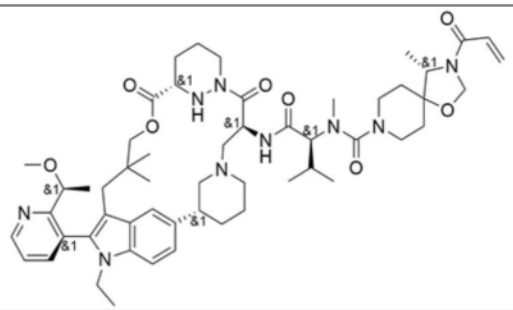
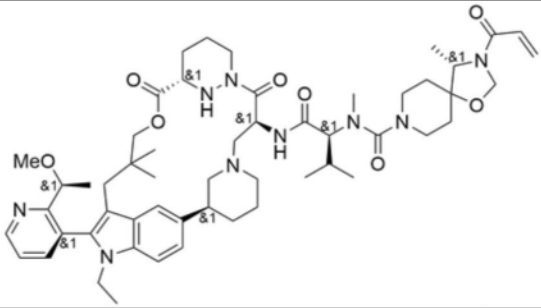
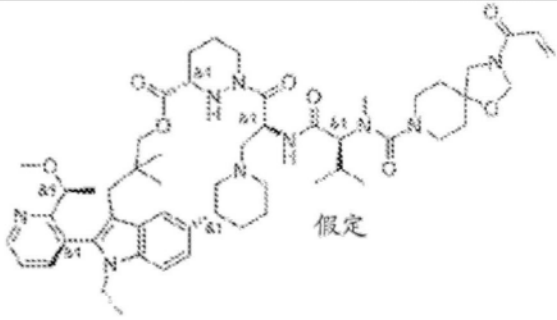
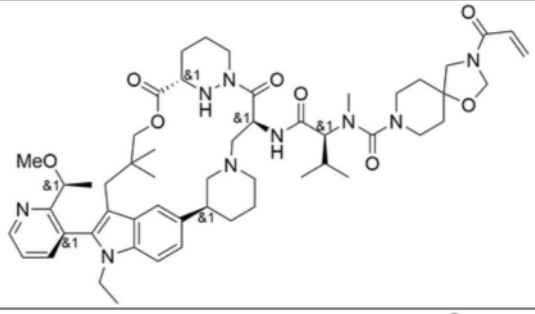
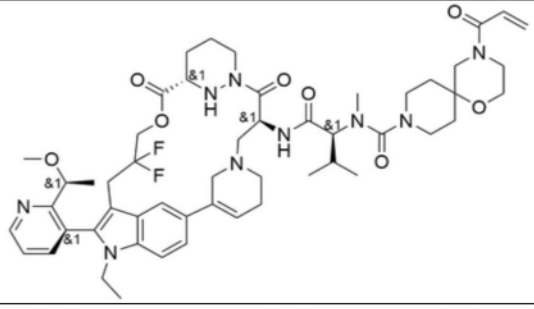
[0262]

实施例编号	结构
A236	
A237	
A238	
A239	
A240	

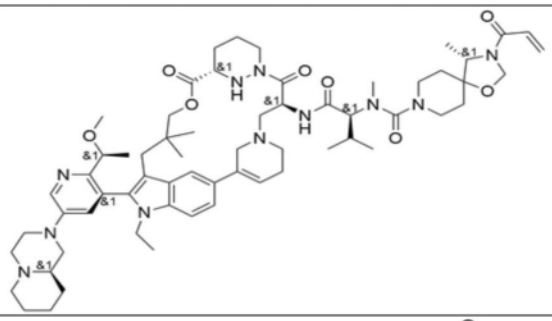
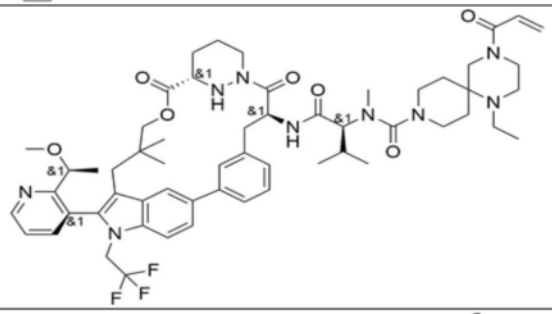
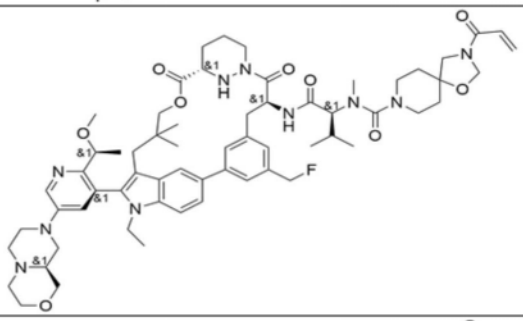
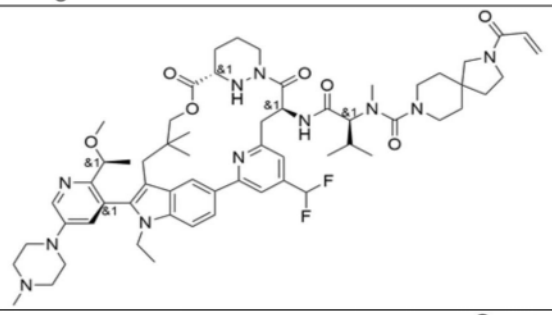
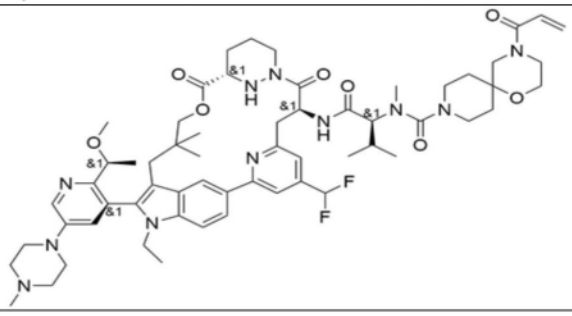
[0263]

实施例编号	结构
A241	
A242	
A243	
A244	
A245	

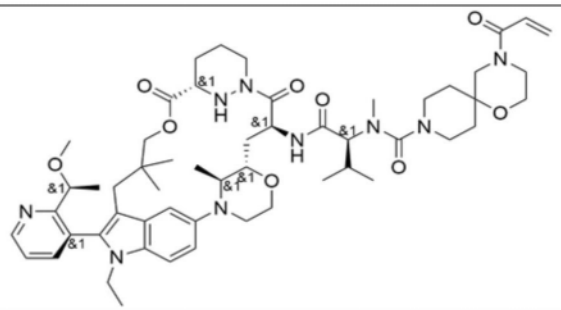
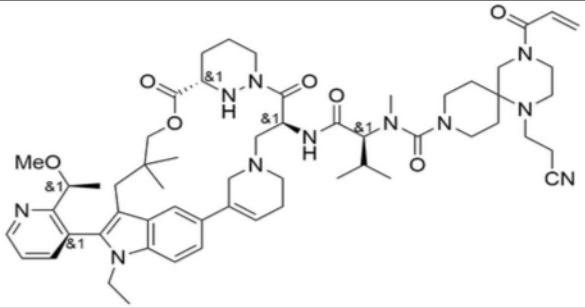
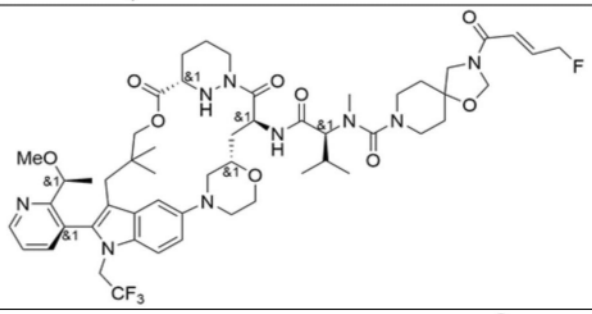
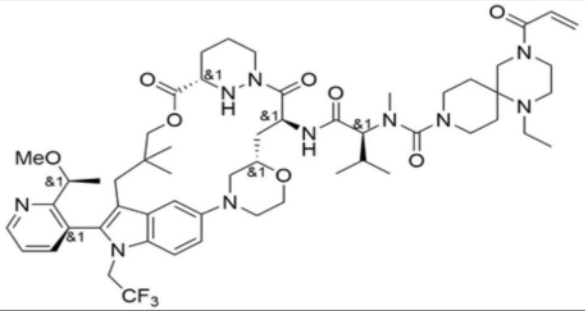
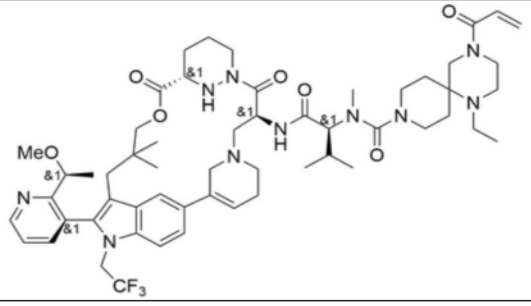
[0264]

实施例编号	结构
A246	
A247	
A248	
A249	
A250	

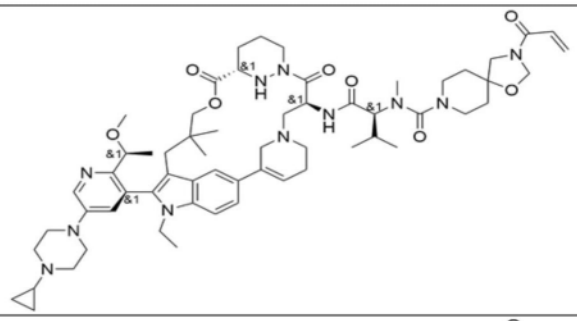
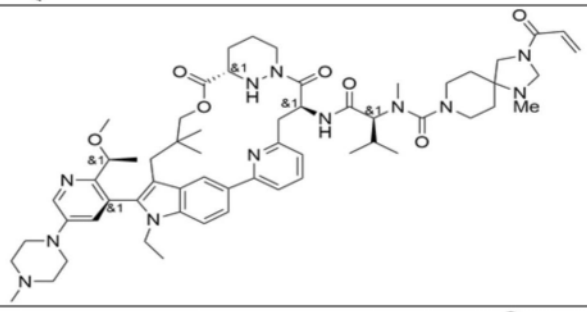
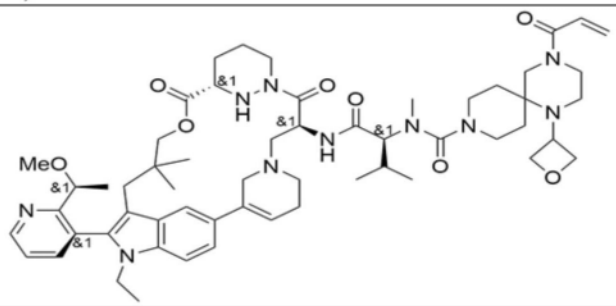
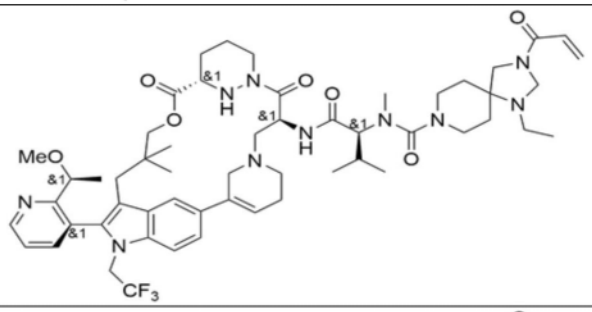
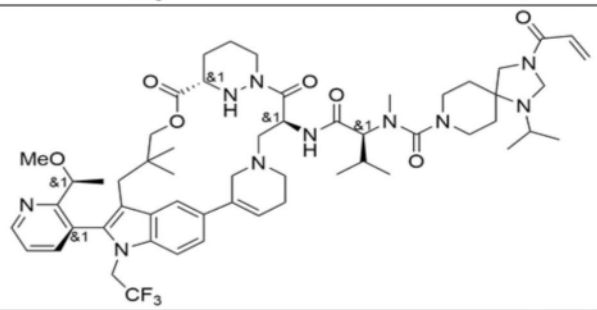
[0265]

实施例编号	结构
A251	
A252	
A253	
A254	
A255	

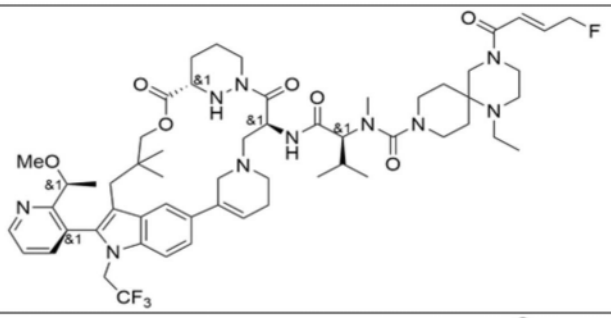
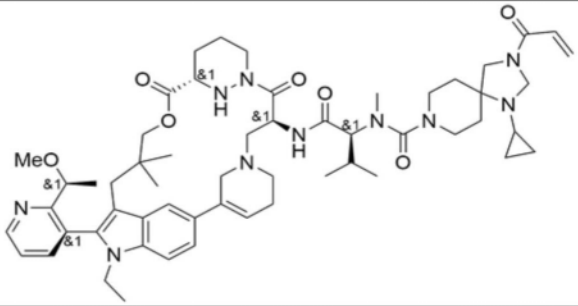
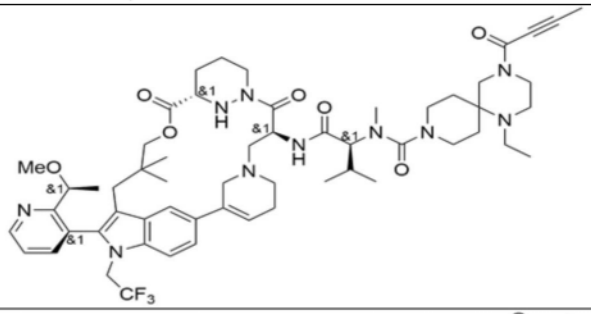
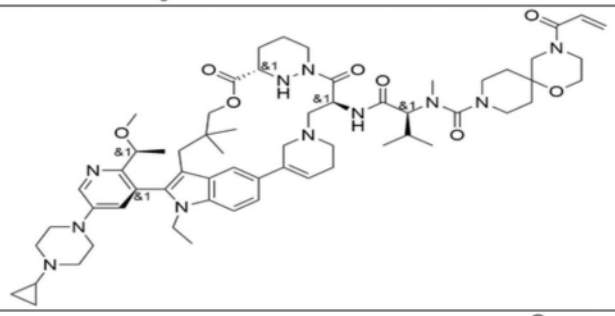
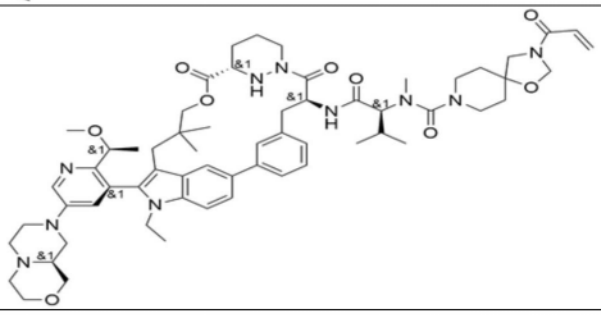
[0266]

实施例编号	结构
A256	
A257	
A258	
A259	
A260	

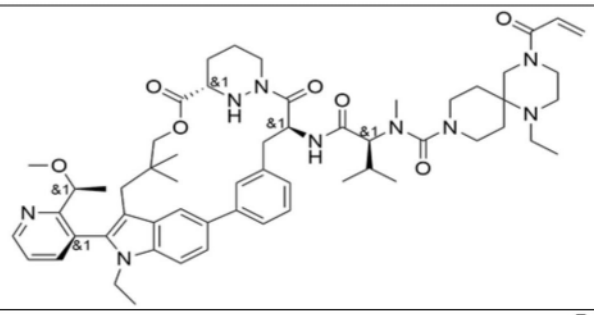
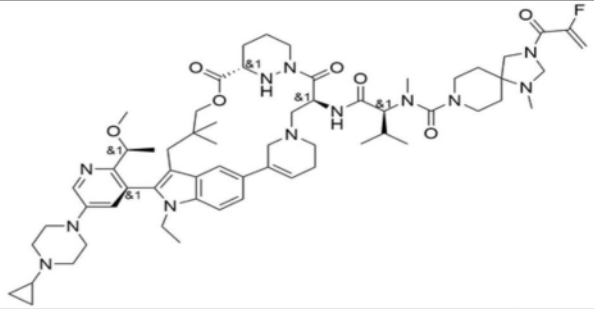
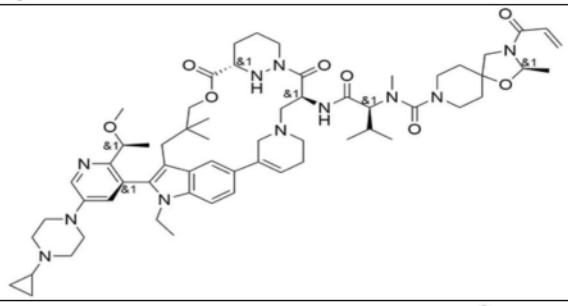
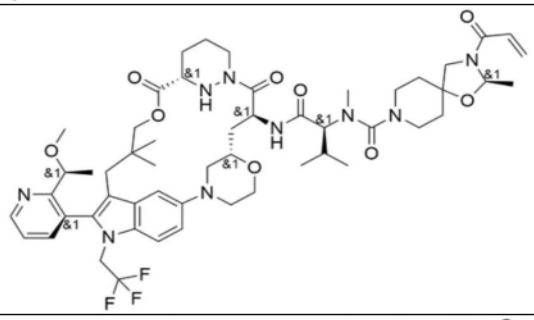
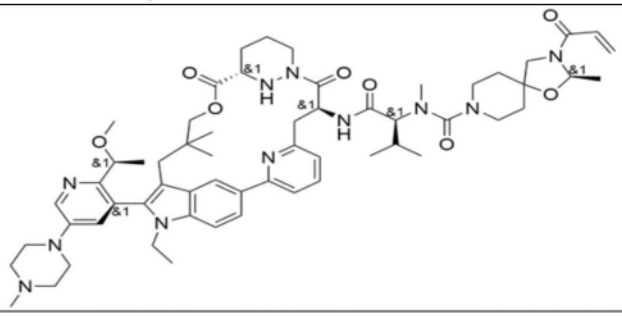
[0267]

实施例编号	结构
A261	
A262	
A263	
A264	
A265	

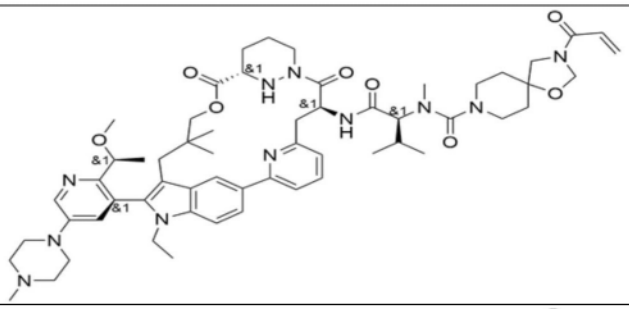
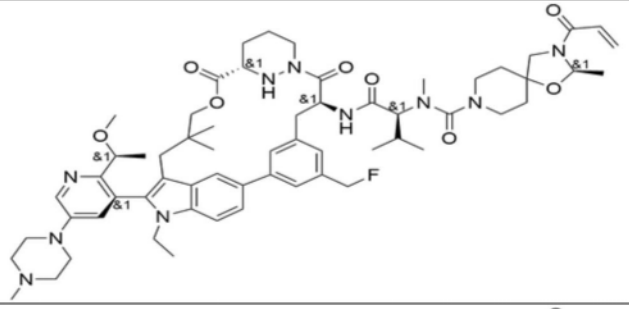
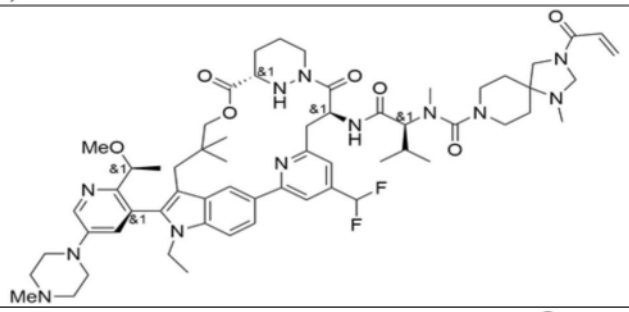
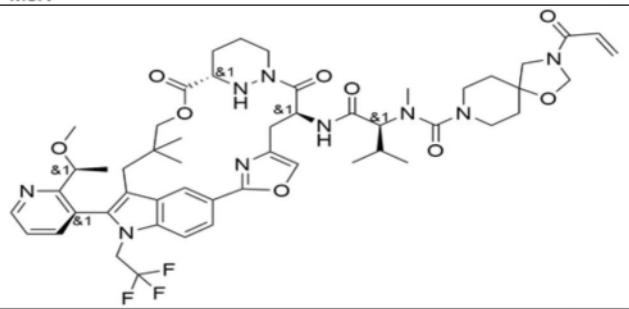
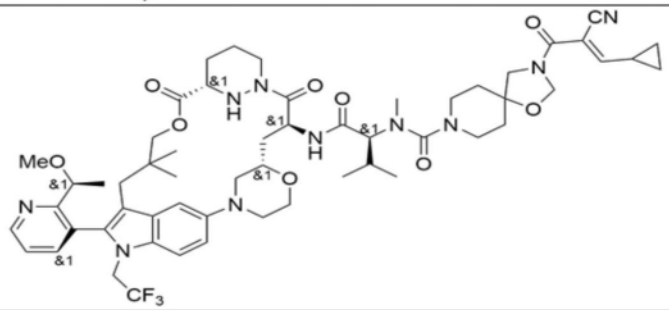
[0268]

实施例编号	结构
A266	
A267	
A268	
A269	
A270	

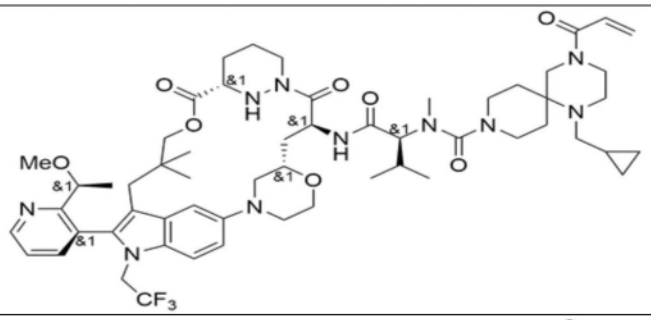
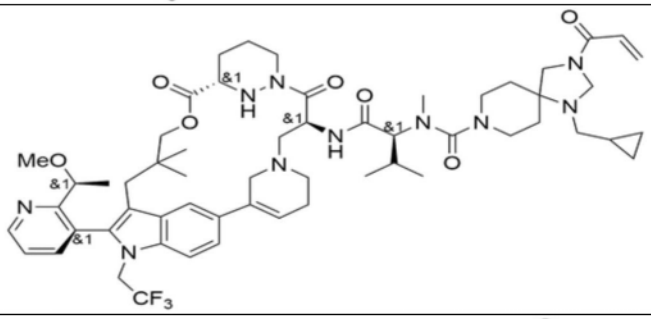
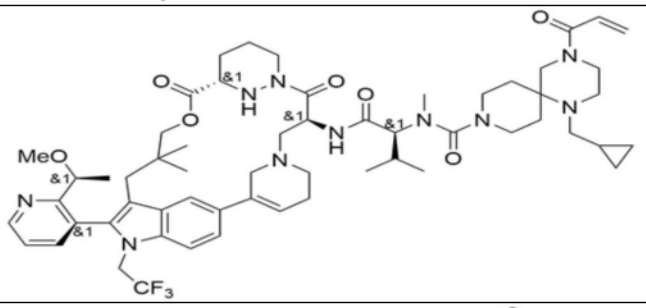
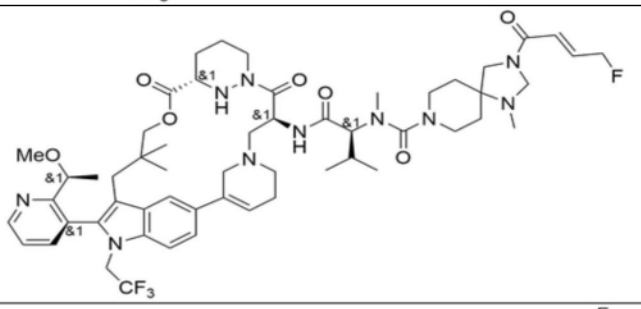
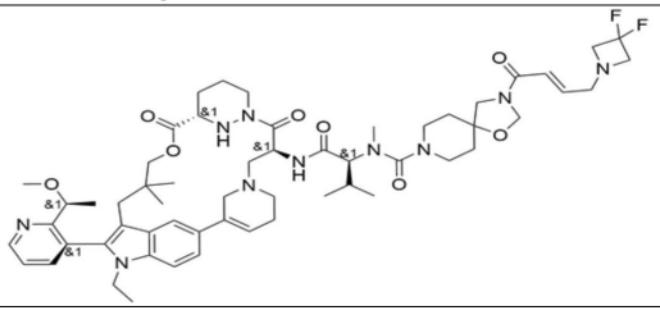
[0269]

实施例编号	结构
A271	
A272	
A273	
A274	
A275	

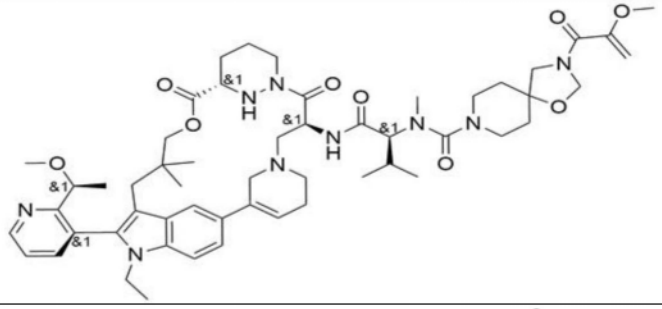
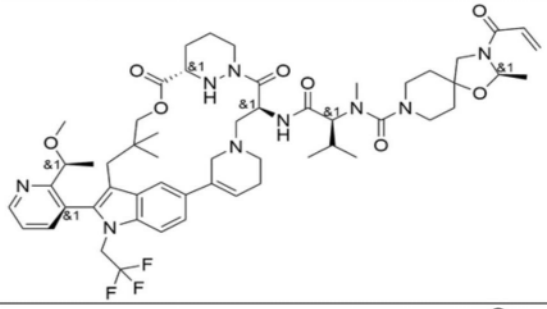
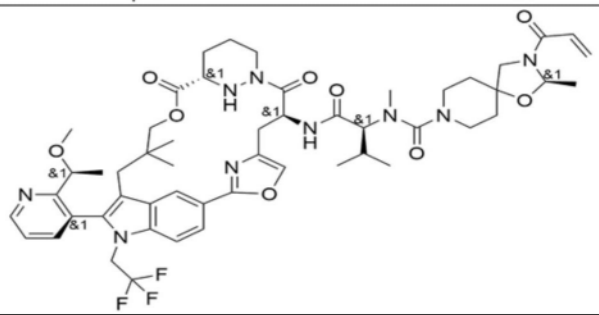
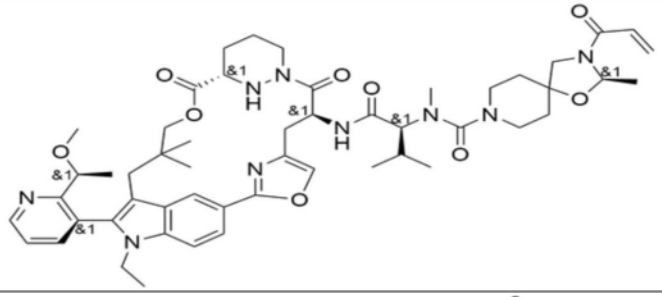
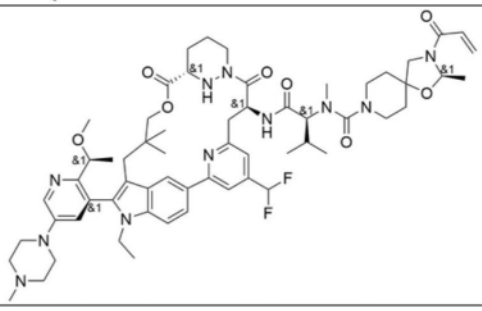
[0270]

实施例编号	结构
A276	
A277	
A278	
A279	
A280	

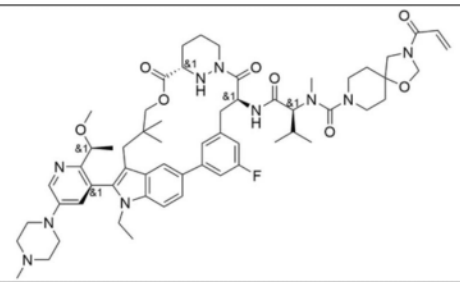
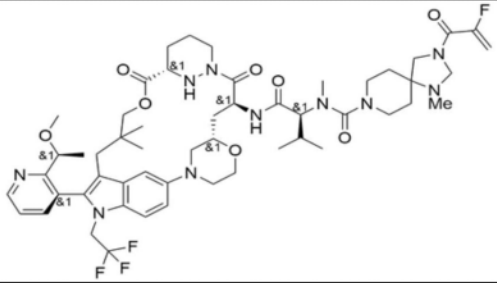
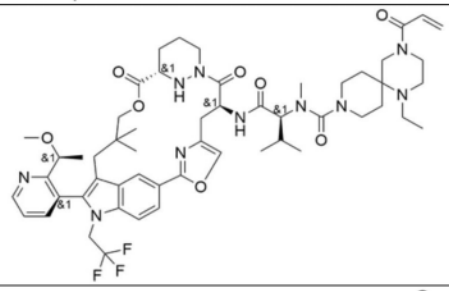
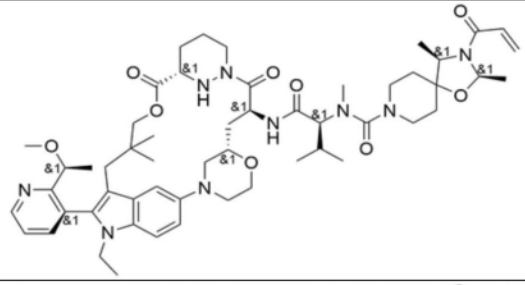
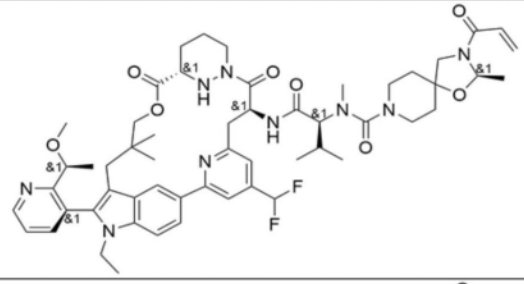
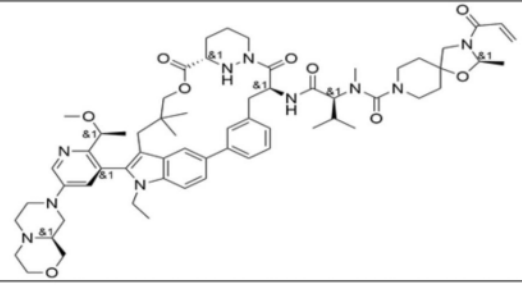
[0271]

实施例编号	结构
A281	
A282	
A283	
A284	
A285	

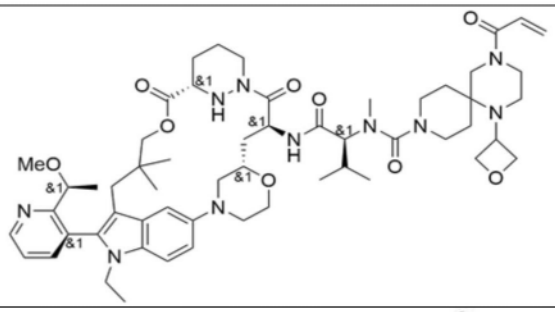
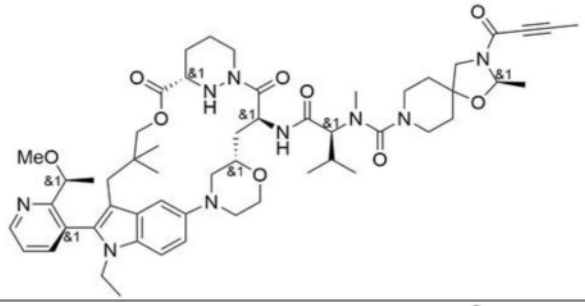
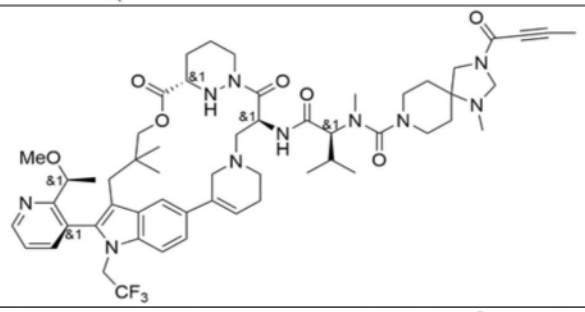
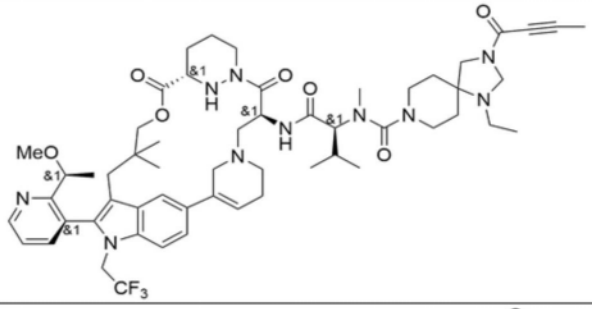
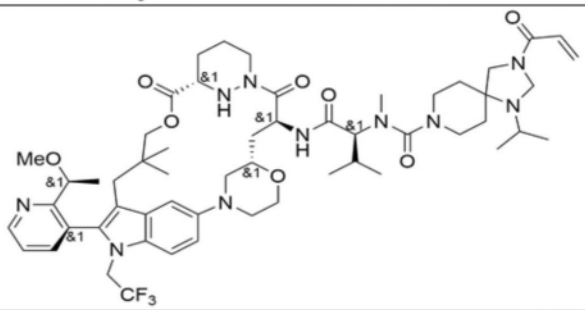
[0272]

实施例编号	结构
A286	
A287	
A288	
A289	
A290	

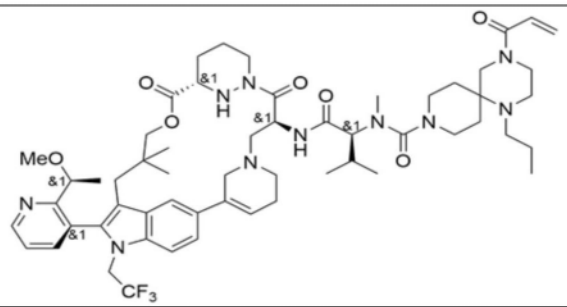
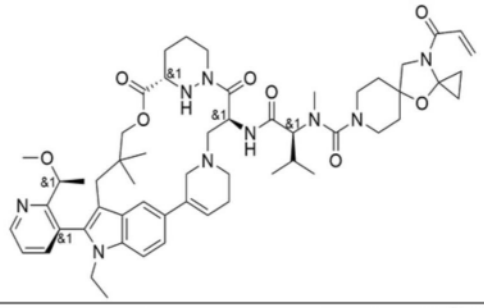
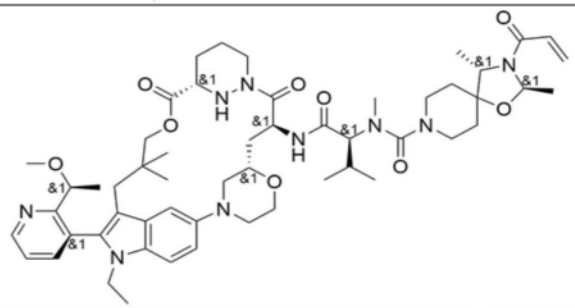
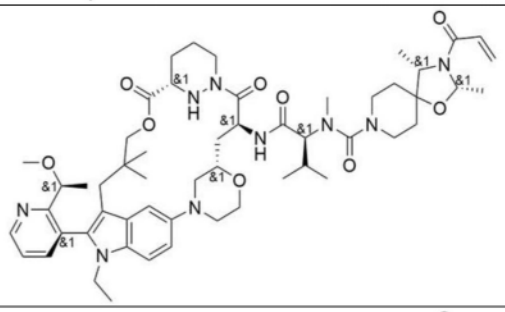
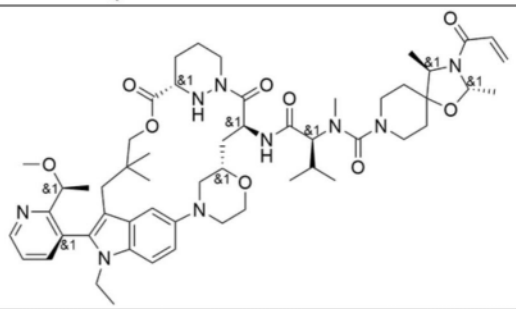
[0273]

实施例编号	结构
A291	
A292	
A293	
A294	
A295	
A296	

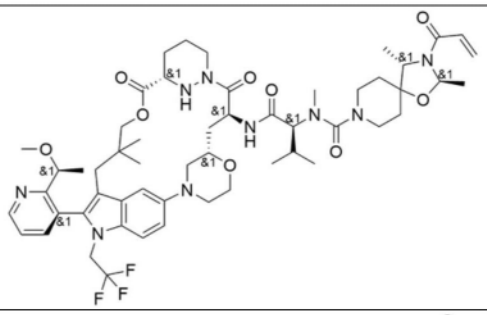
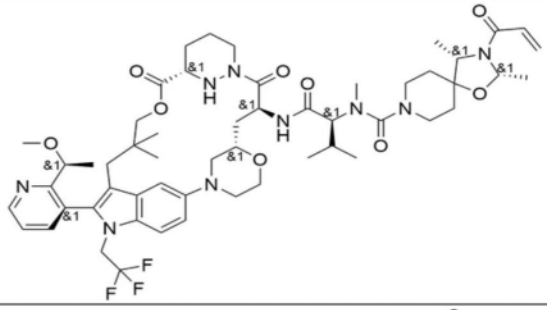
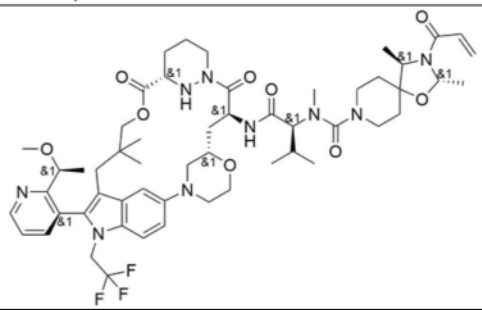
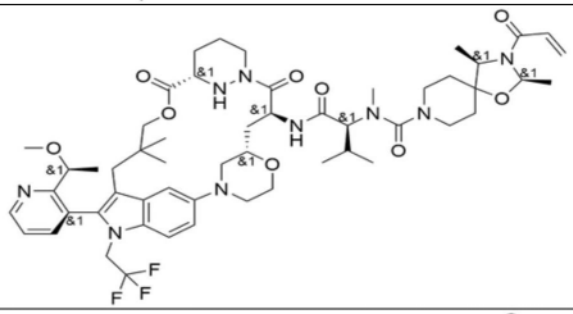
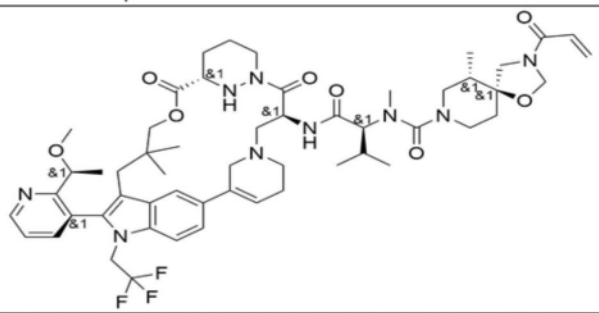
[0274]

实施例编号	结构
A297	
A298	
A299	
A300	
A301	

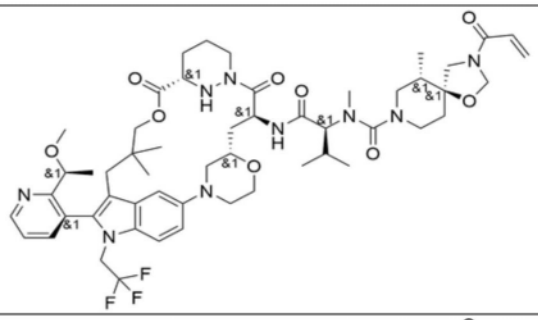
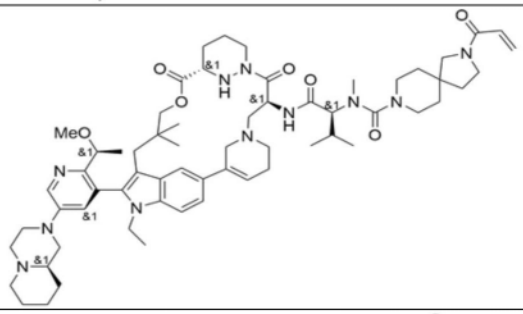
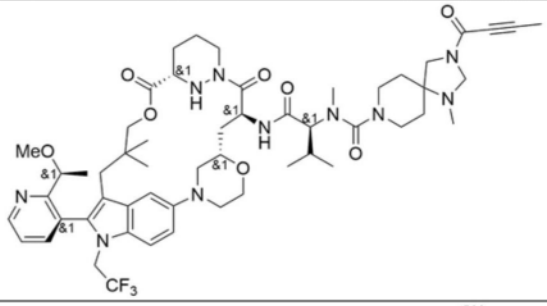
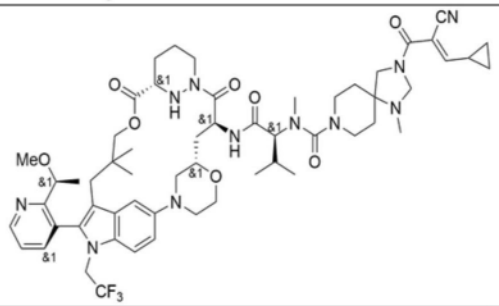
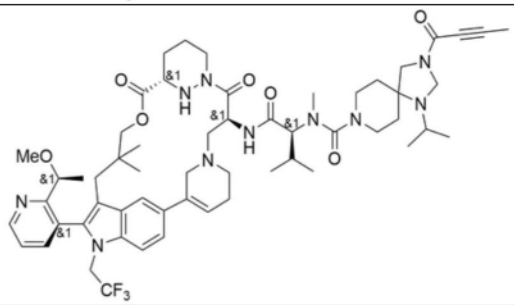
[0275]

实施例编号	结构
A302	
A303	
A304	
A305	
A306	

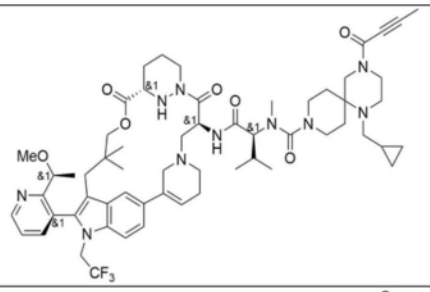
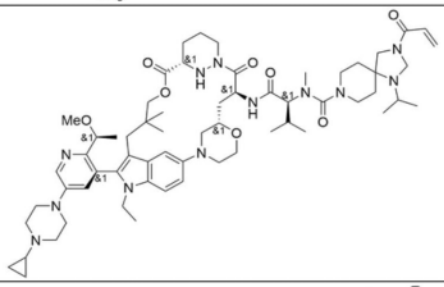
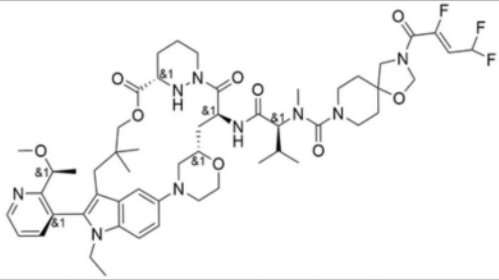
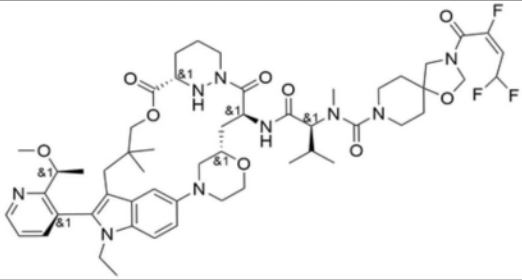
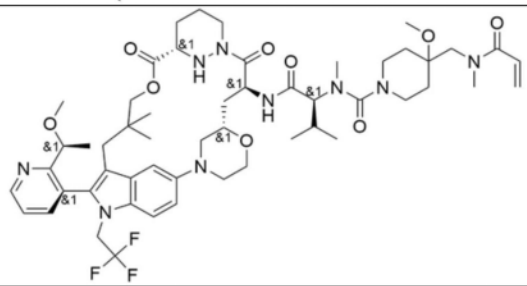
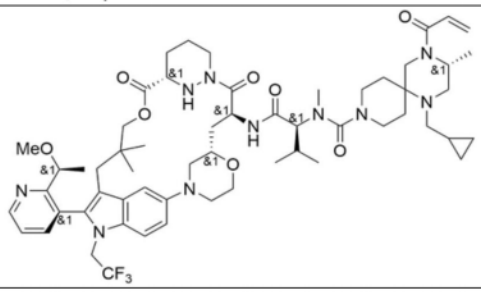
[0276]

实施例编号	结构
A307	
A308	
A309	
A310	
A311	

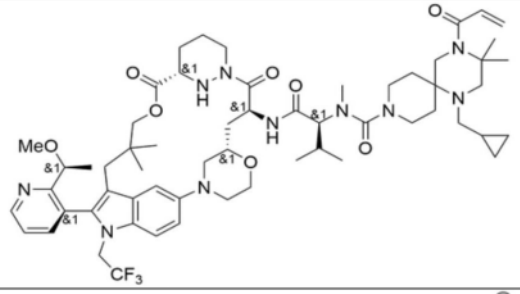
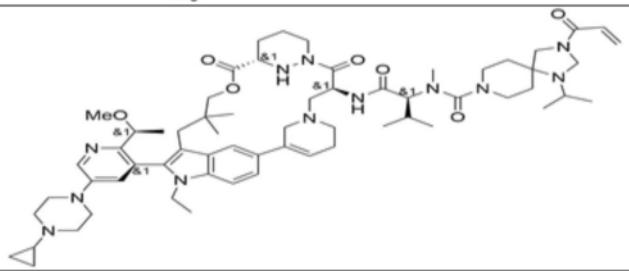
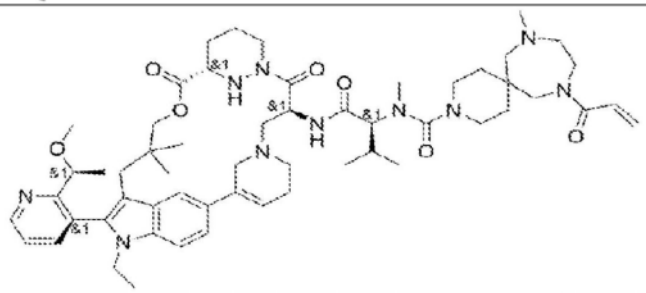
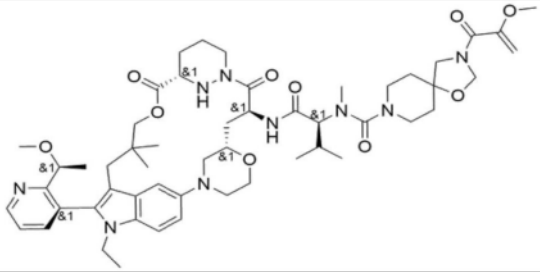
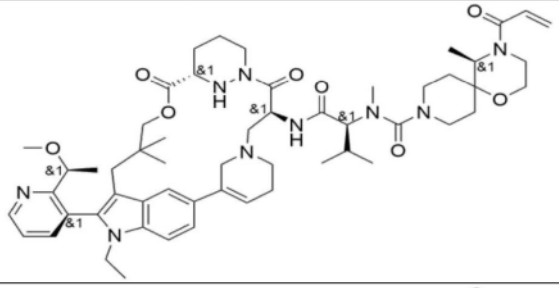
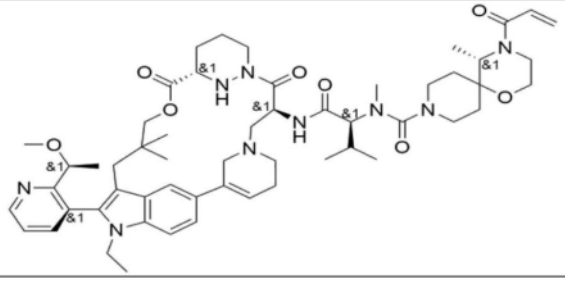
[0277]

实施例编号	结构
A312	
A313	
A314	
A315	
A316	

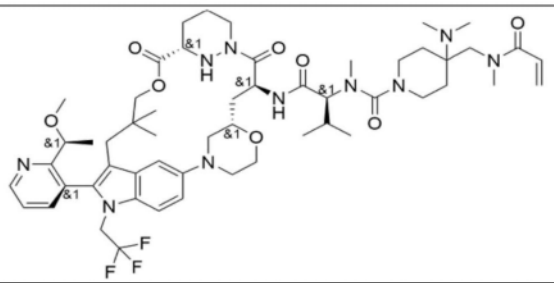
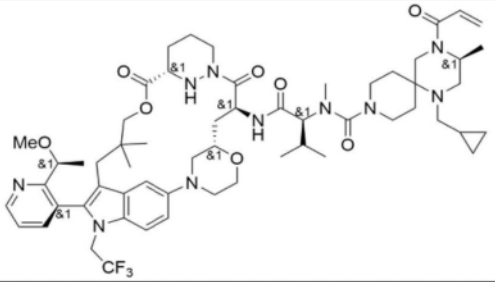
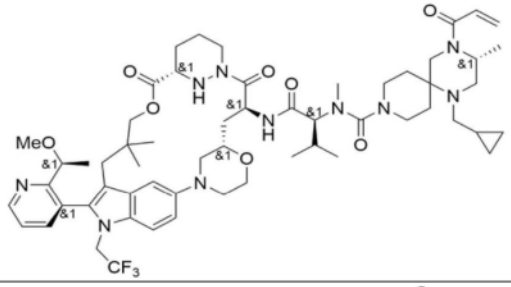
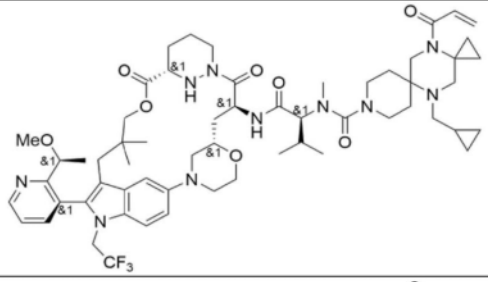
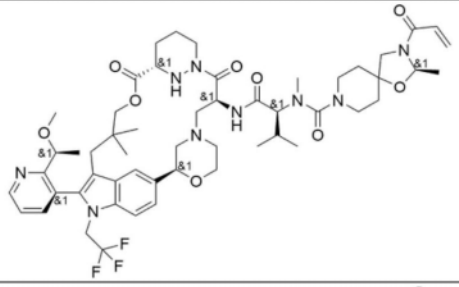
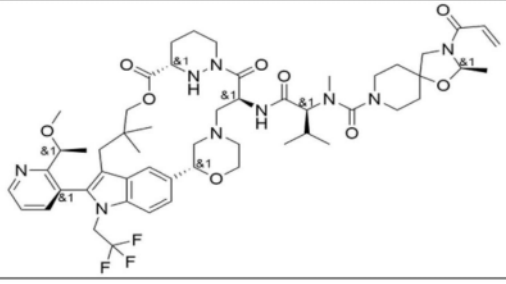
[0278]

实施例编号	结构
A317	
A318	
A319	
A320	
A321	
A322	

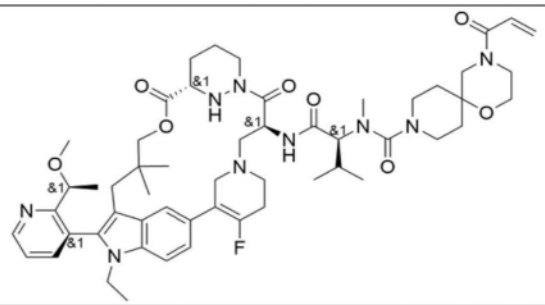
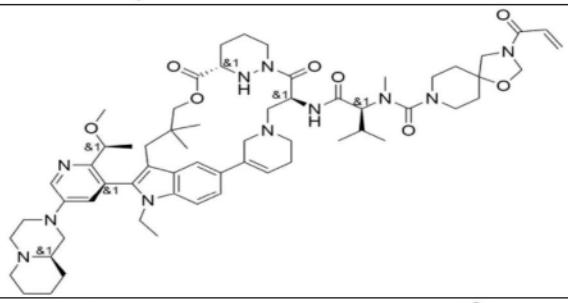
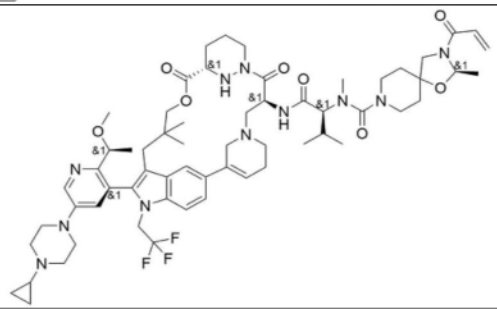
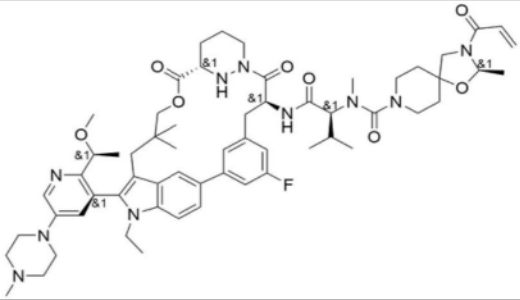
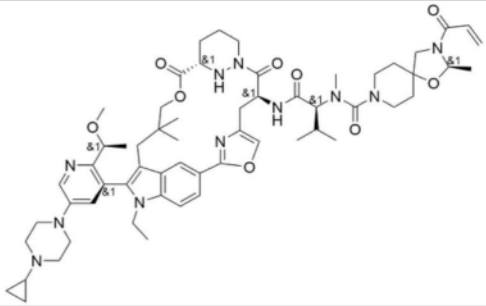
[0279]

实施例编号	结构
A323	
A324	
A325	
A326	
A327	
A328	

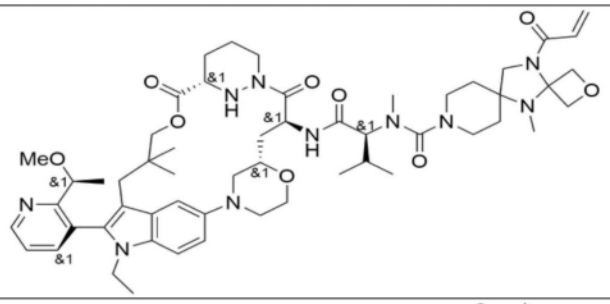
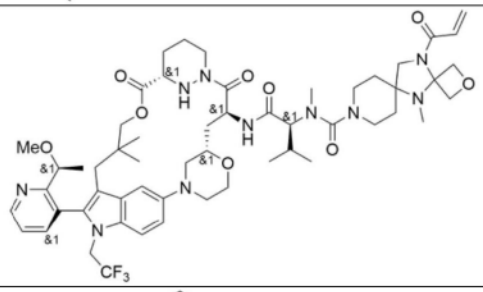
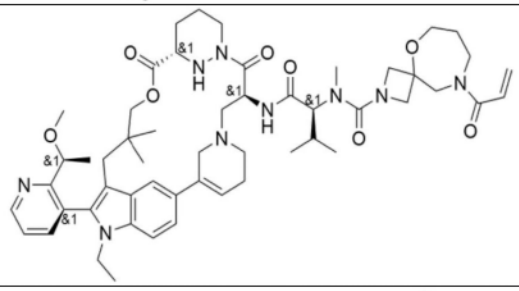
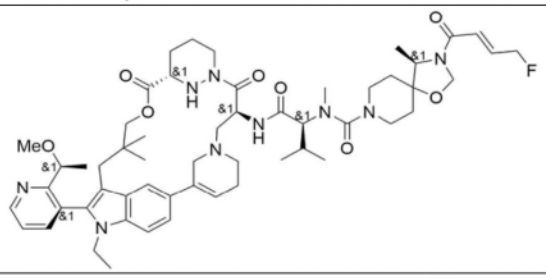
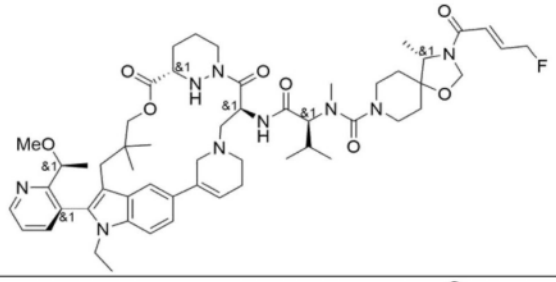
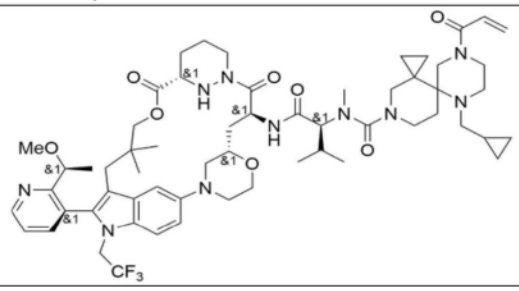
[0280]

实施例编号	结构
A329	
A330	
A331	
A332	
A333	
A334	

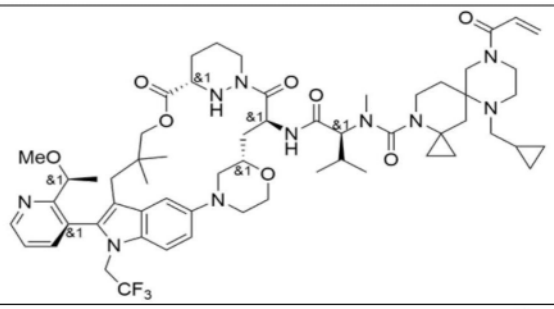
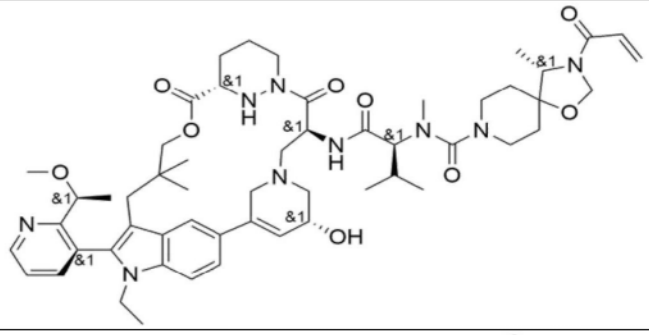
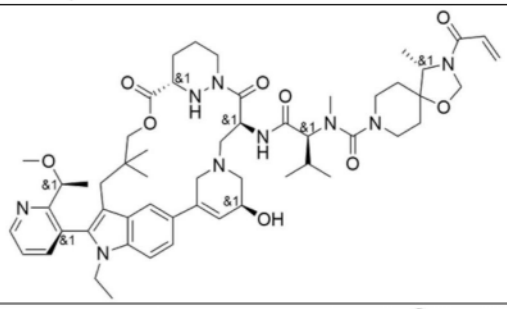
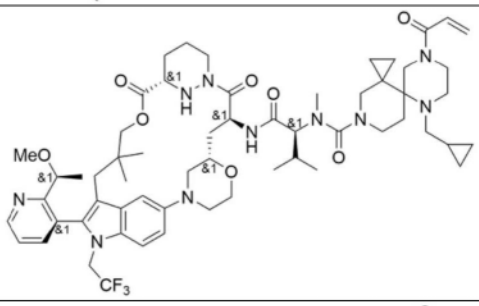
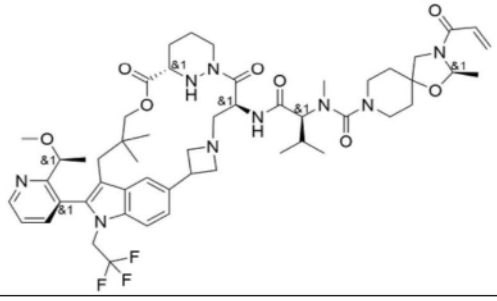
[0281]

实施例编号	结构
A335	
A336	
A337	
A338	
A339	

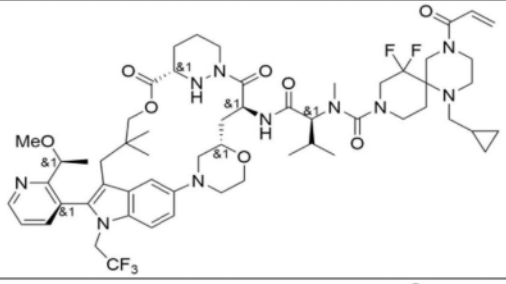
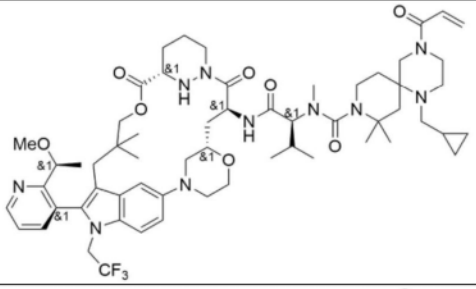
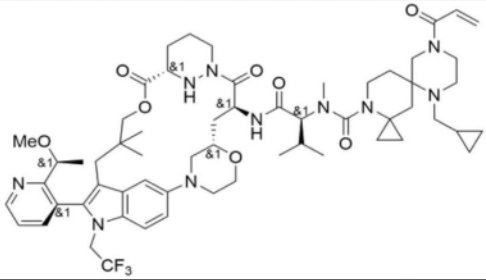
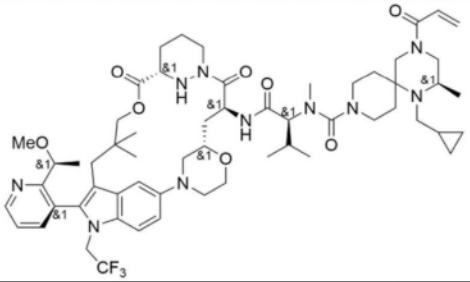
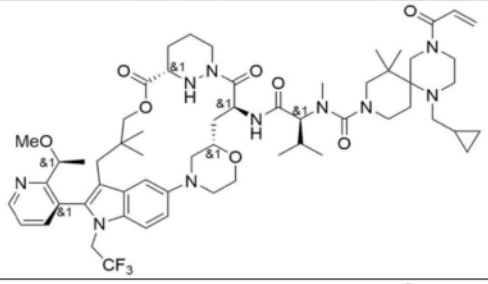
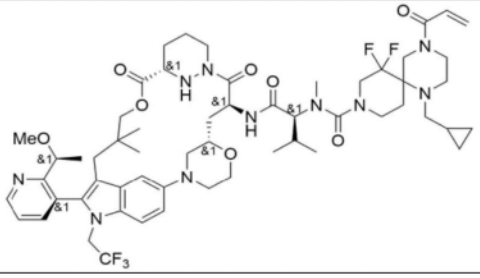
[0282]

实施例编号	结构
A340	
A341	
A342	
A343	
A344	
A345	

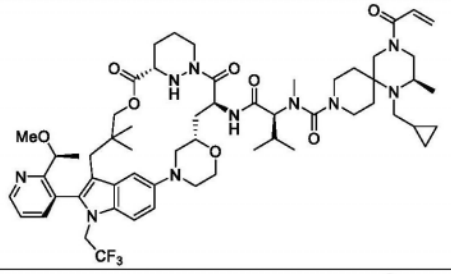
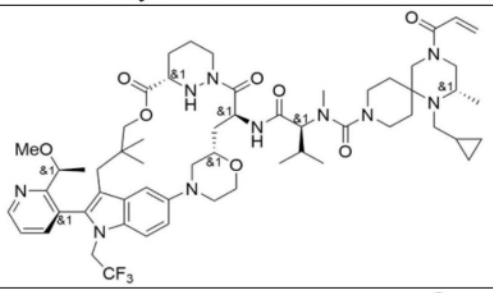
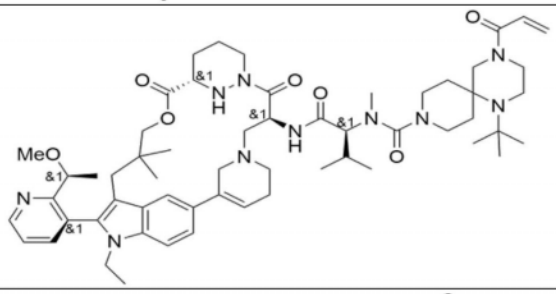
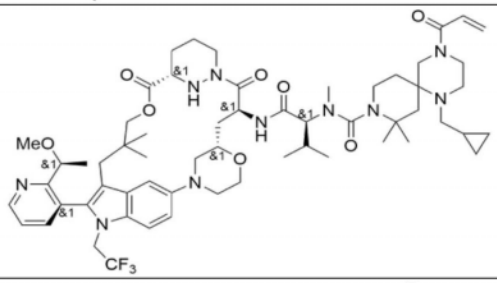
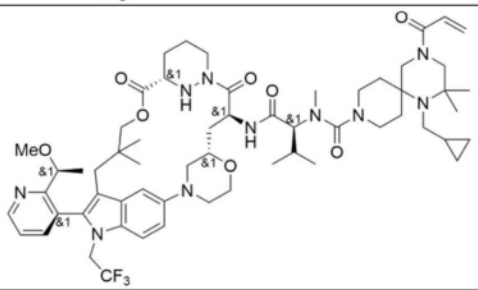
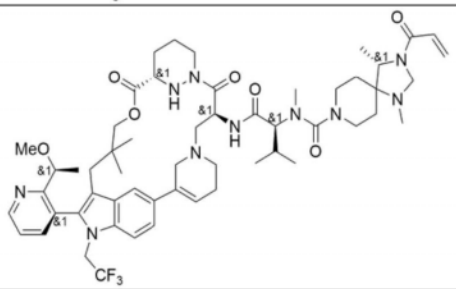
[0283]

实施例编号	结构
A346	
A347	
A348	
A349	
A350	

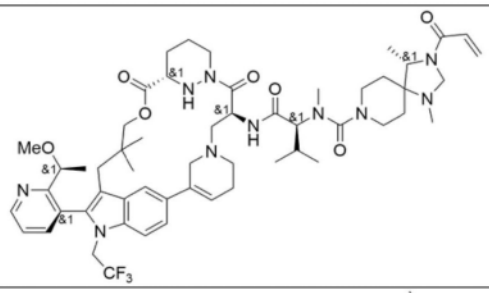
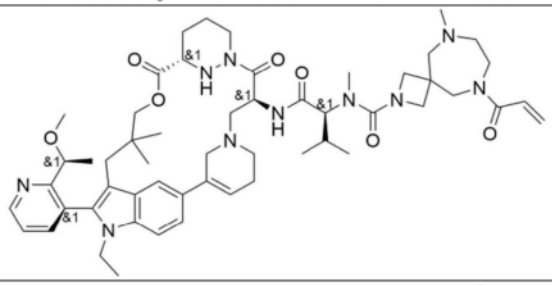
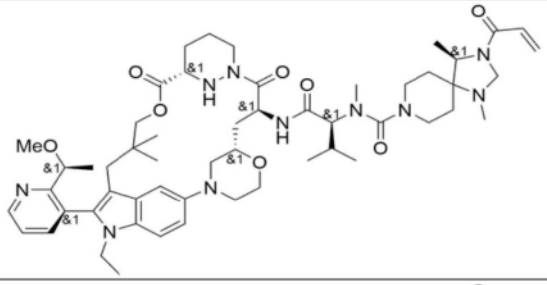
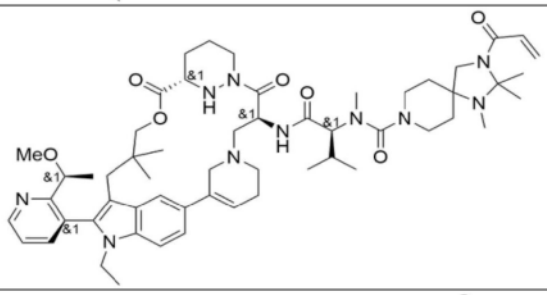
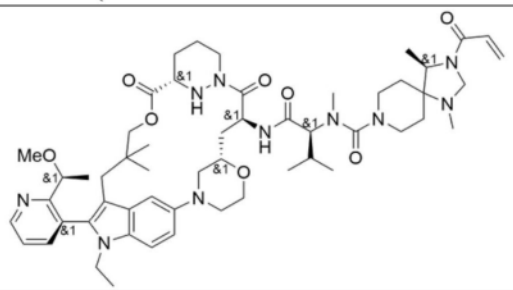
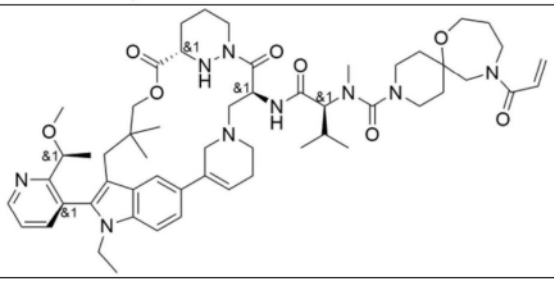
[0284]

实施例编号	结构
A351	
A352	
A353	
A354	
A355	
A356	

[0285]

实施例编号	结构
A357	
A358	
A359	
A360	
A361	
A362	

[0286]

实施例编号	结构
A363	
A364	
A365	
A366	
A367	
A368	

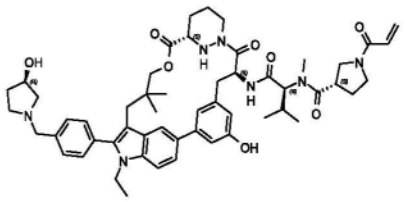
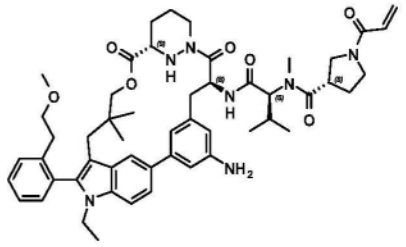
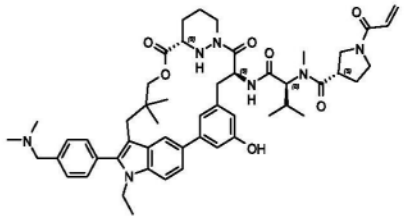
[0287] 在一些实施方案中,本发明的化合物是选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物是选自表2的化合物,或其药学上可接

受的盐或阻转异构体。

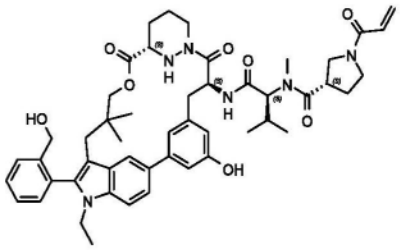
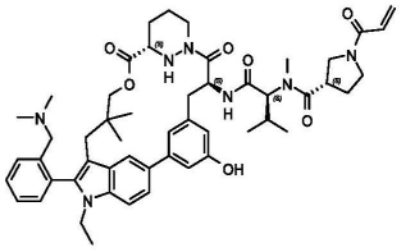
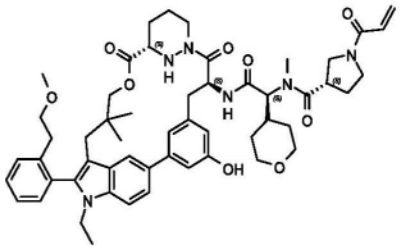
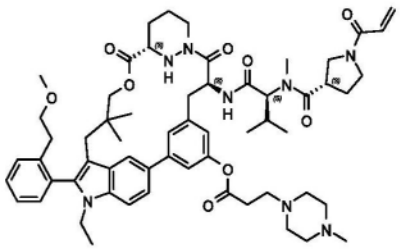
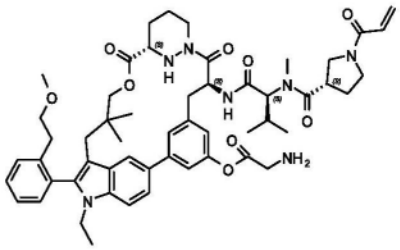
[0288] 在一些实施方案中,本发明的化合物不是选自表2的化合物。在一些实施方案中,本发明的化合物不是选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物不是选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐或阻转异构体。

[0289] 表2:某些化合物

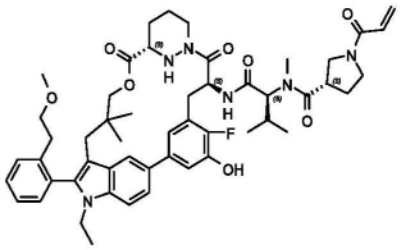
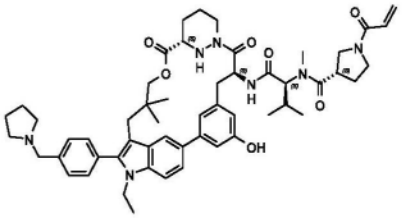
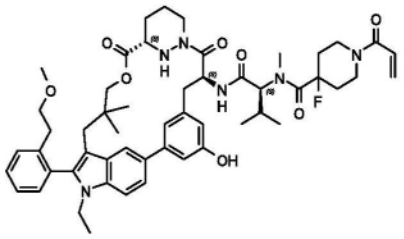
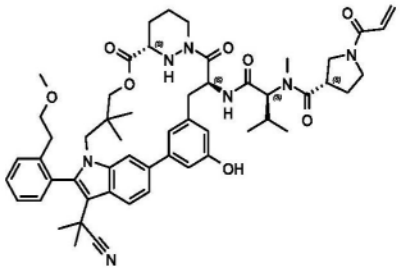
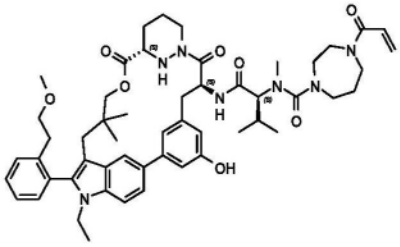
[0290]

实施例编号	结构
B1	
B2	
B3	

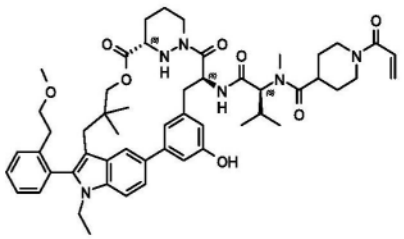
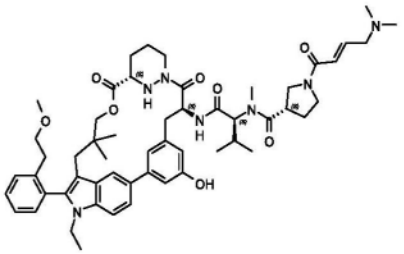
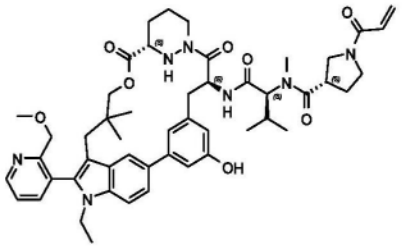
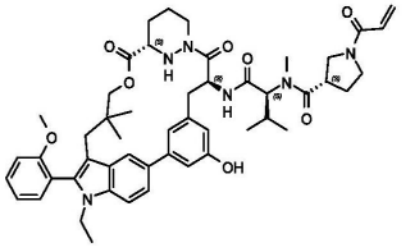
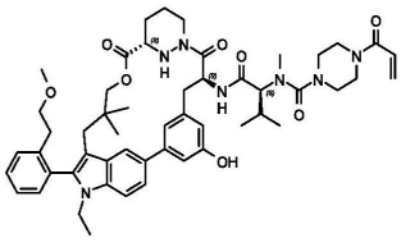
[0291]

实施例编号	结构
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	

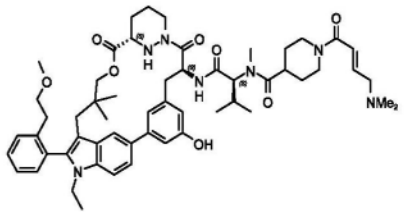
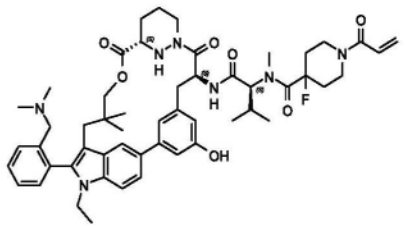
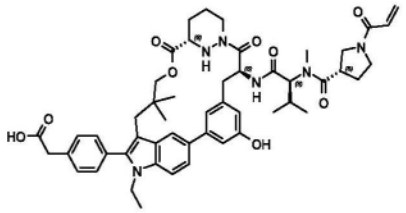
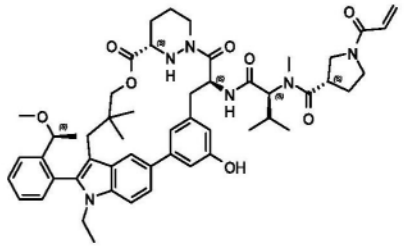
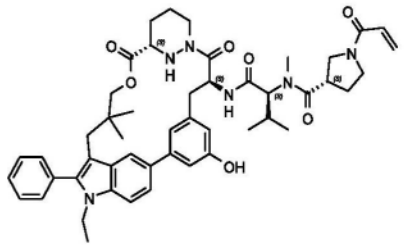
[0292]

实施例编号	结构
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	

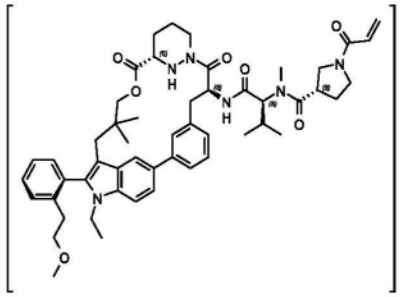
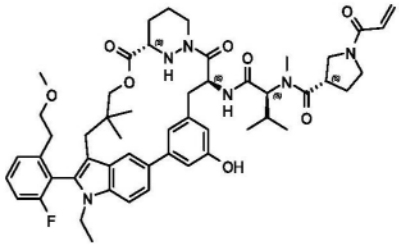
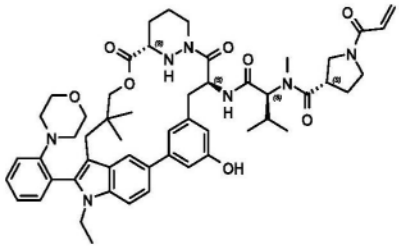
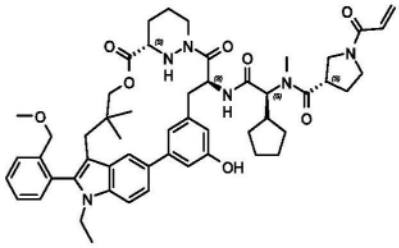
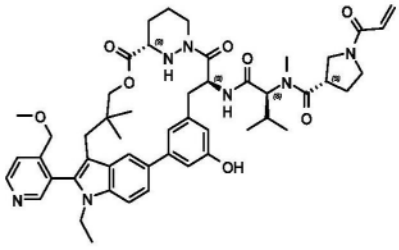
[0293]

实施例编号	结构
B14	
B15	
B16	
B17	
B18	

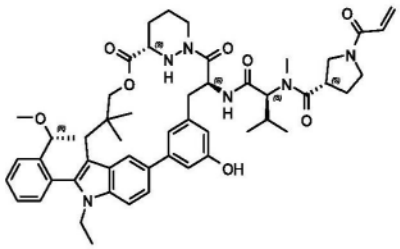
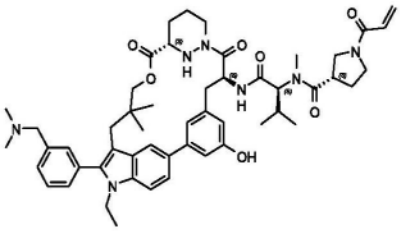
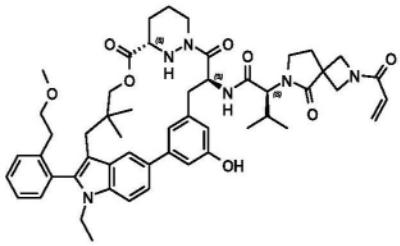
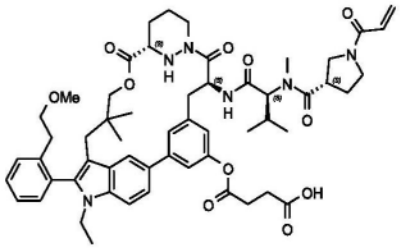
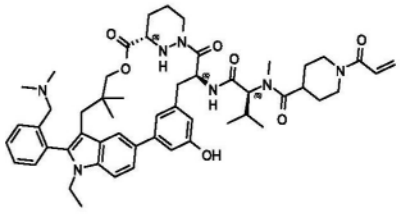
[0294]

实施例编号	结构
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	

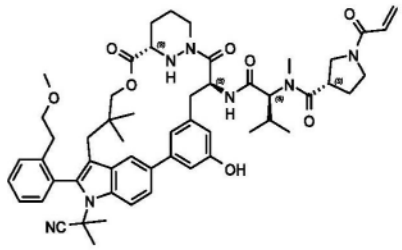
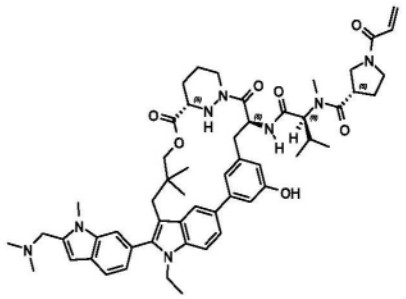
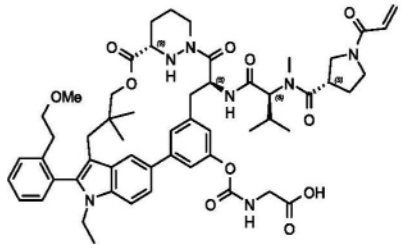
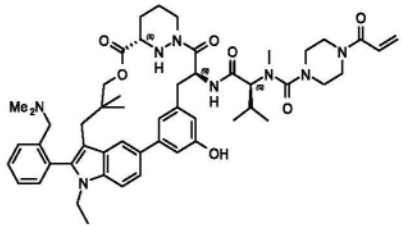
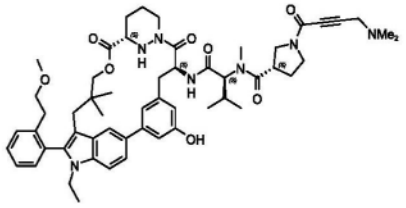
[0295]

实施例编号	结构
B24	
B25	
B26	
B27	
B28	

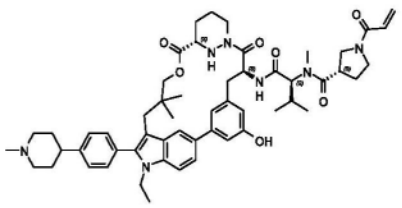
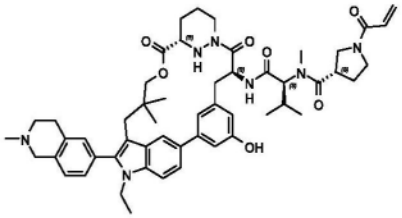
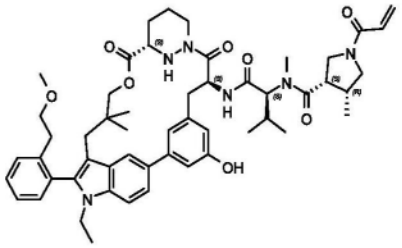
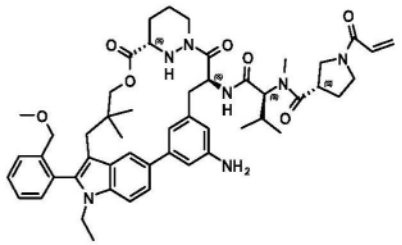
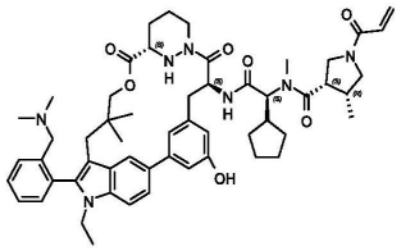
[0296]

实施例编号	结构
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	

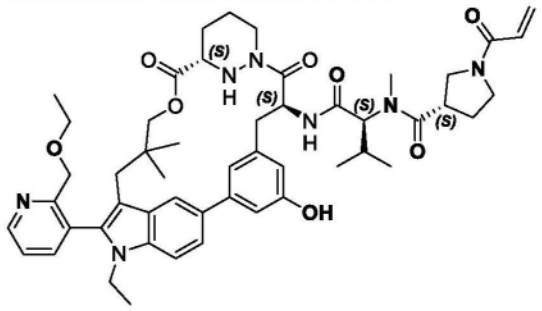
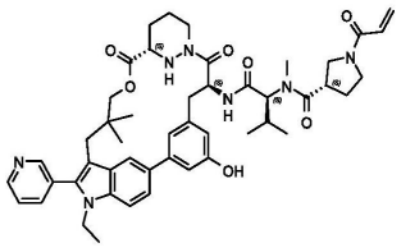
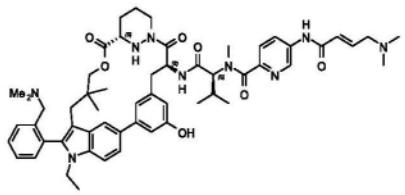
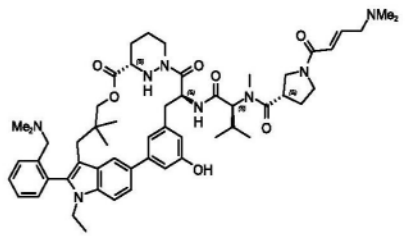
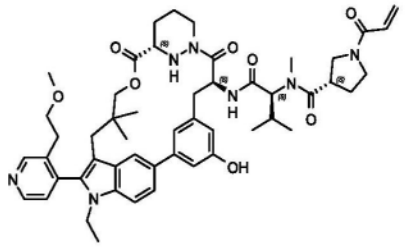
[0297]

实施例编号	结构
B34	
B35	
B36	
B37	
B38	

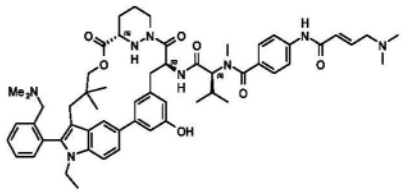
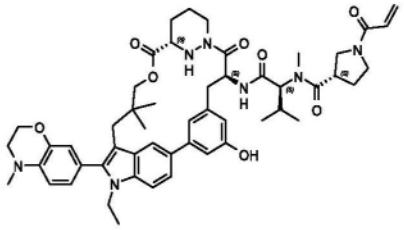
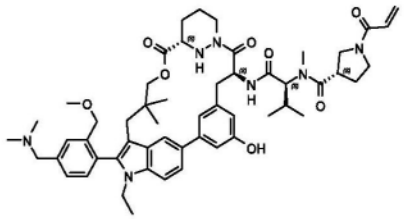
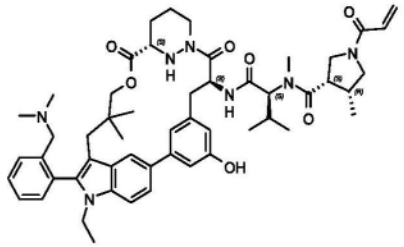
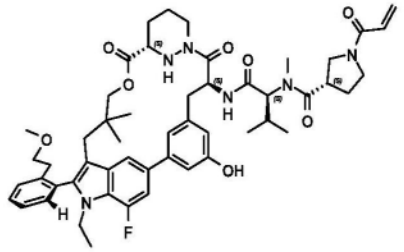
[0298]

实施例编号	结构
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	

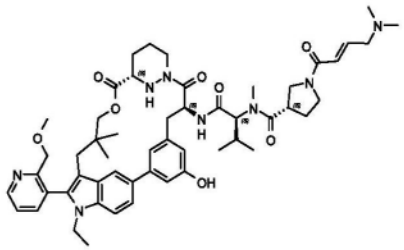
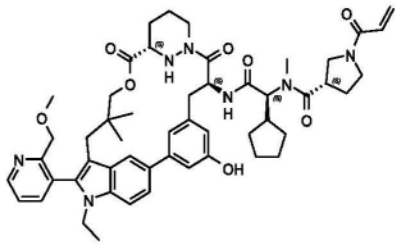
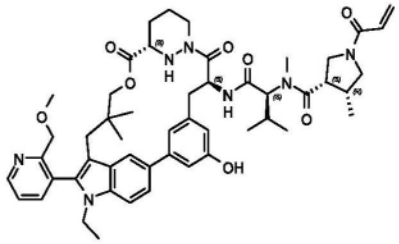
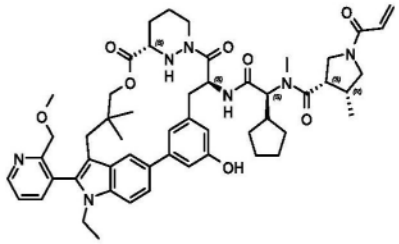
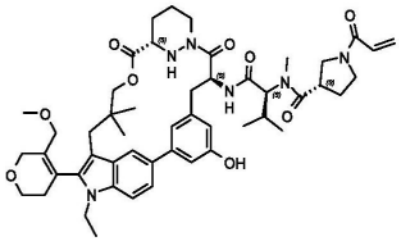
[0299]

实施例编号	结构
B44	
B45	
B46	
B47	
B48	

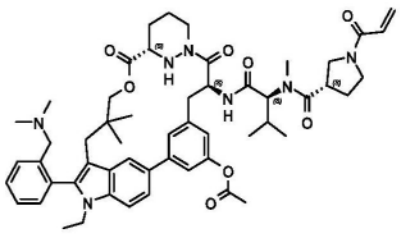
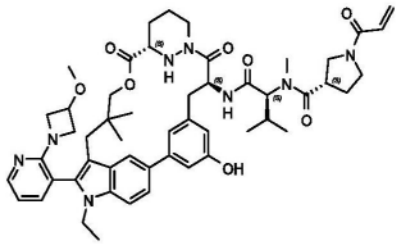
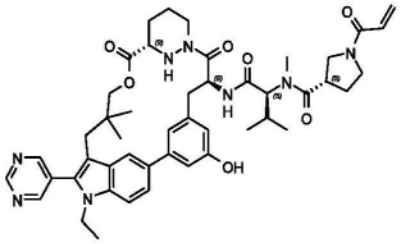
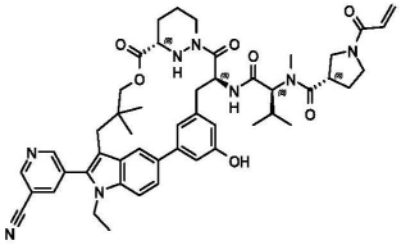
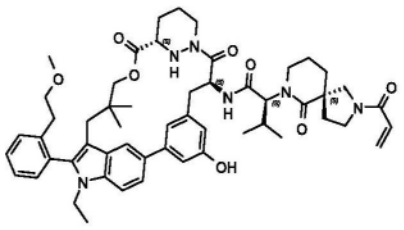
[0300]

实施例编号	结构
B49	
B50	
B51	
B52	
B53	

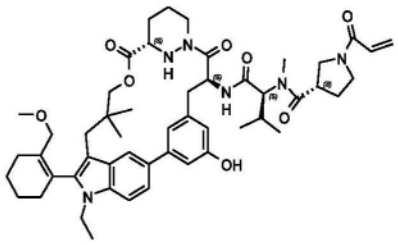
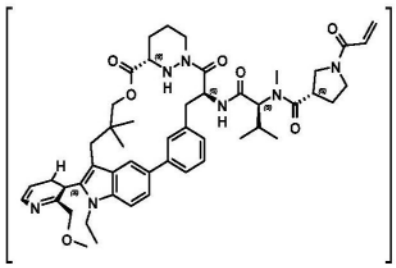
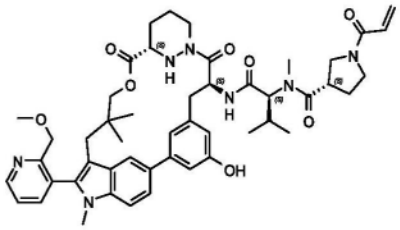
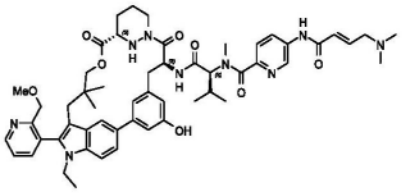
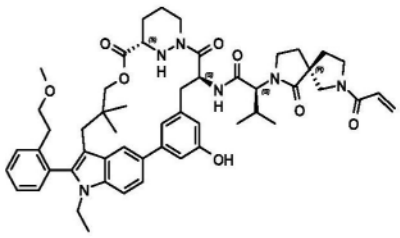
[0301]

实施例编号	结构
B54	
B55	
B56	
B57	
B58	

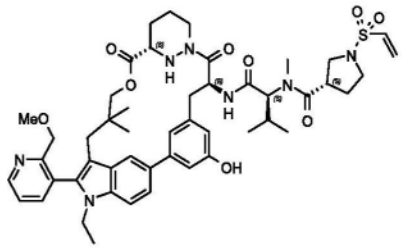
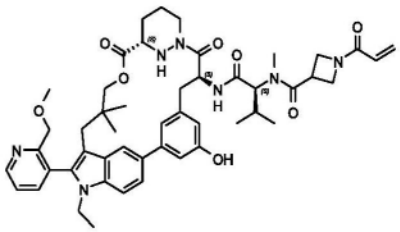
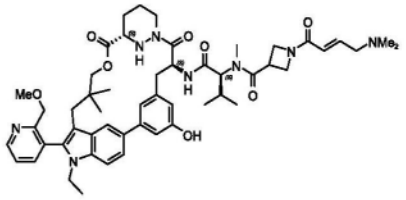
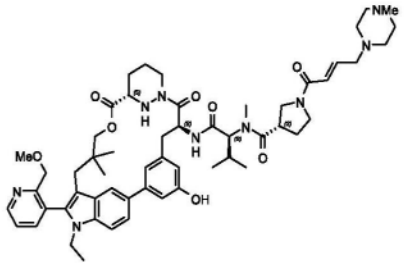
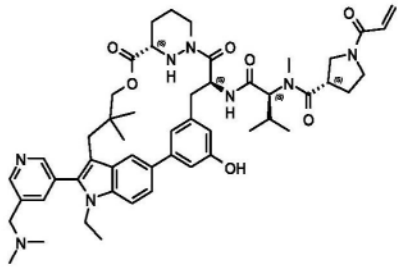
[0302]

实施例编号	结构
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	

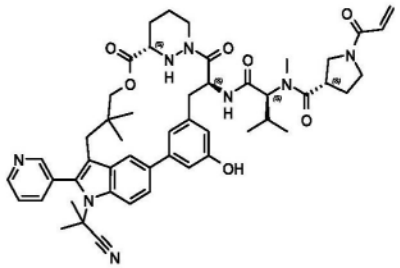
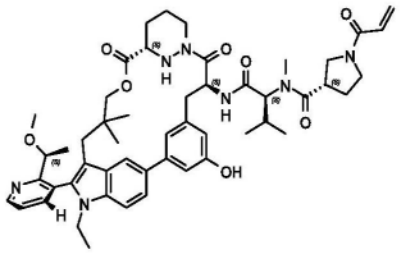
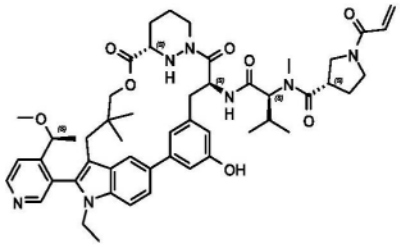
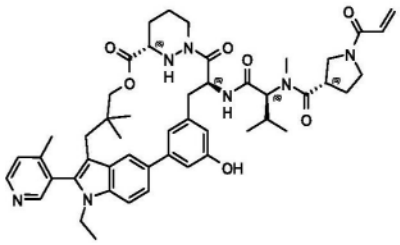
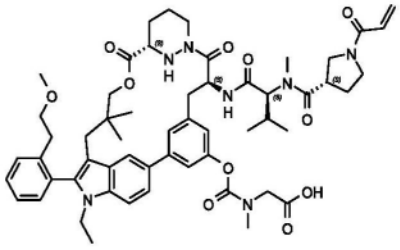
[0303]

实施例编号	结构
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	

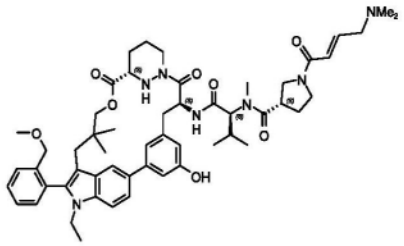
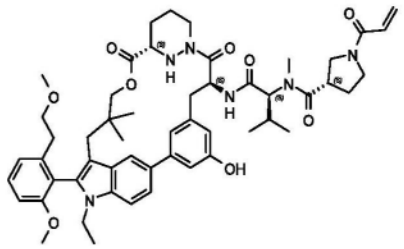
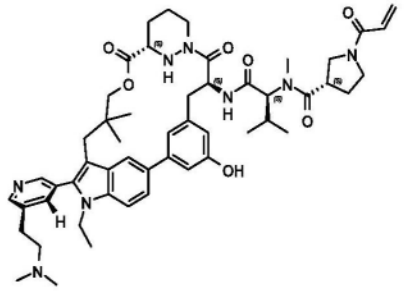
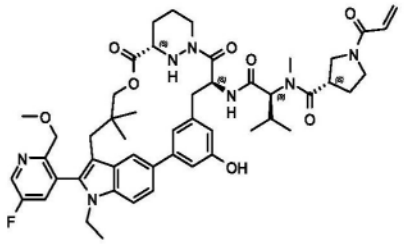
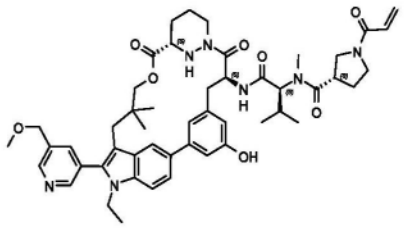
[0304]

实施例编号	结构
B69	
B70	
B71	
B72	
B73	

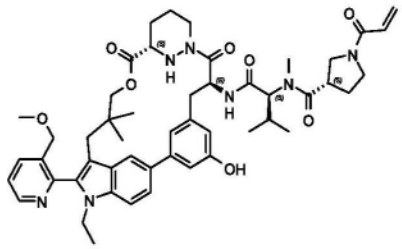
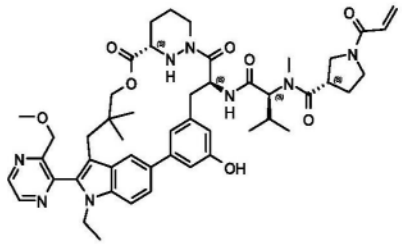
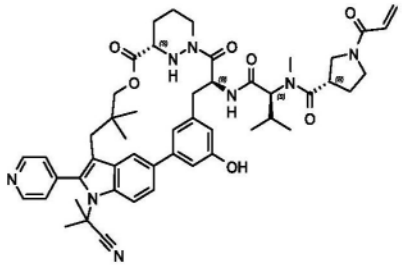
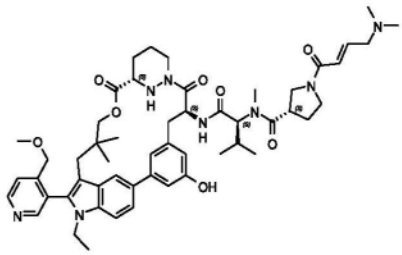
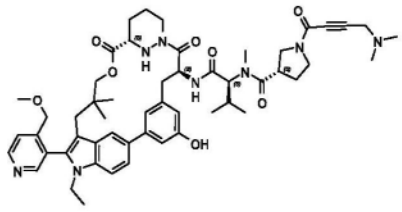
[0305]

实施例编号	结构
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	

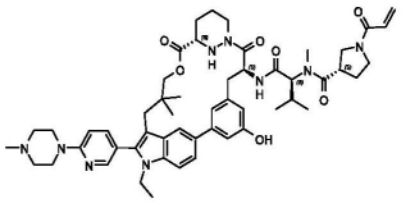
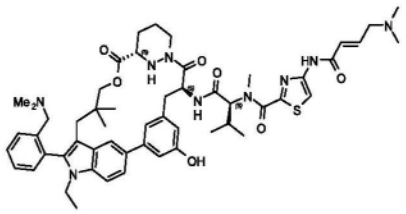
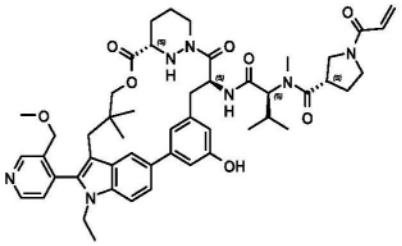
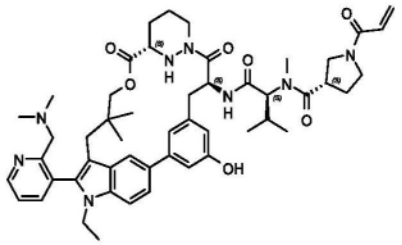
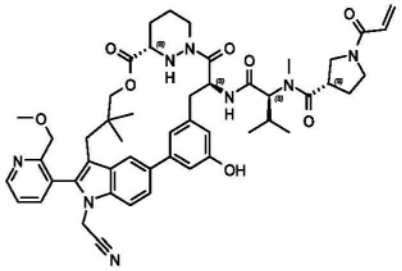
[0306]

实施例编号	结构
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	

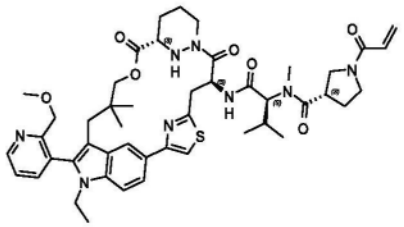
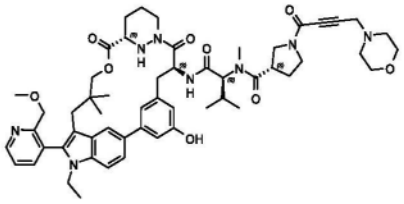
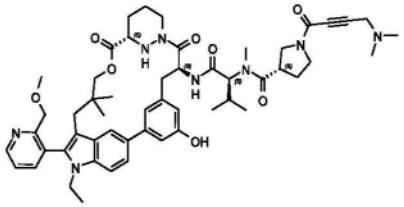
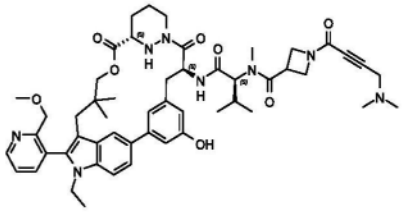
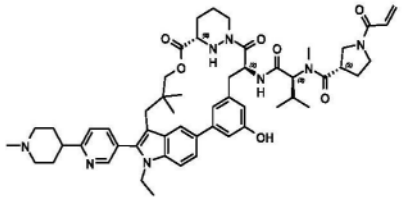
[0307]

实施例编号	结构
B84	
B85	
B86	
B87	
B88	

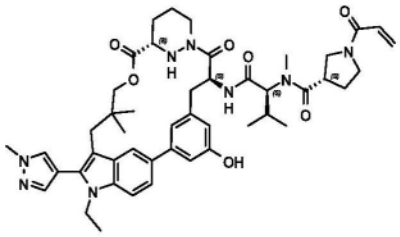
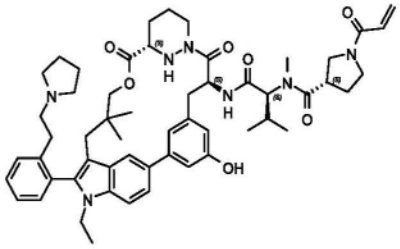
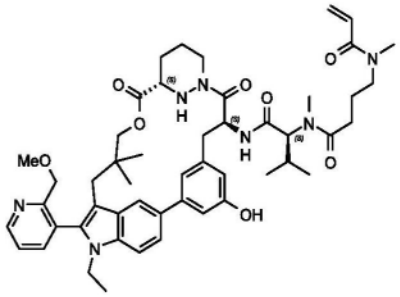
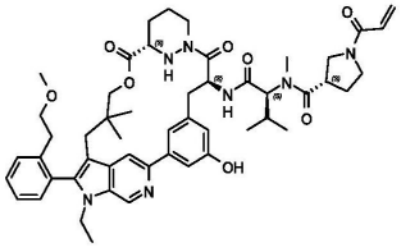
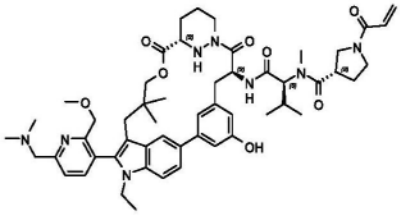
[0308]

实施例编号	结构
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	

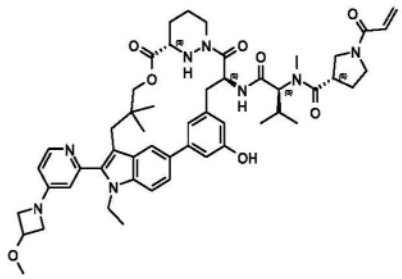
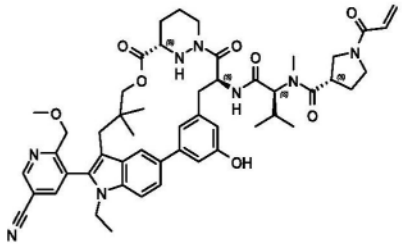
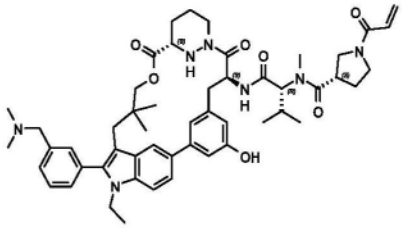
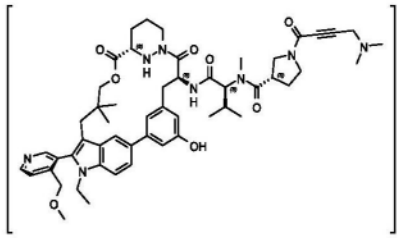
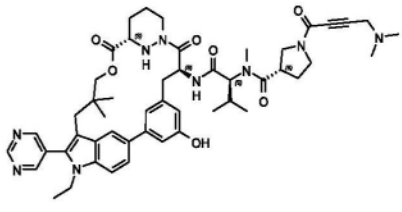
[0309]

实施例编号	结构
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	

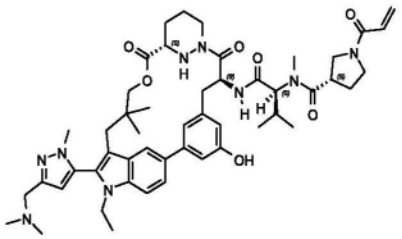
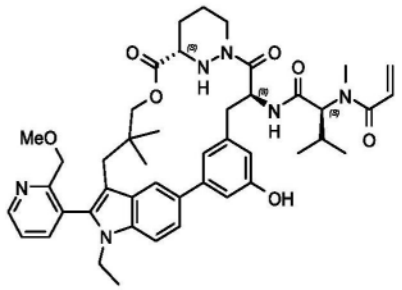
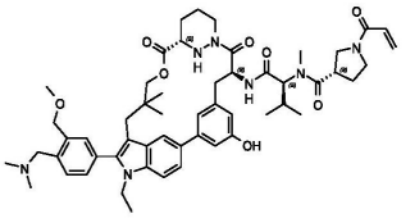
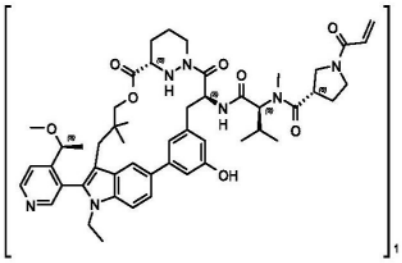
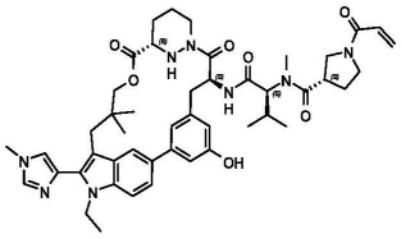
[0310]

实施例编号	结构
B99	
B100	
B101	
B102	
B103	

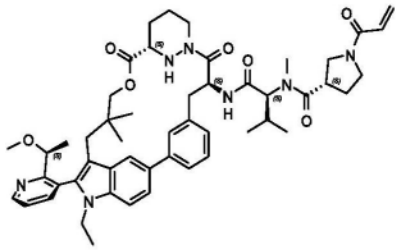
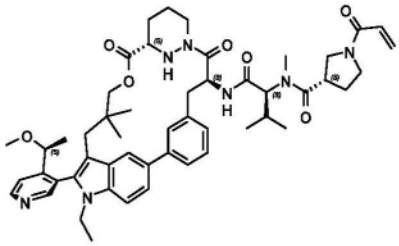
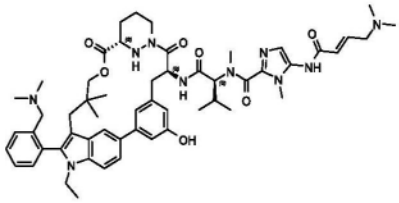
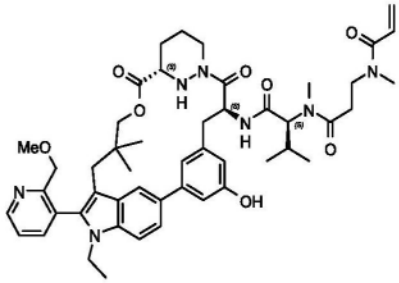
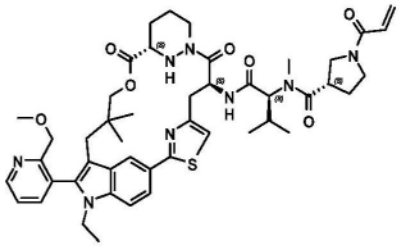
[0311]

实施例编号	结构
B104	
B105	
B106	
B107	
B108	

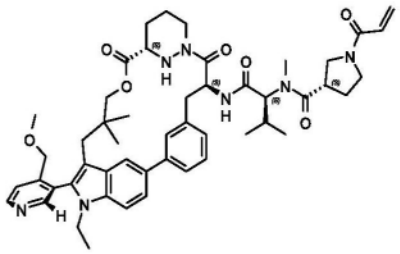
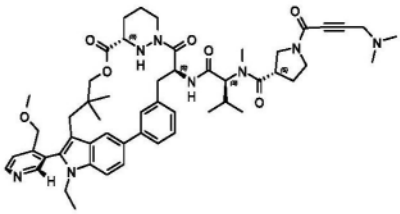
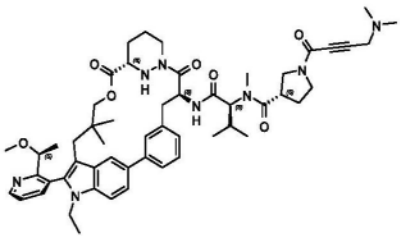
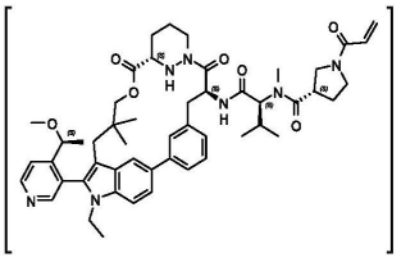
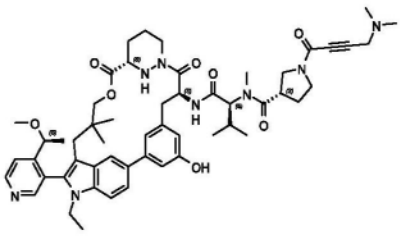
[0312]

实施例编号	结构
B109	
B110	
B111	
B112	
B113	

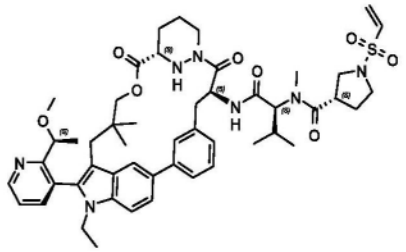
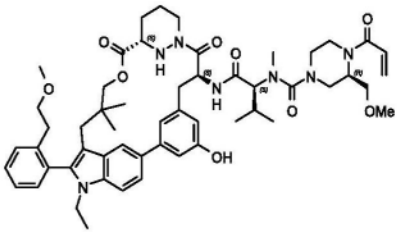
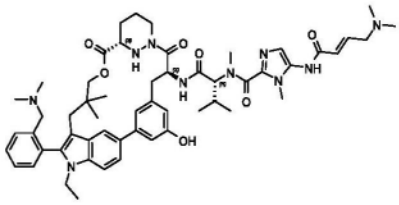
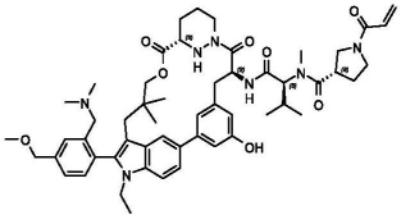
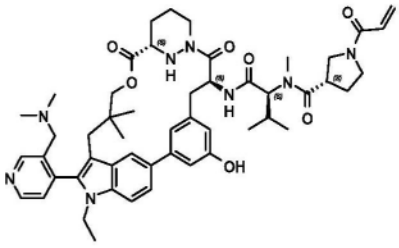
[0313]

实施例编号	结构
B114	
B115	
B116	
B117	
B118	

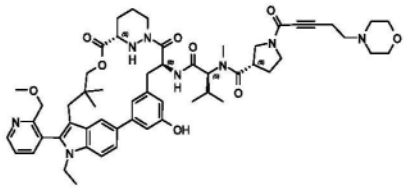
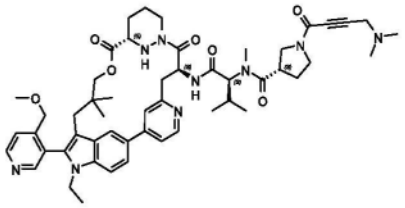
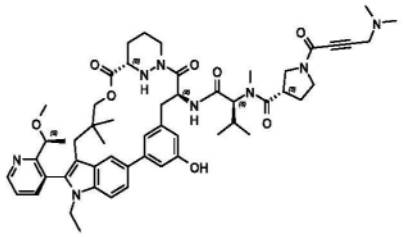
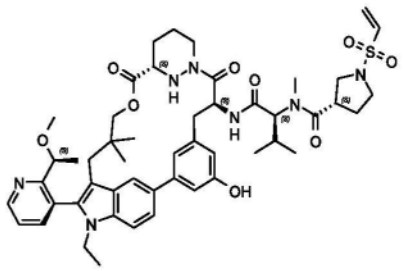
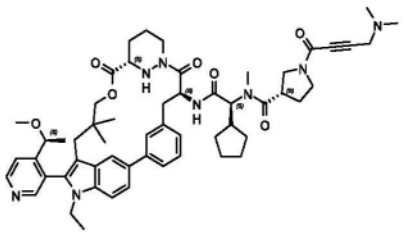
[0314]

实施例编号	结构
B119	
B120	
B121	
B122	
B123	

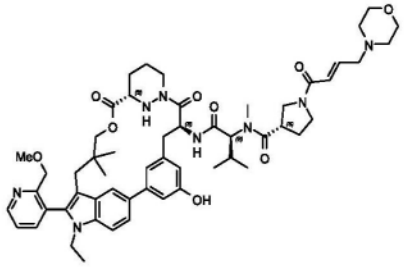
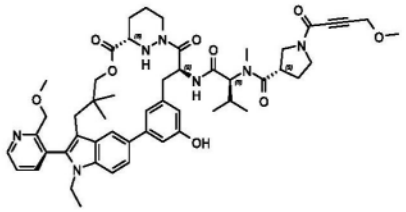
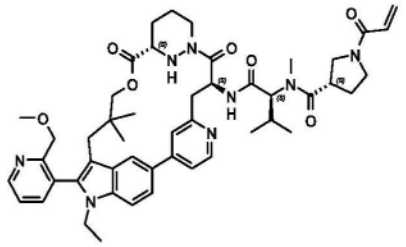
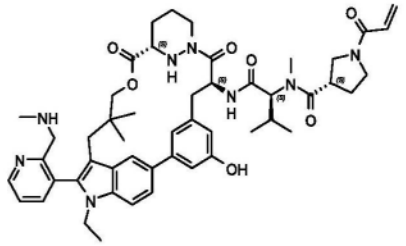
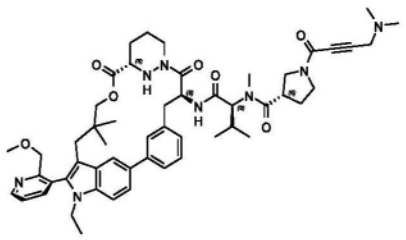
[0315]

实施例编号	结构
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	

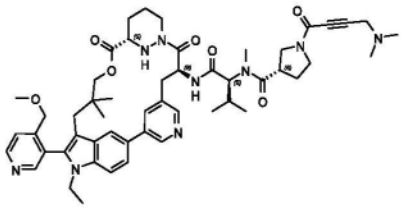
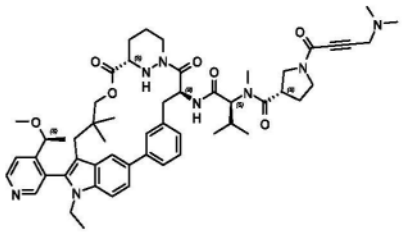
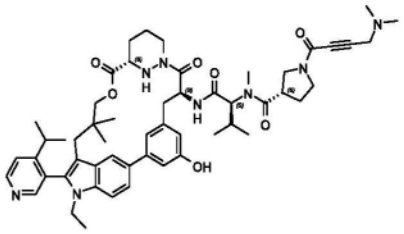
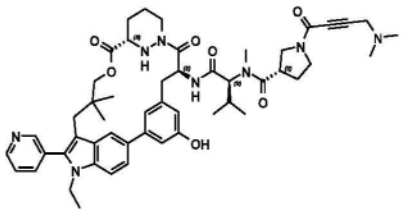
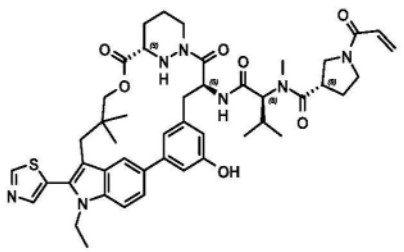
[0316]

实施例编号	结构
B129	
B130	
B131	
B132	
B133	

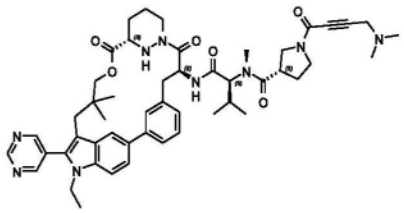
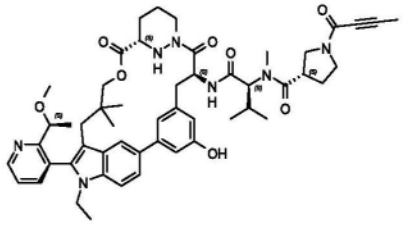
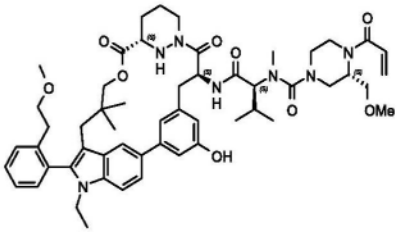
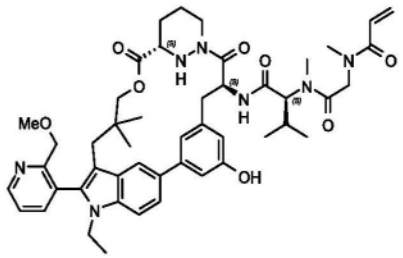
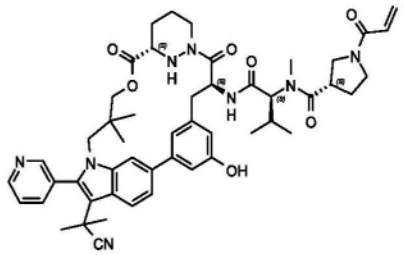
[0317]

实施例编号	结构
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	

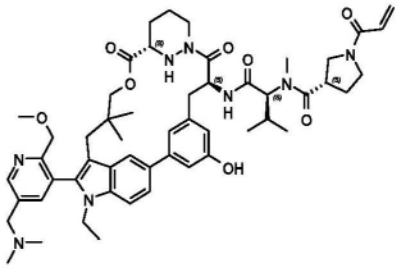
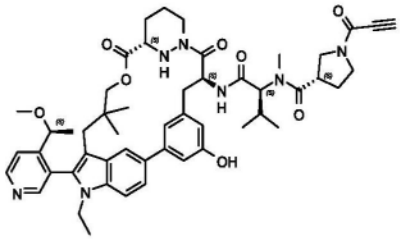
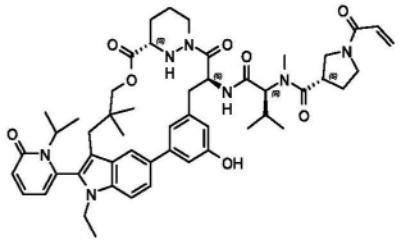
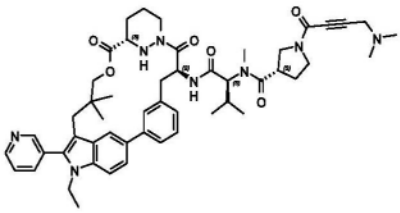
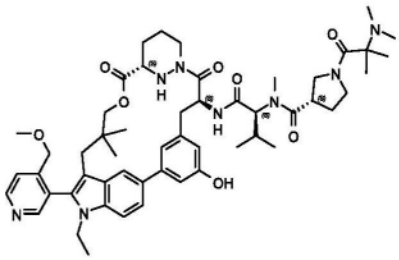
[0318]

实施例编号	结构
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

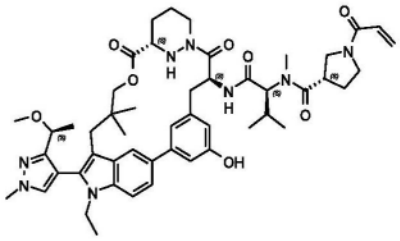
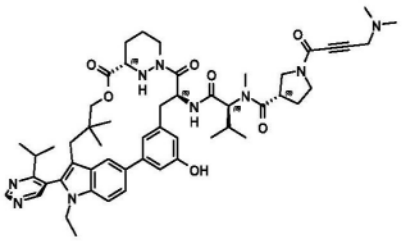
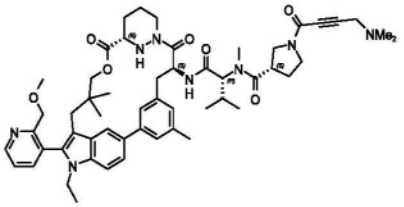
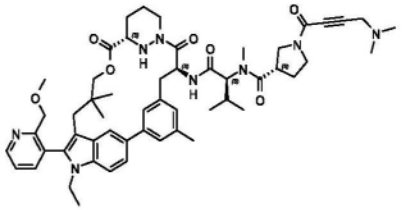
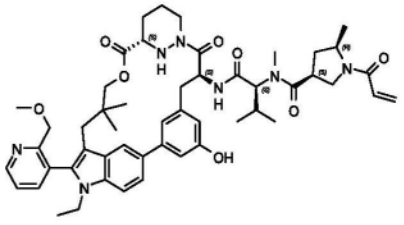
[0319]

实施例编号	结构
B144	
B145	
B146	
B147	
B148	

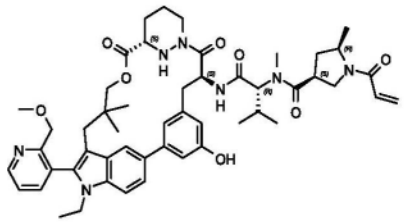
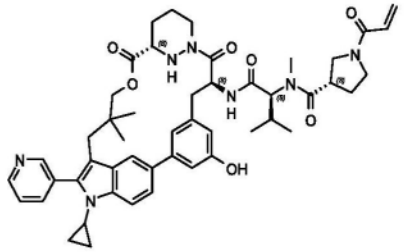
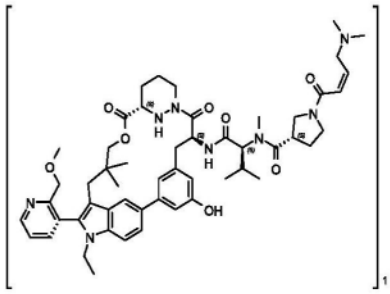
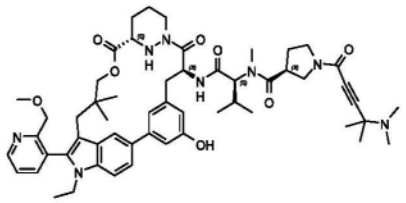
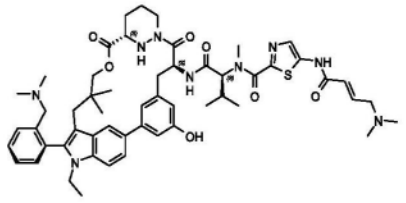
[0320]

实施例编号	结构
B149	
B150	
B151	
B152	
B153	

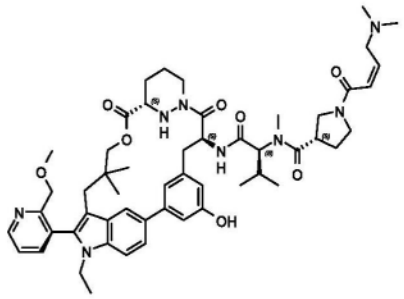
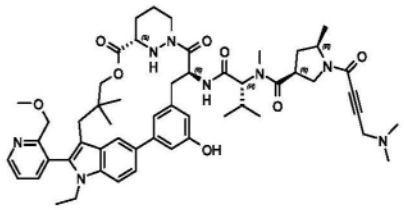
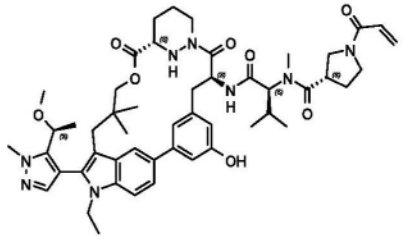
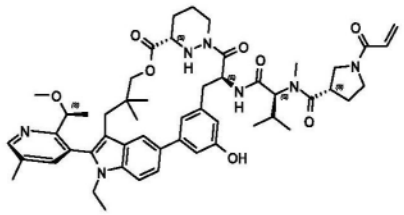
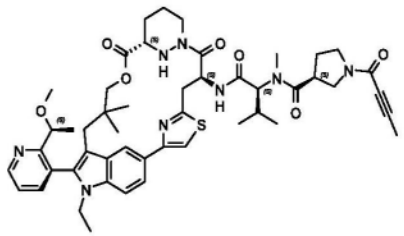
[0321]

实施例编号	结构
B154	
B155	
B156	
B157	
B158	

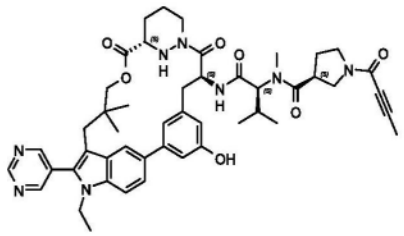
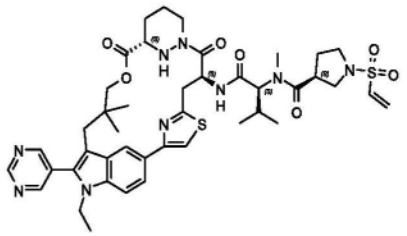
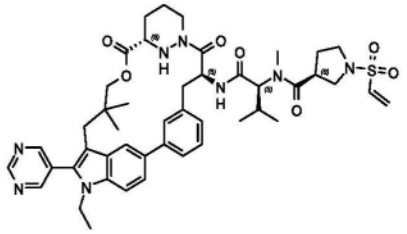
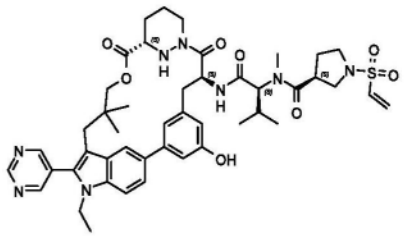
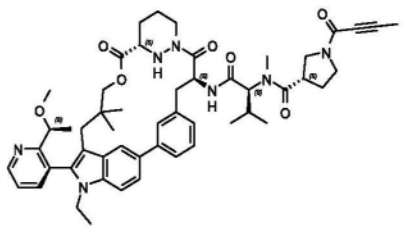
[0322]

实施例编号	结构
B159	
B160	
B161	
B162	
B163	

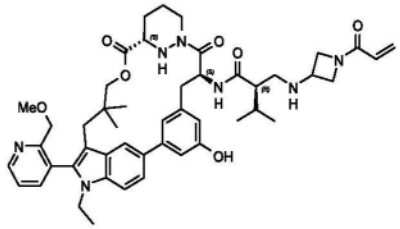
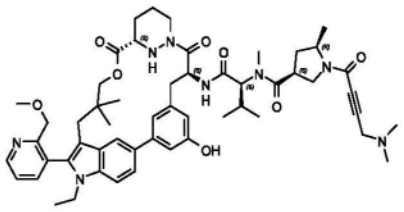
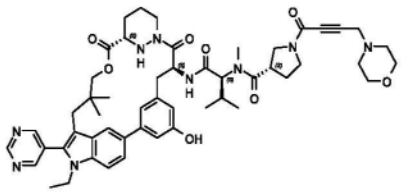
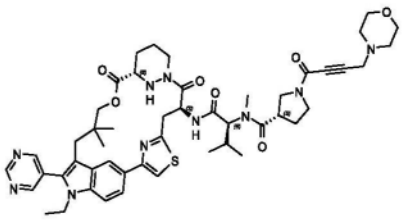
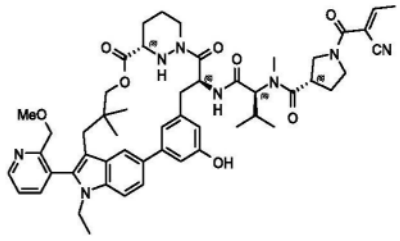
[0323]

实施例编号	结构
B164	
B165	
B166	
B167	
B168	

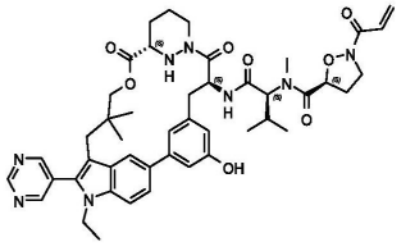
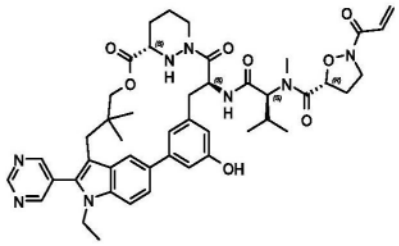
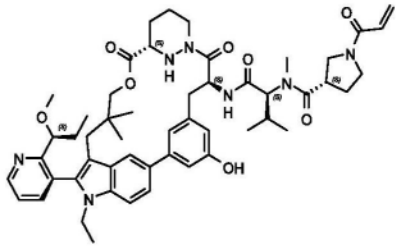
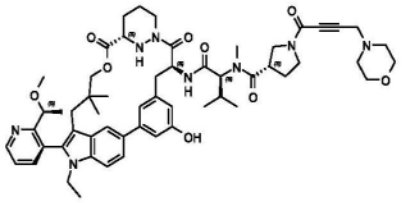
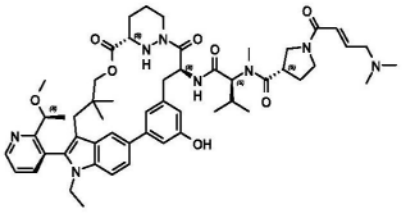
[0324]

实施例编号	结构
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	

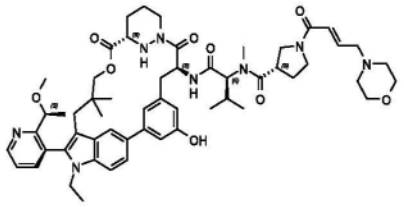
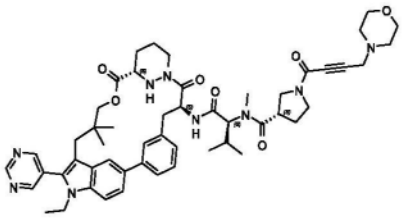
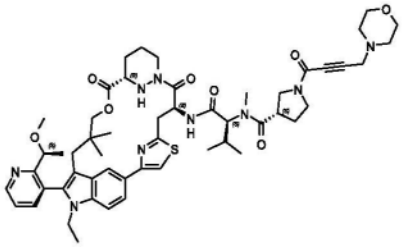
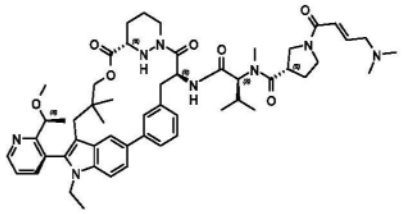
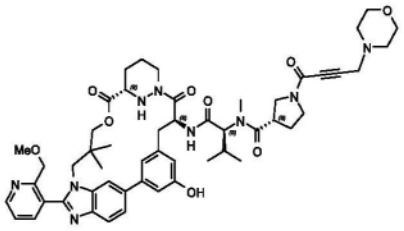
[0325]

实施例编号	结构
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

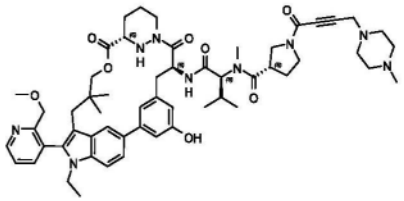
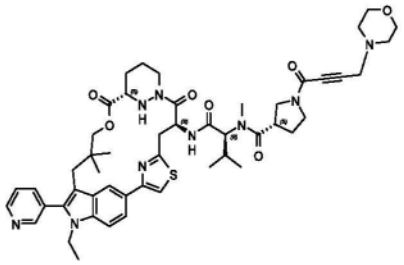
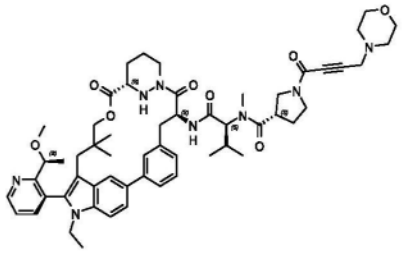
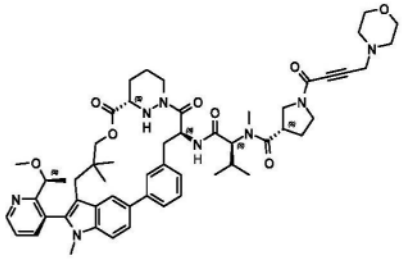
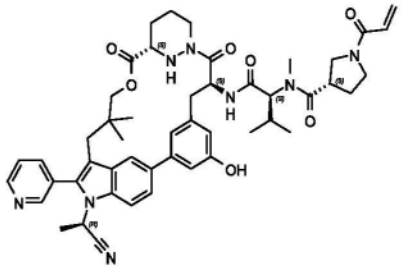
[0326]

实施例编号	结构
B179	
B180	
B181	
B182	
B183	

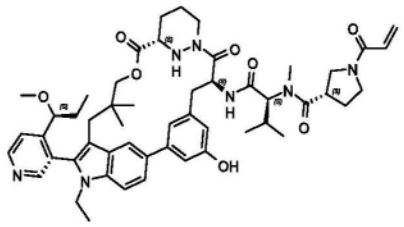
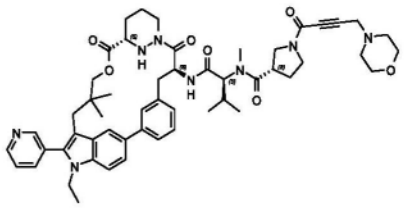
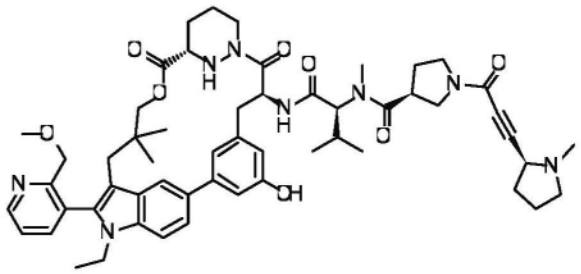
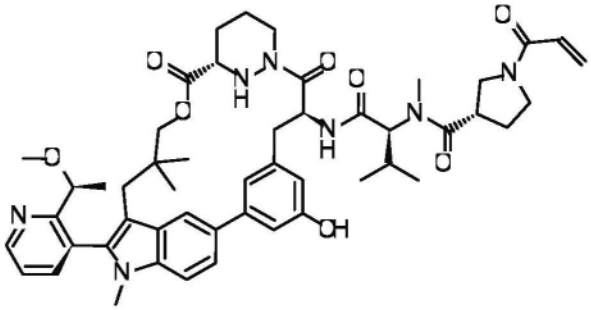
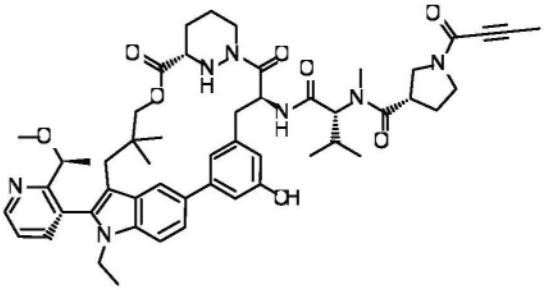
[0327]

实施例编号	结构
B184	
B185	
B186	
B187	
B188	

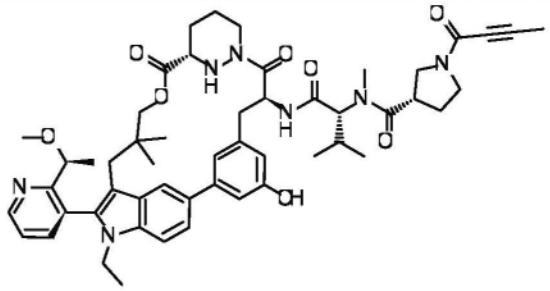
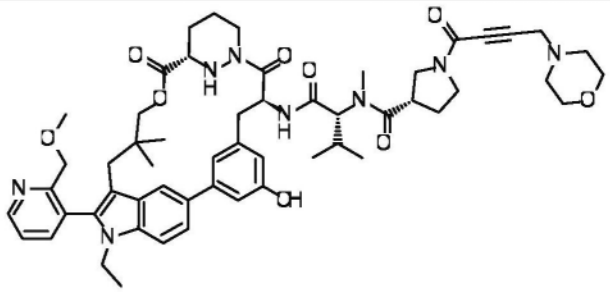
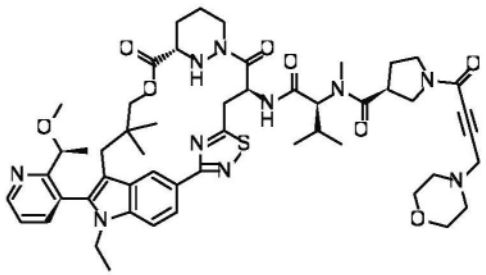
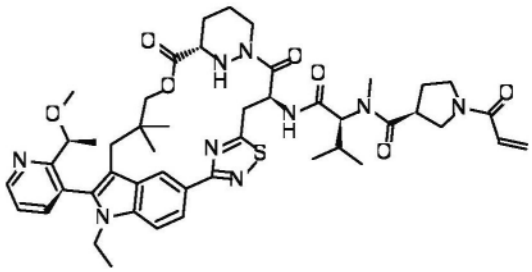
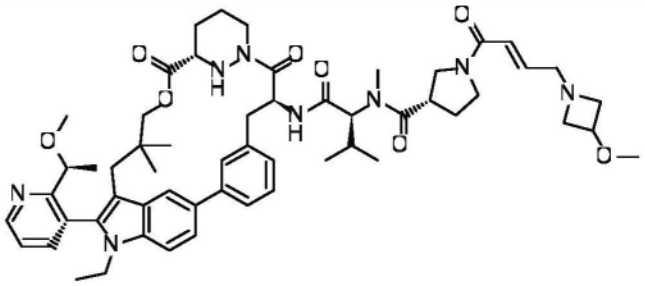
[0328]

实施例编号	结构
B189	
B190	
B191	
B192	
B193	

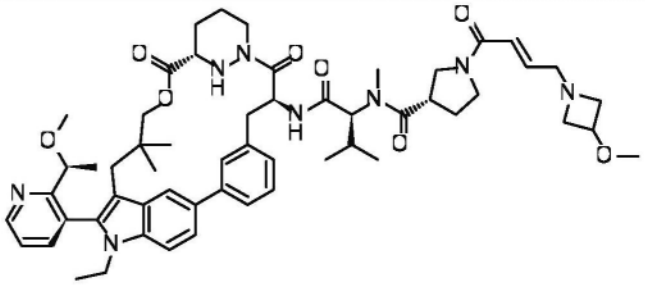
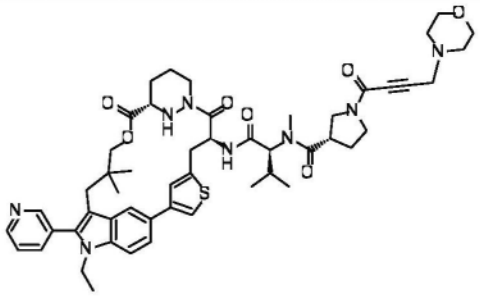
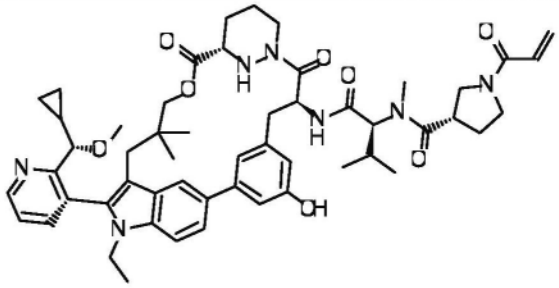
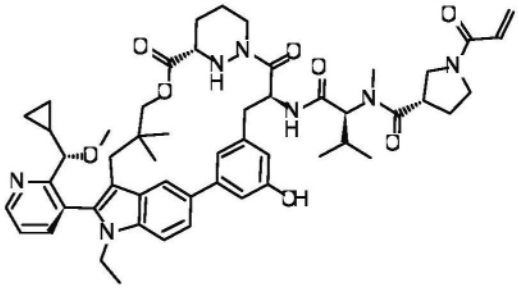
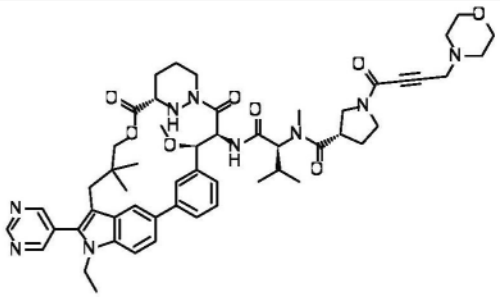
[0329]

实施例编号	结构
B194	
B195	
B196	
B197	
B198	

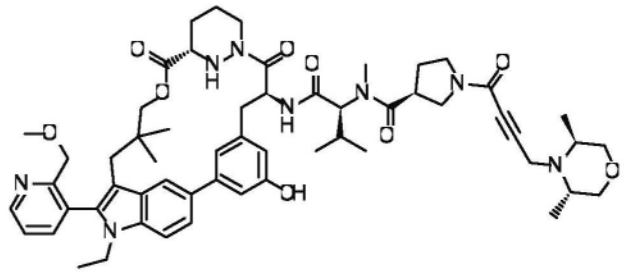
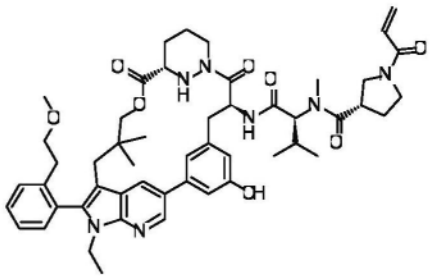
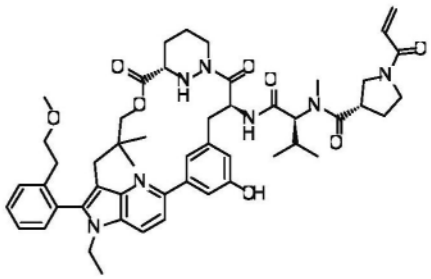
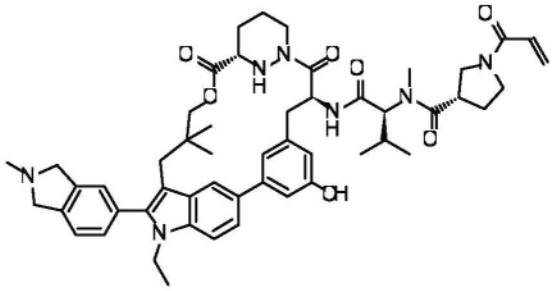
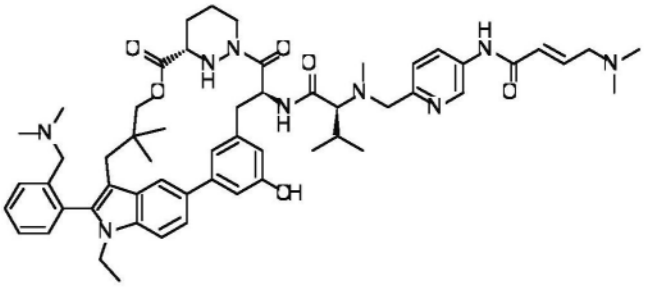
[0330]

实施例编号	结构
B199	
B200	
B201	
B202	
B203	

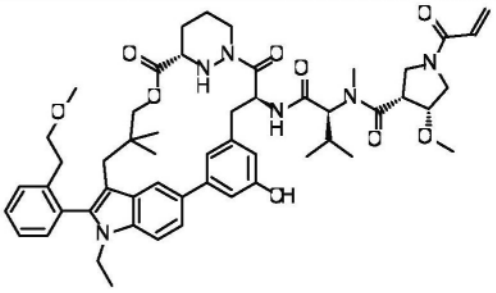
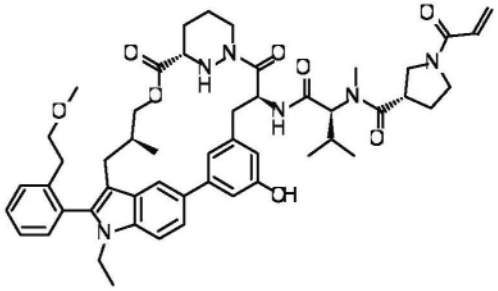
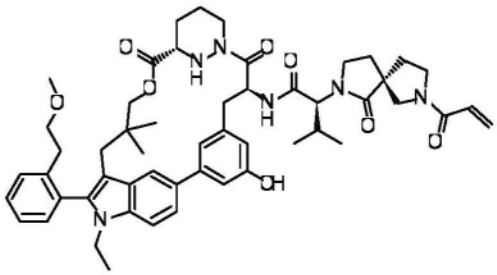
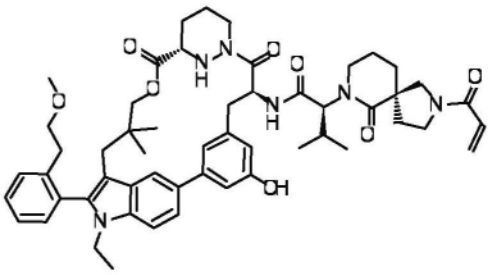
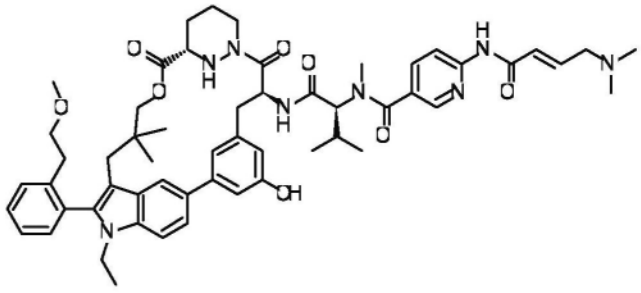
[0331]

实施例编号	结构
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	

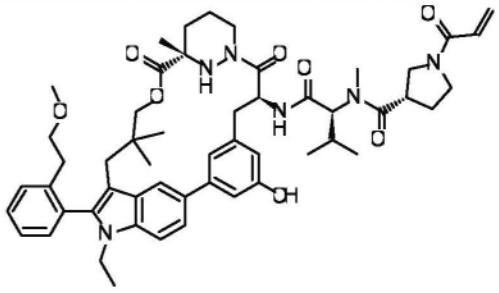
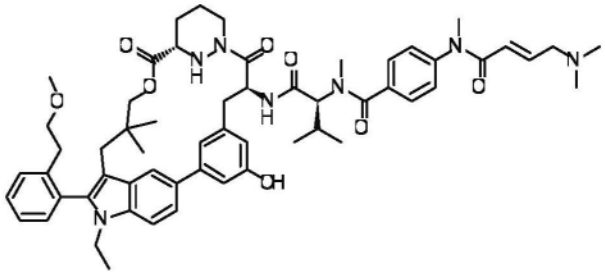
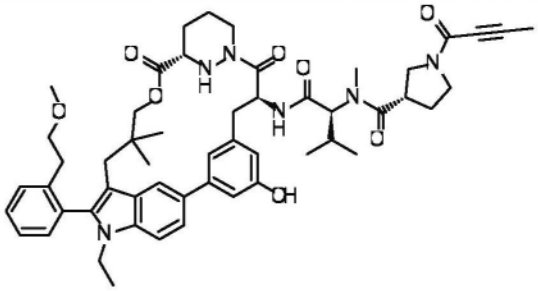
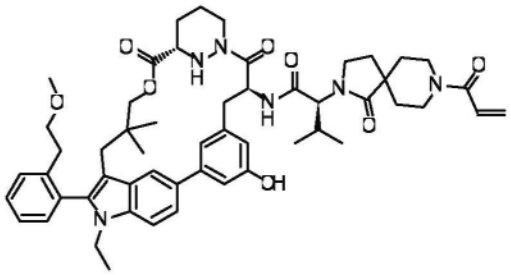
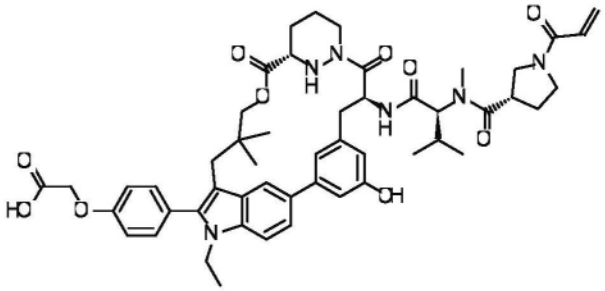
[0332]

实施例编号	结构
B209	
B210	
B211	
B212	
B213	

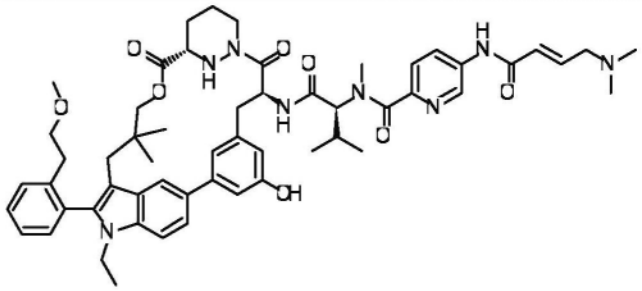
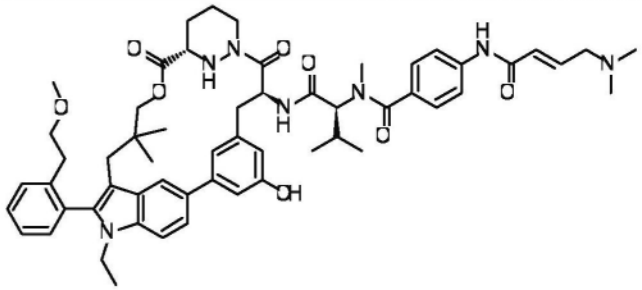
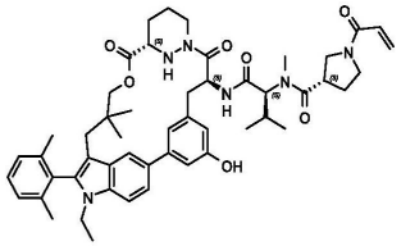
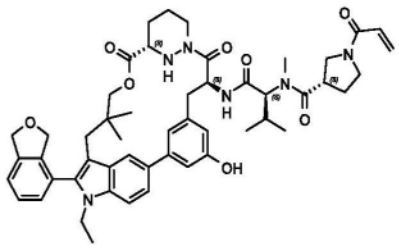
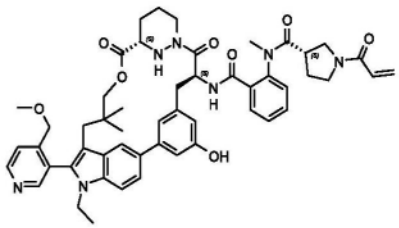
[0333]

实施例编号	结构
B214	
B215	
B216	
B217	
B218	

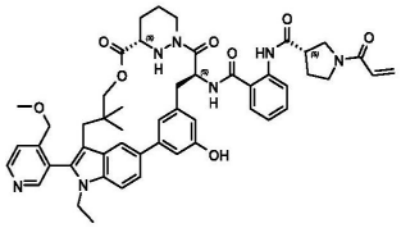
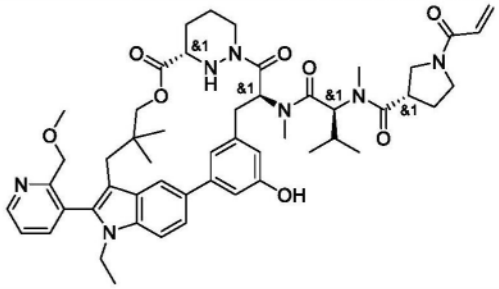
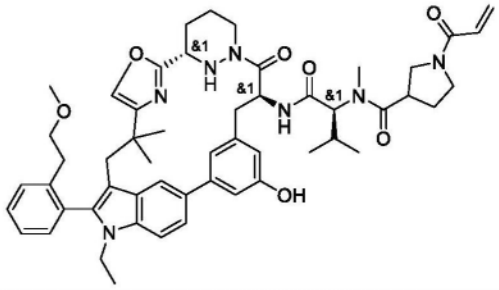
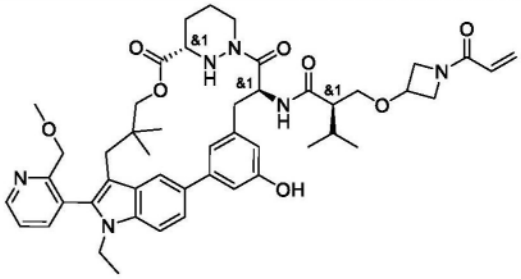
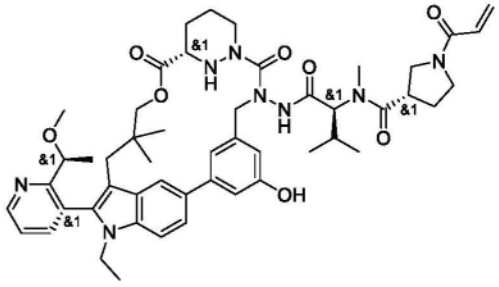
[0334]

实施例编号	结构
B219	
B220	
B221	
B222	
B223	

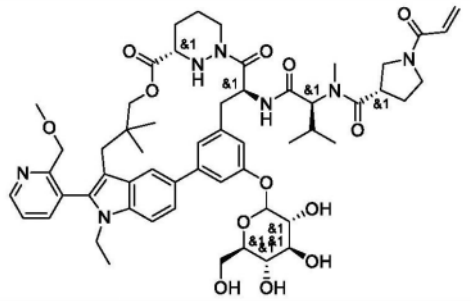
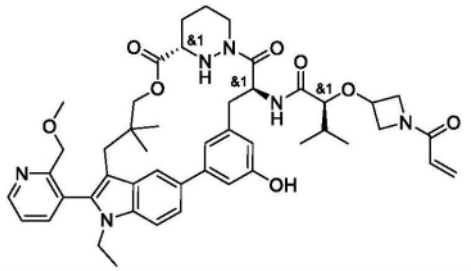
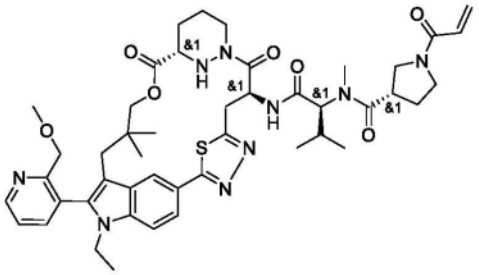
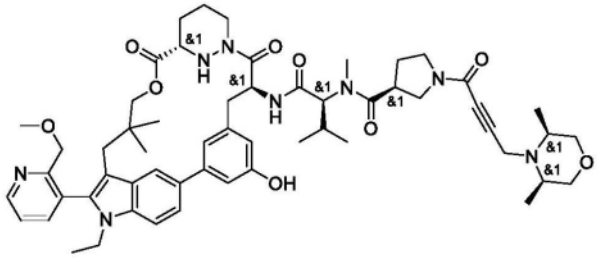
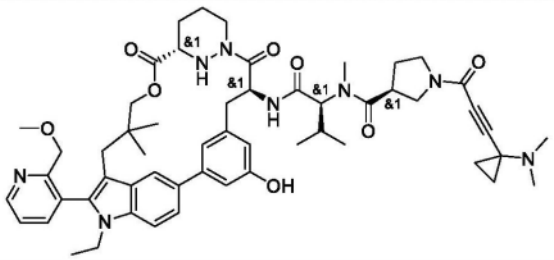
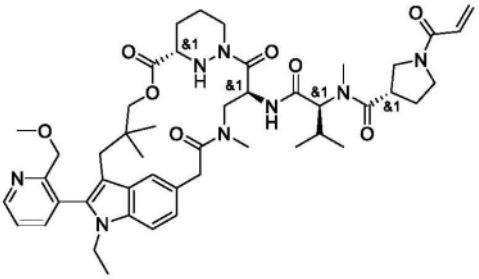
[0335]

实施例编号	结构
B224	
B225	
B226	
B227	
B228	

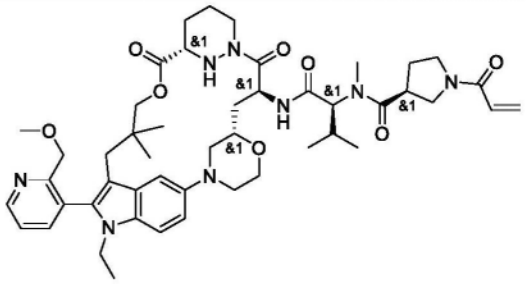
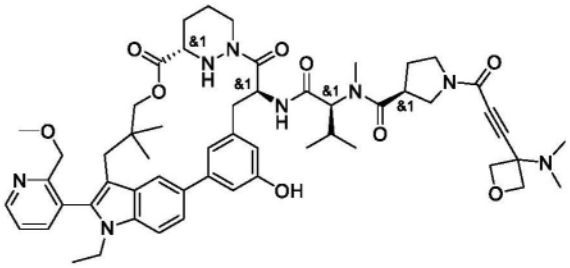
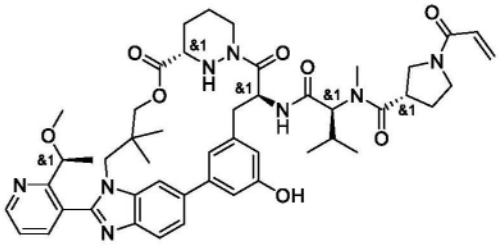
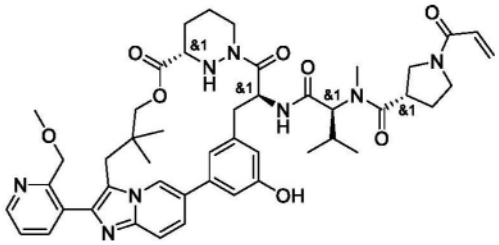
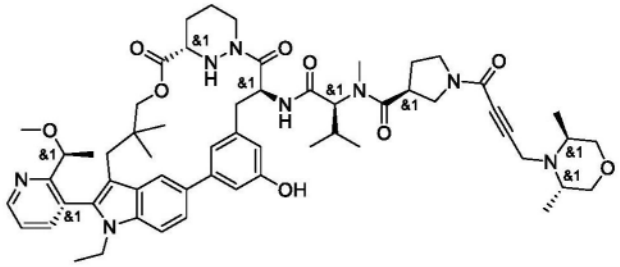
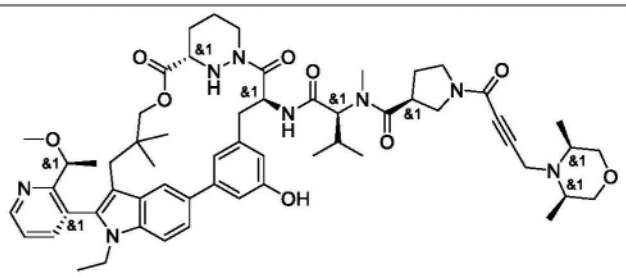
[0336]

实施例编号	结构
B229	
B230	
B231	
B232	
B233	

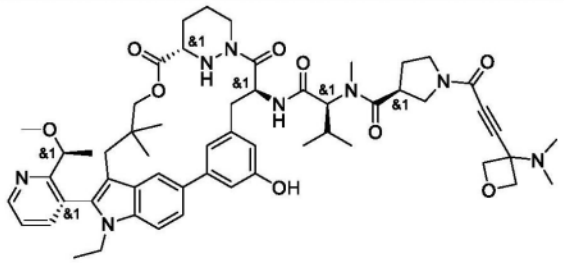
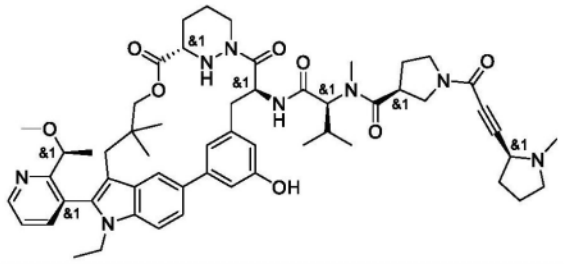
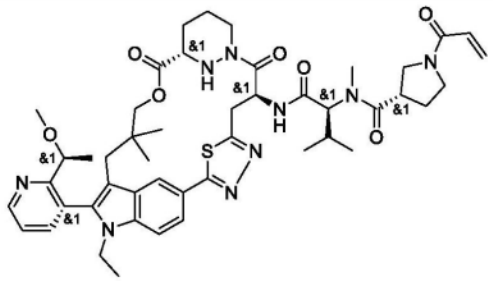
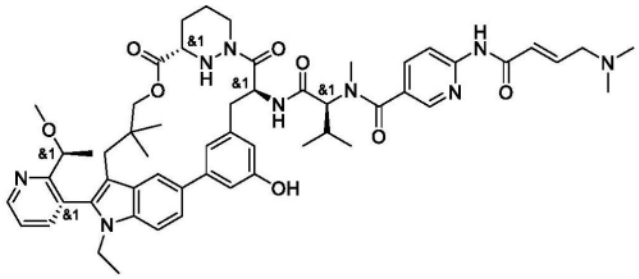
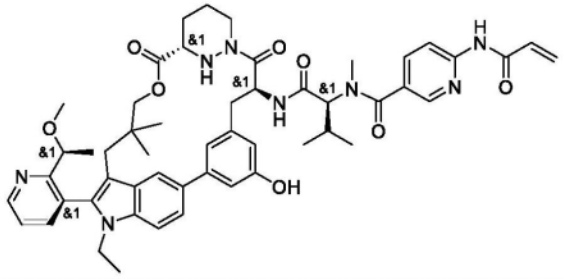
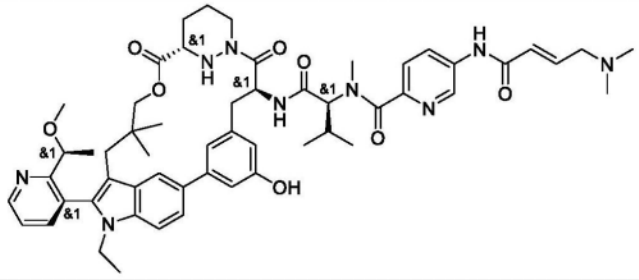
[0337]

实施例编号	结构
B234	
B235	
B236	
B237	
B238	
B239	

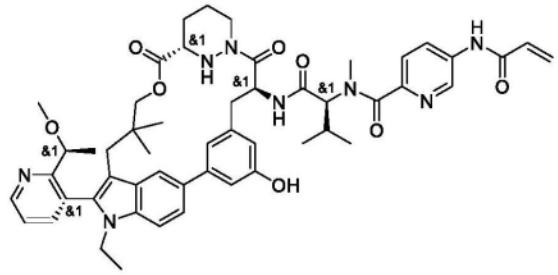
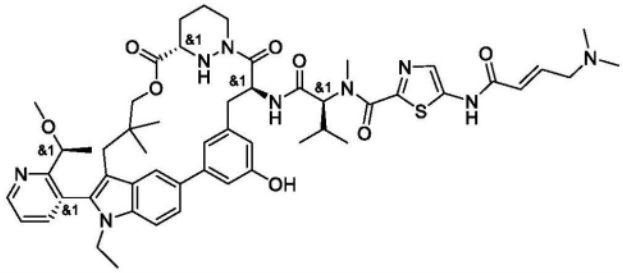
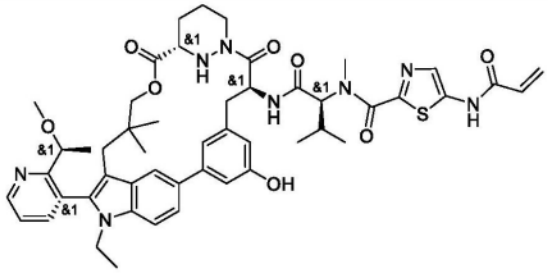
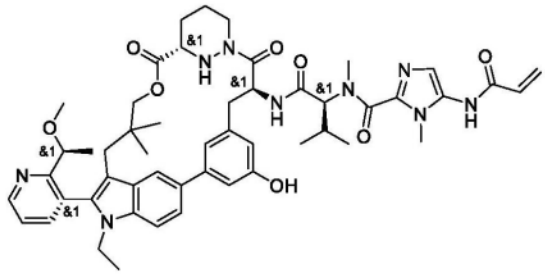
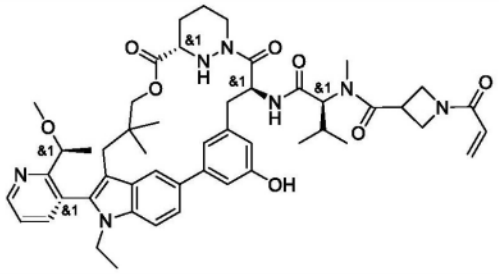
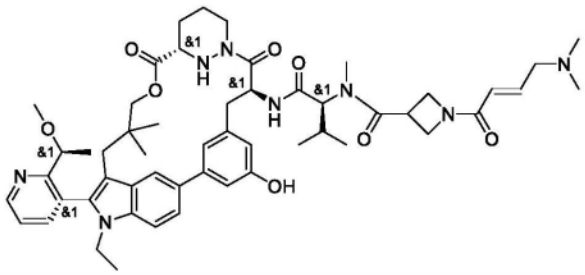
[0338]

实施例编号	结构
B240	
B241	
B242	
B243	
B244	
B245	

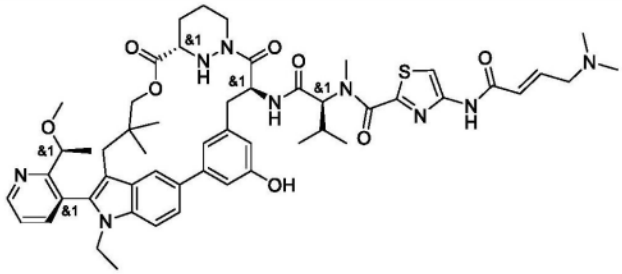
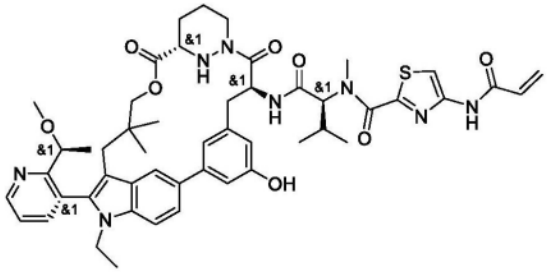
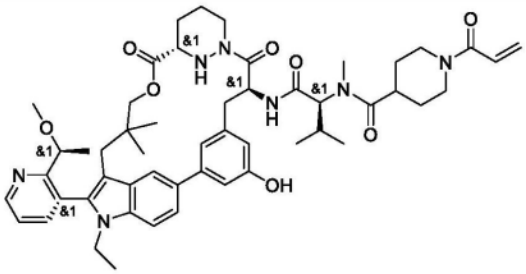
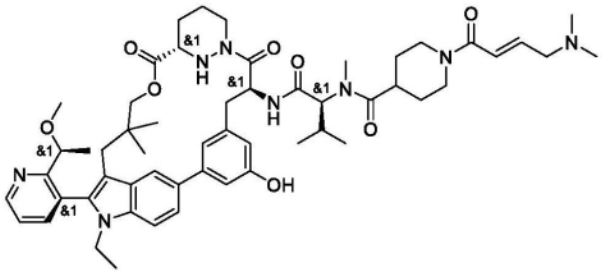
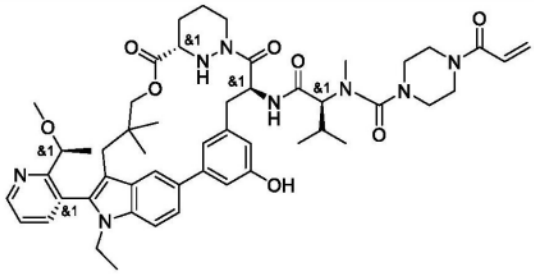
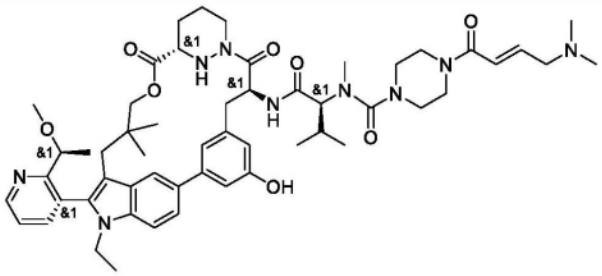
[0339]

实施例编号	结构
B246	
B247	
B248	
B249	
B250	
B251	

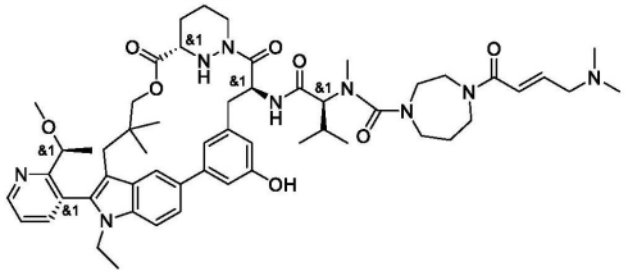
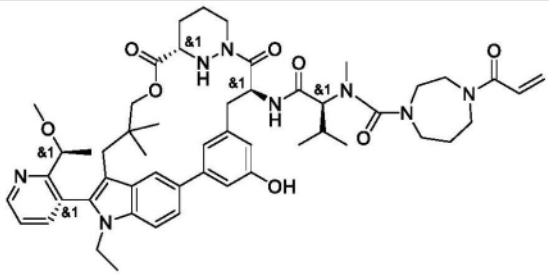
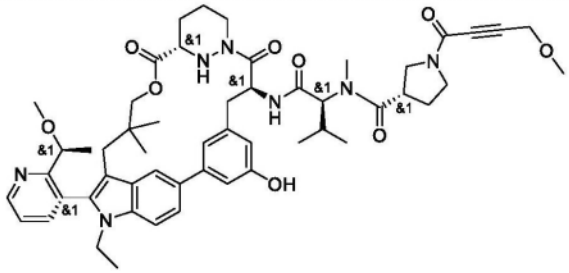
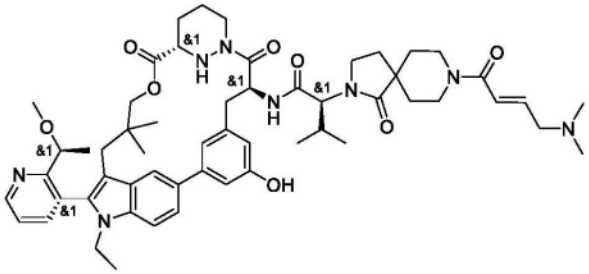
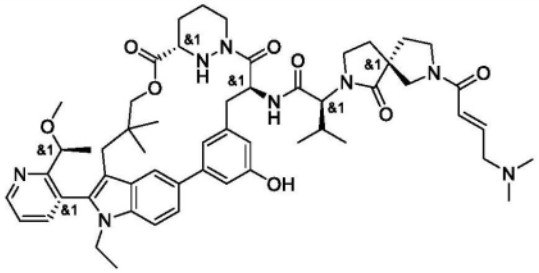
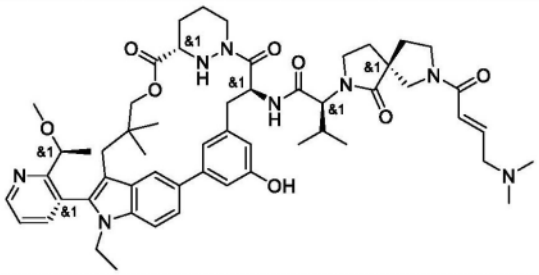
[0340]

实施例编号	结构
B252	
B253	
B254	
B255	
B256	
B257	

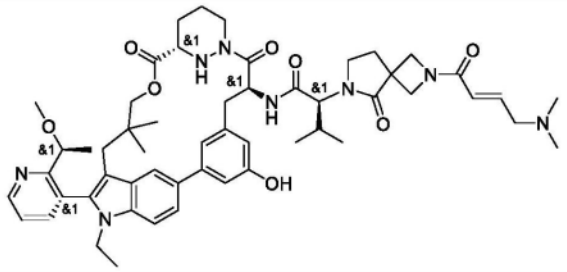
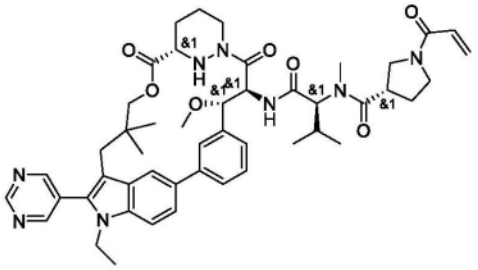
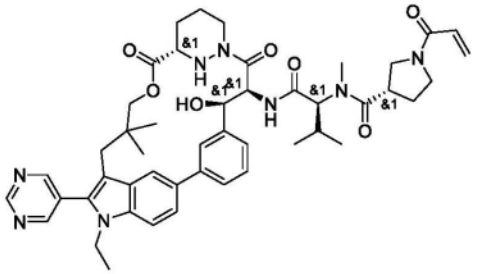
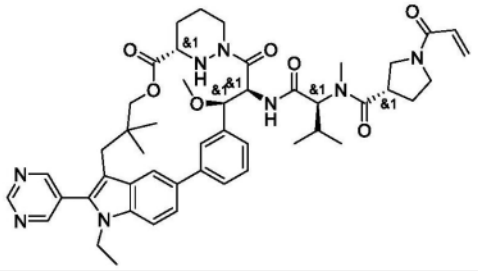
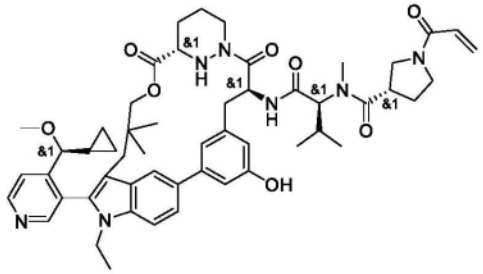
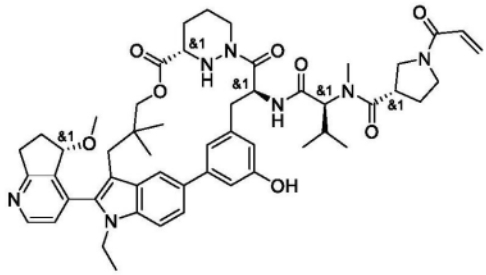
[0341]

实施例编号	结构
B258	
B259	
B260	
B261	
B262	
B263	

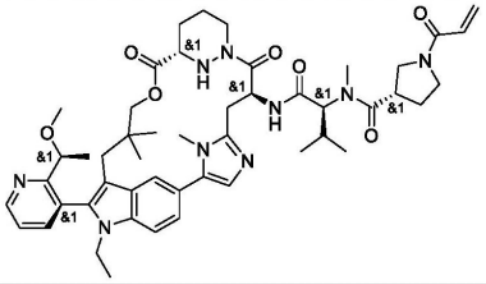
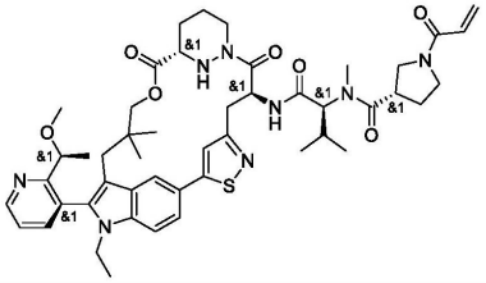
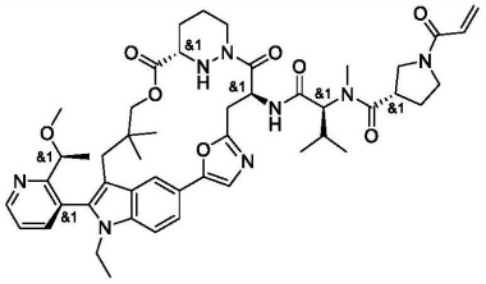
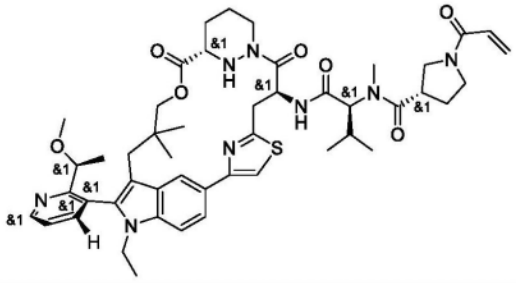
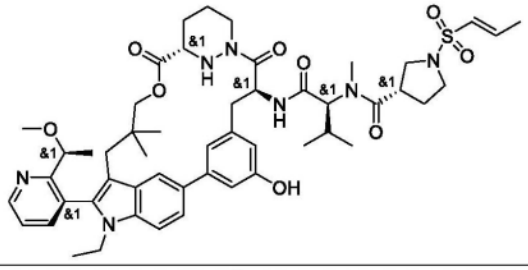
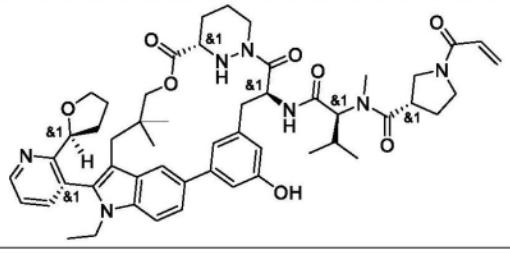
[0342]

实施例编号	结构
B264	
B265	
B266	
B267	
B268	
B269	

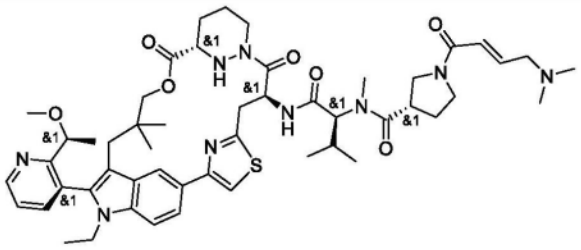
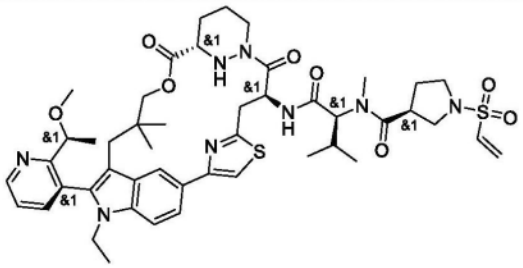
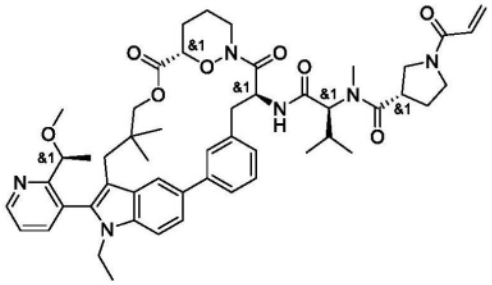
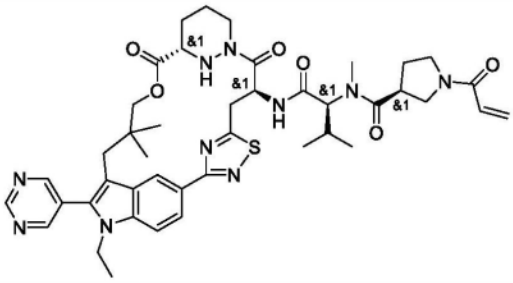
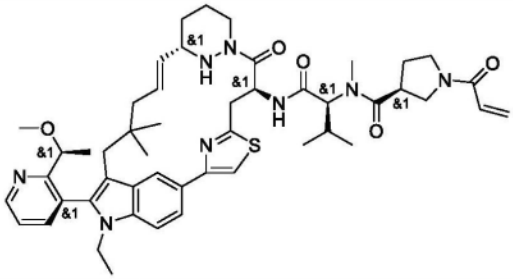
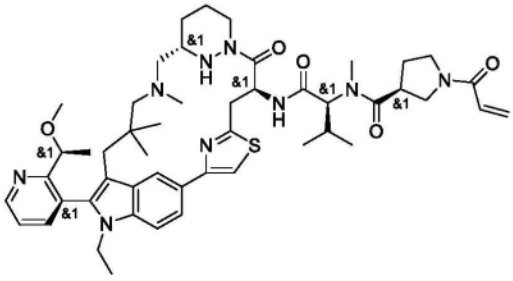
[0343]

实施例编号	结构
B270	
B271	
B272	
B273	
B274	
B275	

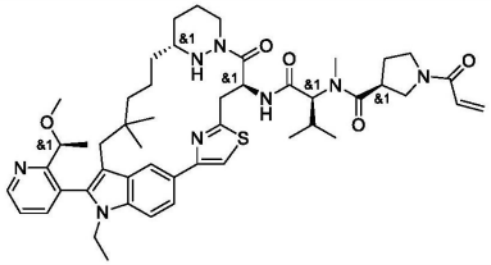
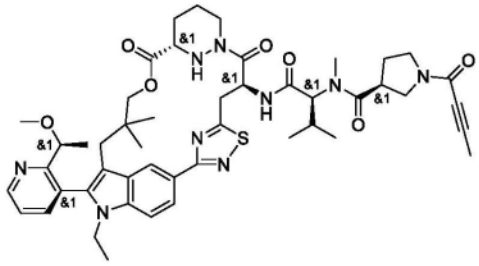
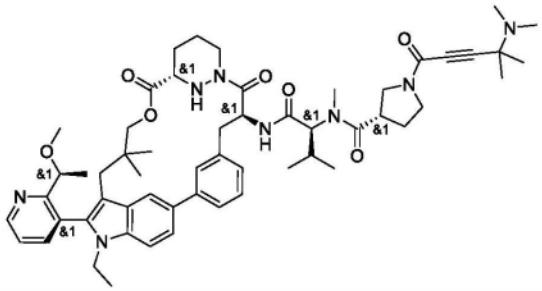
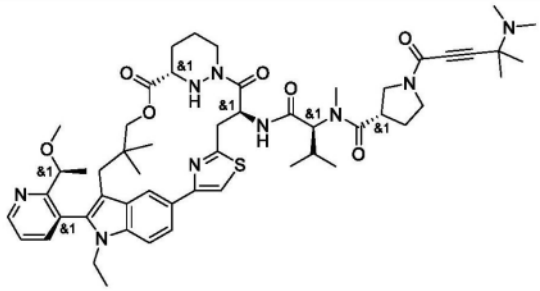
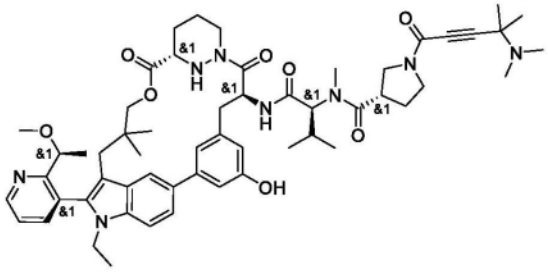
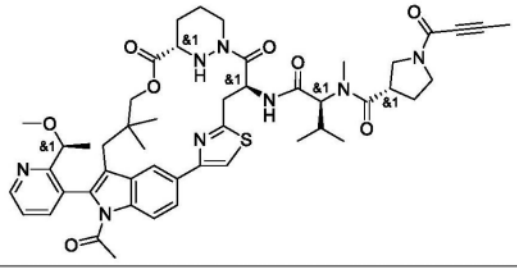
[0344]

实施例编号	结构
B276	
B277	
B278	
B279	
B280	
B281	

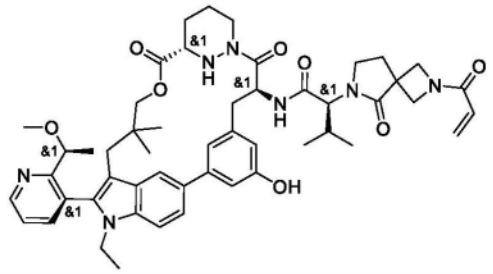
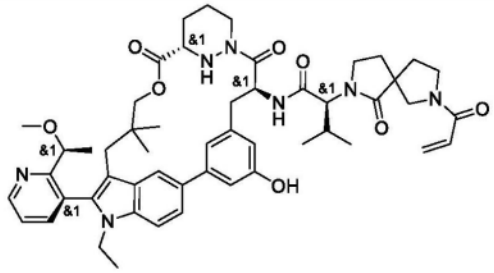
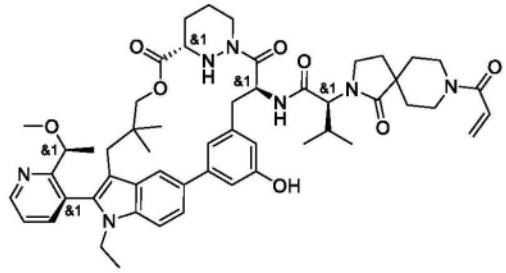
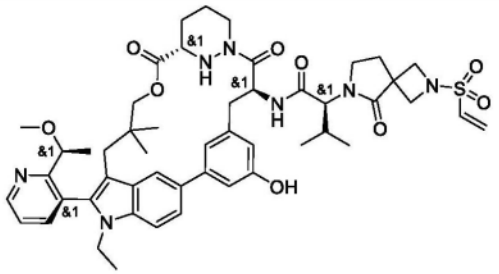
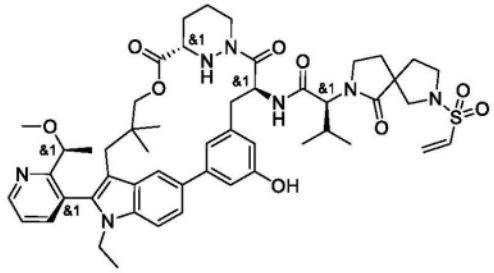
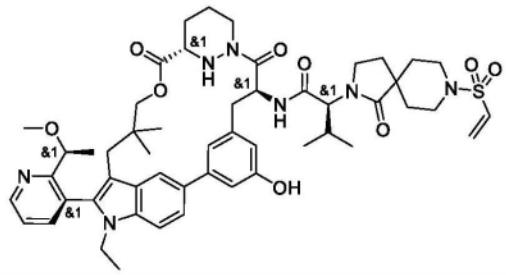
[0345]

实施例编号	结构
B282	
B283	
B284	
B285	
B286	
B287	

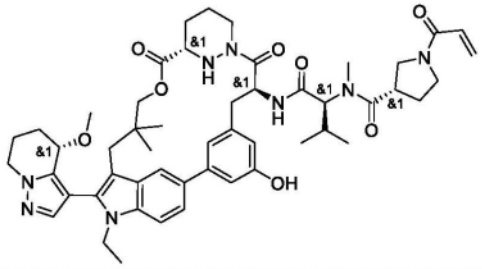
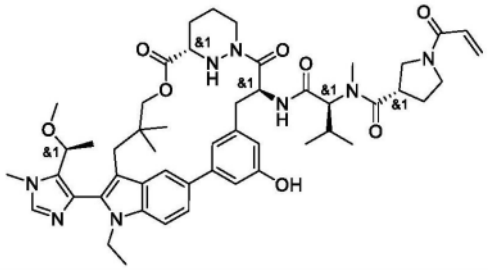
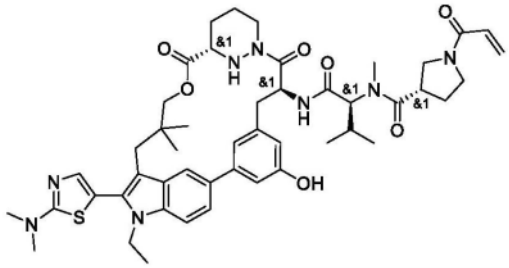
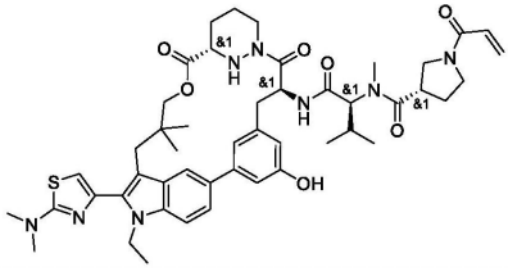
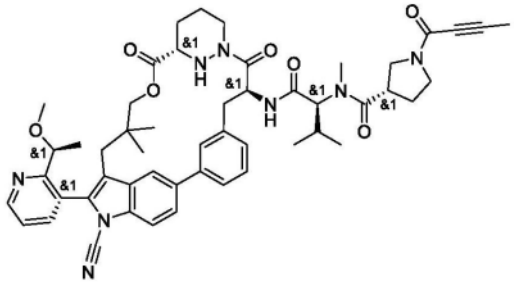
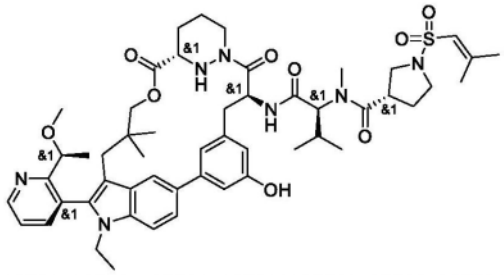
[0346]

实施例编号	结构
B288	
B289	
B290	
B291	
B292	
B293	

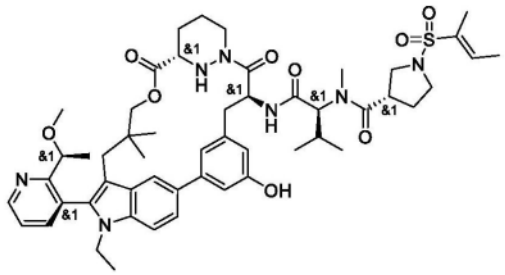
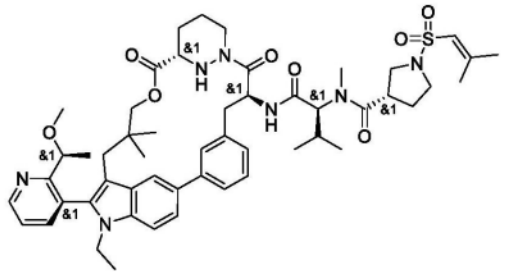
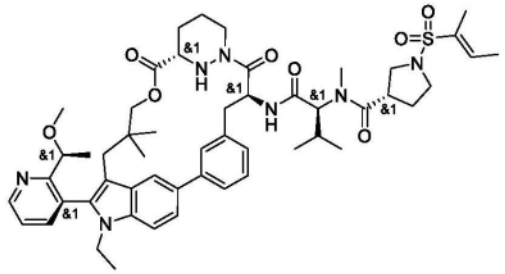
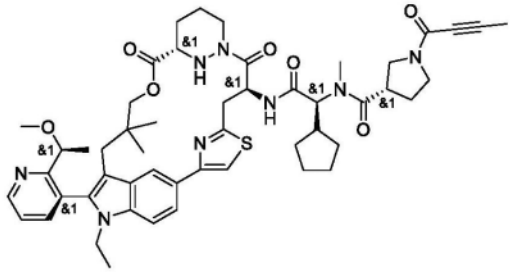
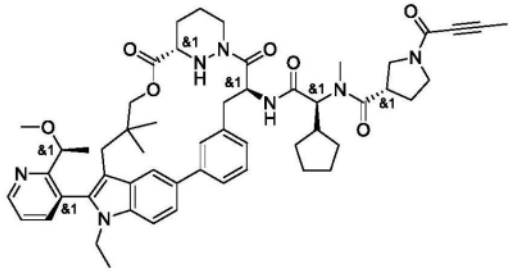
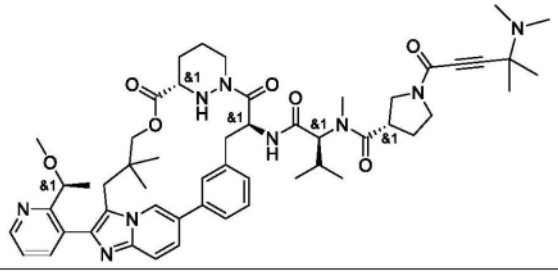
[0347]

实施例编号	结构
B294	
B295	
B296	
B297	
B298	
B299	

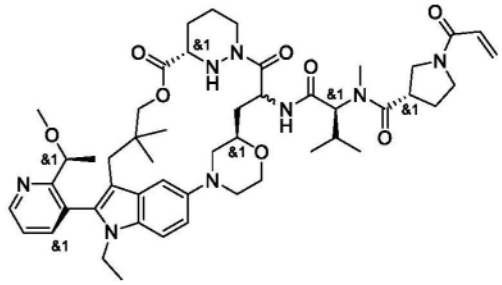
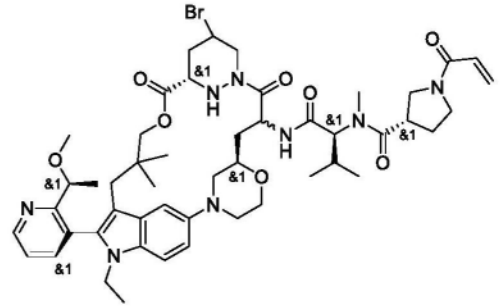
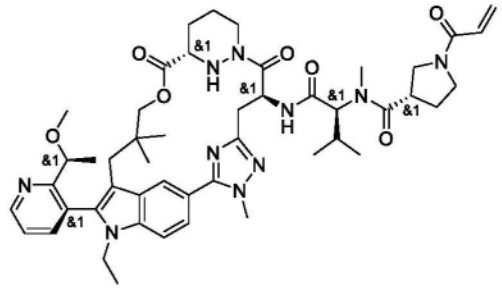
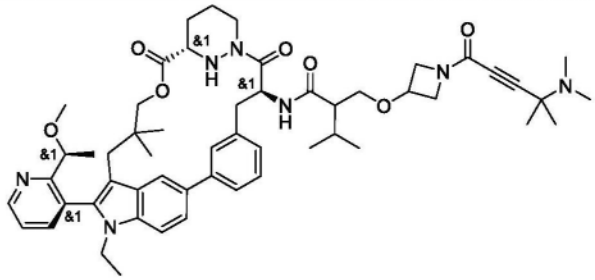
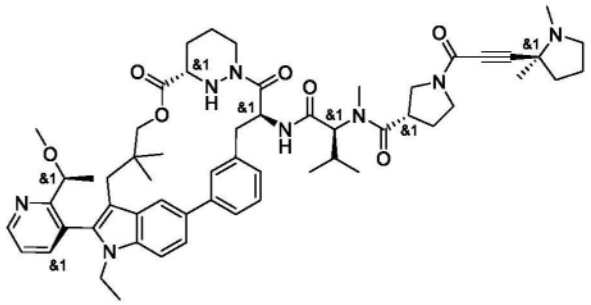
[0348]

实施例编号	结构
B300	
B301	
B302	
B303	
B304	
B305	

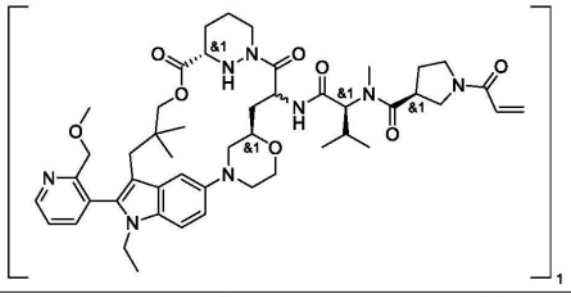
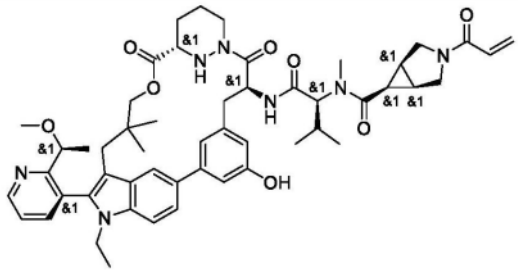
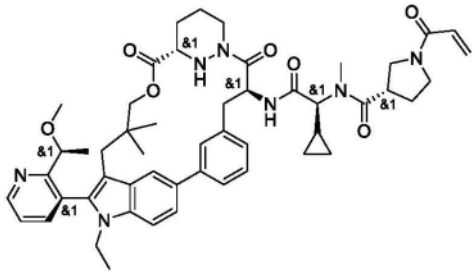
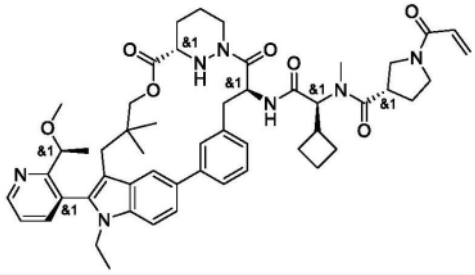
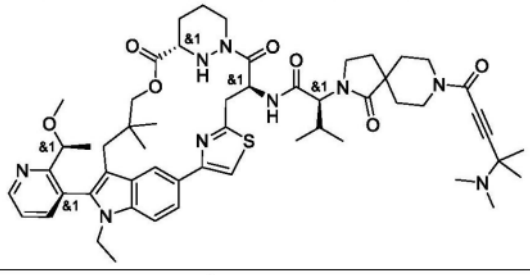
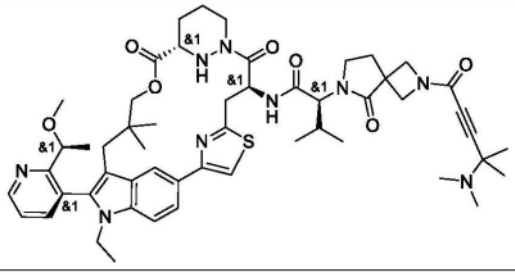
[0349]

实施例编号	结构
B306	
B307	
B308	
B309	
B310	
B311	

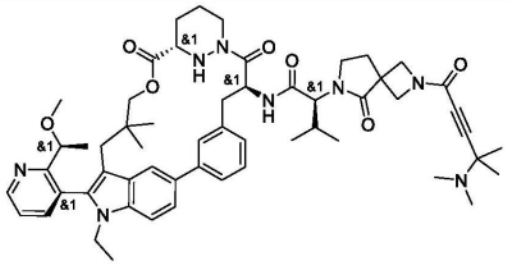
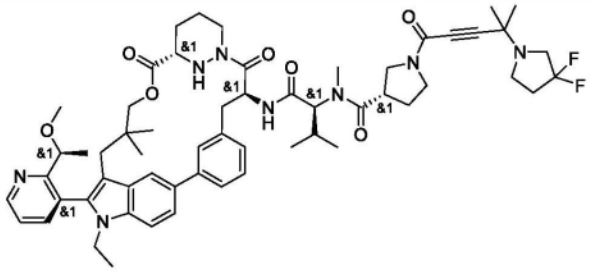
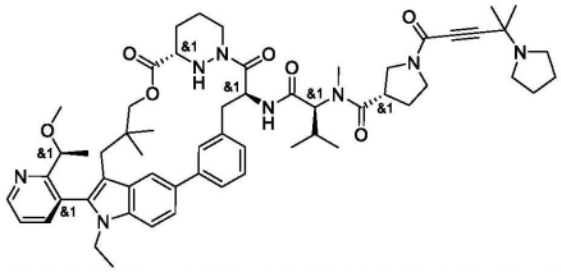
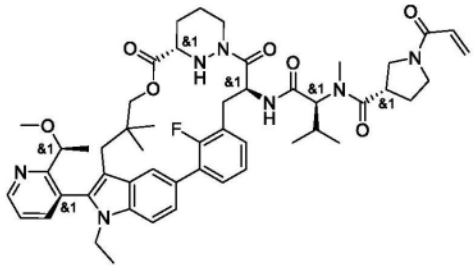
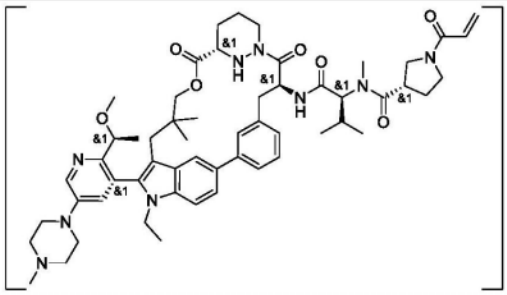
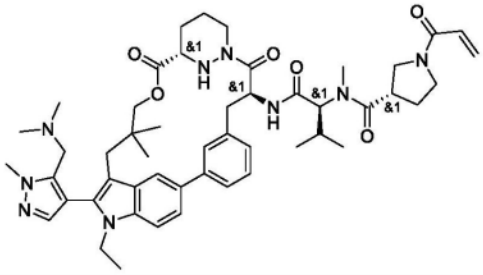
[0350]

实施例编号	结构
B312	
B313	
B314	
B316	
B317	

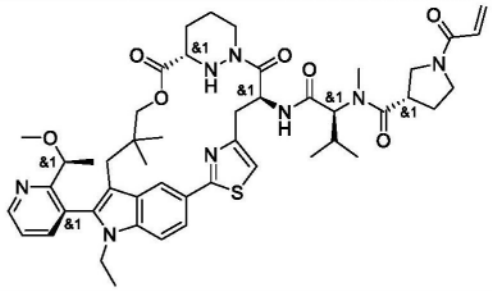
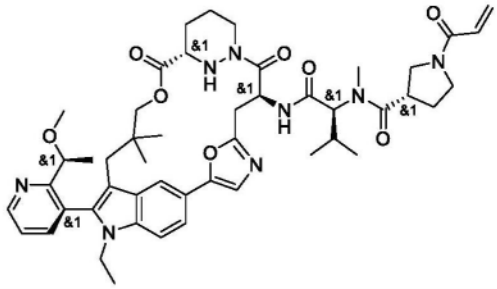
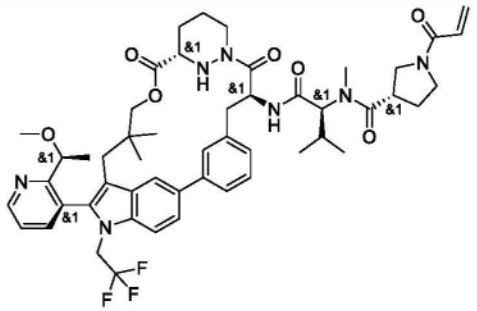
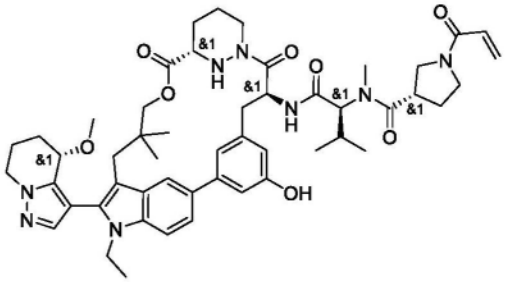
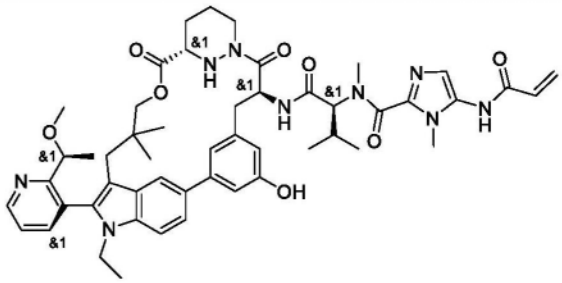
[0351]

实施例编号	结构
B318	
B319	
B320	
B321	
B322	
B323	

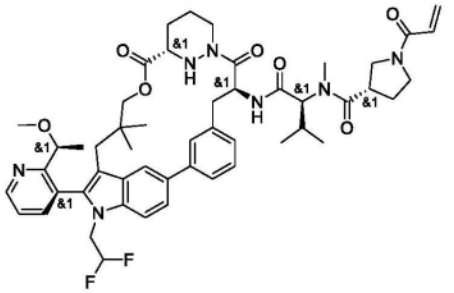
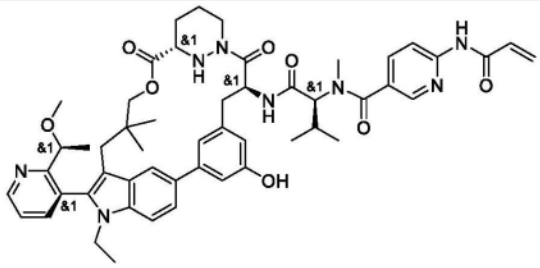
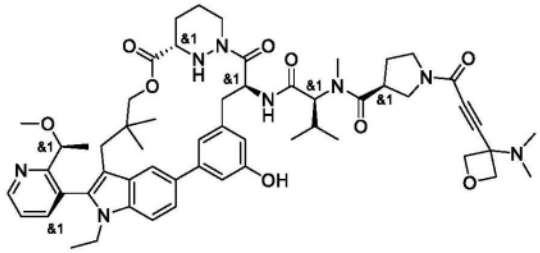
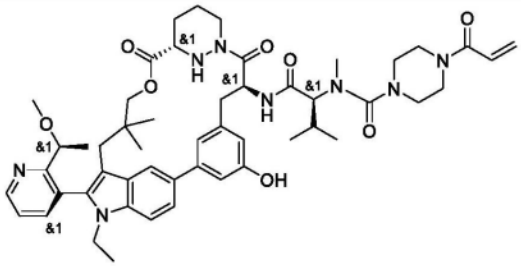
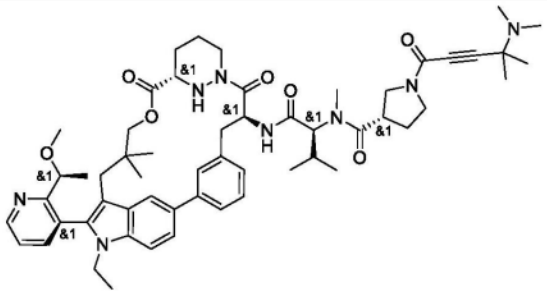
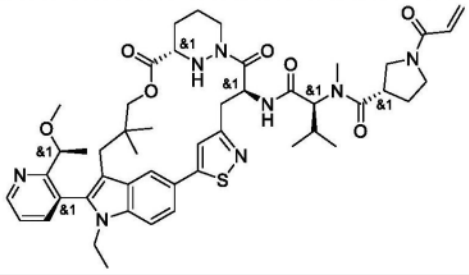
[0352]

实施例编号	结构
B324	
B325	
B326	
B327	
B328	
B329	

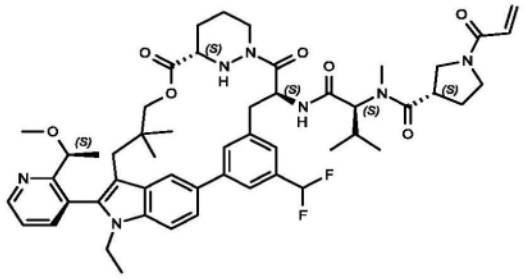
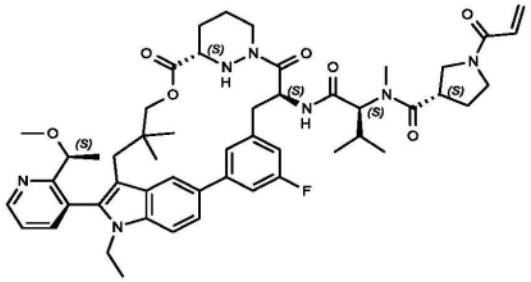
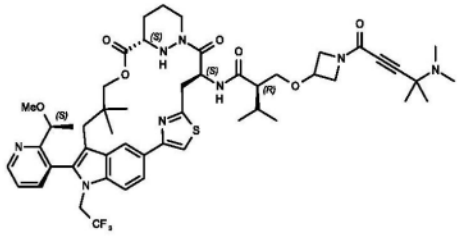
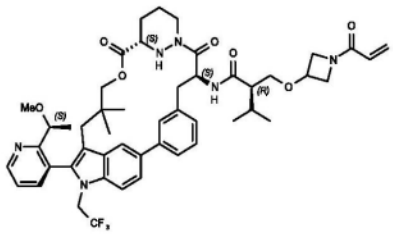
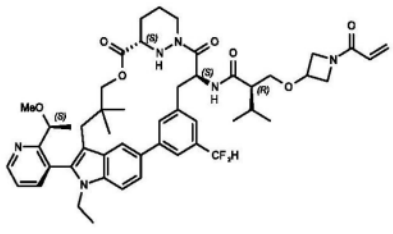
[0353]

实施例编号	结构
B330	
B331	
B332	
B333	
B334	

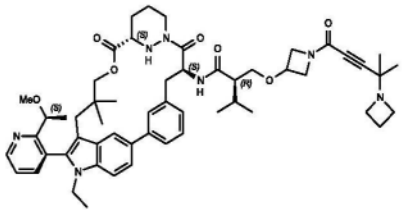
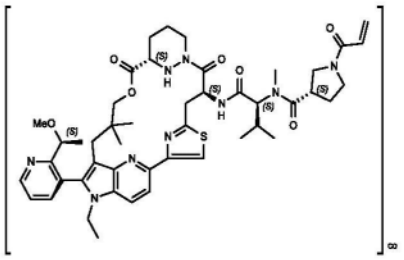
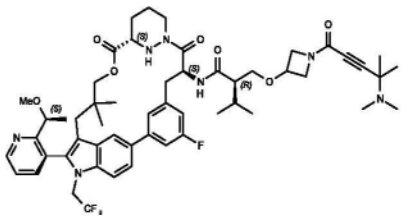
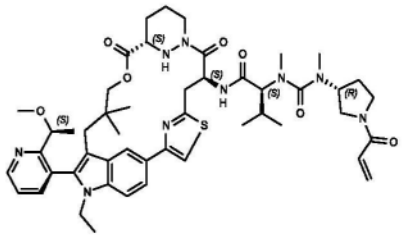
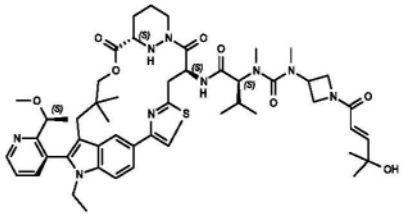
[0354]

实施例编号	结构
B335	
B336	
B337	
B338	
B339	
B340	

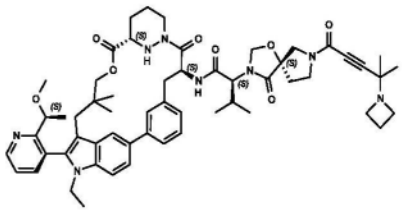
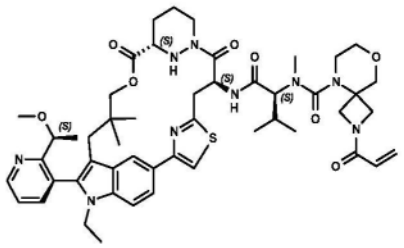
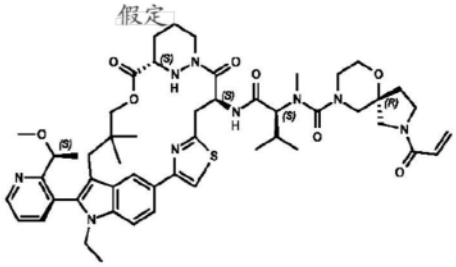
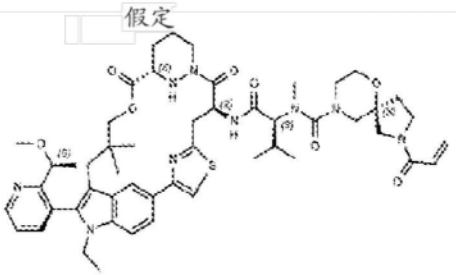
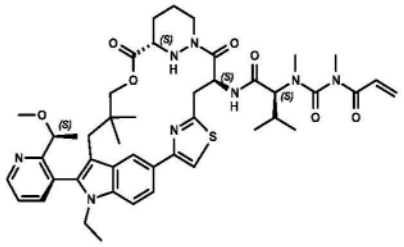
[0355]

实施例编号	结构
B341	
B342	
B343	
B344	
B345	

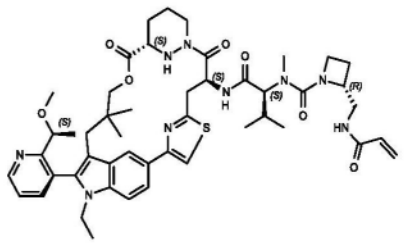
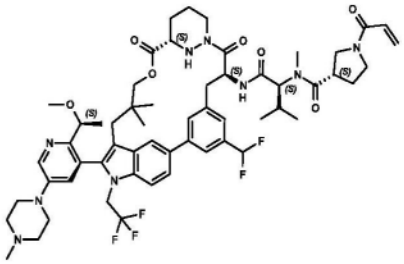
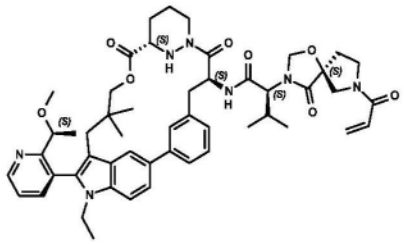
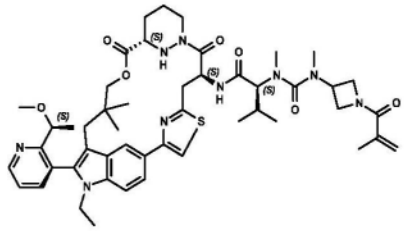
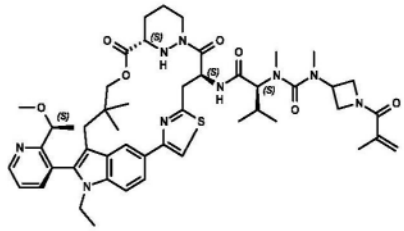
[0356]

实施例编号	结构
B346	
B347	
B348	
B349	
B350	

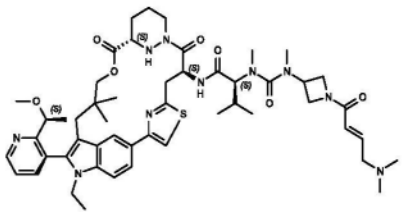
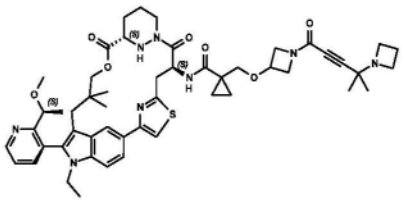
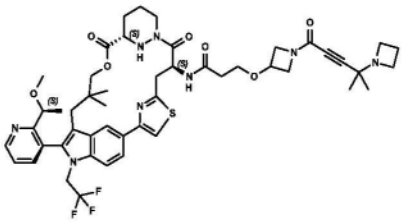
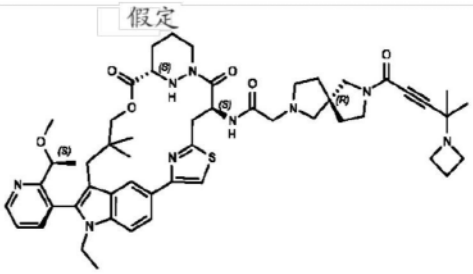
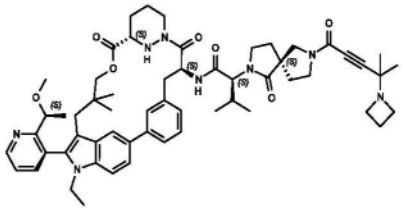
[0357]

实施例编号	结构
B351	
B352	
B353	
B354	
B355	

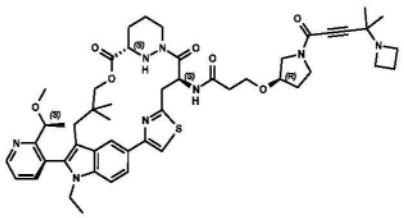
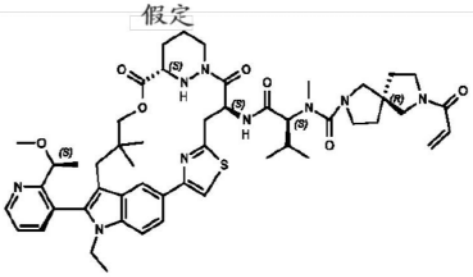
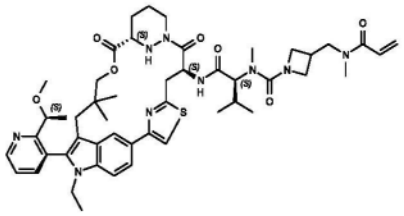
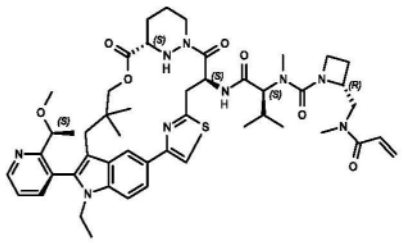
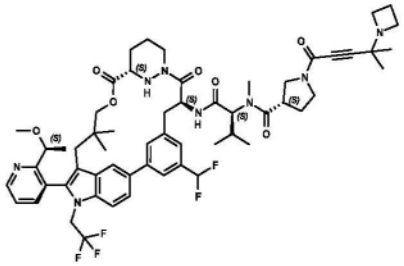
[0358]

实施例编号	结构
B356	
B357	
B358	
B359	
B360	

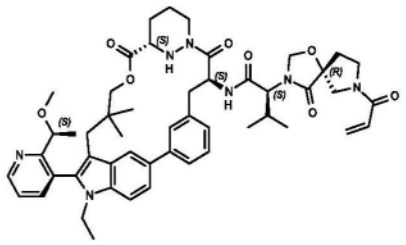
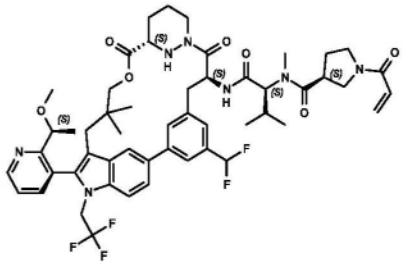
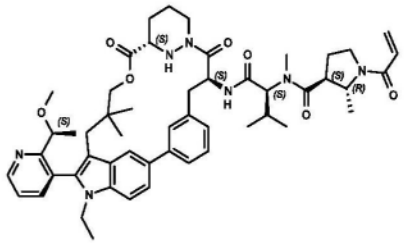
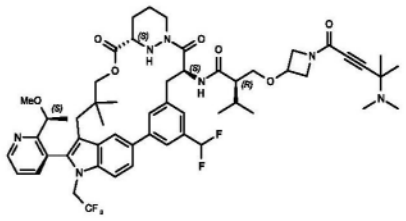
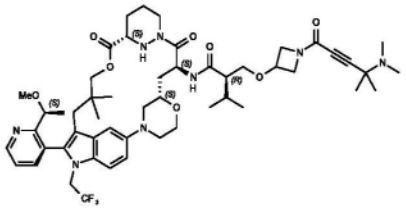
[0359]

实施例编号	结构
B361	
B362	
B363	
B364	
B365	

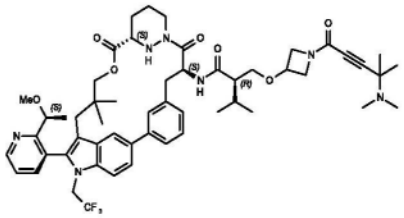
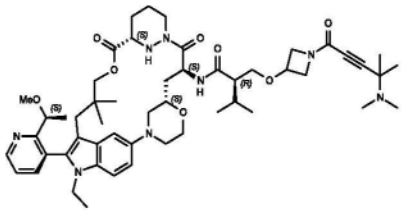
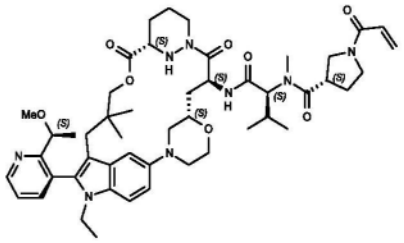
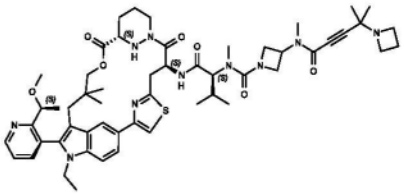
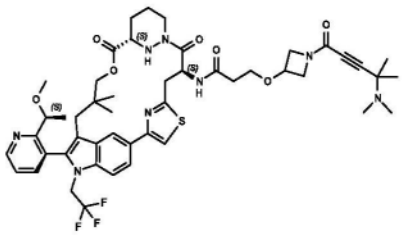
[0360]

实施例编号	结构
B366	
B367	
B368	
B369	
B370	

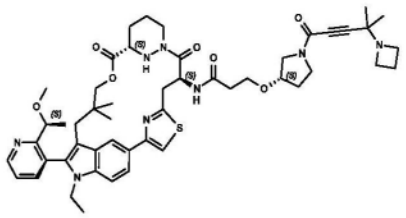
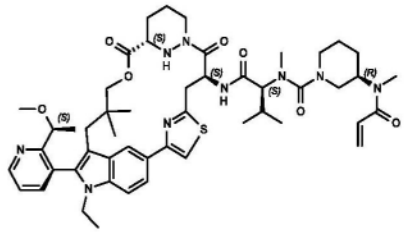
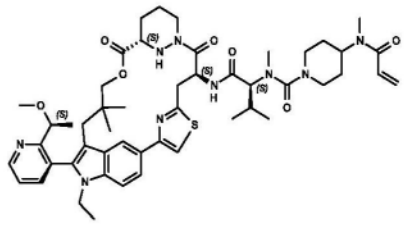
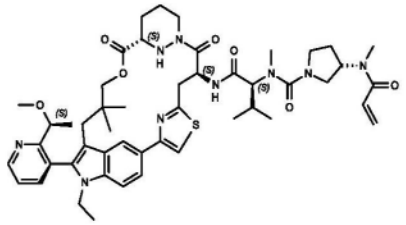
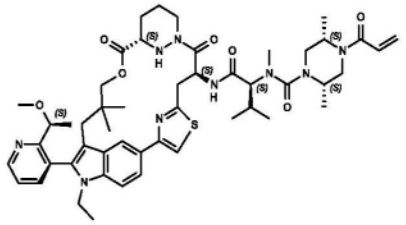
[0361]

实施例编号	结构
B371	
B372	
B373	
B374	
B375	

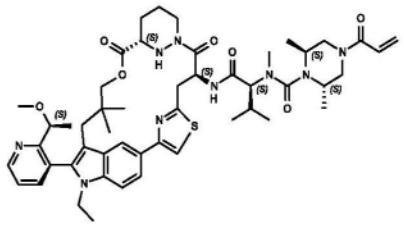
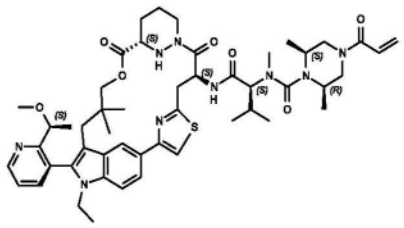
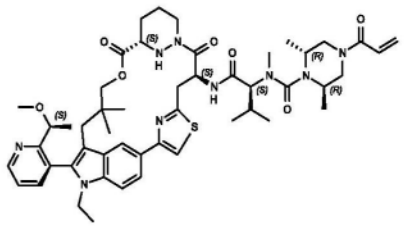
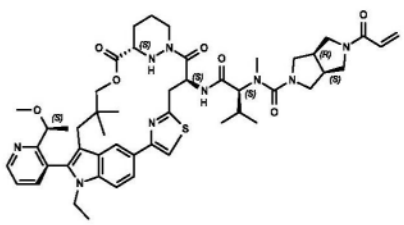
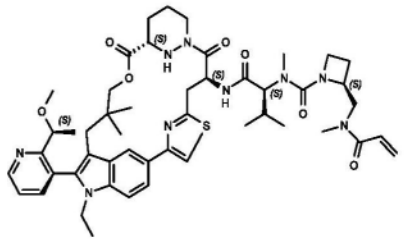
[0362]

实施例编号	结构
B376	
B377	
B378	
B379	
B380	

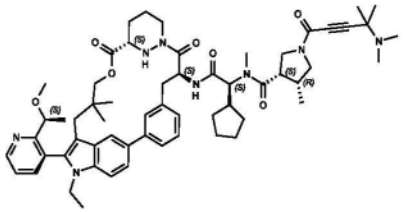
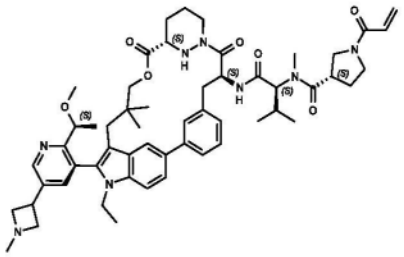
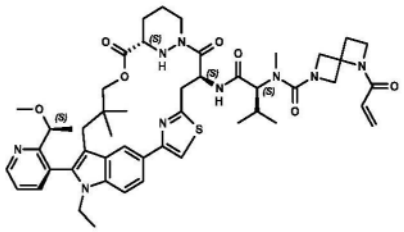
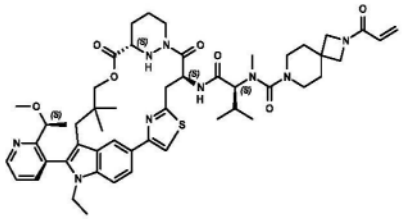
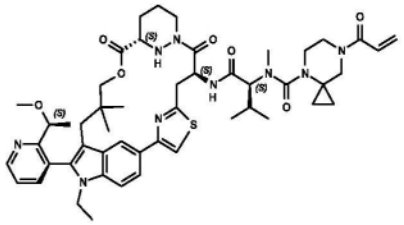
[0363]

实施例编号	结构
B381	
B382	
B383	
B384	
B385	

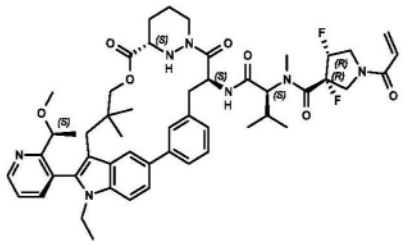
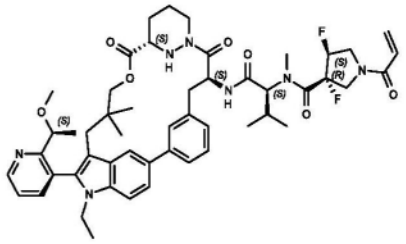
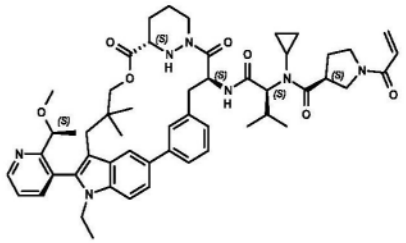
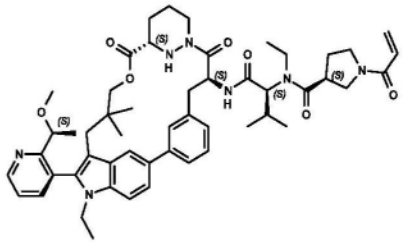
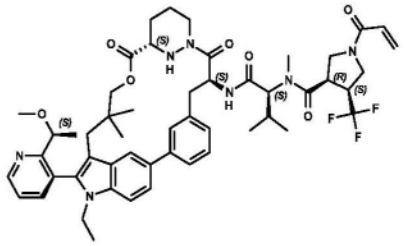
[0364]

实施例编号	结构
B386	
B387	
B388	
B389	
B390	

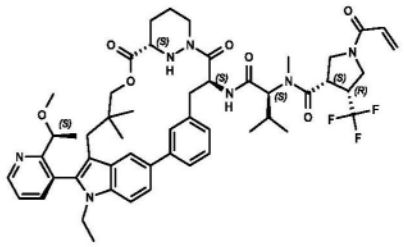
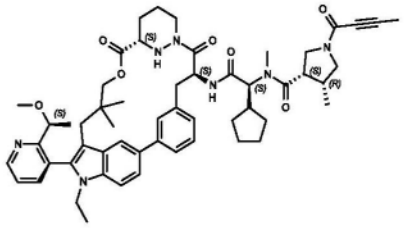
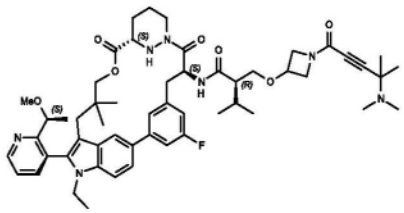
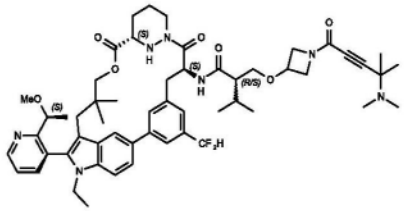
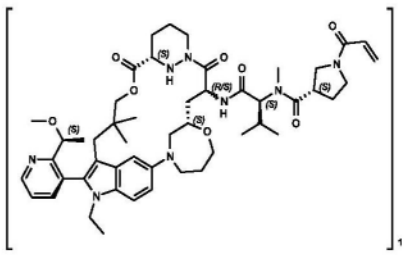
[0365]

实施例编号	结构
B391	
B392	
B393	
B394	
B395	

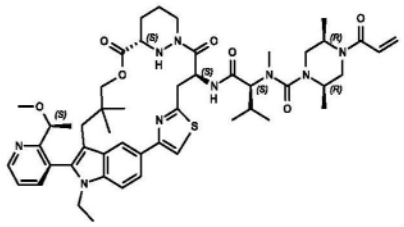
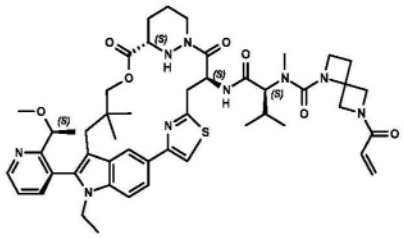
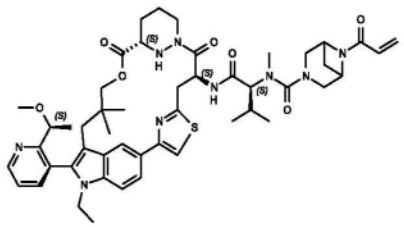
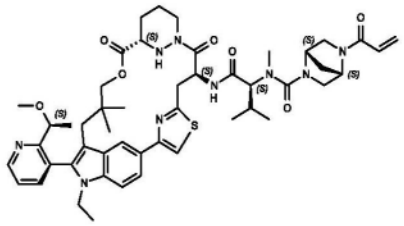
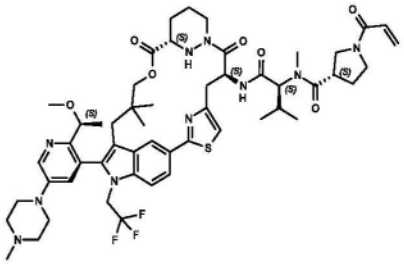
[0366]

实施例编号	结构
B396	
B397	
B398	
B399	
B400	

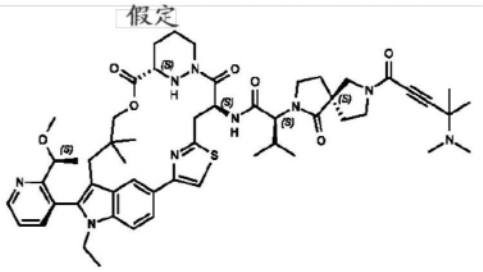
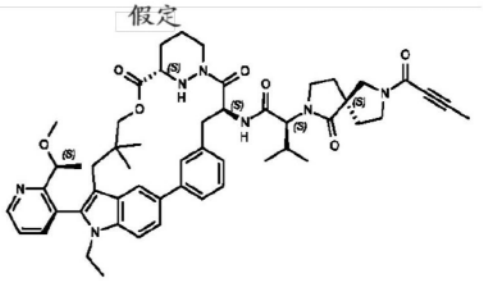
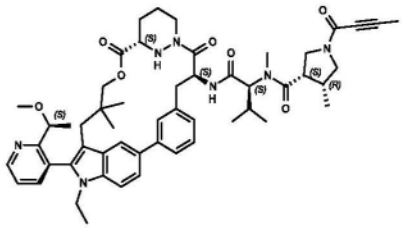
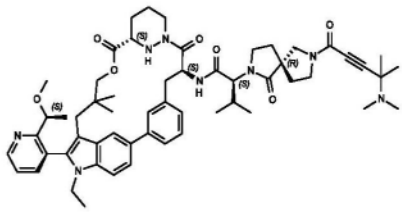
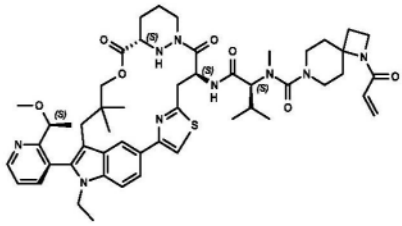
[0367]

实施例编号	结构
B401	
B402	
B403	
B404	
B405	

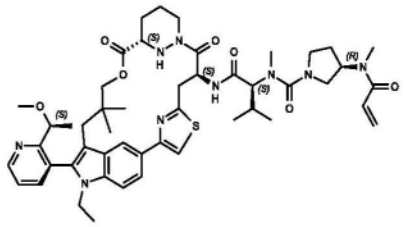
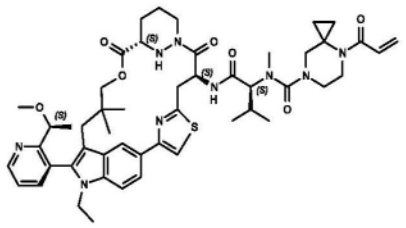
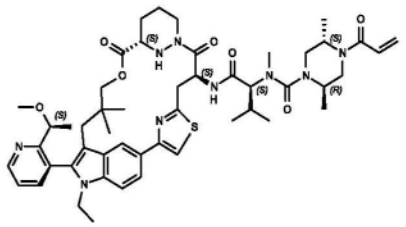
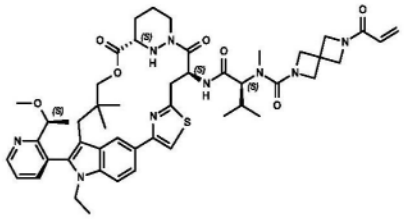
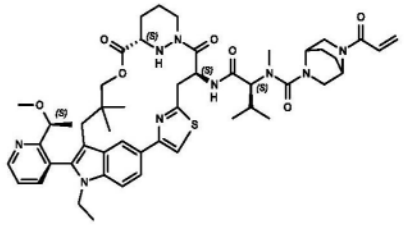
[0368]

实施例编号	结构
B406	
B407	
B408	
B409	
B410	

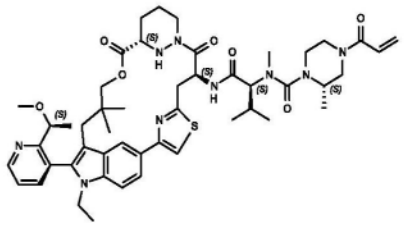
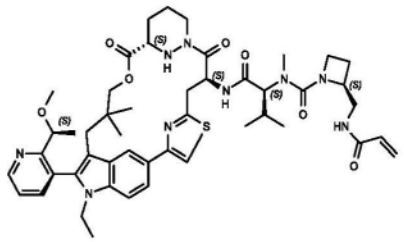
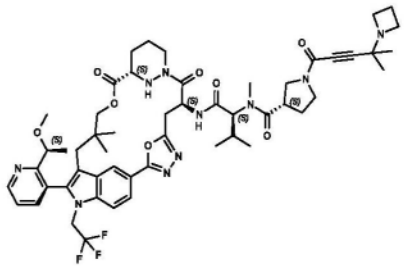
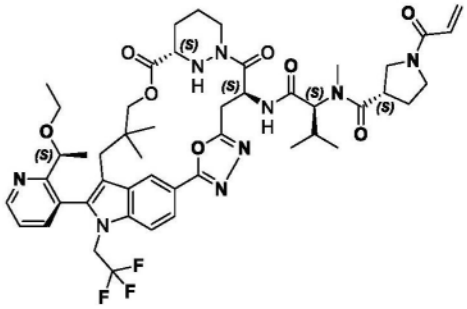
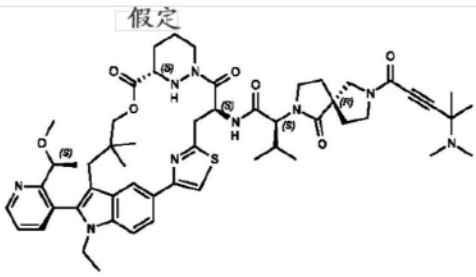
[0369]

实施例编号	结构
B411	
B412	
B413	
B414	
B415	

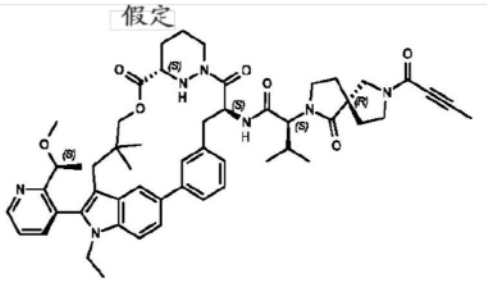
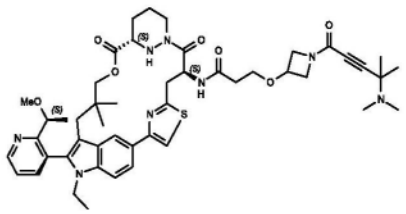
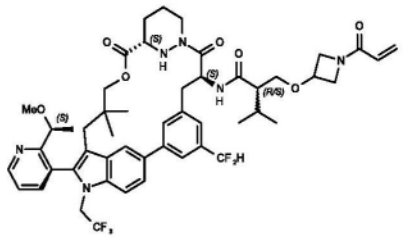
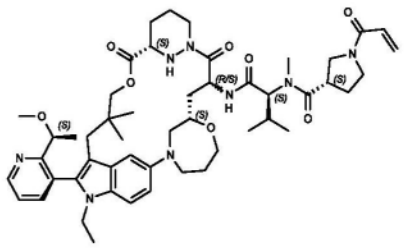
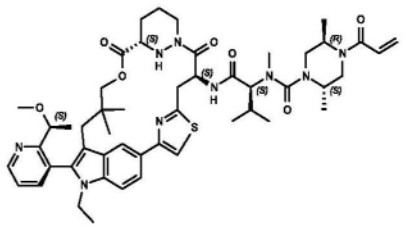
[0370]

实施例编号	结构
B416	
B417	
B418	
B419	
B420	

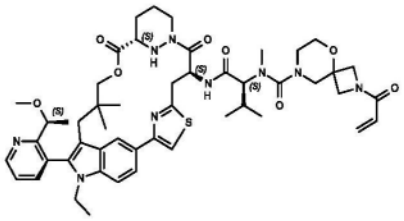
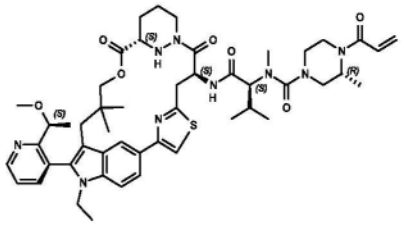
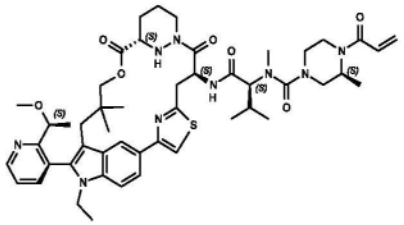
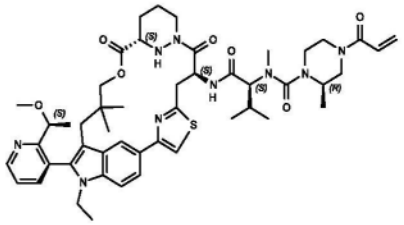
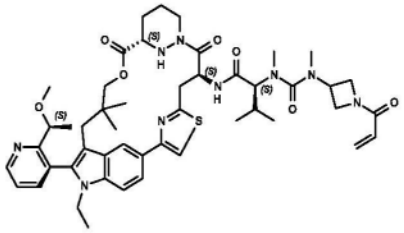
[0371]

实施例编号	结构
B421	
B422	
B423	
B424	
B425	

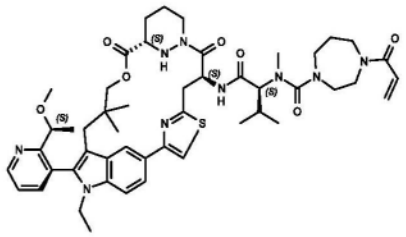
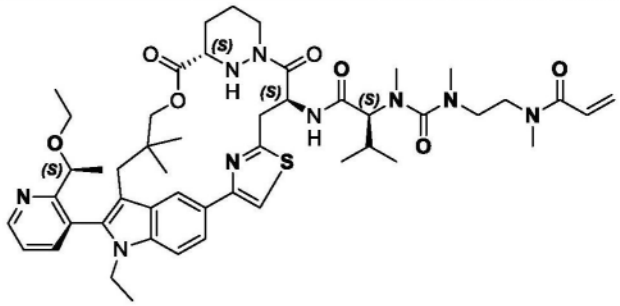
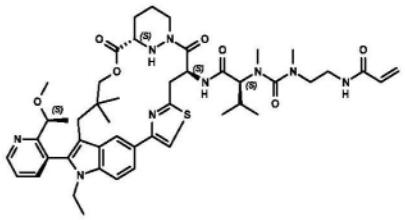
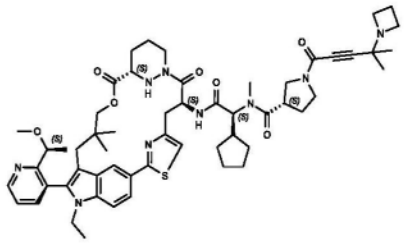
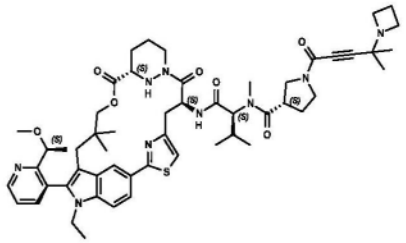
[0372]

实施例编号	结构
B426	
B427	
B428	
B429	
B430	

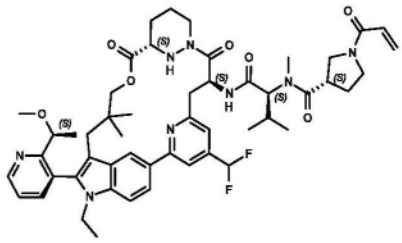
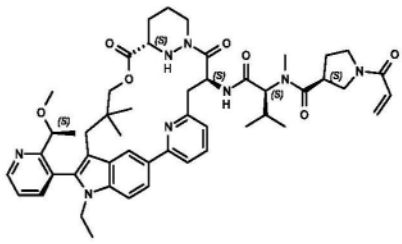
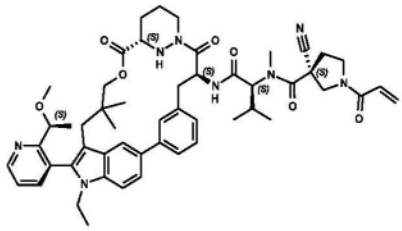
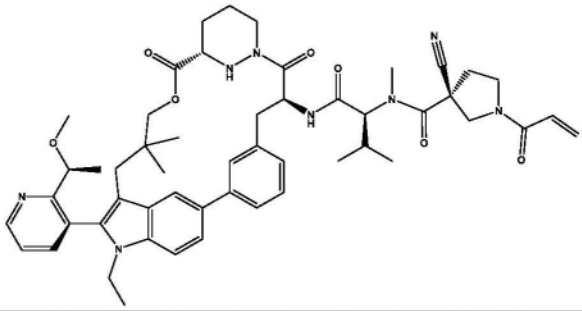
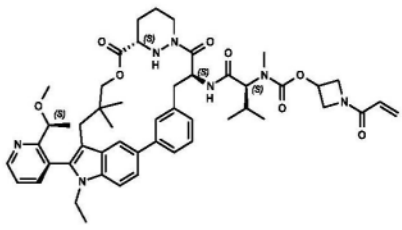
[0373]

实施例编号	结构
B431	
B432	
B433	
B334	
B435	

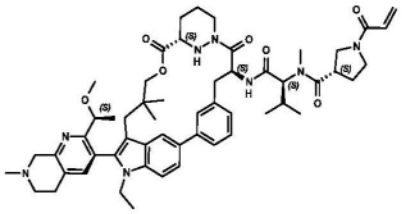
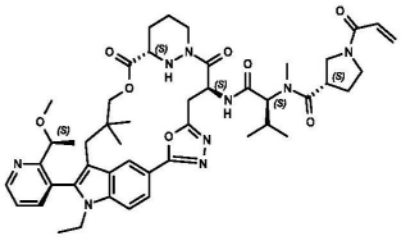
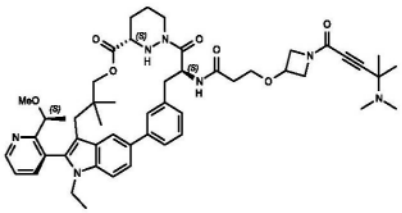
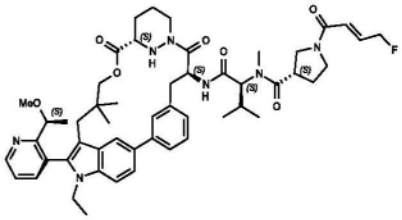
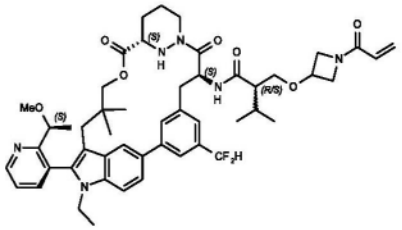
[0374]

实施例编号	结构
B436	
B437	
B438	
B439	
B440	

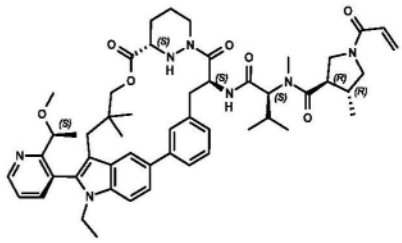
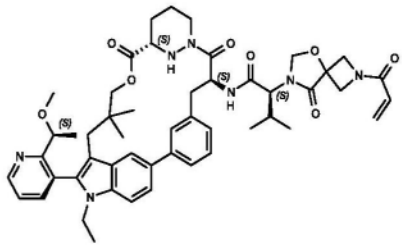
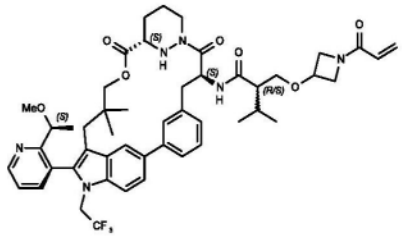
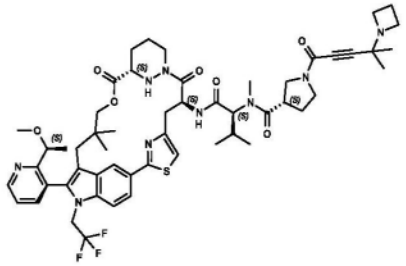
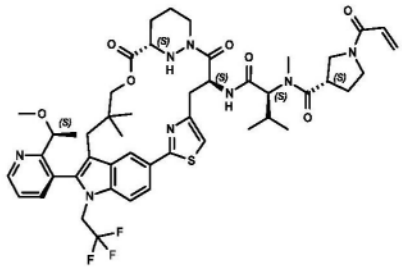
[0375]

实施例编号	结构
B441	
B442	
B443	
B444	
B445	

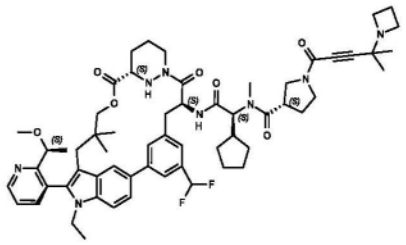
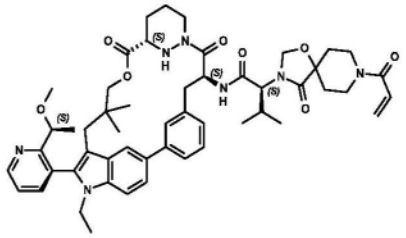
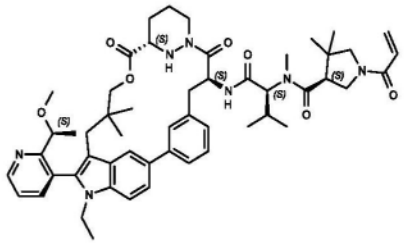
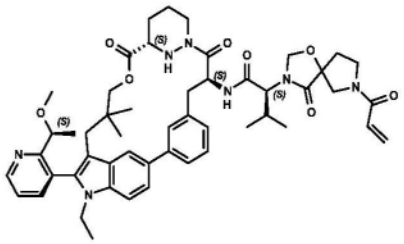
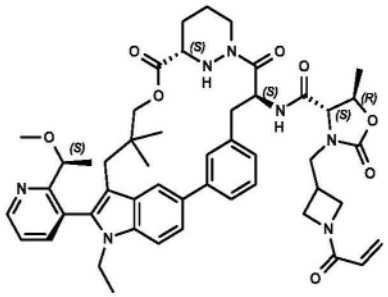
[0376]

实施例编号	结构
B446	
B447	
B448	
B449	
B450	

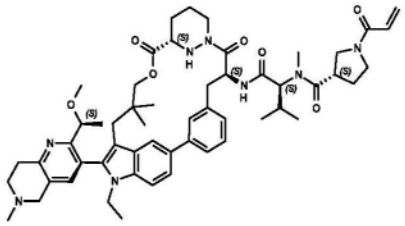
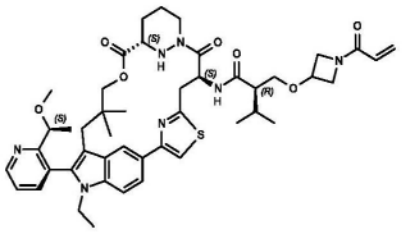
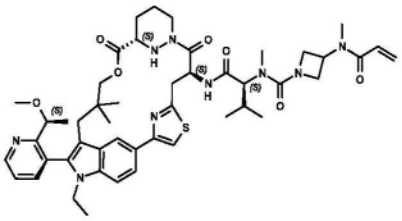
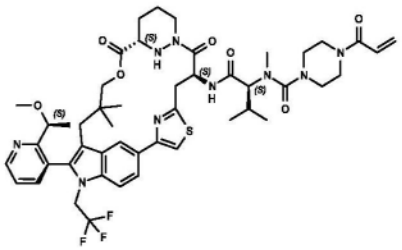
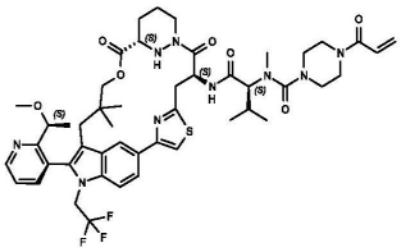
[0377]

实施例编号	结构
B451	
B452	
B453	
B454	
B455	

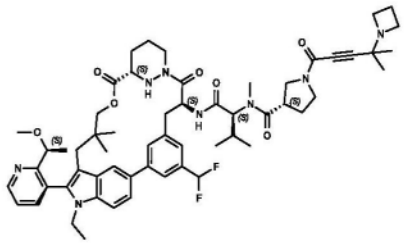
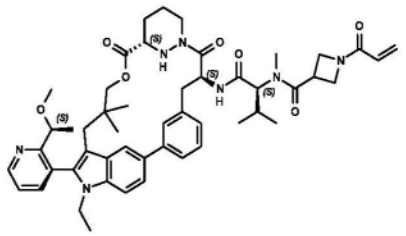
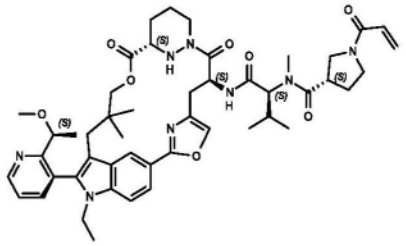
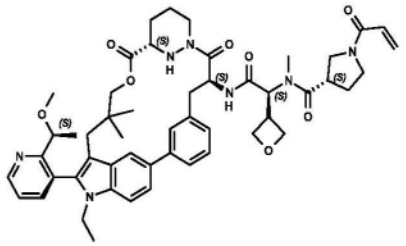
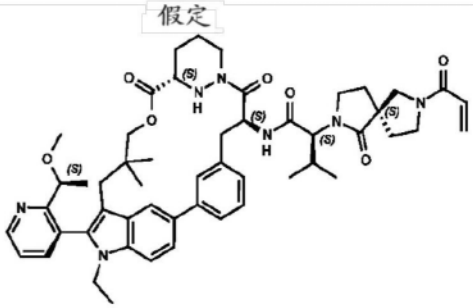
[0378]

实施例编号	结构
B456	
B457	
B458	
B459	
B460	

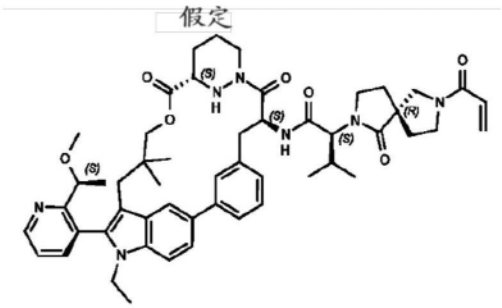
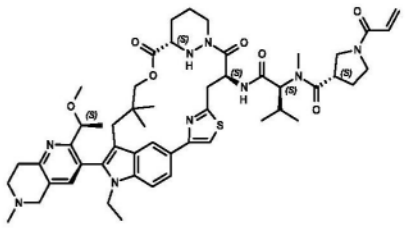
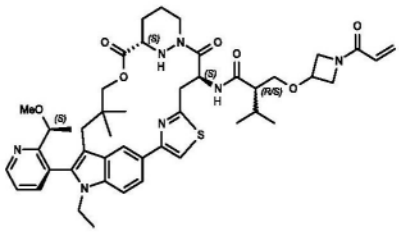
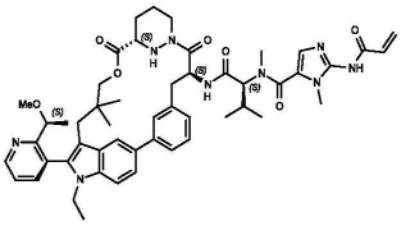
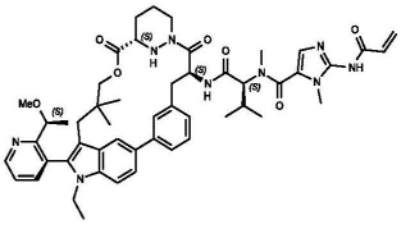
[0379]

实施例编号	结构
B461	
B462	
B463	
B464	
B465	

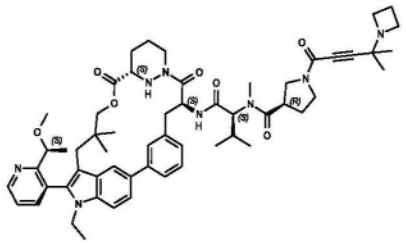
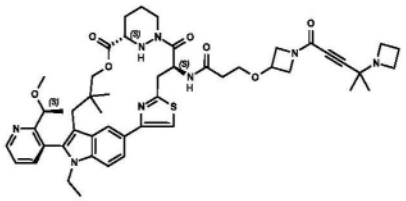
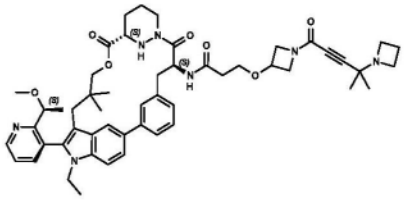
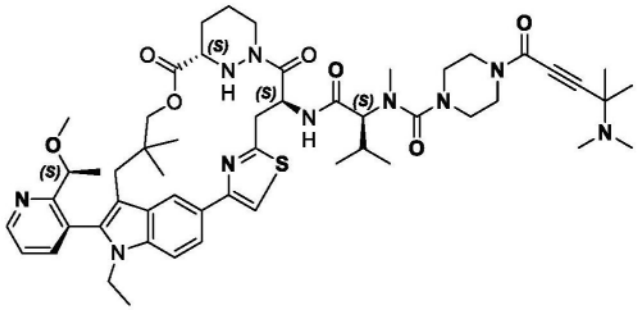
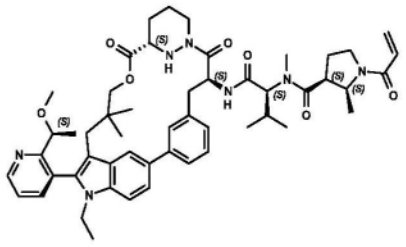
[0380]

实施例编号	结构
B466	
B467	
B468	
B469	
B470	

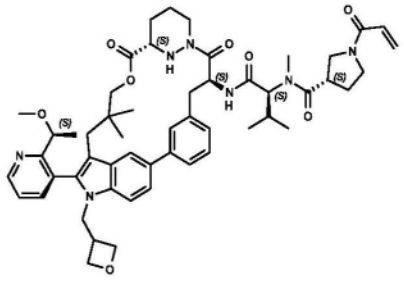
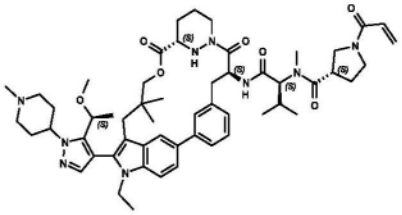
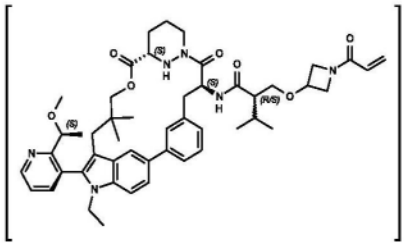
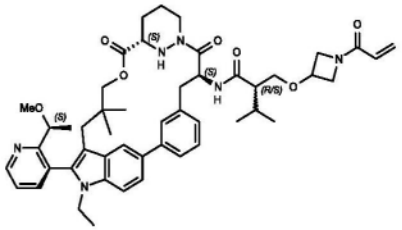
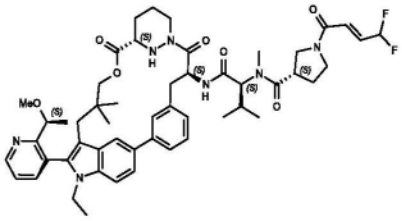
[0381]

实施例编号	结构
B471	
B472	
B473	
B474	
B475	

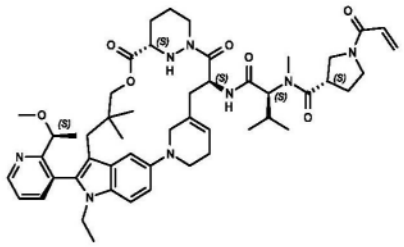
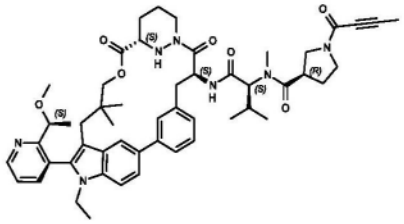
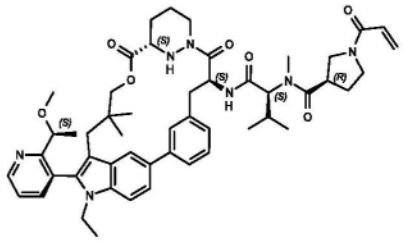
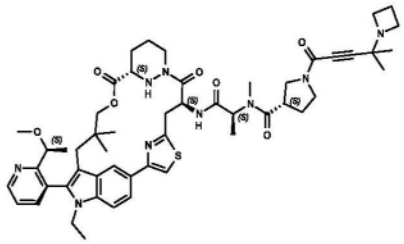
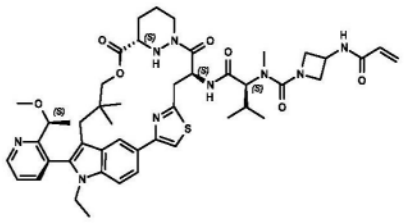
[0382]

实施例编号	结构
B476	
B477	
B478	
B479	
B480	

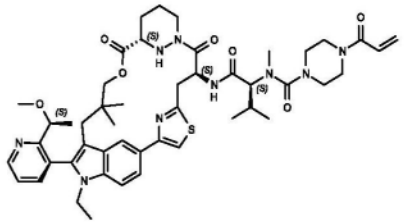
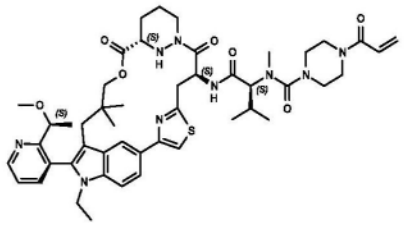
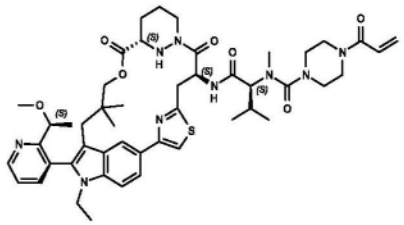
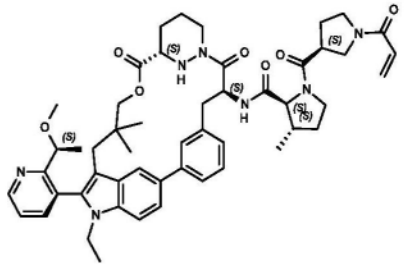
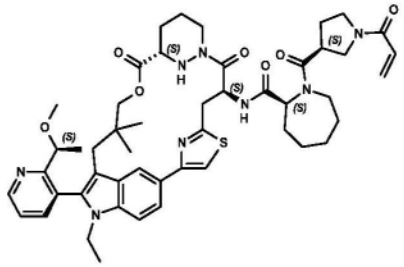
[0383]

实施例编号	结构
B481	
B482	
B483	
B484	
B485	

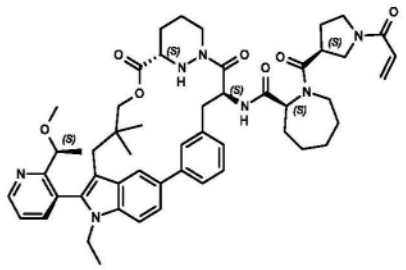
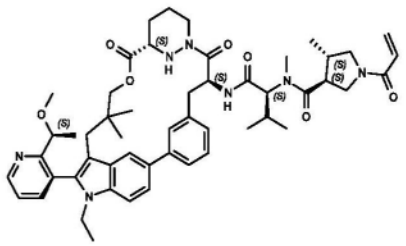
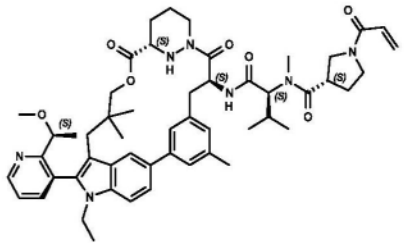
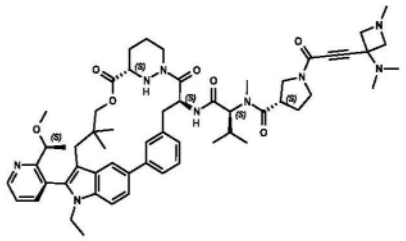
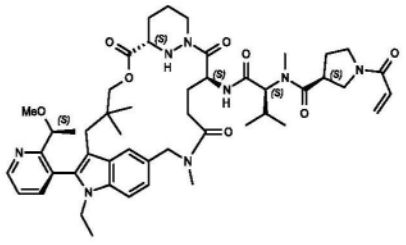
[0384]

实施例编号	结构
B486	
B487	
B488	
B489	
B490	

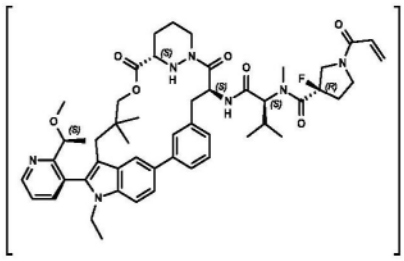
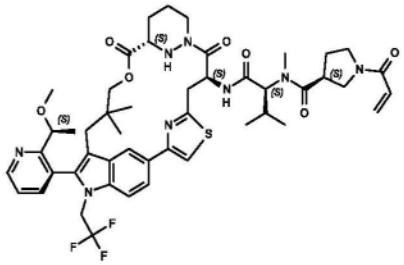
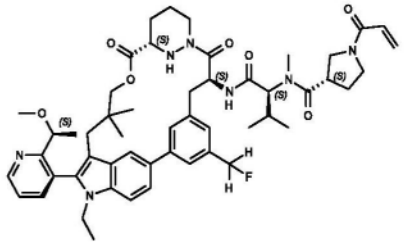
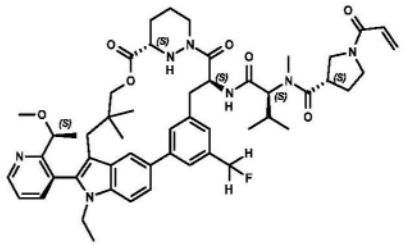
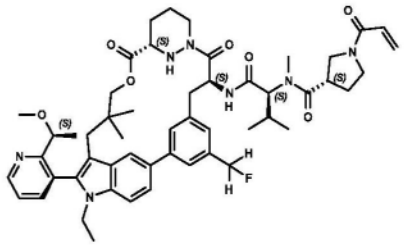
[0385]

实施例编号	结构
B491	
B492	
B493	
B494	
B495	

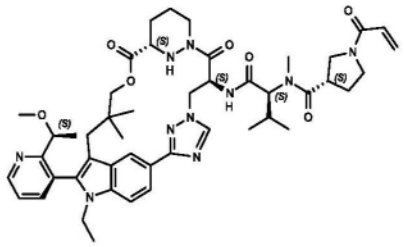
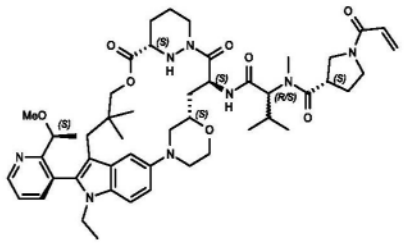
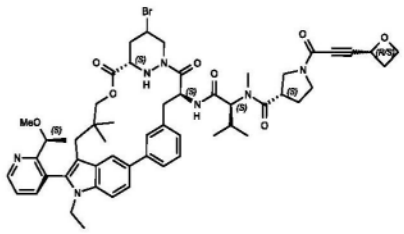
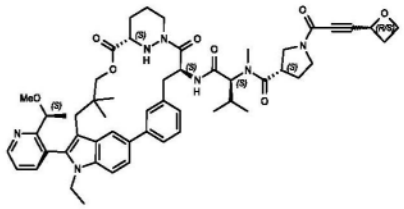
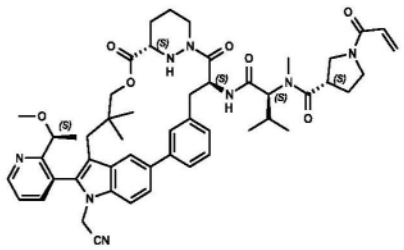
[0386]

实施例编号	结构
B496	
B497	
B498	
B499	
B500	

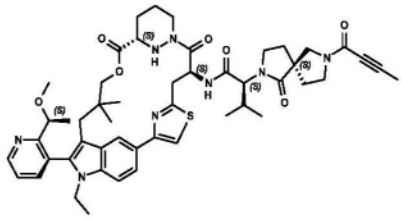
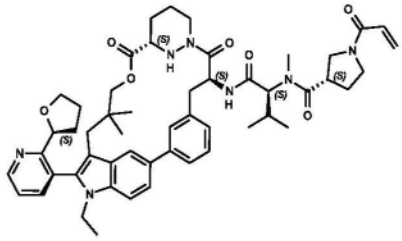
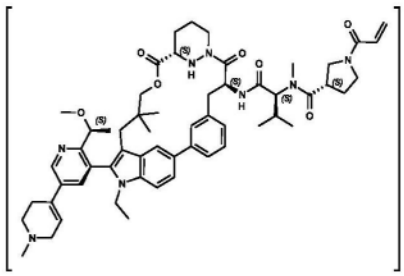
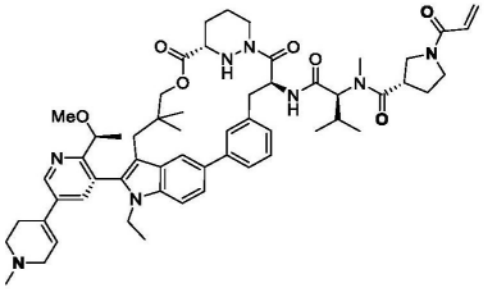
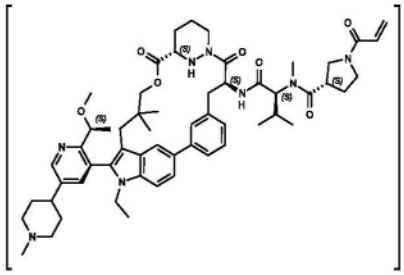
[0387]

实施例编号	结构
B501	
B502	
B503	
B504	
B505	

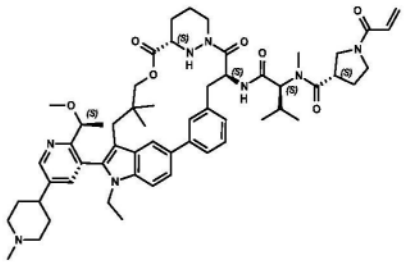
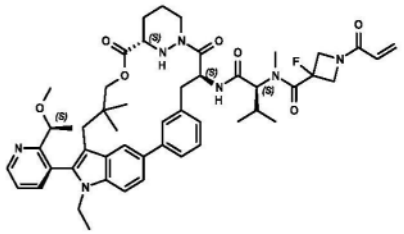
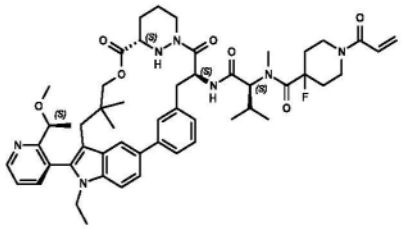
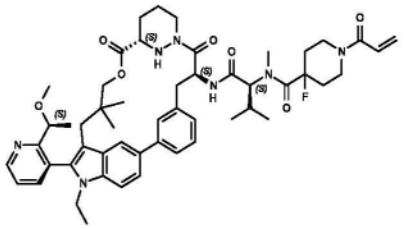
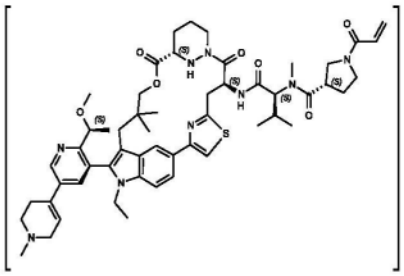
[0388]

实施例编号	结构
B506	
B507	
B508	
B509	
B510	

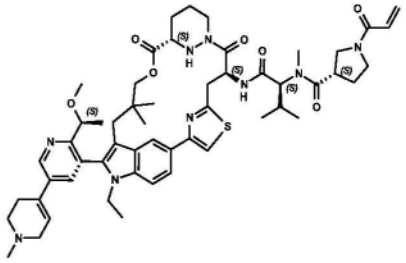
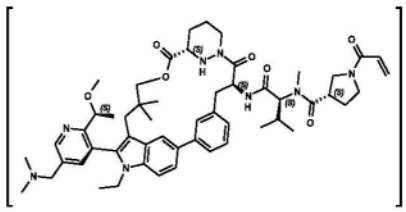
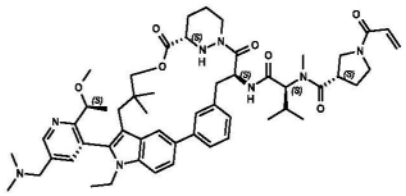
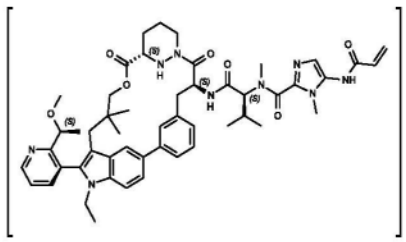
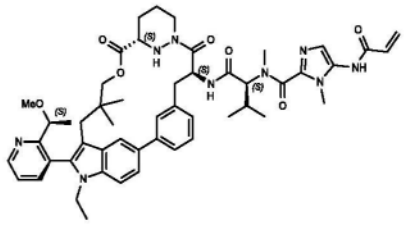
[0389]

实施例编号	结构
B511	
B512	
B513	
B514	
B515	

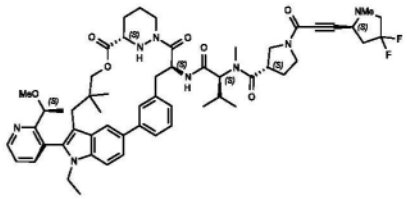
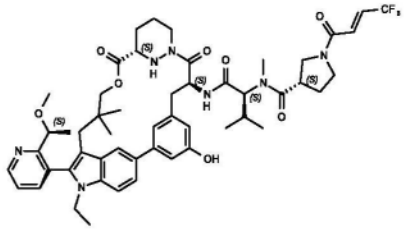
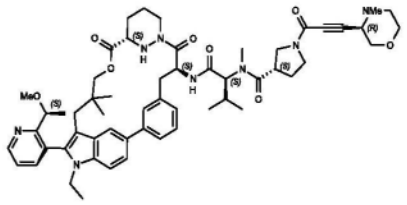
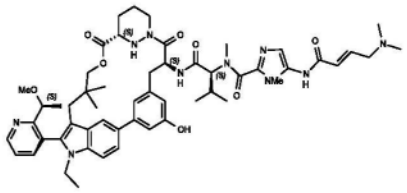
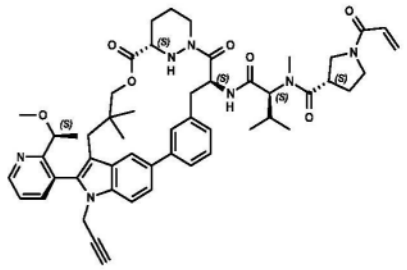
[0390]

实施例编号	结构
B516	
B517	
B518	
B519	
B520	

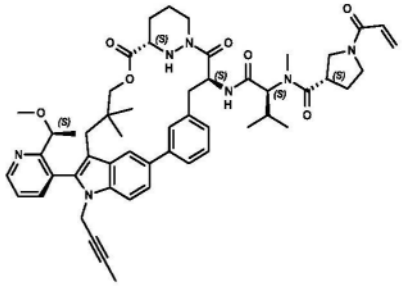
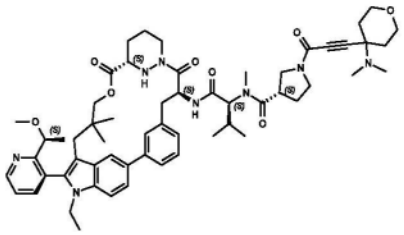
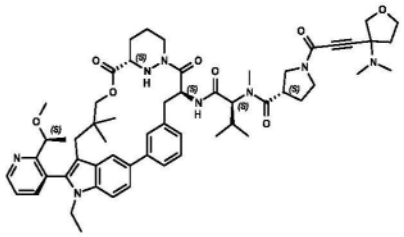
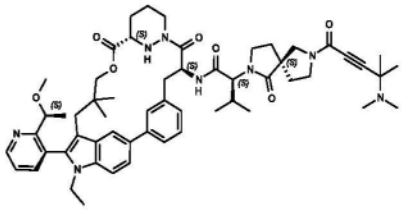
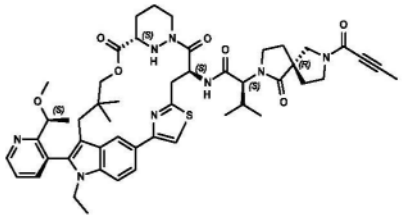
[0391]

实施例编号	结构
B521	
B522	
B523	
B524	
B525	

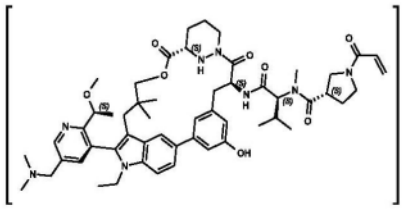
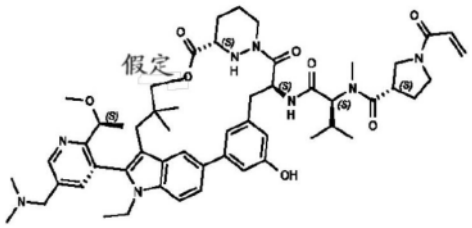
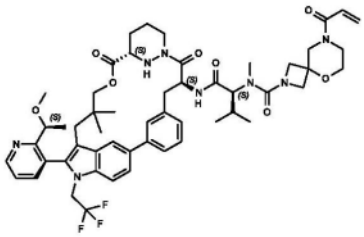
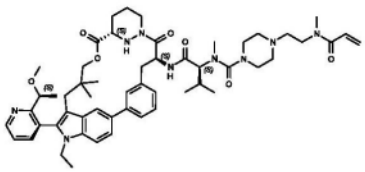
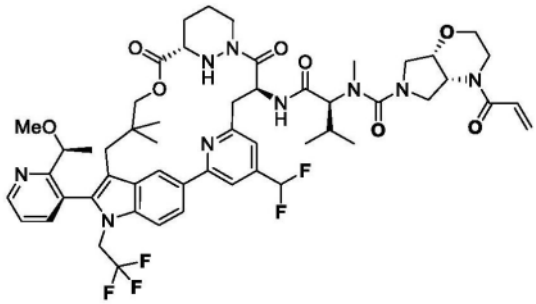
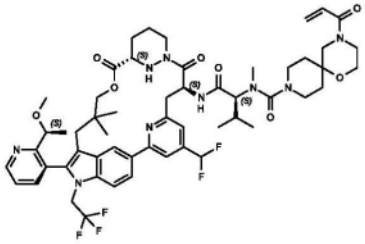
[0392]

实施例编号	结构
B526	
B527	
B528	
B529	
B530	

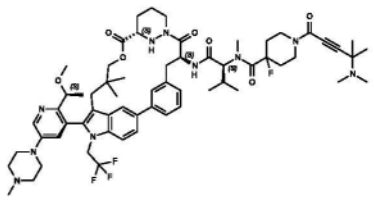
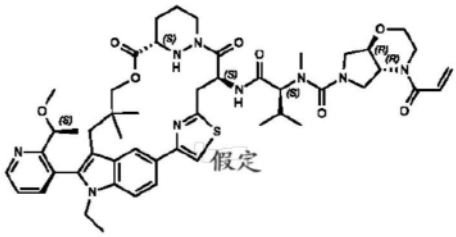
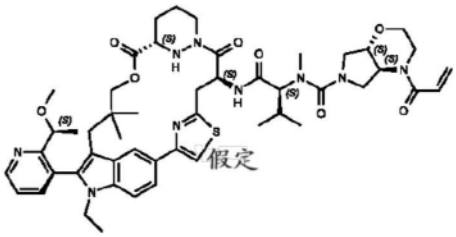
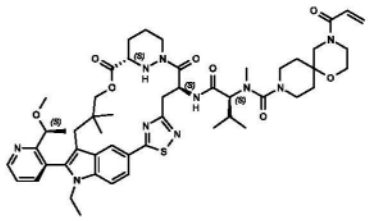
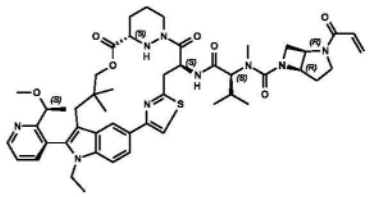
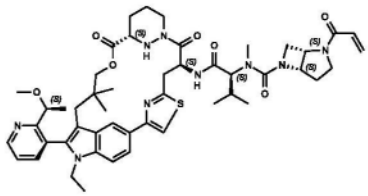
[0393]

实施例编号	结构
B531	
B532	
B533	
B534	
B535	

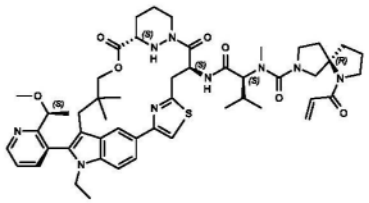
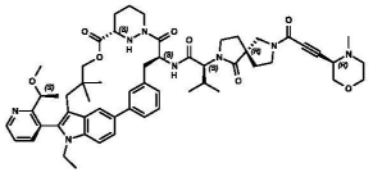
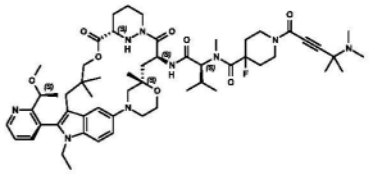
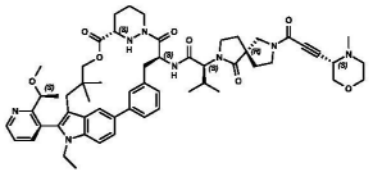
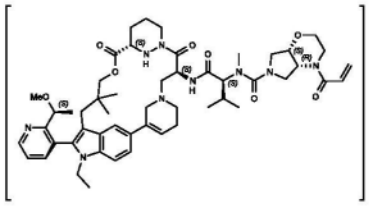
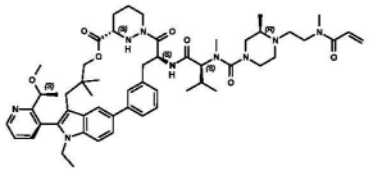
[0394]

实施例编号	结构
B536	
B537	
B538	
B539	
B540	
B541	

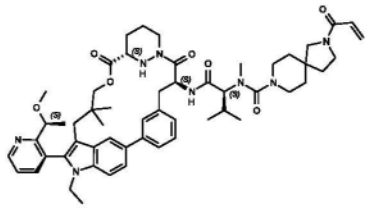
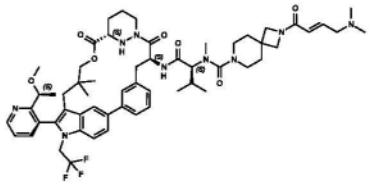
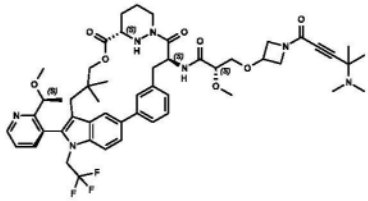
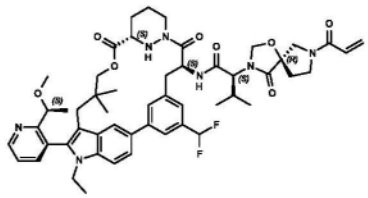
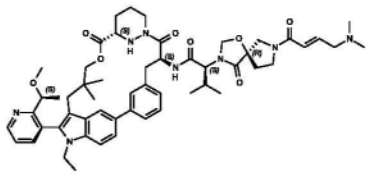
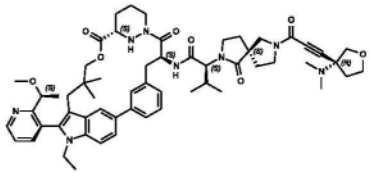
[0395]

实施例编号	结构
B542	
B543	
B544	
B545	
B546	
B547	

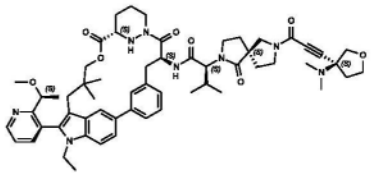
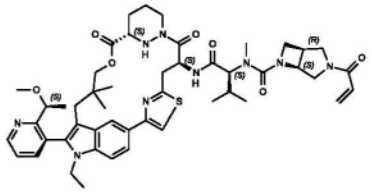
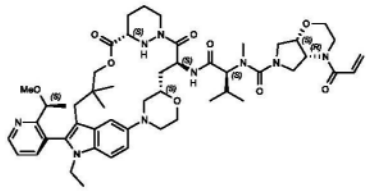
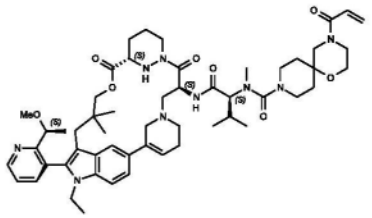
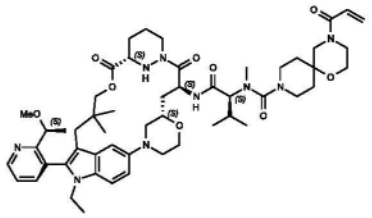
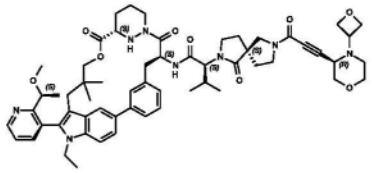
[0396]

实施例编号	结构
B548	
B549	
B550	
B551	
B552	
B553	

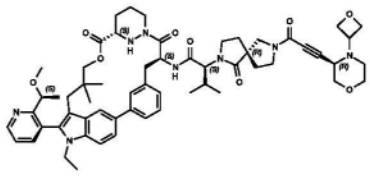
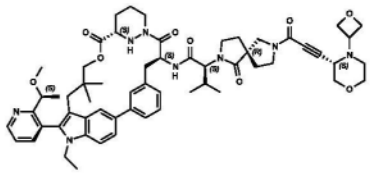
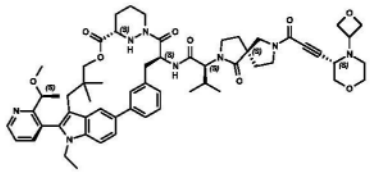
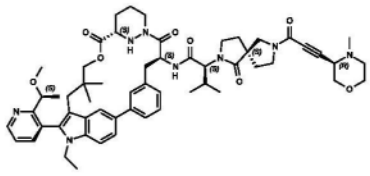
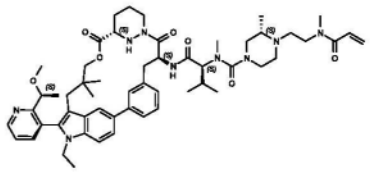
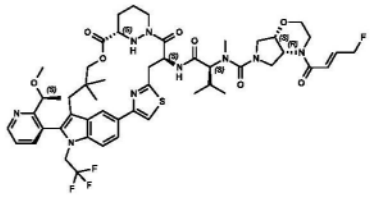
[0397]

实施例编号	结构
B554	
B555	
B556	
B557	
B558	
B559	

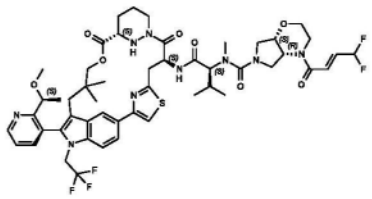
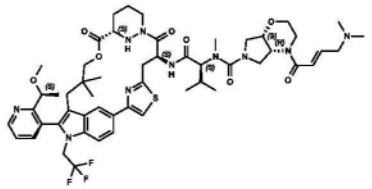
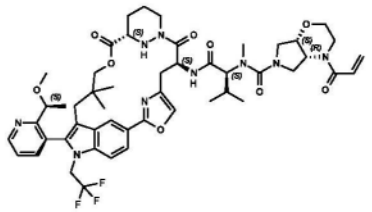
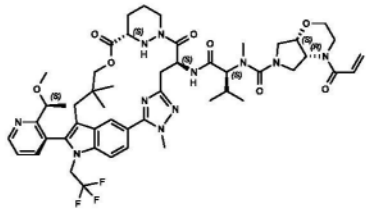
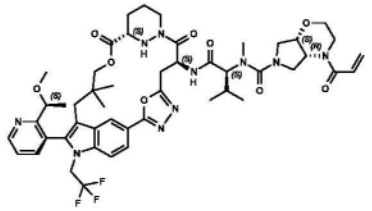
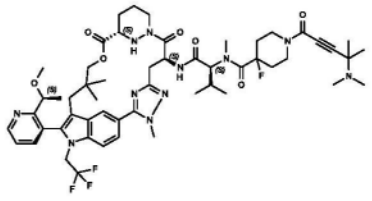
[0398]

实施例编号	结构
B560	
B561	
B562	
B563	
B564	
B565	

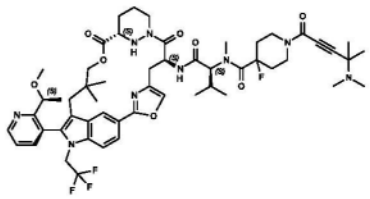
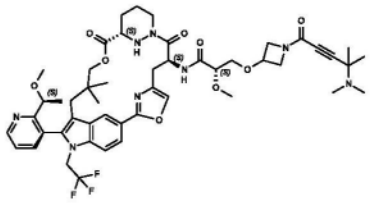
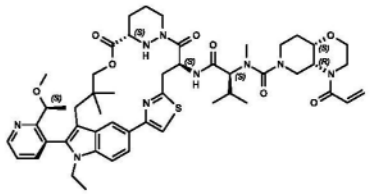
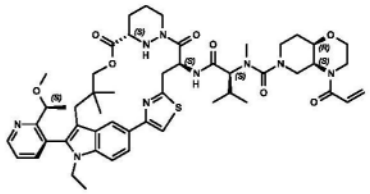
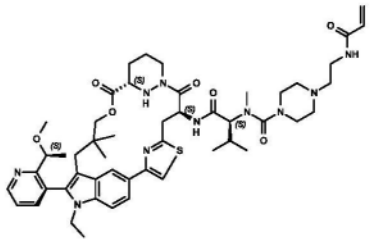
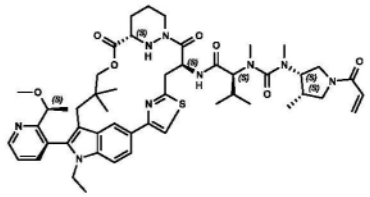
[0399]

实施例编号	结构
B566	
B567	
B568	
B569	
B570	
B571	

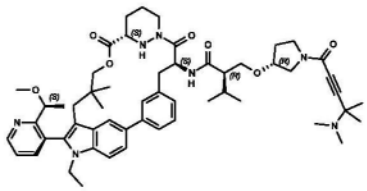
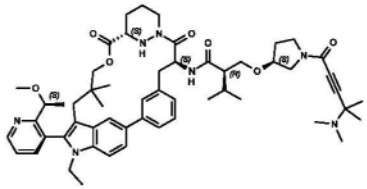
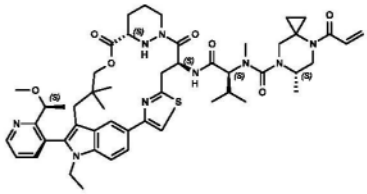
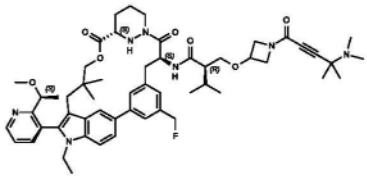
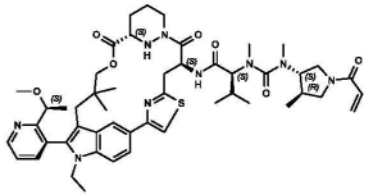
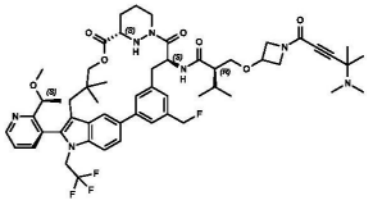
[0400]

实施例编号	结构
B572	
B573	
B574	
B575	
B576	
B577	

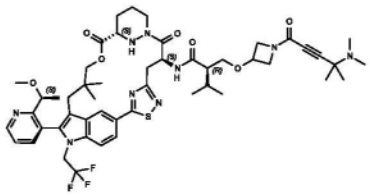
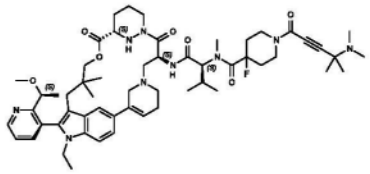
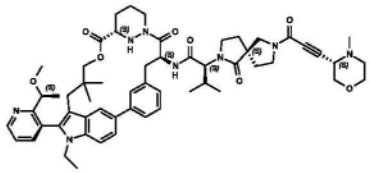
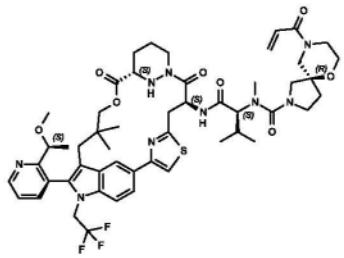
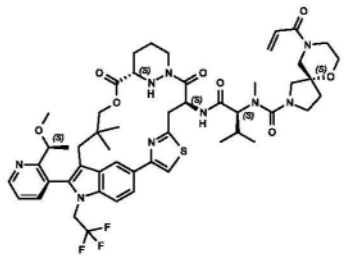
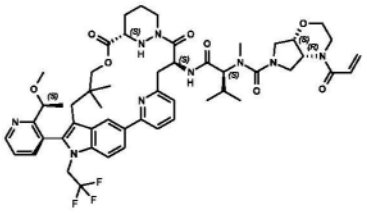
[0401]

实施例编号	结构
B578	
B579	
B580	
B581	
B582	
B583	

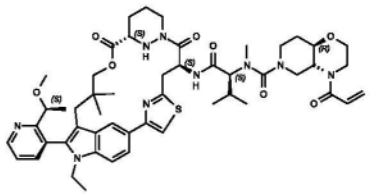
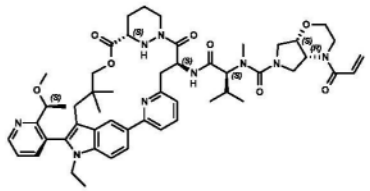
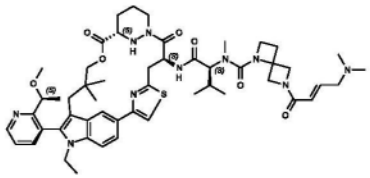
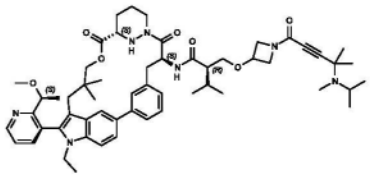
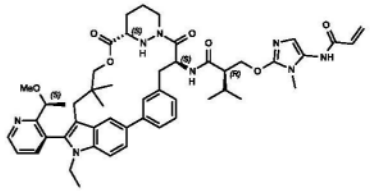
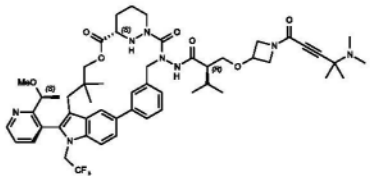
[0402]

实施例编号	结构
B584	
B585	
B586	
B587	
B588	
B589	

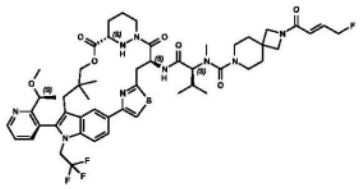
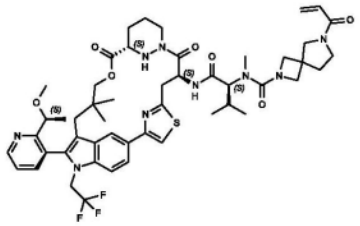
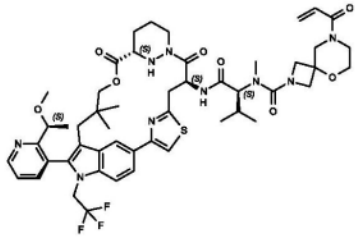
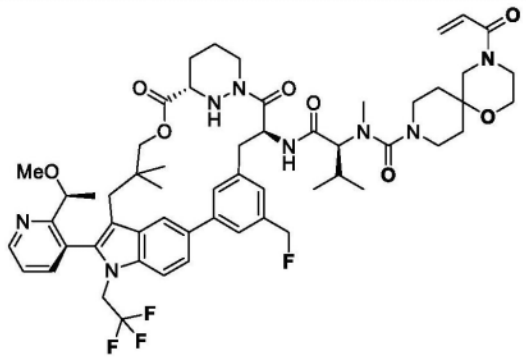
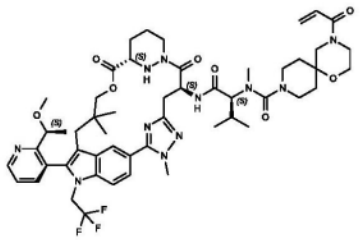
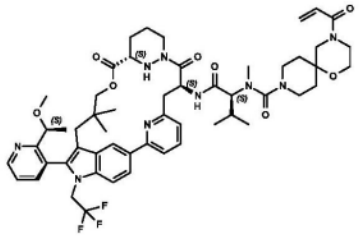
[0403]

实施例编号	结构
B590	
B591	
B592	
B593	
B594	
B595	

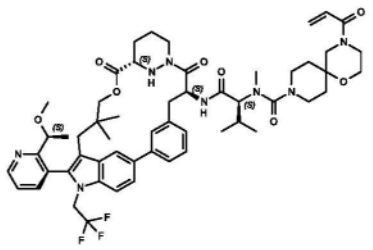
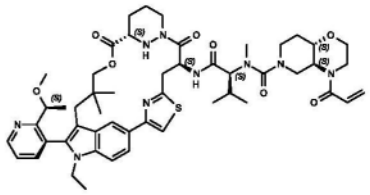
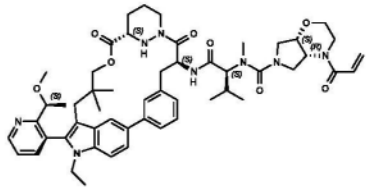
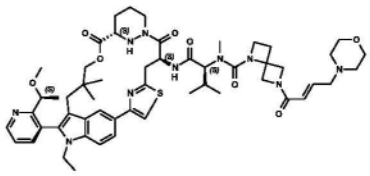
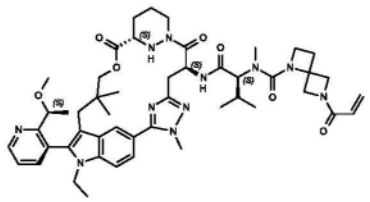
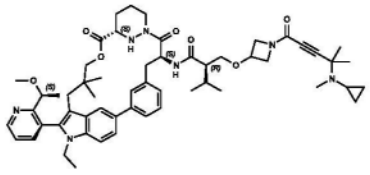
[0404]

实施例编号	结构
B596	
B597	
B598	
B599	
B600	
B601	

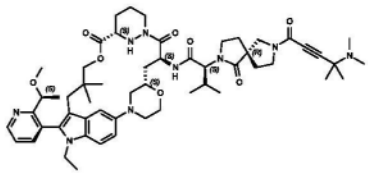
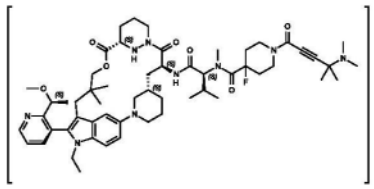
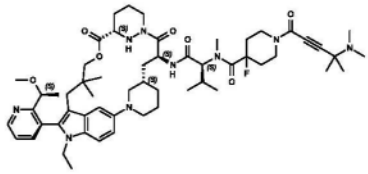
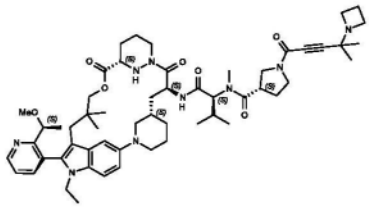
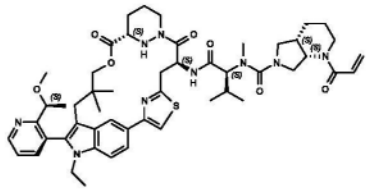
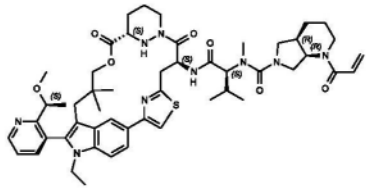
[0405]

实施例编号	结构
B602	
B603	
B604	
B605	
B606	
B607	

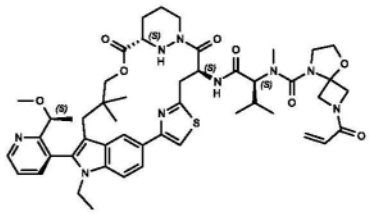
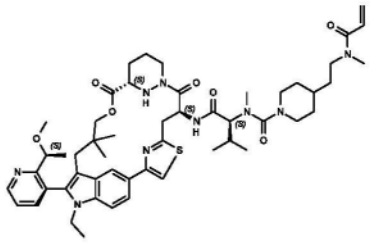
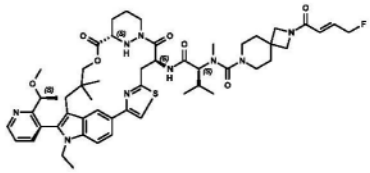
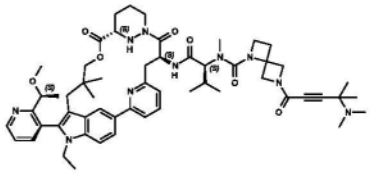
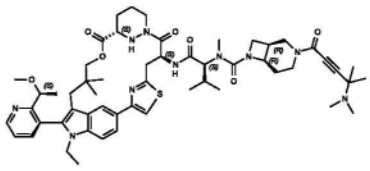
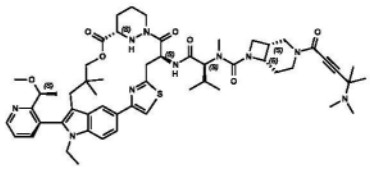
[0406]

实施例编号	结构
B608	
B609	
B610	
B611	
B612	
B613	

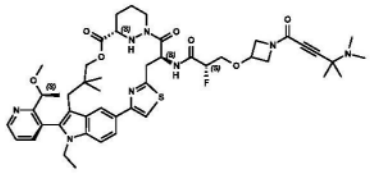
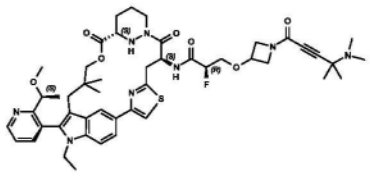
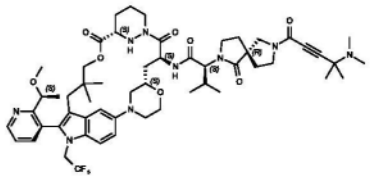
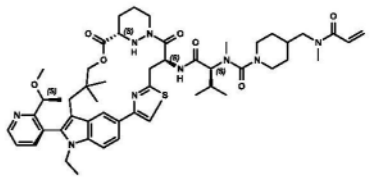
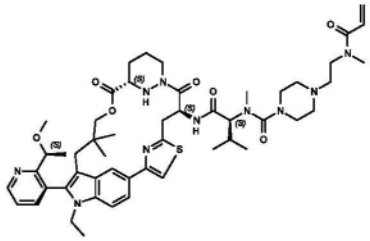
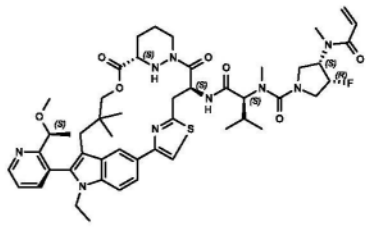
[0407]

实施例编号	结构
B614	
B615	
B616	
B617	
B618	
B619	

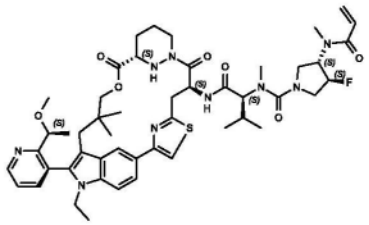
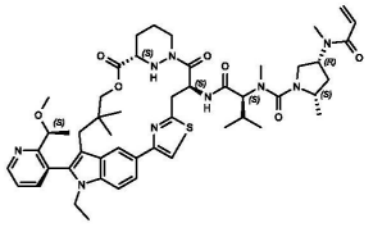
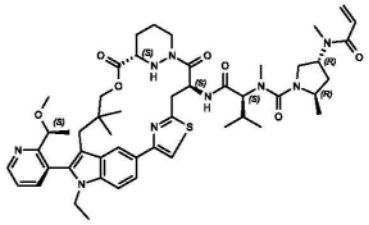
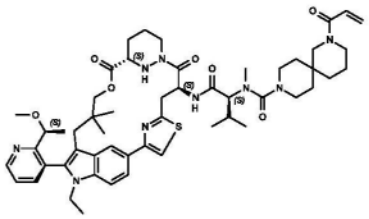
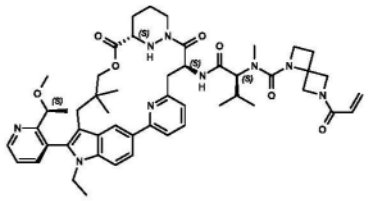
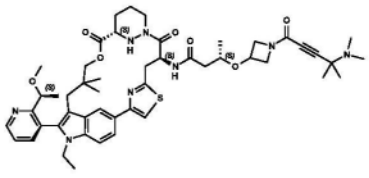
[0408]

实施例编号	结构
B620	
B621	
B622	
B623	
B624	
B625	

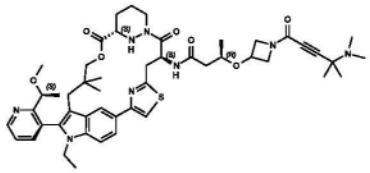
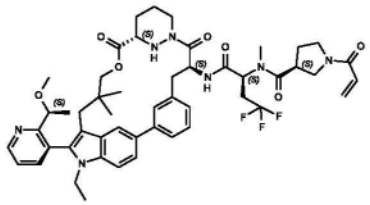
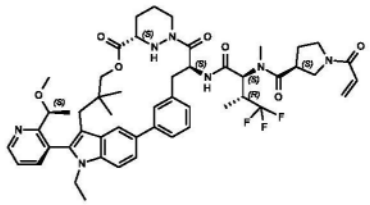
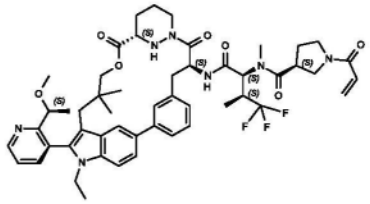
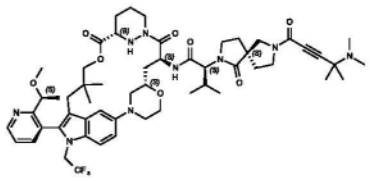
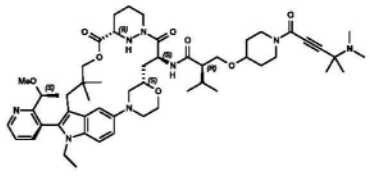
[0409]

实施例编号	结构
B626	
B627	
B628	
B629	
B630	
B631	

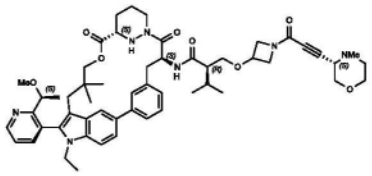
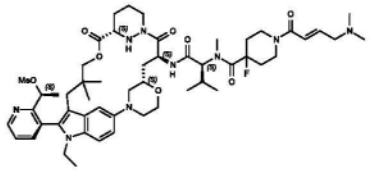
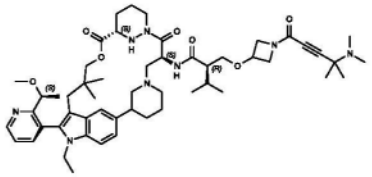
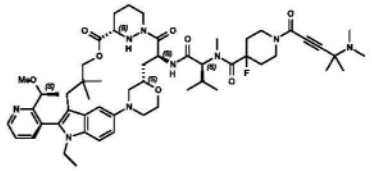
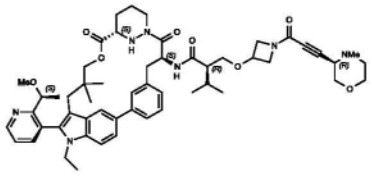
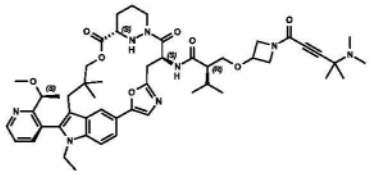
[0410]

实施例编号	结构
B632	
B633	
B634	
B635	
B636	
B637	

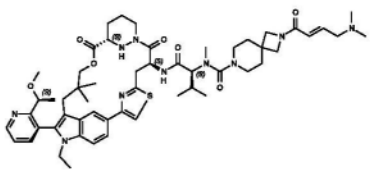
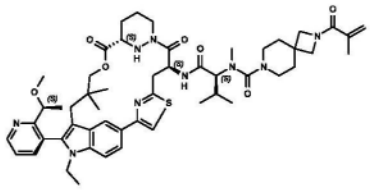
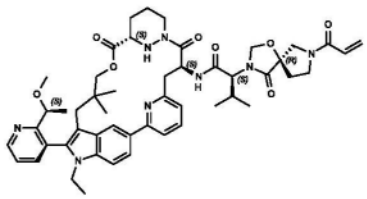
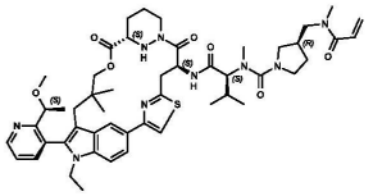
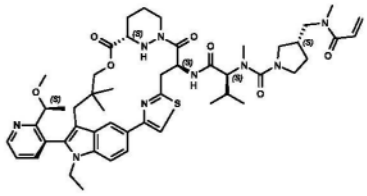
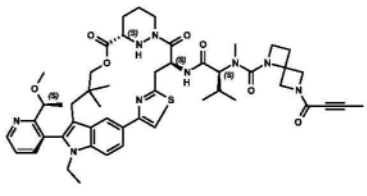
[0411]

实施例编号	结构
B638	
B639	
B640	
B641	
B642	
B643	

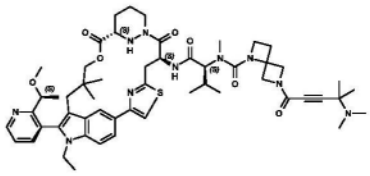
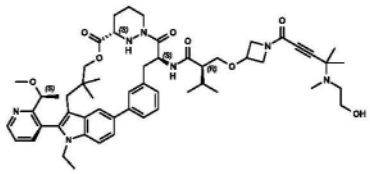
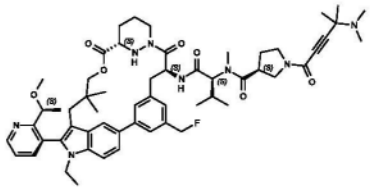
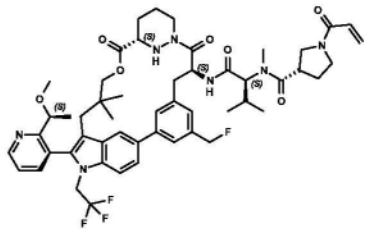
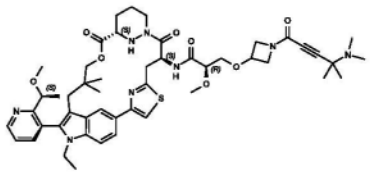
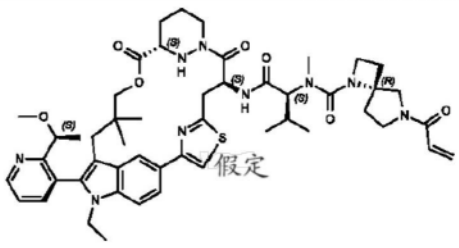
[0412]

实施例编号	结构
B644	
B645	
B646	
B647	
B648	
B649	

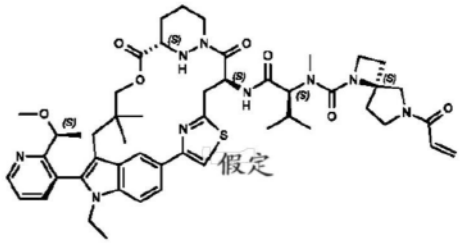
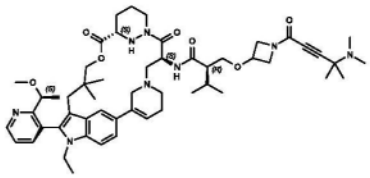
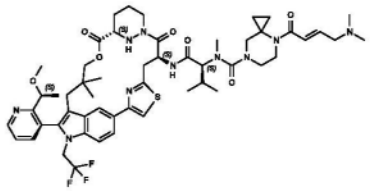
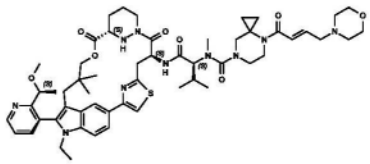
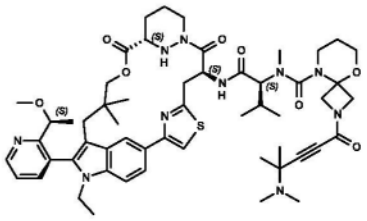
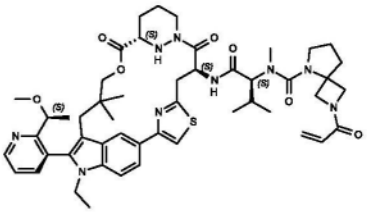
[0413]

实施例编号	结构
B650	
B651	
B652	
B653	
B654	
B655	

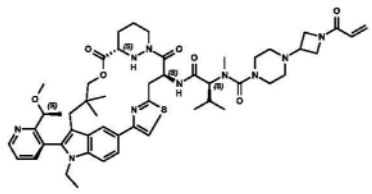
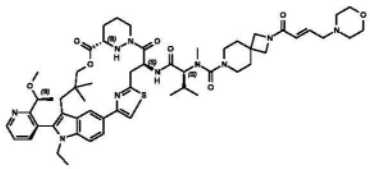
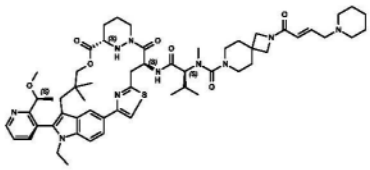
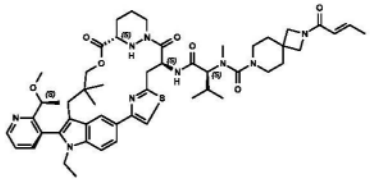
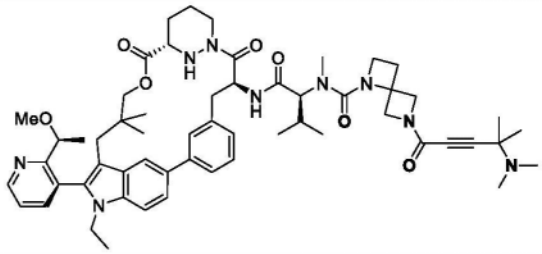
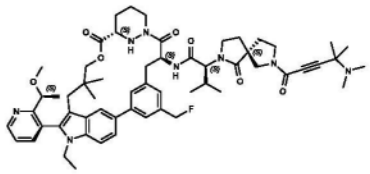
[0414]

实施例编号	结构
B656	
B657	
B658	
B659	
B660	
B661	

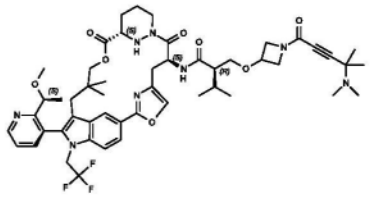
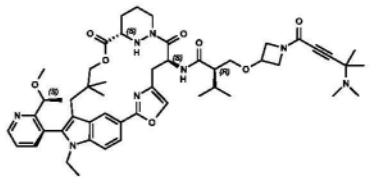
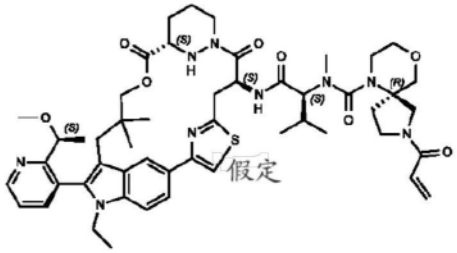
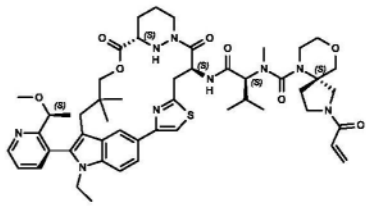
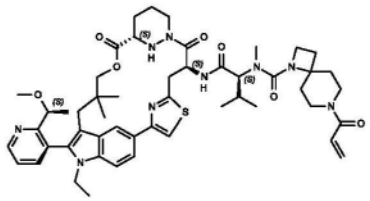
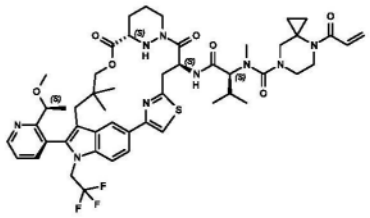
[0415]

实施例编号	结构
B662	
B663	
B664	
B665	
B666	
B667	

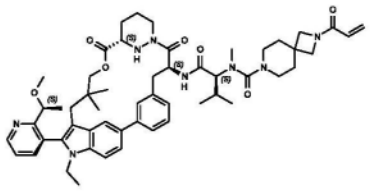
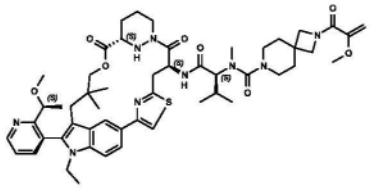
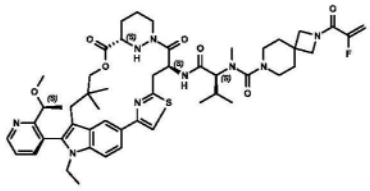
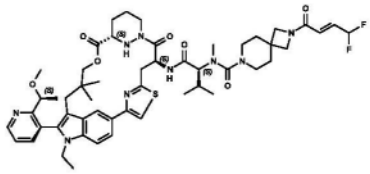
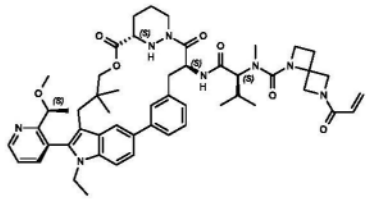
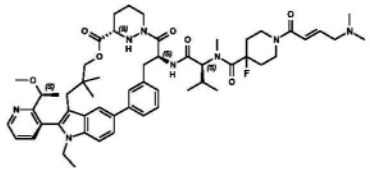
[0416]

实施例编号	结构
B668	
B669	
B670	
B671	
B672	
B673	

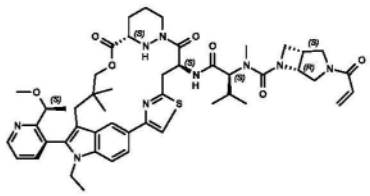
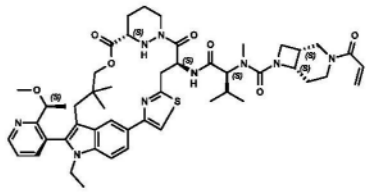
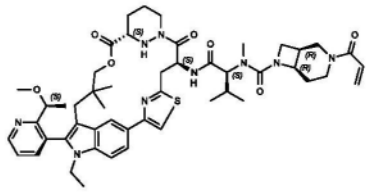
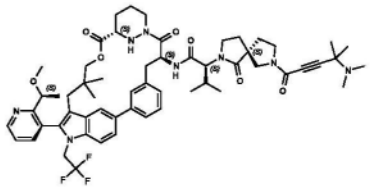
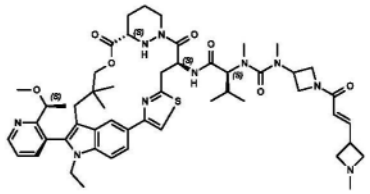
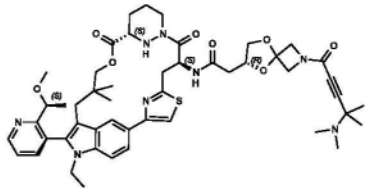
[0417]

实施例编号	结构
B674	
B675	
B676	
B677	
B678	
B679	

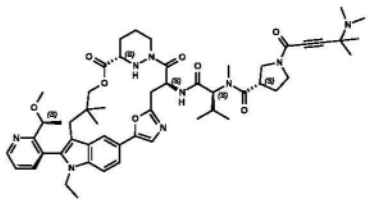
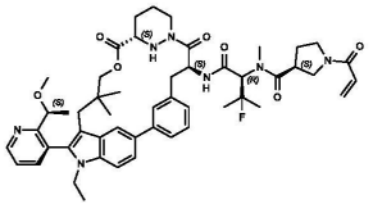
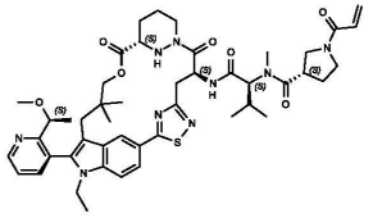
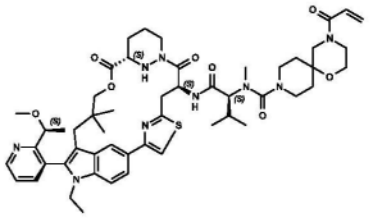
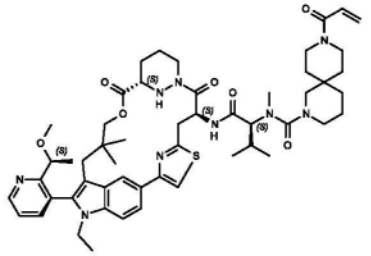
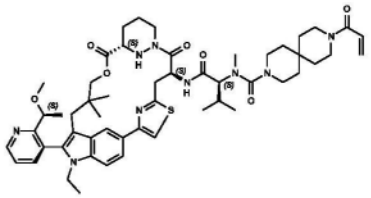
[0418]

实施例编号	结构
B680	
B681	
B682	
B683	
B684	
B685	

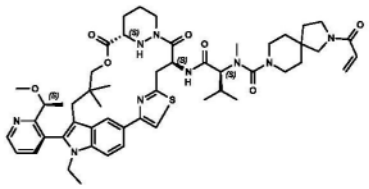
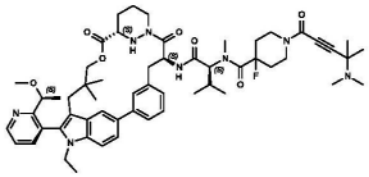
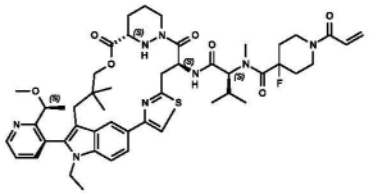
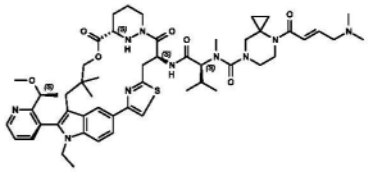
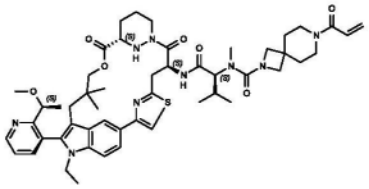
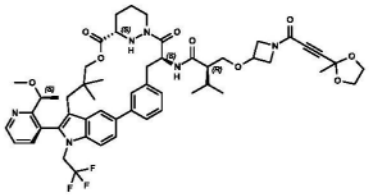
[0419]

实施例编号	结构
B686	
B687	
B688	
B689	
B690	
B691	

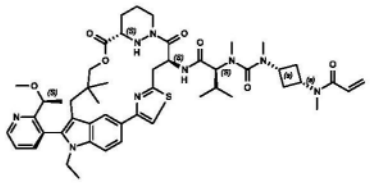
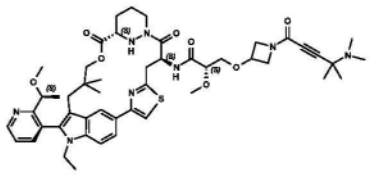
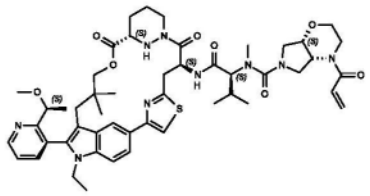
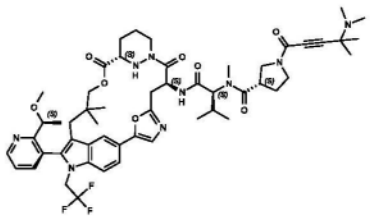
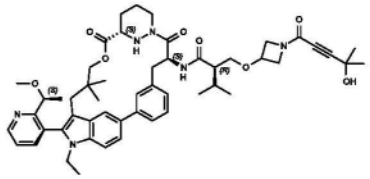
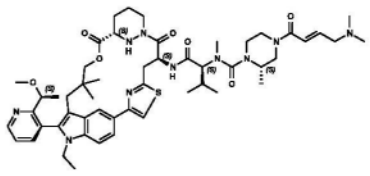
[0420]

实施例编号	结构
B692	
B693	
B694	
B695	
B696	
B697	

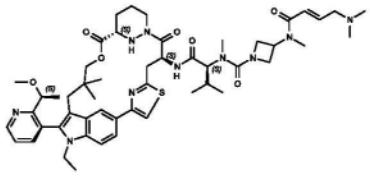
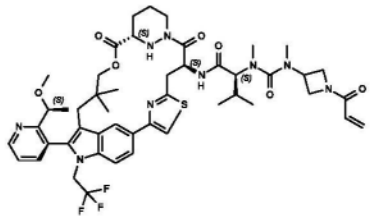
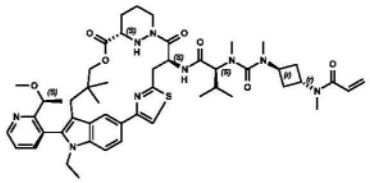
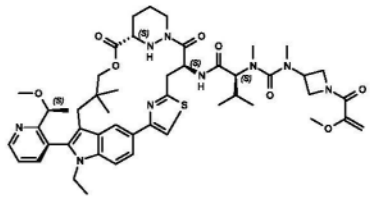
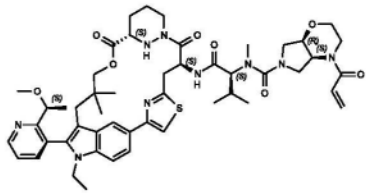
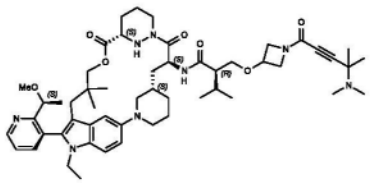
[0421]

实施例编号	结构
B698	
B699	
B700	
B701	
B702	
B703	

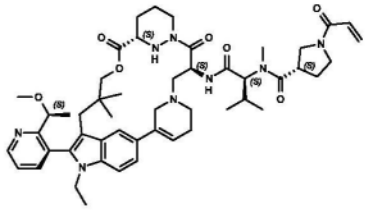
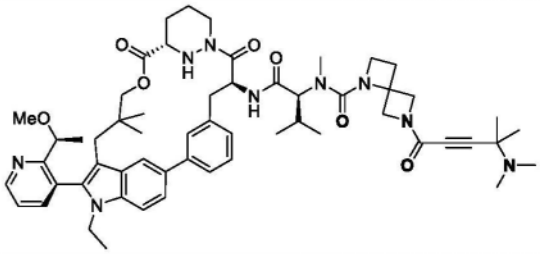
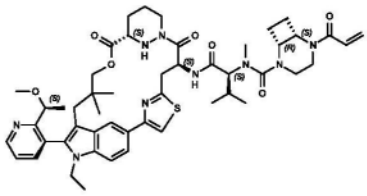
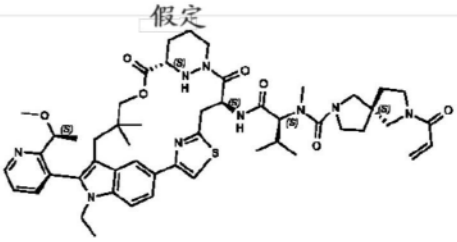
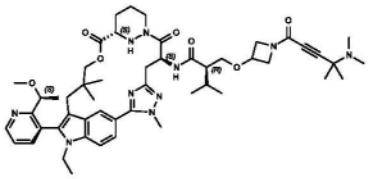
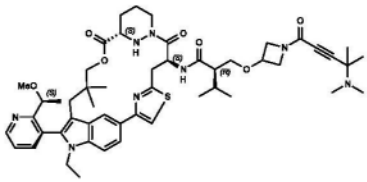
[0422]

实施例编号	结构
B704	
B705	
B706	
B707	
B708	
B709	

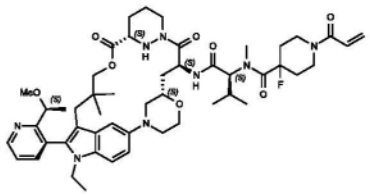
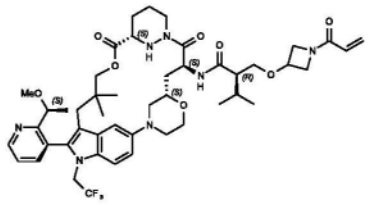
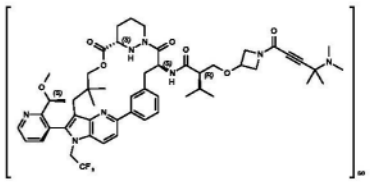
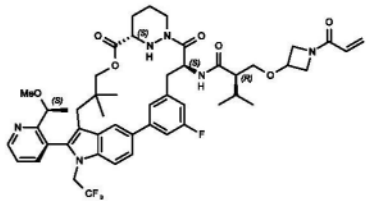
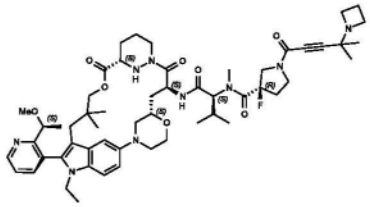
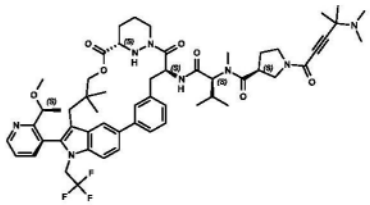
[0423]

实施例编号	结构
B710	
B711	
B712	
B713	
B714	
B715	

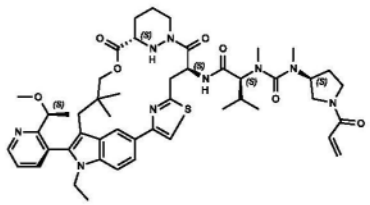
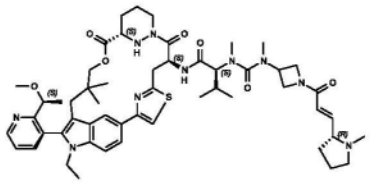
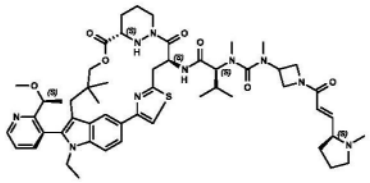
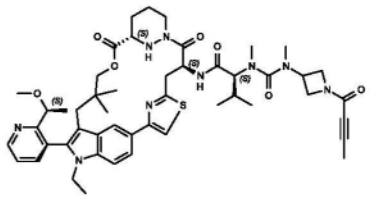
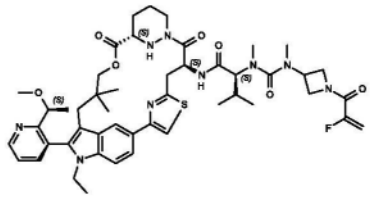
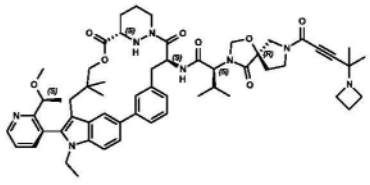
[0424]

实施例编号	结构
B716	
B717	
B718	
B719	
B720	
B721	

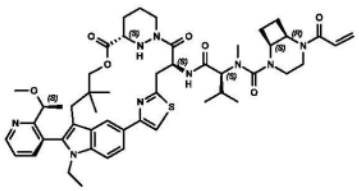
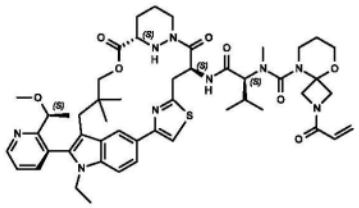
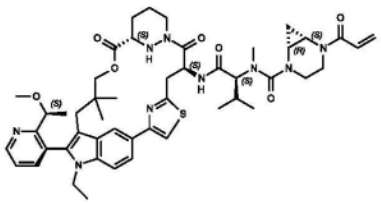
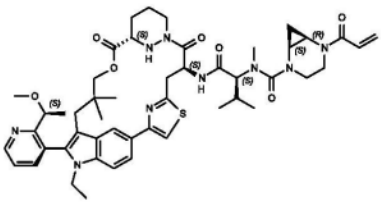
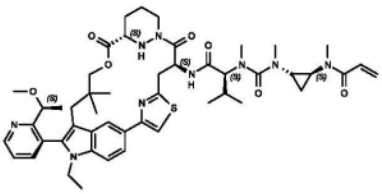
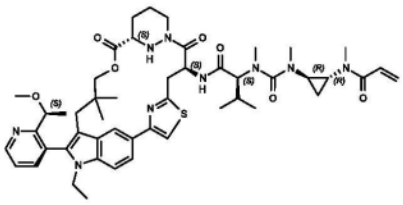
[0425]

实施例编号	结构
B722	
B723	
B724	
B725	
B726	
B727	

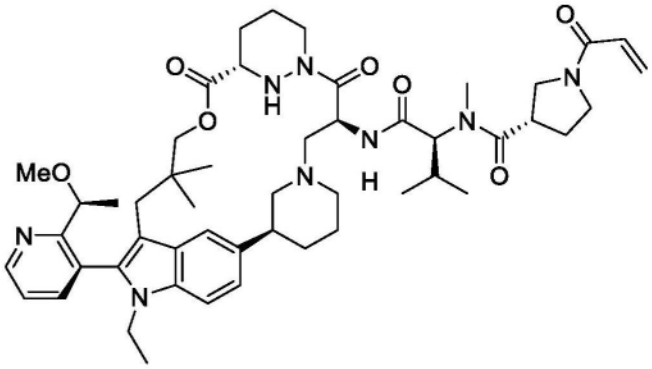
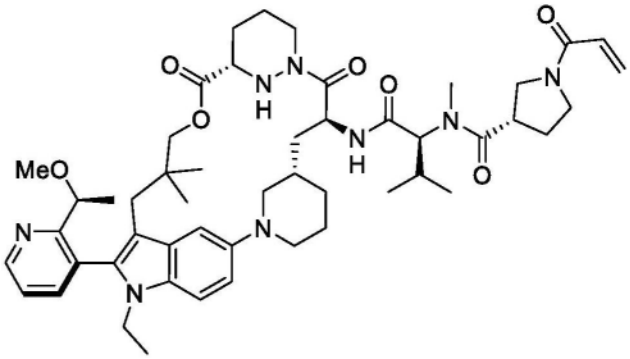
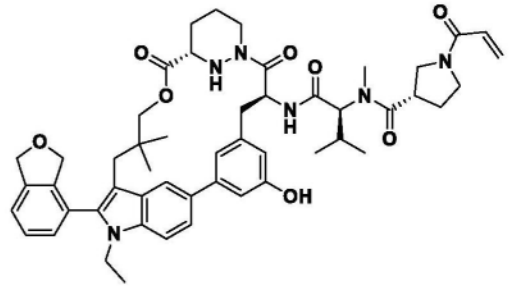
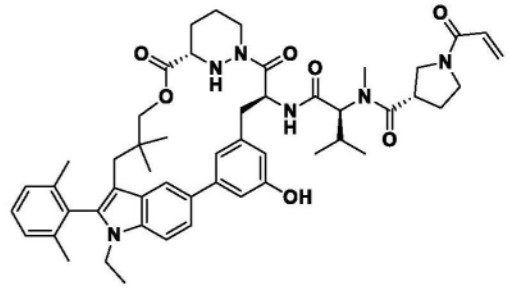
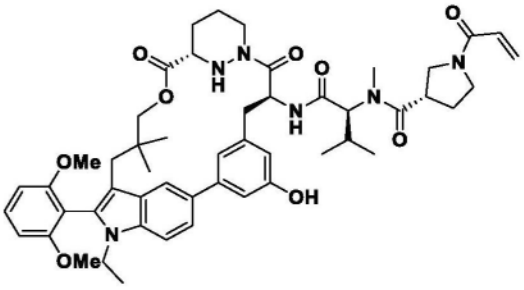
[0426]

实施例编号	结构
B728	
B729	
B730	
B731	
B732	
B733	

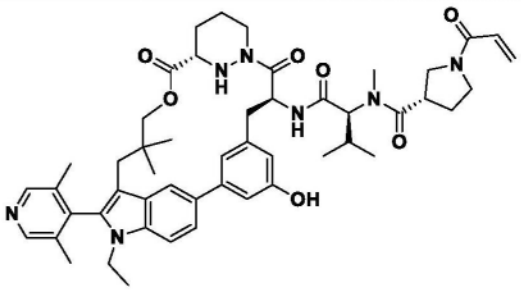
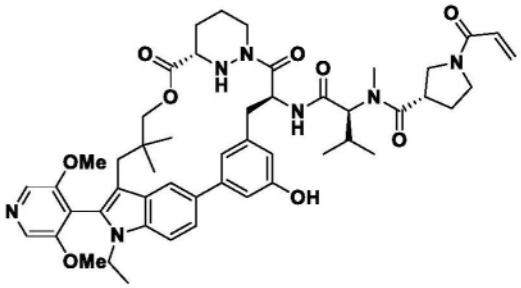
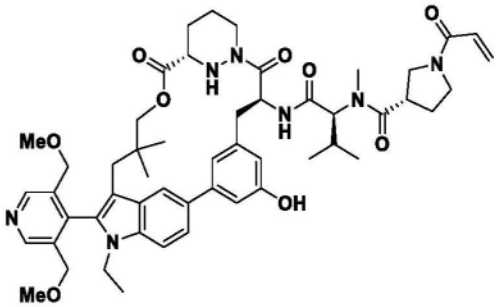
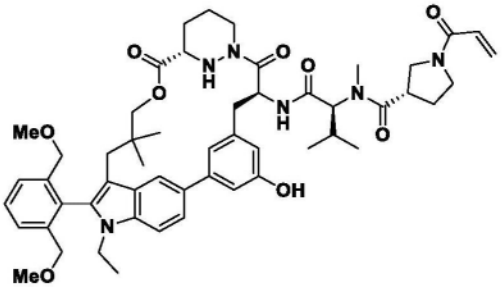
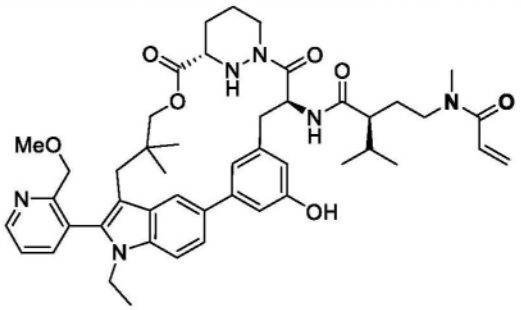
[0427]

实施例编号	结构
B734	
B735	
B736	
B737	
B738	
B739	

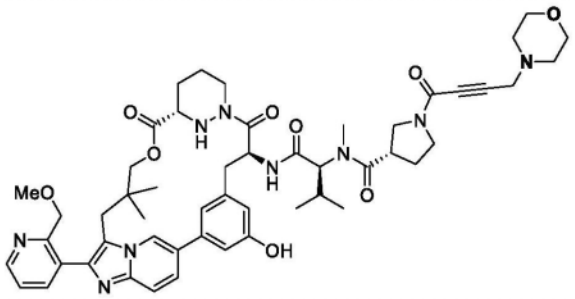
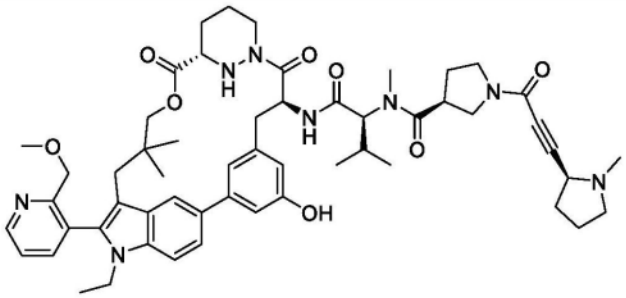
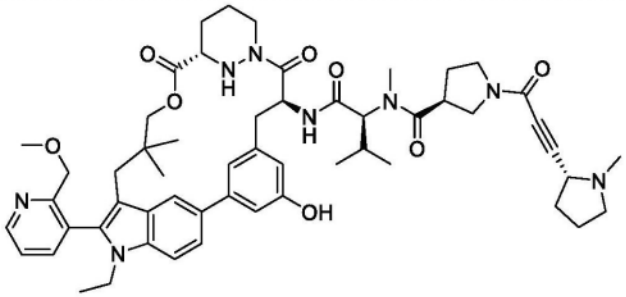
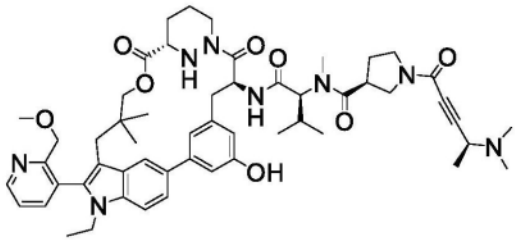
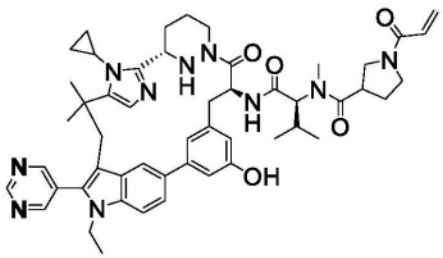
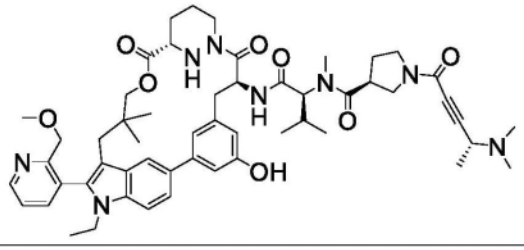
[0428]

实施例编号	结构
B740	
B741	
C1	
C2	
C3	

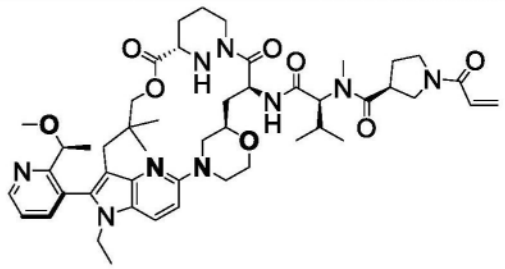
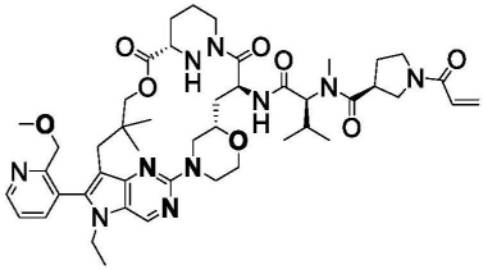
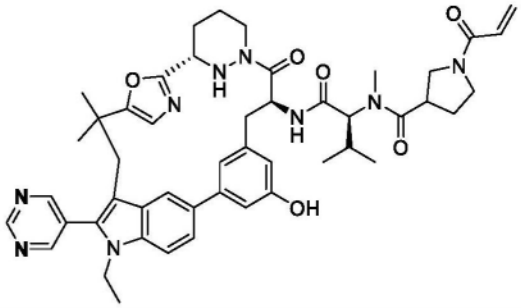
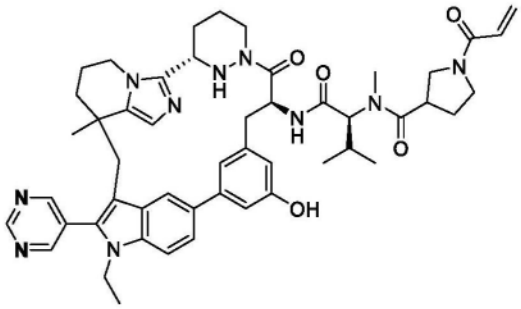
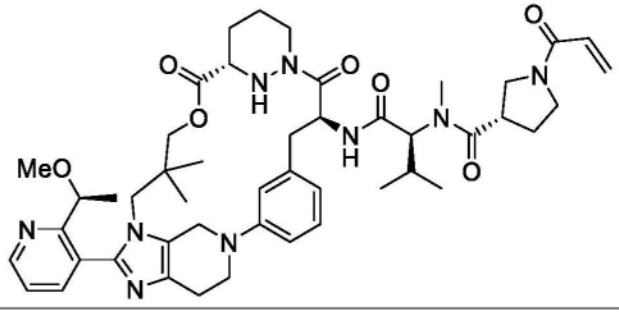
[0429]

实施例编号	结构
C4	
C5	
C6	
C7	
C11	

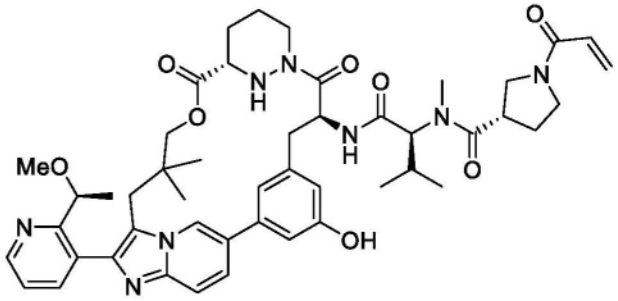
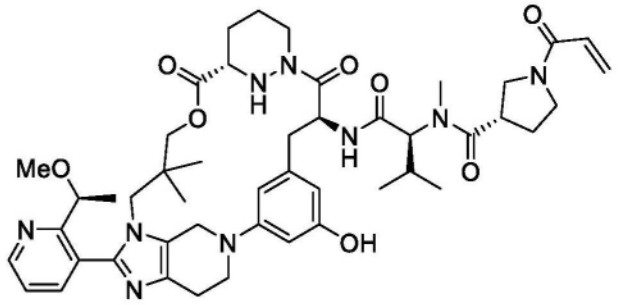
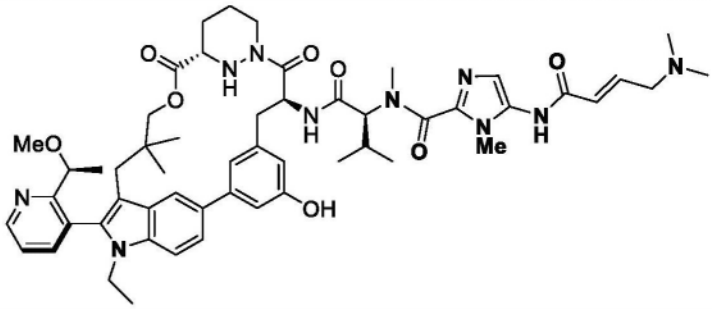
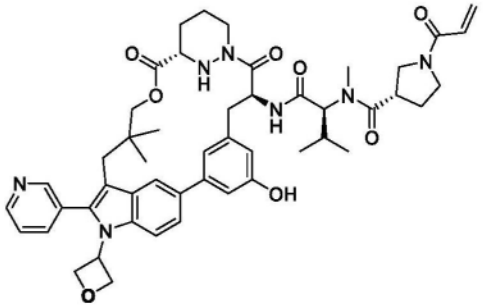
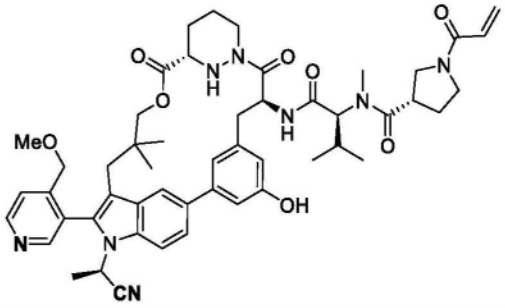
[0430]

实施例编号	结构
C12	
C13	
C18	
C21	
C22	
C25	

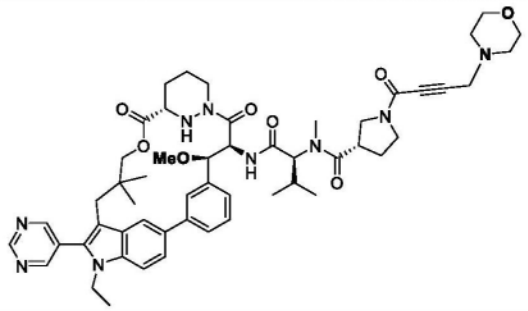
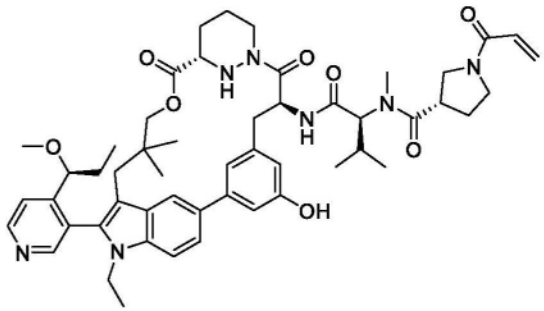
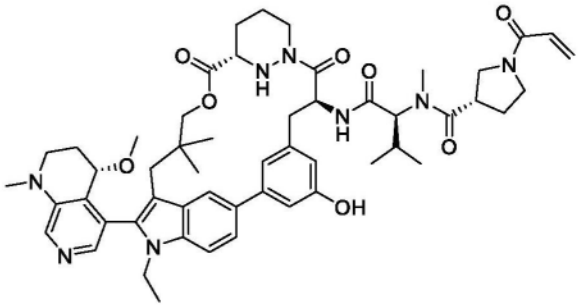
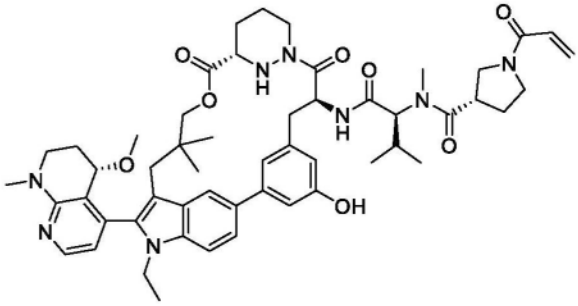
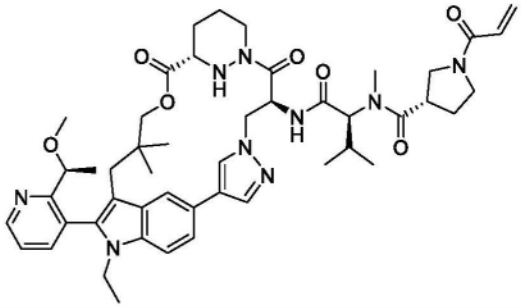
[0431]

实施例编号	结构
C27	
C28	
C29	
C30	
C32	

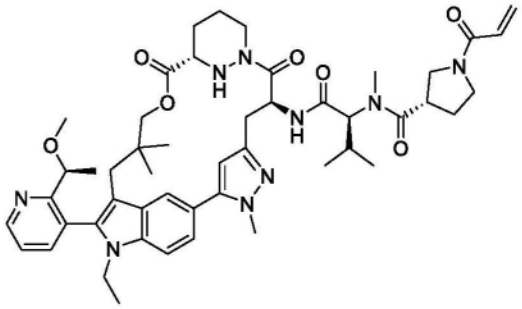
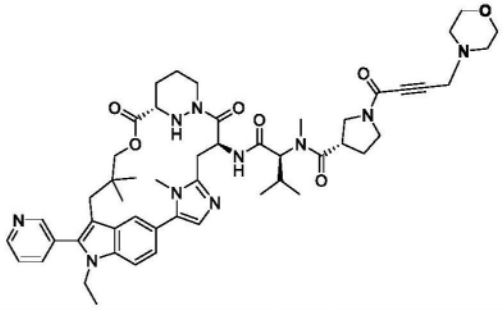
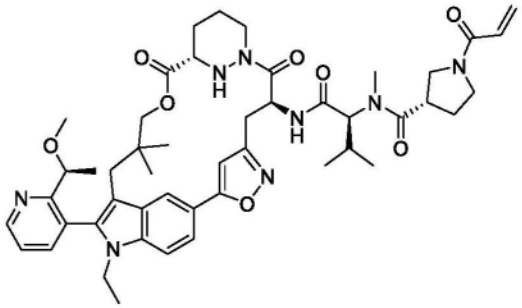
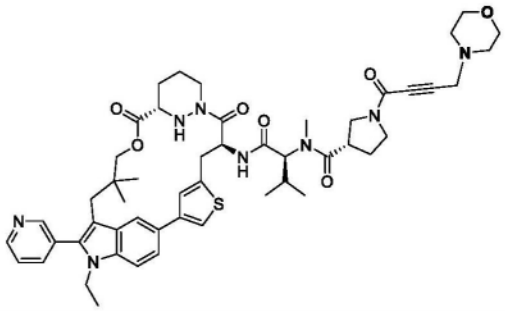
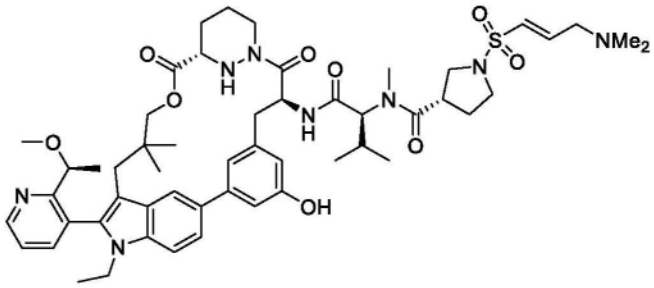
[0432]

实施例编号	结构
C34	
C38	
C47	
C64	
C65	

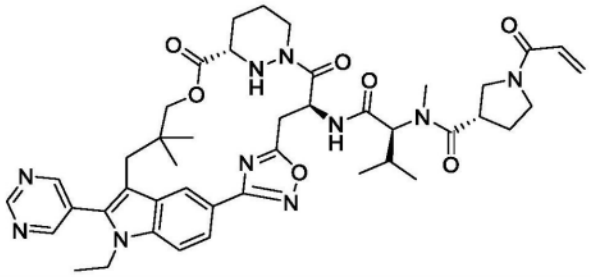
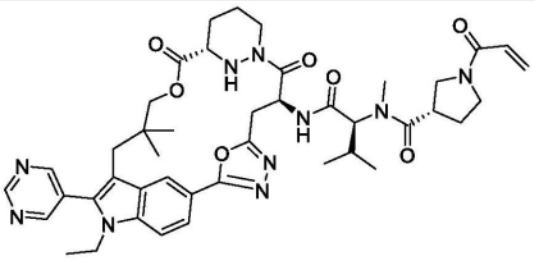
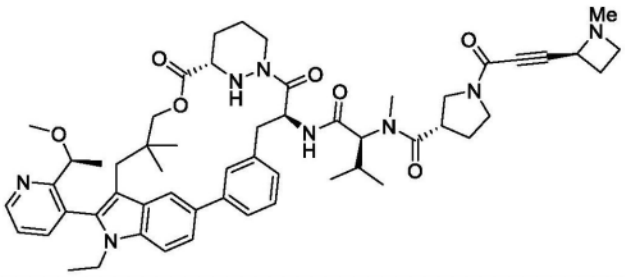
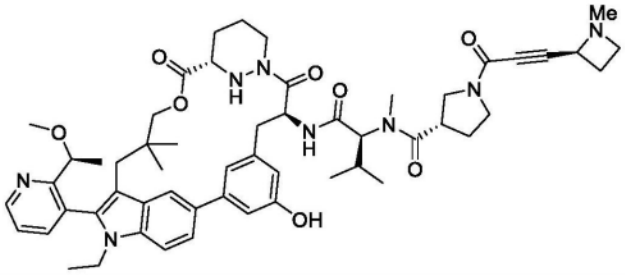
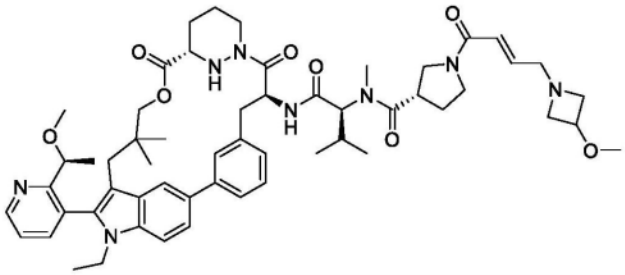
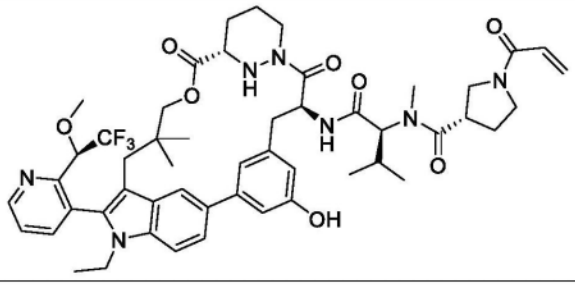
[0433]

实施例编号	结构
C66	
C70	
C73	
C74	
C75	

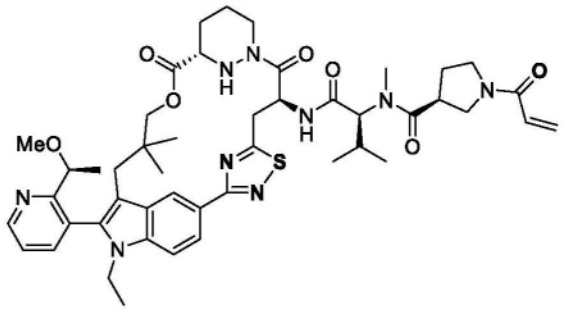
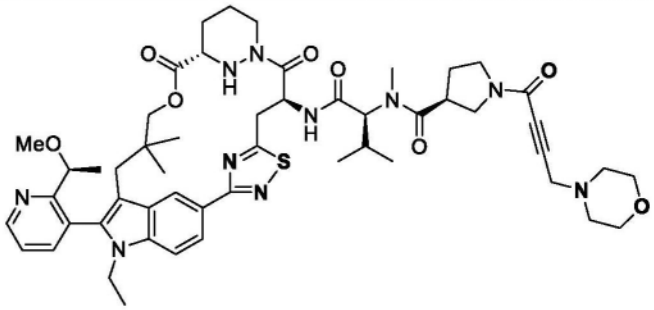
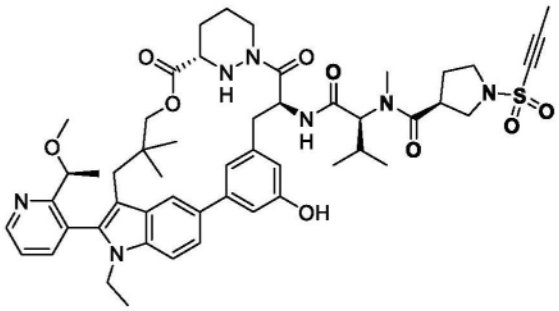
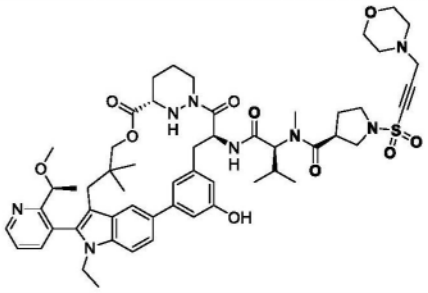
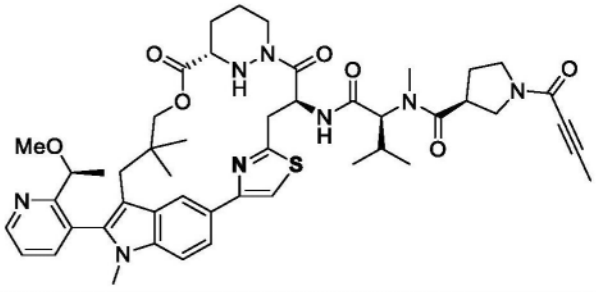
[0434]

实施例编号	结构
C76	
C77	
C81	
C83	
C85	

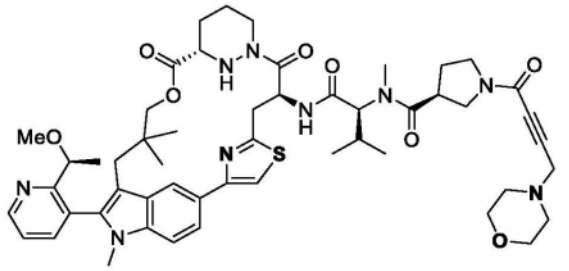
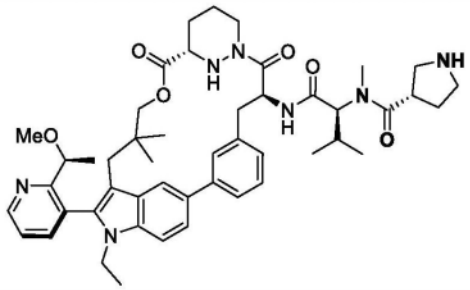
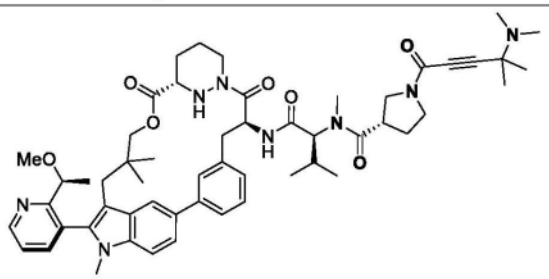
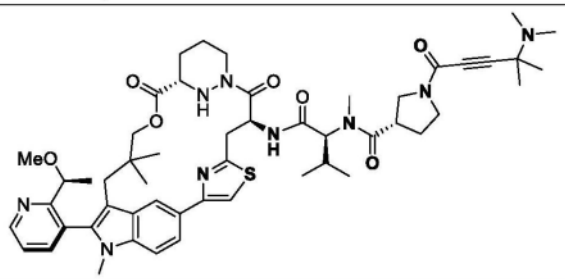
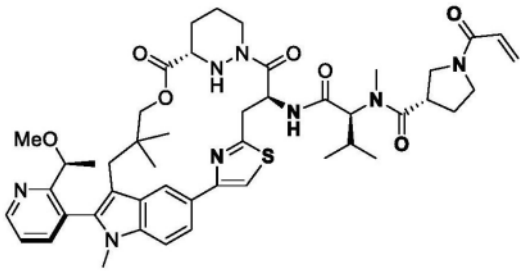
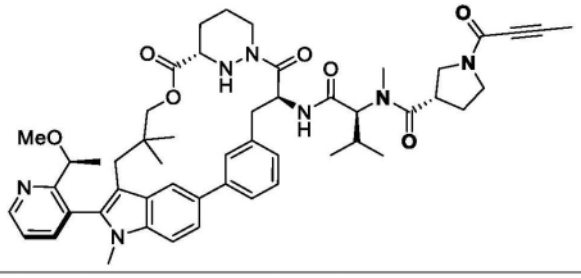
[0435]

实施例编号	结构
C86	
C87	
C88	
C89	
C90	
C91	

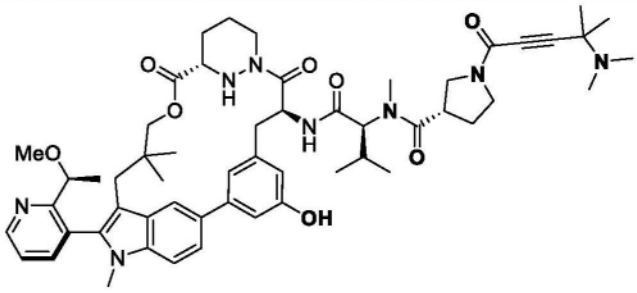
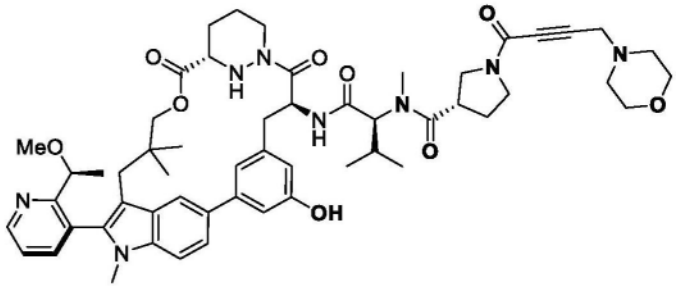
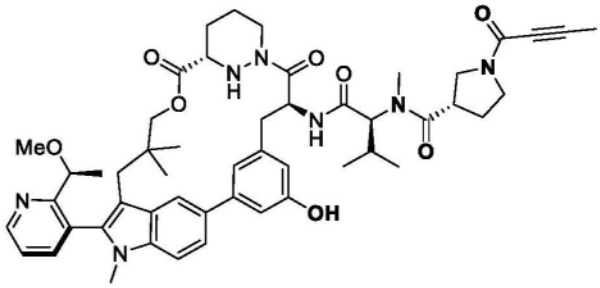
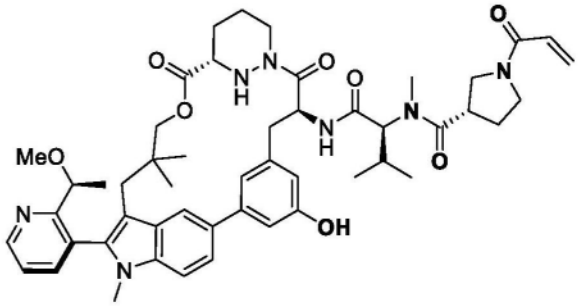
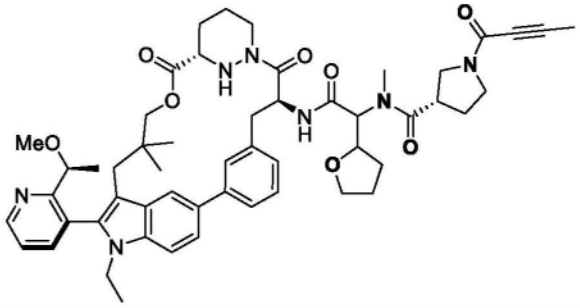
[0436]

实施例编号	结构
C96	
C97	
C102	
C103	
C104	

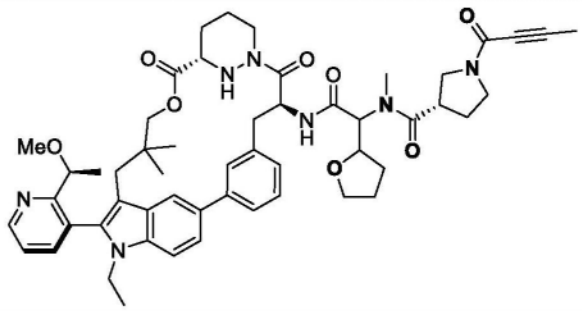
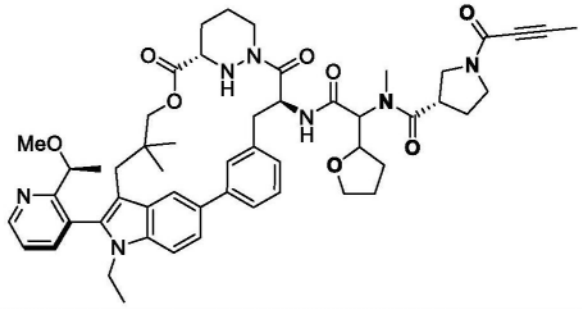
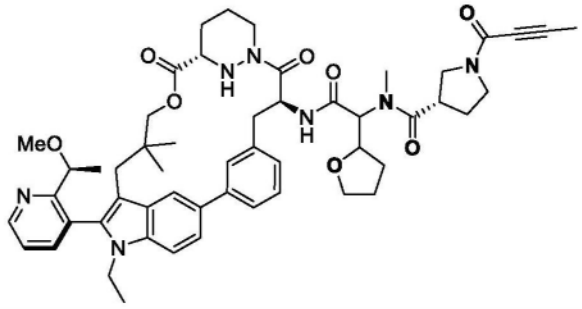
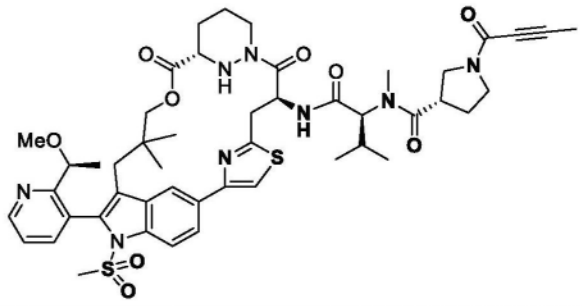
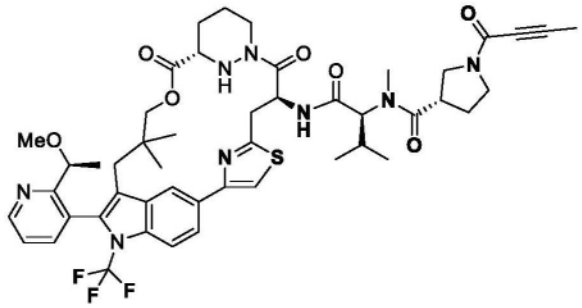
[0437]

实施例编号	结构
C106	
C107	
C109	
C111	
C112	
C113	

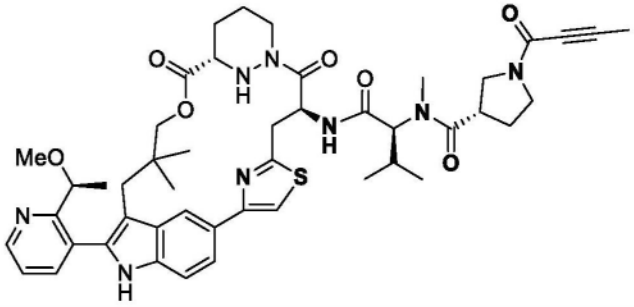
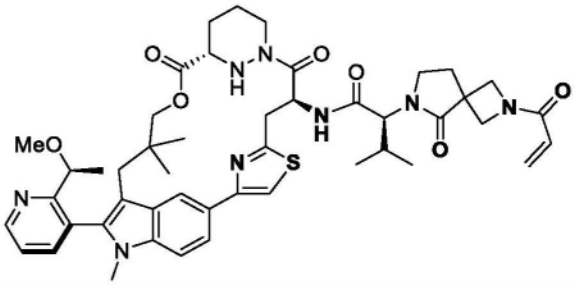
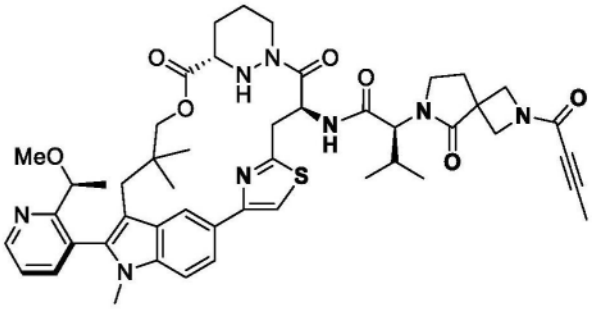
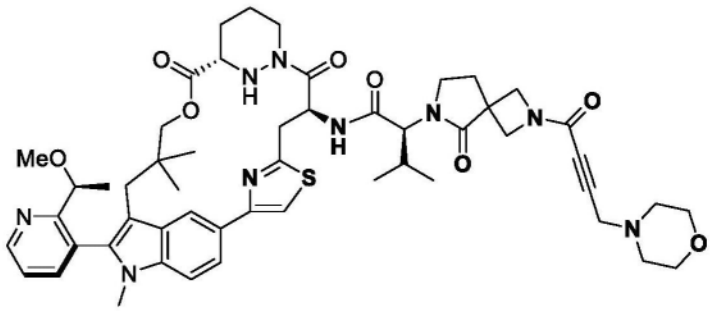
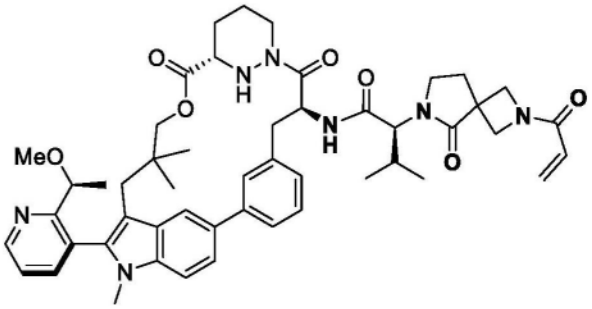
[0438]

实施例编号	结构
C115	
C116	
C117	
C118	
C119	

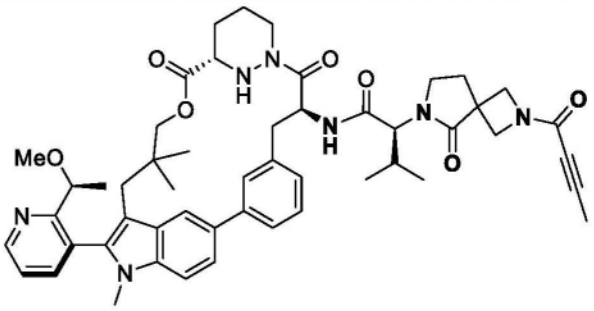
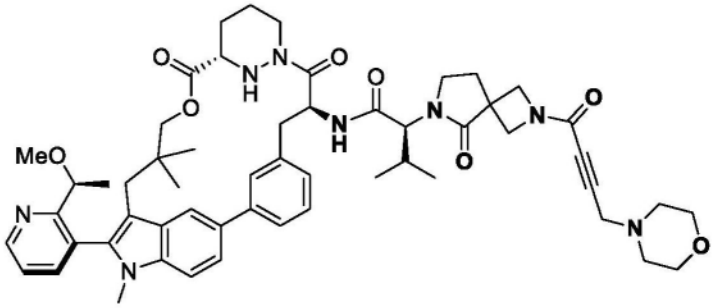
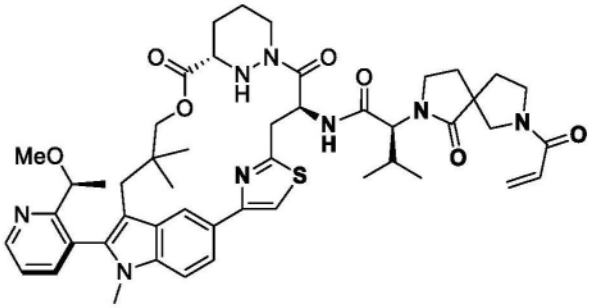
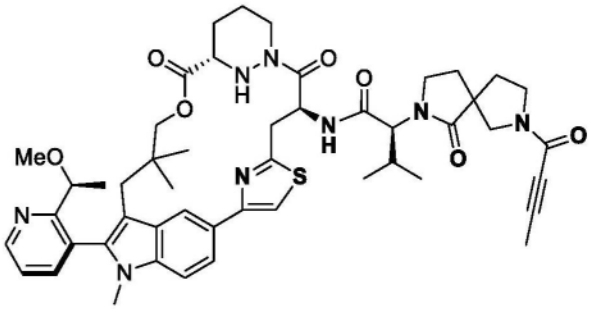
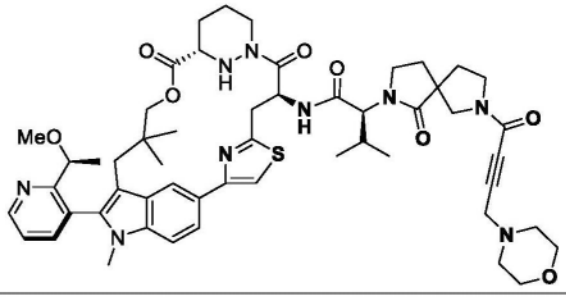
[0439]

实施例编号	结构
C120	
C121	
C122	
C123	
C124	

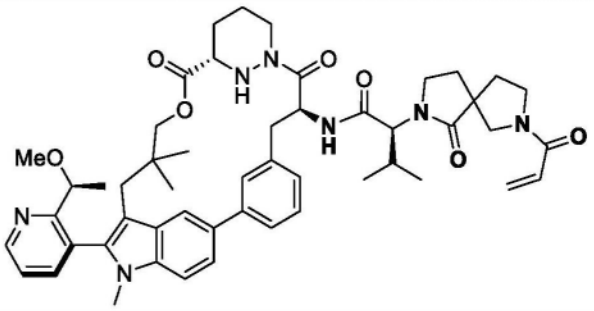
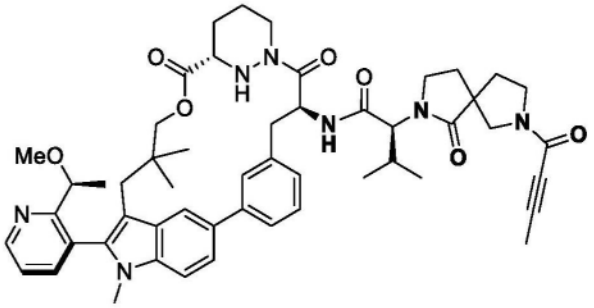
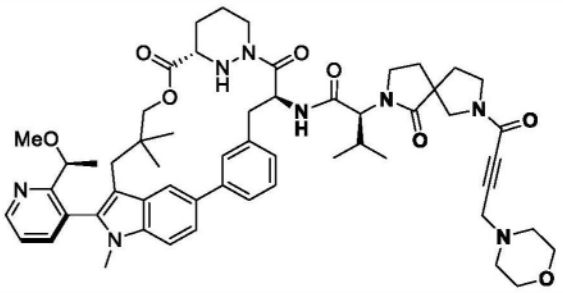
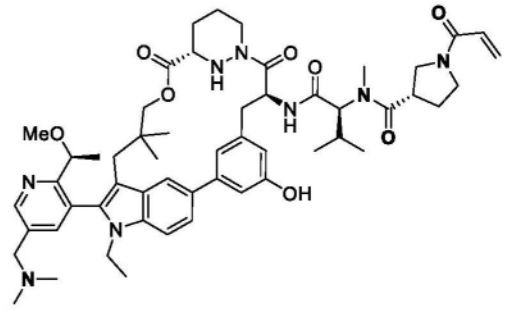
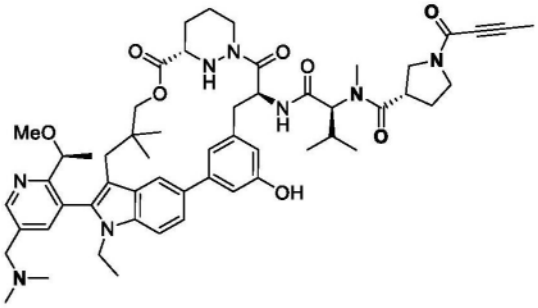
[0440]

实施例编号	结构
C126	
C127	
C128	
C129	
C130	

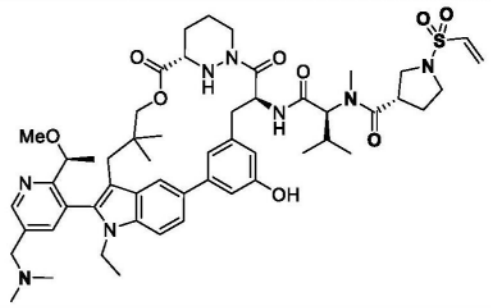
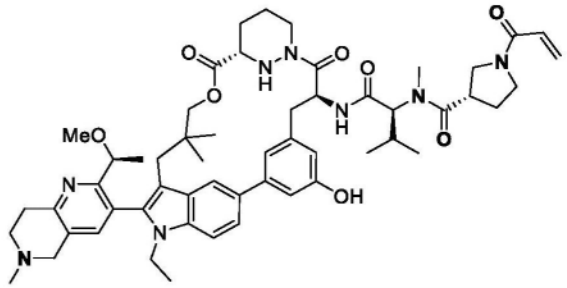
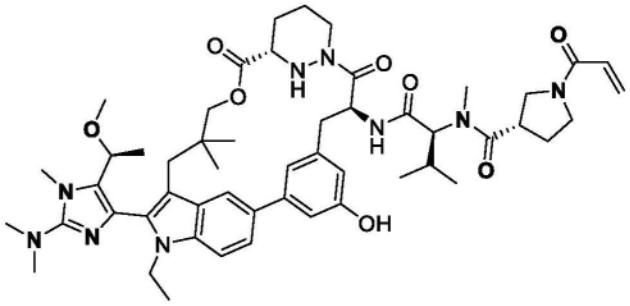
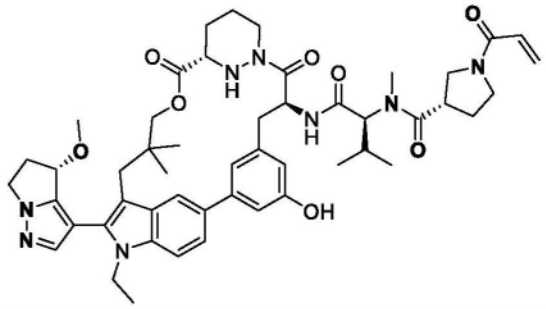
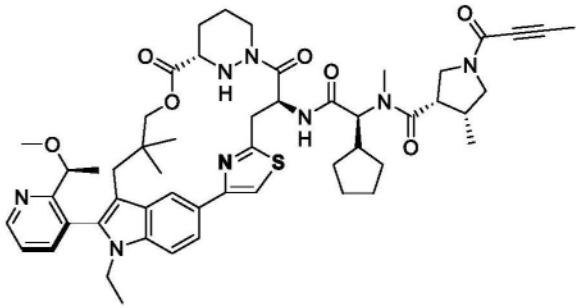
[0441]

实施例编号	结构
C131	
C132	
C139	
C140	
C141	

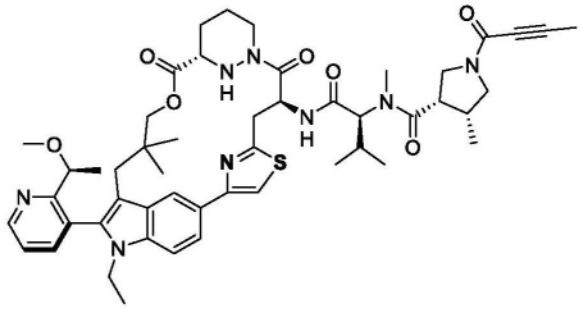
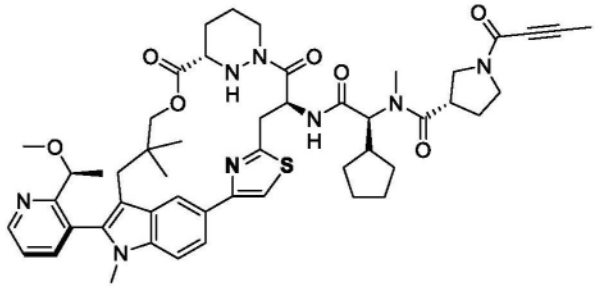
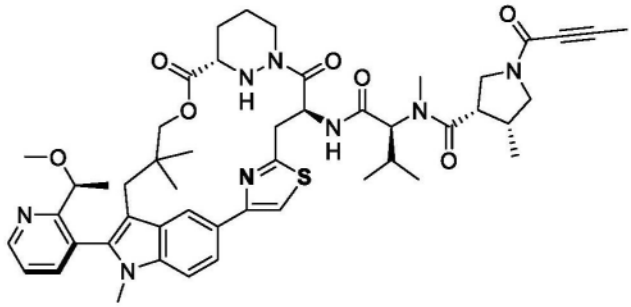
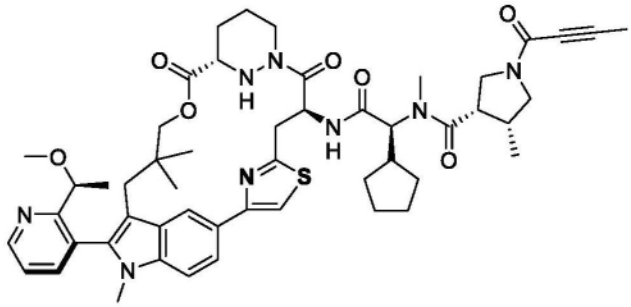
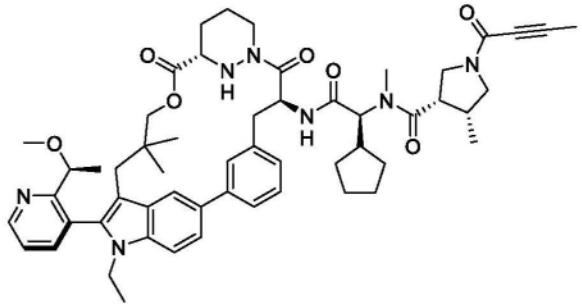
[0442]

实施例编号	结构
C142	
C143	
C144	
C145	
C146	

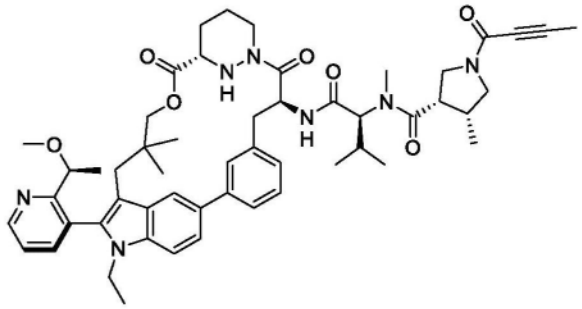
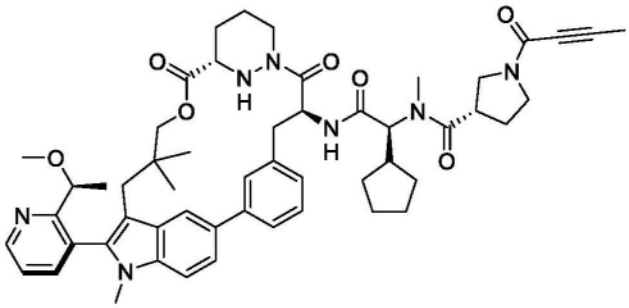
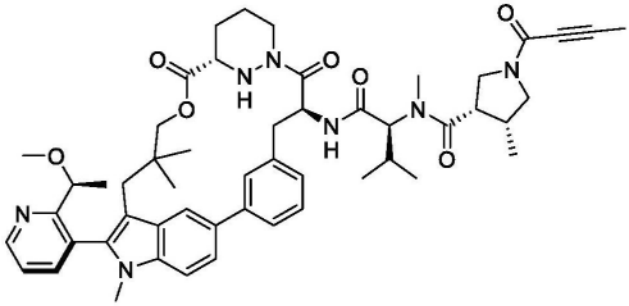
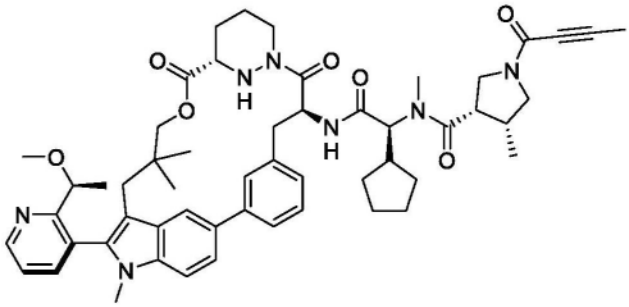
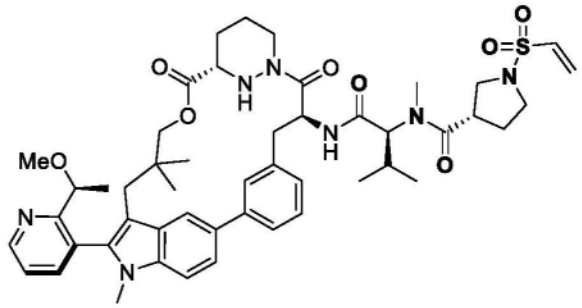
[0443]

实施例编号	结构
C147	
C148	
C149	
C150	
C161	

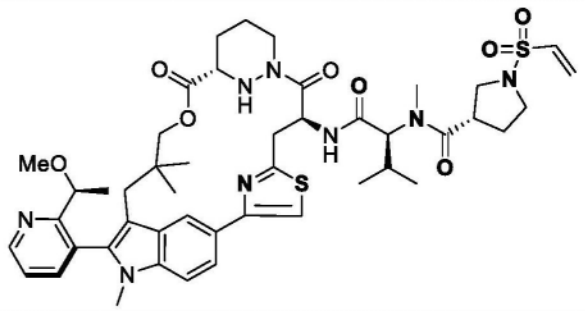
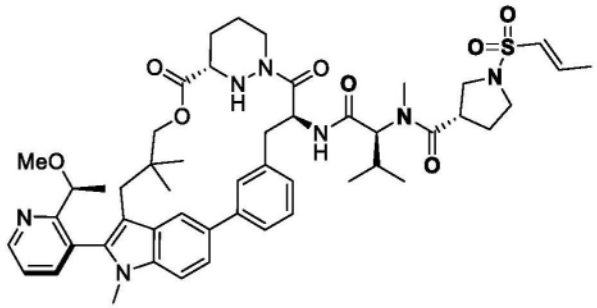
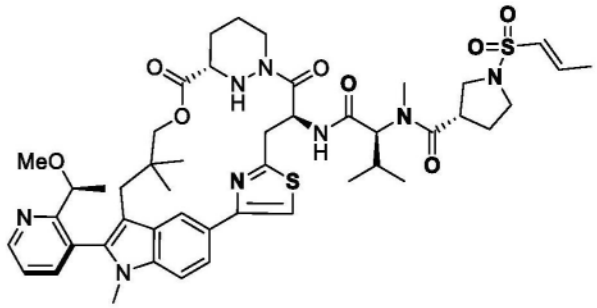
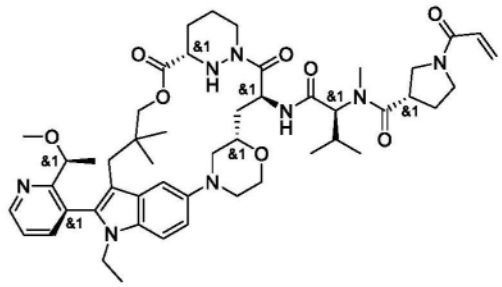
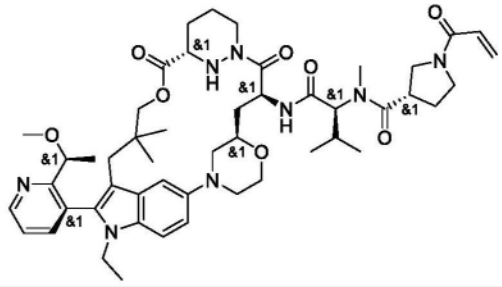
[0444]

实施例编号	结构
C162	
C163	
C164	
C165	
C167	

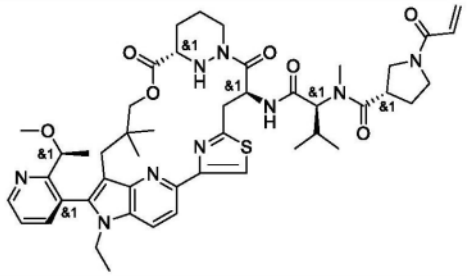
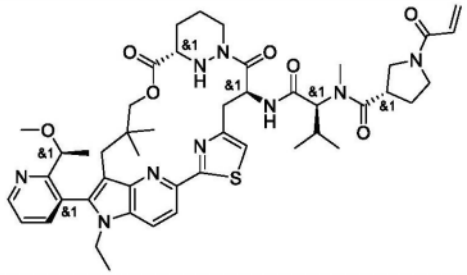
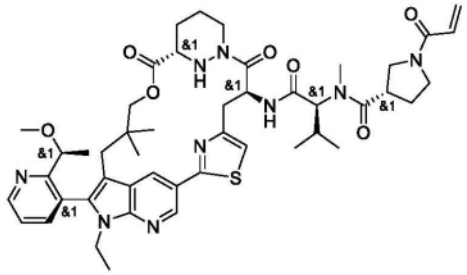
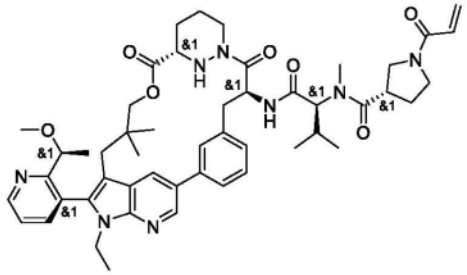
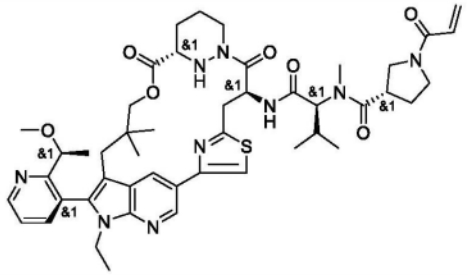
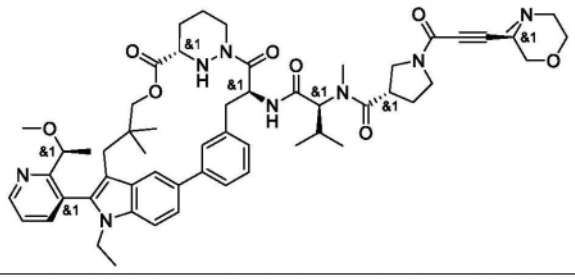
[0445]

实施例编号	结构
C168	
C169	
C170	
C171	
C172	

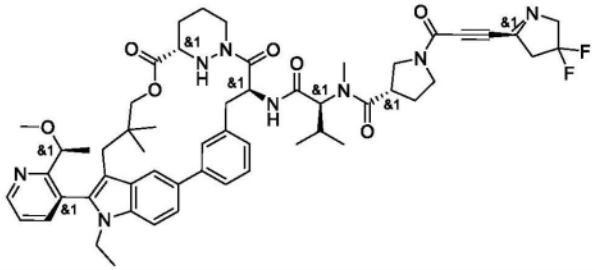
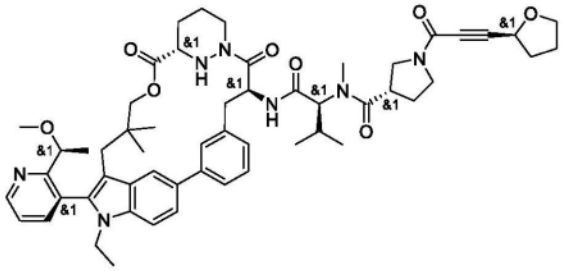
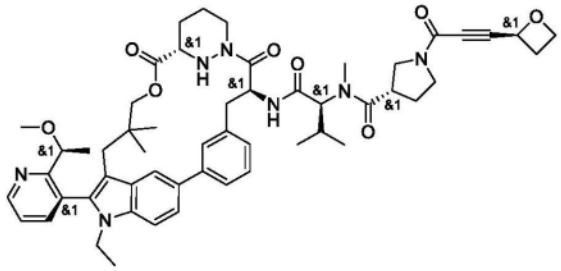
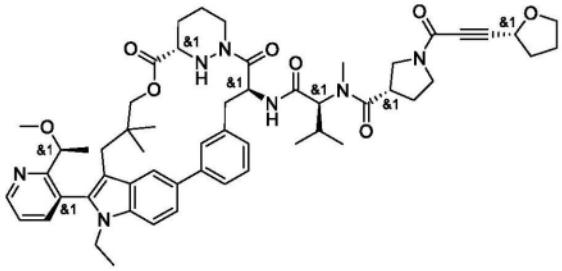
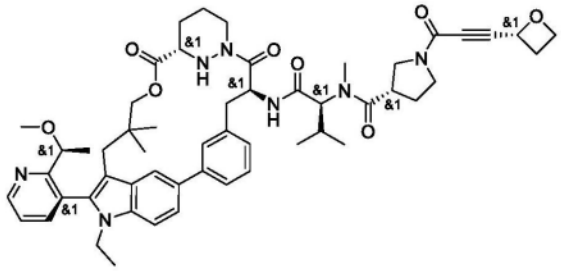
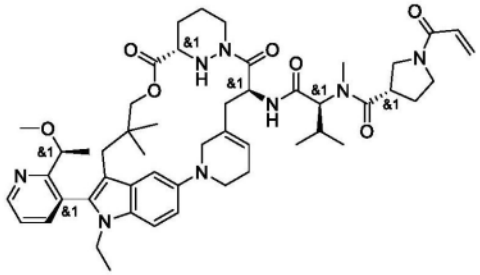
[0446]

实施例编号	结构
C173	
C174	
C175	
C176	
C177	

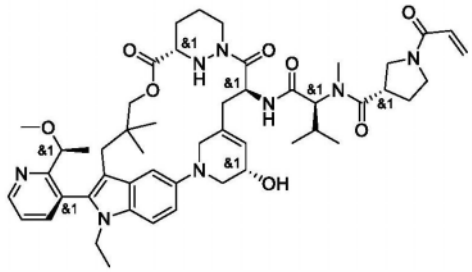
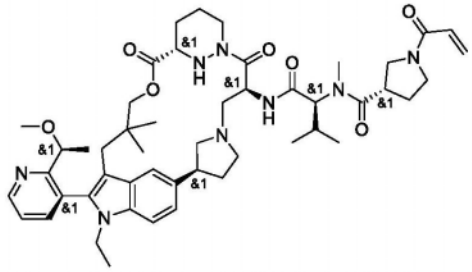
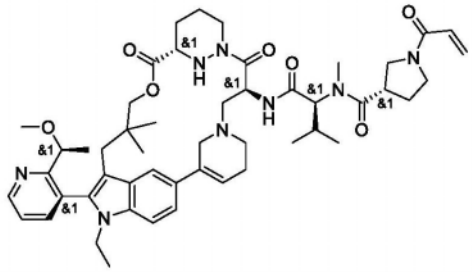
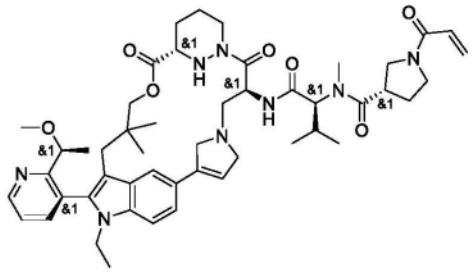
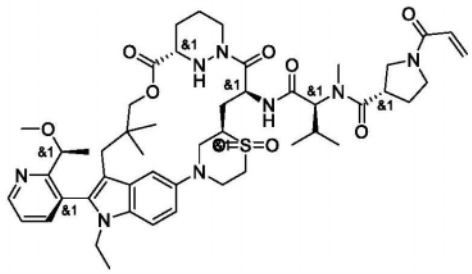
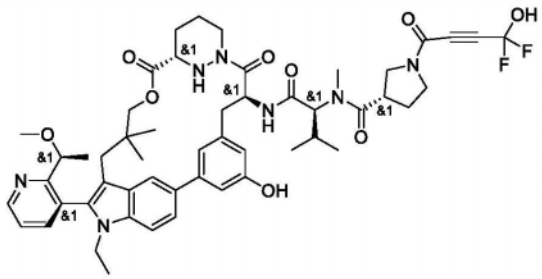
[0447]

实施例编号	结构
C178	
C179	
C180	
C181	
C182	
C183	

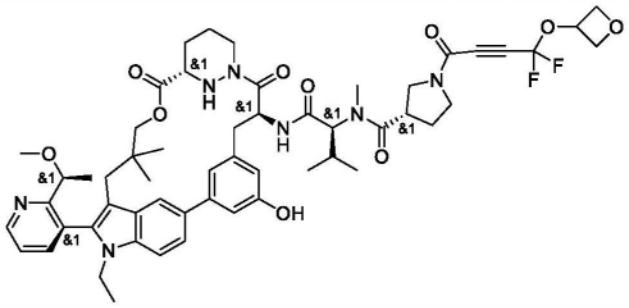
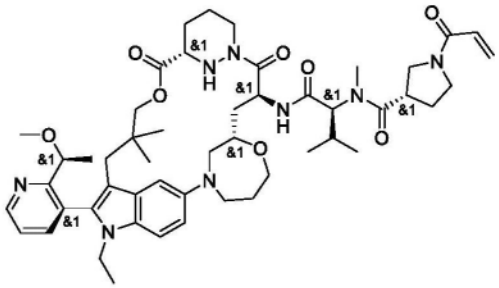
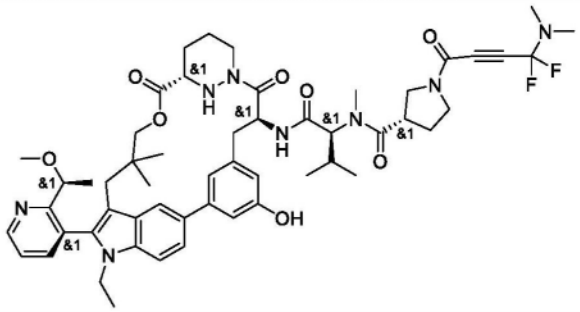
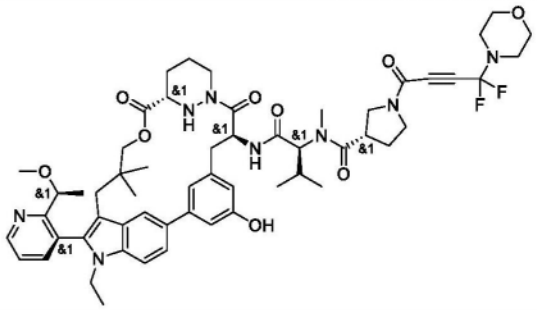
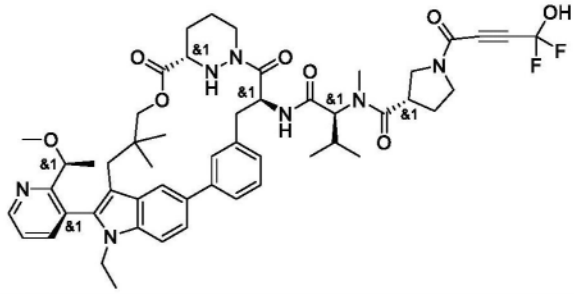
[0448]

实施例编号	结构
C184	
C185	
C186	
C187	
C188	
C189	

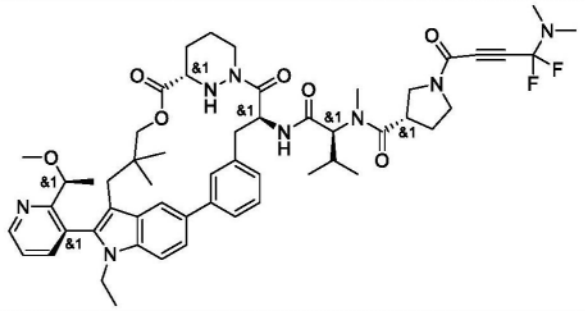
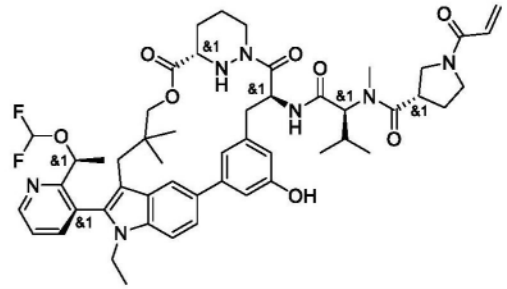
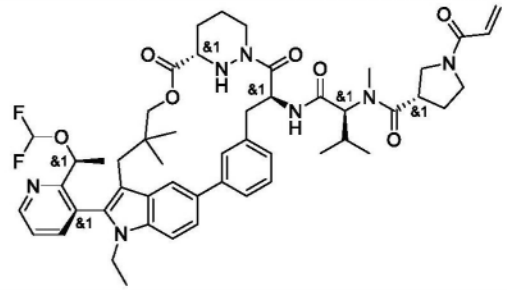
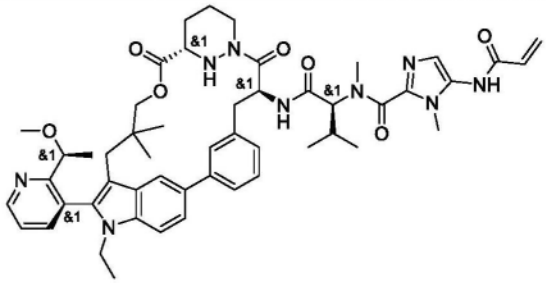
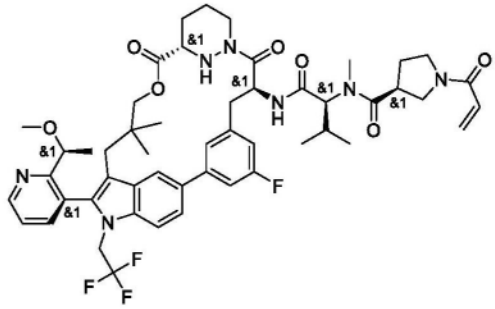
[0449]

实施例编号	结构
C190	
C191	
C192	
C194	
C195	
C196	

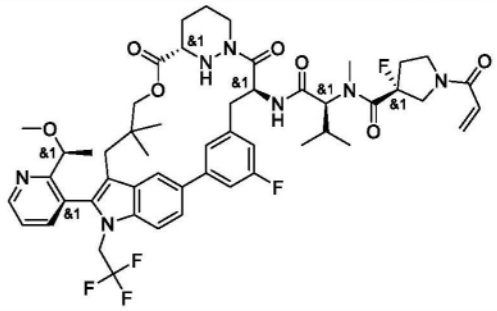
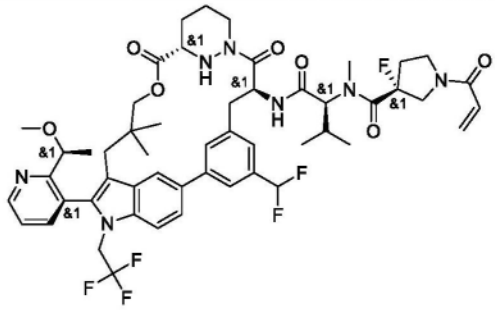
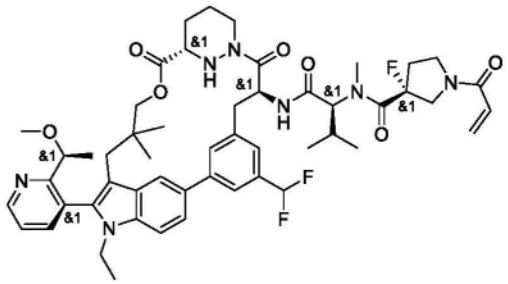
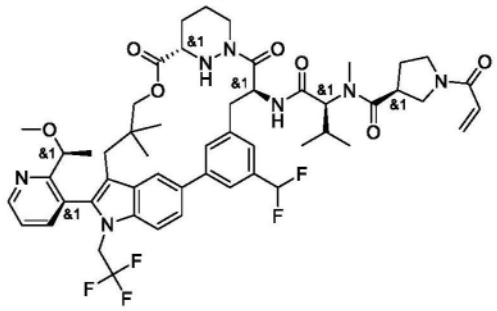
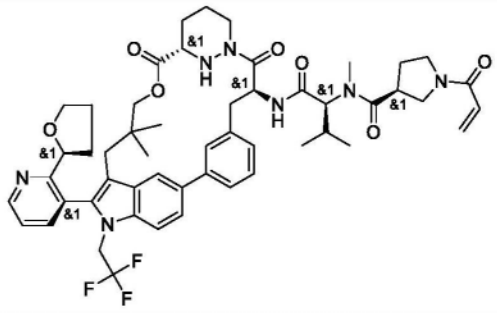
[0450]

实施例编号	结构
C197	
C198	
C199	
C200	
C201	

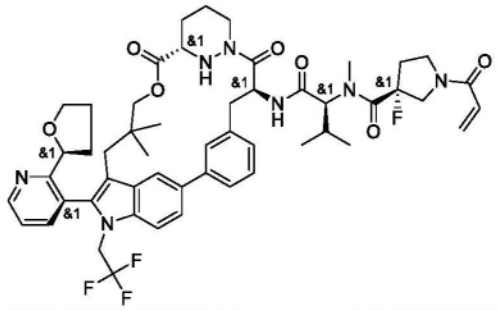
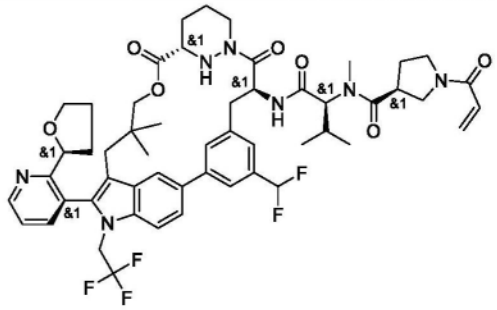
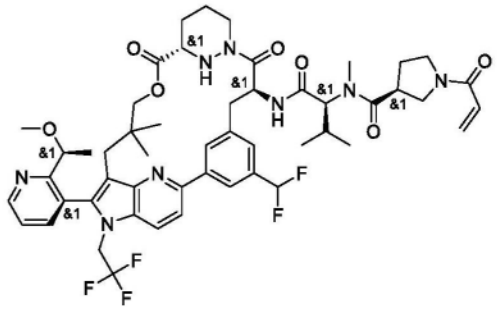
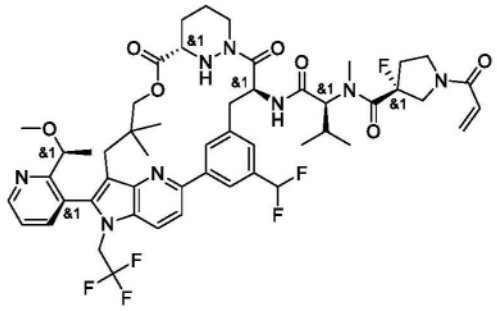
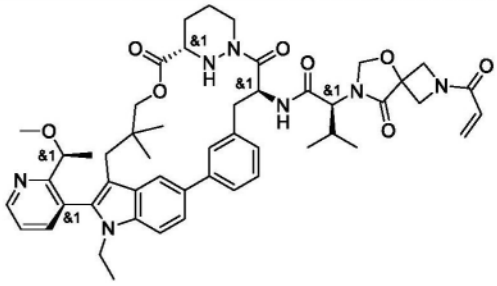
[0451]

实施例编号	结构
C202	
C203	
C204	
C205	
C206	

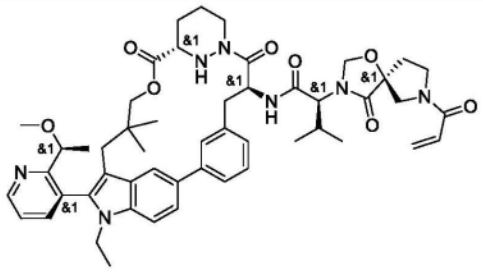
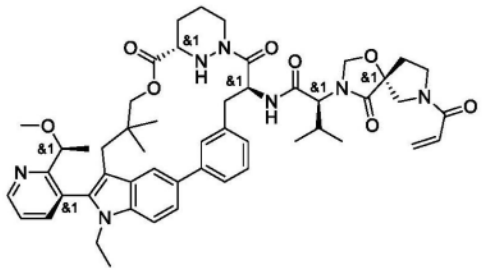
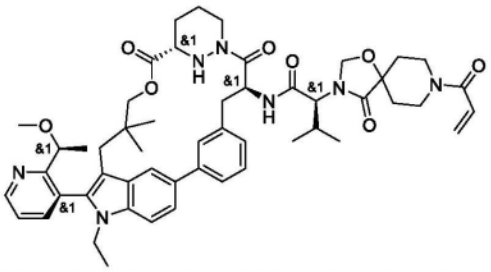
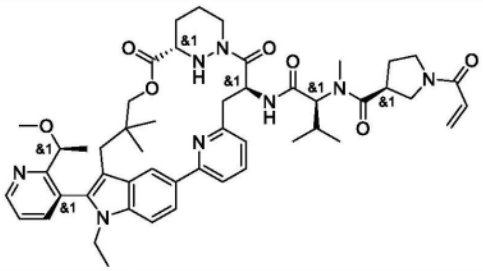
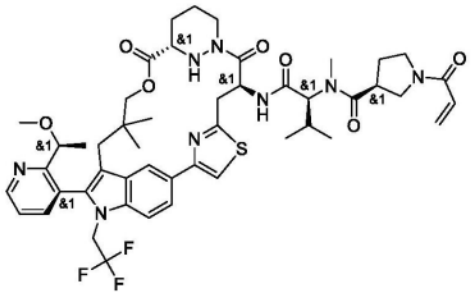
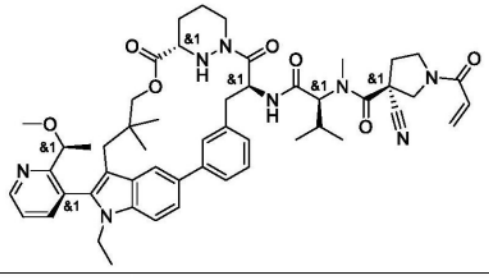
[0452]

实施例编号	结构
C207	
C208	
C209	
C210	
C211	

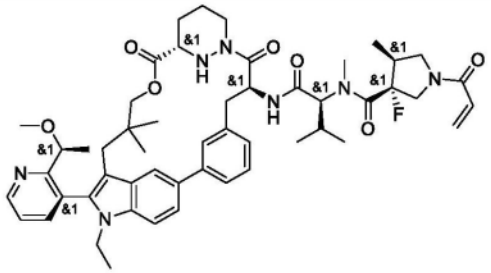
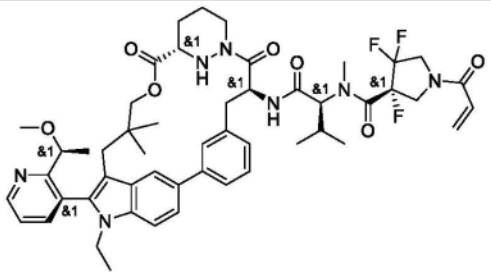
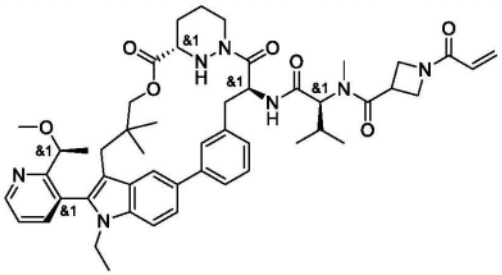
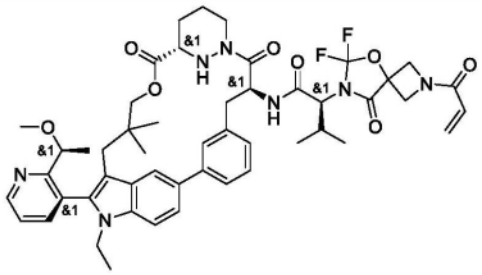
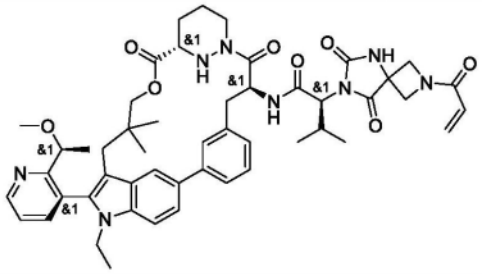
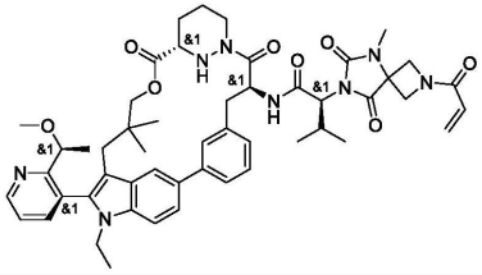
[0453]

实施例编号	结构
C212	
C213	
C214	
C215	
C216	

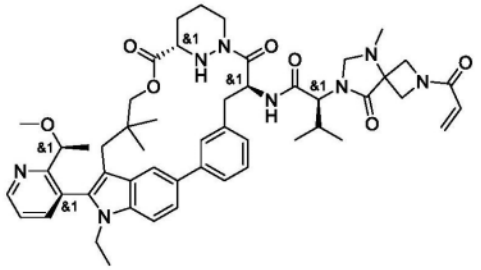
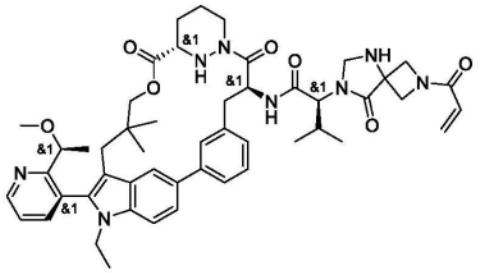
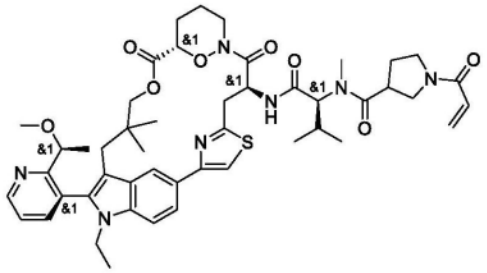
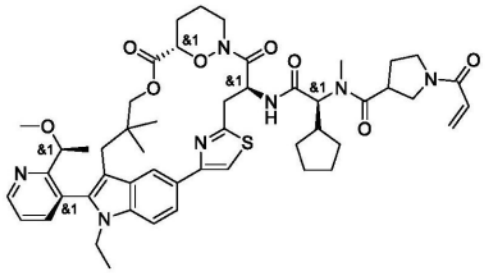
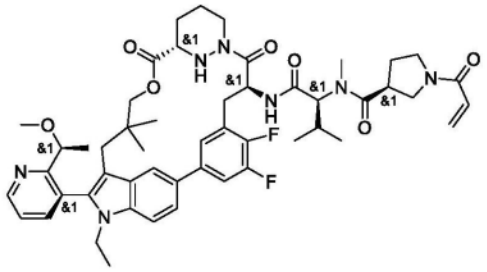
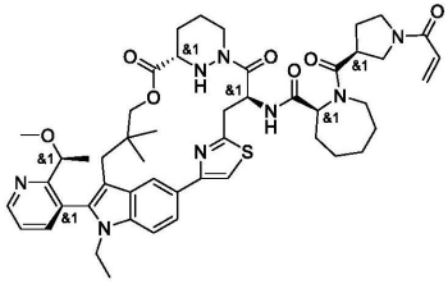
[0454]

实施例编号	结构
C217	
C218	
C219	
C220	
C221	
C222	

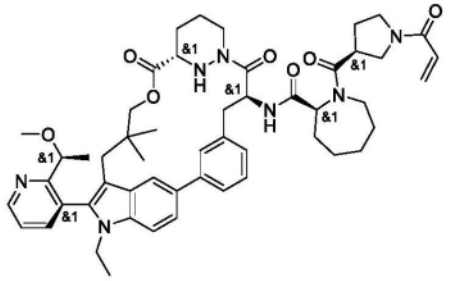
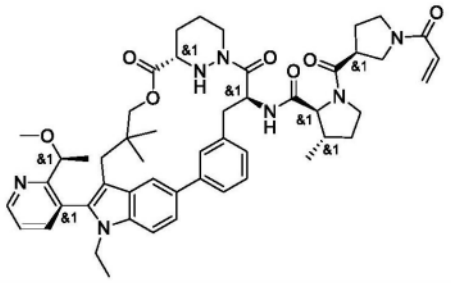
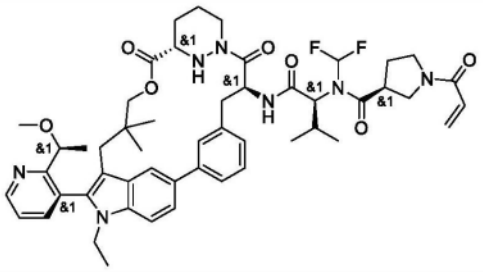
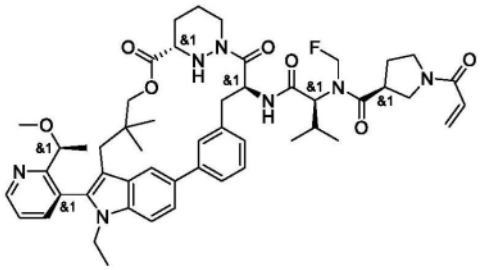
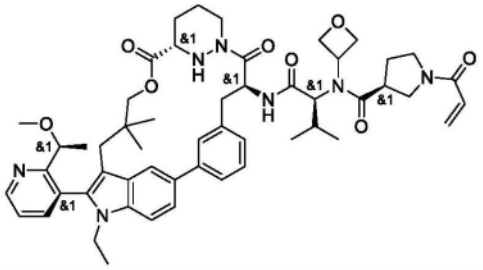
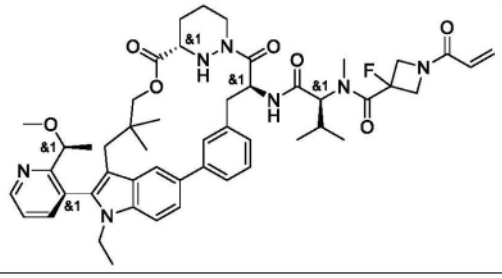
[0455]

实施例编号	结构
C223	
C224	
C225	
C226	
C227	
C228	

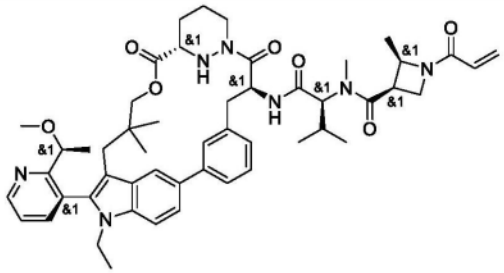
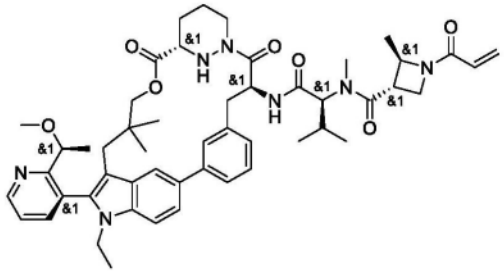
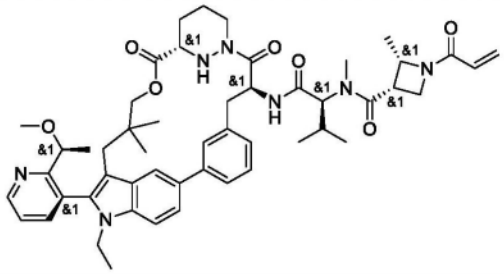
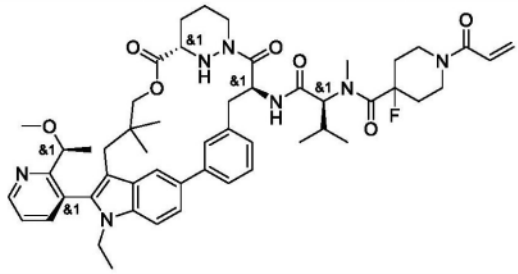
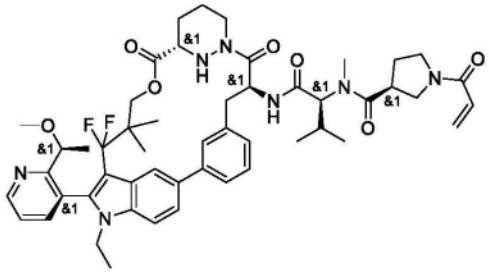
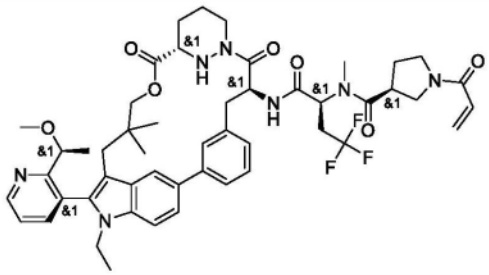
[0456]

实施例编号	结构
C229	
C230	
C231	
C232	
C233	
C234	

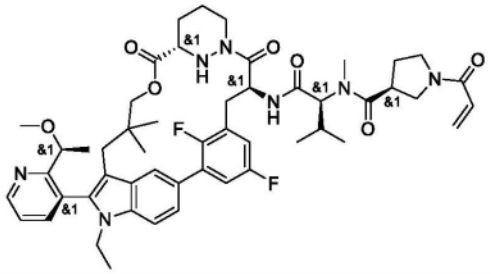
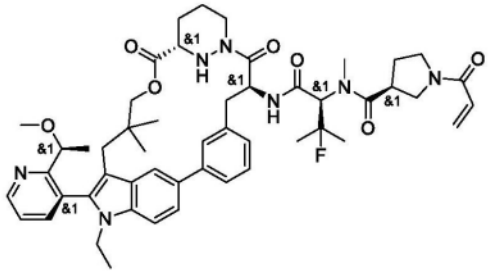
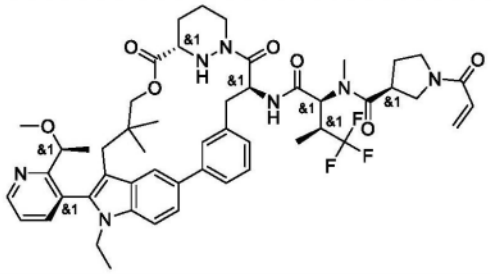
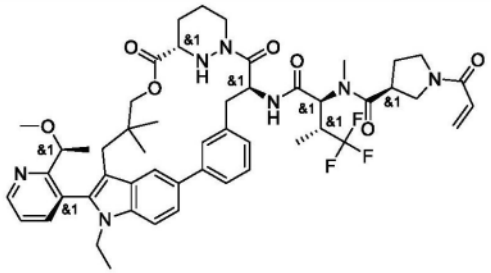
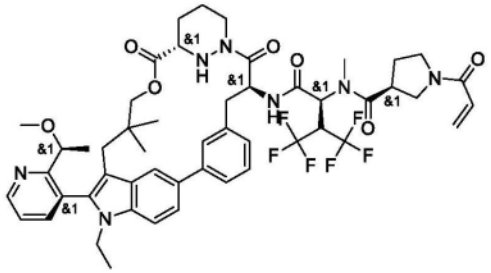
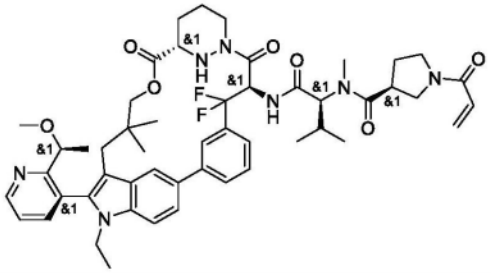
[0457]

实施例编号	结构
C235	
C236	
C237	
C238	
C239	
C240	

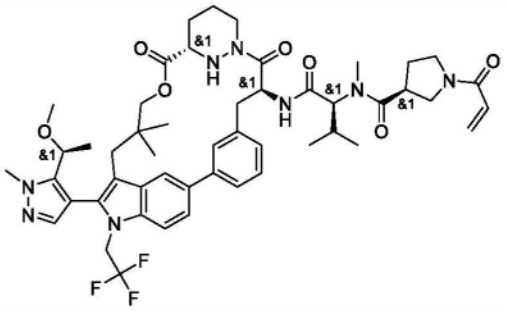
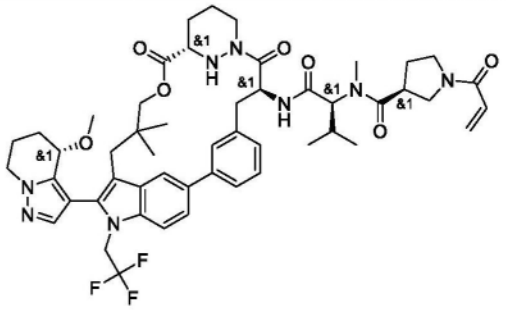
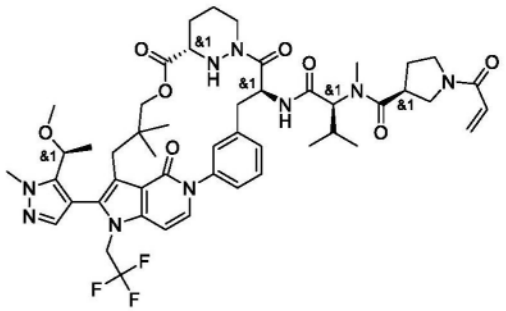
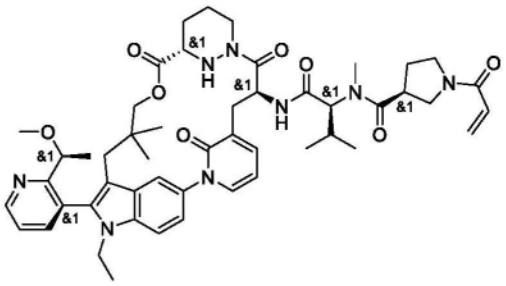
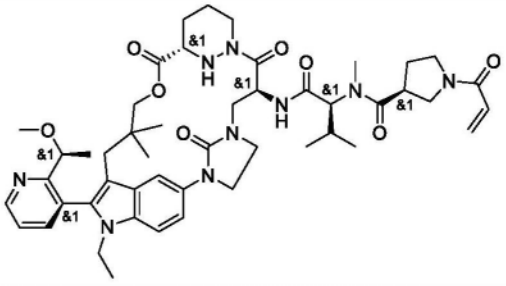
[0458]

实施例编号	结构
C241	
C242	
C243	
C244	
C245	
C246	

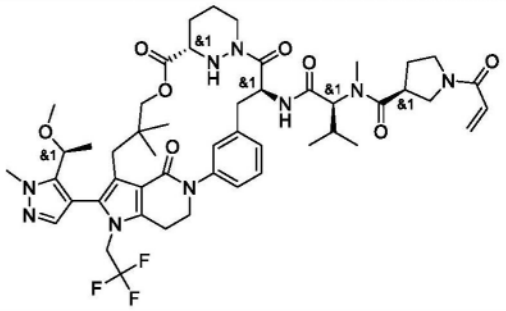
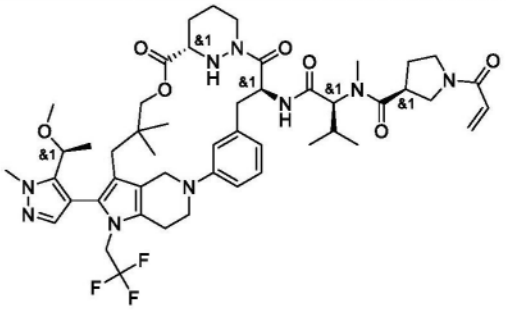
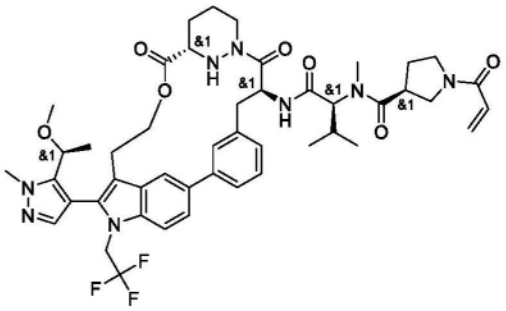
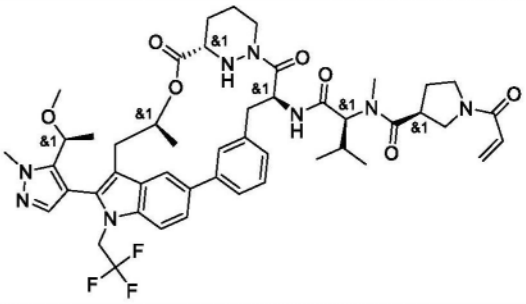
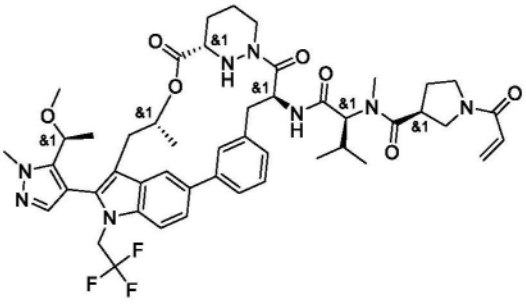
[0459]

实施例编号	结构
C247	
C248	
C249	
C250	
C251	
C252	

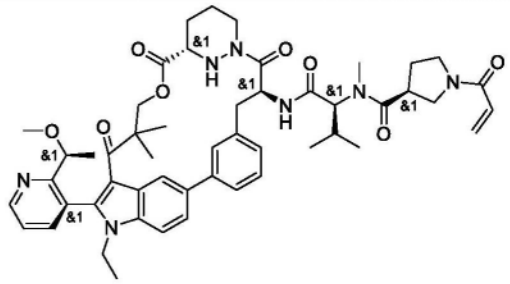
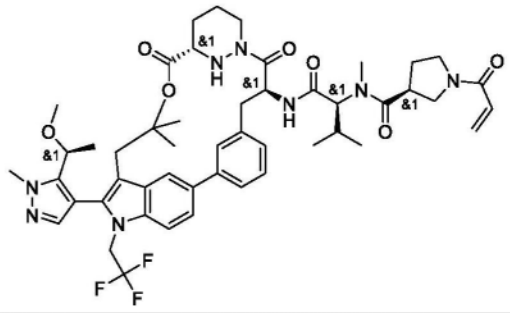
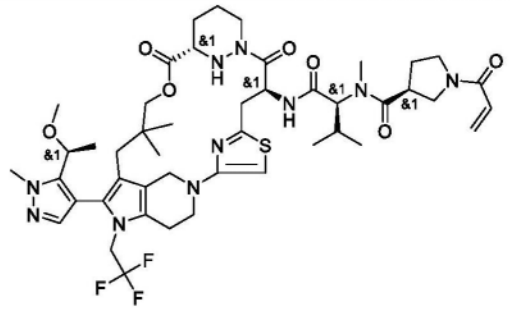
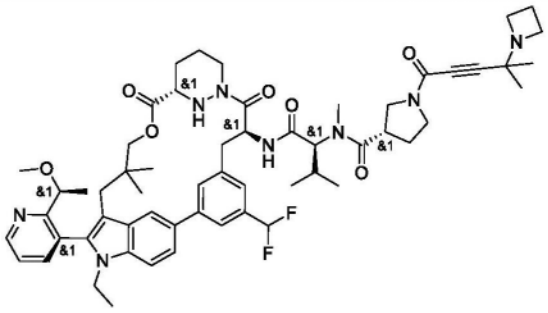
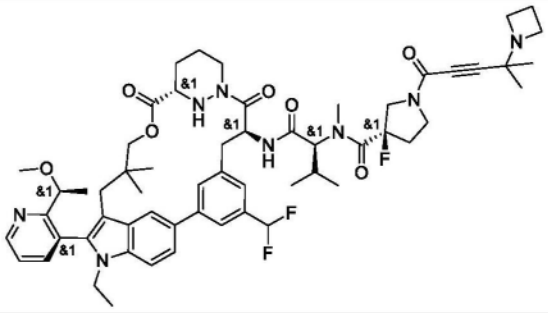
[0460]

实施例编号	结构
C253	
C254	
C255	
C256	
C257	

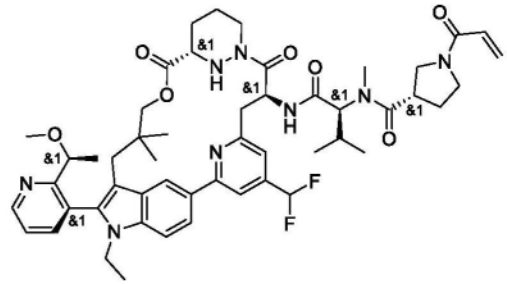
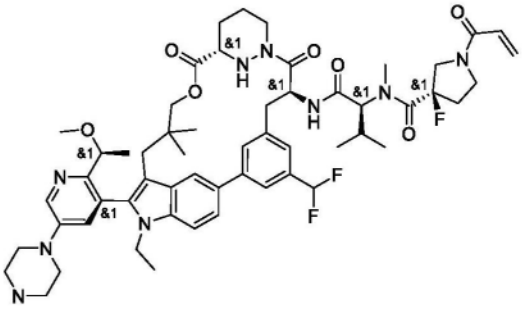
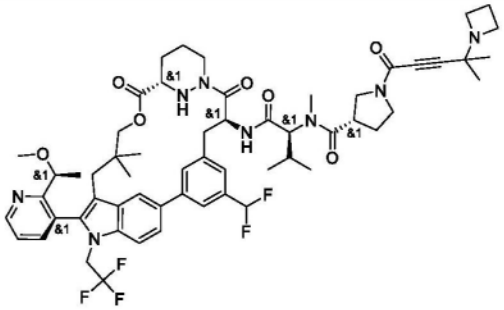
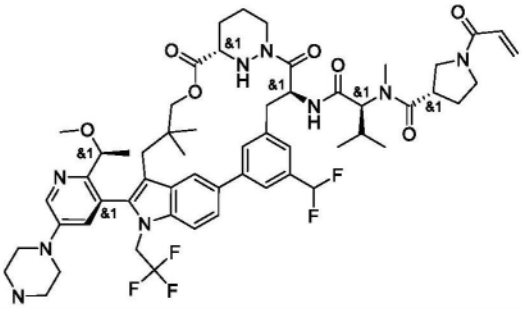
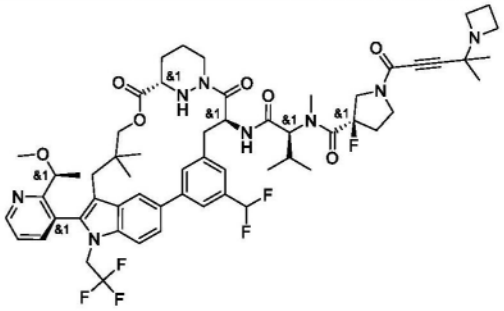
[0461]

实施例编号	结构
C258	
C259	
C260	
C261	
C262	

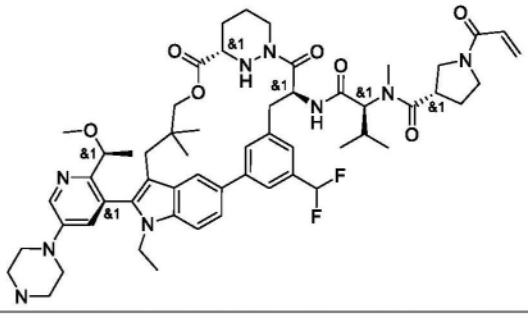
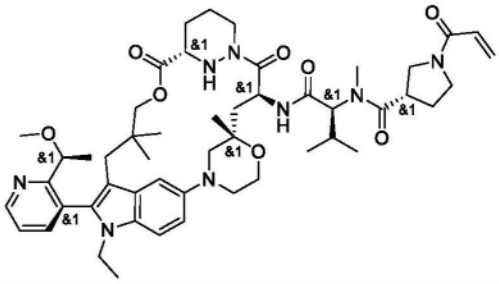
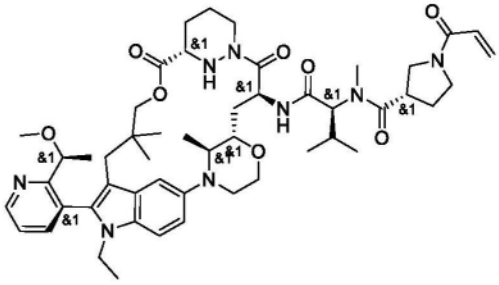
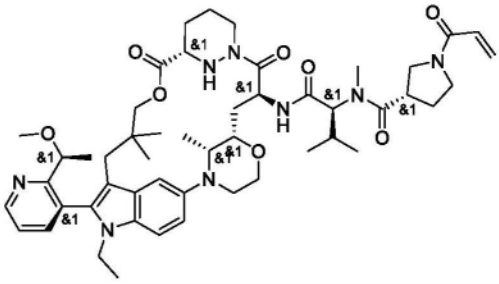
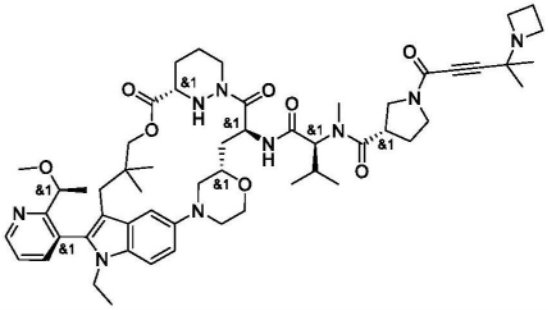
[0462]

实施例编号	结构
C263	
C264	
C265	
C266	
C267	

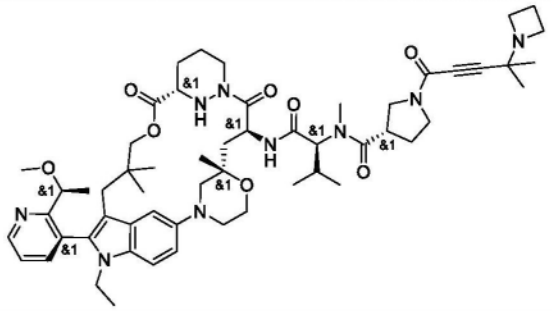
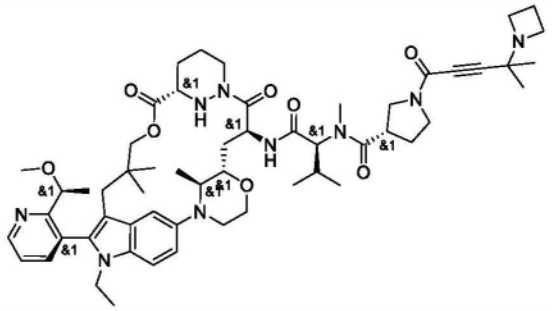
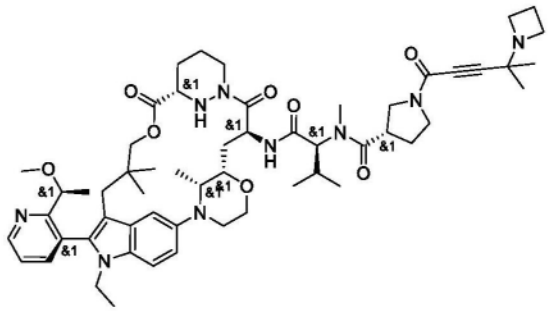
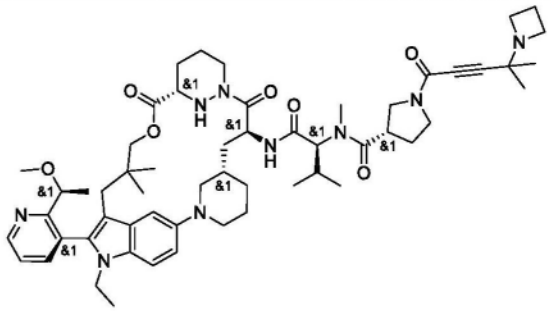
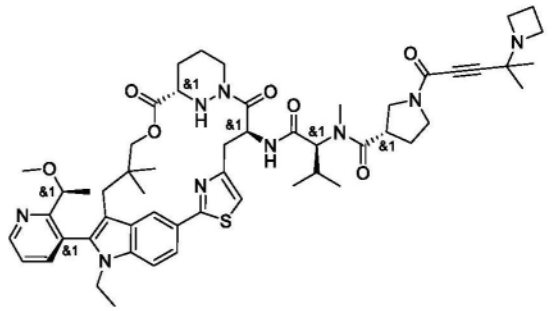
[0463]

实施例编号	结构
C268	
C269	
C270	
C271	
C272	

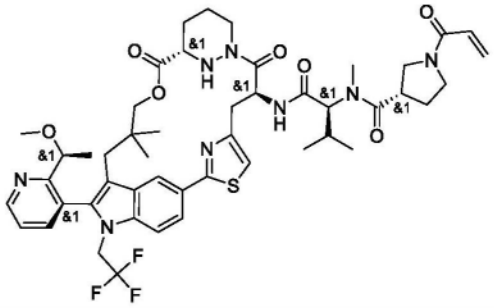
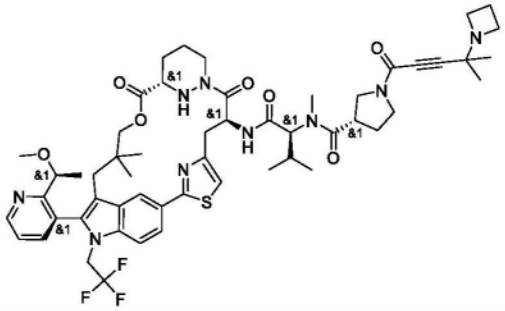
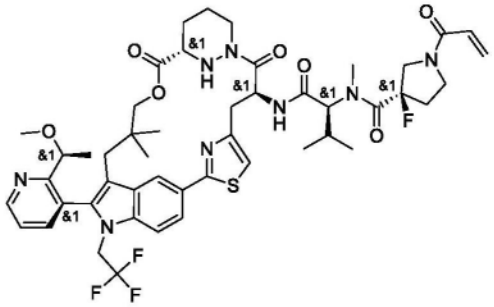
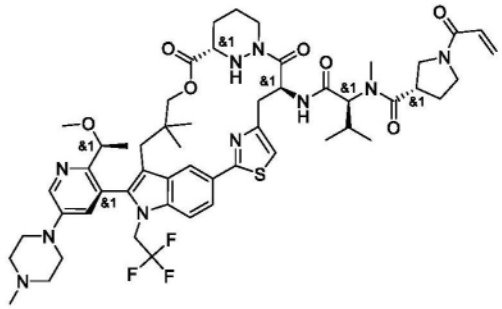
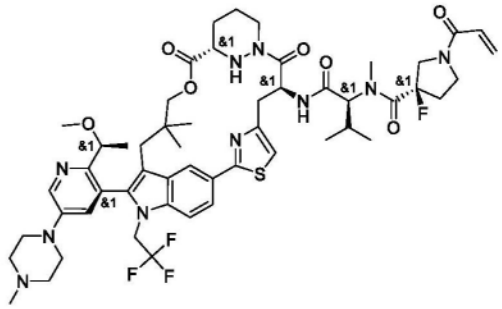
[0464]

实施例编号	结构
C273	
C274	
C275	
C276	
C277	

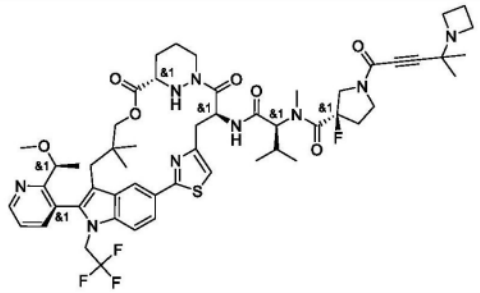
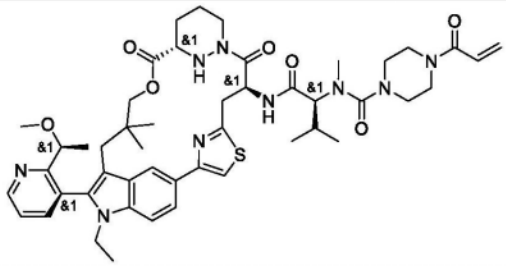
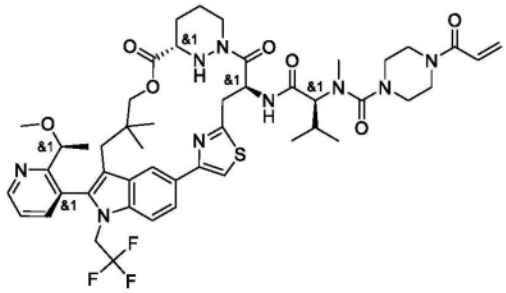
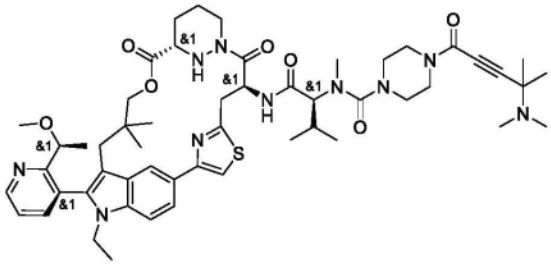
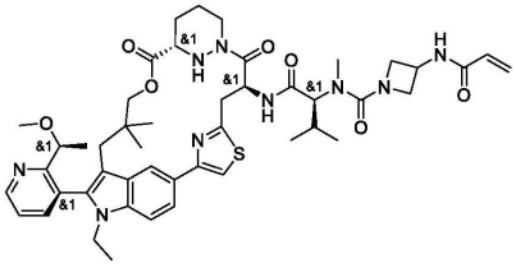
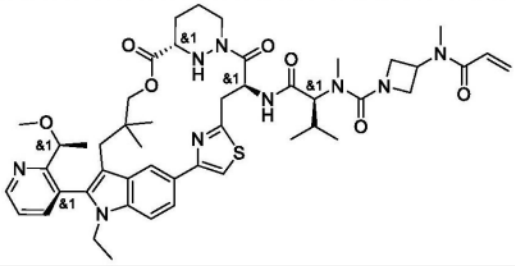
[0465]

实施例编号	结构
C278	
C279	
C280	
C282	
C283	

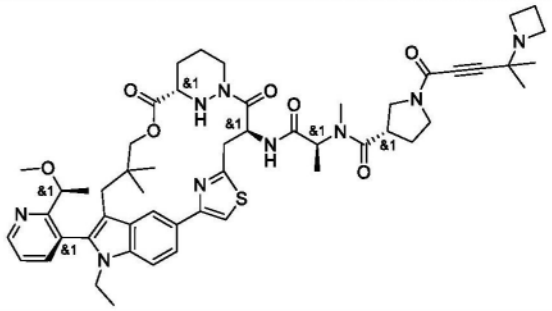
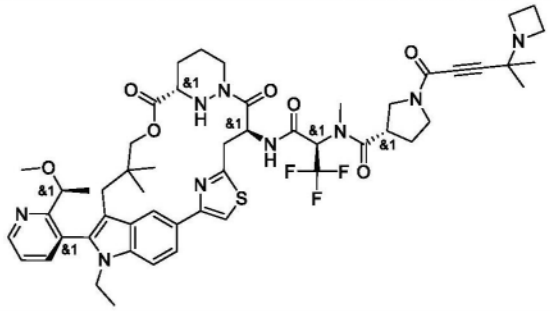
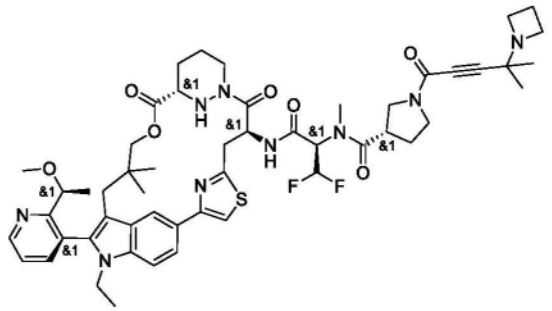
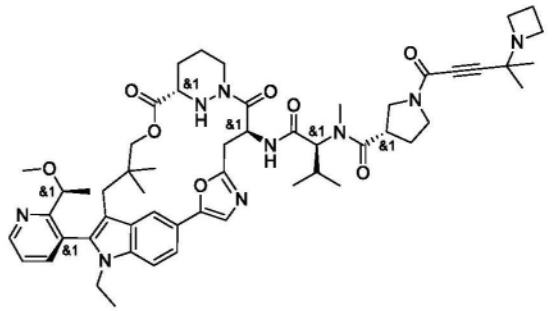
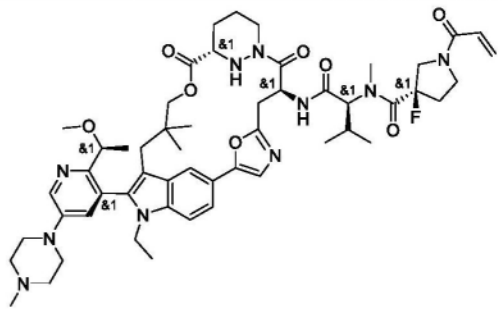
[0466]

实施例编号	结构
C284	
C285	
C286	
C287	
C288	

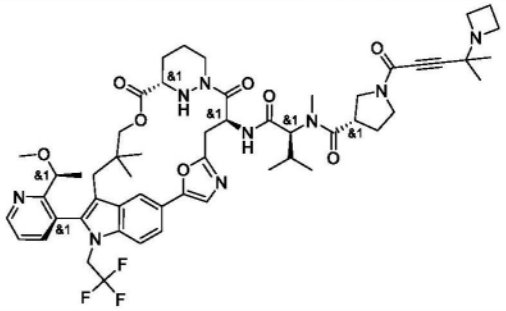
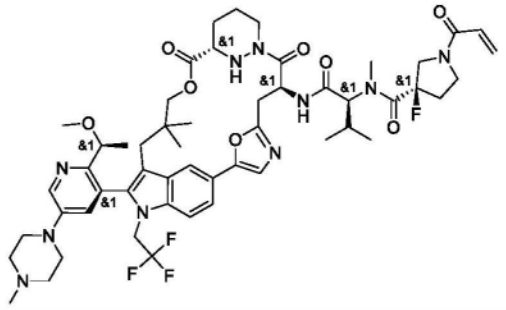
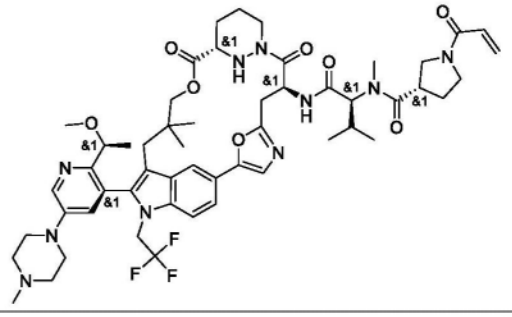
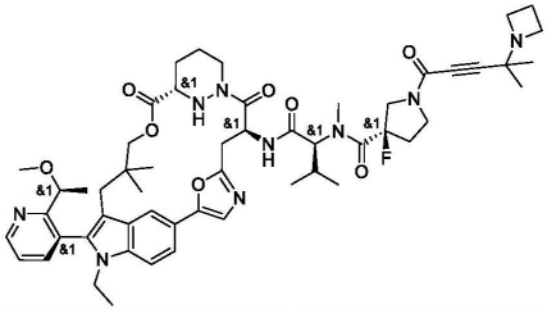
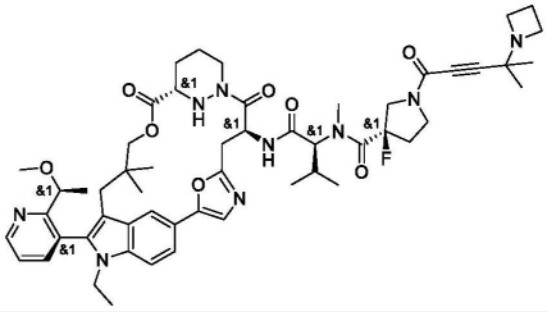
[0467]

实施例编号	结构
C289	
C290	
C291	
C292	
C293	
C294	

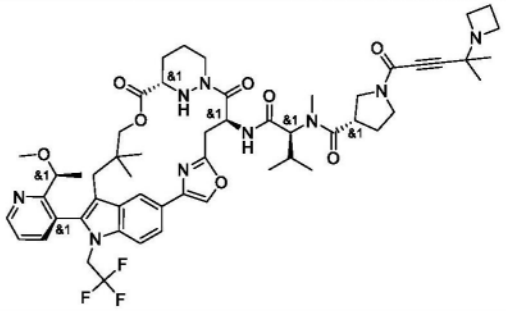
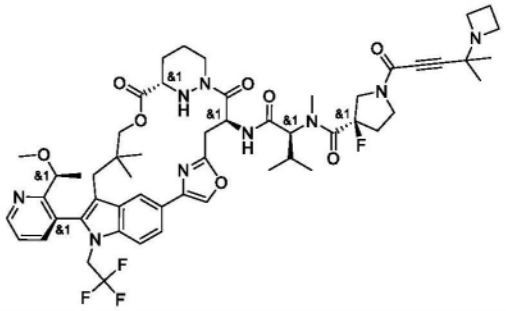
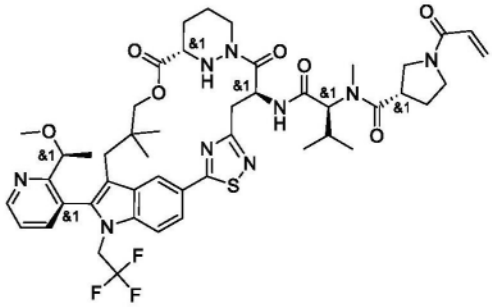
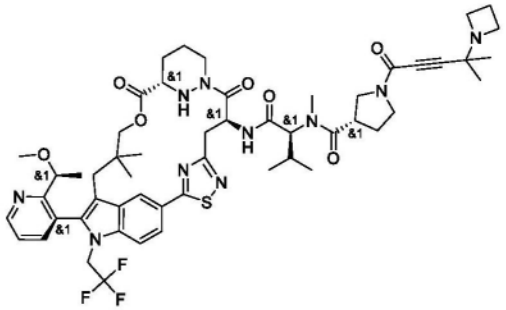
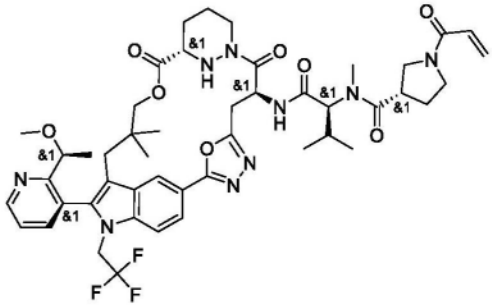
[0468]

实施例编号	结构
C295	
C296	
C297	
C298	
C299	

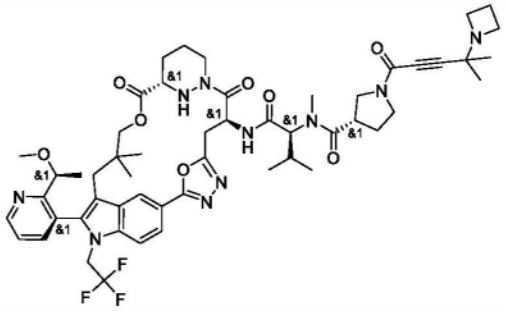
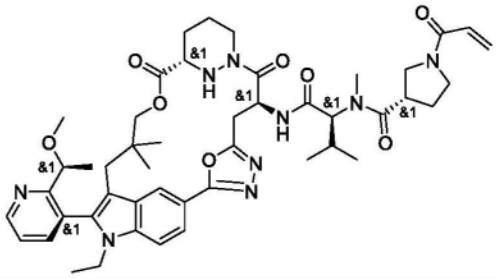
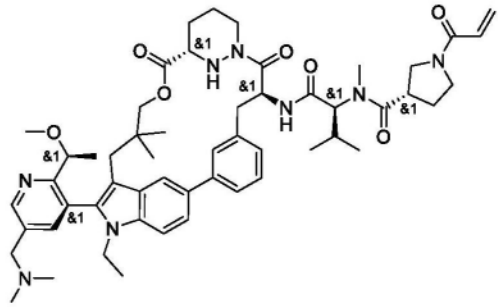
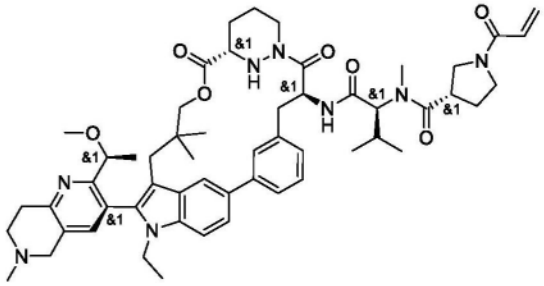
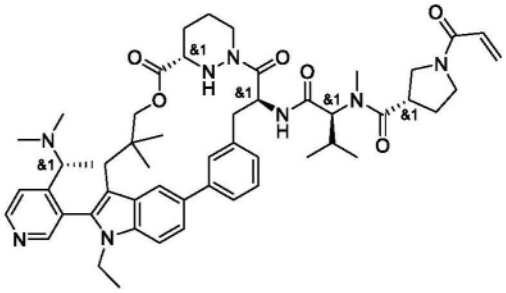
[0469]

实施例编号	结构
C300	
C301	
C302	
C303	
C304	

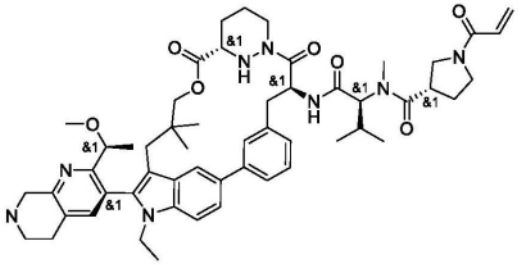
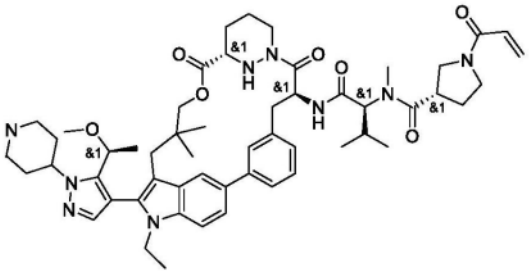
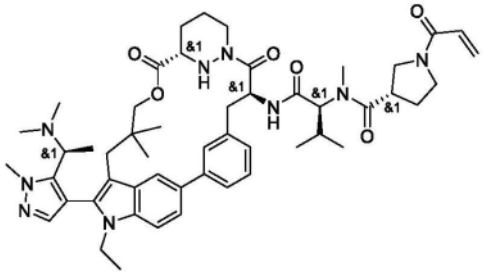
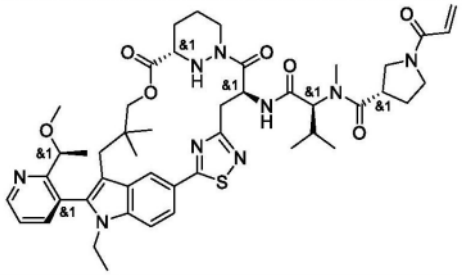
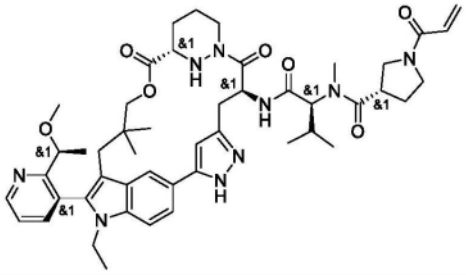
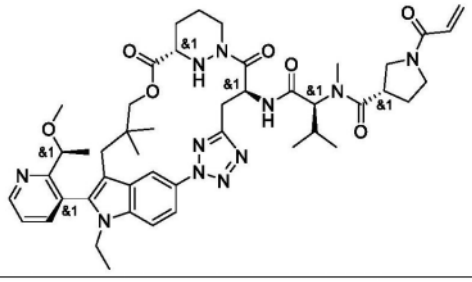
[0470]

实施例编号	结构
C305	
C306	
C307	
C308	
C309	

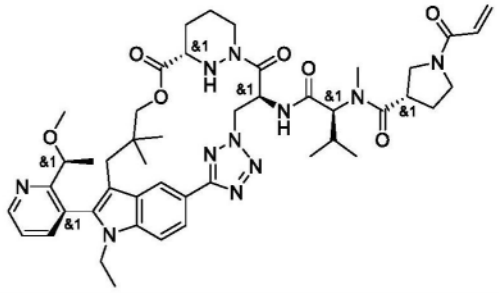
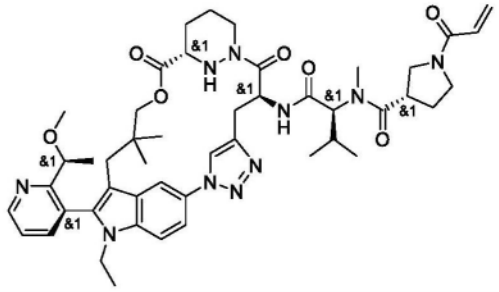
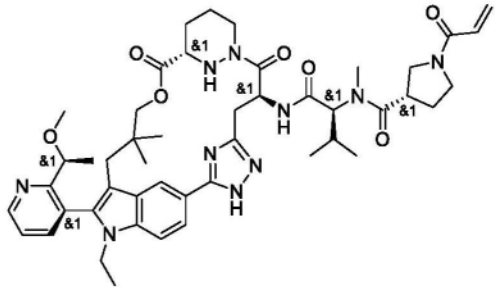
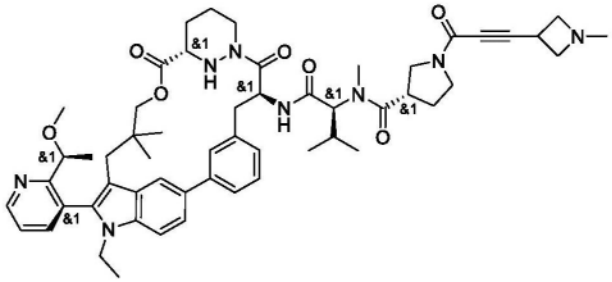
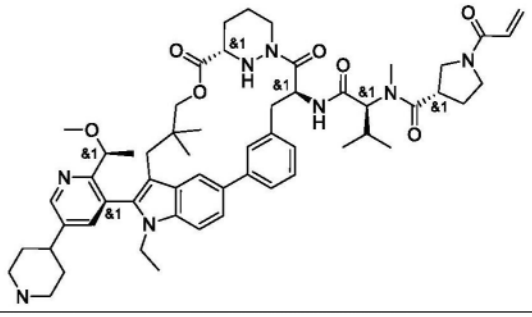
[0471]

实施例编号	结构
C310	
C311	
C312	
C313	
C314	

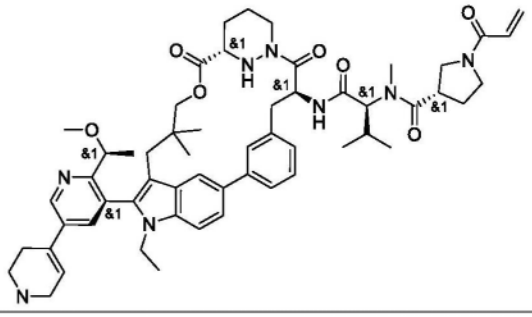
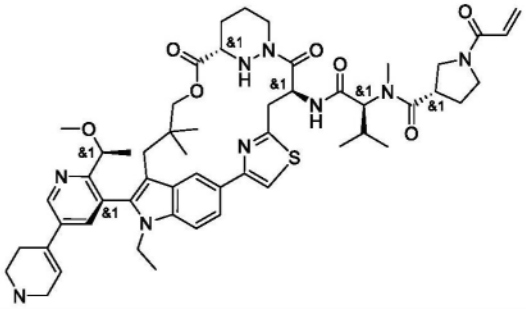
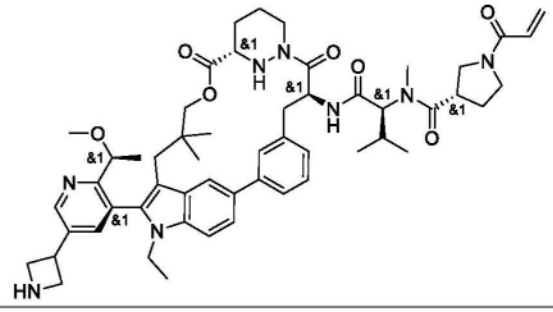
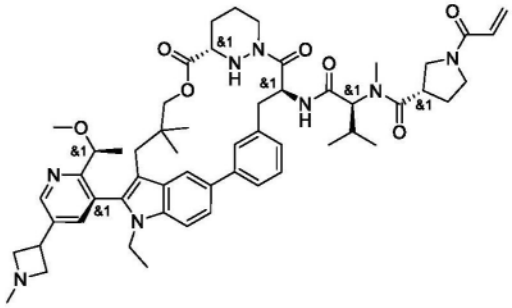
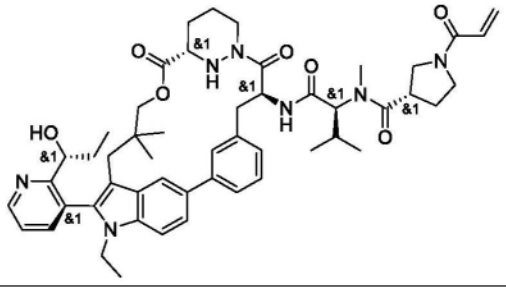
[0472]

实施例编号	结构
C315	
C316	
C317	
C318	
C319	
C320	

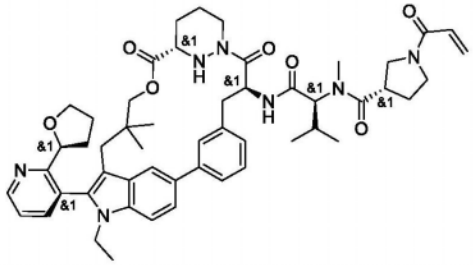
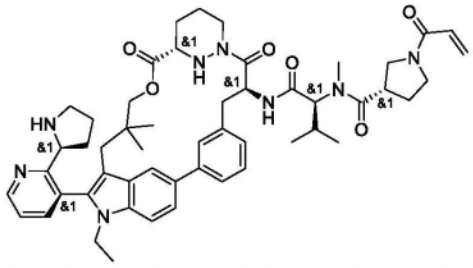
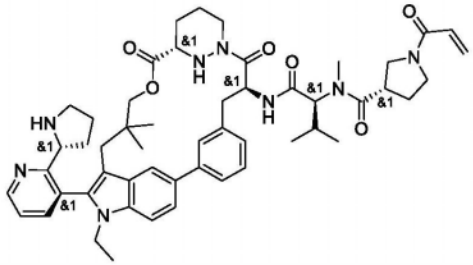
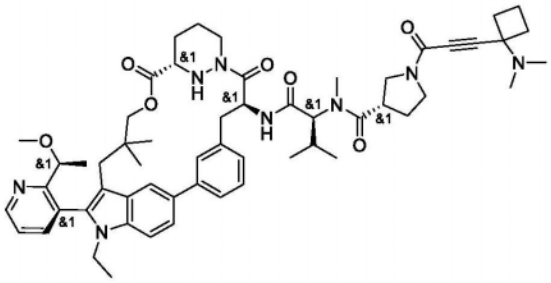
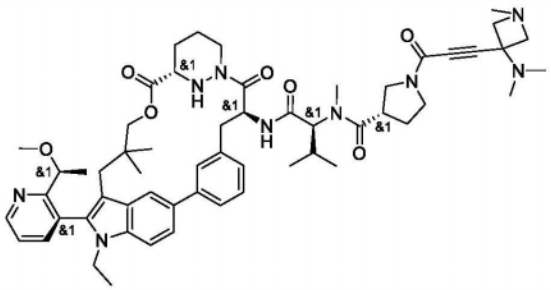
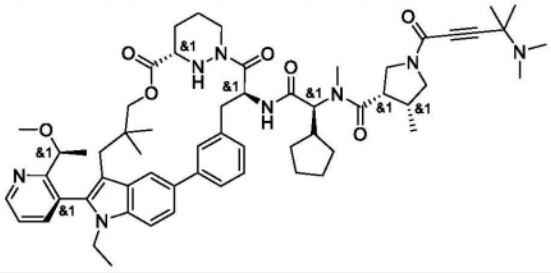
[0473]

实施例编号	结构
C321	
C322	
C323	
C324	
C325	

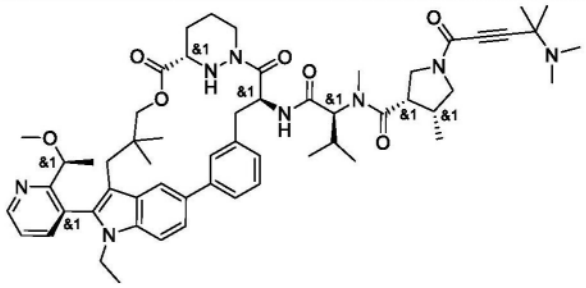
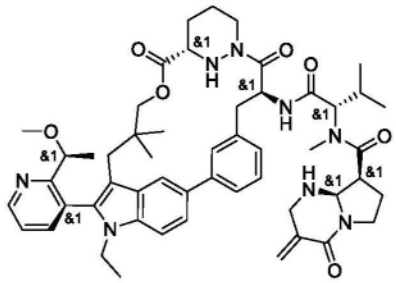
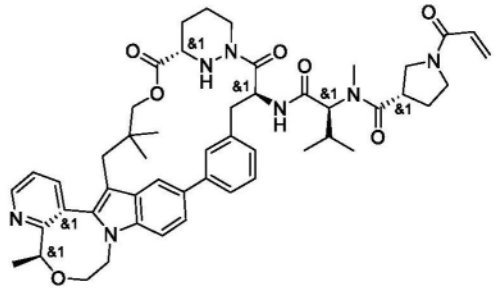
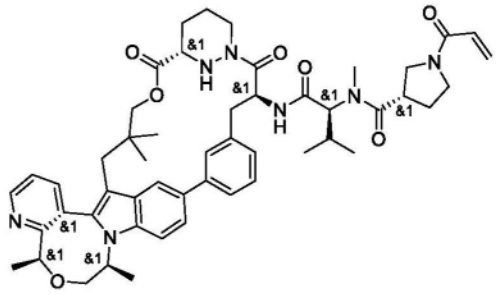
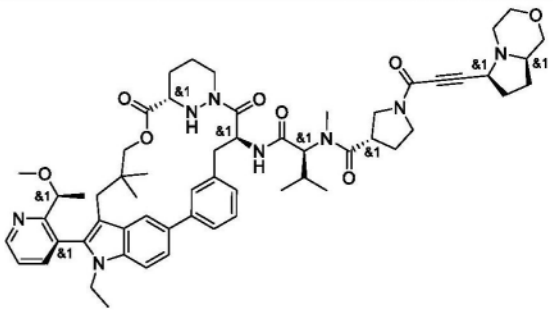
[0474]

实施例编号	结构
C326	
C327	
C328	
C329	
C330	

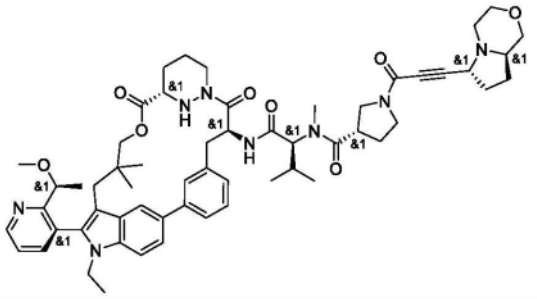
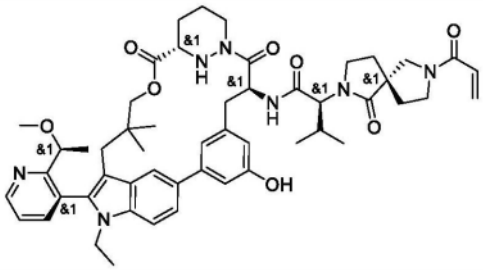
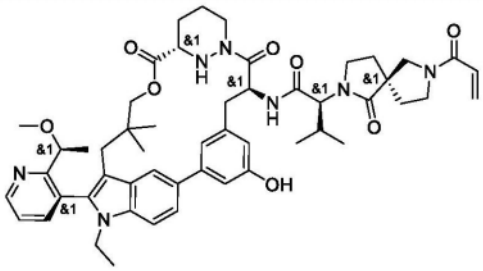
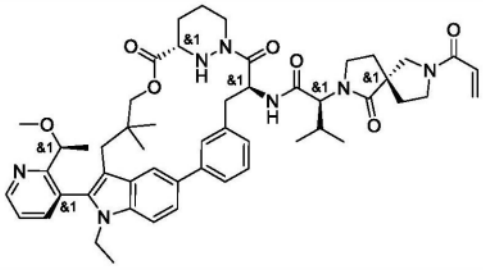
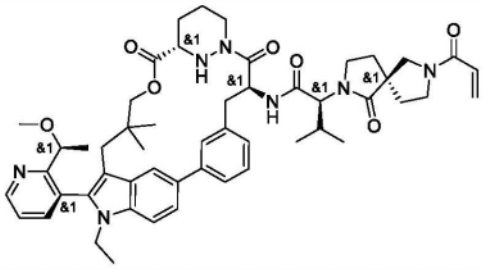
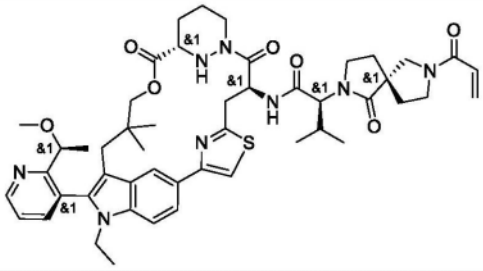
[0475]

实施例编号	结构
C331	
C332	
C333	
C334	
C335	
C336	

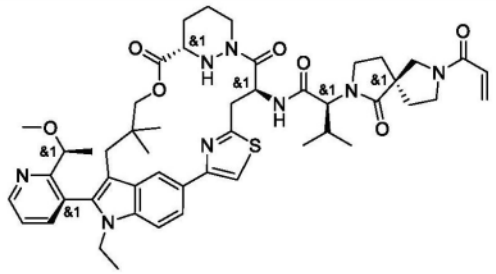
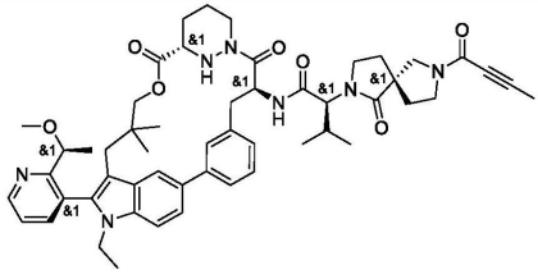
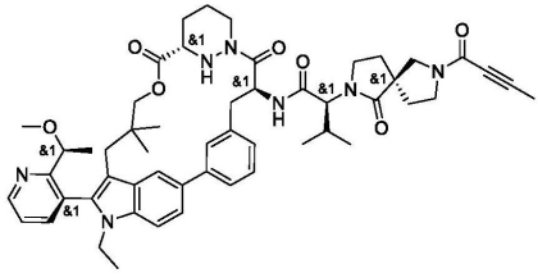
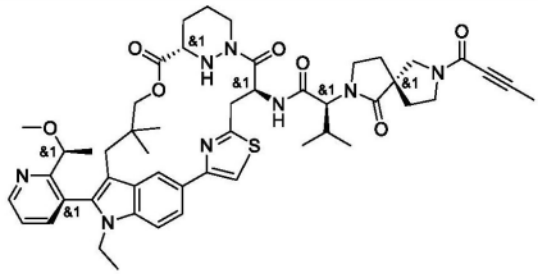
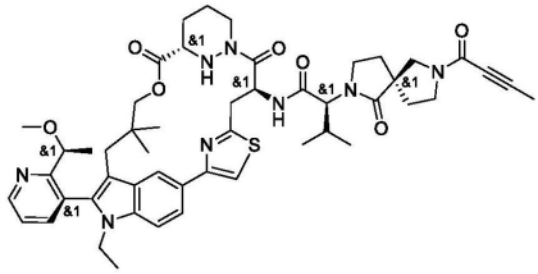
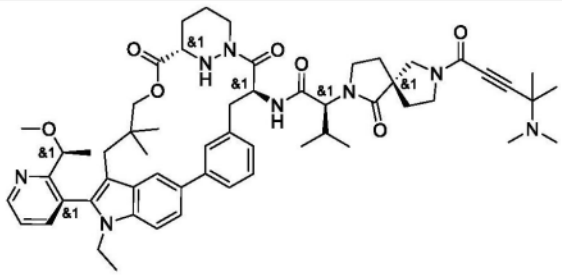
[0476]

实施例编号	结构
C337	
C338	
C339	
C340	
C341	

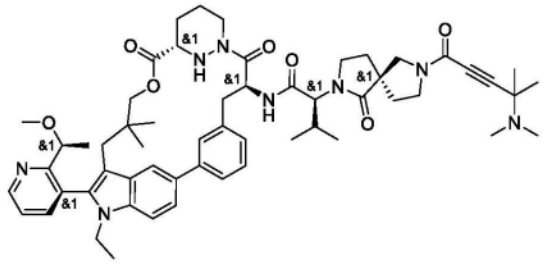
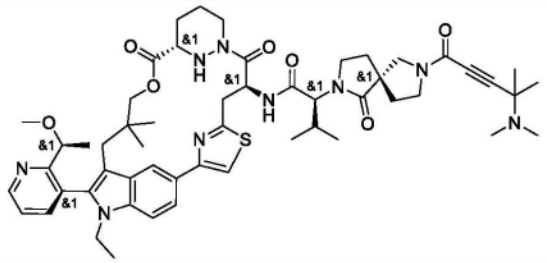
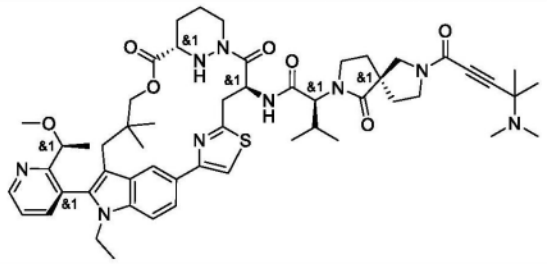
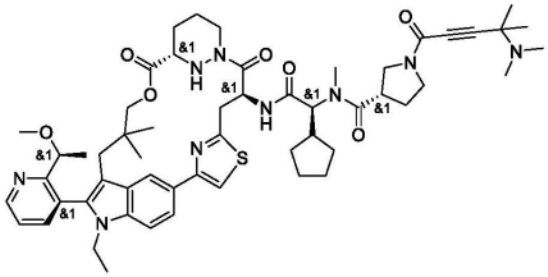
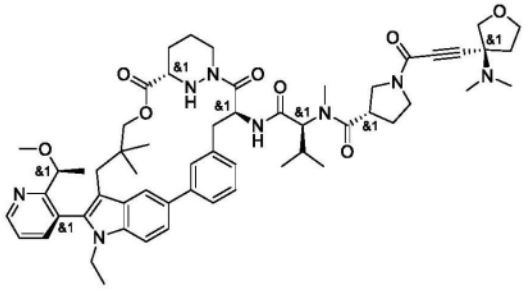
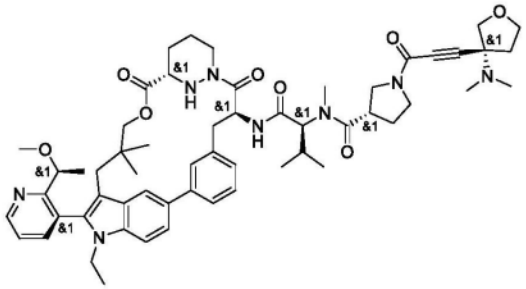
[0477]

实施例编号	结构
C342	
C343	
C344	
C345	
C346	
C347	

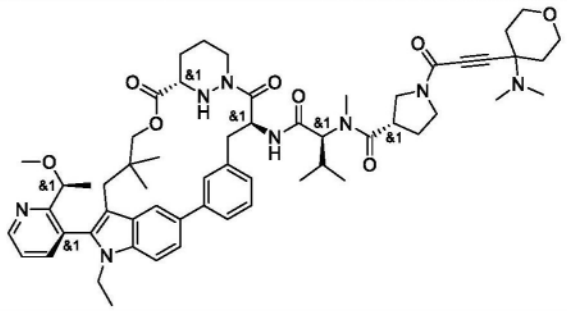
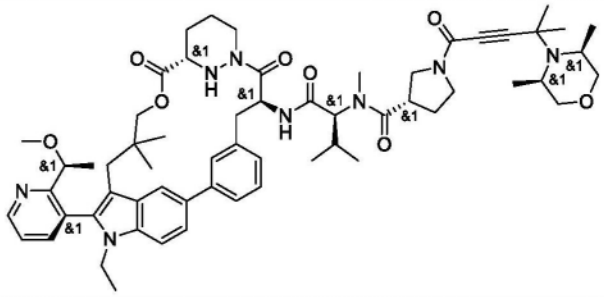
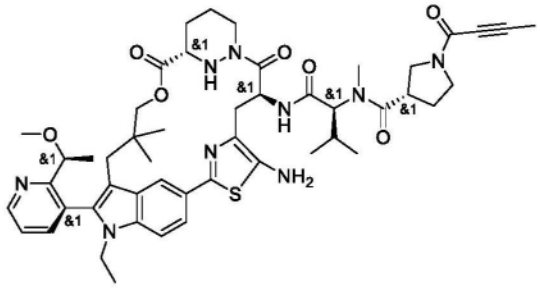
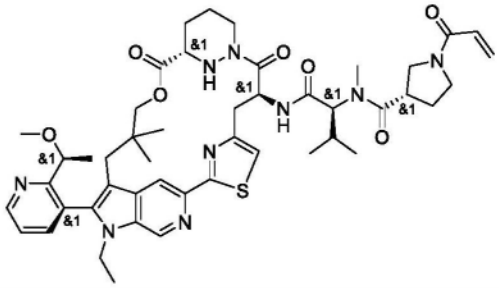
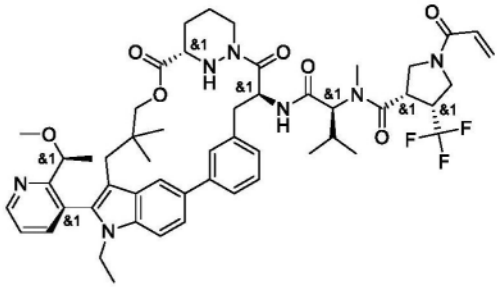
[0478]

实施例编号	结构
C348	
C349	
C350	
C351	
C352	
C353	

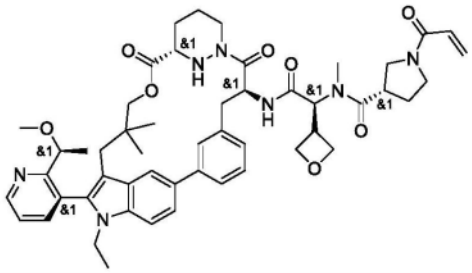
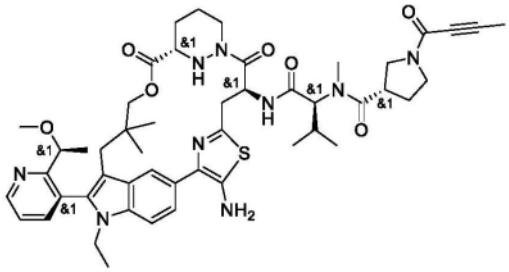
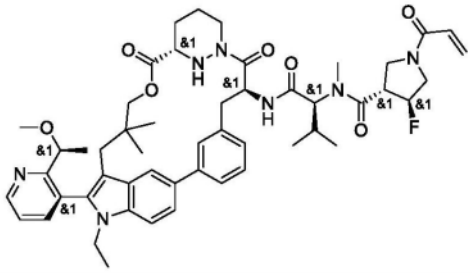
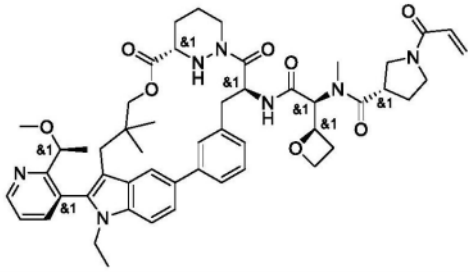
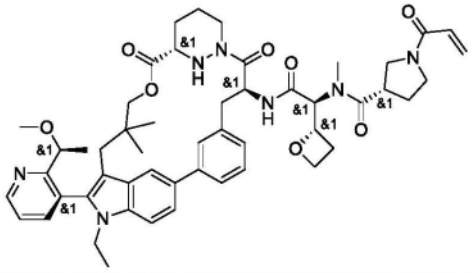
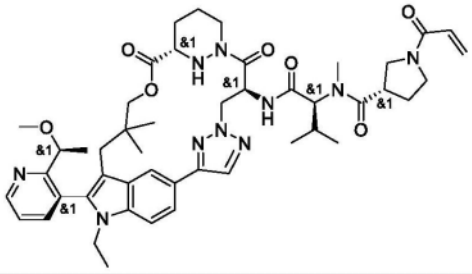
[0479]

实施例编号	结构
C354	
C355	
C356	
C357	
C358	
C359	

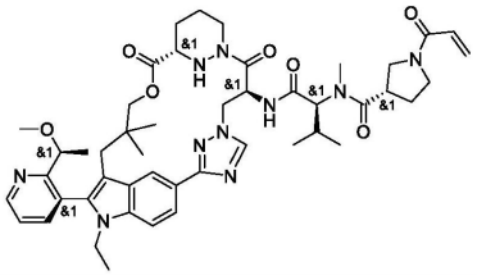
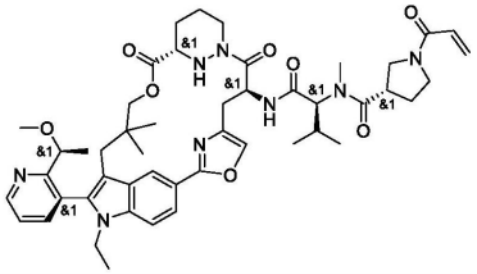
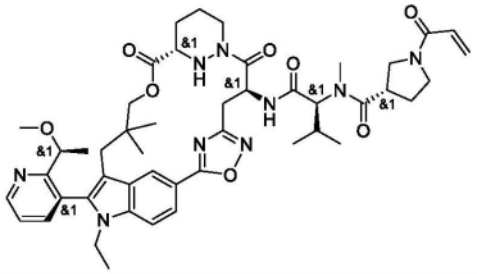
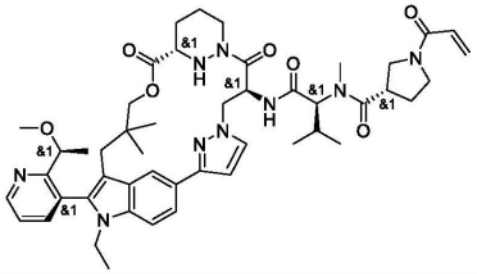
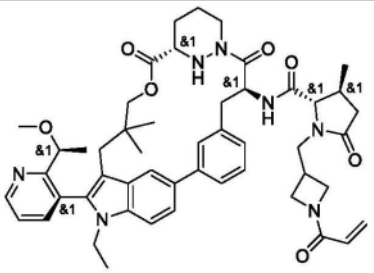
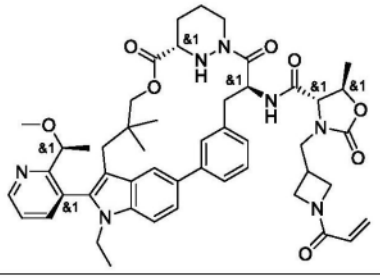
[0480]

实施例编号	结构
C360	
C361	
C362	
C363	
C364	

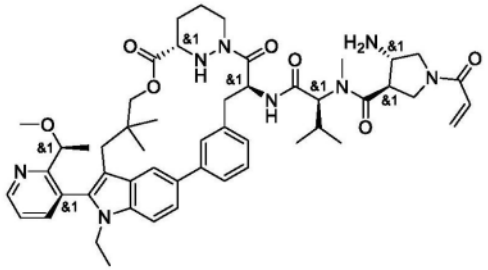
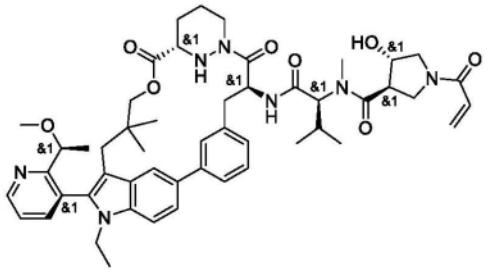
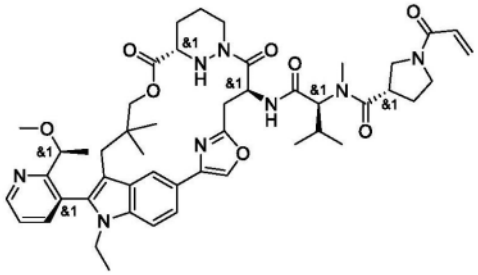
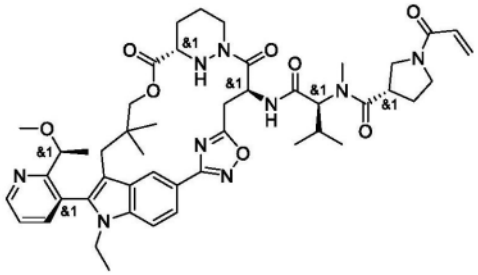
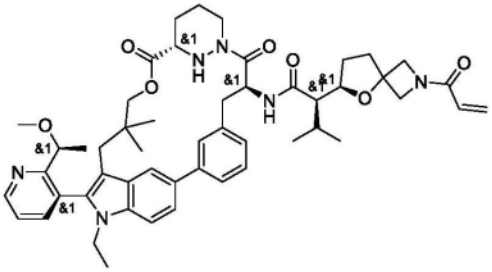
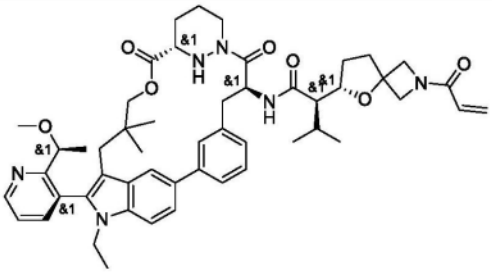
[0481]

实施例编号	结构
C365	
C366	
C367	
C368	
C369	
C370	

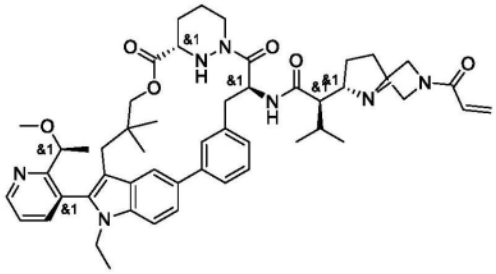
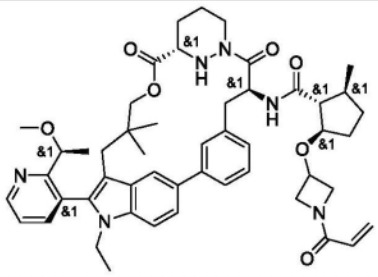
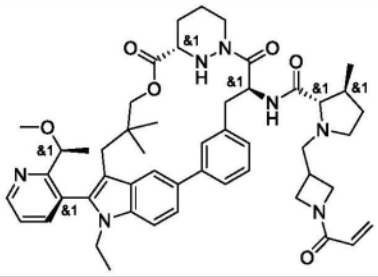
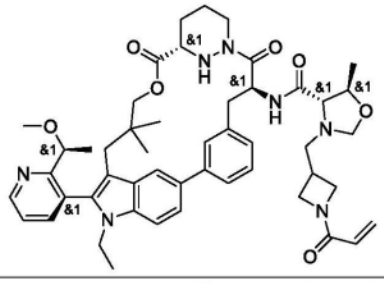
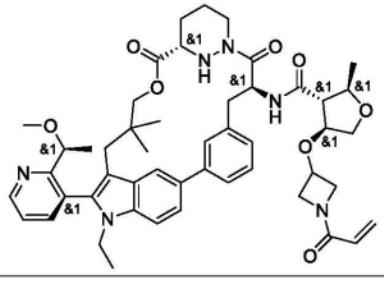
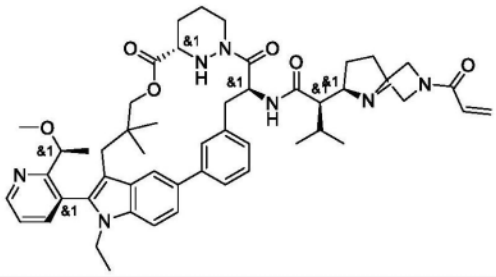
[0482]

实施例编号	结构
C371	
C372	
C373	
C374	
C375	
C376	

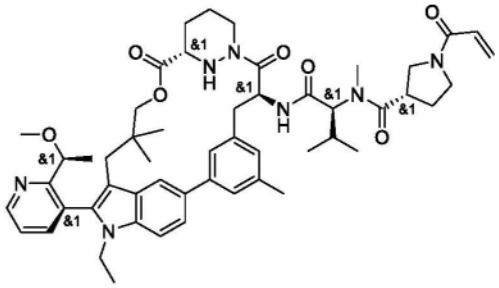
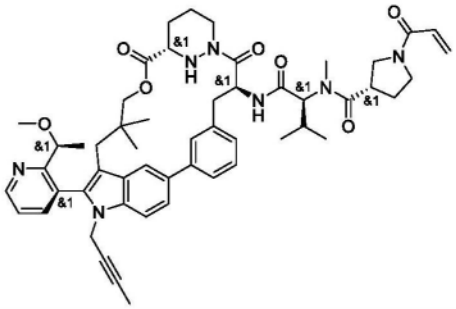
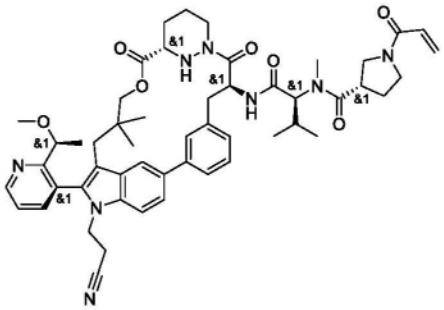
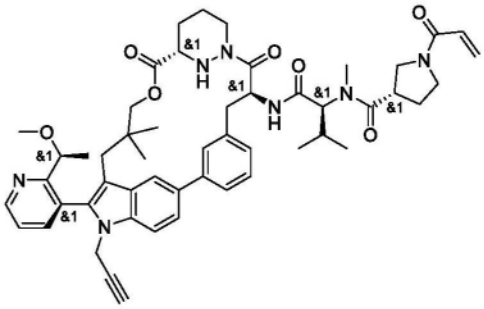
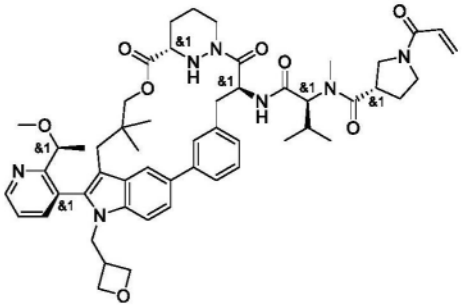
[0483]

实施例编号	结构
C377	
C378	
C379	
C380	
C381	
C382	

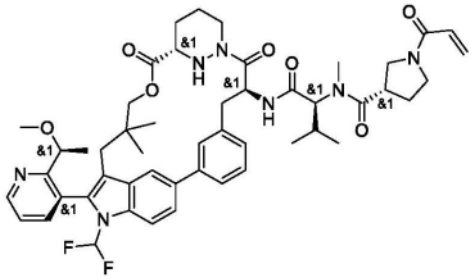
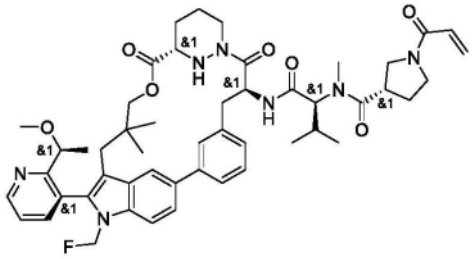
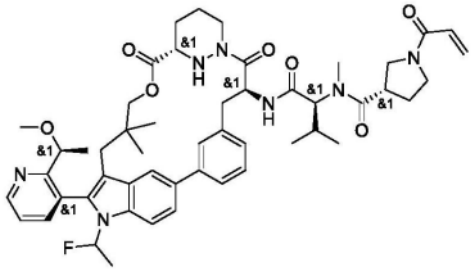
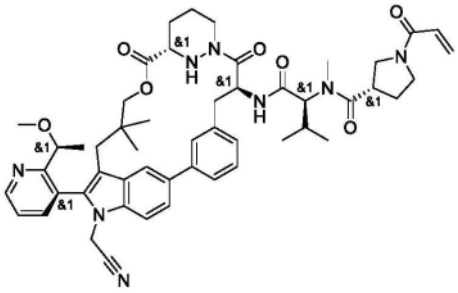
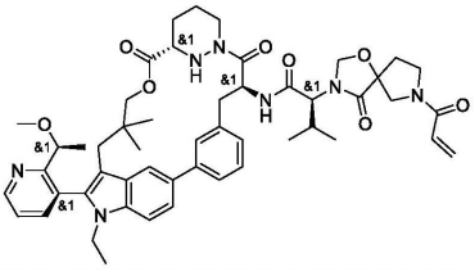
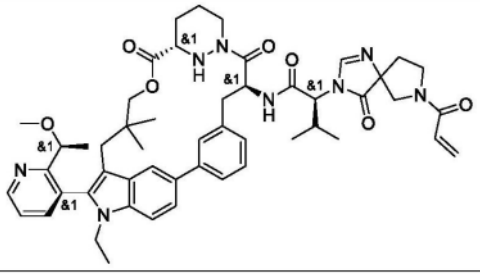
[0484]

实施例编号	结构
C383	
C384	
C385	
C386	
C387	
C388	

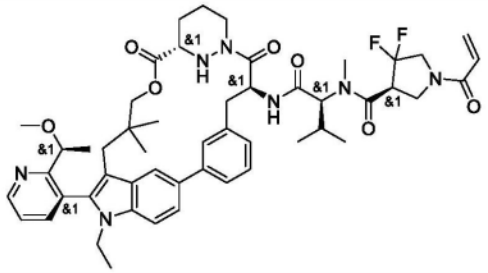
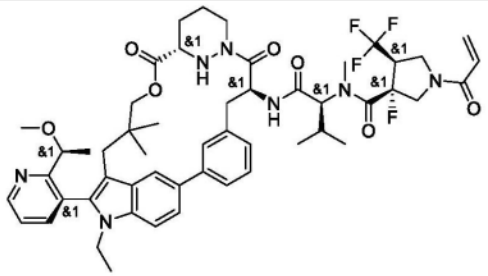
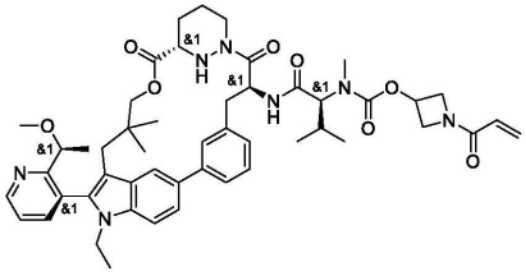
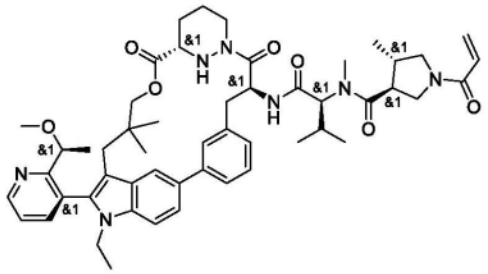
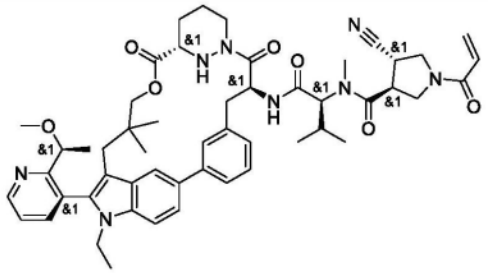
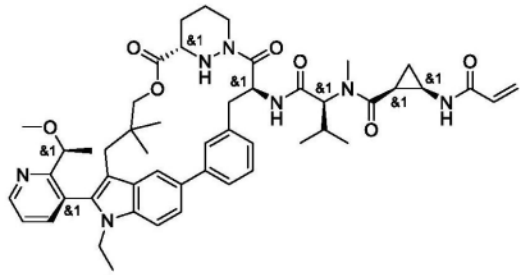
[0485]

实施例编号	结构
C389	
C390	
C391	
C392	
C393	

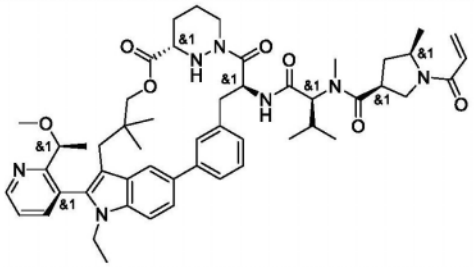
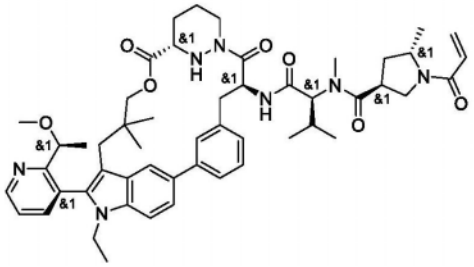
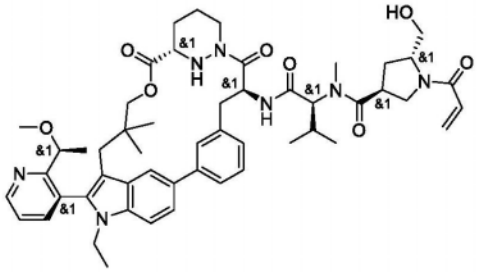
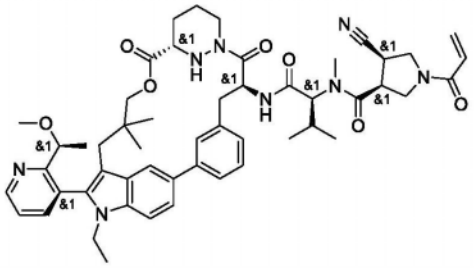
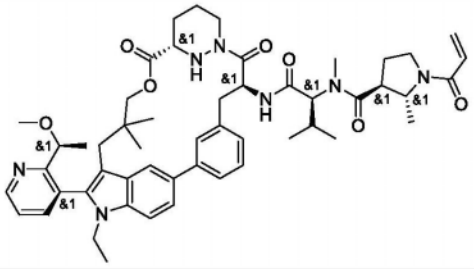
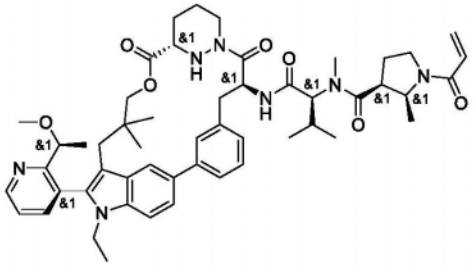
[0486]

实施例编号	结构
C394	
C395	
C396	
C397	
C398	
C399	

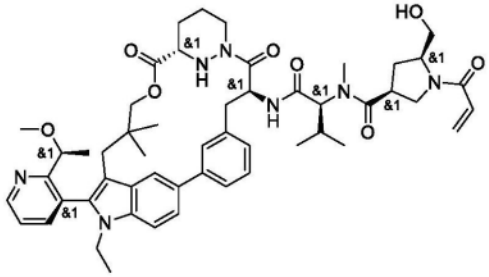
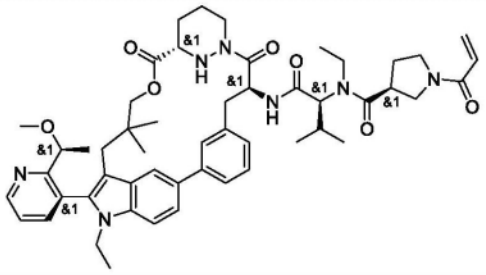
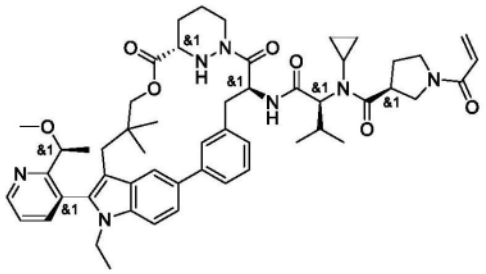
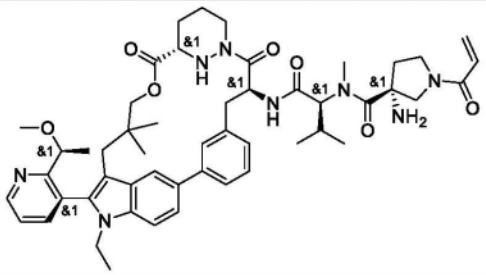
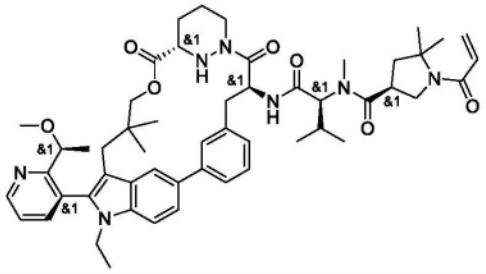
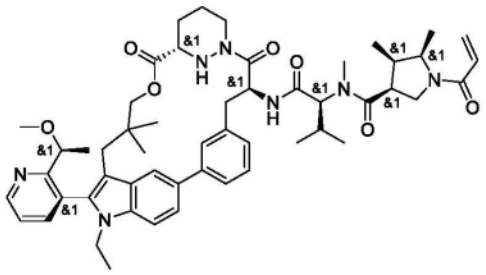
[0487]

实施例编号	结构
C400	
C401	
C402	
C403	
C404	
C405	

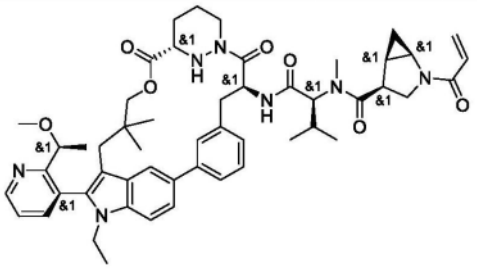
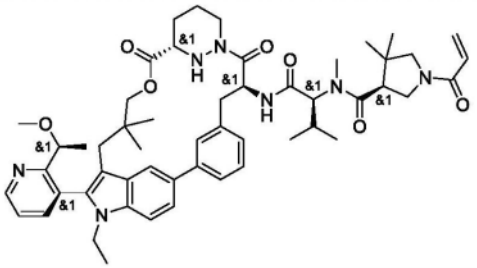
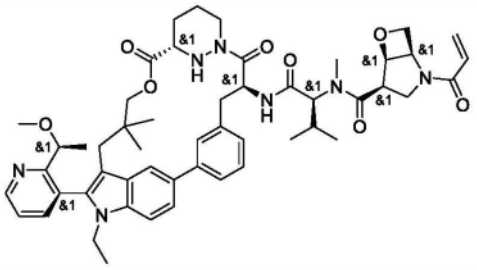
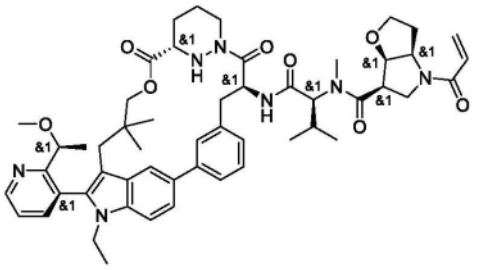
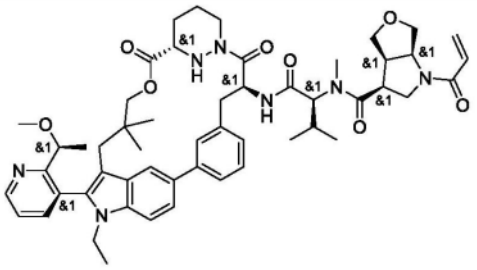
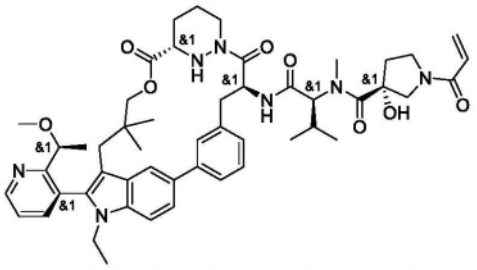
[0488]

实施例编号	结构
C406	
C407	
C408	
C409	
C410	
C411	

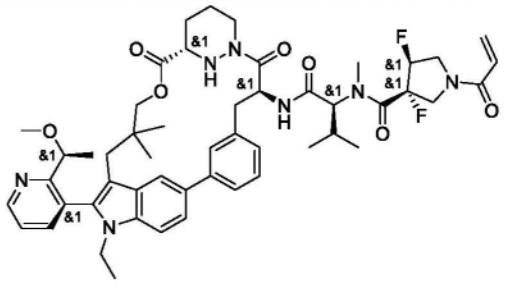
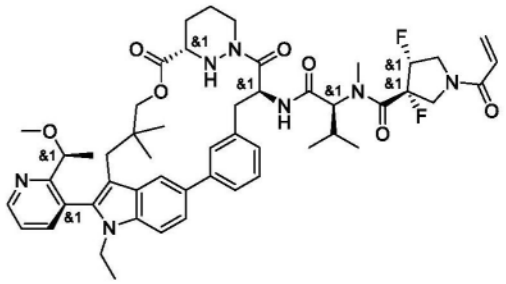
[0489]

实施例编号	结构
C412	
C413	
C414	
C415	
C416	
C417	

[0490]

实施例编号	结构
C418	
C419	
C420	
C421	
C422	
C423	

[0491]

实施例编号	结构
C424	
C425	

[0492] 应注意,一些化合物显示的键为扁平键或楔形键。在一些情况下,立体异构体的相对立体化学已经确定;在一些情况下,绝对立体化学已经确定。在一些情况下,单个实施例编号对应于立体异构体的混合物。本发明涵盖上表的化合物的所有立体异构体。在特定实施方案中,涵盖上表的化合物的阻转异构体。括号应被忽略。

[0493] 还提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0494] 进一步提供了一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

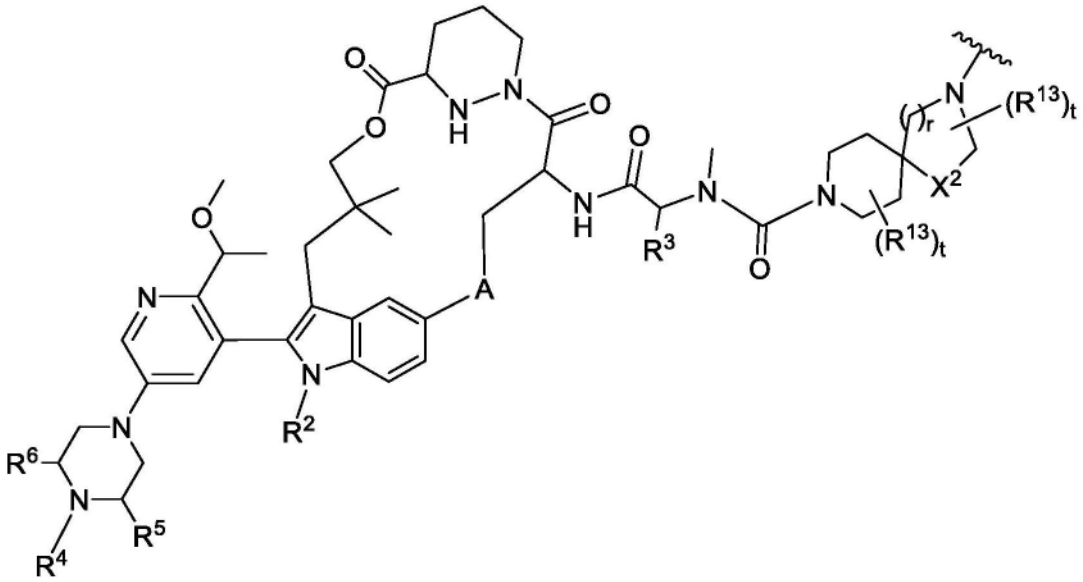
[0495] M-L-P

[0496] 式V,

[0497] 其中L是接头;

[0498] P是单价有机部分;并且

[0499] M具有式VIa的结构:

[0500] 

式 VIa,

[0501] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0502] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0503] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[0504] X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2;

[0505] r是1或2;

[0506] 每个t独立地是0、1或2;

[0507] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;

[0508] 每个R^{13}独立地是-CH_3;并且

[0509] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0510] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0511] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0512] 进一步提供了一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

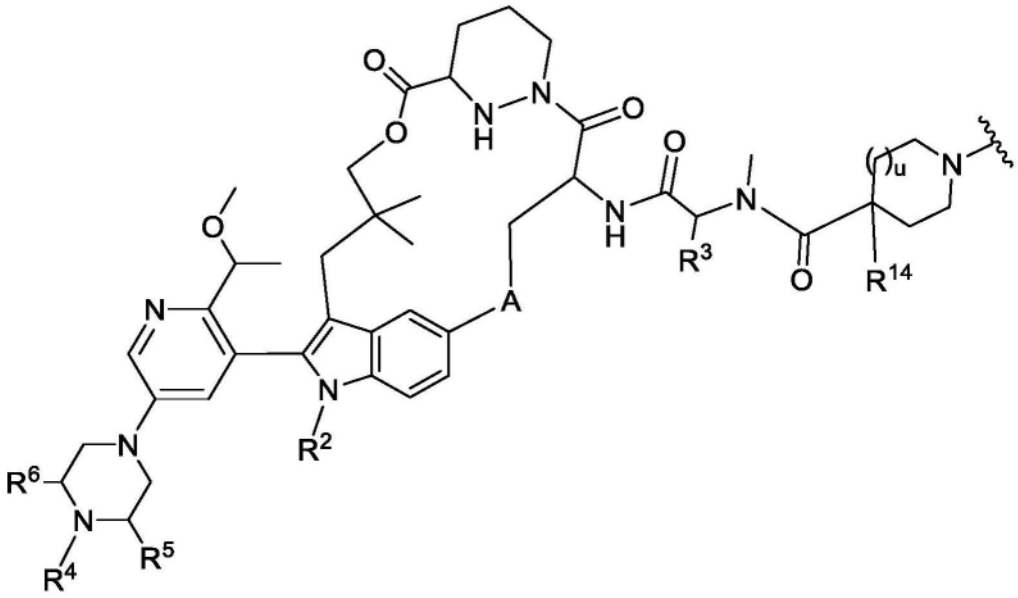
[0513] M-L-P

[0514] 式V,

[0515] 其中L是接头;

[0516] P是单价有机部分;并且

[0517] M具有式VIb的结构:

[0518] 

式 VIb,

[0519] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0520] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0521] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[0522] R^{14}是氟、氢或C_1-C_3烷基;

[0523] u是0或1;并且

[0524] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0525] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0526] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0527] 进一步提供了一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

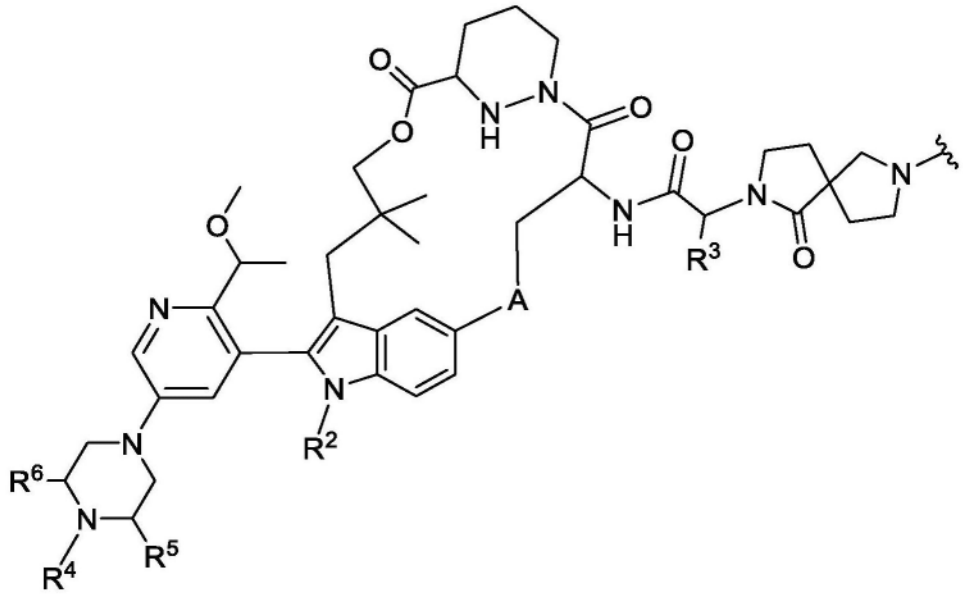
[0528] M-L-P

[0529] 式V,

[0530] 其中L是接头;

[0531] P是单价有机部分;并且

[0532] M具有式VIc的结构:

[0533] 

式 VIc,

[0534] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0535] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0536] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

[0537] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0538] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0539] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0540] 进一步提供了一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

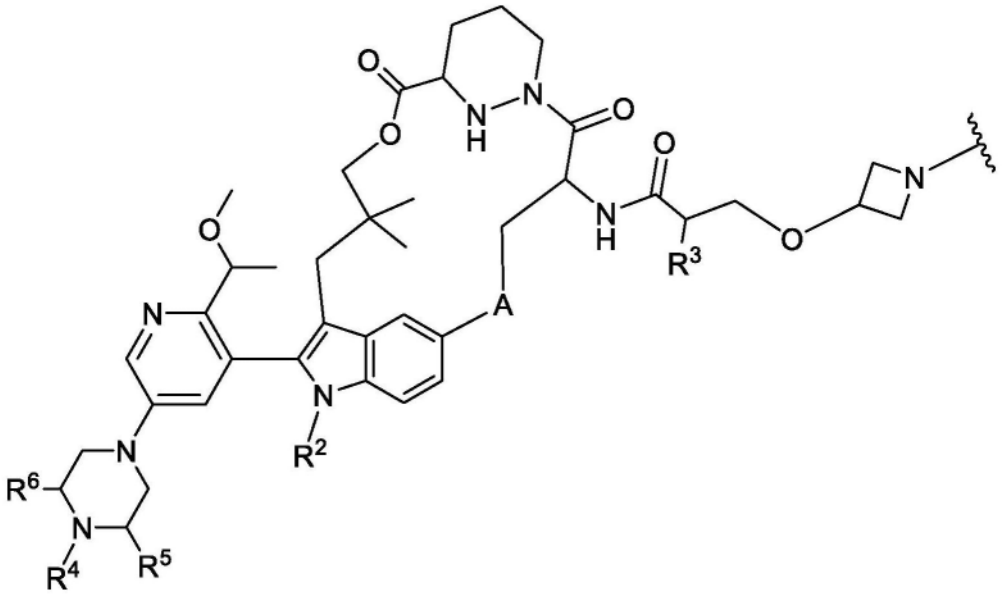
[0541] M-L-P

[0542] 式V,

[0543] 其中L是接头;

[0544] P是单价有机部分;并且

[0545] M具有式VId的结构:

[0546] 

式 VId,

[0547] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0548] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0549] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

[0550] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0551] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0552] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0553] 在本发明的缀合物的一些实施方案中,所述单价有机部分是蛋白质。在一些实施方案中,所述蛋白质是Ras蛋白。在一些实施方案中,所述Ras蛋白是K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。在本发明的缀合物的一些实施方案中,接头通过与单价有机部分的氨基酸残基的巯基的键结合至所述单价有机部分。

[0554] 本发明的化合物也适用于抗体-药物缀合物以及降解剂应用。

[0555] 进一步提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐。所述癌症可例如是胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、甲状腺腺癌、骨髓发育不良综合征或鳞状细胞肺癌。在一些实施方案中,所述癌症包含Ras突变,例如K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。其他Ras突变描述于本文中。

[0556] 进一步提供了一种治疗有需要的受试者的Ras蛋白相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0557] 进一步提供了一种抑制细胞中的Ras蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐接触。例如,所述Ras蛋白是K-Ras G12C、K-

Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。其他Ras蛋白描述于本文中。所述细胞可为癌细胞,例如胰腺癌细胞、结直肠癌细胞、非小细胞肺癌细胞、急性髓系白血病细胞、多发性骨髓瘤细胞、甲状腺腺癌细胞、骨髓发育不良综合征细胞或鳞状细胞肺癌细胞。其他癌症类型描述于本文中。所述细胞可为体内或体外的。

[0558] 进一步提供了一种用式I化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式Ia化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-1化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-2化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-3化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-4化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-5化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-5a化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6a化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6b化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6c化合物治疗K-Ras G13C突变型癌症的方法。

[0559] 进一步提供了一种用式I化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式Ia化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-1化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-2化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-3化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-4化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-5化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-5a化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6a化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6b化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。进一步提供了一种用式II-6c化合物治疗K-Ras G12C突变型癌症的方法。

[0560] 对于本发明的化合物,一种立体异构体表现出的抑制作用可优于另一种立体异构体。例如,一种阻转异构体可表现出抑制作用,而另一种阻转异构体可表现出极低或不表现出抑制作用。

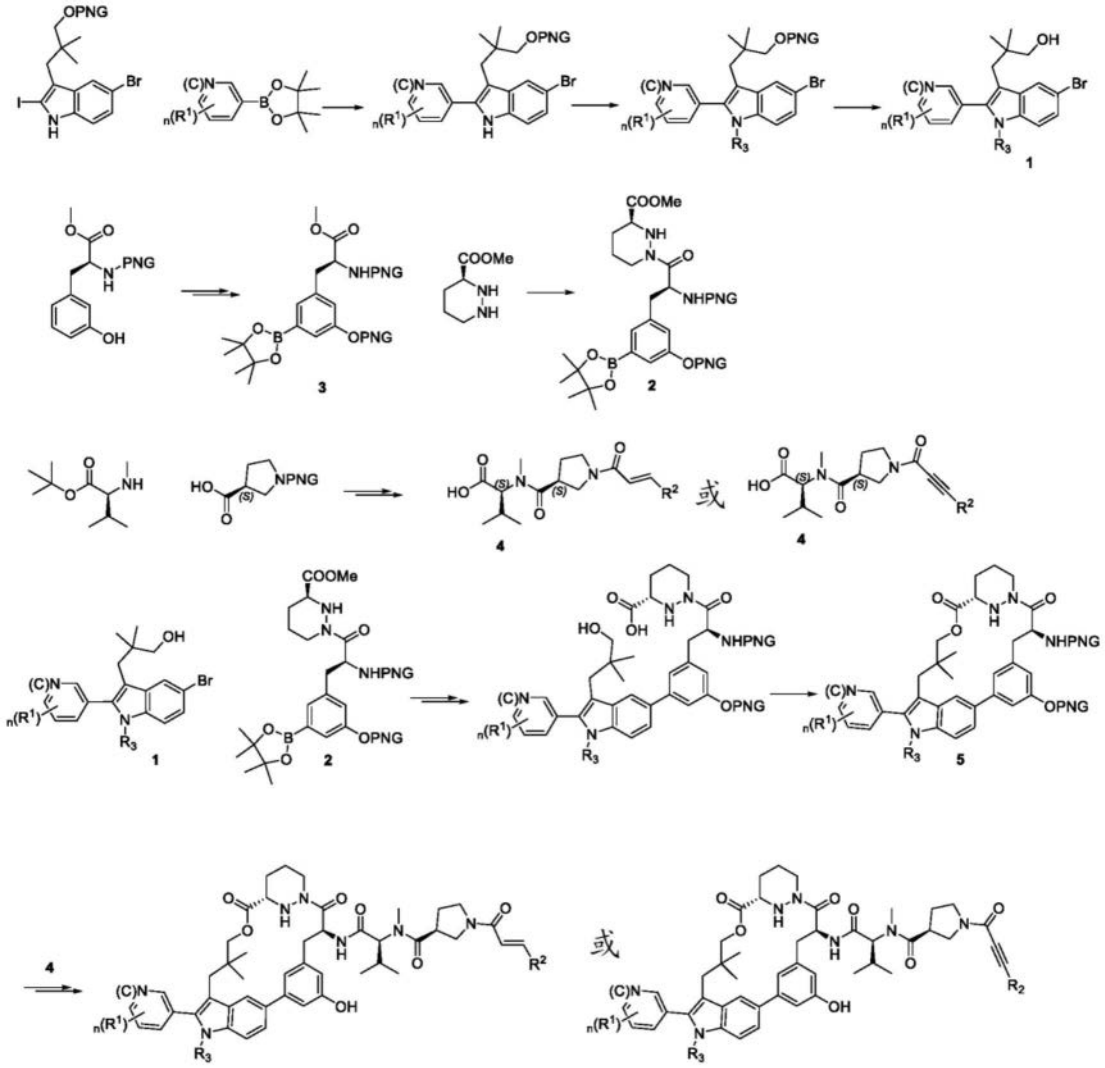
[0561] 在一些实施方案中,本文所描述的方法或用途还包括施用额外抗癌疗法。在一些实施方案中,所述额外抗癌疗法是HER2抑制剂、EGFR抑制剂、第二Ras抑制剂、SHP2抑制剂、SOS1抑制剂、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1抑制剂、BRAF抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂、CDK4/6抑制剂或其组合。在一些实施方案中,所述额外抗癌疗法是SHP2抑制剂。其他额外抗癌疗法描述于本文中。

[0562] 合成方法

[0563] 本文所描述的化合物可由市售起始物质制备或使用已知的有机、无机或酶促工艺合成。

[0564] 本发明的化合物可通过有机合成领域的技术人员众所周知的多种方式制备。举例来说,本发明的化合物可使用以下方案中所描述的方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的关于所述方法的修改来合成。这些方法包括但不限于以下方案中所描述的方法。

[0565] 方案1.大环酯的一般合成

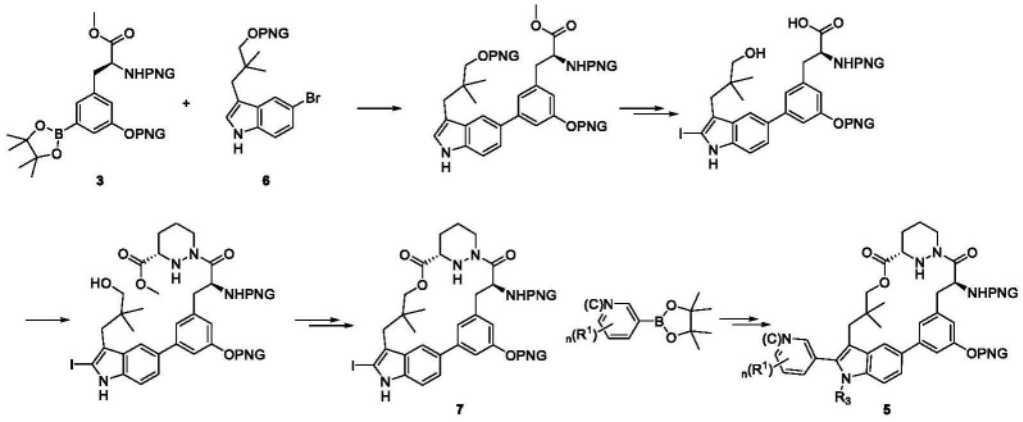
[0566] 

[0567] 方案1中概述了大环酯的一般合成。适当取代的芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)可以经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和适当取代的硼酸为起始物质,分三个步骤制备,包括钯介导的偶联、烷基化和脱保护反应。氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯-硼酸酯(2)可分三个步骤制备,包括保护、铱催化剂介导的硼基化和与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲基甲酯偶联。

[0568] 适当取代的乙酰基吡咯烷-3-羰基-N-甲基-L-缬氨酸(或替代性氨基酸衍生物)(4)可通过以下来制备:使甲基-L-缬氨酸酯与经保护的(S)-吡咯烷-3-甲酸偶联,接着进行脱保护、与含有适当取代的迈克尔受体(Michael acceptor)的羧酸偶联和水解步骤。

[0569] 最终的大环酯可通过以下来制备:使氨基-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯-硼酸酯(2)与芳基-3-(5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,以得到适当保护的大环中间体(5)。脱保护和与适当取代的中间体4偶联产生大环产物。可能需要额外脱保护和/或官能化步骤来制备最终化合物。

[0570] 方案2.大环酯的替代性一般合成

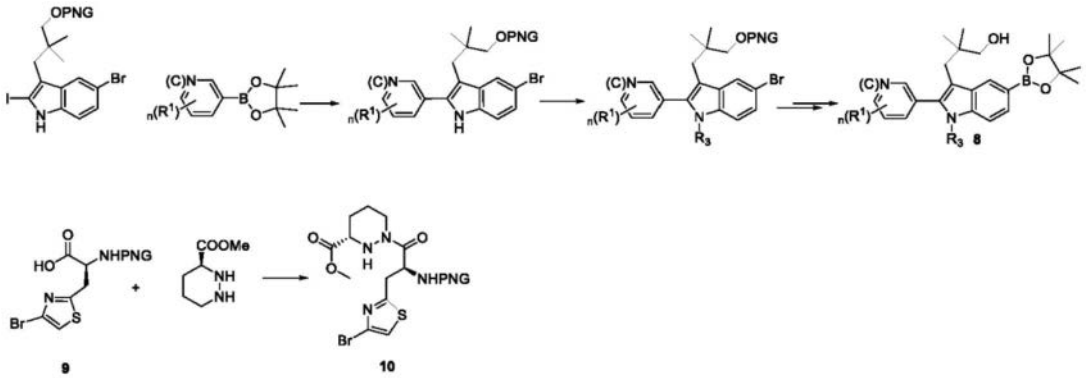
[0571] 

[0572] 或者,可如方案2中所描述来制备大环酯。经适当保护的溴-吲哚基(6)在Pd催化剂存在下与硼酸酯(3)偶联,接着进行碘化、脱保护和酯水解。随后与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯偶联,接着进行水解和大环内酯化可产生碘中间体(7)。在Pd催化剂存在下与适当取代的硼酸酯偶联和烷基化可得到完全保护的大环(5)。需要额外脱保护或官能化步骤来制备最终化合物。

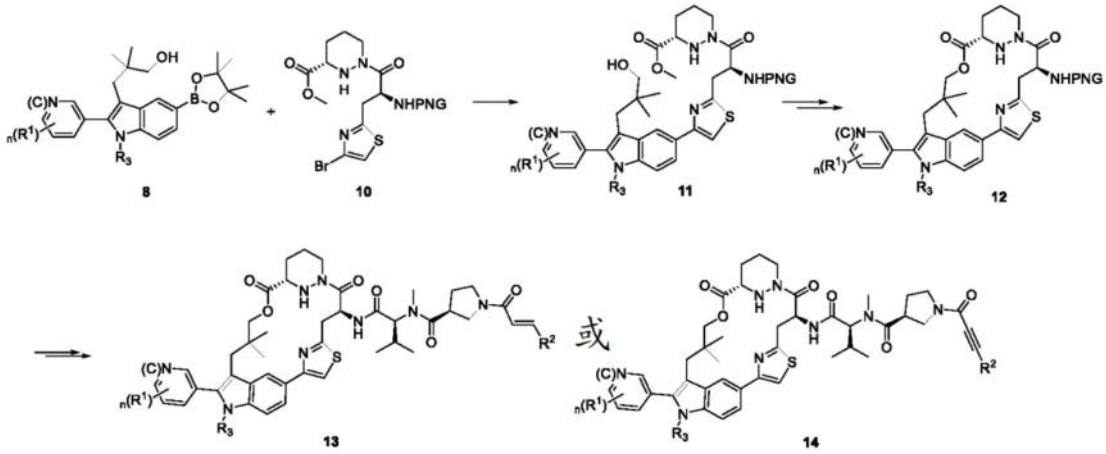
[0573] 此外,本领域技术人员应理解,本公开的化合物可使用以下实施例中所描述的方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法或其变化形式合成。这些方法包括但不限于以下实施例中所描述的方法。例如,本领域技术人员将能够将式(I)化合物所需的-B-L-W基团安装于大环酯中,其中B、L和W如本文所定义,包括通过使用本文实施例部分中示例的方法进行。

[0574] 本文中表1的化合物是使用本文所公开的方法制备,或使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。表2的化合物可使用本文所公开的方法制备,或者可使用本文所公开的方法结合本领域技术人员的知识制备。

[0575] 方案3.大环酯的一般合成



[0576]

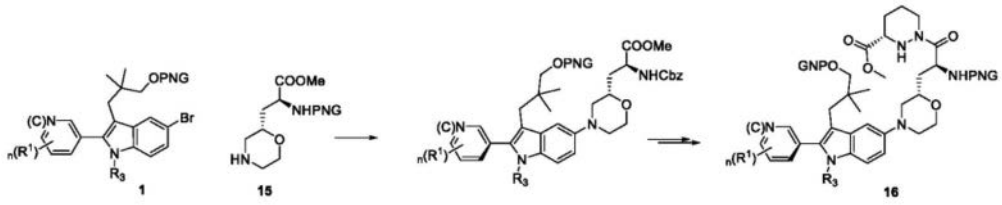


[0577] 方案3中概述了大环酯的替代性一般合成。适当取代的吲哚基硼酸酯(8)可以经保护的3-(5-溴-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇和适当取代的硼酸为起始物质,分四个步骤制备,包括钯介导的偶联、烷基化、脱保护和钯介导的硼基化反应。

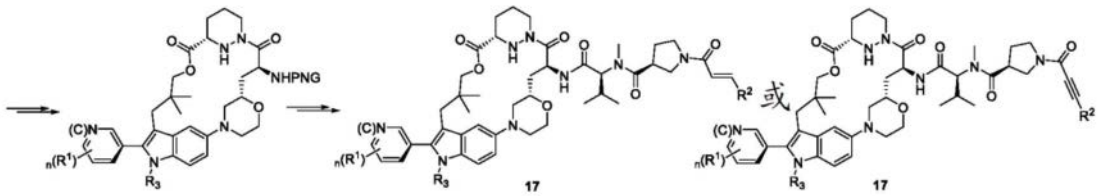
[0578] 氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(10)可经由(S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸(9)与(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯偶联来制备。

[0579] 最终的大环酯可通过以下来制备:使氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(10)与适当取代的吲哚基硼酸酯(8)在Pd催化剂存在下偶联,接着进行水解和大环内酯化步骤,以得到适当保护的大环中间体(11)。脱保护和与适当取代的中间体4偶联可产生大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤来制备最终化合物13或14。

[0580] 方案4.大环酯的一般合成



[0581]

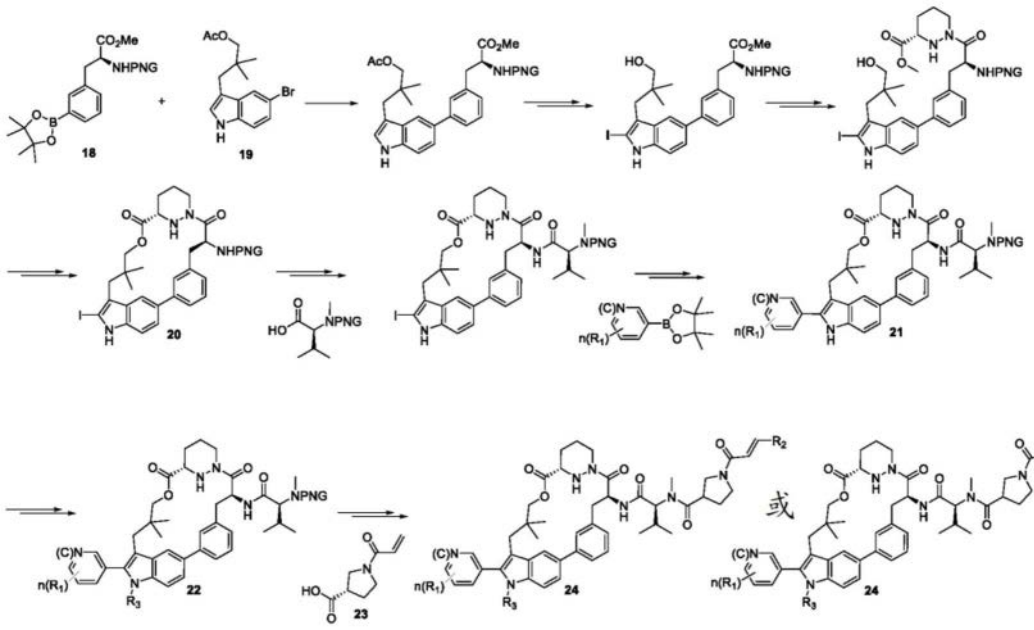


[0582] 方案4中概述了大环酯的替代性一般合成。适当取代的吗啉或替代性杂环中间体

(15)可经由钯介导的偶联与适当保护的中间体1偶联。随后进行酯水解并且与哌唑酯(piperazoic ester)偶联而得到中间体16。

[0583] 大环酯可通过水解、脱保护和大环化工序制备。随后进行脱保护并且与中间体4(或类似物)偶联产生适当取代的最终大环产物。可能需要额外脱保护或官能化步骤来制备最终化合物17。

[0584] 方案5.大环酯的一般合成

[0585] 

[0586] 方案5中概述了大环酯的替代性一般合成。适当取代的大环(20)可以适当保护的硼酸酯18和溴代吲哚基中间体(19)为起始物质制备,包括钯介导的偶联、水解、与哌唑酯偶联、水解、脱保护和大环化步骤。随后与适当取代的经保护的氨基酸偶联,接着进行钯介导的偶联得到中间体21。此时可能需要额外脱保护和衍生化步骤,包括烷基化。

[0587] 最终的大环酯可通过使中间体(22)与适当取代的羧酸中间体(23)偶联来制备。可能需要额外脱保护或官能化步骤来制备最终化合物(24)。

[0588] 此外,本公开的化合物可使用以下实施例中所描述的方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或本领域技术人员所理解的关于所述方法的修改来合成。这些方法包括但不限于以下实施例中所描述的方法。例如,本领域技术人员将能够将式(I)化合物所需的-B-L-W基团安装于大环酯中,其中B、L和W如本文所定义,包括通过使用本文实施例部分中示例的方法进行。

[0589] 药物组合物和使用方法

[0590] 药物组合物和施用方法

[0591] 本发明所涉及的化合物是Ras抑制剂,并且可用于治疗癌症。因此,本发明的一个实施方案提供含本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,以及使用本发明化合物制备此类组合物的方法。

[0592] 如本文所用,术语“药物组合物”是指与药学上可接受的赋形剂一起配制的化合物,例如本发明化合物,或其药学上可接受的盐。

[0593] 在一些实施方案中,化合物是以适于在治疗方案中施用的单位剂量的量存在于药

物组合物中,所述化合物当施用于相关群体时显示出统计学显著的实现预定治疗效果的可能性。在一些实施方案中,药物组合物可特定地配制成以固体或液体形式施用,包括适于以下方式施用者:口服施用,例如药液(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如靶向用于经颊、舌下和全身吸收的片剂)、大丸剂、散剂、颗粒剂、供施用于舌部的糊剂;肠胃外施用,例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射,如例如无菌溶液或悬浮液,或持续释放制剂;表面施用,例如施用于皮肤、肺或口腔的乳膏剂、软膏剂或控制释放贴剂或喷雾剂;阴道内或直肠内施用,例如子宫托、乳膏剂或泡沫剂;舌下施用;经眼施用;透皮施用;或经鼻、肺施用和施用于其他粘膜表面。

[0594] 如本文所用的“药学上可接受的赋形剂”是指在受试者体内无毒和无炎性的任何无活性成分(例如能够将活性化合物悬浮或溶解的媒介物)。典型赋形剂包括例如:抗粘附剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣剂、压缩助剂、崩解剂、染料(色素)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、调味剂、芳香剂、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合用水。赋形剂包括但不限于:任选地被取代的丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸氢钙、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯基吡咯烷酮、柠檬酸、交联聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、任选地被取代的羟丙基纤维素、任选地被取代的羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。本领域技术人员熟知可用作赋形剂的多种试剂和材料。参见例如Ansel等人,Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005。在一些实施方案中,组合物包括至少两种不同的药学上可接受的赋形剂。

[0595] 除非明确地作相反陈述,否则本文所描述的化合物,无论是否明确陈述,均可以盐形式,例如药学上可接受的盐形式提供或利用。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理效益/风险比相称的本文所描述的化合物的盐。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述于:Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977和Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,(P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑),Wiley-VCH,2008中。所述盐可在本文所描述的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使游离碱基团与合适的有机酸反应来分离。

[0596] 本发明的化合物可具有可离子化基团,从而能够制备成药学上可接受的盐形式。这些盐可为涉及无机酸或有机酸的酸加成盐,或在本发明的化合物呈酸形式的情况下,所述盐可由无机碱或有机碱制备。在一些实施方案中,所述化合物被制备为药学上可接受的盐形式或以药学上可接受的盐形式使用,所述药学上可接受的盐形式是作为药学上可接受的酸或碱的加成产物制备。合适的药学上可接受的酸和碱是本领域中众所周知的,例如盐

酸、硫酸、氢溴酸、乙酸、乳酸、柠檬酸或酒石酸，用于形成酸加成盐；和氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、咖啡因、各种胺等，用于形成碱盐。用于制备适当盐的方法是本领域中公认的。

[0597] 代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-任选地被取代的羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等，以及无毒铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0598] 如本文所用，术语“受试者”是指动物王国的任何成员。在一些实施方案中，“受试者”是指处于任何发育阶段的人类。在一些实施方案中，“受试者”是指人类患者。在一些实施方案中，“受试者”是指非人类动物。在一些实施方案中，非人类动物是哺乳动物(例如啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、犬、猫、绵羊、牛、灵长类动物或猪)。在一些实施方案中，受试者包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类或虫类。在一些实施方案中，受试者可为转基因动物、基因工程动物或克隆。

[0599] 如本文所用，术语“剂型”是指供施用于受试者的化合物(例如本发明的化合物)的物理离散单元。每个单元含有预定量的化合物。在一些实施方案中，此量是适于根据给药方案施用的单位剂量的量(或其整体部分)，所述量当施用于相关群体(即，根据治疗给药方案)时确定与所希望或有益的结果相关。本领域技术人员应理解，施用于特定受试者的治疗组合物或化合物的总量是由一位或多位主治医师决定并且可涉及施用多种剂型。

[0600] 如本文所用，术语“给药方案”是指个别地施用于受试者的一组单位剂量(通常超过一个单位剂量)，所述单位剂量典型地间隔一定时间段。在一些实施方案中，给定治疗化合物(例如本发明的化合物)具有推荐的给药方案，其可涉及一次或多次剂量。在一些实施方案中，给药方案包含多次剂量，所述剂量各自彼此间隔相同长度的时间段；在一些实施方案中，给药方案包含多次剂量和分开个别剂量的至少两个不同时间段。在一些实施方案中，给药方案内的所有剂量均为相同单位剂量的量。在一些实施方案中，给药方案内的不同剂量是不同量。在一些实施方案中，给药方案包含呈第一剂量的量的第一次剂量，接着是呈不同于所述第一剂量的量的第二剂量的量的一次或多次额外剂量。在一些实施方案中，给药方案包含呈第一剂量的量的第一次剂量，接着是呈与所述第一剂量的量相同的第二剂量的量的一次或多次额外剂量。在一些实施方案中，给药方案当施用于相关群体(即，为治疗性给药方案)时，与所希望或有益结果相关。

[0601] “治疗方案”是指在相关群体中的施用与期望或有益治疗结果相关的给药方案。

[0602] 术语“治疗”(“treatment/treat/treating”)在其最广泛意义上是指部分或完全缓解、改善、减轻、抑制特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状、特征或病因；延迟其发作；降低其严重程度；或减少其发生的物质(例如本发明的化合物)的任何施用。在一些实施方案中，此治疗可施用于未表现出相关疾病、病症或疾患的体征的受试者或仅表现出所述疾

病、病症或疾患的早期体征的受试者。替代地或另外地,在一些实施方案中,治疗可施用于表现出相关疾病、病症或疾患的一种或多种确定的体征的受试者。在一些实施方案中,治疗可用于被诊断为患有相关疾病、病症或疾患的受试者。在一些实施方案中,治疗可用于已知具有一个或多个在统计学上与发展相关疾病、病症或疾患的风险增加相关的易感因素的受试者。

[0603] 术语“治疗有效量”意指当根据治疗性给药方案施用于患有或易患疾病、病症或疾患的群体时足以治疗所述疾病、病症或疾患的量。在一些实施方案中,治疗有效量是降低所述疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发生率或严重程度或延迟其发作的量。本领域技术人员应理解,术语“治疗有效量”实际上不需要在特定个体中实现所需的成功治疗。事实上,治疗有效量可为当施用于需要此治疗的患者时在相当大量受试者中提供特定所希望的药理学反应的量。特别需要了解的是,特定受试者实际上可为“治疗有效量”“难治”的。在一些实施方案中,提及的治疗有效量可指如在一个或多个特定组织(例如受疾病、病症或疾患影响的组织)或流体(例如血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液)中所测量的量。本领域技术人员应理解,在一些实施方案中,治疗有效量可配制为单一剂量或以单一剂量施用。在一些实施方案中,治疗有效量可配制为多次剂量,例如配制为给药方案的一部分,或以多次剂量施用。

[0604] 为用作受试者的治疗,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可配制为药物组合物或兽医学组合物形式。取决于待治疗的受试者、施用模式和所希望的治疗类型,例如预防、防治或治疗,所述化合物或其药学上可接受的盐是以与这些参数相符的方式配制。关于此类技术的概述可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins,(2005);和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988-1999,Marcel Dekker,New York,其各自通过引用并入本文。

[0605] 组合物可分别根据常规混合、制粒或包覆方法制备,并且本发明的药物组合物以重量或体积计可含有约0.1%至约99%、约5%至约90%、或约1%至约20%的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的存在量以重量计可占组合物如药物组合物总量总计1-95%。

[0606] 所述组合物可以适于以下施用的剂型提供:经关节内、口服、肠胃外(例如静脉内、肌肉内)、直肠、皮肤、皮下、表面、透皮、舌下、经鼻、阴道、囊内、尿道内、鞘内、硬膜外、耳或眼施用,或通过注射、吸入或与鼻、泌尿生殖器、生殖器或口腔粘膜直接接触。因此,所述药物组合物可呈例如片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂、悬浮液、乳液、溶液、凝胶(包括水凝胶)、糊剂、软膏剂、乳膏剂、硬膏剂、药液、渗透递送装置、栓剂、灌肠剂、注射剂、植入物、喷雾剂、适于离子电渗递送的制剂或气雾剂。所述组合物可根据常规医药实践配制。

[0607] 如本文所用,术语“施用”是指将一种组合物(例如化合物或包括如本文所描述的化合物的制剂)施用于受试者或系统。向动物受试者(例如向人类)施用可通过任何适当的途径进行。例如,在一些实施方案中,施用可为支气管(包括通过支气管滴注)、经颊、经肠、真皮间、动脉内、真皮内、胃内、髓内、肌肉内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、囊内、经粘膜、经鼻、口服、直肠、皮下、舌下、表面、气管(包括通过气管内滴注)、透皮、阴道或玻璃体施用。

[0608] 制剂可以适于全身施用或者表面或局部施用的方式制备。全身制剂包括设计用于

注射(例如肌肉内、静脉内或皮下注射)的制剂或者可制备用于透皮、透粘膜或口服施用。制剂通常将包括稀释剂,以及在一些情况下,包括佐剂、缓冲剂、防腐剂等。化合物或其药学上可接受的盐也可以脂质体组合物或以微乳液形式施用。

[0609] 为进行注射,可将制剂制备为常规形式,如液体溶液或悬浮液,或适于在注射之前于液体中制备为溶液或悬浮液的固体形式,或乳液形式。合适的赋形剂包括例如水、生理盐水、右旋糖、甘油等。此类组合物也可含有一定量的无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯等等。

[0610] 也已设计出各种持续释放药物体系。参见例如美国专利第5,624,677号。

[0611] 全身施用也可包括相对无创的方法,例如使用栓剂、透皮贴剂、透粘膜递送和鼻内施用。口服施用也适于本发明的化合物或其药学上可接受的盐。本领域中应了解,合适形式包括糖浆、胶囊和片剂。

[0612] 如本文所描述的每种化合物或其药学上可接受的盐可以本领域中已知的多种方式配制。例如,组合疗法中的第一药剂和第二药剂可一起或分开配制。本文也描述组合疗法的其他模态。

[0613] 个别或分开配制的药剂可一起包装为药盒形式。非限制性实例包括但不限于含有例如两粒丸剂、一粒丸剂和粉末、栓剂或在小瓶中的液体、两种表面乳膏等的药盒。所述药盒可包括有助于将单位剂量施用于受试者的任选的组件,例如用于使粉末形式复原的小瓶、注射用针筒、定制IV递送系统、吸入器等。另外,单位剂量药盒可含有关于所述组合物的制备和施用的说明书。所述药盒可制造为用于一名受试者的一次性单位剂量、用于特定受试者的多次使用(在恒定剂量下,或其中个别化合物或其药学上可接受的盐的效力可随治疗进展而变化);或者所述药盒可含有适于施用于多名受试者的多次剂量("整体包装")。所述药盒组件可组装于纸盒、泡罩包装、瓶、管等中。

[0614] 供口服使用的制剂包括含活性成分与无毒药学上可接受的赋形剂的混合物的片剂。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂或填充剂(例如蔗糖、山梨糖醇、糖、甘露糖醇、微晶纤维素、包括马铃薯淀粉的淀粉、碳酸钙、氯化钠、乳糖、磷酸钙、硫酸钙或磷酸钠);制粒剂和崩解剂(例如纤维素衍生物,包括微晶纤维素、包括马铃薯淀粉的淀粉、交联羧甲基纤维素钠、褐藻酸盐或褐藻酸);粘合剂(例如蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、阿拉伯胶、褐藻酸、褐藻酸钠、明胶、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、任选地被取代的羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇);以及润滑剂、助流剂和抗粘着剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。其他药学上可接受的赋形剂可为着色剂、调味剂、增塑剂、保湿剂、缓冲剂等。

[0615] 两种或更多种化合物可一起混合于片剂、胶囊或其他媒介物中,或可隔开。在一个实例中,第一化合物是包含在片剂的内侧上,并且第二化合物是在外侧上,从而使所述第二化合物的绝大部分在所述第一化合物释放之前释放。

[0616] 供口服使用的制剂也可以咀嚼片形式提供,或以硬明胶胶囊形式提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如马铃薯淀粉、乳糖、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或以软明胶胶囊形式提供,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。粉末、颗粒和细圆粒可使用以上关于片剂和胶囊所提及的成分,以常规方式,使用例如混合器、流体床装置或喷雾干燥设备制备。

[0617] 溶出或扩散控制性释放可通过适当地包覆化合物的片剂、胶囊、细圆粒或颗粒状制剂,或通过将所述化合物或其药学上可接受的盐并入适当基质中来实现。控制释放包衣可包括一种或多种上述包覆物质,例如虫胶、蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、乙基纤维素、丙烯酸系树脂、dl-聚乳酸、乙酸丁酸纤维素、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、2-任选地被取代的羟基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯水凝胶、1,3丁二醇、乙二醇甲基丙烯酸酯或聚乙二醇。在控制释放基质制剂中,基质材料也可包括例如水合甲基纤维素、巴西棕榈蜡和硬脂醇、卡波普(carbopol)934、硅酮、三硬脂酸甘油酯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯、聚乙烯或卤化氟碳化合物。

[0618] 供口服施用的可并入本发明的化合物或其药学上可接受的盐和组合物的液体形式包括水性溶液、经适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的食用油调味的乳液,以及酏剂和类似的药物媒介物。

[0619] 一般来说,当施用于人类时,任何本发明化合物或其药学上可接受的盐的口服剂量将取决于所述化合物的性质,并且可容易地由本领域技术人员确定。剂量可为例如每天约0.001mg至约2000mg、每天约1mg至约1000mg、每天约5mg至约500mg、每天约100mg至约1500mg、每天约500mg至约1500mg、每天约500mg至约2000mg或其中衍生的任何范围。

[0620] 在一些实施方案中,药物组合物还可包含具有抗增殖活性的额外化合物。取决于施用模式,化合物或其药学上可接受的盐将配制成合适组合物以便于递送。组合疗法中的每种化合物或其药学上可接受的盐均可以本领域中已知的多种方式配制。例如,组合疗法中的第一药剂和第二药剂可一起或分开配制。理想地,所述第一药剂和第二药剂一起配制以便同时或接近同时地施用所述药剂。

[0621] 应理解,本发明的化合物和药物组合物可经配制并用于组合疗法中,也就是说,所述化合物和药物组合物可与一种或多种其他所需治疗剂或医疗程序一起制剂或在施用所述一种或多种其他所需治疗剂或医疗程序的同时、之前或之后施用。用于组合方案中的各疗法(治疗剂或程序)的特定组合应考虑所需治疗剂或程序与待实现的所需治疗效果的相容性。还应理解,所采用的疗法可针对相同病症实现所需作用,或者其可实现不同作用(例如控制任何不良作用)。

[0622] 如本文所描述,组合疗法中每种药物的施用可独立地为每日一次至四次,持续一天至一年,并且甚至可持续受试者的一生。可能需要慢性长期施用。

[0623] 使用方法

[0624] 在一些实施方案中,本发明公开一种治疗以Ras突变体引起的异常Ras活性为特征的疾病或病症的方法。在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症。

[0625] 因此,也提供一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或盐的药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症是结直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、阑尾癌、黑素瘤、急性髓系白血病、小肠癌、壶腹癌、生殖细胞癌、宫颈癌、未知原发部位的癌症、子宫内膜癌、食管胃癌、GI神经内分泌癌、卵巢癌、性索基质瘤癌、肝胆癌症或膀胱癌。在一些实施方案中,所述癌症是阑尾癌、子宫内膜癌或黑素瘤。也提供一种治疗有需要的受试者的Ras蛋白相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化

合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或盐的药物组合物。

[0626] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐、包含此类化合物或盐的药物组合物以及本文所提供的方法可用于治疗多种癌症,包括肿瘤,例如肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌等。更具体来说,可通过本发明的化合物或其盐、包含此类化合物或盐的药物组合物以及方法治疗的癌症包括但不限于例如以下肿瘤类型:星形细胞、乳房、宫颈、结肠直肠、子宫内膜、食道、胃、头颈部、肝细胞、喉、肺、口腔、卵巢、前列腺和甲状腺癌瘤和肉瘤。其他癌症包括例如:

[0627] 心脏,例如:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;

[0628] 肺,例如:支气管肺癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;

[0629] 胃肠,例如:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);

[0630] 泌尿生殖道,例如:肾(腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor)(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);

[0631] 肝脏,例如:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;

[0632] 胆道,例如:胆囊癌、壶腹癌、胆管癌;

[0633] 骨骼,例如:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨性软骨瘤(骨软骨外生性骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞肿瘤;

[0634] 神经系统,例如:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、寡树突神经胶细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、1型神经纤维瘤病、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);

[0635] 妇科,例如:子宫(子宫内膜癌、子宫癌、子宫体内膜癌)、宫颈(宫颈癌、宫颈癌前非典型性增生)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒-卵泡膜细胞肿瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌瘤);

[0636] 造血系统,例如:血液(髓系白血病(急性和慢性)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病(例如,骨髓纤维化和骨髓增生性肿瘤)、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合征)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤);

[0637] 皮肤,例如:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、牛皮癣;以及

[0638] 肾上腺,例如:神经母细胞瘤。

[0639] 在一些实施方案中,Ras蛋白是野生型的(Ras^{WT})。因此,在一些实施方案中,本发明的化合物被用于治疗患有包含Ras^{WT}(例如K-Ras^{WT}、H-Ras^{WT}或N-Ras^{WT})的癌症的患者的方法中。在一些实施方案中,Ras蛋白是Ras扩增(例如K-Ras^{amp})。因此,在一些实施方案中,本发明的化合物被用于治疗患有包含Ras^{amp}(K-Ras^{amp}、H-Ras^{amp}或N-Ras^{amp})的癌症的患者的方法中。在一些实施方案中,所述癌症包含Ras突变,例如本文所描述的Ras突变。在一些实施方案中,突变是选自:

[0640] (a)以下K-Ras突变体:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V,和其组合;

[0641] (b)以下H-Ras突变体:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R,和其组合;以及

[0642] (c)以下N-Ras突变体:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T,和其组合;

[0643] 或前述任一者的组合。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由以下组成的组的K-Ras突变:G12C、G12D、G13C、G12V、G13D、G12R、G12S、Q61H、Q61K和Q61L。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由以下组成的组的N-Ras突变:G12C、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P和Q61R。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由Q61H和Q61L组成的组的H-Ras突变。在一些实施方案中,所述癌症包含选自由以下组成的组的Ras突变:G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V。在一些实施方案中,所述癌症包含至少两个选自由以下组成的组的Ras突变:G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V和G13V。在一些实施方案中,本发明的化合物抑制多于一种Ras突变体。例如,化合物可抑制K-Ras G12C和K-Ras G13C两者。化合物可抑制N-Ras G12C和K-Ras G12C两者。在一些实施方案中,化合物可抑制K-Ras G12C和K-Ras G12D两者。在一些实施方案中,化合物可抑制K-Ras G12V和K-Ras G12C两者。在一些实施方案中,化合物可抑制K-Ras G12V和K-Ras G12S两者。在一些实施方案中,本发明的化合物抑制Ras^{WT}以及一个或多个额外Ras突变(例如K-、H-或N-Ras^{WT}和K-Ras G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V;K、H或N-Ras^{WT}和H-Ras Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R;或K、H或N-Ras^{WT}和N-Ras Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T)。在一些实施方案中,本发明的化合物抑制Ras^{amp}以及一个或多个额外Ras突变(例如K-、H-或N-Ras^{amp}和K-Ras G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V;K、H或N-Ras^{amp}和H-Ras Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、

G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R;或K、H或N-Ras^{amp}和N-Ras Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T)。

[0644] 检测Ras突变的方法是本领域中已知的。此类方式包括但不限于直接测序和利用高灵敏度诊断测定(利用CE-IVD标记),例如通过引用整体并入本文的Domagala等人,Pol J Pathol 3:145-164(2012)中所述的方法,包括TheraScreen PCR;AmoyDx;PNAClamp;RealQuality;EntroGen;LightMix;StripAssay;Hybcell plexA;Devyser;Surveyor;Cobas;和TheraScreenPyro。也参见例如WO 2020/106640。

[0645] 在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且所述Ras突变包含K-Ras突变,例如K-Ras G12C、K-Ras G12V或K-Ras G12D。在一些实施方案中,所述癌症是结直肠癌并且所述Ras突变包含K-Ras突变,例如K-Ras G12C、K-Ras G12V或K-Ras G12D。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌并且所述Ras突变包含K-Ras突变,例如K-Ras G12D或K-Ras G12V。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌并且所述Ras突变包含N-Ras突变,例如N-Ras G12D。在一些实施方案中,所述癌症是黑素瘤并且所述Ras突变包含N-Ras突变,例如N-Ras Q61R或N-Ras Q61K。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且Ras蛋白是K-Ras^{amp}。在前述任一者中,如果未具体说明,则化合物也可抑制Ras^{WT}(例如K-、H-或N-Ras^{WT})或Ras^{amp}(例如K-、H-或N-Ras^{amp})。

[0646] 在一些实施方案中,癌症包含Ras突变和STK11^{LOF}、KEAP1、EPHA5或NF1突变。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且包含K-Ras G12C突变。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且包含K-Ras G12C突变和STK11^{LOF}突变。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且包含K-Ras G12C突变和STK11^{LOF}突变。在一些实施方案中,癌症包含K-Ras G13C Ras突变和STK11^{LOF}、KEAP1、EPHA5或NF1突变。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且包含K-Ras G12D突变。在一些实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌并且包含K-Ras G12V突变。在一些实施方案中,所述癌症是结直肠癌并且包含K-Ras G12C突变。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌并且包含K-Ras G12C或K-Ras G12D突变。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌并且包含K-Ras G12V突变。在一些实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或粘液性阑尾癌并且包含K-Ras G12C突变。在一些实施方案中,所述癌症是胃癌并且包含K-Ras G12C突变。在前述任一者中,化合物也可抑制Ras^{WT}(例如K-、H-或N-Ras^{WT})或Ras^{amp}(例如K-、H-或N-Ras^{amp})。

[0647] 也提供了一种抑制细胞中的Ras蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐接触。也提供了一种抑制RAF-Ras结合的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐接触。所述细胞可为癌细胞。所述癌细胞可属于本文所描述的任一类型的癌症。所述细胞可在体内或体外。

[0648] 组合疗法

[0649] 本发明的方法可包括单独使用或与一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)组合使用的本发明的化合物。当单独施用时,所述额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)中一种或多种的剂量可相对于标准剂量有所降低。例如,剂量可根据药物组合和排列凭经验确定或者可通过等辐射分析推断(例如Black等人,Neurology 65:S3-S6(2005))。

[0650] 本发明的化合物可在施用此类额外疗法中的一种或多种之前、之后或同时施用。当组合时,本发明化合物的剂量和所述一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)的剂量提供治疗作用(例如协同或加合治疗作用)。本发明的化合物和额外疗法,例如抗癌剂,可一起施用,例如以单一药物组合物形式施用,或分开施用,并且当分开施用时,这可同时或依序发生。这种依序施用可在时间上接近或远离。

[0651] 在一些实施方案中,所述额外疗法是施用副作用限制剂(例如旨在减少治疗副作用的发生或严重程度的药剂)。例如,在一些实施方案中,本发明的化合物也可与治疗恶心的治疗剂组合使用。可用于治疗恶心的药剂的实例包括:屈大麻酚(dronabinol)、格拉司琼(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、昂丹司琼(ondansetron)和丙氯拉嗪(prochlorperazine),或其药学上可接受的盐。

[0652] 在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖分解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物制剂)。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括非药物治疗(例如手术或放射疗法)和治疗剂(例如作为抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖分解抑制剂或自噬抑制剂的化合物或生物制剂)。在其他实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括两种治疗剂。在又其他实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括三种治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括四种或更多种治疗剂。

[0653] 在本组合疗法部分中,所有参考文献就所描述的药剂而言均通过引用并入,无论是否如此明确地陈述。

[0654] 非药物疗法

[0655] 非药物治疗的实例包括但不限于放射疗法、冷冻疗法、高温处理、手术(例如手术切除肿瘤组织)和T细胞授受性转移(ACT)疗法。

[0656] 在一些实施方案中,本发明的化合物可作为术后辅助疗法使用。在一些实施方案中,本发明的化合物可作为术前新辅助疗法使用。

[0657] 放射疗法可用于在受试者(例如哺乳动物(例如人类))中抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症,例如癌症。施用放射疗法的技术是本领域中已知的。放射疗法可经由若干方法之一或方法组合施用,包括但不限于外射束疗法、内放射疗法、植入放射、立体定向放射手术、全身放射疗法、放射疗法和持久或短暂间质近距离放射疗法。如本文所用的术语“近距离放射疗法”是指通过插入体内肿瘤或其他增生性组织疾病部位处或附近的空间上限定的放射性物质递送的放射疗法。所述术语旨在但不限于包括暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本发明的细胞调理剂的合适放射源包括固体和液体。作为非限制性实例,放射源可为放射性核素,例如I-125、I-131、Yb-169、作为固体来源的Ir-192、作为固体来源的I-125,或发射光子的其他放射性核素、β粒子、γ放射或其他治疗射线。放射性物质也可为由任何放射性核素溶液制造的流体,例如I-125或I-131的溶液,或放射性流体可使用含有例如Au-198或Y-90的固体放射性核素小粒子的合适流体的浆液制备。此外,放射性核素可包埋于凝胶或放射性微球中。

[0658] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使异常细胞对放射治疗更敏感,以达到杀

灭或抑制此类细胞生长的目的。因此,本发明还涉及一种用于使哺乳动物体内的异常细胞对放射治疗敏感的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用一定量本发明的化合物,所述量有效使异常细胞对放射治疗敏感。此方法中化合物的量可根据用于确定本文所描述的此类化合物的有效量的方式确定。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作放射疗法之后的辅助疗法或用作放射疗法之前的新辅助疗法。

[0659] 在一些实施方案中,所述非药物治疗是T细胞授受性转移(ACT)疗法。在一些实施方案中,所述T细胞是活化T细胞。所述T细胞可修饰成表达嵌合抗原受体(CAR)。CAR修饰的T(CAR-T)细胞可通过本领域中已知的任何方法产生。例如,CAR-T细胞可通过将编码CAR的合适表达载体引入T细胞中来产生。在对T细胞进行扩增和基因修饰之前,从受试者获得T细胞的来源。T细胞可从多种来源获得,包括外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤。在本发明的某些实施方案中,可使用本领域中可获得的多种T细胞系。在一些实施方案中,所述T细胞是自体T细胞。在将T细胞基因修饰成表达所需蛋白质(例如CAR)之前或之后,所述T细胞可通常使用如例如以下美国专利中所描述的方法进行活化和扩增:6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;7,572,631;5,883,223;6,905,874;6,797,514;和6,867,041。

[0660] 治疗剂

[0661] 治疗剂可为用于治疗癌症或其相关症状的化合物。本发明的化合物可与第二、第三或第四治疗剂或更多治疗剂组合。本发明的化合物可与一种或多种治疗剂以及一种或多种非药物疗法组合。

[0662] 例如,治疗剂可为类固醇。类固醇是本领域中已知的。因此,在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括类固醇。合适的类固醇可包括但不限于21-乙酰氧基孕烯醇酮(acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿尔孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龙(clocortolone)、氯泼尼醇(cloprednol)、皮质酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龙(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟扎可特(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、氟西奈德(fluocinolone acetonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟考丁酯(fluocortin butyl)、氟可龙(fluocortolone)、氟米龙(fluorometholone)、醋酸氟培龙(fluperolone acetate)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马泼尼酮(mazipredone)、甲羟松(medrysone)、甲泼尼龙(meprednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙

(prednisolone)、25-二乙基氨基乙酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、已曲安奈德(triamcinolone hexacetonide),和其盐或衍生物。

[0663] 可与本发明的化合物一起用于组合疗法中的治疗剂的其他实例包括以下专利中所描述的化合物:美国专利第6,258,812号、第6,630,500号、第6,515,004号、第6,713,485号、第5,521,184号、第5,770,599号、第5,747,498号、第5,990,141号、第6,235,764号和第8,623,885号,以及国际专利申请WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089和WO00/02871。

[0664] 治疗剂可为用于治疗癌症或其相关症状的生物制剂(例如细胞因子(例如干扰素或白细胞介素,例如IL-2))。生物制剂是本领域中已知的。在一些实施方案中,所述生物制剂是基于免疫球蛋白的生物制剂,例如使靶标激动以刺激抗癌反应或拮抗对于癌症很重要的抗原的单克隆抗体(例如人源化抗体、完全人类抗体、Fc融合蛋白或其功能片段)。还包括抗体-药物缀合物。

[0665] 治疗剂可为T细胞检查点抑制剂。此类检查点抑制剂是本领域中已知的。在一个实施方案中,所述检查点抑制剂是抑制性抗体(例如单特异性抗体,例如单克隆抗体)。所述抗体可为例如人源化或完全人类抗体。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是融合蛋白,例如Fc-受体融合蛋白。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是与检查点蛋白质相互作用的药剂,例如抗体。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是与检查点蛋白质的配体相互作用的药剂,例如抗体。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是CTLA-4的抑制剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)(例如抗CTLA-4抗体或融合蛋白)。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是PD-1的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是PD-L1的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是PD-L2的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或Fc融合物或小分子抑制剂)(例如PD-L2/Ig融合蛋白)。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的抑制剂或拮抗剂(例如抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,所述检查点抑制剂是派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、PDR001(NVS)、REGN2810(Sanofi/Regeneron)、PD-L1抗体例如阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene)或Preusser,M.等人(2015)Nat.Rev.Neurol.中所公开的检查点抑制剂,包括但不限于伊匹单抗(ipilimumab)、曲美目单抗(tremelimumab)、纳武单抗、派姆单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MED14736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞鲁单抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9和KW-6002。

[0666] 治疗剂可为抗TIGIT抗体,例如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32(艾替利单抗(etigilimab))。其他抗TIGIT抗体是本领域中已知

的。

[0667] 治疗剂可为治疗癌症或其相关症状的药剂(例如细胞毒性剂、非肽小分子或可用于治疗癌症或其相关症状的其他化合物,统称为“抗癌剂”)。抗癌剂可为例如化学治疗剂或靶向治疗剂。此类药剂是本领域中已知的。

[0668] 抗癌剂包括有丝分裂抑制剂、插入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、烷化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物和相关抑制剂、长春花生物碱(vinca alkaloid)、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位络合物、蒽二酮取代的尿素、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺皮质类固醇、黄体素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。其他抗癌剂包括甲酰四氢叶酸(leucovorin,LV)、伊立替康(irenotecan)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡培他滨(capecitabine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(doxetaxel)。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括两种或更多种抗癌剂。所述两种或更多种抗癌剂可用于混合液中以组合施用或分开施用。组合抗癌剂的合适给药方案是本领域中已知的并且描述于例如Saltz等人,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999),和Douillard等人,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)中。

[0669] 抗癌剂的其他非限制性实例包括Gleevec®(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate));Kyprolis®(卡非佐米(carfilzomib));Velcade®(硼替佐米(bortezomib));Casodex(比卡鲁胺(bicalutamide));Iressa®(吉非替尼(gefitinib));烷化剂,例如噻替哌(thiotepa)和环磷酰胺;烷基磺酸酯,例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮杂环丙烷,例如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物拓扑替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);卡利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);海兔毒素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);伊斯罗宾(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇A(sarcodictyin A);海绵抑素(spongistatin);氮芥,例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥盐酸盐(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard);亚硝基脲,例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷诺莫司汀(ranimustine);抗生素,例如烯二炔类抗生素(例如刺孢霉素(calicheamicin),例如刺孢霉素γ1I和刺孢霉素ωI1(参见例如Agnew,Chem.Intl.Ed Engl.33:183-186(1994));达内霉素(dynemicin),例如达内霉素A;双膦酸盐,例如氯屈膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素

(esperamicin);新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、氮杂丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、刺孢霉素(calicheamicin)、卡拉比星(carabicin)、卡米诺霉素(caminomycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿德力霉素(adriamycin)(多柔比星)、吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星、脱氧多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,例如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);阿莫司汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);伊达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟米星(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);艾普塞隆(epothilone),例如艾普塞隆B;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);美登素类(maytansinoid),例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);尼曲吖啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋胺氮芥(phenamet);比柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根瘤菌素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecene),例如T-2毒素、疣孢霉素A(verracurin A)、漆斑菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine);乌拉坦(urethane);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷

(pipobroman)；加西托肽(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(“Ara-C”)；环磷酰胺；噻替哌；类紫杉醇(taxoid)，例如Taxol®(太平洋紫杉醇)、Abraxane®(不含聚氧乙烯氢化蓖麻油、经白蛋白工程改造的太平洋紫杉醇的纳米粒子制剂)和Taxotere®(多西他赛)；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™)；雷洛昔芬(raloxifene)；芳香酶抑制性4(5)-咪唑；4-羟基他莫昔芬；曲沃昔芬(trioxifene)；科沃昔芬(keoxifene)；LY 117018；奥那斯酮(onapristone)；托瑞米芬(toremifene)(Fareston®)；氟他胺(flutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；Gemzar®吉西他滨(gemcitabine)；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；铂配位络合物，例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin)；长春花碱(vinblastine)；铂；依托泊苷(etoposide)(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱(vincristine)；Navelbine®(长春瑞宾(vinorelbine))；能灭瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依达曲沙(edatrexate)；道诺霉素(daunomycin)；氨基蝶呤(aminopterin)；伊班膦酸盐(ibandronate)；伊立替康(irinotecan)(例如CPT-11)；拓扑异构酶抑制剂RFS2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄醇，例如视黄酸；埃斯波霉素(esperamicins)；卡培他滨(例如Xeloda®)；和上述任一者的药学上可接受的盐。

[0670] 抗癌剂的额外非限制实例包括曲妥珠单抗(trastuzumab)(Herceptin®)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(Avastin®)、西妥昔单抗(cetuximabv)(Erbitux®)、利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒橙碱(avicine)、阿巴伏单抗(abagovomab)、吖啶甲酰胺(acridine carboxamide)、阿德木单抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(demethoxygeldanamycin)、阿法拉丁(alpharadin)、艾沃昔布(alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙(thiosemicarbazone)、氨萘非特(amonafide)、蒽二酮(anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药(例如细胞周期非特异性抗肿瘤剂和其他本文所描述的抗肿瘤剂)、抗肿瘤发生草药、阿帕齐醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤(azathioprine)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(biricodar)、溴他立辛(brostallicin)、苔藓抑素(bryostatin)、丁硫氨酸亚砜亚胺(buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、海绵诱癌素(calyculin)、二氯乙酸、盘皮海绵内酯(discodermolide)、依沙芦星(elsamitrucin)、依诺他滨(enocitabine)、艾日布林(eribulin)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、弥罗松酚(ferruginol)、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特(imiquimod)、吲哚并咔唑(indolocarbazole)、伊洛福芬(irofulven)、兰尼圭达(laniquidar)、拉洛他赛(larotaxel)、雷利米得(lenalidomide)、甲硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、马磷酰胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘克沙朵(nafoxidine)、奈达铂(nedaplatin)、奥拉帕尼(olaparib)、奥他赛(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹杉琼(pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(rebeccamycin)、瑞喹莫德(resiquimod)、鲁比替康(rubitecan)、SN-38、盐孢菌素A(salinosporamide A)、沙帕他滨(sapacitabine)、Stanford V、苦马豆素(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹达(tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、替莫达(temodar)、替西他赛(tesetaxel)、四硝酸三铂

(triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(troxacitabine)、乌拉莫司汀(uramustine)、伐地美生(vadimezan)、长春氟宁(vinflunine)、ZD6126和唑喹达(zosuquidar)。

[0671] 抗癌剂的其他非限制性实例包括天然产品,例如长春花生物碱类(例如长春花碱、长春新碱和长春瑞宾)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D))、道诺霉素和伊达比星)、蒽环霉素(anthracycline)、米托蒽醌、博来霉素、光神霉素(plicamycin)(米拉霉素(mithramycin))、丝裂霉素、酶(例如L-天冬酰胺酶,其全身性代谢L-天冬酰胺并除去自身不能合成天冬酰胺的细胞)、抗血小板剂、抗增生/抗有丝分裂烷化剂如氮芥(例如甲氮芥、环磷酰胺和类似物、美法仑和苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基蜜胺(例如(六甲基蜜胺和噻替哌)、CDK抑制剂(例如CDK4/6抑制剂,例如阿贝西利(abemaciclib)、瑞博西利(ribociclib)、帕博西利(palbociclib)、塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪纳西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和类似物,和链佐星(streptozocin))、四氮烯-氮烯唑胺(trazenes-dacarbazinine)(DTIC)、抗增生/抗有丝分裂抗代谢物(例如叶酸类似物)、嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氮尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)和来曲唑(letrozole))和铂配位络合物(例如顺铂和卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂(例如曲古抑菌素(trichostatin)、丁酸钠、艾匹丹(apicidan)、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoyl anilide hydroamic acid)、伏立诺他(vorinostat)、贝利司他(belinostat)、LBH 589、罗米地辛(romidepsin)、ACY-1215和帕比司他(panobinostat))、mTOR抑制剂(例如维托塞布(vistusertib)、西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)和西罗莫司(sirolimus))、KSP(Eg5)抑制剂(例如Array 520)、DNA结合剂(例如Zalypsis®)、PI3K抑制剂如PI3Kδ抑制剂(例如GS-1101和TGR-1202)、(PI3Kδ和γ抑制剂(例如CAL-130)、库潘尼西(copanlisib)、阿博利布(alpelisib)和艾代拉里斯(idelalisib);多激酶抑制剂(例如TG02和索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素)和激素激动剂,例如促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林(leuprolide)和曲普瑞林(triptorelin))、BAFF中和抗体(例如LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6(例如CNTO328)、端粒酶抑制剂(例如GRN163L)、极光激酶抑制剂(例如MLN8237)、细胞表面单克隆抗体(例如抗CD38(HUMAX-CD38))、抗CS1(例如埃罗妥珠单抗(elotuzumab))、HSP90抑制剂(例如17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂(例如哌立福新(perifosine))、Akt抑制剂(例如GSK-2141795)、PKC抑制剂(例如恩扎妥林(enzastaurin))、FTI(例如Zarnestra™)、抗CD138(例如BT062)、Torcl/2特异性激酶抑制剂(例如INK128)、ER/UPR靶向剂(例如MKC-3946)、cFMS抑制剂(例如ARRY-382)、JAK1/2抑制剂(例如CYT387)、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼和维利帕尼(veliparib)(ABT-888))和BCL-2拮抗剂。

[0672] 在一些实施方案中,抗癌剂选自甲氮芥、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他滨、Navelbine®、索拉非尼(sorafenib)或前述的任何类似物或衍生物变体。

[0673] 在一些实施方案中,所述抗癌剂是HER2抑制剂。HER2抑制剂是本领域中已知的。

HER2抑制剂的非限制性实例包括单克隆抗体,例如曲妥珠单抗(Herceptin®)和帕妥珠单抗(pertuzumab)(Perjeta®);小分子酪氨酸激酶抑制剂,例如吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、皮利替尼(pilitinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib)(GW-572016;Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543和JNJ-26483327。

[0674] 在一些实施方案中,抗癌剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂是本领域中已知的。ALK抑制剂的非限制性实例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼(crizotinib)或1066)、阿来替尼(alectinib);布加替尼(brigatinib);恩曲替尼(entrectinib);恩沙替尼(ensartinib)(X-396);劳拉替尼(lorlatinib);ASP3026;CEP-37440;4SC-203;TL-398;PLB1003;TSR-011;CT-707;TPX-0005;和AP26113。ALK激酶抑制剂的额外实例描述于WO05016894的实施例3-39中。

[0675] 在一些实施方案中,抗癌剂是受体酪氨酸激酶(RTK)/生长因子受体下游成员的抑制剂(例如SHP2抑制剂(例如SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、ERAS-601、SH3809、PF-07284892或BBP-398)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体)、SOS1抑制剂(例如BI-1701963、BI-3406、SDR5、BAY-293或RMC-5845或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体)、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂或mTOR抑制剂(例如mTORC1抑制剂或mTORC2抑制剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是JAB-3312。

[0676] 在一些实施方案中,抗癌剂是SOS1抑制剂。SOS1抑制剂是本领域中已知的。在一些实施方案中,SOS1抑制剂选自WO 2022146698、WO 2022081912、WO 2022058344、WO 2022026465、WO 2022017519、WO 2021173524、WO 2021130731、WO 2021127429、WO 2021092115、WO 2021105960、WO 2021074227、WO 2020180768、WO 2020180770、WO 2020173935、WO 2020146470、WO 2019201848、WO 2019122129、WO 2018172250和WO 2018115380中公开的那些SOS1抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,本发明的化合物与SOS1抑制剂组合使用以治疗K-Ras G13C癌症。

[0677] 在一些实施方案中,抗癌剂是额外的Ras抑制剂或Ras疫苗或被设计成直接或间接地降低Ras的致癌活性的另一种治疗模态。此类药剂是本领域中已知的。在一些实施方案中,抗癌剂是额外的Ras抑制剂。在一些实施方案中,Ras抑制剂靶向处于其活性状态或GTP结合状态的Ras。在一些实施方案中,Ras抑制剂靶向处于非活性状态或GDP结合状态的Ras。在一些实施方案中,Ras抑制剂是例如K-Ras G12C的抑制剂,例如AMG 510、MRTX1257、MRTX849、JNJ-74699157、LY3499446、或ARS-1620、ARS-853、BPI-421286、LY3537982、JDQ443、JAB-21822、JAB-21000、IBI351、ERAS-3490、RMC-6291、或GDC-6036。在一些实施方案中,Ras抑制剂是K-Ras G12D的抑制剂,例如MRTX1133或JAB-22000。在一些实施方案中,Ras抑制剂是K-Ras G12V抑制剂,例如JAB-23000。在一些实施方案中,Ras抑制剂是RMC-6236。在一些实施方案中,Ras抑制剂选自通过引用整体并入本文的以下文献中公开的Ras(ON)抑制剂(即,呈其GTP结合状态的Ras)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如

立体异构体)、前药或互变异构体:WO 2021091982、WO 2021091967、WO 2021091956和WO 2020132597。Ras抑制剂的其他实例是本领域中已知的,例如在通过引用整体并入本文的以下文献中:WO 2022271658、WO 2022269508、WO 2022266167、WO 2022266069、WO 2022266015、WO 2022265974、WO 2022261154、WO 2022261154、WO 2022251576、WO 2022251296、WO 2022237815、WO 2022232332、WO 2022232331、WO 2022232320、WO 2022232318、WO 2022223037、WO 2022221739、WO 2022221528、WO 2022221386、WO 2022216762、WO 2022192794、WO 2022192790、WO 2022188729、WO 2022187411、WO 2022184178、WO 2022173870、WO 2022173678、WO 2022135346、WO 2022133731、WO 2022133038、WO 2022133345、WO 2022132200、WO 2022119748、WO 2022109485、WO 2022109487、WO 2022066805、WO 2022002102、WO 2022002018、WO 2021259331、WO 2021257828、WO 2021252339、WO 2021248095、WO 2021248090、WO 2021248083、WO 2021248082、WO 2021248079、WO 2021248055、WO 2021245051、WO 2021244603、WO 2021239058、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021219090、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、2021173923、WO 2021169990、WO 2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO 2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO 2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO 2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO 2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO 2021121367、WO 2021121330、WO 2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO 2020028706、WO 2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO 2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO 2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO 2018218070、WO 2018217651、WO 2018218071、WO 2018218069、WO 2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO 2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO 2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO 2017201161、WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO 2017058807、WO 2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO 2017058792、WO 2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO 2016168540、WO 2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO 2014152588、WO 2014143659和WO 2013155223。

[0678] 在一些实施方案中,可与本发明的化合物组合的治疗剂是MAP激酶(MAPK)通路抑制剂(或“MAPK抑制剂”)。此类药剂是本领域中已知的。MAPK抑制剂包括但不限于Cancers (Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中所述的一种或多种MAPK抑制剂。例如,MAPK抑制剂可选自以下中的一者或多者:曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼、LErafAON(NeoPharm)、ISIS 5132;维罗非尼(vemurafenib)、匹马色替(pimasertib)、TAK733、RO4987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244;瑞法替尼(refametinib)(RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);RO5126766(Roche,描述于PLoS One.2014年11月25日;9

(11)中);和GSK1120212(或JTP-74057,描述于Clin Cancer Res.2011年3月1日;17(5):989-1000中)。MAPK抑制剂可为PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

[0679] 在一些实施方案中,抗癌剂是RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信号通路的破坏剂或抑制剂。此类药剂是本领域中已知的。PI3K/AKT抑制剂可包括但不限于Cancers(Basel)2015年9月;7(3):1758-1784中所述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂。例如,PI3K/AKT抑制剂可选自以下中的一者或多者:NVP-BEZ235;BGT226;XL765/SAR245409;SF1126;GDC-0980;PI-103;PF-04691502;PKI-587;GSK2126458。

[0680] 在一些实施方案中,抗癌剂是PD-1或PD-L1拮抗剂。此类药剂是本领域中已知的。

[0681] 在一些实施方案中,额外治疗剂包括ALK抑制剂、HER2抑制剂、EGFR抑制剂、IGF-1R抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法。在一些实施方案中,额外治疗剂包括FGFR抑制剂、PARP抑制剂、BET抑制剂、PRMT5i抑制剂、MAT2A抑制剂、VEGF抑制剂和HDAC抑制剂。在一些实施方案中,治疗剂可为泛RTK抑制剂,例如阿法替尼(afatinib)。

[0682] IGF-1R抑制剂是本领域中已知的并且包括林西替尼(linsitinib)或其药学上可接受的盐。

[0683] EGFR抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于小分子拮抗剂、抗体抑制剂或特异性反义核苷酸或siRNA。EGFR的有用抗体抑制剂包括西妥昔单抗(cetuximab)(Erbitux®)、帕尼单抗(panitumumab)(Vectibix®)、扎鲁目单抗(zalutumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)和马妥珠单抗(matuzumab)。其他基于抗体的EGFR抑制剂包括可部分或完全地阻断天然配体对EGFR的活化的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包括Modjtahedi等人,Br.J.Cancer 1993,67:247-253;Teramoto等人,Cancer 1996,77:639-645;Goldstein等人,Clin.Cancer Res.1995,1:1311-1318;Huang等人,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;和Yang等人,Cancer Res.1999,59:1236-1243中所描述的EGFR抑制剂。EGFR抑制剂可为单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,1999,同上)或Mab C225(ATCC登录号HB-8508)或对其具有结合特异性的抗体或抗体片段。

[0684] EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)和拉帕替尼(TykerB®)。参见例如Yan等人,Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Oncology Therapeutic Antibody Development,BioTechniques 2005,39(4):565-8;和Paez等人,EGFR Mutations in Lung Cancer Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy,Science 2004,304(5676):1497-500。在一些实施方案中,EGFR抑制剂是奥西替尼(osimertinib)(Tagrisso®)。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括以下专利公开中所述的任何EGFR抑制剂,和此类EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐:EP 0520722;EP 0566226;WO96/33980;美国专利第5,747,498号;WO96/30347;EP 0787772;WO97/30034;WO97/30044;WO97/38994;WO97/49688;EP 837063;WO98/02434;WO97/38983;WO95/19774;WO95/19970;WO97/13771;WO98/02437;WO98/02438;WO97/32881;DE 19629652;WO98/33798;WO97/32880;WO97/32880;EP 682027;WO97/02266;WO97/27199;WO98/07726;WO97/34895;WO96/31510;WO98/14449;WO98/14450;WO98/14451;WO95/09847;WO97/19065;WO98/17662;美国专利第5,789,427号;美国专利第5,650,415号;美国专利第5,656,643号;WO99/

35146;WO99/35132;WO99/07701;和WO92/20642。小分子EGFR抑制剂的其他非限制性实例包括Traxler等人,Exp.Opin.Ther.Patents 1998,8(12):1599-1625中所描述的任何EGFR抑制剂。在一些实施方案中,EGFR抑制剂是ERBB抑制剂。在人类中,ERBB家族含有HER1(EGFR、ERBB1)、HER2(NEU、ERBB2)、HER3(ERBB3)和HER(ERBB4)。

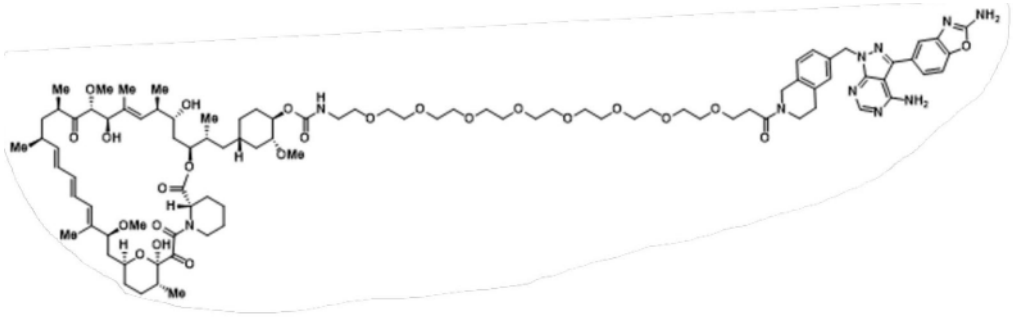
[0685] MEK抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于皮马色替、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)和比美替尼(Mektovi®)。在一些实施方案中,MEK抑制剂靶向MEK突变,所述突变是选自以下的第I类MEK1突变:D67N、P124L、P124S和L177V。在一些实施方案中,MEK突变是选自以下的第II类MEK1突变:ΔE51-Q58、ΔF53-Q58、E203K、L177M、C121S、F53L、K57E、Q56P和K57N。

[0686] PI3K抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于渥曼青霉素(wortmannin);WO06/044453中所述的17-羟基渥曼青霉素类似物;4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为匹替利昔(pictilisib)或GDC-0941并且描述于WO09/036082和WO09/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且描述于WO06/122806中);(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于WO08/070740中);LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(可获自Axon Medchem);PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐(可获自Axon Medchem);PIK 75(2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基酰肼-苯磺酸单盐酸盐)(可获自Axon Medchem);PIK 90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟碱酰胺(可获自Axon Medchem);AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮(可获自Axon Medchem);TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(可获自Axon Medchem);XL-765;和XL-147。其他PI3K抑制剂包括去甲氧基绿胶霉素(demethoxyviridin)、哌立福辛(perifosine)、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0687] AKT抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);Akt-1-1,2(抑制Akl和2)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);API-59CJ-Ome(例如Jin等人,Br.J.Cancer 2004,91:1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如WO 05/011700);吲哚-3-甲醇和其衍生物(例如美国专利第6,656,963号;Sarkar和Li J Nutr.2004,134(12增刊):3493S-3498S);哌立福辛(例如干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等人,Clin.Cancer Res.2004,10(15):5242-52);磷脂酰肌醇醚脂质类似物(例如Gills和Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004,13:787-97);和曲西立滨(triciribine)(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等人,Cancer Res.2004,64:4394-9)。

[0688] mTOR抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于ATP竞争性mTORC1/mTORC2抑制剂,例如PI-103、PP242、PP30;Torin 1;FKBP12增强剂;4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物;和雷帕霉素(rapamycin)(也称为西罗莫司)和其衍生物,包括:替西罗莫司(temsirolimus)

(Torisel®);依维莫司(Afinitor®;WO94/09010);地磷莫司(也称为地伏莫司(deforolimus)或AP23573);雷帕霉素类似物(rapalogs),例如WO98/02441和WO01/14387中所公开的雷帕霉素类似物,例如AP23464和AP23841;40-(2-羟乙基)雷帕霉素;40-[3-羟基(羟甲基)甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也称为CC1779);40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也称为ABT578);32-脱氧雷帕霉素;16-戊炔氧基-32(S)-二氢雷帕霉素;WO05/005434中所公开的衍生物;美国专利第5,258,389号、第5,118,677号、第5,118,678号、第5,100,883号、第5,151,413号、第5,120,842号和第5,256,790号中,以及WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807和WO2018204416中所公开的衍生物;和含磷的雷帕霉素衍生物(例如WO05/016252)。在一些实施方案中,mTOR抑制剂是双重空间抑制剂(bisteric inhibitor)(参见例如WO2018204416、WO2019212990和WO2019212991),例如RMC-5552,其具有结构:

[0689] 

[0690] 可与本发明的化合物组合使用的BRAF抑制剂是本领域中已知的并且包括例如维罗非尼、达拉非尼(dabrafenib)和康奈非尼(encorafenib)。BRAF可包含第3类BRAF突变。在一些实施方案中,第3类BRAF突变选自人类BRAF中以下氨基酸取代中的一者或多者:D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D;G596R;和A762E。

[0691] MCL-1抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于AMG-176、MIK665和S63845。骨髓细胞白血病-1(MCL-1)蛋白质是B细胞淋巴瘤-2(BCL-2)蛋白质家族的关键抗细胞凋亡成员之一。MCL-1的过表达与肿瘤进展以及对不仅传统化学疗法而且包括例如ABT-263的BCL-2抑制剂在内的靶向治疗剂的抗性密切相关。

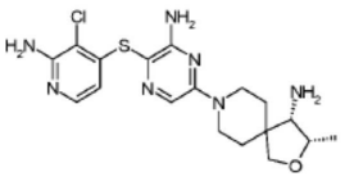
[0692] 在一些实施方案中,额外治疗剂是SHP2抑制剂。SHP2是本领域中已知的。SHP2是由PTPN11基因编码的非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶,其促成多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2具有两个N末端Src同源2结构域(N-SH2和C-SH2)、一个催化结构域(PTP)和一个C末端尾。所述两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调控。所述分子以通过涉及来自N-SH2和PTP结构域的残基的结合网络稳定的无活性、自我抑制性构象存在。利用例如经受体酪氨酸激酶(RTK)起作用的细胞因子或生长因子刺激会引起催化位点暴露,引起SHP2的酶活化。

[0693] SHP2参与经由RAS-促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK),即JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT通路进行的信号传导。已在以下中鉴定出PTPN11基因中并且随后SHP2中的突变:若干人类发育病,例如努南综合征(Noonan Syndrome)和莱帕德综合征(Leopard Syndrome),以及人类癌症,例如青少年骨髓单核细胞性白血病、神经母细胞瘤、黑素瘤、急性髓系白血病以及乳腺癌、肺癌和结肠癌。这些突变中有一些使SHP2的自抑制性构象不稳

定并促进SHP2的自活化或增强的生长因子驱动型活化。因此,SHP2表示开发用于治疗包括癌症在内的各种疾病的新颖疗法的特别值得关注的靶标。已经显示,SHP2抑制剂(例如RMC-4550或SHP099)与RAS通路抑制剂(例如MEK抑制剂)的组合可在体外抑制多种癌细胞系(例如胰腺癌、肺癌、卵巢癌和乳腺癌)的增殖。因此,涉及SHP2抑制剂和RAS通路抑制剂的组合疗法可为用于预防多种恶性病中的肿瘤耐药性的一般策略。

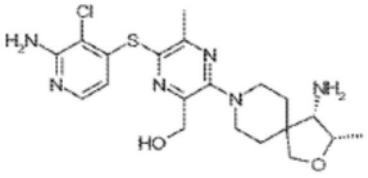
[0694] 本领域中已知的此类SHP2抑制剂的非限制性实例包括:Chen等人,Mol Pharmacol.2006,70,562;Sarver等人,J.Med.Chem.2017,62,1793;Xie等人,J.Med.Chem.2017,60,113734;和Igbe等人,Oncotarget,2017,8,113734;和PCT申请:WO 2022235822、WO 20222084008、WO 2022135568、WO 2021176072、WO 2021171261、WO 2021149817、WO 2021148010、WO 2021147879、WO 2021143823、WO 2021143701、WO 2021143680、WO 2021121397、WO 2021119525、WO 2021115286、WO 2021110796、WO 2021088945、WO 2021073439、WO 2021061706、WO 2021061515、WO 2021043077、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021018287、WO 2020259679、WO 2020249079、WO 2020210384、WO 2020201991、WO 2020181283、WO 2020177653、WO 2020165734、WO 2020165733、WO 2020165732、WO 2020156243、WO 2020156242、WO 2020108590、WO 2020104635、WO 2020094104、WO 2020094018、WO 2020081848、WO 2020073949、WO 2020073945、WO 2020072656、WO 2020065453、WO 2020065452、WO 2020063760、WO 2020061103、WO 2020061101、WO 2020033828、WO 2020033286、WO 2020022323、WO 2019233810、WO 2019213318、WO 2019183367、WO 2019183364、WO 2019182960、WO 2019167000、WO 2019165073、WO 2019158019、WO 2019152454、WO 2019051469、WO 2019051084、WO 2018218133、WO 2018172984、WO 2018160731、WO 2018136265、WO 2018136264、WO 2018130928、WO 2018129402、WO 2018081091、WO 2018057884、WO 2018013597、WO 2017216706、WO 2017211303、WO 2017210134、WO 2017156397、WO 2017100279、WO 2017079723、WO 2017078499、WO 2016203406、WO 2016203405、WO 2016203404、WO 2016196591、WO 2016191328、WO 2015107495、WO 2015107494、WO 2015107493、WO 2014176488、WO 2014113584、US20210085677、US10858359、US10934302、US10954243、US10988466、US11001561、US11033547、US11034705或US11044675,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体,所述文献各自通过引用并入本文。

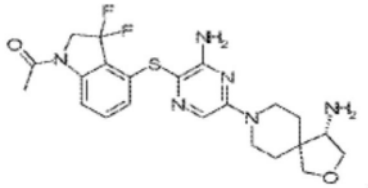
[0695] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合于活性位点。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是混合型不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合别构位点,例如非共价别构抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是共价SHP2抑制剂,例如靶向位于磷酸酶活性位点外的半胱氨酸残基(C333)的抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是SHP099。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是TNO155,其具有结构:

[0696] 

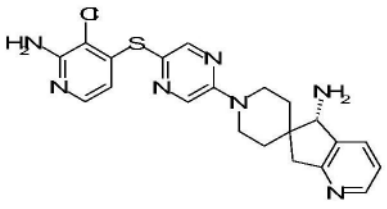
,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异

构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4550。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RMC-4630,其具有结构:

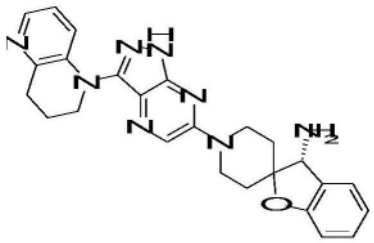
[0697]  或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3068,其具有结构:

[0698] 

[0699] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是JAB-3312。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是以下化合物,

[0700] 

[0701] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是RLY-1971,其具有结构

[0702] 

[0703] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、异构体(例如立体异构体)、前药或互变异构体。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是ERAS-601。在一些实施方案中,SHP2抑制剂是BBP-398。

[0704] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自由以下组成的组:MEK抑制剂、HER2抑制剂、SHP2抑制剂、CDK4/6抑制剂、mTOR抑制剂、SOS1抑制剂和PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,额外治疗剂选自由以下组成的组:MEK抑制剂、SHP2抑制剂和PD-L1抑制剂。参见例如Hallin等人,Cancer Discovery,DOI:10.1158/2159-8290(2019年10月28日)和Canon等人,Nature,575:217(2019)。在一些实施方案中,本发明的Ras抑制剂与MEK抑制剂和SOS1抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本发明的Ras抑制剂与PD-L1抑制剂和SOS1抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本发明的Ras抑制剂与PD-L1抑制剂和SHP2抑制剂组合使用。在一些实施方案中,本发明的Ras抑制剂与MEK抑制剂和SHP2抑制剂组合使用。在一些实施方案中,

本发明的Ras抑制剂与SHP2抑制剂和抑制多种Ras同功型和/或突变体的Ras抑制剂(例如RMC-6236)组合使用。在一些实施方案中,所述癌症是肺癌,并且所述治疗包括施用本发明的Ras抑制剂与第二或第三治疗剂如SHP2抑制剂和抑制多种Ras同功型和/或突变体的Ras抑制剂的组合。在一些实施方案中,所述癌症是结直肠癌,并且所述治疗包括施用本发明的Ras抑制剂与第二或第三治疗剂如SHP2抑制剂和抑制多种Ras同功型和/或突变体的Ras抑制剂的组合。在一些实施方案中,本发明的Ras抑制剂与免疫疗法组合、任选地与化学治疗剂组合使用。

[0705] 蛋白酶体抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)和奥普佐米(oprozomib)。

[0706] 免疫疗法包括但不限于单克隆抗体、免疫调节性酰亚胺(IMiD)、GITR激动剂、基因工程改造的T细胞(例如CAR-T细胞)、双特异性抗体(例如BiTE)以及抗PD-1剂、抗PD-L1剂、抗CTLA4剂、抗LAG1剂和抗OX40剂)。其他免疫疗法是本领域中已知的。

[0707] 免疫调节剂(IMiD)是一类含有酰亚胺基的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类药物包括沙立度胺(thalidomide)和其类似物(来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和阿普司特(apremilast))。

[0708] 示例性抗PD-1抗体和其使用方法描述于Goldberg等人,Blood2007,110(1):186-192;Thompson等人,Clin.Cancer Res.2007,13(6):1757-1761;和WO06/121168A1)中,并且在本文别处也有描述。

[0709] FGFR抑制剂是本领域中已知的,如培米替尼(pemigatinib)和厄达替尼(erdafitinib),包括FGFR2抑制剂和FGFR4抑制剂。参见例如Cancers(Basel),2021年6月;13(12)2968。

[0710] BET抑制剂是本领域中已知的,如罗米地辛、帕比司他和贝利司他。参见例如British J.Cancer 124:1478(2021)。

[0711] PRMT5i抑制剂是本领域中已知的,如PF-0693999、PJ-68和MRTX1719。参见例如Biomed.Pharmacotherapy 144:112252(2021)。

[0712] MAT2A抑制剂是本领域中已知的,如AG-270和IDE397。参见例如Exp Opin Ther Patents(2022)DOI:10.1080/13543776.2022.2119127。

[0713] GITR激动剂包括但不限于GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体),例如美国专利第6,111,090号、美国专利第8,586,023号、WO2010/003118和WO2011/090754中所述的GITR融合蛋白;或例如美国专利第7,025,962号、EP 1947183、美国专利第7,812,135号;美国专利第8,388,967号;美国专利第8,591,886号;美国专利第7,618,632号、EP 1866339和WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451和WO2011/051726中所述的抗GITR抗体。

[0714] 可与本发明化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是抗血管生成剂。抗血管生成剂是本领域中已知的并且包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性核素以及其组合和缀合物。抗血管生成剂可为激动剂、拮抗剂、别构调节剂、毒素,或更通常可用于抑制或刺激其靶标(例如受体或酶活化或抑制),并从而促进细胞死亡或使细胞生长停滞。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括抗血管生成剂。

[0715] 抗血管生成剂可为MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环加氧酶11)抑制剂。抗血管生成剂的非限制性实例包括雷帕霉素、替西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐珠单抗(bevacizumab)。有用COX-II抑制剂的实例包括阿来昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578和US20090012085,以及美国专利第5,863,949号和第5,861,510号中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂是具有极低或不具有MMP-1抑制活性的抑制剂。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性抑制MMP-2或AMP-9的抑制剂。MMP抑制剂的一些具体实例有AG-3340、RO 32-3555和RS13-0830。

[0716] 其他示例性抗血管生成剂包括KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如特异性结合至激酶结构域受体的抗体和抗原结合区)、抗VEGF剂(例如特异性结合VEGF的抗体或抗原结合区(例如贝伐珠单抗)或可溶性VEGF受体或其配体结合区),例如VEGF-TRAP™,和抗VEGF受体剂(例如特异性结合至VEGF受体的抗体或抗原结合区)、VEGF抑制剂、EGFR抑制剂(例如特异性结合至EGFR的抗体或抗原结合区),例如Vectibix®(帕尼单抗(panitumumab))、埃罗替尼(Tarceva®)、抗Angl剂和抗Ang2剂(例如特异性结合至Angl和Ang2或其受体,例如Tie2/Tek的抗体或抗原结合区),和抗Tie2激酶抑制剂(例如特异性结合至Tie2激酶的抗体或抗原结合区)。其他抗血管生成剂包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(US2003/0162712;US6,413,932)、抗TWEAK剂(例如特异性结合的抗体或抗原结合区,或可溶性TWEAK受体拮抗剂;参见US6,727,225)、拮抗整合素与其配体的结合的ADAM解整合素结构域(US2002/0042368)、特异性结合的抗eph受体或抗蝶素抗体或抗原结合区(美国专利第5,981,245号、第5,728,813号、第5,969,110号、第6,596,852号、第6,232,447号、第6,057,124号和其专利家族成员),和抗PDGF-BB拮抗剂(例如特异性结合的抗体或抗原结合区),以及特异性结合至PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区,和PDGFR激酶抑制剂(例如特异性结合至PDGFR激酶的抗体或抗原结合区)。额外抗血管生成剂包括:SD-7784(Pfizer,USA);西仑吉肽(cilengitide)(Merck KGaA,Germany,EPO 0770622);哌加他尼八钠(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences,USA);阿法他汀(Alphastatin)(BioActa,UK);M-PGA(Celgene,USA,US 5712291);伊洛马司他(ilomastat)(Arriva,USA,US5892112);恩沙尼(emaxanib)(Pfizer,USA,US 5792783);瓦他拉尼(vatalanib)(Novartis,Switzerland);2-甲氧基雌二醇(EntreMed,USA);TLC ELL-12(Elan,Ireland);乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(Alcon,USA);α-D148 Mab(Amgen,USA);CEP-7055(Cephalon,USA);抗Vn Mab(Crucell,Netherlands)、DAC抗血管生成剂(ConjuChem,Canada);安格西丁(Angiocidin)(InKine Pharmaceutical,USA);KM-2550(Kyowa Hakko,Japan);SU-0879(Pfizer,USA);CGP-79787(Novartis,Switzerland,EP 0970070);ARGENT技术(Ariad,USA);YIGSR-Stealth(Johnson&Johnson,USA);纤维蛋白原-E片段(BioActa,UK);血管形成抑制剂(Trigen,UK);TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals,USA);SC-236(Pfizer,USA);ABT-567(Abbott,USA);米塔斯他汀(Metastatin)(EntreMed,USA);丝抑蛋白(maspin)(Sosei,

Japan);2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation,USA);ER-68203-00(IV AX,USA);BeneFin(Lane Labs,USA);Tz-93(Tsumura,Japan);TAN-1120(Takeda,Japan);FR-111142(Fujisawa,Japan,JP 02233610);血小板因子4(RepliGen,USA,EP 407122);血管内皮生长因子拮抗剂(Borean,Denmark);贝伐珠单抗(pINN)(Genentech,USA);血管生成抑制剂(SUGEN,USA);XL 784(Exelixis,USA);XL 647(Exelixis,USA);第二代α5β3整合素MAb(Applied Molecular Evolution,USA和Medlmmune,USA);盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)(Lilly,USA);CEP 7055(Cephalon,USA和Sanofi-Synthelabo,France);BC 1(Genoa Institute of Cancer Research,Italy);rBPI 21和BPI源性抗血管生成剂(XOMA,USA);PI 88(Progen,Australia);西仑吉肽(Merck KGaA,German;Munich Technical University,Germany,Scripps Clinic and Research Foundation,USA);AVE 8062(Ajinomoto,Japan);AS1404(Cancer Research Laboratory,New Zealand);SG 292,(Telios,USA);内皮抑素(Endostatin)(Boston Childrens Hospital,USA);ATN 161(Attenuon,USA);2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital,USA);ZD 6474(AstraZeneca,UK);ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals,UK);PPI 2458(Praecis,USA);AZD 9935(AstraZeneca,UK);AZD 2171,(AstraZeneca,UK);瓦他拉尼(pINN)(Novartis,Switzerland和Schering AG,Germany);组织因子通路抑制剂(EntreMed,USA);哌加他尼(Pinn)(Gilead Sciences,USA);束骨姜黄醇(xanthorrhizol)(Yonsei University,South Korea);基于基因的VEGF-2疫苗(Scripps Clinic and Research Foundation,USA);SPV5.2,(Supratek,Canada);SDX 103(University of California,San Diego,USA);PX 478(ProlX,USA);METASTATIN(EntreMed,USA);肌钙蛋白I(Harvard University,USA);SU 6668(SUGEN,USA);OXI 4503(OXiGENE,USA);o-胍(Dimensional Pharmaceuticals,USA);莫妥拉明C(motuporamine C)(British Columbia University,Canada);CDP 791(Celltech Group,UK);阿替莫德(atiprimod)(pINN)(GlaxoSmithKline,UK);E 7820(Eisai,Japan);CYC 381(Harvard University,USA);AE 941(Aeterna,Canada);血管生成疫苗(EntreMed,USA);尿激酶纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂(Dendreon,USA);奥谷法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte,USA);HIF-1α抑制剂(Xenova,UK);CEP 5214(Cephalon,USA);BAY RES2622(Bayer,Germany);安古西丁(InKine,USA);A6(Angstrom,USA);KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology,South Korea);GW 2286(GlaxoSmithKline,UK);EHT 0101(ExonHit,France);CP 868596(Pfizer,USA);CP 564959(OSI,USA);CP 547632(Pfizer,USA);786034(GlaxoSmithKline,UK);KRN 633(Kirin Brewery,Japan);药物递送系统,眼内2-甲氧基雌二醇;安格尼斯(anginex)(Maastricht University,Netherlands,和Minnesota University,USA);ABT 510(Abbott,USA);AAL 993(Novartis,Switzerland);VEGI(ProteomTech,USA);肿瘤坏死因子-α抑制剂;SU 11248(Pfizer,USA和SUGEN USA);ABT 518(Abbott,USA);YH16(Yantai Rongchang,China);S-3APG(Boston Childrens Hospital,USA和EntreMed,USA);MAb,KDR(ImClone Systems,USA);MAb,α5β(Protein Design,USA);KDR激酶抑制剂(Celltech Group,UK和Johnson&Johnson,USA);GFB 116(South Florida University,USA和Yale University,USA);CS 706(Sankyo,Japan);考布他汀(combretastatin)A4前药(Arizona State University,USA);软骨素酶AC(IBEX,Canada);BAY RES2690(Bayer,Germany);AGM 1470(Harvard

University,USA,Takeda,Japan,和TAP,USA);AG 13925(Agouron,USA);四硫钼酸盐(University of Michigan,USA);GCS100(Wayne State University,USA);CV 247(Ivy Medical,UK);CKD 732(Chong Kun Dang,South Korea);伊索拉定(irsogladine)(Nippon Shinyaku,Japan);RG 13577(Aventis,France);WX 360(Wilex,Germany);角鲨胺(Genaera,USA);RPI 4610(Sirna,USA);肝素酶抑制剂(InSight,Israel);KL 3106(Kolon,South Korea);和厚朴酚(Honokiol)(Emory University,USA);ZK CDK(Schering AG,Germany);ZK Angio(Schering AG,Germany);ZK 229561(Novartis,Switzerland,和Schering AG,Germany);XMP 300(XOMA,USA);VGA 1102(Taisho,Japan);VE-钙粘蛋白-2拮抗剂(ImClone Systems,USA);血管抑制因子(Vasostatin)(National Institutes of Health,USA);Flk-1(ImClone Systems,USA);TZ 93(Tsumura,Japan);TumStatin(Beth Israel Hospital,USA);截短的可溶性FLT1(血管内皮生长因子受体1)(Merck&Co,USA);Tie-2配体(Regeneron,USA);和凝血栓蛋白1抑制剂(Allegheny Health,Education and Research Foundation,USA)。

[0717] 可与本发明的化合物组合使用的治疗剂的其他实例包括特异性结合并抑制生长因子活性的药剂(例如抗体、抗原结合区或可溶性受体),例如肝细胞生长因子(HGF,也称为离散因子(Scatter Factor))的拮抗剂,以及特异性结合受体c-Met的抗体或抗原结合区。此类药剂是本领域中已知的。

[0718] 可与本发明的化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是自噬抑制剂。自噬抑制剂是本领域中已知的并且包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹(Plaquenil™)、巴佛洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖苷(AICAR)、软海绵酸、抑制第2A型或第1型蛋白质磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP类似物和提高cAMP水平的药物,例如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖苷和长春新碱。此外,也可使用抑制包括但不限于ATG5(参与自噬)的蛋白质的表达的反义或siRNA。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括自噬抑制剂。

[0719] 可与本发明的化合物组合使用的治疗剂的另一个实例是抗肿瘤剂,其为本领域中已知的。在一些实施方案中,所述一种或多种额外疗法包括抗肿瘤剂。抗肿瘤剂的非限制性实例包括醋孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿曲诺英(alitretinoin)、六甲蜜胺、胺磷汀(amifostine)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑、安塞尔(ancer)、安塞司亭(ancestim)、阿格拉宾(arglabin)、三氧化二砷、BAM-002(Novelos)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、溴尿苷(broxuridine)、卡培他滨、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨(cladribine)、克霉唑(clotrimazole)、阿糖胞苷烷磷酯(cytarabineocfosfate)、DA 3030(Dong-A)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齐普(dilazep)、多西他赛、多可沙诺(docosanol)、度骨化醇(doxercalciferol)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、溴麦角环肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素α、道诺霉素、多柔比星、维A酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星(epirubicin)、贝他依伯汀(epoetin beta)、磷酸依托泊苷

(etoposide phosphate)、依西美坦、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、福美坦(formestane)、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奥特拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)组合、glycopine、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊达比星、咪喹莫特、干扰素α、天然干扰素α、干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-N1、干扰素α-n3、复合干扰素-1、天然干扰素α、干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、白细胞介素-1β、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、来氟米特(leflunomide)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、来曲唑、白血球α干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛铂(lobaplatin)、氯尼达明(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、马索罗酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双链RNA、米托胍腙、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁胺、那可丁(noscapine)、新红细胞生成刺激蛋白、NSC 631570奥曲肽(octreotide)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素α-2b、戊聚糖聚硫酸钠(pentosanpolysulfate sodium)、喷司他丁、毕西巴尼(picibanil)、比柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬、雷替曲赛(raltitrexed)、rasburiembodiment、羟乙膦酸铼Re 186、RII异维A酰胺(retinamide)、利妥昔单抗(rituximab)、罗莫肽(romurtide)、来昔决南钐(153Sm)(samarium lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、舒拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙立度胺、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬、托西莫单抗-碘131(tositumomab-iodine 131)、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、天然肿瘤坏死因子α、乌苯美司、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑素瘤溶解产物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞宾、维鲁利秦(virulizin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸;阿倍瑞克(abarelix);AE 941(Aeterna)、氨莫司汀(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他滨(decitabine)、去氨基格鲁米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、芬维A胺(fenretinide)、非格司亭SD01(Amgen)、氟维司群(fulvestrant)、加洛他滨(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因疗法(Vical)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、组胺二盐酸盐、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛马司他

(ilomastat)、IM 862(Cytran)、白细胞介素-2、伊普昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、勒瑞斯亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、独特型105AD7 MAb(CRC Technology)、独特型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131MAb(Techni clone)、多形性上皮粘蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马斯他(marimastat)、美诺立尔(menogaril)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MX 6(Galderma)、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、泊非霉素(porfiromycin)、普啉司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、鲁比特康(rubitecan)、赛特铂(satraplatin)、苯乙酸钠、斯帕福斯酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫代钼酸盐、塞班斯汀(thaliblastine)、血小板生成素、锡乙基初红紫素(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤肿瘤溶解产物疫苗(New York Medical College)、病毒黑素瘤细胞溶解产物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或戊司泊达(valspodar)。

[0720] 可与本发明化合物组合使用的治疗剂的额外实例包括伊匹单抗(Yervoy®);曲美目单抗;加利昔单抗(galiximab);纳武单抗,也称为BMS-936558(Opdivo®);派姆单抗(Keytruda®);阿维鲁单抗(Bavencio®);AMP224;BMS-936559;MPDL3280A,也称为RG7446;MEDI-570;AMG557;MGA271;IMP321;BMS-663513;PF-05082566;CDX-1127;抗OX40(Providence Health Services);huMAbOX40L;阿特昔普(atacicept);CP-870893;鲁卡木单抗(lucatumumab);达西珠单抗(dacetuzumab);莫罗单抗(muromonab)-CD3;易普木单抗(ipilumumab);MEDI4736(Imfinzi®);MSB0010718C;AMP 224;阿达木单抗(adalimumab)(Humira®);ado-曲妥珠单抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®);阿柏西普(aflibercept)(Eylea®);阿仑单抗(Campath®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(belimumab)(Benlysta®);巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)(Adcetris®);卡那津单抗(canakinumab)(Ilaris®);聚乙二醇结合赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®);达克珠单抗(Zenapax®);达雷木单抗(daratumumab)(Darzalex®);地诺单抗(denosumab)(Prolia®);依库珠单抗(eculizumab)(Soliris®);依法利珠单抗(efalizumab)(Raptiva®);吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®);戈利木单抗(golimumab)(Simponi®);替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®);英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade®);莫维珠单抗(motavizumab)(Numax®);那他株单抗(natalizumab)(Tysabri®);奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(Gazyva®);奥法木单抗(ofatumumab)(Arzerra®);奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);帕利珠单抗(palivizumab)(Synagis®);帕妥珠单抗

(Perjeta®);帕妥珠单抗(Perjeta®);兰尼单抗(ranibizumab)(Lucentis®);瑞西巴库单抗(raxibacumab)(Abthrax®);托珠单抗(tocilizumab)(Actemra®);托西莫单抗(tositumomab);托西莫单抗-i-131;托西莫单抗和托西莫单抗-i-131(Bexxar®);优特克单抗(ustekinumab)(Stelara®);AMG 102;AMG 386;AMG 479;AMG 655;AMG 706;AMG 745;和AMG 951。

[0721] 取决于所治疗的疾患,本文所描述的化合物可与本文所公开的药剂或其他合适药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本公开的一种或多种化合物将与本文所描述的其他疗法共施用。当用于组合疗法中时,本文所描述的化合物可与第二药剂同时或分开施用。这种组合施用可包括以同一剂型同时施用两种药剂、以独立剂型同时施用和分开施用。也就是说,本文所描述的化合物和本文所描述的任何药剂可一起配制成同一剂型并同时施用。或者,本发明的化合物和本文所描述的任何疗法可同时施用,其中两种药剂存在于独立制剂中。在另一个替代方案中,本公开的化合物可先施用并且接着施用本文所描述的任何疗法,或反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,本发明的化合物和本文所描述的任何疗法间隔数分钟或间隔数小时或间隔数天施用。

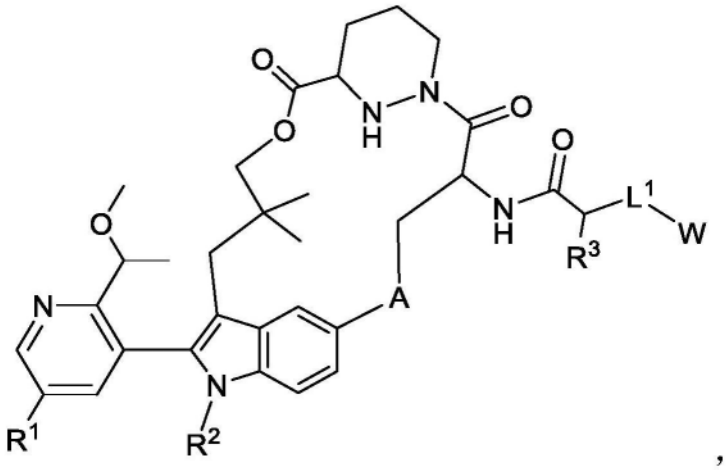
[0722] 在本文所描述的任何方法的一些实施方案中,第一疗法(例如本发明的化合物)和一种或多种额外疗法同时施用或以任一次序依序地施用。第一治疗剂可在施用所述一种或多种额外疗法之前或之后立即、至多1小时、至多2小时、至多3小时、至多4小时、至多5小时、至多6小时、至多7小时、至多8小时、至多9小时、至多10小时、至多11小时、至多12小时、至多13小时、14小时、至多16小时、至多17小时、至多18小时、至多19小时、至多20小时、至多21小时、至多22小时、至多23小时、至多24小时或至多1-7天、1-14天、1-21天或1-30天施用。

[0723] 本发明也提供了药盒,其包括(a)包括本文所描述的药剂(例如本发明的化合物)的药物组合物和(b)带有关于执行本文所描述的任何方法的说明的包装插页。在一些实施方案中,所述药盒包括(a)包括本文所描述的药剂(例如本发明的化合物)的药物组合物、(b)一种或多种额外疗法(例如非药物治疗或治疗剂)和(c)带有关于执行本文所描述的任何方法的说明的包装插页。

[0724] 由于本发明的一个方面涵盖用可分开施用的药物活性化合物的组合治疗疾病或其相关症状,因此本发明还涉及以药盒形式组合独立药物组合物。所述药盒可包含两种独立药物组合物:本发明的化合物和一种或多种额外疗法。所述药盒可包含用于容纳所述独立组合物的容器,例如分装瓶或分装箔包装。容器的额外实例包括针筒、盒和袋。在一些实施方案中,所述药盒可包含关于独立组分的使用的说明。当所述独立组分优选地以不同剂型施用(例如口服和肠胃外)、当以不同给药间隔施用时,或当处方健康护理人员希望调定所述组合中的个别组分时,所述药盒形式是特别有利的。

[0725] 编号的实施方案

[0726] 1.一种具有式I的结构的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0727] 

式 I

[0728] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基；

[0729] L^1不存在或为接头；

[0730] W是交联基团,其包含乙烯基酮、乙烯基砜、炔酮或炔基砜；

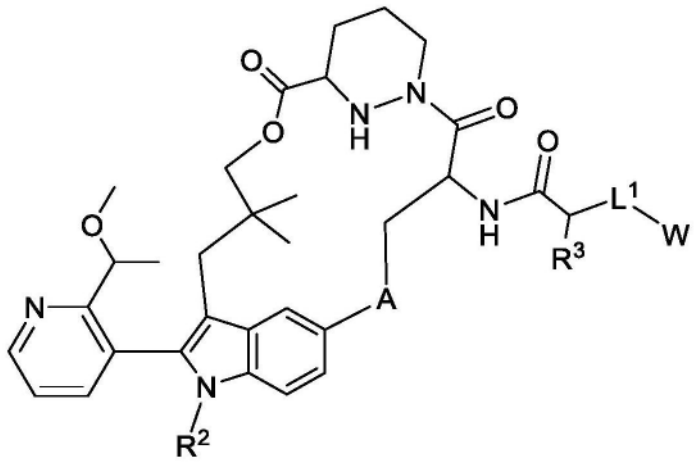
[0731] R^1是氢、任选地被取代的3至10元杂环烷基或任选地被取代的C_1-C_6杂烷基；

[0732] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;并且

[0733] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

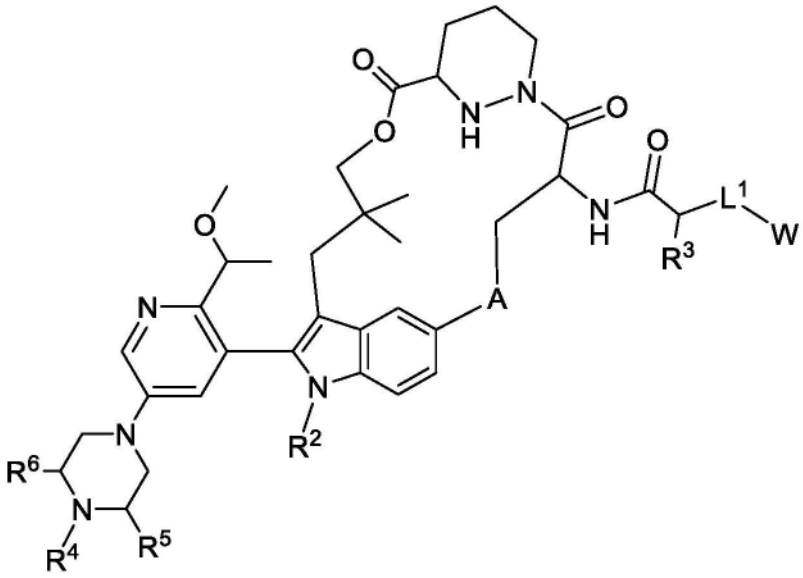
[0734] 2.如实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的噻唑-二基、任选地被取代的噁唑-二基、任选地被取代的吗啉-二基、任选地被取代的吡咯烷-二基、任选地被取代的吡啶-二基、任选地被取代的氮杂环丁烷-二基、任选地被取代的吡嗪-二基、任选地被取代的嘧啶-二基、任选地被取代的哌啶-二基、任选地被取代的噁二唑-二基、任选地被取代的噻二唑-二基、任选地被取代的三唑-二基、任选地被取代的硫代吗啉-二基或任选地被取代的亚苯基。

[0735] 3.如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-1的结构：

[0736] 

式 II-1。

[0737] 4.如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-2的结构：

[0738] 

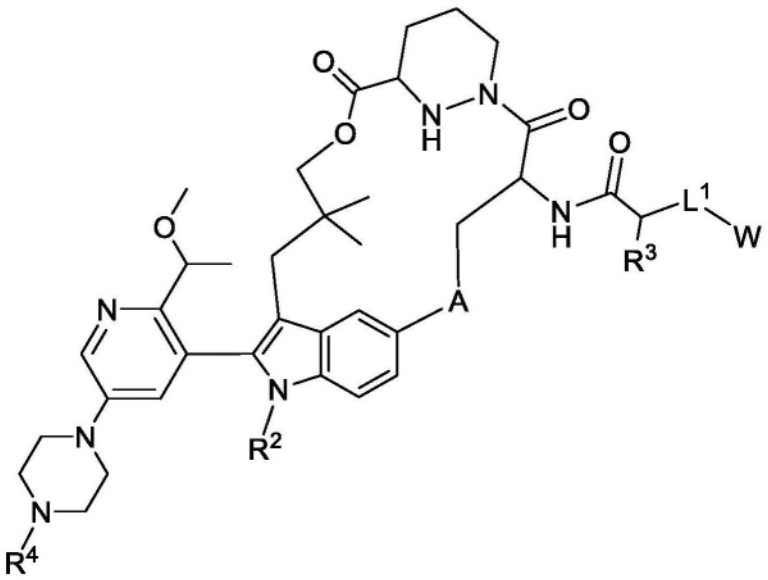
式 II-2,

[0739] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0740] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

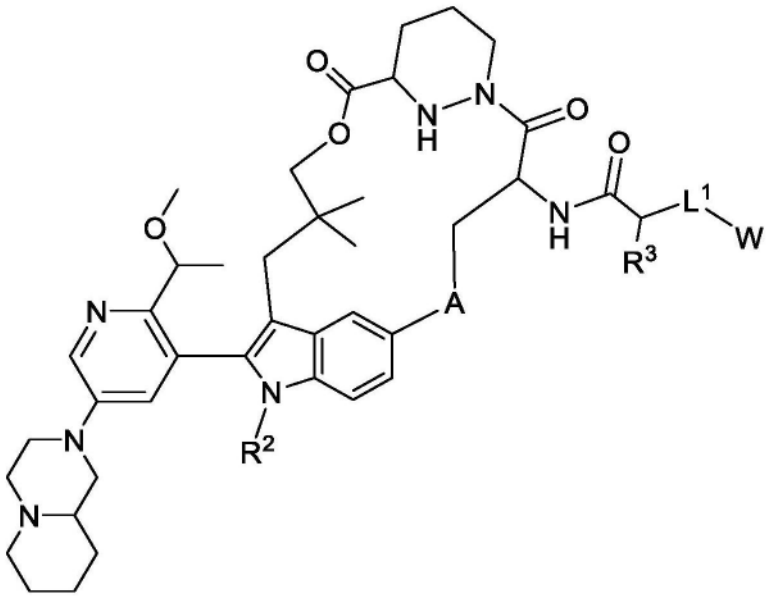
[0741] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0742] 5.如实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-3的结构:

[0743] 

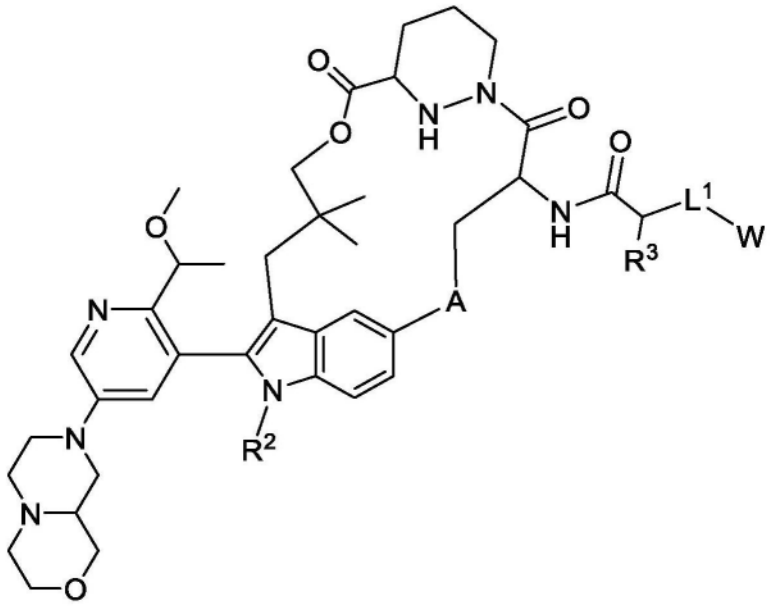
式 II-3。

[0744] 6.如实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-4的结构:

[0745] 

[0746] 式 II-4。

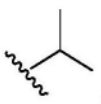
[0747] 7.如实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-4b的结构:

[0748] 

式 II-4b。

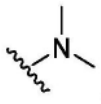
[0749] 8.如实施方案1至7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是:。

[0750] 9.如实施方案1至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基。

[0751] 10.如实施方案9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是:。

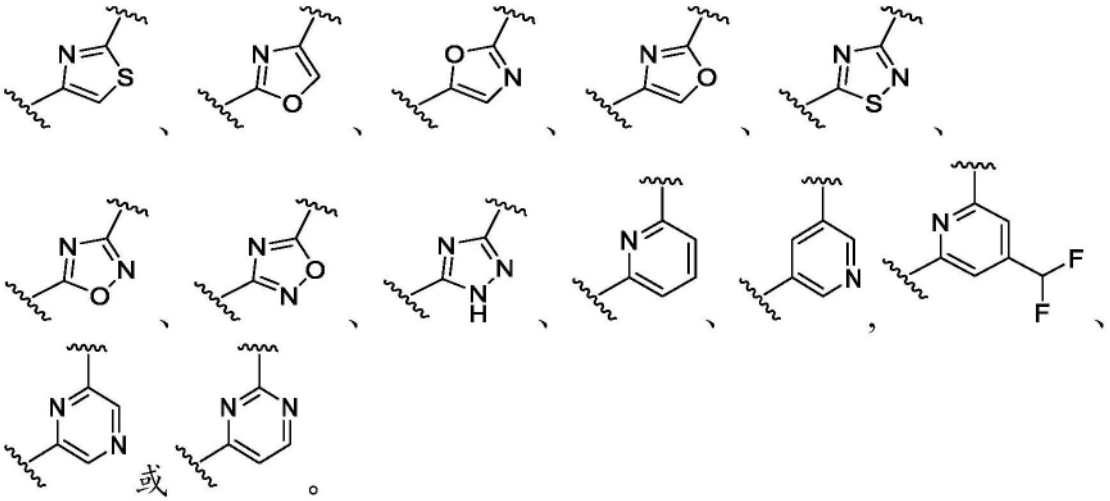
[0752] 11.如实施方案1至8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是任

选地被取代的C_1-C_3杂烷基。

[0753] 12.如实施方案11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是:。

[0754] 13.如实施方案1至12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的5至10元亚杂芳基。

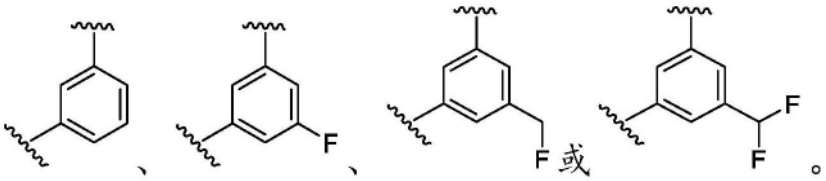
[0755] 14.如实施方案13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是:



或。

[0756] 15.如实施方案1至12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的亚苯基。

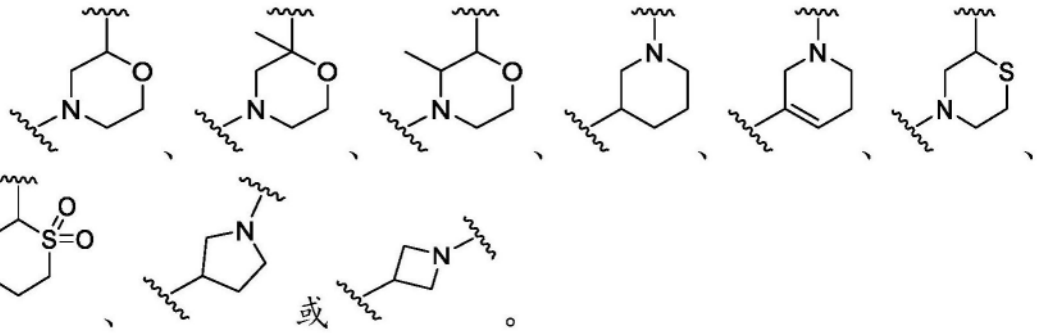
[0757] 16.如实施方案15所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是:



或。

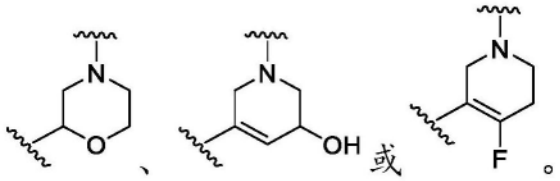
[0758] 17.如实施方案1至12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。

[0759] 18.如实施方案17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是:

[0760] 

或。

[0761] 19.如实施方案17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是:

[0762] 

[0763] 20.如实施方案1至19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头是式III的结构:

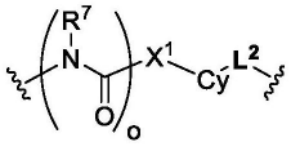
[0764] $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

[0765] 式III,

[0766] 其中A^1是所述接头与$CH(R^3)$之间的键;A^2是W与所述接头之间的键;B^1、B^2、B^3和B^4各自独立地选自任选地被取代的C_1-C_2亚烷基、任选地被取代的C_1-C_3亚杂烷基、O、S和NR^N;每个R^N独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4烯基、任选地被取代的C_2-C_4炔基、任选地被取代的3至14元杂环烷基、任选地被取代的6至10元芳基或任选地被取代的C_1-C_7杂烷基;C^1和C^2各自独立地选自羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1;并且D^1是任选地被取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚烯基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚炔基、任选地被取代的3至14元亚杂环烷基、任选地被取代的5至10元亚杂芳基、任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的6至10元亚芳基、任选地被取代的C_2-C_{10}亚聚乙二醇或任选地被取代的C_1-C_{10}亚杂烷基,或连接$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$与$-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$的化学键。

[0767] 21.如实施方案1至20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头是或包含环状部分。

[0768] 22.如实施方案21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头具有式IIIa的结构:

[0769] 

式 IIIa,

[0770] 其中o是0或1;

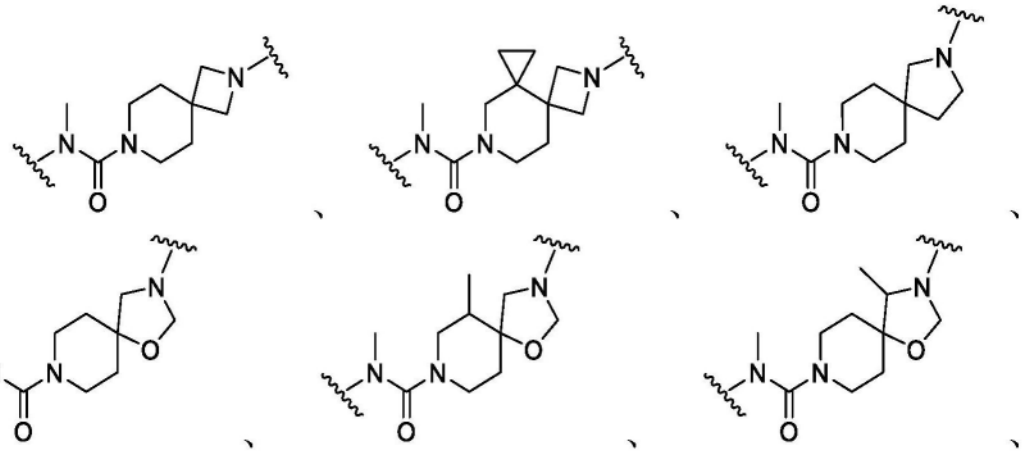
[0771] R^7是氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的3至8元亚环烷基或任选地被取代的3至8元亚杂环烷基;

[0772] X^1不存在、是任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、O、NCH_3或任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基;

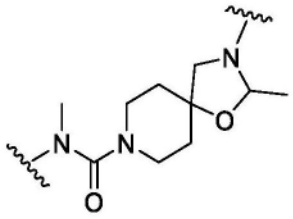
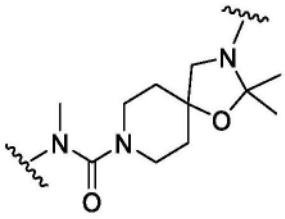
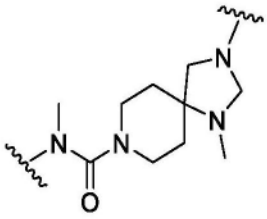
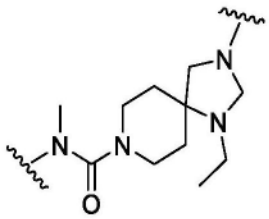
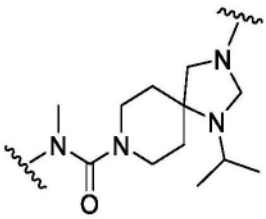
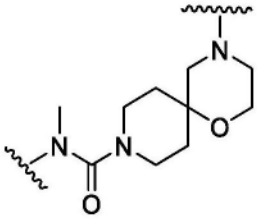
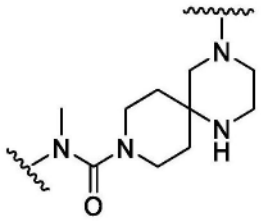
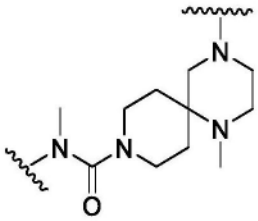
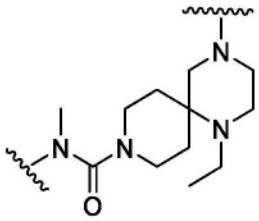
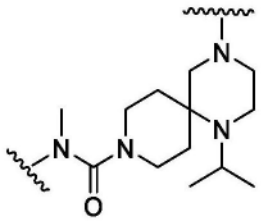
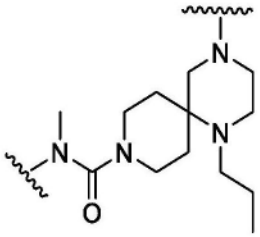
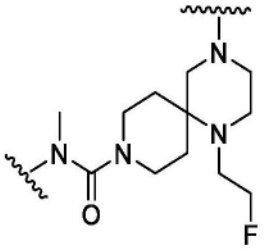
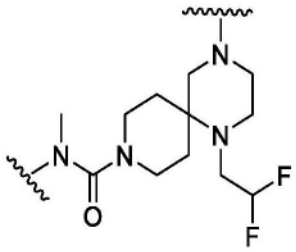
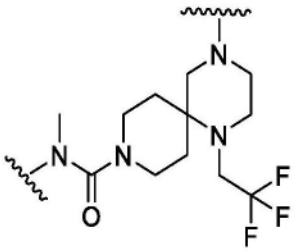
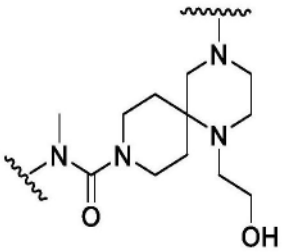
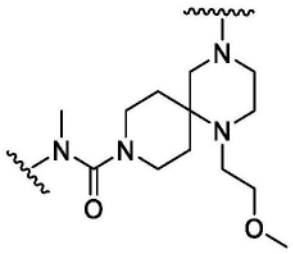
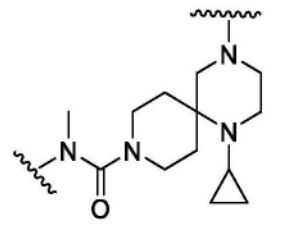
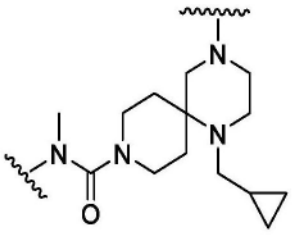
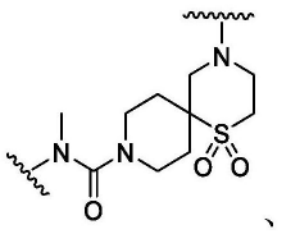
[0773] Cy是任选地被取代的3至8元亚环烷基、任选地被取代的3至12元亚杂环烷基、任选地被取代的6-10元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;并且

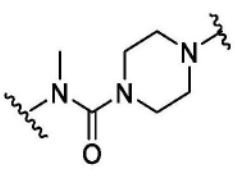
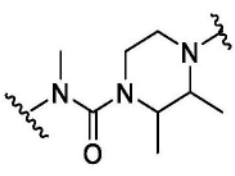
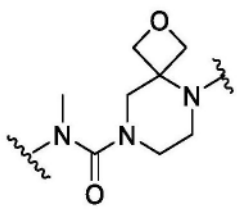
[0774] L^2不存在、是$-SO_2-$、-NH-、任选地被取代的C_1-C_4亚烷基、任选地被取代的C_1-C_4亚杂烷基或任选地被取代的3至6元亚杂环烷基。

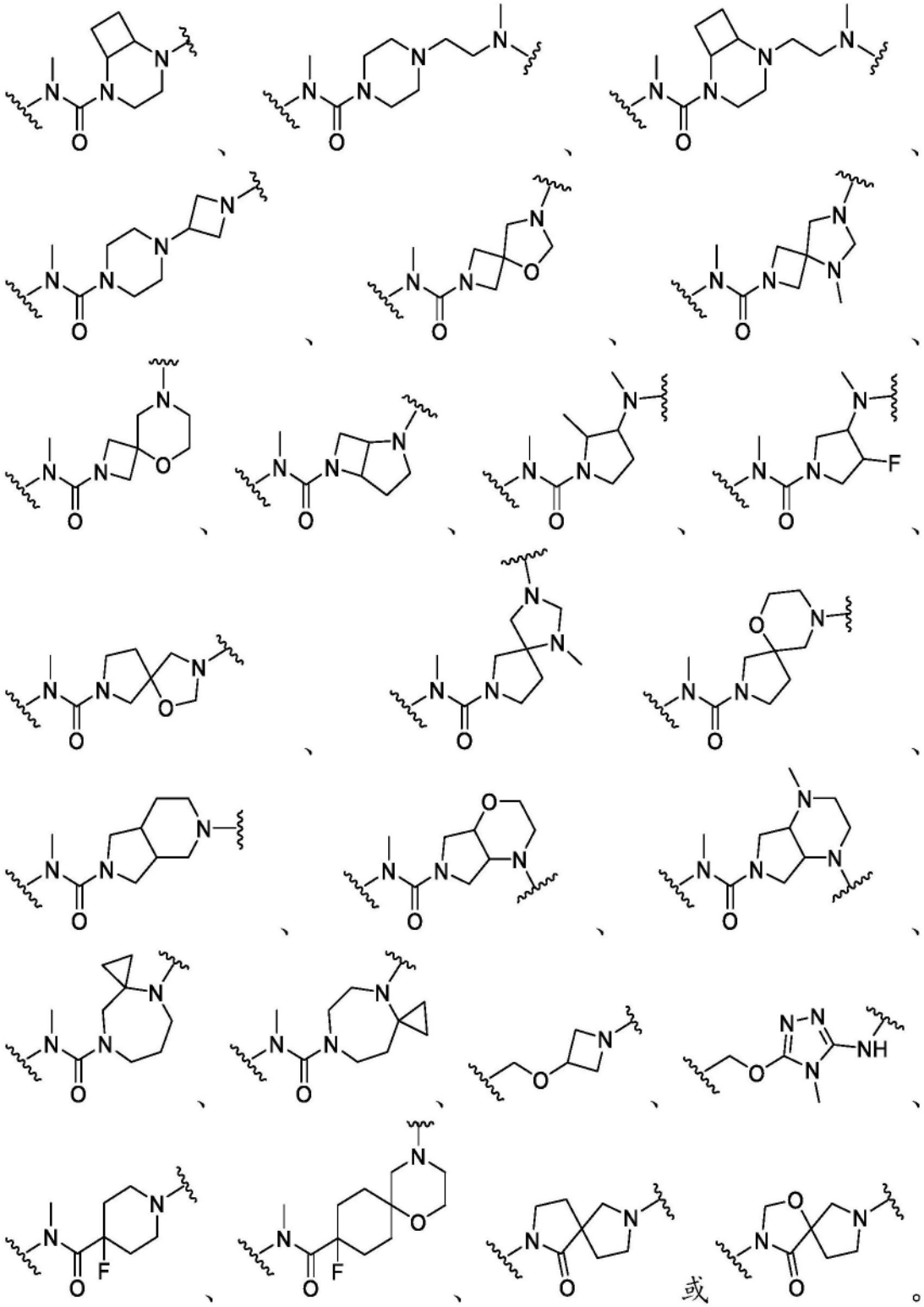
[0775] 23.如实施方案22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头选自以下或其立体异构体:

[0776] 

[0777]

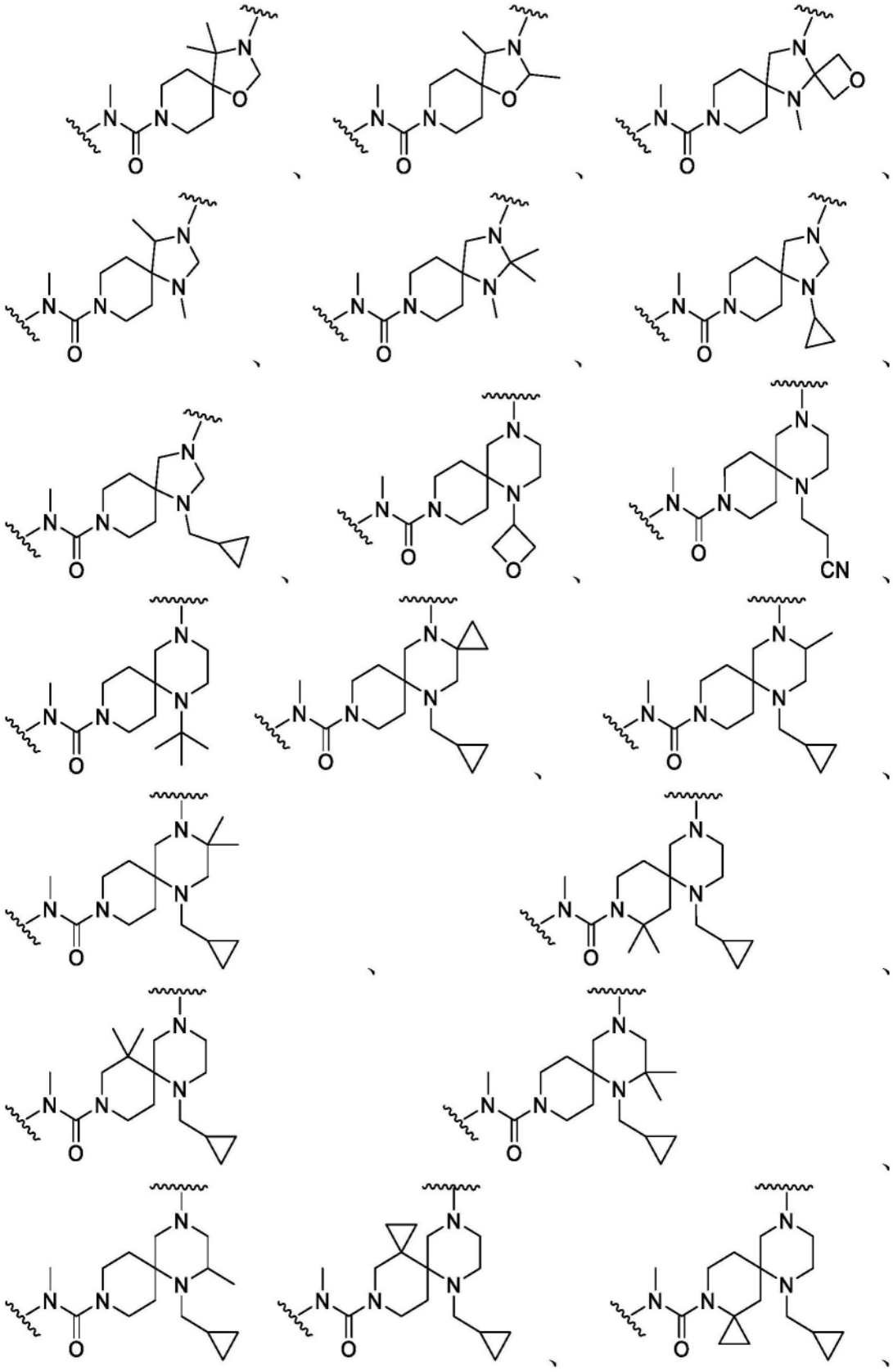




















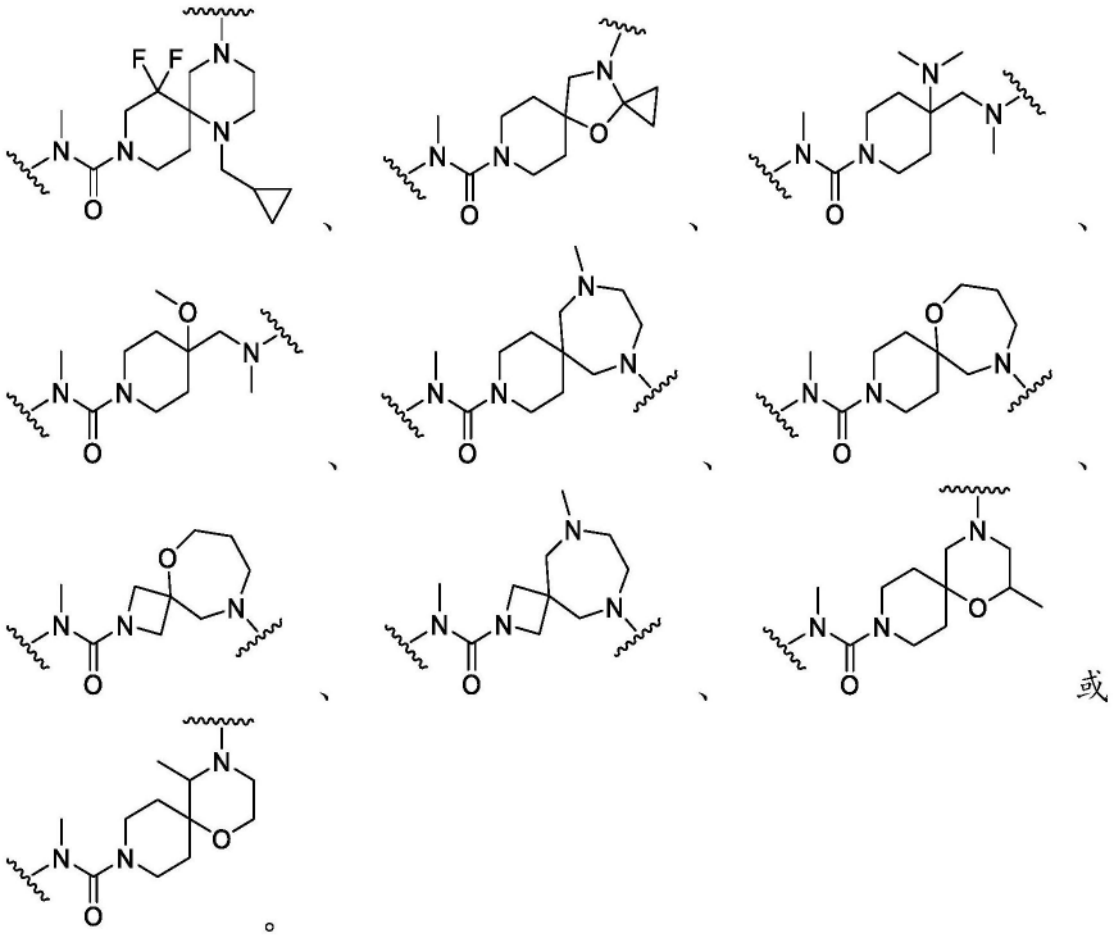




[0778] 

[0779] 24.如实施方案22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头选自以下或其立体异构体:

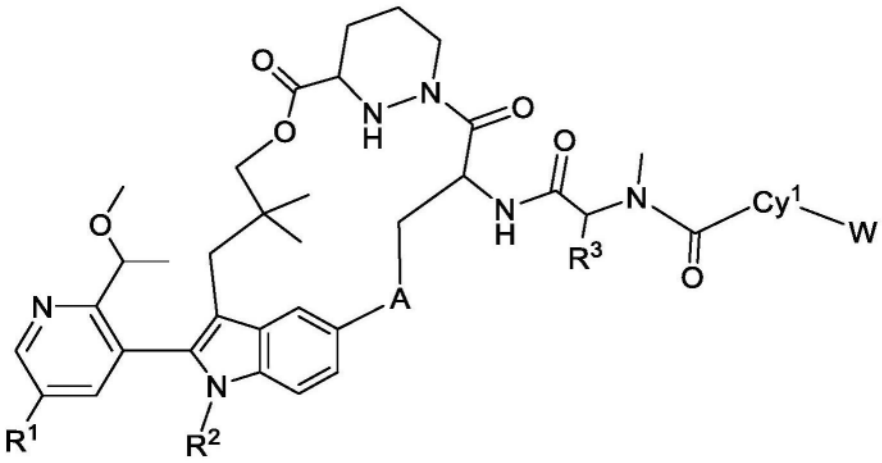
[0780]



[0781] 

[0782] 25.如实施方案1至24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不是表2的化合物。

[0783] 26.如实施方案1至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5的结构:

[0784] 

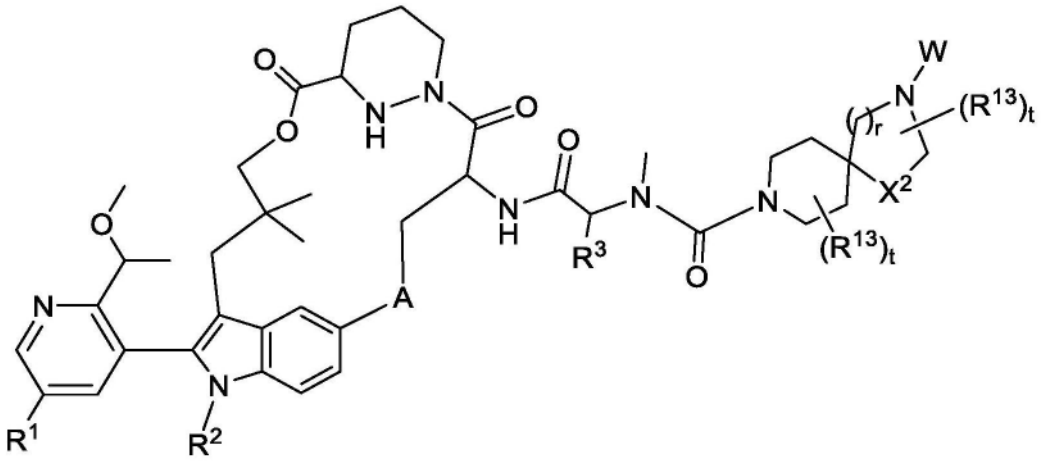
式 II-5,

[0785] 其中Cy^1是任选地被取代的螺环8至11元亚杂环烷基或任选地被取代的双环7至9元亚杂环烷基;并且

[0786] 其中W包含乙烯基酮或乙烯基砜。

[0787] 27.如实施方案26所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Cy^1是任选地被取代的螺环10至11元亚杂环烷基。

[0788] 28.如实施方案27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5a的结构:

[0789] 

式 II-5a,

[0790] 其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

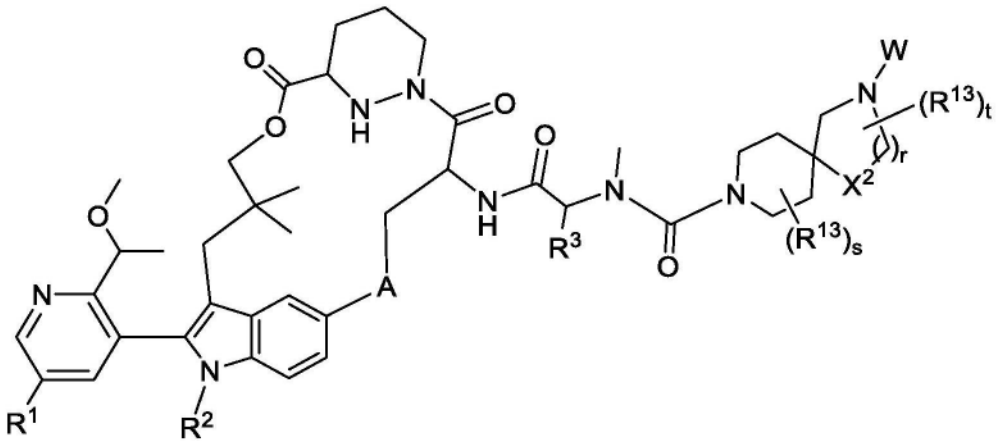
[0791] r是1或2;

[0792] 每个t独立地是0、1或2;

[0793] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

[0794] 每个R^{13}独立地是-CH_3。

[0795] 29.如实施方案27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5b的结构:

[0796] 

式 II-5b,

[0797] 其中X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2。

[0798] r是1或2;

[0799] s和t各自独立地是0、1或2;

[0800] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;并且

[0801] 每个R^{13}独立地是-CH_3、F,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的C_3-C_6环烷基,或连接至同一原子的两个R^{13}与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3元至6元杂环烷基。

[0802] 30.如实施方案29所述的化合物,其中R^{13}是-CH_3。

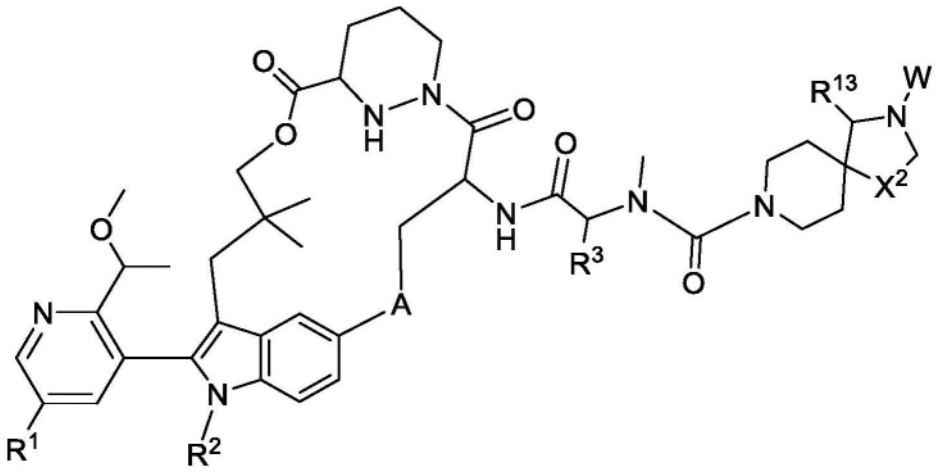
[0803] 31.如实施方案29所述的化合物,其中s和t的和为1。

[0804] 32.如实施方案29所述的化合物,其中s和t的和为2。

[0805] 33.如实施方案29所述的化合物,其中s为0并且t为1。

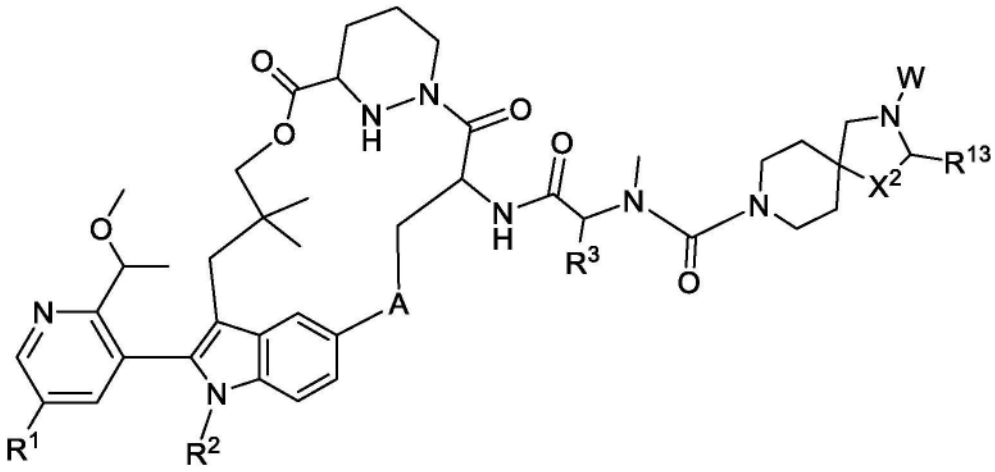
[0806] 34.如实施方案29所述的化合物,其中s和t的和为0。

[0807] 35.如实施方案28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5c的结构:

[0808] 

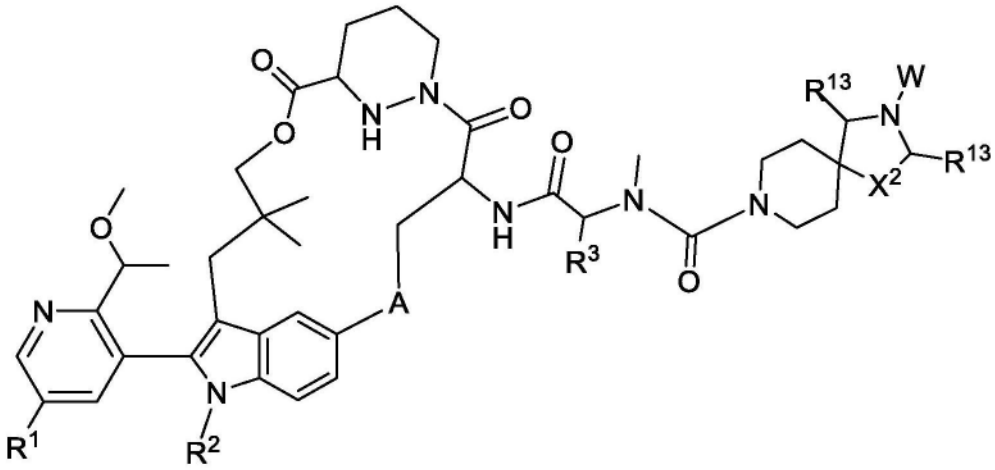
式 II-5c。

[0809] 36.如实施方案28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5d的结构:

[0810] 

式 II-5d。

[0811] 37.如实施方案28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-5e的结构:

[0812] 

式 II-5e。

[0813] 38.如实施方案28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中r是1。

[0814] 39.如实施方案28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中r是2。

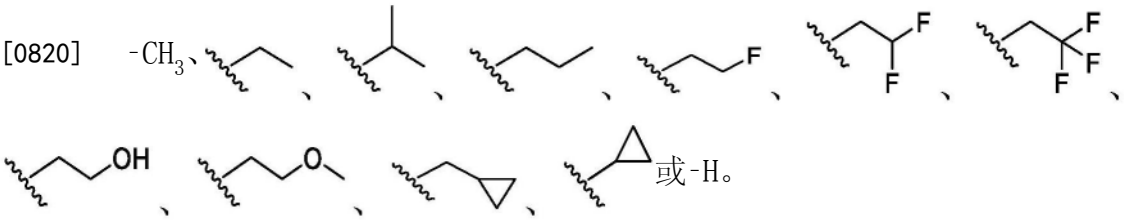
[0815] 40.如实施方案28至39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^2是O。

[0816] 41.如实施方案28至39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^2是S。

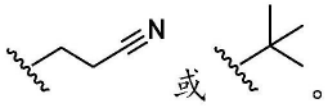
[0817] 42.如实施方案28至39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^2是SO_2。

[0818] 43.如实施方案28至39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^2是NR^{12}。

[0819] 44.如实施方案43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{12}选自以下或其立体异构体:

[0820] 

[0821] 45.如实施方案43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{12}选自以下或其立体异构体:

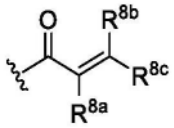
[0822] 

[0823] 46.如实施方案28至39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^2是$C(R^{11})_2$。

[0824] 47.如实施方案46所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{11}是氢。

[0825] 48.如实施方案1至47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是交联基团,其包含乙烯基酮。

[0826] 49.如实施方案48所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W具有式IVa的结构:

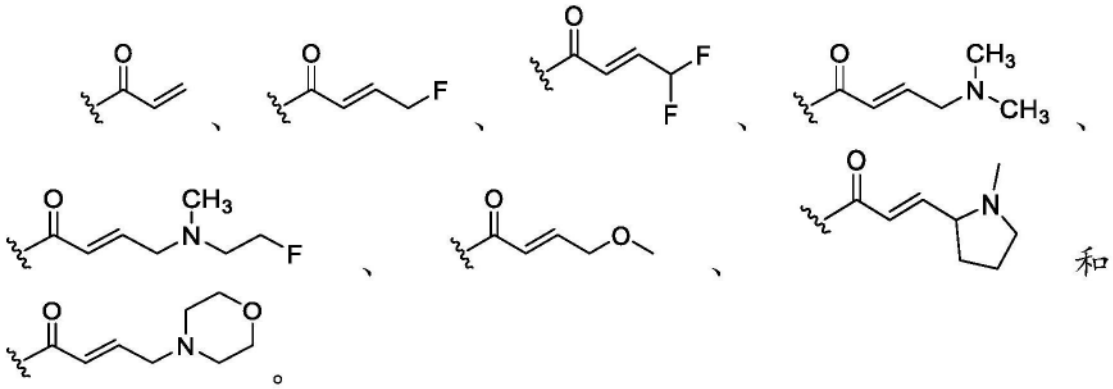
[0827] 

式IVa,

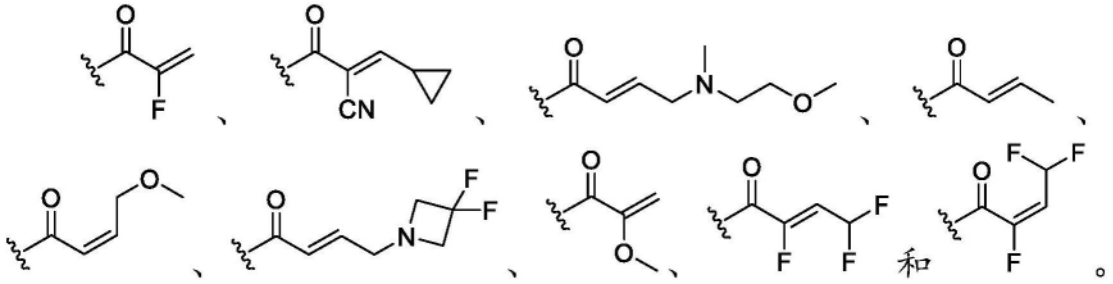
[0828] 其中R^{8a}、R^{8b}和R^{8c}独立地是氢,-CN,卤素,或任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基,

[0829] -NH_2,-NH(C_1-C_3烷基),-N(C_1-C_3烷基)$_2$,或4至7元饱和杂环烷基。

[0830] 50.如实施方案49所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W选自以下或其立体异构体:

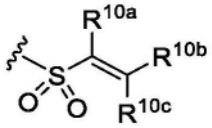
[0831] 

[0832] 51.如实施方案49所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W选自以下或其立体异构体:

[0833] 

[0834] 52.如实施方案1至47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是交联基团,其包含乙烯基砜。

[0835] 53.如实施方案52所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W具有式IVc的结构:

[0836] 

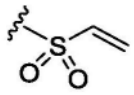
式IVc,

[0837] 其中R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}独立地是氢,-CN,或任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-

C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基，

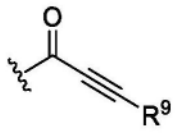
[0838] -NH_2，-NH(C_1-C_3烷基)，-N(C_1-C_3烷基)$_2$，或4至7元饱和杂环烷基。

[0839] 54.如实施方案53所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W是：

[0840] 。

[0841] 55.如实施方案1至47中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W是交联基团，其包含炔酮。

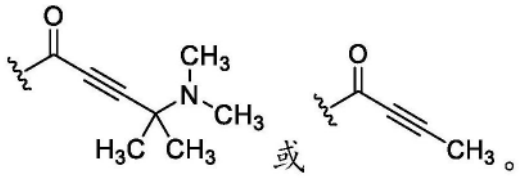
[0842] 56.如实施方案55所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W具有式IVb的结构：

[0843] 

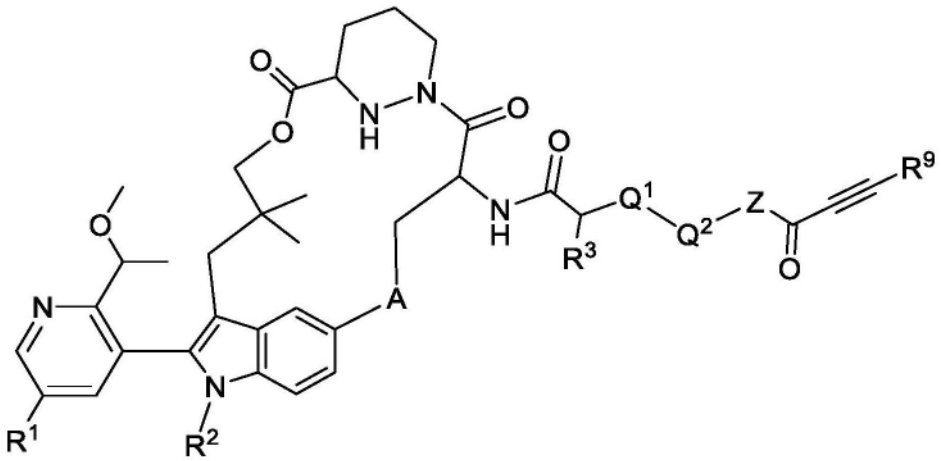
式IVb，

[0844] 其中R^9是氢，任选地被一个或多个独立地选自-OH、-O-C_1-C_3烷基的取代基取代的-C_1-C_3烷基，-NH_2，-NH(C_1-C_3烷基)，-N(C_1-C_3烷基)$_2$，或4至7元饱和环烷基，或4至7元饱和杂环烷基。

[0845] 57.如实施方案56所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W选自：

[0846] 。

[0847] 58.如实施方案56或57所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式II-6的结构：

[0848] 

式II-6，

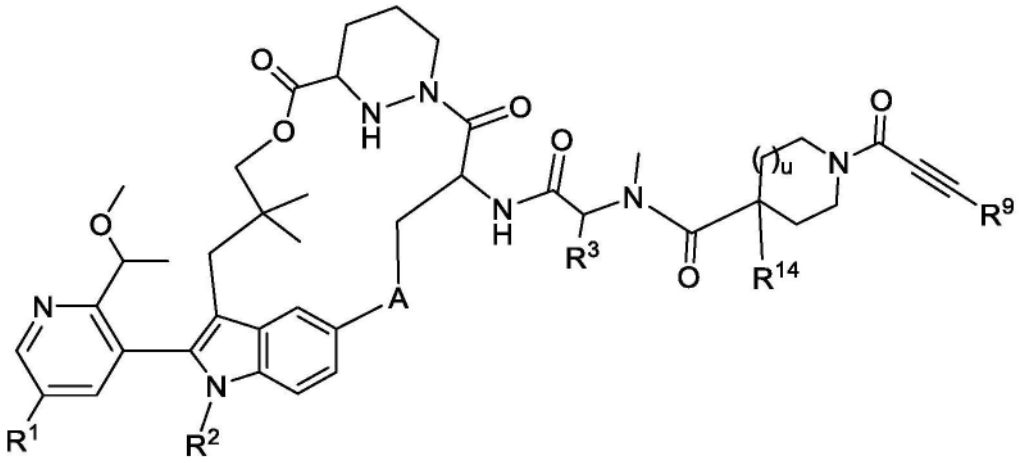
[0849] 其中Q^1是CH_2、NR^N或O；

[0850] Q^2是CO、NR^N或O；并且

[0851] Z是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;或

[0852] 其中Q^1-Q^2-Z是任选地被取代的9至10元螺环亚杂环烷基。

[0853] 59.如实施方案56至58中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-6a的结构:

[0854] 

式 II-6a,

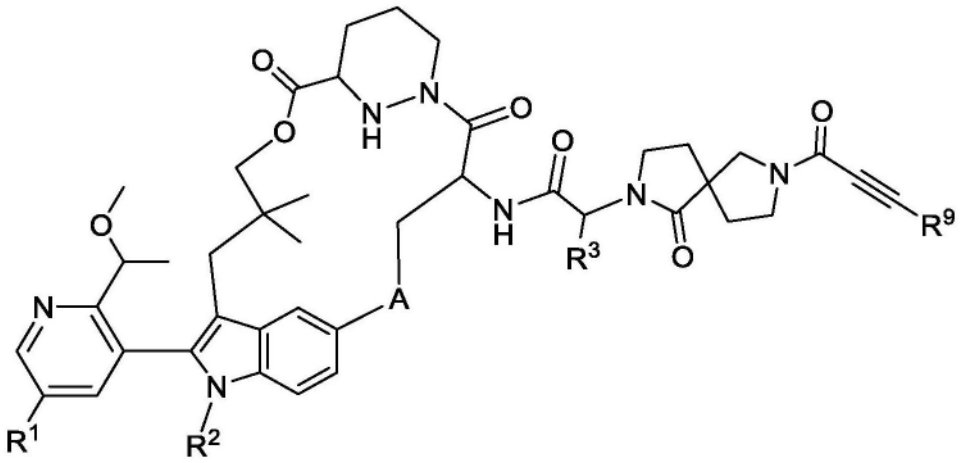
[0855] 其中R^{14}是氟、氢或C_1-C_3烷基;并且

[0856] u是0或1。

[0857] 60.如实施方案59所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{14}是氟并且u是1。

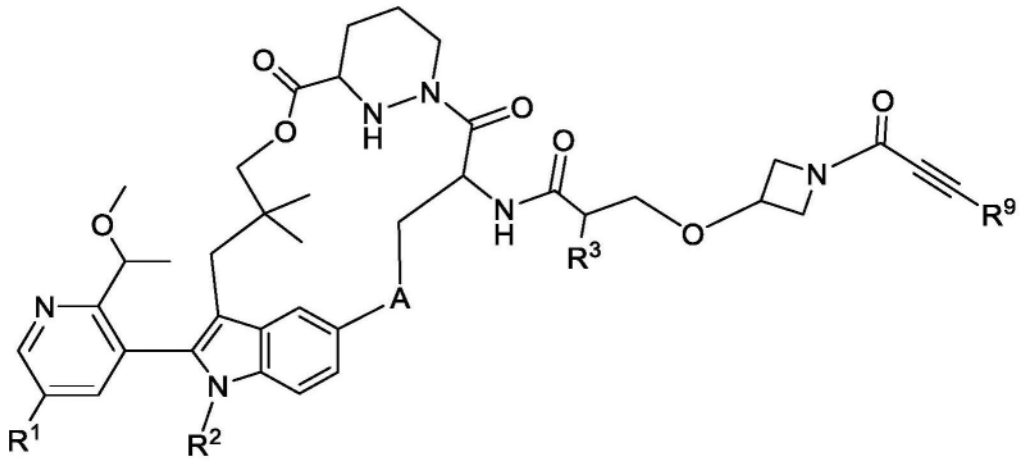
[0858] 61.如实施方案59所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{14}是氢并且u是0。

[0859] 62.如实施方案56至59中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-6b的结构:

[0860] 

式 II-6b。

[0861] 63.如实施方案56至59中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式II-6c的结构:

[0862] 

式 II-6c。

[0863] 64.一种化合物或其药学上可接受的盐,其选自表1。

[0864] 65.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案1至64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0865] 66.一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

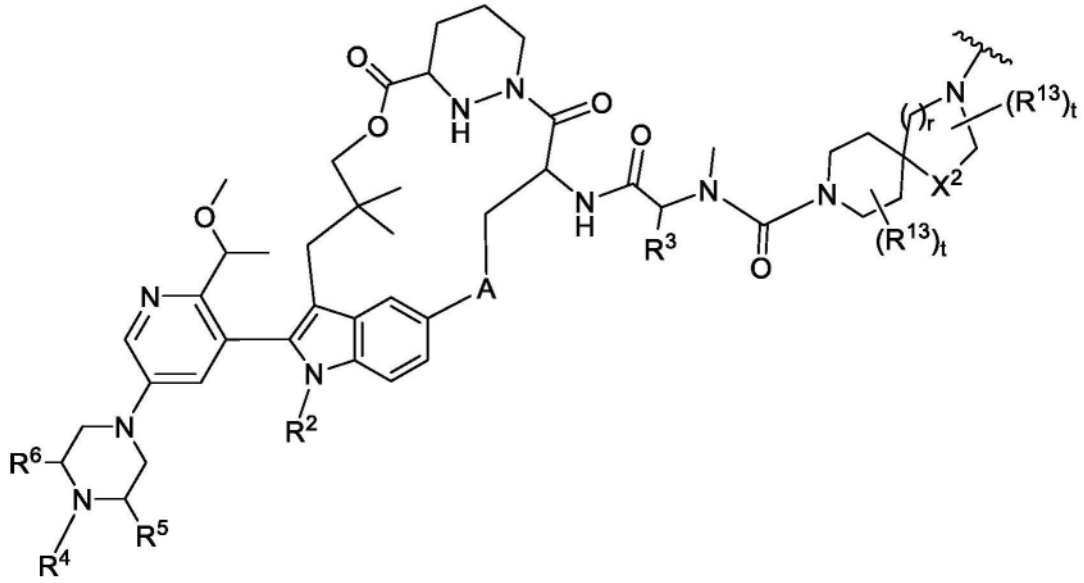
[0866] M-L-P

[0867] 式V,

[0868] 其中L是接头;

[0869] P是单价有机部分;并且

[0870] M具有式VIa的结构:

[0871] 

式 VIa,

[0872] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0873] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0874] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[0875] X^2是O、$C(R^{11})_2$、NR^{12}、S或SO_2;

[0876] r是1或2;

[0877] 每个t独立地是0、1或2;

[0878] R^{11}和R^{12}各自独立地是氢、任选地被取代的C_1-C_4烷基、任选地被取代的C_2-C_4杂烷基或任选地被取代的3至5元环烷基;

[0879] 每个R^{13}独立地是-CH_3;并且

[0880] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0881] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0882] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0883] 67.一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

[0884] M-L-P

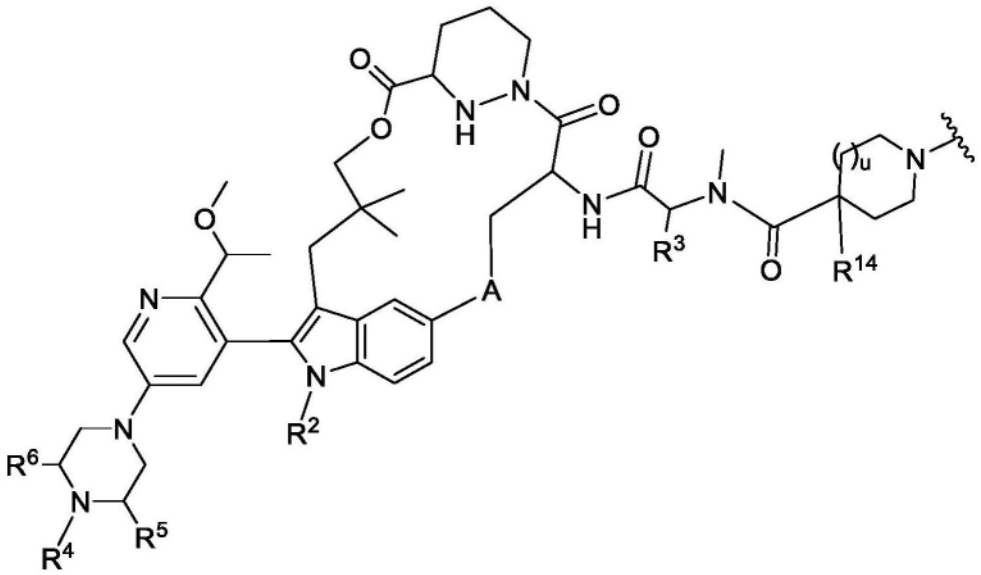
[0885] 式V,

[0886] 其中L是接头;

[0887] P是单价有机部分;并且

[0888] M具有式VIb的结构:

[0889]



式 VIb,

[0890] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0891] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0892] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;

[0893] R^{14}是氟、氢或C_1-C_3烷基;

[0894] u是0或1;并且

[0895] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0896] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0897] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0898] 68.一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

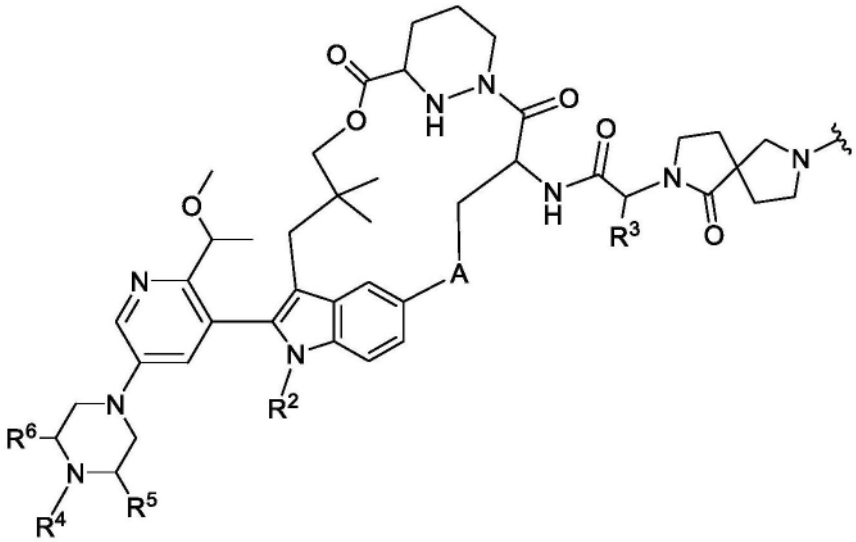
[0899] M-L-P

[0900] 式V,

[0901] 其中L是接头;

[0902] P是单价有机部分;并且

[0903] M具有式VIc的结构:

[0904] 

式 VIc,

[0905] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0906] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0907] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

[0908] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0909] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0910] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0911] 69.一种缀合物或其盐,其包含式V的结构:

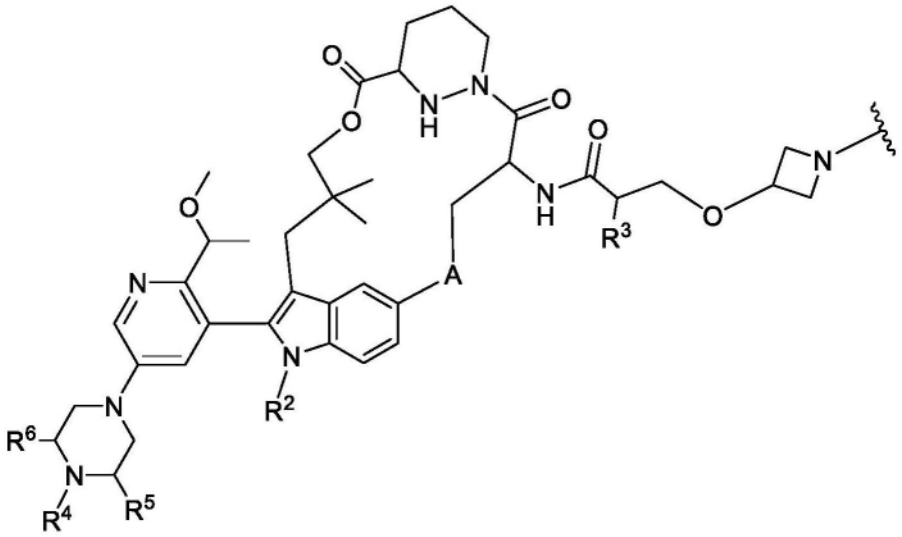
[0912] M-L-P

[0913] 式V,

[0914] 其中L是接头;

[0915] P是单价有机部分;并且

[0916] M具有式VId的结构:

[0917] 

式 VId,

[0918] 其中A是任选地被取代的3至6元亚杂环烷基、任选地被取代的3至6元亚环烷基、任选地被取代的6元亚芳基或任选地被取代的5至10元亚杂芳基;

[0919] R^2是任选地被取代的C_1-C_6烷基;

[0920] R^3是任选地被取代的C_1-C_6烷基或任选地被取代的C_1-C_3杂烷基;并且

[0921] R^4、R^5和R^6各自独立地选自氢、任选地被取代的C_1-C_6烷基、任选地被取代的C_1-C_6杂烷基、任选地被取代的3至6元环烷基、任选地被取代的3至6元杂环烷基;或

[0922] R^4和R^5与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基;或

[0923] R^4和R^6与其所连接的原子一起形成任选地被取代的3至8元环烷基或任选地被取代的3至8元杂环烷基。

[0924] 70.如实施方案66至69中任一项所述的缀合物或其盐,其中所述单价有机部分是蛋白质。

[0925] 71.如实施方案70所述的缀合物或其盐,其中所述蛋白质是Ras蛋白。

[0926] 72.如实施方案71所述的缀合物或其盐,其中所述Ras蛋白是K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。

[0927] 73.如实施方案72所述的缀合物,其中所述Ras蛋白是K-Ras G13C。

[0928] 74.如实施方案66至73中任一项所述的缀合物或其盐,其中所述接头通过与所述单价有机部分的氨基酸残基的巯基的键结合至所述单价有机部分。

[0929] 75.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的实施方案1至64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或实施方案65所述的药物组合物。

[0930] 76.如实施方案75所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌

或子宫内膜癌。

[0931] 77.如实施方案75或76所述的方法,其中所述癌症包含Ras突变。

[0932] 78.如实施方案77所述的方法,其中所述Ras突变是K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。

[0933] 79.如实施方案78所述的方法,其中所述Ras突变是K-Ras G13C。

[0934] 80.一种治疗有需要的受试者的Ras蛋白相关病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1至64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或实施方案65所述的药物组合物。

[0935] 81.一种抑制细胞中的Ras蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的实施方案1至64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或实施方案65所述的药物组合物接触。

[0936] 82.如实施方案80或81所述的方法,其中所述Ras蛋白是K-Ras G12C、K-Ras G13C、H-Ras G12C、H-Ras G13C、N-Ras G12C或N-Ras G13C。

[0937] 83.如实施方案82所述的方法,其中所述Ras蛋白是K-Ras G13C。

[0938] 84.如实施方案81至83中任一项所述的方法,其中所述细胞是癌细胞。

[0939] 85.如实施方案84所述的方法,其中所述癌细胞是胰腺癌细胞、结直肠癌细胞、非小细胞肺癌细胞或子宫内膜癌细胞。

[0940] 86.如实施方案75至85中任一项所述的方法或用途,其中所述方法或用途还包括施用额外的抗癌疗法。

[0941] 87.如实施方案86所述的方法,其中所述额外的抗癌疗法是EGFR抑制剂、第二Ras抑制剂、SHP2抑制剂、SOS1抑制剂、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1抑制剂、BRAF抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂、CDK4/6抑制剂、HER2抑制剂或其组合。

[0942] 88.如实施方案86或87所述的方法,其中所述额外的抗癌疗法是SHP2抑制剂。

[0943] 实施例

[0944] 本公开将通过以下实施例和合成实施例进一步说明,所述实施例不应解释为将本公开的范围或精神限制于本文所描述的特定程序。应了解,提供的实施例旨在说明某些实施方案并且不打算从而限制本公开的范围。还应了解,也可在不脱离本公开的精神或所附权利要求的范围的情况下,诉诸于本领域技术人员可想到的各种其他实施方案、其修改和等效物。

[0945] 化学合成

[0946] 以下实施例和本文其他地方中使用的定义如下:

[0947] CH_2Cl_2,DCM亚甲基氯,二氯甲烷

[0948] CH_3CN,MeCN乙腈

[0949] CuI 碘化铜(I)

[0950] DIPEA 二异丙基乙胺

[0951] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0952] EtOAc 乙酸乙酯

[0953] h 小时

[0954] H_2O 水

[0955] HCl 盐酸

[0956] K_3PO_4 磷酸三钾

[0957] MeOH 甲醇

[0958] Na_2SO_4 硫酸钠

[0959] NMP N-甲基吡咯烷酮

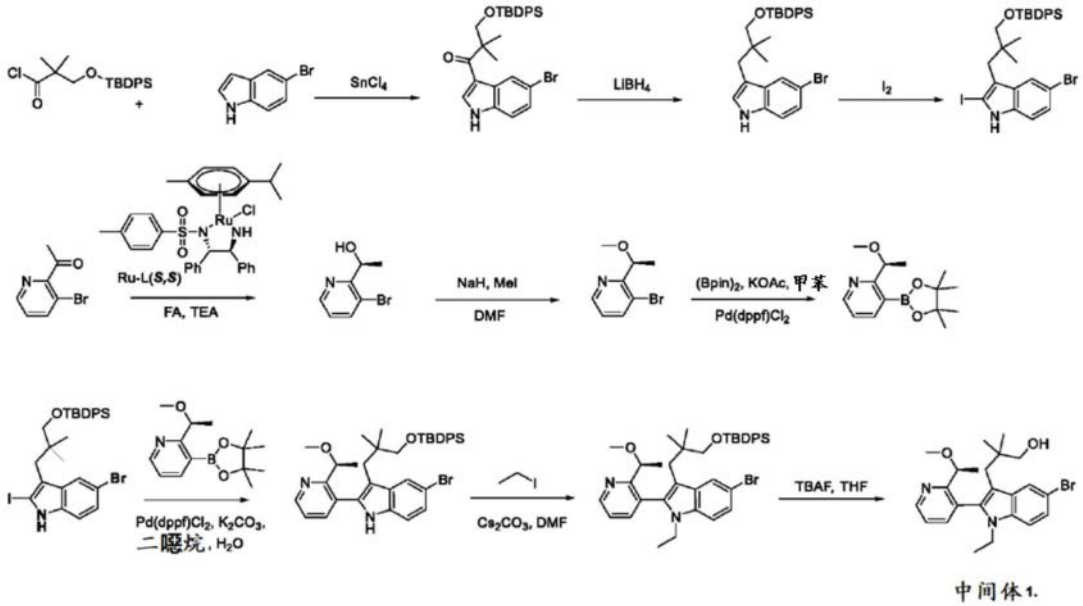
[0960] Pd(dppf)Cl_2 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[0961] 仪器

[0962] 质谱数据收集是利用带有QDa检测器或SQ检测器2的Shimadzu LCMS-2020、Agilent 1260LC-6120/6125MSD、Shimadzu LCMS-2010EV或Waters Acquity UPLC进行。将样品以液相注入至C-18反相柱上。化合物是使用乙腈梯度从柱洗脱并进给至质量分析仪中。初始数据分析是用Agilent ChemStation、Shimadzu LabSolutions或Waters MassLynx进行。NMR数据是用Bruker AVANCE III HD 400MHz、Bruker Ascend 500MHz或Varian 400MHz仪器收集并且原始数据是利用TopSpin或Mestrelab Mnova进行分析。

[0963] 合成中间体

[0964] 中间体1.合成3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

[0965] 

中间体1.

[0966] 步骤1.在0℃下在N_2气氛下向3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙酰氯(65g,137mmol,粗制)于DCM(120mL)中的混合物中缓慢添加1M $SnCl_4$的DCM溶液(137mL,137mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后滴加5-溴-1H-吲哚(26.8g,137mmol)于DCM(40mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌45分钟,然后用EtOAc(300mL)稀释,用盐水(100mL×4)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(55g,75%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+Na]$C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$的计算值556.1;实验值556.3。

[0967] 步骤2.在0℃下在N_2气氛下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(50g,93.6mmol)于THF(100mL)中的混合物中添加$LiBH_4$

(6.1g,281mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌20小时,然后添加MeOH(10mL)和EtOAc(100mL),并且将混合物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩滤液。将残余物用DCM(50mL)稀释,冷却至10℃并添加二氢吡啶(9.5g,37.4mmol)和$TsOH.H_2O$(890mg,4.7mmol)。将混合物在10℃下搅拌2小时,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(41g,84%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{29}H_{34}BrNOSi$的计算值519.2;实验值520.1;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(s,1H),7.75-7.68(m,5H),7.46-7.35(m,6H),7.23-7.19(m,2H),6.87(d,J=2.1Hz,1H),3.40(s,2H),2.72(s,2H),1.14(s,9H),0.89(s,6H)。

[0968] 步骤3.在室温下向1-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙-1-酮(1.5g,2.9mmol)和I_2(731mg,2.9mmol)于THF(15mL)中的混合物中添加AgOTf(888mg,3.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用EtOAc(200mL)稀释并用饱和$Na_2S_2O_3$(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚(900mg,72%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.70(s,1H),7.68(d,J=1.3Hz,1H),7.64-7.62(m,4H),7.46-7.43(m,6H),7.24-7.22(d,1H),7.14-7.12(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),3.48(s,2H),2.63(s,2H),1.08(s,9H),0.88(s,6H)。

[0969] 步骤4.在0℃下在Ar气氛下向HCOOH(66.3g,1.44mol)于TEA(728g,7.2mol)中的经搅拌混合物中逐份添加(4S,5S)-2-氯-2-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-4,5-二苯基-1,3-二氮杂-2-钌环戊烷异丙基甲苯(3.9g,6.0mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌15分钟,然后冷却至室温并以多份添加1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(120g,600mmol)。将混合物加热至40℃并再搅拌2小时,然后减压浓缩溶剂。将盐水(2L)添加至残余物中,将混合物用EtOAc(4×700mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100g,74%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]C_7H_8BrNO的计算值201.1;实验值201.9。

[0970] 步骤5.在0℃下向(1S)-1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(100g,495mmol)于DMF(1L)中的经搅拌混合物中以多份添加NaH于油中的60%分散液(14.25g,594mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下,滴加MeI(140.5g,990mmol),并使混合物升温至室温并搅拌2小时。将混合物冷却至0℃并添加饱和NH_4Cl(5L)。将混合物用EtOAc(3×1.5L)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(90g,75%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_8H_{10}BrNO$的计算值215.0;实验值215.9。

[0971] 步骤6.在室温下在Ar气氛下向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(90g,417mmol)和Pd(dppf)Cl_2(30.5g,41.7mmol)于甲苯(900mL)中的经搅拌混合物中以多份添加双(频哪醇合)二硼(127g,500mmol)和KOAc(81.8g,833mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌3小时。减压浓缩滤液并且将残余物通过Al_2O_3柱色谱法纯化,得到呈半固体状的2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(100g,63%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{14}H_{22}BNO_3$的计算值263.2;实验值264.1。

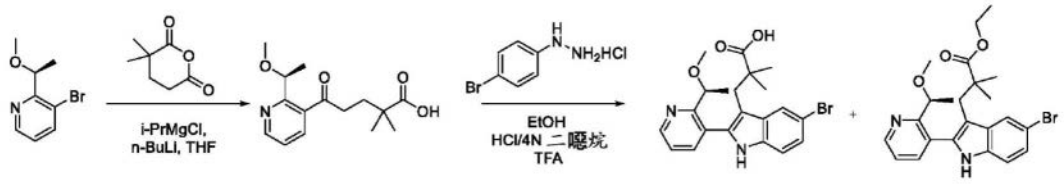
[0972] 步骤7.在室温下在Ar气氛下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(140g,217mmol)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(100g,380mmol)于1,4-二噁烷(1.4L)中的经搅拌混合物中以多份添加K_2CO_3(74.8g,541mmol)、Pd(dppf)Cl_2(15.9g,21.7mmol)和H_2O(280mL)。将混合物加热至85℃并搅拌4小时,然后冷却,添加H_2O(5L),并将混合物用EtOAc(3×2L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚(71g,45%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$的计算值654.2;实验值655.1。

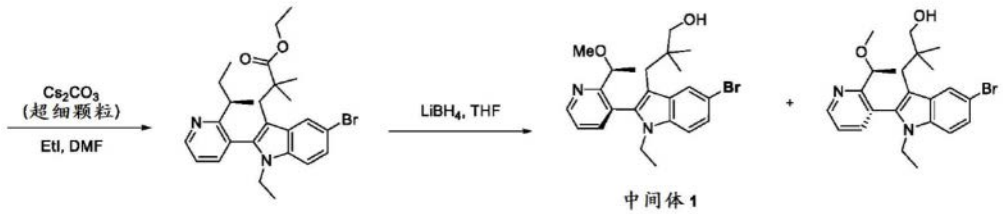
[0973] 步骤8.在0℃下在N_2气氛下向5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚(71g,108mmol)于DMF(0.8L)中的经搅拌混合物中以多份添加Cs_2CO_3(70.6g,217mmol)和EtI(33.8g,217mmol)。将混合物升温至室温并搅拌16小时,然后添加H_2O(4L)并用EtOAc(3×1.5L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66g,80%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$的计算值682.3;实验值683.3。

[0974] 步骤9.在室温下在N_2气氛下向TBAF(172.6g,660mmol)于THF(660mL)中的经搅拌混合物中以多份添加5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(66g,97mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌16小时,冷却,用H_2O(5L)稀释,并用EtOAc(3×1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。过滤后,减压浓缩滤液。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,62%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的计算值444.1;实验值445.1。

[0975] 中间体1.经由费舍尔吲哚路线(Fisher Indole Route)进行的替代性合成.



[0976]



[0977] 步骤1.在-10℃下在N_2气氛下经15分钟向i-PrMgCl的混合物(2M于THF中,0.5L)中滴加2.5M n-BuLi的己烷溶液(333mL,833mmol)。将混合物在-10℃下搅拌30分钟,然后在-10℃下经30分钟滴加于THF(0.5L)中的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(180g,833mmol)。将所得混合物升温至-5℃并搅拌1小时,然后在-5℃下经30分钟滴加于THF(1.2L)中的3,3-二甲基噁烷-2,6-二酮(118g,833mmol)。将混合物升温至0℃并搅拌1.5小

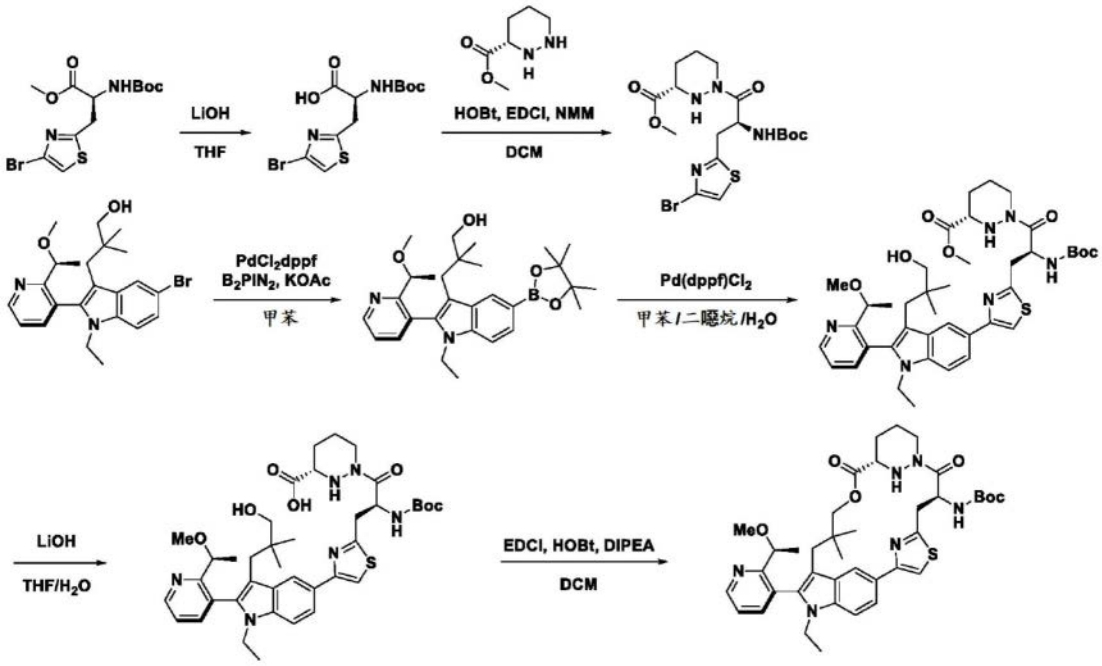
时,然后通过在0℃下添加预先冷却的4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.6L)将pH值调至约5进行淬灭。将混合物用冰水(3L)稀释并用EtOAc(3×2.5L)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸(87g,34%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{15}H_{21}NO_4$的计算值279.2;实验值280.1。

[0978] 步骤2.在室温下在N_2气氛下向5-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-2,2-二甲基-5-氧代戊酸(78g,279mmol)于EtOH(0.78L)中的混合物中以多份添加(4-溴苯基)肼盐酸盐(68.7g,307mmol)。将混合物加热至85℃并搅拌2小时,冷却至室温,然后滴加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(69.8mL,279mmol)。将混合物加热至85℃并再搅拌3小时,然后减压浓缩,并将残余物溶解于TFA(0.78L)中。将混合物加热至60℃并搅拌1.5小时,减压浓缩,并用饱和$NaHCO_3$将残余物调至约pH 5,然后用EtOAc(3×1.5L)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到3-(5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(78g,粗制)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{21}H_{23}BrN_2O_3$的计算值430.1并且$C_{23}H_{27}BrN_2O_3$的计算值458.1;实验值431.1和459.1。

[0979] 步骤3.在0℃下在N_2气氛下向3-(5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸和(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(198g,459mmol)于DMF(1.8L)中的混合物中以多份添加Cs_2CO_3(449g,1.38mol)。然后,在0℃下滴加于DMF(200mL)中的EtI(215g,1.38mmol)。将混合物升温至室温并搅拌4小时,然后用盐水(5L)稀释并用EtOAc(3×2.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(2×1.5L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(160g,57%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的计算值486.2;实验值487.2。

[0980] 步骤4.在0℃下在N_2气氛下向3-(5-溴-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(160g,328mmol)于THF(1.6L)中的混合物中添加$LiBH_4$(28.6g,1.3mol)。将混合物加热至60℃,保持16小时,冷却,并用预先冷却(0℃)的NH_4Cl水溶液(5L)淬灭。用EtOAc(3×2L)萃取混合物并且将合并的有机层用盐水(2×1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇的两种阻转异构体(呈单一阻转异构体)(60g,38%产率)和(40g,26%产率),均呈固体状。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$的计算值444.1;实验值445.2。

[0981] 中间体2.合成((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0982] 

[0983] 步骤1.在室温下向(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(110g,301.2mmol)于THF(500mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加LiOH(21.64g,903.6mmol)。将所得溶液搅拌1小时并且然后减压浓缩。将所得残余物用1M HCl调节至pH 6并且然后用DCM(3x 500mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到所需产物(108g,粗制)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$的计算值:351.00;实验值351.0。

[0984] 步骤2.在0℃下向(S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(70g,199.3mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯双(三氟乙酸)盐(111.28g,298.96mmol)、NMM(219.12mL,1993.0mmol)、EDCI(76.41g,398.6mmol)和HOBt(5.39g,39.89mmol)。将所得溶液升温至室温并搅拌1小时。然后将反应物用H_2O(500mL)淬灭并用EtOAc(3x 500mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(88.1g,92.6%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$的计算值:477.08;实验值477.1。

[0985] 步骤3.在室温下向3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(60g,134.7mmol)于甲苯(500mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(51.31g,202.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(9.86g,13.48mmol)和KOAc(26.44g,269.4mmol)。然后将反应混合物加热至90℃并搅拌2小时。然后将反应溶液冷却至室温并减压浓缩。通过硅胶色谱法(0→50% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(60.6g,94.0%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{29}H_{41}BN_2O_4$的计算值:493.32;实验值493.3。

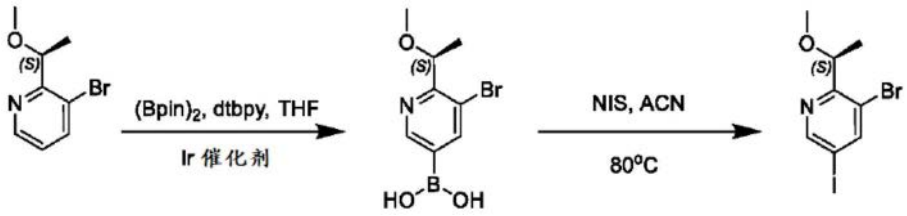
[0986] 步骤4.在室温下向(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(30g,60.9mmol)于甲苯(600mL)、二噁烷(200mL)和H_2O(200mL)中的溶液中添加(S)-1-((S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(43.62g,91.4mmol)、K_3PO_4(32.23g,152.3mmol)和Pd(dppf)Cl_2(8.91g,12.18mmol)。将所得溶液加热至70℃并搅拌过夜。然后反应混合物冷却至室温并用H_2O(200mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 1000mL)萃取并且合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶

色谱法(0→90% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(39.7g,85.4%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{40}H_{54}N_6O_7S$的计算值:763.39;实验值763.3。

[0987] 步骤5.在室温下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(39.7g,52.0mmol)于THF(400mL)和H_2O(100mL)中的溶液中添加LiOH●H_2O(3.74g,156.2mmol)。将所得混合物搅拌1.5小时并且然后减压浓缩。残余物用1M HCl酸化至pH 6并用DCM(3x 1000mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到所需产物(37.9g,粗制)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{39}H_{52}N_6O_7S$的计算值:749.37;实验值749.4。

[0988] 步骤6.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(37.9g,50.6mmol)、HOBt(34.19g,253.0mmol)和DIPEA(264.4mL,1518mmol)于DCM(4L)中的溶液中添加EDCI(271.63g,1416.9mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物用H_2O淬灭并用1M HCl(4x 1L)洗涤。分离有机层并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0→70% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(30g,81.1%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{39}H_{50}N_6O_6S$的计算值:731.36;实验值731.3。

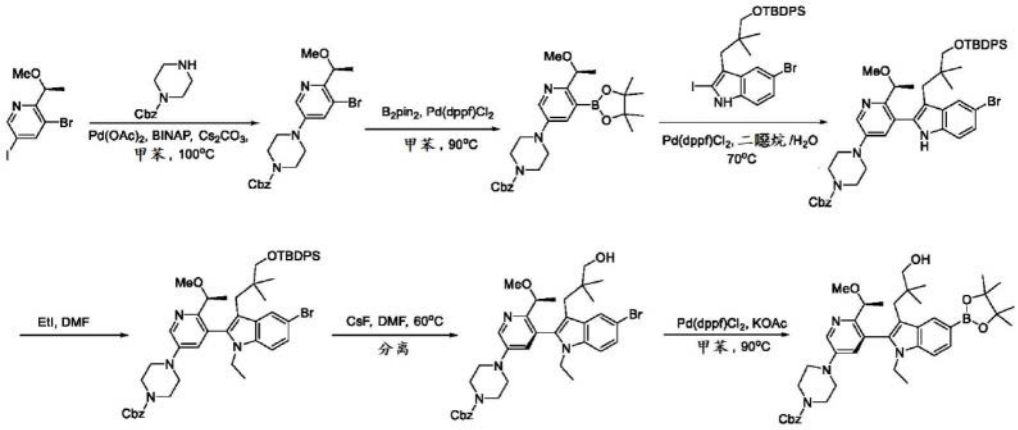
[0989] 中间体3.合成(S)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶

[0990] 

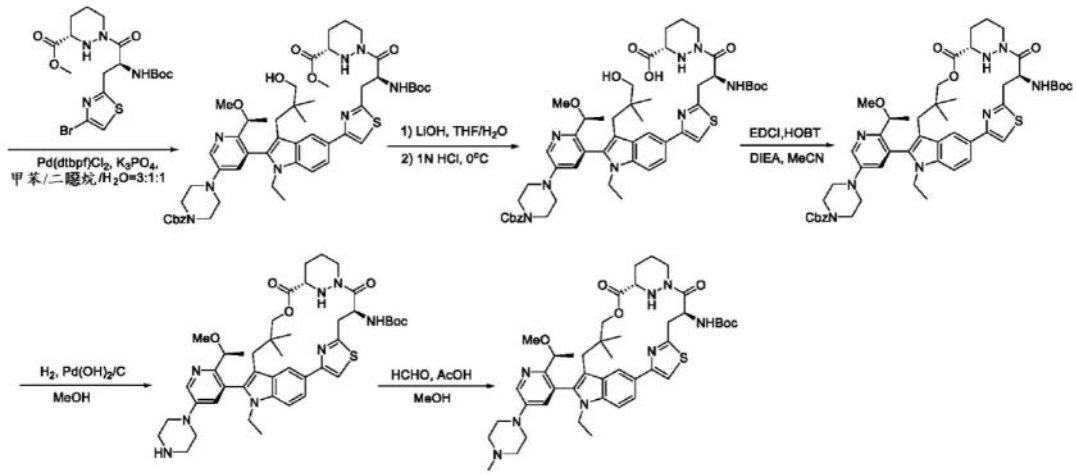
[0991] 步骤1.在氩气气氛下向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(80.00g,370.24mmol,1.00当量)和双(频哪醇合)二硼(141.03g,555.3mmol,1.50当量)于THF(320mL)中的经搅拌溶液中添加dtbpy(14.91g,55.5mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(7.46g,11.1mmol)。将所得混合物在氩气气氛下在75℃下搅拌16小时。将混合物减压浓缩。将所得混合物溶解在EtOAc(200mL)中并且将混合物用含Na_2CO_3(40g)和NaOH(10g)(质量4:1)的水(600mL)调节至pH 10。水层用EtOAc(800mL)萃取。水相用HCl(6N)酸化至pH=6以使所需固体沉淀,得到呈浅黄色固体状的5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(50g,52.0%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_8H_{11}BBrNO_3$的计算值259.0;实验值260.0。

[0992] 步骤2.在室温下在氩气气氛下向5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基硼酸(23.00g,88.5mmol)于ACN(230mL)中的经搅拌溶液中添加NIS(49.78g,221.2mmol)。将所得混合物在80℃下在氩气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将所得混合物溶解在DCM(2.1L)中并用$Na_2S_2O_3$(3x 500mL)洗涤。有机层经无水Na2SO4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(S)-3-溴-5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶(20g,66.0%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]C_8H_9BrINO的计算值340.9;实验值341.7。

[0993] 中间体4.合成((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0994]



[0995] 步骤1.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3L三颈圆底烧瓶中放入3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(147g,429.8mmol)、哌嗪-1-甲酸苄酯(94.69g,429.8mmol)、Pd(OAc)$_2$(4.83g,21.4mmol)、BINAP(5.35g,8.6mmol)、Cs_2CO_3(350.14g,1074.6mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌过夜。在反应完成后将反应混合物冷却至25℃。将所得混合物减压浓缩。将残余物施加到利用乙酸乙酯/己烷(1:1)的硅胶柱上。减压去除溶剂,得到呈深黄色固体状的(S)-4-(5-溴-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(135g,65.1%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{20}H_{24}BrN_3O_3$的计算值433.1;实验值434.1。

[0996] 步骤2.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3L三颈圆底烧瓶中放入4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酸苄酯(135g,310.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(86.82g,341.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(22.74g,31.0mmol)、KOAc(76.26g,777.5mmol)、甲苯(1L)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌2天。将反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加到利用乙酸乙酯/己烷(1:3)的中性氧化铝柱上。减压去除溶剂,得到呈深黄色固体状的(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(167g,粗制)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{26}H_{36}BN_3O_5$的计算值481.3;实验值482.1。

[0997] 步骤3.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的3L三颈圆底烧瓶中放入(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(167g,346.9mmol)、5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚(224.27g,346.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(25.38g,34.6mmol)、二噁烷(600mL)、H_2O

(200mL)、K_3PO_4(184.09g,867.2mmol)、甲苯(200mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌过夜。在反应完成后将反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加到利用乙酸乙酯/己烷(1:1)的硅胶柱上。减压去除溶剂,得到呈黄色固体状的(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(146g,48.1%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$的计算值872.3;实验值873.3。

[0998] 步骤4.在0℃下在N_2气氛下向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(146g,167.0mmol)和Cs_2CO_3(163.28g,501.1mmol)于DMF(1200mL)中的经搅拌混合物中以多份添加C_2H_5I(52.11g,334.0mmol)。将最终反应混合物在25℃下搅拌12小时。所需产物可通过LCMS检测。所得混合物用EA(1L)稀释并用盐水(3x 1.5L)洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(143g,粗制),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$的计算值900.4;实验值901.4。

[0999] 步骤5.向(S)-4-(5-(5-溴-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(143g,158.5mmol)于DMF(1250mL)中的经搅拌混合物中添加CsF(72.24g,475.5mmol)。然后在N_2气氛下将反应混合物在60℃下搅拌2天。所需产物可通过LCMS检测。将所得混合物用EA(1L)稀释并用盐水(3x 1L)洗涤。然后将有机相减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/3)洗脱,得到都呈黄色固体状的两种阻转异构体(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯A(38g,36%产率,RT=1.677min,于3min LCMS(0.1% FA)内)和B(34g,34%产率,RT=1.578min,于3min LCMS(0.1% FA)内)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{35}H_{43}BrN_4O_4$的计算值663.2;实验值662.2。

[1000] 步骤6.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500mL三颈圆底烧瓶中放入(S)-4-(5-(5-溴-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯A(14g,21.1mmol)、双(频哪醇合)二硼(5.89g,23.21mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.54g,2.1mmol)、KOAc(5.18g,52.7mmol)、甲苯(150mL)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至25℃。在真空下浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/3)洗脱,得到呈黄色固体状的(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(12g,76.0%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{41}H_{55}BN_4O_6$的计算值710.4;实验值711.3。

[1001] 步骤7.向用氩气惰性气氛吹扫并维持的250mL圆底烧瓶中放入(S)-4-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(10.8g,15.2mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(7.98g,16.7mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(0.99g,1.52mmol)、K_3PO_4(8.06g,

37.9mmol)、甲苯(60mL)、二噁烷(20mL)、H_2O(20mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至25℃。所得溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取并减压浓缩。将残余物施加到利用乙酸乙酯/己烷(10:1)的硅胶柱上。去除溶剂,得到呈黄色固体状的(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(8g,50.9%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{52}H_{68}N_8O_9S$的计算值980.5;实验值980.9。

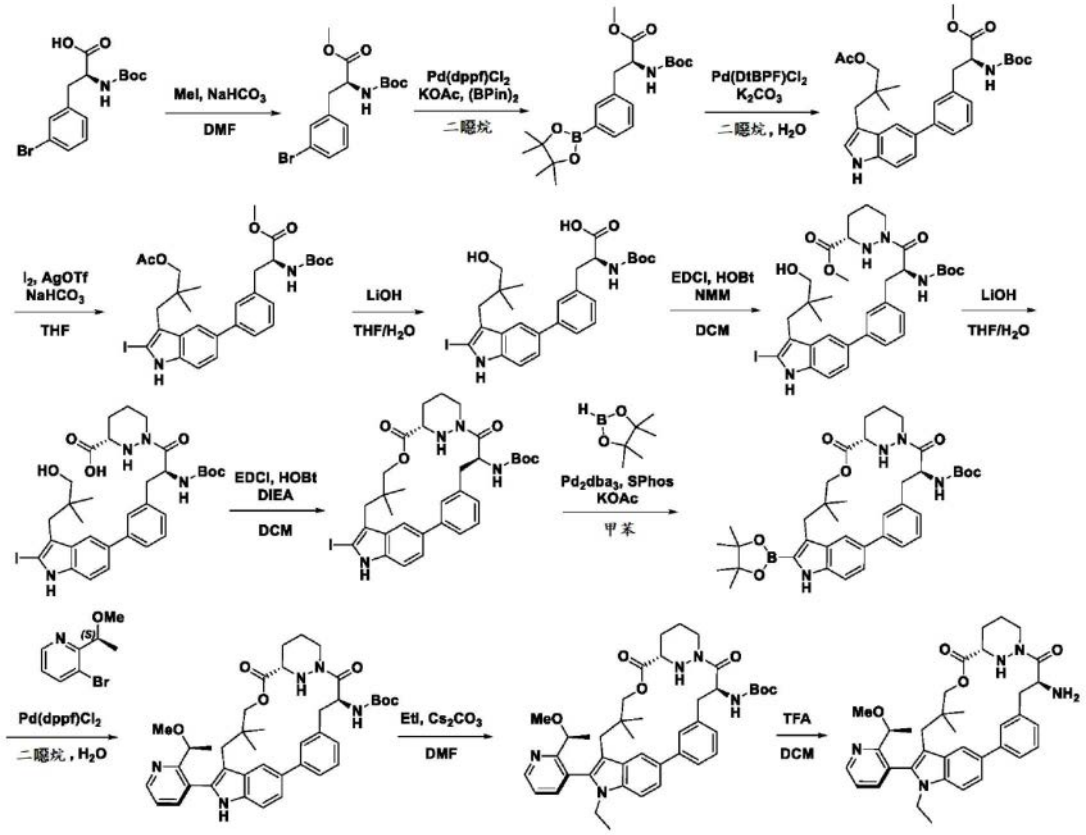
[1002] 步骤8.在N_2气氛下向(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(12g,12.23mmol)于THF(100mL)/H_2O(100mL)中的经搅拌混合物中添加LiOH(2.45g,61.1mmol)并且将所得混合物在25℃下搅拌2小时。所需产物可通过LCMS检测。将THF减压浓缩。在0℃下将水相的pH用HCL(1N)酸化至5。用DCM(3x 100ml)萃取水层。将有机相减压浓缩,得到呈淡黄色固体状的(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(10g,84.5%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{51}H_{66}N_8O_9S$的计算值966.5;实验值967.0。

[1003] 步骤9.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的3L圆底烧瓶中放入(S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((苄基氧基)羰基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-基)噻唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(18g,18.61mmol)、ACN(1.8L)、DIEA(96.21g,744.4mmol)、EDCI(107.03g,558.3mmol)、HOBT(25.15g,186.1mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌过夜。在反应完成后在真空下浓缩所得混合物。所得溶液用DCM(1L)稀释。所得混合物用HCl(3x 1L,1N水性)洗涤。所得混合物用水(3x 1L)洗涤。然后浓缩有机层,将残余物施加到利用乙酸乙酯/己烷(1:1)的硅胶柱上。减压去除溶剂,得到呈淡黄色固体状的4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(10.4g,54.8%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{51}H_{64}N_8O_8S$的计算值948.5;实验值949.3。

[1004] 步骤10.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250mL圆底烧瓶中放入4-(5-((6^{3}S,4S,Z)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1^1-乙基-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-1^2-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(10.40g,10.9mmol)、Pd(OH)$_2$/C(5g,46.9mmol)、MeOH(100mL)。将所得溶液在25℃下在2atm H_2气氛下搅拌3小时。过滤出固体并用MeOH(3x 100mL)洗涤滤饼。然后将合并的有机相减压浓缩,得到呈淡黄色固体状的((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8.5g,90.4%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{43}H_{58}N_8O_6S$的计算值814.4;实验值815.3。

[1005] 步骤11.向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1000mL圆底烧瓶中放入((6^{3}S,4S,Z)-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8.5g,10.4mmol)、MeOH(100mL)、AcOH(1.88g,31.2mmol)并搅拌15分钟。然后在25℃下添加HCHO(1.88g,23.15mmol,37%水溶液)和$NaBH_3CN$(788mg,12.5mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌3小时。所得混合物用100mL水淬灭并减压浓缩以去除MeOH。所得溶液用300mL DCM稀释。将所得混合物用水(3x 100mL)洗涤。去除溶剂,得到呈黄色固体状的((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噻唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8.2g,90.1%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$C_{44}H_{60}N_8O_6S$的计算值828.4;实验值829.3。

[1006] 中间体5.合成(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-5,7-二酮

[1007] 

[1008] 步骤1.在室温下向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(100g,290mmol)于DMF(1L)中的溶液中添加$NaHCO_3$(48.8g,581.1mmol)和MeI(61.9g,435.8mmol)。将反应混合物搅拌16小时并且然后用H_2O(1L)淬灭并用EtOAc(3x 1L)萃取。合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(13%EtOAc/石油醚)纯化,得到最终产物(109g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{15}H_{20}BrNO_4$的计算值380.05;实验值:380.0。

[1009] 步骤2.向(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(108g,

301.5mmol)和双(频哪醇合)二硼(99.53g,391.93mmol)于二噁烷(3.2L)中的经搅拌溶液中添加KOAc(73.97g,753.70mmol)和Pd(dppf)Cl_2(22.06g,30.15mmol)。将反应混合物加热至90℃持续3小时并且然后冷却至室温并用EtOAc(2x 3L)萃取。合并的有机层用盐水(3x 800mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(5% EtOAc/石油醚)纯化,得到产物(96g,78.6%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{21}H_{32}BNO_6$的计算值428.22;实验值:428.1。

[1010] 步骤3.向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙酸甲酯(94g,231.9mmol)和乙酸3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(75.19g,231.93mmol)于二噁烷(1.5L)和H_2O(300mL)中的混合物中添加K_2CO_3(64.11g,463.85mmol)和Pd(DtBPF)Cl_2(15.12g,23.19mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌4小时。反应混合物用EtOAc(2x 2L)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(20% EtOAc/石油醚)纯化,得到产物(130g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{30}H_{38}N_2O_6$的计算值523.28;实验值:523.1。

[1011] 步骤4.在-10℃下向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(95.0g,181.8mmol)和碘(36.91g,145.41mmol)于THF(1L)中的溶液中添加AgOTf(70.0g,272.7mmol)和$NaHCO_3$(22.9g,272.65mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟并且然后通过添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)来淬灭。所得混合物用EtOAc(3x 1L)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化,得到(S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(49.3g,41.8%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{30}H_{37}IN_2O_6$的计算值:649.18;实验值:649.1。

[1012] 步骤5.向(2S)-3-(3-[3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(60g,92.5mmol于THF(600mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(19.41g,462.5mmol)于H_2O(460mL)中的溶液。将所得溶液搅拌过夜并且然后用HCl(1M)将pH调节至6。所得溶液用EtOAc(2x 500mL)萃取并且合并的有机层用盐水(2x 500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到产物(45g,82.1%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{27}H_{33}IN_2O_6$的计算值615.13;实验值:615.1。

[1013] 步骤6.向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酸(30g,50.6mmol)和(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(10.9g,75.9mmol)于DCM(400mL)中的溶液中添加NMM(40.97g,405.08mmol)、HOBt(2.05g,15.19mmol)和EDCI(19.41g,101.27mmol)。将反应混合物搅拌过夜并且然后用饱和NH_4Cl水溶液(2x 200mL)和盐水(2x 200mL)洗涤混合物,并且混合物经Na_2SO_4、过滤并减压浓缩,得到产物(14g,38.5%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{33}H_{43}IN_4O_6$的计算值718.23;实验值:719.4。

[1014] 步骤7.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(92g,128.0mmol)于THF(920mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(26.86g,640.10mmol)于H_2O(640mL)中的溶液。将反应混合物搅拌2小时并且然后减压浓缩,得到产物(90g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{32}H_{41}IN_4O_6$的计算值705.22;实验值:705.1。

[1015] 步骤8.在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-碘-1H-吲哚-5-基]苯基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(90g,127.73mmol)于DCM(10L)中的溶液中添加HOBt(34.52g,255.46mmol)、DIPEA(330.17g,2554.62mmol)和EDCI(367.29g,1915.96mmol)。将反应混合物搅拌16小时并且然后减压浓缩。混合物用DCM(2x 2L)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化,得到产物(70g,79.8%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{32}H_{39}IN_4O_5$的计算值687.21;实验值:687.1。

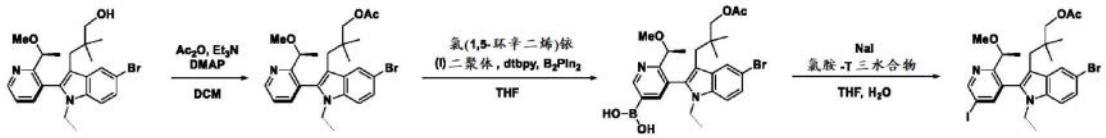
[1016] 步骤9.在室温下向1L圆底烧瓶中装入((6^{3}S,4S)-1^2-碘-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(22.0g,32.042mmol)、甲苯(300.0mL)、$Pd_2(dba)_3$(3.52g,3.845mmol)、S-Phos(3.95g,9.613mmol)和KOAc(9.43g,96.127mmol)。在室温下在搅拌下向混合物中滴加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(26.66g,208.275mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌3小时。将所得混合物过滤,并且用EtOAc洗涤滤饼。减压浓缩滤液并且将剩余残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(22g,90%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{38}H_{51}BN_4O_7$的计算值687.3;实验值:687.4。

[1017] 步骤10.在N_2气氛下将((6^{3}S,4S)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,2.8mmol)、3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(0.60g,2.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.39g,0.5mmol)和K_3PO_4(1.2g,6.0mmol)于二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物加热至70℃并搅拌2小时。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(1.5g,74%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{40}H_{49}N_5O_6$的计算值695.4;实验值:696.5。

[1018] 步骤11.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,28.7mmol)和Cs_2CO_3(18.7g,57.5mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加EtI(13.45g,86.22mmol)于DMF(50mL)中的溶液。将所得混合物在35℃下搅拌过夜并且然后用H_2O(500mL)稀释。混合物用EtOAc(2x 300mL)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(4.23g,18.8%产率)和阻转异构体(5.78g,25.7%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{42}H_{53}N_5O_6$的计算值724.4;实验值:724.6。

[1019] 步骤12.将((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,1.7mmol)于TFA(10mL)和DCM(20mL)中的混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物减压浓缩,得到呈固体状的产物(1.30g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{37}H_{45}N_5O_4$的计算值623.3;实验值:624.4。

[1020] 中间体6:合成(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(5-碘-2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯

[1021] 

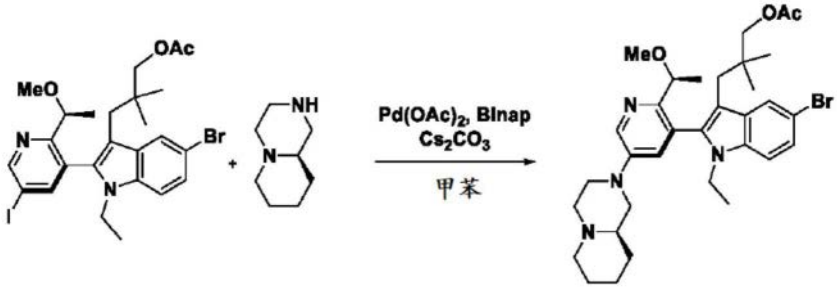
[1022] 步骤1.在0℃下在氩气气氛下向(S)-3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,224.517mmol)和Et_3N(45.44g,449.034mmol)于DCM(1L)中的经搅拌溶液中以多份添加DMAP(2.74g,22.452mmol)和Ac_2O(27.50g,269.420mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩,然后用EtOAc(1000mL)稀释。所得混合物用1M HCl(500mL)洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过用石油醚(500mL)湿磨来纯化,得到呈白色固体状的产物(93.3g,85%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{25}H_{31}BrN_2O_3$的计算值:487.16;实验值:489.2

[1023] 步骤2.在室温下在氩气气氛下向(S)-乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(93.3g,191.409mmol)和B_2PIN_2(72.91g,287.113mmol)于THF(370mL)中的经搅拌溶液中以多份添加dtbpy(7.71g,28.711mmol)和氯(1,5-环辛二烯)铱(I)二聚体(6.43g,9.570mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,得到呈油状的产物(190g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+H];$C_{25}H_{32}BBrN_2O_5$的计算值:531.17;实验值:533.3

[1024] 步骤3.在0℃下在空气气氛下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(110g,207.059mmol)和氯胺-T三水合物(349.96g,1242.354mmol)于THF(550mL)中的经搅拌溶液中以多份添加NaI(186.22g,1242.354mmol)于H_2O(225mL)中的溶液。将所得混合物在50℃下在氩气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,然后用$CHCl_3$(500mL)洗涤。将所得混合物过滤,用$CHCl_3$(3x 250mL)洗涤滤饼。用$CHCl_3$(3x 500mL)萃取滤液。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$(500mL)洗涤,用盐水(2x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。

[1025] 残余物通过硅胶柱纯化

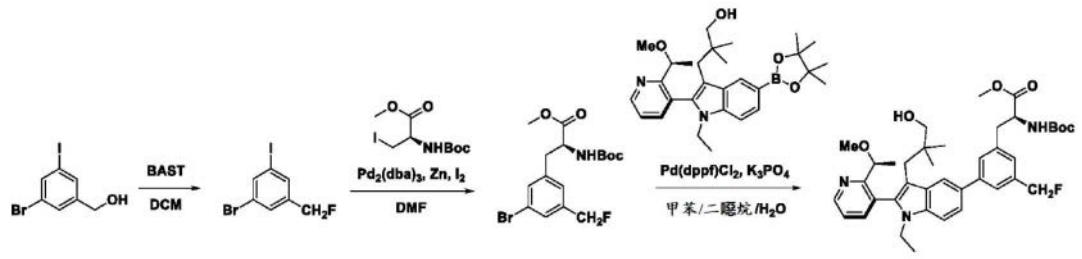
[1026] 中间体7:合成乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯

[1027] 

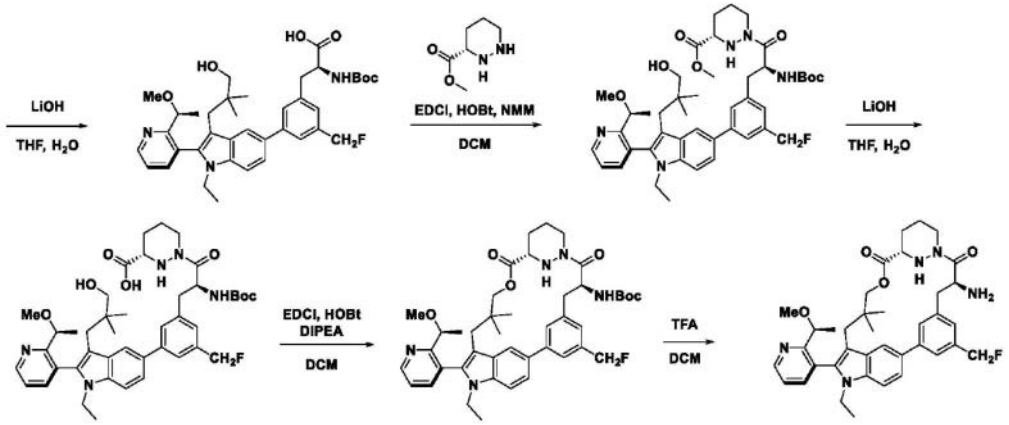
[1028] 步骤1.在室温下在氩气气氛下向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-{5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(9g,14.674mmol)、(R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪(2.469g,17.609mmol)、Cs_2CO_3(11.9523g,36.685mmol)和BINAP(456.85mg,0.734mmol)于甲苯(63mL)中的经搅拌溶液中以多份添加Pd(OAc)2(329.44mg,1.467mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌6小时,然后将混合物过滤,用EtOAc(100mL)洗涤滤饼。减压浓

缩滤液。残余物通过制备型TLC(8% MeOH/DCM)纯化,得到呈固体状的产物(6g,65%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$的计算值:625.28;实验值:627.4

[1029] 中间体8.合成(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-5,7-二酮



[1030]



[1031] 步骤1.在0℃下向(3-溴-5-碘苯基)甲醇(175.0g,559.227mmol)于DCM(2L)中的溶液中滴加BAST(247.45g,1118.454mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。在0℃下用饱和水溶液$NaHCO_3$淬灭反应物。有机层用H_2O(3x 700mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(3% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(120g,68%产率)。

[1032] 步骤2.向1000mL三颈圆底烧瓶中添加含Zn粉(32.40g,495.358mmol)的DMF(350.0mL)和I_2(967.12mg,3.810mmol)。向混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲酯(27.0g,82.03mmol)于DMF(10mL)中的溶液。将混合物加热至30℃持续10分钟。然后向混合物中添加(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲酯(54.0g,164.07mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30分钟并过滤。在室温下在氩气气氛下将所得溶液添加至1-溴-3-(氟甲基)-5-碘苯(60g,190.522mmol)、三(呋喃-2-基)磷烷(2.65g,11.431mmol)和$Pd_2(dba)_3$(3.49g,3.810mmol)于DMF(400mL)中的混合物中并且将反应混合物加热至60℃持续10分钟,然后去除油浴。将所得混合物搅拌约1小时直至温度冷却至50℃。用NH_4Cl水溶液(3000mL)淬灭反应物并且将所得混合物用EtOAc(3x 1000mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 1000mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(9% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(45g,60%产率)。

[1033] 步骤3.将(2S)-3-[3-溴-5-(氟甲基)苯基]-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(75.28g,192.905mmol)、(S)-3-(1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(95g,192.905mmol)、Pd(dppf)Cl_2(14.11g,19.291mmol)和K_2CO_3(53.32g,385.810mmol)于二噁烷(900mL)和H_2O(180mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩并且然后用H_2O稀释。所得混合物用EtOAc(3x 1200mL)萃取并且合并的有机层用H_2O(3x 500mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(105g,80%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{39}H_{50}FN_3O_6$的计算值:676.38;实验值676.1。

[1034] 步骤4.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸甲酯(108g,159.801mmol)于THF(500mL)中的经搅拌溶液中添加LiOH●H_2O(11.48g,479.403mmol)于H_2O(500mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2小时并且然后用1MHCl(水溶液)酸化至pH 6。混合物用EtOAc(3x 800mL)萃取并且合并的有机层用盐水(2x 200mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到所需产物(101g,粗制)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{38}H_{48}FN_3O_6$的计算值:662.36;实验值662.1。

[1035] 步骤5.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酸(103g,155.633mmol)和NMM(157.42g,1556.330mmol)于DCM(1200mL)中的经搅拌溶液中以多份添加(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(33.66g,233.449mmol)、HOBt(10.51g,77.816mmol)和EDCI(59.67g,311.265mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后将有机层用0.5M HCl(2x 1000mL)和盐水(2x 800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(103g,83%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{44}H_{58}FN_5O_7$的计算值:788.44;实验值788.1。

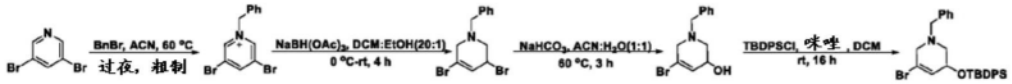
[1036] 步骤6.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(103g,130.715mmol)于THF(700mL)中的经搅拌溶液中添加LiOH●H_2O(27.43g,653.575mmol)于H_2O(700mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2小时并且然后用1M HCl中和至pH 6。所得混合物用EtOAc(3x 800mL)萃取并且合并的有机层用盐水(2x 600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到所需产物(101g,粗制)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{43}H_{56}FN_5O_7$的计算值:774.43;实验值774.1。

[1037] 步骤7.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-5-(氟甲基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(101g,130.50mmol)于DCM(5500mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(227.31mL,1305.0mmol)和HOBt(88.17g,652.499mmol)和EDCI(375.26g,1957.498mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用0.5M HCl(2x 2000mL)、盐水(2x 2000mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化,得到所需产物(68g,65%产率)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{43}H_{54}FN_5O_6$的计算值:756.42;实验值756.4。

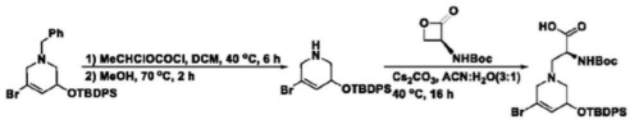
[1038] 步骤8.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^5-(氟甲基)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲

哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.403mmol)于DCM(4mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(1.50mL)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时并且然后减压浓缩,得到所需产物(600mg,粗制)。LCMS(ESI)m/z:[M+H]$C_{38}H_{46}FN_5O_4$的计算值:656.36;实验值656.4。

[1039] 中间体9.合成(3S)-1-((2S)-3-(5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯



[1040]



[1041] 步骤1.在室温下向3,5-二溴吡啶(48g,202.6mmol,1当量)于ACN(480mL)中的经搅拌溶液中滴加BnBr(51.9g,303.9mmol,1.5当量)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜并且然后减压浓缩,得到呈白色固体状的1-苄基-3,5-二溴吡啶-1-鎓(76g,粗制)。ESI-MS m/z=325.9$[M]^+$,327.9$[M+2]^+$,329.9$[M+4]^+$;MW计算值:325.9

[1042] 步骤2.在0℃下向1-苄基-3,5-二溴吡啶-1-鎓(40g,121.9mmol,1.00当量)于DCM(400mL)和EtOH(80mL)中的经搅拌混合物中以多份添加$NaBH(AcO)_3$(129.2g,609.7mmol,5当量)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌4小时,然后添加饱和盐水(3x40 mL)。水相用CH_2Cl_2(4x50 mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的1-苄基-3,5-二溴-1,2,3,6-四氢吡啶(19.1g,47.4%产率)。ESI-MS m/z=330.2$[M+H]^+$,332.2$[M+H+2]^+$,334.2$[M+H+4]^+$;MW计算值:328.9

[1043] 步骤3.在室温下向1-苄基-3,5-二溴-1,2,3,6-四氢吡啶(17.4g,52.6mmol,1.0当量)于ACN(87mL)和H_20(87mL)中的经搅拌混合物中以多份添加$NaHCO_3$(22.08g,262.800mmol,5当量)。将所得混合物在60℃下在氩气气氛下搅拌3小时。然后用盐水(300mL)稀释混合物并且用EtOAc(4x 100mL)萃取水层。将合并的有机层减压浓缩并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的1-苄基-5-溴-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇(10g,70.9%产率)。ESI-MS m/z=268.1$[M+H]^+$;MW计算值:267.0。

[1044] 步骤4.在室温下向咪唑(5.1g,74.6mmol,2当量)和1-苄基-5-溴-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇(10g,37.3mmol,1.01当量)于DCM(100mL)中的经搅拌混合物中滴加TBDPSCl(15.4g,55.9mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌过夜并且然后减压浓缩。残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色油状的1-苄基-5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶(18g,95.2%产率)。ESI-MS m/z=506.4$[M+H]^+$;MW计算值:505.1。

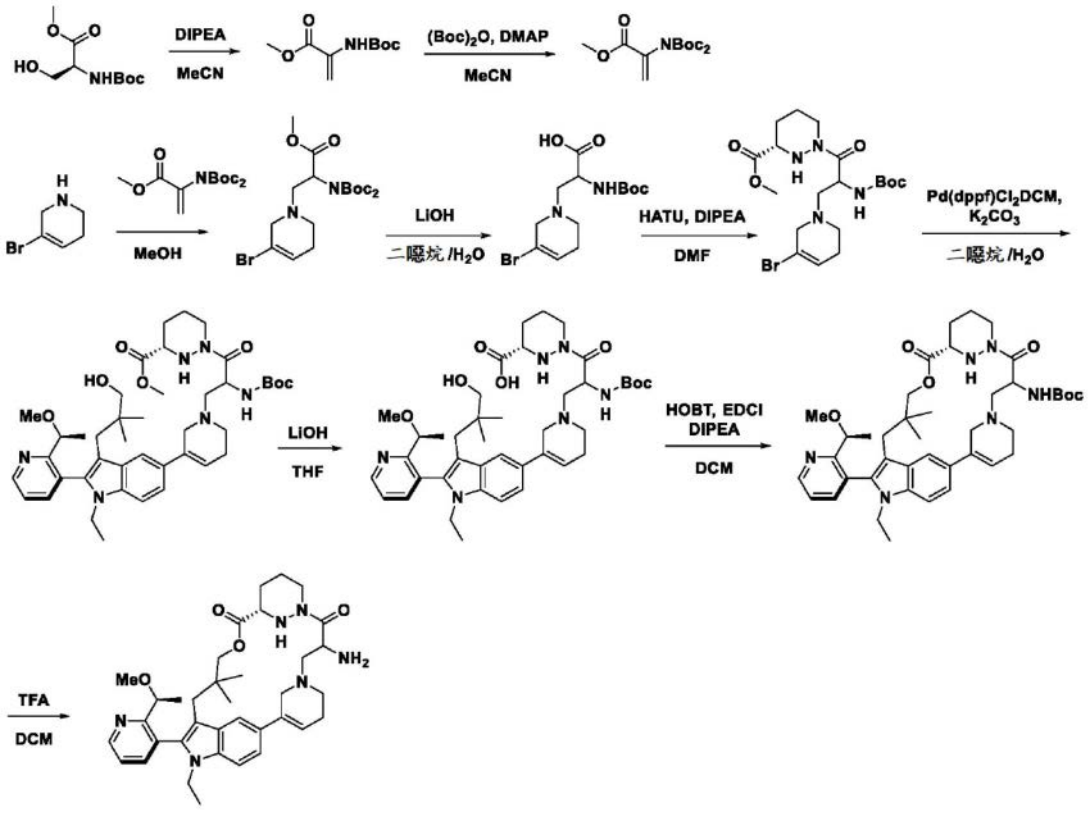
[1045] 步骤5.在0℃下在氩气气氛下向1-苄基-5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶(11.7g,23.1mmol,1.0当量)于DCM(1.2L)中的经搅拌溶液中滴加氯甲酸2-氯乙酯(13.2g,92.4mmol,4当量)。将所得混合物在40℃下在氩气气氛下搅拌4小时并减压浓缩。然后在室温下在氩气气氛下滴加MeOH(1.2L)并在70℃下在氩气气氛下搅拌2小时,然后将所得混合物减压浓缩。剩余残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色油状的5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶(6.2g,64.4%产率)。ESI-MS m/z=

416.2[M+H]$^+$;MW计算值:415.1。

[1046] 步骤6.在室温下向5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶(11.2g,26.9mmol,1.0当量)于ACN(90mL)和H_2O(30mL)中的经搅拌溶液中添加(S)-(2-氧代氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(6.1g,32.4mmol,1.2当量)和Cs_2CO_3(21.9g,67.5mmol,2.5当量)。将所得混合物在40℃下搅拌4小时并减压浓缩。剩余残余物通过色谱法纯化,得到呈白色固体状的(2S)-3-(5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(11.2g,68.7%产率)。ESI-MS m/z=603.0[M+H]$^+$;MW计算值:602.2。

[1047] 步骤7.在0℃下向(2S)-3-(5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(5.5g,9.2mmol,1当量)于DCM(55mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(47.5g,367.1mmol,40当量)、(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(1.9g,13.8mmol,1.5当量)和CIP(3.3g,11.9mmol,1.3当量)。将所得混合物在0℃下搅拌2小时。然后用盐水(500mL)稀释混合物并且用DCM(3x 400mL)萃取水层。将合并的有机层减压浓缩并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈白色固体状的(3S)-1-((2S)-3-(5-溴-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(2.2g,32.8%产率)。ESI-MS m/z=729.1[M+H]$^+$;MW计算值:728.3。

[1048] 中间体10.合成(6^3S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮

[1049] 

[1050] 步骤1.向(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸甲酯(10g,45mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DIPEA(17g,137mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌2小时,得到于溶液中的产物。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_9H_{15}NO_4$的计算值201.1;实验值:224.1。

[1051] 步骤2.在0℃下向2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烯酸甲酯(12g,60mmol)于无水MeCN(150mL)中的溶液中添加DMAP(13g,90mmol)和$(Boc)_2O$(26g,120mmol)。将反应物搅拌6小时,然后用H_2O(100mL)淬灭并用DCM(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(12.5g,65%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{14}H_{23}NO_6$的计算值301.2;实验值:324.1。

[1052] 步骤3.在Ar气氛下向5-溴-1,2,3,6-四氢吡啶(8.0g,49mmol)于MeOH(120mL)中的混合物中添加2-{双[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙-2-烯酸甲酯(22g,74mmol)。将混合物搅拌16小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的产物(12g,47%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{19}H_{31}BrN_2O_6$的计算值462.1;实验值:463.1。

[1053] 步骤4.向2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酸甲酯(14g,30mmol)于二噁烷(30mL)和H_2O(12mL)中的混合物中添加LiOH(3.6g,151mmol)。将混合物加热至35℃并搅拌12小时,然后添加1M HCl并且将pH调节至约3-4。用DCM(2x 300mL)萃取混合物并且合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈固体状的产物(10g,85%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{13}H_{21}BrN_2O_4$的计算值348.1;实验值:349.0。

[1054] 步骤5.在0℃下在Ar气氛下向3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(10g,30mmol)、DIPEA(12g,93mmol)和(3S)-1,2-二氮杂环已烷-3-甲酸甲酯(5.4g,37mmol)于DMF(100mL)中的混合物中添加HATU(13g,34mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(2x 300mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过反相色谱法纯化,得到呈固体状的产物(9.0g,55%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{19}H_{31}BrN_4O_5$的计算值474.1;实验值:475.1。

[1055] 步骤6.在Ar气氛下将(3S)-1-(3-(5-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(9.0g,18mmol)、K_2CO_3(4.5g,32mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.4g,2mmol)、3-(1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(9.8g,20mmol)于二噁烷(90mL)和H_2O(10mL)中的混合物加热至75℃并搅拌2小时。添加H_2O并且用EtOAc(3x 200mL)萃取混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(4.0g,25%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{42}H_{60}N_6O_7$的计算值760.5;实验值:761.4。

[1056] 步骤7.在0℃下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(4.1g,5.0mmol)于THF(35mL)中的混合物中添加LiOH(0.60g,27mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后添加1M HCl以将pH调节至约6-7并且用EtOAc(3x 200mL)萃取混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的产物(3.6g,80%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{41}H_{58}N_6O_7$的计算值746.4;实验值:747.4。

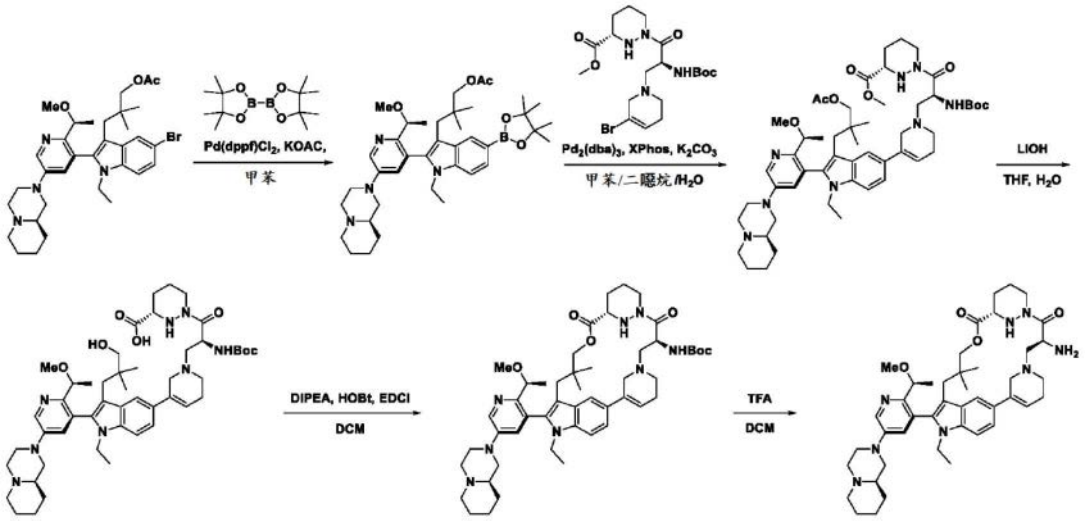
[1057] 步骤8.在Ar气氛下向(3S)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(3.6g,5.0mmol)和DIPEA(24g,190mmol)于DCM(700mL)中的混合物中添加EDCI●HCl(28g,140mmol)和HOBt(6.5g,50mmol)。将混合物加热

至30℃并在30℃下搅拌16小时,然后减压浓缩。残余物用EtOAc(200mL)稀释并用H_2O(2x 200mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(1.45g,40%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{41}H_{56}N_6O_6$的计算值728.4;实验值:729.4。

[1058] 步骤9.在0℃下向((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.20mmol)于DCM(1.0mL)中的混合物中添加TFA(0.3mL)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩,得到产物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{36}H_{48}N_6O_4$的计算值628.4;实验值:629.4。

[1059] 中间体11.合成(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮

[1060]



[1061] 步骤1.向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(1g,1.598mmol)和B_2Pin_2(0.81g,3.196mmol)于甲苯(20mL)中的经搅拌溶液中添加KOAc(0.39g,3.995mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.12g,0.16mmol)。将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。所得混合物用DCM(3x 40mL)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 40mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化,得到呈固体状的产物(0.9g,83%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{39}H_{57}BN_4O_5$的计算值:673.45;实验值:673.6

[1062] 步骤2.向乙酸3-(1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(0.9g,1.338mmol)、(3S)-1-[(2S)-3-(3-溴-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(1.02g,2.141mmol)、K_2CO_3(0.46g,3.345mmol)和X-Phos(0.26g,0.535mmol)于甲苯(13.5mL)、二噁烷(90mL)和H_2O(4.5mL)中的经搅拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(0.37g,

0.401mmol)。将混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。所得混合物用DCM(3x 100mL)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(2% MeOH/DCM)纯化,得到呈固体状的产物(1.1g,87%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{52}H_{76}N_8O_8$的计算值:941.59;实验值:941.8

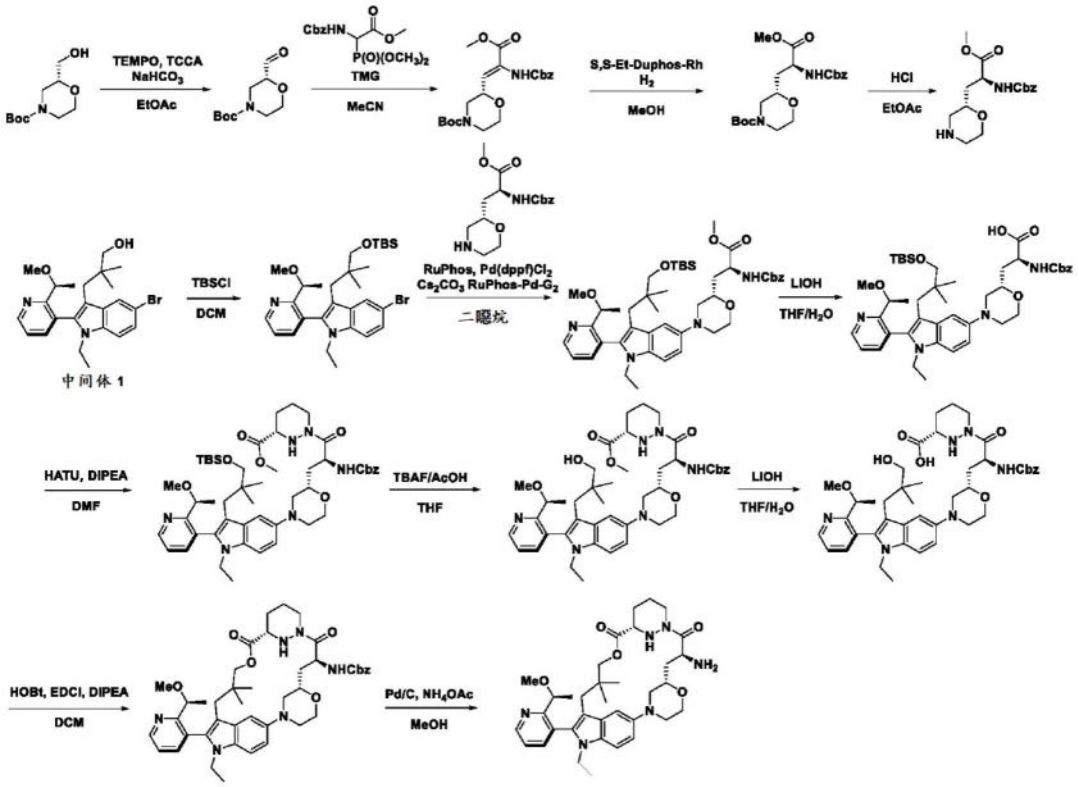
[1063] 步骤3.在0℃下在氮气气氛下向(S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(1.1g,1.169mmol)于THF(8mL)中的经搅拌溶液中滴加LiOH(0.14g,5.845mmol)于H_2O(8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌16小时。然后用浓HCl将混合物酸化至pH 6。所得混合物用DCM(3x 50mL)萃取并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈固体状的产物(1.0g,96%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{49}H_{72}N_8O_7$的计算值:885.56;实验值:885.5

[1064] 步骤4.在0℃下在氮气气氛下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.0g,1.13mmol)和HOBt(0.76g,5.65mmol)于DCM(100mL)中的经搅拌溶液中滴加EDC●HCl(6.06g,31.64mmol)和DIPEA(5.11g,39.55mmol)。将反应混合物搅拌16小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。所得混合物用DCM(3x 100mL)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(3% MeOH/DCM)纯化,得到呈固体状的产物(650mg,66%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{49}H_{70}N_8O_6$的计算值:867.55;实验值:867.5

[1065] 步骤5.在0℃下在氮气气氛下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.346mmol)于DCM(3mL)中的经搅拌溶液中滴加TFA(3mL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。然后用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 8。所得混合物用DCM(3x 50mL)萃取并且合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈固体状的产物(260mg,98%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{44}H_{62}N_8O_4$的计算值:767.50;实验值:767.2

[1066] 中间体12.合成(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮

[1067]



[1068] 步骤1.在室温下向(2R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基甲酸叔丁酯(50g,230mmol)于EtOAc(1L)中的溶液中添加TEMPO(715mg,4.6mmol)和$NaHCO_3$(58g,690mmol)。将混合物冷却至-50℃,然后经30分钟滴加含TCCA(56g,241mmol)的EtOAc(100mL)。将反应混合物升温至5℃持续2小时,然后用10% $Na_2S_2O_3$(200mL)淬灭并搅拌20分钟。将所得混合物过滤并且分离有机相。用EtOAc(2x 100mL)萃取水相。合并的有机层用H_2O(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经无水Na_2SO_4干燥。将有机层减压浓缩,得到呈油状的产物(50g,粗制)。

[1069] 步骤2.在0-10℃下向(2R)-2-甲酰基吗啉-4-基甲酸叔丁酯(49g,153mmol)和2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(60g,183mmol)于MeCN(300mL)中的溶液中添加四甲基胍(35g,306mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌30分钟,然后升温至室温持续2小时。反应混合物用DCM(200mL)稀释并用10%柠檬酸(200mL)和10% $NaHCO_3$水溶液(200mL)洗涤。将有机相减压浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(36g,90%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{21}H_{28}N_2O_4$的计算值420.2;实验值:443.1

[1070] 步骤3.向(S,Z)-2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(49g,0.12mol)于MeOH(500mL)中的溶液中添加(S,S)-Et-DUPHOS-Rh(500mg,0.7mmol)。将混合物在室温下在H_2(60psi)气氛下搅拌48小时。将反应物浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(44g,90%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+Na]$C_{21}H_{30}N_2O_7$的计算值422.2;实验值:445.2。

[1071] 步骤4.在15℃下向(S)-2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.2g,5.2mmol)于EtOAc(2mL)中的经搅拌溶液中添加HCl/EtOAc(25mL)。将反应物在15℃下搅拌2小时,然后减压浓缩,得到呈油状的产物(1.51g,90%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{16}H_{22}N_2O_5$的计算值322.1;实验值:323.2。

[1072] 步骤5.在0℃下向3-(5-溴-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-

3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,0.22mol)和咪唑(30.6g,0.45mol)于DCM(800mL)中的溶液中添加含TBSCl(50.7g,0.34mol)的DCM(200mL)。将反应物在室温下搅拌2小时。将所得溶液用H_2O(3x 300mL)和盐水(2x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(138g,90%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{29}H_{43}BrN_2O_2Si$的计算值558.2;实验值:559.2。

[1073] 步骤6.在105℃下在N_2气氛下向(S)-5-溴-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚(50g,89.3mmol)于二噁烷(500mL)中的经搅拌溶液中添加(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-吗啉-2-基]丙酸甲酯(31.7g,98.2mmol)、RuPhos(16.7g,35.7mmol)、二-μ-氯双(2-氨基-1,1-联苯-2-基-C,N)二钯(II)(2.8g,4.4mmol)和碳酸铯(96g,295mmol),接着添加RuPhos-Pd-G2(3.5g,4.4mmol)。将反应混合物在105℃下在N_2气氛下搅拌6小时。将所得混合物过滤,并且减压浓缩滤液。残余物通过制备型TLC色谱法纯化,得到呈固体状的产物(55g,73%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{45}H_{64}N_4O_7Si$的计算值800.5;实验值:801.5。

[1074] 步骤7.在室温下向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸甲酯(10g,12mmol)于THF(270mL)中的溶液中添加含LiOH(1.3g,31mmol)的H_2O(45mL)。将反应物在室温下搅拌2小时,然后在0~5℃下用1N HCl处理以将pH调节至4~5。所得混合物用EtOAc(2x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。然后将有机相减压浓缩,得到呈固体状的产物(9.5g,97%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{44}H_{62}N_4O_7Si$的计算值786.4;实验值:787.4。

[1075] 步骤8.向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)吗啉-2-基]丙酸(10g,12.7mmol)于DMF(150mL)中的经搅拌溶液中添加(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(2g,14mmol),然后冷却至0℃,添加DIPEA(32.8g,254mmol),接着在0~5℃下添加HATU(9.7g,25.4mmol)。将反应混合物在0~5℃下搅拌1小时。将所得混合物用EtOAc(500mL)和H_2O(200mL)稀释。分离有机层并用H_2O(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。将溶液过滤并减压浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到产物。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{50}H_{72}N_6O_8Si$的计算值912.5;实验值:913.4。

[1076] 步骤9.在室温下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(8.5g,9mmol)于THF(8mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1M于THF中,180mL,180mmol)和AcOH(11g,200mmol)的混合物。将反应混合物在75℃下搅拌3小时。将所得混合物用EtOAc(150mL)稀释并用H_2O(6x 20mL)洗涤。将有机相减压浓缩,得到呈固体状的产物(7.4g,100%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{44}H_{58}N_6O_8$的计算值799.4;实验值:798.4。

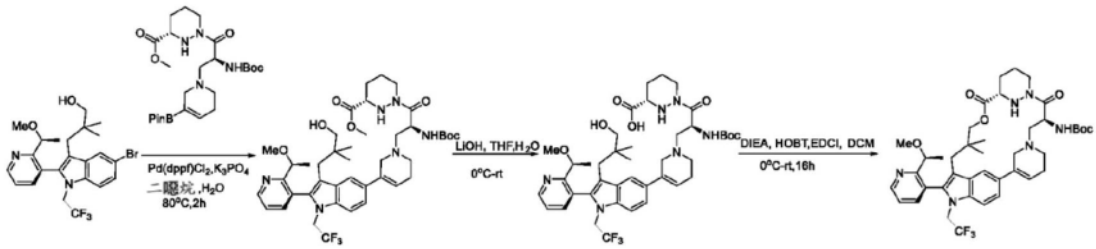
[1077] 步骤10.向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(8g,10mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加含LiOH(600mg,25mmol)的H_2O(30mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在0~5℃下用1N HCl处理以

将pH调节至4～5,并用EtOAc(2x 500mL)萃取。有机相用盐水洗涤并减压浓缩,得到呈固体状的产物(8g,粗制)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{43}H_{56}N_6O_8$的计算值784.4;实验值:785.4。

[1078] 步骤11.在室温下在氩气气氛下向(S)-1-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-((S)-4-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(8g,10.2mmol)和DIPEA(59g,459mmol)于DCM(800mL)中的经搅拌溶液中添加EDCI(88g,458mmol)和HOBt(27.6g,204mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将所得混合物减压浓缩,并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的产物(5g,66%产率);LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{43}H_{54}N_6O_7$的计算值766.4;实验值:767.4。

[1079] 步骤12.在室温下在H_2气氛下向((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄酯(400mg,0.5mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)和乙酸铵(834mg,16mmol)并且将混合物搅拌2小时。将所得混合物过滤并减压浓缩。将残余物溶解在DCM(20mL)中并用H_2O(5mL x 2)洗涤,然后减压浓缩,得到呈固体状的产物(320mg,97%产率)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$C_{35}H_{48}N_6O_5$的计算值632.4;实验值:633.3。

[1080] 中间体13.合成((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1081] 

[1082] 步骤1.在80℃下在氩气气氛下向3-(5-溴-2-(2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(100g,200.3mmol,1当量)和(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环已烷-3-甲酸甲酯(132.3g,300.4mmol,1.5当量)于二噁烷(1000mL)中的经搅拌溶液中以多份添加含Pd(dppf)Cl_2(14.65g,20.025mmol,0.1当量)和K_3PO_4(106.27g,500.630mmol,2.5当量)的H_2O(200mL)。将所得混合物在80℃下在氩气气氛下搅拌2小时。然后用DCM/MeOH(5/1;3x 1000mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(2x1000mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物(180g,粗制)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z＝815.1$[M+H]^+$;MW计算值:814.4。

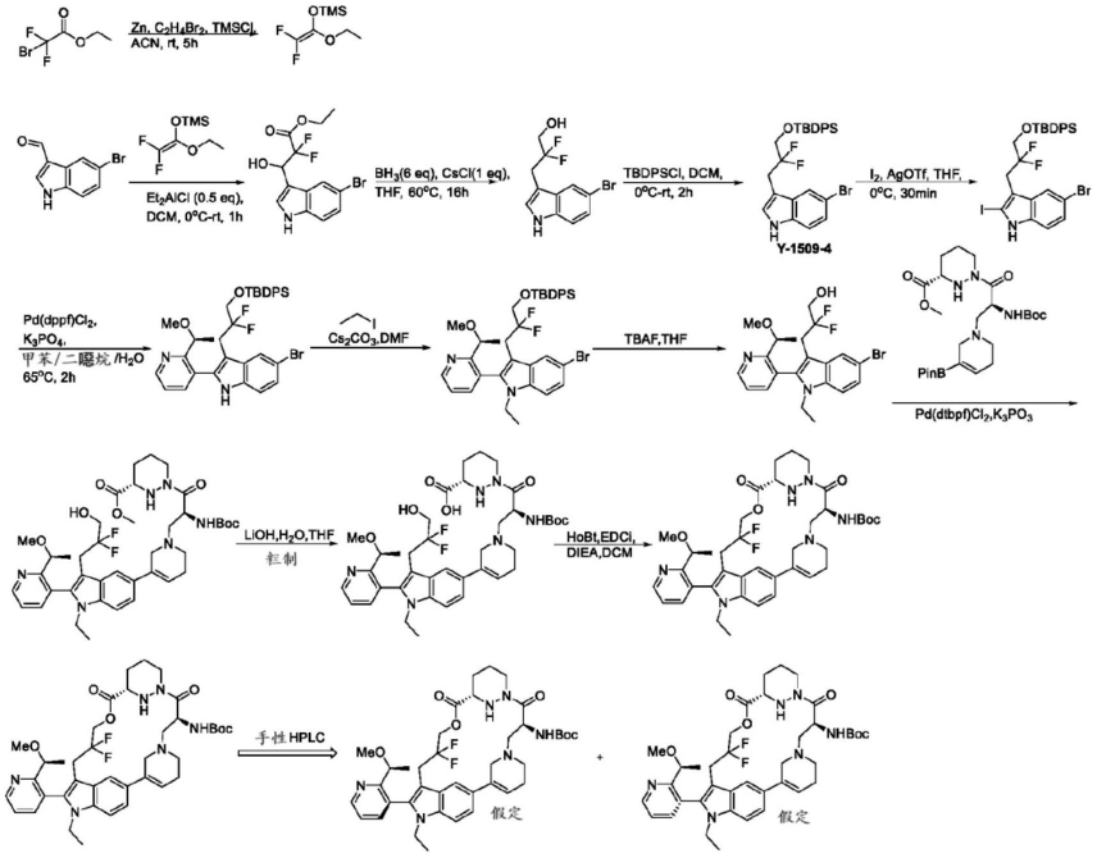
[1083] 步骤2.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(180g,220.9mmol,1当量)于THF(1500mL)中的经搅拌溶液中滴加含LiOH.H_2O(46.4g,1104.4mmol,5当量)的H_2O(300mL)

并在25℃下在N_2气氛下搅拌2小时。用HCl(1N)将混合物酸化至pH＝6。用DCM/MeOH(5/1;3x 1500ml)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3x1000ml)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物(180g,粗制)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z＝801.3[M+H]$^+$;MW计算值:800.4。

[1084] 步骤3.在0℃下在氮气气氛下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(200g,249.7mmol,1当量)和DIEA(968.2g,7491.4mmol,30当量)于DCM(20L)中的经搅拌溶液中以多份添加HOBT(168.7g,1248.6mmol,5当量)和EDCI(1340.37g,6991.964mmol,28当量)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌16小时。用HCl(1N)将混合物酸化至pH 6-7。用EA(3x 2000ml)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3x1500ml)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100g,经三个步骤63.7％产率)。ESI-MS m/z＝783.3[M+H]$^+$;MW计算值:782.4。

[1085] 中间体14.合成((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1086]



[1087] 步骤1.在室温下向圆底烧瓶中装入Zn(16.4g,251.3mmol,1.7当量)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌1分钟。然后在室温下经1分钟以多份添加ACN(120mL)。将所

得混合物在室温下再搅拌5分钟,然后在室温下经5分钟滴加$C_2H_4Br_2$(30.2g,162.5mmol,1.1当量),并且将所得混合物在室温下搅拌1分钟。然后在0℃下经30分钟滴加TMSCl(28.9g,266.0mmol,1.8当量)。将所得混合物在室温下再搅拌5分钟。然后在室温下经10分钟向反应混合物中滴加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(30g,147.8mmol,1.0当量)。将所得混合物在室温下再搅拌1小时。然后在室温下经5分钟滴加TMSCl(24.1g,221.7mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下再搅拌1小时。将反应混合物在室温下经2分钟用庚烷(110mL,1097.7mmol,7.4当量)逐滴稀释并在室温下搅拌30分钟。混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1088] 步骤2.在0℃下在氩气气氛下向5-溴-1H-吲哚-3-甲醛(10g,44.6mmol,1.0当量)于DCM(200mL)中的经搅拌溶液中滴加Et_2AlCl(22.3mL,22.3mmol,0.5当量)。然后在0℃下经5分钟滴加[(1-乙氧基-2,2-二氟乙烯基)氧基]三甲基硅烷(205.9mL,267.7mmol,6当量)并且将所得混合物在室温下再搅拌1小时。然后用EtOAc(3x 100mL)萃取混合物,并且将合并的有机层用盐水(3x60 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且剩余残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(3.5g,64%产率)。ESI-MS m/z=347.9$[M+H]^+$;MW计算值:347.0。

[1089] 步骤3.在室温下在空气气氛下向3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(3.5g,10.0mmol,1.0当量)和CsCl(1.69g,10.053mmol,1当量)于THF(35mL)中的经搅拌溶液中滴加BH_3.THF(60.3mL,60.3mmol,6当量)。将所得混合物在65℃下在空气气氛下搅拌过夜。在室温下用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭反应,并且用EtOAc(3x 20mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二氟丙-1-醇(3.6g,粗制)。ESI-MS m/z=288.0$[M-H]^+$;MW计算值:289.0。

[1090] 步骤4.在0℃下在空气气氛下向3-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2,2-二氟丙-1-醇(3.5g,12.0mmol,1.0当量)和咪唑(2.0g,30.1mmol,2.5当量)于DCM(40mL)中的经搅拌溶液中滴加TBDPSCl(4.3g,15.6mmol,1.3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后用CH_2Cl_2(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-1H-吲哚(2.1g,32%产率)。ESI-MS m/z=530.1$[M+H+2]^+$;MW计算值:527.0。

[1091] 步骤5.在0℃下在氩气气氛下向5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-1H-吲哚(1.5g,2.8mmol,1.0当量)于THF(20mL)中的经搅拌溶液中以多份添加AgOTf(875mg,3.4mmol,1.2当量)。然后在0℃下以多份添加I_2(288mg,1.1mmol,0.4当量)。将所得混合物在0℃下再搅拌10分钟。在0℃下通过添加饱和次亚硫酸钠(水溶液)(20mL)淬灭反应并用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-2-碘-1H-吲哚(770mg,41%产率)。ESI-MS m/z=652.2$[M-H]^+$;MW计算值:653.0。

[1092] 步骤6.在室温下在空气气氛下向5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-2-碘-1H-吲哚(670mg,1.0mmol,1.0当量)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(404mg,1.5mmol,1.5当量)于二噁烷

(10mL)和H_2O(2mL)中的经搅拌溶液中以多份添加Pd(dppf)Cl_2(74mg,0.1mmol,0.1当量)和K_2CO_3(353mg,2.5mmol,2.5当量)。将所得混合物在80℃下在氩气气氛下搅拌2小时。然后用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物,并且合并的有机层用盐水(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且剩余残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1H-吲哚(500mg,73%产率)。ESI-MS m/z=663.2$[M+H]^+$;MW计算值:662.2。

[1093] 步骤7.在室温下在空气气氛下向5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1H-吲哚(500mg,0.7mmol,1.0当量)于DMF(5mL)中的经搅拌溶液中以多份添加Cs_2CO_3(613mg,1.8mmol,2.5当量)和碘乙烷(152mg,0.97mmol,1.3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时并且剩余残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚(500mg,95%产率)。ESI-MS m/z=693.4$[M+H]^+$;MW计算值:690.2。

[1094] 步骤8.在室温下在空气气氛下向5-溴-3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二氟丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚(500mg,0.7mmol,1.0当量)于THF(5mL)中的经搅拌溶液中滴加TBAF(3.6mL,3.6mmol,5当量)。将所得混合物在65℃下在空气气氛下搅拌过夜。然后用EtOAc(3x 5mL)萃取混合物并且合并的有机层用盐水(3x5 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的3-[(2M)-5-溴-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基]-2,2-二氟丙-1-醇(300mg,91%产率)。ESI-MS m/z=455.1$[M+H+2]^+$;MW计算值:452.1。

[1095] 步骤9.在室温下在空气气氛下向3-[(2M)-5-溴-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基]-2,2-二氟丙-1-醇(300mg,0.6mmol,1.0当量)和(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(414mg,0.79mmol,1.2当量)于二噁烷(3mL)和H_2O(0.6mL)中的经搅拌混合物中以多份添加K_3PO_4(351mg,1.6mmol,2.5当量)和Pd(dtbpf)Cl_2(43mg,0.06mmol,0.1当量)。将所得混合物在80℃下在氩气气氛下搅拌2小时,然后用EtOAc(3x 10mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(400mg,78%产率)。ESI-MS m/z=769.7$[M+H]^+$;MW计算值:768.4。

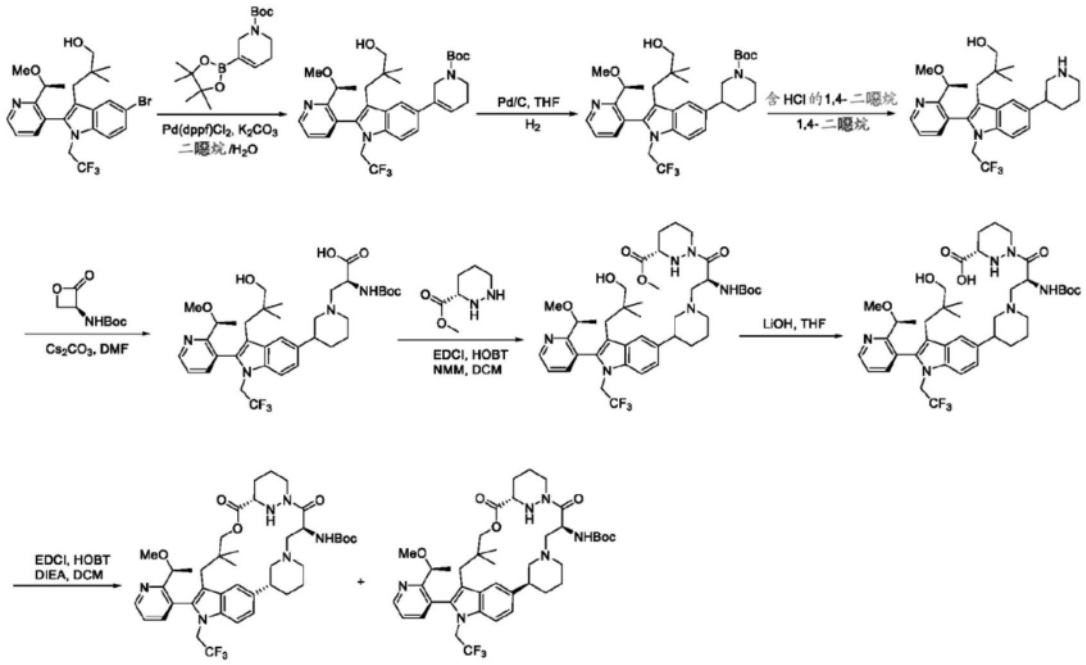
[1096] 步骤10.在0℃下在空气气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[3-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(400mg,0.5mmol,1.0当量)于THF(4mL)中的经搅拌混合物中以多份添加含LiOH(62mg,2.6mmol,5当量)的H_2O(2.6mL)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。将混合物用浓HCl酸化至pH 6并且用EtOAc(3x 10mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4

干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[3-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(400mg,粗制)。ESI-MS m/z=755.4[M+H]$^+$;MW计算值:754.4。

[1097] 步骤11.在0℃下在空气气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[3-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(440mg,0.6mmol,1.0当量)于DCM(44mL)中的经搅拌混合物中以多份添加DIEA(2.2g,17.4mmol,30当量)、HOBT(393mg,2.9mmol,5当量)和EDCI(2.2g,11.6mmol,20当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌过夜,然后将混合物减压浓缩。用EtOAc(3x 30mL)萃取所得残余物,并且合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的阻转异构体混合物((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(270mg,63%产率)。ESI-MS m/z=737.6[M+H]$^+$;MW计算值:736.4。所述阻转异构体混合物通过手性HPLC纯化,得到呈黄色固体状的异构体1(80mg)和呈黄色固体状的异构体2(80mg)。

[1098] 中间体15.合成((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1099]



[1100] 步骤1.在N_2气氛下向3-[(2M)-5-溴-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(10.0g,20.0mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(9.29g,30.0mmol)于1,4-二噁烷(85mL)和H_2O(17mL)中的混合物中以多份添加Pd(dppf)Cl_2(0.73g,1.0mmol)和K_2CO_3(6.92g,50.1mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌3小时,然后用EtOAc(3x 100mL)萃

取混合物。合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(9.0g,67%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{33}H_{42}F_3N_3O_4$的计算值601.3;实验值602.3。

[1101] 步骤2.将3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.00g,10.0mmol)和Pd/C(605mg,5.7mmol)于THF(60mL)中的混合物在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物过滤,并且减压浓缩滤液,得到呈油状的3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.8g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{33}H_{44}F_3N_3O_4$的计算值603.3;实验值604.3。

[1102] 步骤3.在0℃下在N_2气氛下向3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.70g,9.4mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中添加含HCl的1,4-二噁烷(30mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加$NaHCO_3$水溶液,并且用EtOAc(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(哌啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.8g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{28}H_{36}F_3N_3O_2$的计算值503.3;实验值504.3。

[1103] 步骤4.在N_2气氛下向3-[(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(哌啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(4.6g,9.1mmol)于DMF(46mL)中的混合物中添加N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(3.46g,18.3mmol)和Cs_2CO_3(7.44g,22.8mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酸(2.7g,39%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{36}H_{49}F_3N_4O_6$的计算值690.4;实验值691.1。

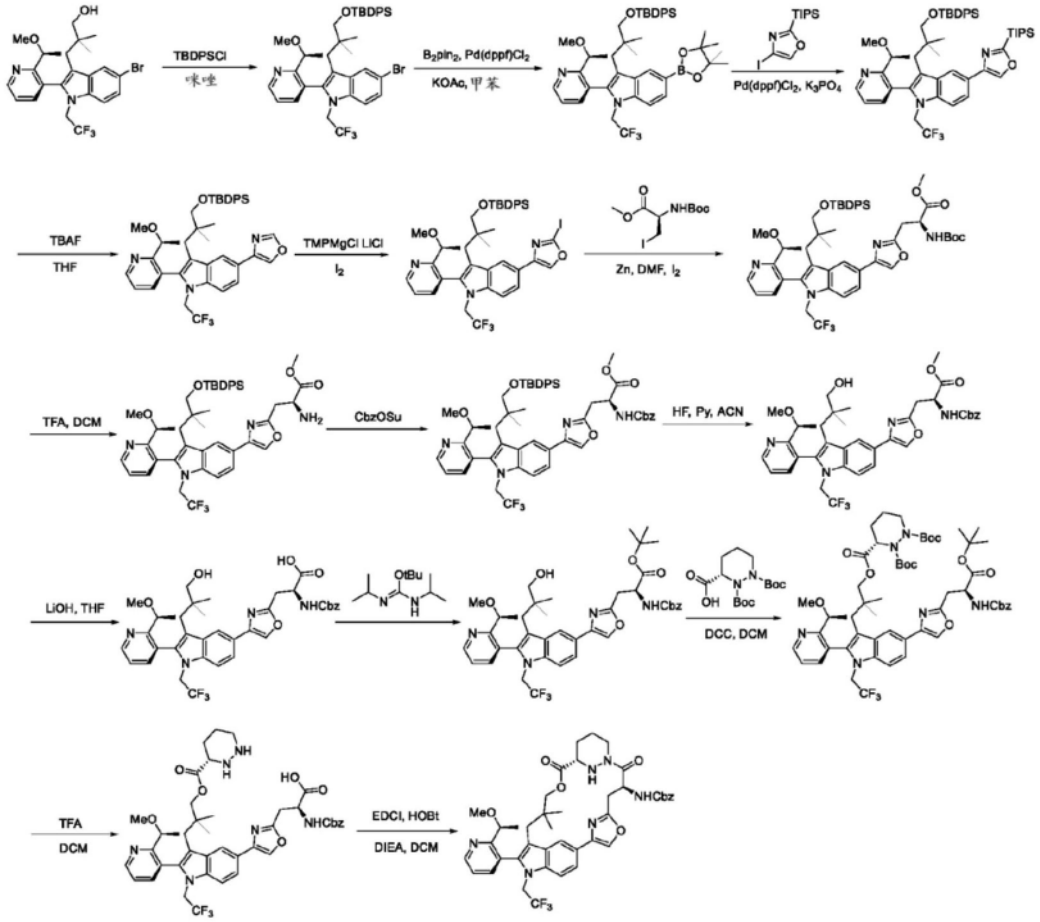
[1104] 步骤5.在0℃下在N_2气氛下向(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(835mg,5.79mmol)于DCM(20mL)中的混合物中以多份添加NMM(2.93g,29.0mmol)、(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酸(2.00g,2.9mmol)、EDCI(833mg,4.3mmol)和HOBT(196mg,1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌小时,然后添加H_2O,并且用DCM(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(2.0g,72%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{42}H_{59}F_3N_6O_7$的计算值816.4;实验值817.5。

[1105] 步骤6.在N_2气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(2.0g,2.5mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加1M LiOH(12.24mL,12.24mmol)。将混合物在室温下搅拌,然后用1M HCl酸化至pH约6并且用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(1.8g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{57}F_3N_6O_7$的计算值802.4;实验值803.5。

[1106] 步骤7.在0℃下在N_2气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]哌啶-1-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(1.80g,2.2mmol)于DCM(360mL)中的混合物中以多份添加DIPEA(8.69g,67.3mmol)、HOBT(1.51g,11.2mmol)和EDCI(8.60g,44.8mmol)。将混合物在室温下搅拌小时,添加H_2O,并且用DCM(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型TLC纯化,得到都呈固体状的两种非对映异构体((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,9%产率)和(140mg,8%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{55}F_3N_6O_6$的计算值784.4;实验值785.7。

[1107] 中间体16.合成((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄酯

[1108]



[1109] 步骤1.在Ar气氛下向(S)-3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚(6.3g,8.0mmol)和4-碘-2-(三异丙基甲硅烷基)-1,3-噁唑(8.46g,24.1mmol)于1,4-二噁烷(60mL)和H_2O(12mL)中的混合物中添加K_3PO_4(4.26g,20.1mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.59g,0.80mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-(三异丙基甲硅烷基)噁唑(8.84g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{51}H_{66}F_3N_3O_3Si_2$的计算值881.5;实验值882.5。

[1110] 步骤2.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-[2-(三异丙基甲硅烷基)-1,3-噁唑-4-基]吲哚(8.84g,10.0mmol)于THF(90mL)中的混合物中添加含1M TBAF的THF(10.0mL,10.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用饱和NH_4Cl(3x 100mL)洗涤。合并的水层用EtOAc(3x 100mL)萃取并且合并的有机层经无水Na_2SO4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈油状的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚(8.4g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{42}H_{46}F_3N_3O_3Si$的计算值725.3;实验值726.4。

[1111] 步骤3.在0℃下在N_2气氛下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-4-基)-1-(2,2,2-三

氟乙基)吲哚(4.5g,6.2mmol)于THF(45mL)中的混合物中滴加1M TMPMgCl.LiCl(12.2mL,12.2mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后滴加I_2(1.89g,7.4mmol)于THF(10mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌1小时,然后再冷却至0℃并且添加饱和NH_4Cl并用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(2x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(3.0g,57%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{42}H_{45}F_3IN_3O_3Si$的计算值851.2;实验值852.3。

[1112] 步骤4.在Ar气氛下向Zn(645mg,9.9mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加I_2(125mg,0.49mmol)。将混合物加热至45℃并搅拌30分钟,然后在45℃下滴加含(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-碘丙酸甲酯(1.22g,3.7mmol)的DMF(5mL)。将混合物在45℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃并且添加(S)-4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2-碘噁唑(2.1g,2.5mmol),然后滴加含$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(173mg,0.25mmol)的DMF(20mL)。将混合物加热至75℃并搅拌2小时,然后添加盐水(20mL)并用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(1.6g,70%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{51}H_{61}F_3N_4O_7Si$的计算值926.4;实验值927.5。

[1113] 步骤5.在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸酯(2.4g,2.6mmol)于DCM(1.8mL)中的混合物中添加TFA(0.6mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加饱和$NaHCO_3$并用DCM/MeOH(10:1;3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(S)-2-氨基-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(2.1g,98%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{46}H_{53}F_3N_4O_5Si$的计算值826.4;实验值827.5。

[1114] 步骤6.在0℃下向(S)-2-氨基-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸酯(2.1g,2.5mmol)于THF(15mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(0.64g,7.6mmol)和碳酸苄酯2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(0.95g,3.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加EtOAc(20mL)并且将混合物用盐水(3x10mL)洗涤。将有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(2.2g,90%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{59}F_3N_4O_7Si$的计算值960.4;实验值961.4。

[1115] 步骤7.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-((叔丁基二苯基

甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(2.2g,2.3mmol)于ACN(11mL)中的混合物中添加HF-吡啶(11mL,122mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约7。分配水层和有机层并且将有机层减压浓缩,得到呈固体状的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(1.7g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{38}H_{41}F_3N_4O_7$的计算值722.3;实验值723.3。

[1116] 步骤8.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸甲酯(1.7g,2.4mmol)于THF(1.2mL)和H_2O(0.4mL)中的混合物中添加LiOH(0.08g,3.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌过夜,然后用HCl水溶液酸化至pH约4。用DCM/MeOH(10:1;3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-{4-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5g,90%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{37}H_{39}F_3N_4O_7$的计算值708.3;实验值709.3。

[1117] 步骤9.向(2S)-2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-3-{4-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-1,3-噁唑-2-基}丙酸(1.5g,2.1mmol)于DCM(15mL)和(Z)-N,N'-二异丙基叔丁氧基甲脒(2.12mL,10.6mmol)中的混合物中。将混合物加热至40℃并搅拌3小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸叔丁酯(1.6g,99%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{47}F_3N_4O_7$的计算值764.3;实验值765.3。

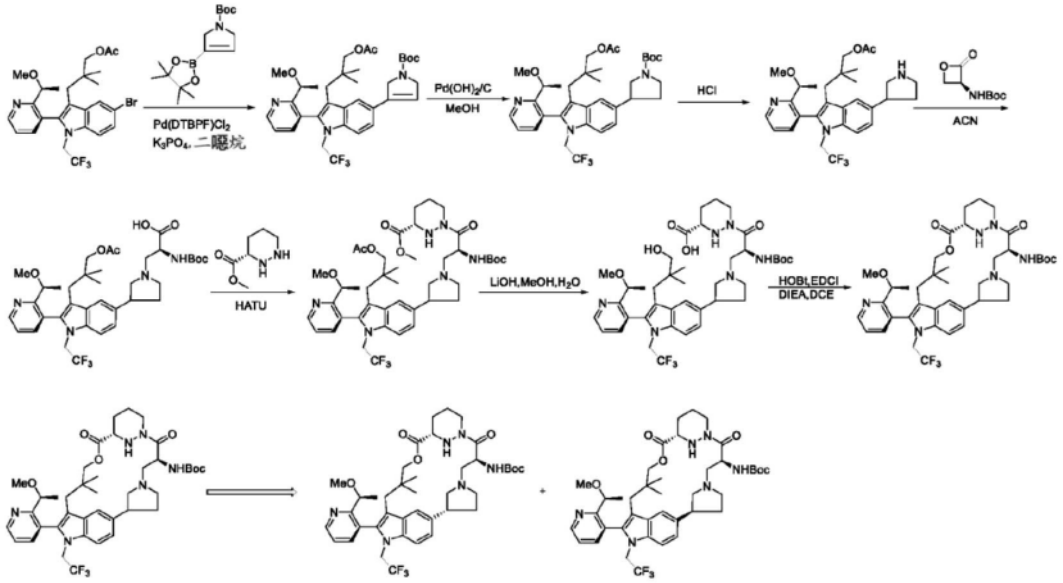
[1118] 步骤10.在0℃下向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸叔丁酯(1.8g,2.4mmol)于DCM(16mL)中的混合物中添加(3S)-1,2-双(叔丁氧基羰基)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(1.04g,3.1mmol)和DCC(0.65g,3.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(S)-四氢哒嗪-1,2,3-三甲酸3-(3-(5-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(1.8g,80%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{56}H_{71}F_3N_6O_{12}$的计算值1076.5;实验值1077.4。

[1119] 步骤11.在0℃下向(S)-四氢哒嗪-1,2,3-三甲酸3-(3-(5-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)噁唑-4-基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙基)酯1,2-二-叔丁基酯(1.8g,1.7mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加TFA(5mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加饱和$NaHCO_3$并用EtOAc(3x 100mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-(((S)-六氢哒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙

基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(1.27g,93%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{42}H_{47}F_3N_6O_8$的计算值820.3;实验值821.4。

[1120] 步骤12.在0℃下经15分钟向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-(4-(3-(3-(((S)-六氢哒嗪-3-羰基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)噁唑-2-基)丙酸(870mg,1.1mmol)和DIPEA(4.1g,31.8mmol)于DCM(175mL)中的混合物中以多份添加HOBt(1.15g,8.5mmol)和EDCI(8.13g,42.4mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的((6^{3}S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄酯(180mg,21%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{42}H_{45}F_3N_6O_7$的计算值802.3;实验值803.4。

[1121] 中间体17.合成((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1122] 

[1123] 步骤1.在Ar气氛下向乙酸(S)-3-(5-溴-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(10g,18.5mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(8.18g,27.7mmol)于二噁烷(100mL)和H_2O(20mL)中的混合物中添加Pd(DTBPF)Cl_2(1.20g,1.85mmol)和K_3PO_4(9.80g,46.2mmol)。将混合物加热至85℃并搅拌1小时,然后用EtOAc(10mL)萃取。合并的有机层用盐水(8x 5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(S)-3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(13g,89%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{34}H_{42}F_3N_3O_5$的计算值629.3;实验值630.4。

[1124] 步骤2.将(S)-3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(10.75g,17.1mmol)和Pd(OH)$_2$/C(3.2g,22.8mmol)于MeOH(100mL)中的混合物加热至40℃并在H_2气氛

下持续2小时。将混合物过滤并且用DCM(10x 10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈油状的3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.4g,56%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{34}H_{44}F_3N_3O_5$的计算值631.3;实验值632.4。

[1125] 步骤3.向3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.0g,11.1mmol)于二噁烷(70mL)中的混合物中添加含HCl的1,4-二噁烷(17.5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到呈油状的乙酸3-(2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(7.6g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$的计算值531.3;实验值532.5。

[1126] 步骤4.向乙酸3-(2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(7.7g,14.5mmol)于ACN(80mL)中的混合物中添加(S)-(2-氧代氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.07g,21.7mmol)和Cs_2CO_3(11.80g,36.2mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2小时,然后用浓HCl酸化至pH约7并且用EtOAc(500mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈油状的(2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(2.3g,19%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{37}H_{49}F_3N_4O_7$计算值718.4;实验值719.5。

[1127] 步骤5.在0℃下在N_2气氛下向(S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(0.69g,4.8mmol)、DIPEA(16.54g,128mmol)和(2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(2.3g,3.2mmol)于DCM(60mL)中的混合物中以多份添加HATU(1.46g,3.84mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌1小时,添加H_2O并且用EtOAc(200mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 400mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈油状的(3S)-1-((2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(2g,70%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{43}H_{59}F_3N_6O_8$的计算值844.4;实验值845.6。

[1128] 步骤6.将(3S)-1-((2S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(2.0g,2.4mmol)和LiOH(0.28g,11.8mmol)于H_2O(10mL)和MeOH(20mL)的混合物在室温下搅拌。将混合物用HCl水溶液酸化至pH约6并且用DCM(4x mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(6x 4mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(3S)-1-((2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.9g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$的计算值788.4;实验值789.4。

[1129] 步骤7.在N_2气氛下向(3S)-1-((2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-(3-羟

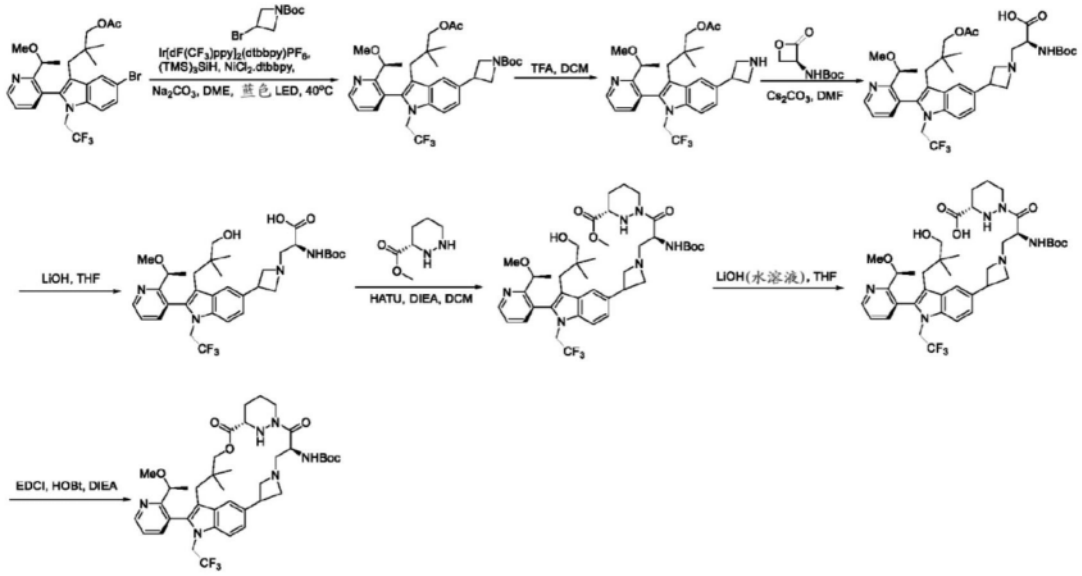
基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(1.87g,2.4mmol)于DCM(340mL)中的混合物中添加DIPEA(9.19g,71.1mmol)、HOBt(1.60g,11.9mmol)和EDCI(9.09g,47.4mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后添加H_2O,并且用DCM(2x mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(410mg,21%产率)。

[1130] 步骤8.通过使用硅胶柱色谱法分离非对映异构体,得到各相应异构体。

[1131] 异构体1的数据(R_f=0.4,于1:1石油醚/EtOAc中):LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$的计算值770.4;实验值771.4。

[1132] 异构体2的数据(R_f=0.7,于1:1石油醚/EtOAc中):LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{40}H_{53}F_3N_6O_6$的计算值770.4;实验值771.4。

[1133] 中间体18.合成((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1134] 

[1135] 步骤1.向配备有搅拌棒的40mL小瓶中添加光催化剂Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbbpy)PF_6(62mg,0.055mmol)、4-溴苯甲酸甲酯(1.5g,2.8mmol)、4-溴四氢吡喃(981mg,4.2mmol)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(689mg,2.8mmol)和无水碳酸钠(587mg,5.54mmol)。将小瓶密封并置于N_2气氛下,然后添加DME(15mL)。向另一小瓶中添加$NiCl_2$·甘醇二甲醚(6.1mg,0.028mmol)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(7.4mg,0.028mmol)。将催化剂小瓶密封,用N_2吹扫并添加DME(2mL),然后将此混合物声波处理5分钟,此后将混合物添加至光催化剂。混合物用N_2脱气10分钟,然后将混合物密封并在34W蓝色LED灯(远离7cm,利用冷却风扇以保持反应温度在室温)照射下搅拌。将混合物在室温下搅拌6小时,然后添加H_2O并用EtOAc(3x 30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,

2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,41%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{33}H_{42}F_3N_3O_5$的计算值617.3;实验值618.4。

[1136] 步骤2.在0℃下向3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.3mmol)于DCM(8mL)中的混合物中添加TFA(2.95g,25.9mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约8并用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的乙酸3-[(2M)-5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙酯(650mg,97%)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{28}H_{34}F_3N_3O_3$的计算值517.3;实验值518.3。

[1137] 步骤3.向乙酸3-[(2M)-5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙酯(900mg,1.7mmol)于DMF(9mL)中的混合物中添加N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(488mg,2.6mmol)和Cs_2CO_3(567mg,1.7mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥并过滤。过滤后,减压浓缩滤液。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(400mg,33%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{36}H_{47}F_3N_4O_7$的计算值704.3;实验值705.4。

[1138] 步骤4.在0℃下向(2S)-3-{3-[(2M)-3-[3-(乙酰基氧基)-2,2-二甲基丙基]-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(400mg,0.57mmol)于THF(2.8mL)中的混合物中添加1M LiOH(2.84mL,2.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后用DCM(30mL)稀释。有机层用H_2O(3x 30mL)洗涤并且合并的水层用1M HCl酸化至pH约5,然后用EtOAc(3x 40mL)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸(300mg,80%)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{34}H_{45}F_3N_4O_6$的计算值662.3;实验值663.4。

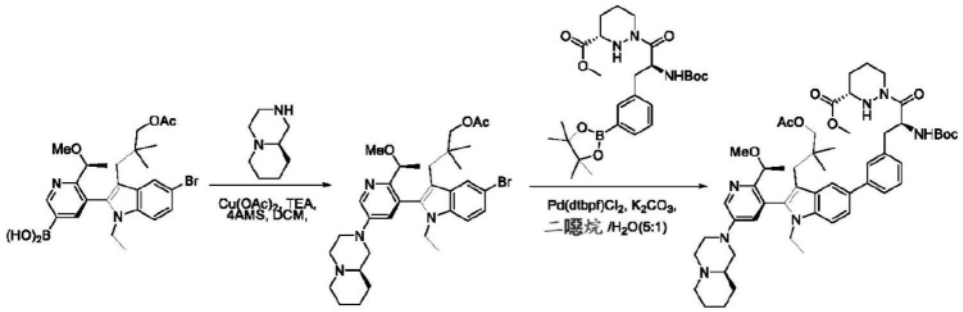
[1139] 步骤5.在0℃下向(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸(300mg,0.45mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加DIPEA(351mg,2.7mmol)、(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(131mg,0.91mmol)和HATU(258mg,0.68mmol)。将混合物在0℃下搅拌3小时,然后添加H_2O并用DCM(3x30mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(290mg,81%)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{40}H_{55}F_3N_6O_7$的计算值788.4;实验值789.5。

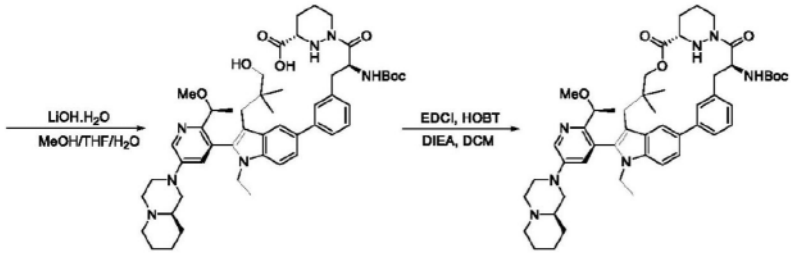
[1140] 步骤6.在0℃下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(290mg,0.37mmol)于THF(1.8mL)中的混合物中添加1M LiOH(1.84mL,1.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加DCM(20mL)并且混合物用H_2O(3x 30mL)洗涤。合并的水层用1M HCl酸化至pH约5并且混合物用EtOAc(3x60mL)萃取。合并的有机层经无水Na2SO4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(230mg,81%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{39}H_{53}F_3N_6O_7$的计算值774.4;实验值775.5。

[1141] 步骤7.向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(280mg,0.36mmol)于DCM(56mL)中的混合物中添加DIPEA(1.4g,10.8mmol)、HOBT(293mg,2.2mmol)和EDCI(2.1g,10.8mmol)。将混合物升温至30℃并搅拌过夜,添加H_2O并且混合物用DCM(3x 50mL)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,37%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{39}H_{51}F_3N_6O_6$的计算值756.4;实验值757.4。

[1142] 中间体19.合成((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1143]





[1144] 步骤1.在O_2气氛下向(S)-(5-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-5-溴-1-乙基-1H-吲哚-2-基)-6-(1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)硼酸(7.7g,14.5mmol)和(R)-八氢-2H-吡啶

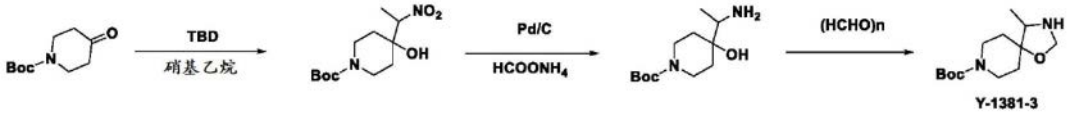
并[1,2-a]吡嗪(3.9g,27.8mmol)于DCM(230mL)中的混合物中添加TEA(14.7g,145.3mmol)和4Å分子筛(26g)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加Cu(OAc)$_2$(2.4g,13.2mmol),将混合物加热至40℃并搅拌过夜。添加冰/H2O,并且用EtOAc(5x 200mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将残余物纯化,得到呈固体状的乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(3.5g,27%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{33}H_{45}BrN_4O_3$的计算值624.3;实验值625.5。

[1145] 步骤2.向乙酸3-(5-溴-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酯(1.9g,3.0mmol)和(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(1.89g,3.6mmol)于二噁烷(19mL)和H_2O(3.8mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.05g,7.6mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(395mg,0.61mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌3小时,然后用EtOAc(40mL)稀释,添加冰/H_2O,并且混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将残余物纯化,得到呈固体状的(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(1.1g,29%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{53}H_{73}N_7O_8$的计算值935.6;实验值936.8。

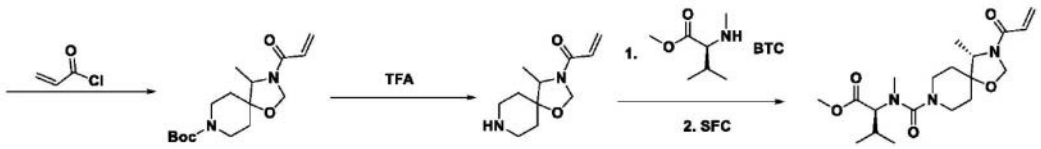
[1146] 步骤3.在0℃下向(S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(900mg,0.92mmol)于THF(4.5mL)、MeOH(4.5mL)和H_2O(4.5mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(89mg,3.7mmol)。将混合物升温至室温并搅拌3小时,然后添加冰/H_2O(10mL),并且将混合物用柠檬酸酸化至pH约5并且混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(900mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{50}H_{69}N_7O_7$的计算值879.5;实验值880.6。

[1147] 步骤4.在0℃下向(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)苯基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(670mg,0.76mmol)于DCM(67mL)中的混合物中添加DIPEA(3.94g,30.4mmol)、EDCI(4.4g,22.8mmol)和HOBT(514mg,3.8mmol)。将混合物升温至室温并搅拌过夜,然后添加冰/H_2O(100mL)并且混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。合并的有机层用饱和NH_4Cl(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将残余物纯化,得到呈固体状的((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,62%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{50}H_{67}N_7O_6$的计算值861.5;实验值862.7。

[1148] 中间体20.合成N-((S)-3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯



[1149]



[1150] 步骤1.在0℃下向硝基乙烷溶液(1L)中添加(4-氧代哌啶-1-基)甲酸叔丁酯(200g,1mol,1eq)和TBD(13.9g,0.1mol,0.1eq)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将所得混合物减压浓缩并且剩余残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135g,产率49%)。ESI-MS m/z=299.2[M+H]$^+$,MW计算值:274.15。

[1151] 步骤2.在室温下向4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135g,0.49mol,1当量)和$HCOONH_4$(269g,4.3mol,8.7当量)于MeOH(1350mL)中的溶液中添加Pd/C(13.6g,0.13mol,0.26当量)和AcOH(0.29g,4.9mmol,0.01当量)。将反应混合物搅拌16小时,此后将混合物用TEA(4.96g,0.1当量)调节至pH值8并过滤。用DCM/MeOH(200mL,5/1)洗涤滤饼。减压浓缩滤液并通过碱性硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(135g,产率89%)。ESI-MS m/z=189.3[M+H-tBu]$^+$,MW计算值:244.34。

[1152] 步骤3.向甲酸[4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-基]叔丁酯(40g,0.16mol,1eq)于ACN(800mL)中的溶液中添加$MgSO_4$(39.1g,0.33mol,2eq)、Cs_2CO_3(79.7g,0.25mol,1.5eq)和(HCHO)n(19.6g,0.65mol,4eq)。将混合物在N_2下在50℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液,得到呈无色油状的{4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}甲酸叔丁酯(40g,产率97%)。ESI-MS m/z=257.3[M+H]$^+$,MW计算值:256.35。

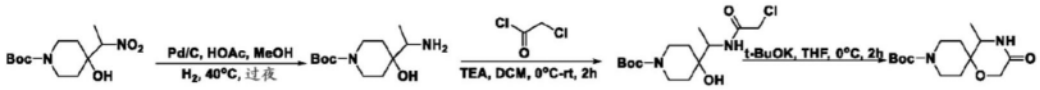
[1153] 步骤4.在0℃下向{4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}甲酸叔丁酯(40g,155.4mmol,1eq)和$NaHCO_3$(52.2g,621.6mmol,3eq)于DCM(500mL)和H_2O(500mL)中的混合物中滴加丙-2-烯酰氯(15.5g,170.9mmol,1eq)并在0℃下搅拌1小时。将所得物过滤,并且用DCM(200mL X2)萃取滤液。将有机相用盐水(100mL)洗涤并减压浓缩。所得残余物通过柱色谱法纯化,得到呈无色油状的[4-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]甲酸叔丁酯(33g,产率68%)。ESI-MS m/z=311.1[M+H]$^+$,MW计算值:310.39。

[1154] 步骤5.将[4-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]甲酸叔丁酯(200g,0.64mol,1当量)于TFA/DCM(700ml,1/3,2L)中的混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物在0~10℃下减压浓缩,得到粗制1-(4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(350g TFA盐,纯度36%)。ESI-MS m/z=211.2[M+H]$^+$,MW计算值:210.28。

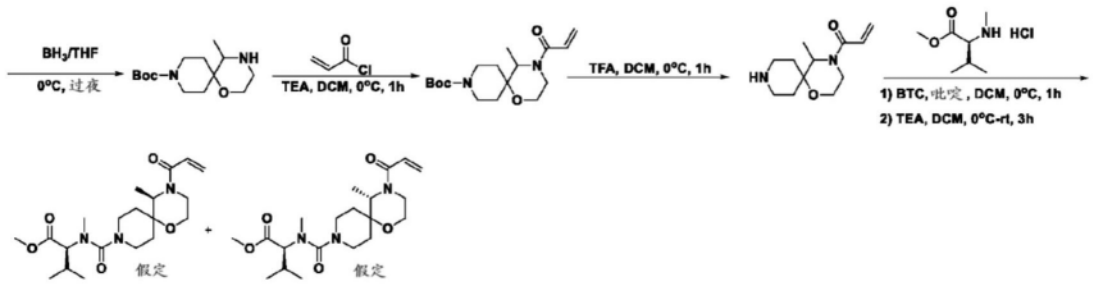
[1155] 步骤6.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸甲酯(63g,0.345mol,1eq)和DIEA(360g,2.8mol,8eq)于DCM(600mL)中的溶液中以多份添加BTC(36.5g,0.14mol,0.4eq),并且将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至-40℃并且滴加1-{4-

甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基}丙-2-烯-1-酮(TFA盐,36%,175g,0.32mol,0.92eq)于300ml DCM中的溶液。然后使反应混合物升温至室温并在室温下搅拌12小时。然后将反应混合物减压浓缩并且剩余残余物用EA(0.5L)稀释。混合物用盐水(200ml X 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗残余物。残余物通过色谱法纯化,得到呈外消旋混合物形式的N-(3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(168g,64%产率)。使用手性SFC分离出一部分外消旋产物(85g),得到N-((S)-3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯ESI-MS m/z=382.2$[M+H]^+$,MW计算值:381.2。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.72-6.24(m,2H),5.85-5.70(m,1H),5.22-4.99(m,2H),4.01(d,J=6.5Hz,1H),3.88(d,J=10.4Hz,1H),3.69(s,3H),3.51-3.40(m,2H),3.25-3.06(m,2H),2.96(s,3H),2.26-2.15(m,1H),1.82-1.63(m,4H),1.19(dd,J=6.5,2.3Hz,3H),0.95(dd,J=12.3,6.6Hz,6H)。

[1156] 中间体21:合成呈黄色油状的N-((R)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(150mg,23.6%)和异构体2N-((S)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯



[1157]



[1158] 步骤1.在室温下向100mL小瓶中添加4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,14.5mmol,1.0当量)、Pd/C(4g)和MeOH(40mL)。将所得混合物在40℃下在氢气气氛下搅拌过夜。所得混合物经硅藻土垫过滤,并且用MeOH/DCM=1:7(3x50 mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈浅棕色油状的4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,粗制)。ESI-MS m/z=489.5$[M+H]^+$;MW计算值:488.5。

[1159] 步骤2.在0℃下向100mL三颈圆底烧瓶中添加4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,8.1mmol,1当量)、DCM(20mL)和TEA(2.5g,24.7mmol,3当量)。然后在0℃下在氩气气氛下滴加氯乙酰氯(925mg,8.1mmol,1.0当量)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌2小时。用水/冰淬灭反应并且用EtOAc(3x50 mL)萃取所得混合物。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x50 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈浅黄色固体状的4-(1-(2-氯乙酰胺基)乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.19g,7.5%)。ESI-MS m/z=221.2$[M+H-100]^+$;MW计算值:320.2。

[1160] 步骤3.在0℃下向40mL小瓶中添加4-(1-(2-氯乙酰胺基)乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.1mmol,1当量)和THF(10mL)。然后在0℃下以多份添加t-BuOK(420mg,3.743mmol,1.20当量)。将所得混合物在0℃下在氩气气氛下搅拌2小时。用水/冰淬灭反应

并且用EtOAc(3x100 mL)萃取所得混合物。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x100 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将所得残余物纯化,得到呈白色固体状的5-甲基-3-氧代-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(700mg,64.7%)。ESI-MS m/z=326.1[M+H+41]+;MW计算值:284.2。

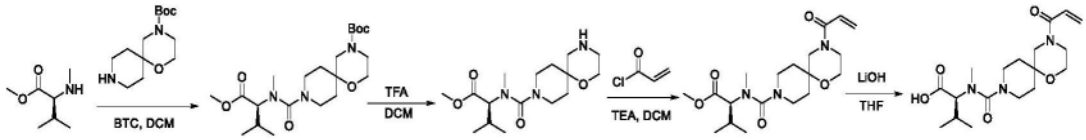
[1161] 步骤4.在0℃下向40mL小瓶中添加5-甲基-3-氧代-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(450mg,1.5mmol,1当量)和THF(9mL)。在0℃下在氩气气氛下向溶液中滴加1M BH_3的THF溶液(6.8mL)。将所得混合物在0℃下在氩气气氛下搅拌过夜。用水/冰淬灭反应并且用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物碱化至pH 8。用EtOAc(3x50 mL)萃取所得混合物,并且合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x50 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈浅黄色固体状的5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(500mg,粗制)。ESI-MS m/z=271.2$[M+H]^+$;MW计算值:270.2。

[1162] 步骤5.在0℃下向40mL小瓶中添加5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(400mg,1.47mmol,1当量)、DCM(4mL)和TEA(450mg,4.4mmol,3当量)。然后在0℃下在氩气气氛下滴加丙烯酰氯(268mg,2.9mmol,2当量)并在0℃下在氩气气氛下搅拌1小时。用水/冰淬灭反应。用EtOAc(3x20 mL)萃取所得混合物。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过制备型TLC(EA)纯化,得到呈浅黄色油状的5-甲基-4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(150mg,28.1%)。ESI-MS m/z=325.2$[M+H]^+$;MW计算值:324.2。

[1163] 步骤6.在0℃下向40mL小瓶中添加5-甲基-4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(350mg,1.0mmol,1当量)和DCM(7mL)。然后在0℃下在氩气气氛下滴加TFA(3.5mL)。将所得混合物在0℃下在氩气气氛下搅拌1小时,然后减压浓缩混合物,得到呈棕色油状的1-(5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(400mg,粗制)。ESI-MS m/z=225.4$[M+H]^+$;MW计算值:224.2。

[1164] 步骤7.在0℃下向40mL小瓶中添加三光气(156mg,0.526mmol,0.33当量)和DCM(4mL)。在0℃下经3分钟滴加含吡啶(380mg,4.8mmol,2.99当量)和甲基-L-缬氨酸酯盐酸盐(300mg,1.65mmol,1.0当量)的DCM(4mL)。将所得混合物在0℃下再搅拌1小时。在0℃下在氩气气氛下向反应混合物中滴加含TEA(980mg,9.6mmol,6当量)和1-(5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(360mg,1.605mmol,1当量)的DCM(4mL)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌3小时。将反应物用水/冰淬灭并用EtOAc(3x50 mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x50 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到外消旋产物的粗制混合物。残余物通过手性HPLC纯化,得到呈黄色油状的异构体1N-((R)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(150mg,23.6%)和呈黄色油状的异构体2N-((S)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(110mg,17.3%)。ESI-MS m/z=396.3$[M+H]^+$;MW计算值:395.2。

[1165] 中间体22.合成(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸

[1166] 

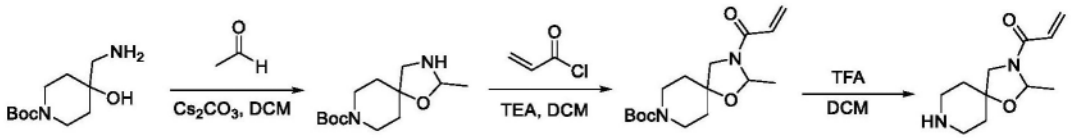
[1167] 步骤1.在0℃下向碳酸二三氯甲酯(135mg,0.45mmol)和DCM(1mL)的混合物中滴加(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸甲酯(200mg,1.4mmol)和吡啶(327mg,4.1mmol)于DCM(1mL)中的混合物。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在0℃下滴加含1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(353mg,1.4mmol)、TEA(418mg,4.1mmol)的DCM(2mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后减压浓缩。向残余物中添加盐水(20mL)并且用DCM(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(335mg,57%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{21}H_{37}N_3O_6$的计算值427.3;实验值428.2。

[1168] 步骤2.在0℃下向9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(330mg,0.77mmol)于DCM(2.4mL)中的混合物中添加TFA(0.8mL)。将混合物在0℃下搅拌小时,然后用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约7并且用DCM(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈淡黄色固体状的(2S)-3-甲基-2-[甲基(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲酯(280mg,粗制)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{16}H_{29}N_3O_4$的计算值327.2;实验值328.1。

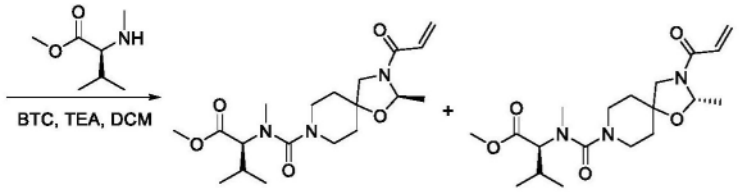
[1169] 步骤3.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲酯(270mg,0.83mmol)和TEA(1.67g,16.5mmol)于DCM(3mL)中的混合物中滴加丙烯酰氯(75mg,0.83mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后减压浓缩并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲酯(230mg,73%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{19}H_{31}N_3O_5$的计算值381.2;实验值382.2。

[1170] 步骤4.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸甲酯(220mg,0.58mmol)于THF(1.8mL)和H_2O(0.6mL)中的混合物中添加LiOH(21mg,0.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌1天,然后用HCl水溶液酸化至pH约4并且用DCM(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(137mg,65%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{18}H_{29}N_3O_5$的计算值367.2;实验值368.2。

[1171] 中间体23.合成N-((S)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯



[1172]



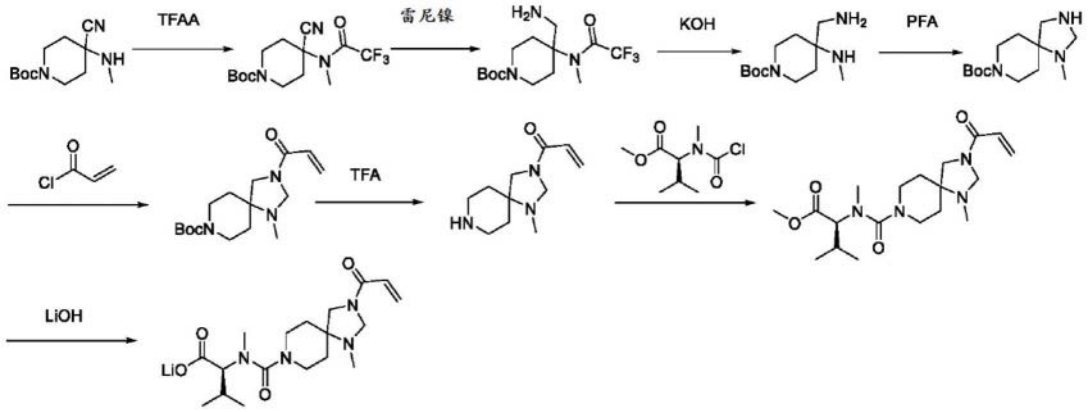
[1173] 步骤1.向4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,21.7mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加$MgSO_4$(10g)、Cs_2CO_3(7.07g,21.7mmol)和乙醛(0.96g,21.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后过滤并且用EtOAc(5x 100mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈油状的2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(6g),其直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{13}H_{24}N_2O_3$的计算值256.2;实验值257.4。

[1174] 步骤2.在0℃下向2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(5.9g,23.0mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加TEA(6.99g,69.1mmol)和丙烯酰氯(2.08g,23.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加冰/H_2O并且用EtOAc(4x 30mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.7g,38%)。

[1175] 步骤3.在0℃下向3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.65g,8.5mmol)于DCM(26mL)中的混合物中添加TFA(13mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到呈油状的1-(2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(4.8g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{11}H_{18}N_2O_2$的计算值210.1;实验值211.2。

[1176] 步骤4.在0℃下向BTC(0.40g,1.4mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加含甲基-L-缬氨酸甲酯HCl(0.73g,4.1mmol)和吡啶(1.28g,16.2mmol)的DCM(7mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加含TEA(4.10g,40.5mmol)和1-(2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(1.70g,8.1mmol)的DCM。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加冰/H_2O并且用EtOAc(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且减压浓缩滤液。残余物通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,得到呈油状的N-((S)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(750mg)和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(730mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{19}H_{31}N_3O_5$的计算值381.2;实验值382.2。

[1177] 中间体24.合成(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸锂盐

[1178] 

[1179] 步骤1.在0℃下向[4-氰基-4-(甲基氨基)哌啶-1-基]甲酸叔丁酯(14.4g,63mmol)和吡啶(8g,125.6mmol)于THF(200mL)中的混合物中添加TFAA(15.8g,75.2mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后减压浓缩。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,用1N HCl(100mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的4-氰基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15.9g,71%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+Na]$^+$$C_{14}H_{20}F_3N_3NaO_3$的计算值358.1;实验值358.2。

[1180] 步骤2.将含4-氰基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.6g,28mmol)的EtOH(100mL)和雷尼镍(2g)的混合物在H_2(15psi)气氛下搅拌16小时。将混合物过滤,减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的4-(氨基甲基)-4-(2,2,2-三氟--甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.9g,40%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{14}H_{24}F_3N_3O_3$的计算值339.2;实验值340.2。

[1181] 步骤3.向4-(氨基甲基)-4-(2,2,2-三氟--甲基乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.9g,12mmol)于MeOH(40mL)和H_2O(8mL)中的混合物中添加KOH(3.45g,60mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌1小时,然后减压浓缩以去除MeOH。用DCM(30mL x 3)萃取水相并且合并的有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈固体状的4-(氨基甲基)-4-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.9g,92%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{12}H_{25}N_3O_2$的计算值243.2;实验值244.2。

[1182] 步骤4.向甲酸[4-(氨基甲基)-4-(甲基氨基)哌啶-1-基]叔丁酯(1.4g,5.7mmol)于Et_2O(15mL)中的混合物中添加多聚甲醛(0.77g,25.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后过滤并且用DCM洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈油状的{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}甲酸叔丁酯(1.2g,77%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{13}H_{25}N_3O_2$的计算值255.2;实验值256.3。

[1183] 步骤5.在0℃下向{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}甲酸叔丁酯(1.4g,5.5mmol)、$NaHCO_3$(1.16g,13.7mmol)于H_2O(15mL)和DCM(15mL)中的混合物中添加丙-2-烯酰氯(0.55g,6mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O(30mL)并且用DCM(50mL x 3)萃取混合物。所得有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]甲酸叔丁酯(0.8g,43%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{16}H_{27}N_3O_3$的计算值309.2;实验值310.3。

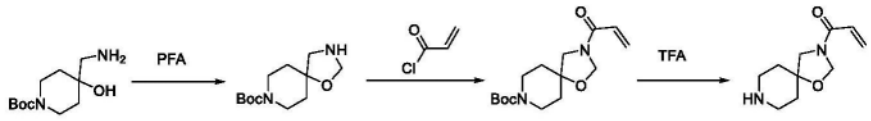
[1184] 步骤6.向[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]甲酸叔丁

酯(800mg,2.6mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到1-{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-基}丙-2-烯-1-酮(540mg),其直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{11}H_{19}N_3O$的计算值209.2;实验值210.3。

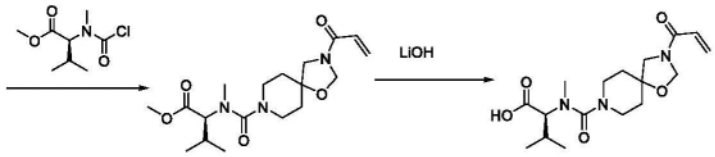
[1185] 步骤7.在0℃下向1-{1-甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-3-基}丙-2-烯-1-酮(540mg,2.6mmol)和(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲酯(589mg,2.83mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加TEA(781mg,7.74mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O(30mL)并且用DCM(50mL x 3)萃取混合物。所得有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸甲酯。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{19}H_{32}N_4O_4$的计算值380.2;实验值381.3。

[1186] 步骤8.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸甲酯(600mg,1.6mmol)于THF(3mL)中的混合物中添加含LiOH(75.5mg,3.15mmol)的H_2O(2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后冻干,得到呈固体状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸锂盐(500mg,78%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{18}H_{30}N_4O_4$的计算值366.2;实验值367.2。

[1187] 中间体25.合成(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸



[1188]



[1189] 步骤1.向4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(26g,112.9mmol)于MeOH(52mL)和3M NaOH(260mL)中的混合物中添加HCHO(37重量%于H_2O中;52mL)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用DCM(100mL x 3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈油状的1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(28.8g)。粗产物直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{12}H_{22}N_2O_3$的计算值242.2;实验值243.2。

[1190] 步骤2.在0℃下向1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(14.4g,59.4mmol)和$NaHCO_3$(14.97g,178.2mmol)于DCM(75mL)和H_2O(75mL)中的混合物中添加丙-2-烯酰氯(8.06g,89.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层减压浓缩并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(10g,54%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{15}H_{24}N_2O_4$的计算值296.2;实验值297.2。

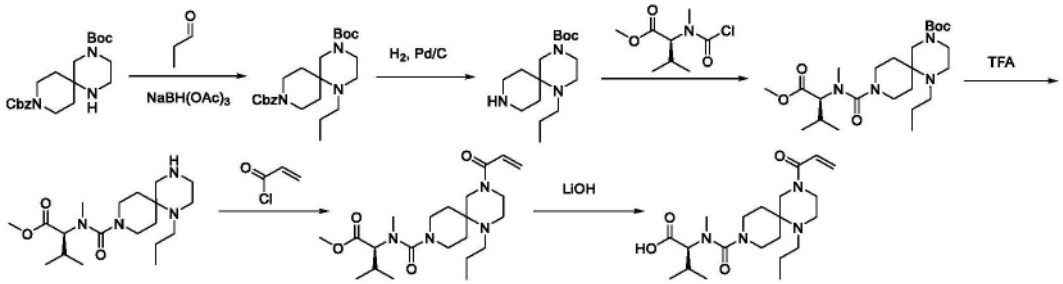
[1191] 步骤3.向3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.0g,3.4mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然

后减压浓缩,得到呈油状的1-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67g)。产物直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{10}H_{16}N_2O_2$的计算值196.1;实验值197.1。

[1192] 步骤4.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)氨基]-3-甲基丁酸甲酯(0.66g,3.4mmol)和TEA(1.72g,17mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加1-{1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基}丙-2-烯-1-酮(0.67g,3.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O(30mL)并且用DCM(30mL)萃取混合物。将合并的有机层减压浓缩并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸甲酯(600mg,47%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{18}H_{29}N_3O_5$的计算值367.2;实验值368.3。

[1193] 步骤5.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸甲酯(600mg,1.63mmol)于THF(5mL)中的混合物中添加氢氧化锂(78mg,3.3mmol)于H_2O(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌4小时,然后用1N HCl调节至pH约4,并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层减压浓缩,得到呈油状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸(500mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{17}H_{27}N_3O_5$的计算值353.2;实验值354.2。

[1194] 中间体26.合成(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐

[1195] 

[1196] 步骤1.将9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(1.0g,2.6mmol)和丙醛(0.3g,5.2mmol)于DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌20分钟。添加$NaBH(OAc)_3$(1.1g,5.2mmol)并且将混合物在室温下搅拌1小时,然后添加H_2O(20mL)并且用DCM(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(0.7g,62%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{24}H_{37}N_3O_4$计算值431.3;实验值432.3。

[1197] 步骤2.将9-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(600mg,1.39mmol)和10% Pd/C(148mg,1.39mmol)于THF(10mL)中的混合物在H2(15psi)气氛下在室温下搅拌1小时。将混合物过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(500mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{16}H_{31}N_3O_2$的计算值297.2;实验值298.2。

[1198] 步骤3.在0℃下向(2S)-2-[(氯羰基)(甲基)氨基]-3-甲基丁酸甲酯(314mg,1.5mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加TEA(458mg,4.5mmol)和1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(450mg,1.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O

(20mL)并且用DCM(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(650mg,83%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{24}H_{44}N_4O_5$的计算值468.3;实验值469.3。

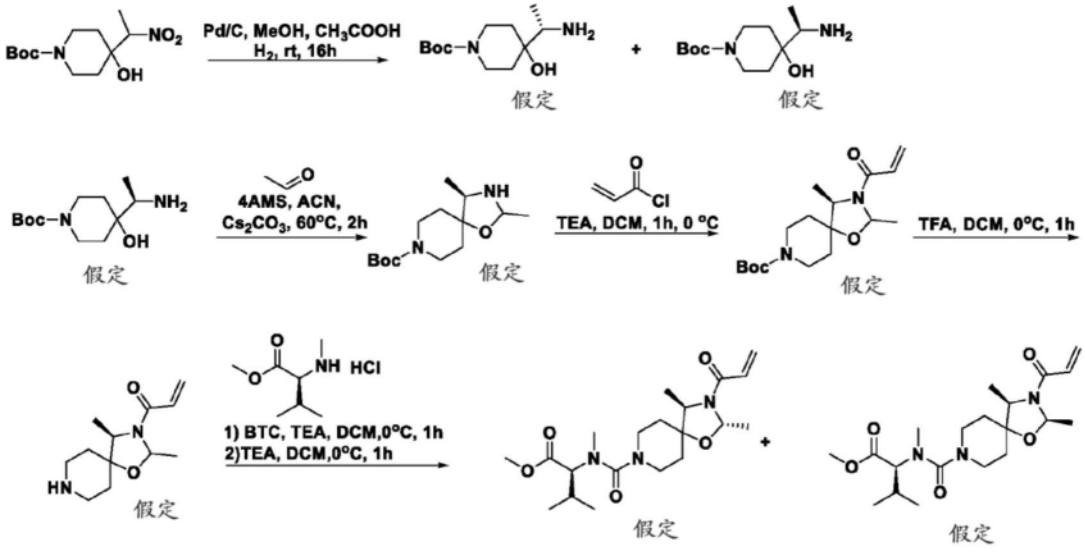
[1199] 步骤4.在0℃下向9-{[(2S)-1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基](甲基)氨甲酰基}-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(550mg,1.17mmol)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后减压浓缩,得到(2S)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)氨基]丁酸甲酯(435mg),其直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{19}H_{36}N_4O_3$的计算值368.3;实验值369.3。

[1200] 步骤5.在0℃下向(2S)-3-甲基-2-[甲基({1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基}羰基)氨基]丁酸甲酯(435mg,1.18mmol)于DCM(5mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(991mg,11.8mmol)和丙-2-烯酰氯(214mg,2.36mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H2O(20mL)并且用DCM(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸甲酯(460mg,83%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{22}H_{38}N_4O_4$的计算值422.3;实验值423.3。

[1201] 步骤6.向(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸甲酯(100mg,0.24mmol)于THF(1mL)中的混合物中添加LiOH(11.3mg,0.47mmol)于H_2O(1.5mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌4小时,然后冻干,得到呈固体状的(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐(96mg),其直接用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{21}H_{36}N_4O_4$的计算值408.3;实验值409.3。

[1202] 中间体27.合成N-((2S,4R)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(52mg)和N-((2R,4R)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯

[1203]



[1204] 步骤1.在室温下向500mL三颈圆底烧瓶中添加4-羟基-4-(1-硝基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20g,72.9mmol,1.0当量)、Pd/C(20g,187.9mmol,2.6当量)和MeOH(100mL,2469.9mmol,33.9当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌过夜。所得混合物经硅藻土垫过滤,并且用3x100 mL的MeOH:DCM=1:7洗涤滤饼。减压浓缩所得混合物并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈棕色固体状的4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.8g,60.63%)。外消旋产物(6.8g)通过手性SFC纯化,得到呈黄色油状的(S)-4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g)和(R)-4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.9g)。ESI-MS m/z=245.3[M+H]$^+$;MW计算值:244.2。

[1205] 步骤2.在0℃下向100mL三颈圆底烧瓶中添加(R)-4-(1-氨基乙基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.9g,12.0mmol,1.0当量)、4AMS(2.9g)、Cs_2CO_3(7.8g,24.0mmol,2当量)、ACN(30mL)和乙醛(0.53g,12.0mmol,1当量)。将所得混合物在60℃下搅拌4小时。过滤所得混合物,并且用乙酸乙酯(3x10 mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈浅黄色固体状的(4R)-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.63g,粗制)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z=271.4[M+H]$^+$;MW计算值:270.2。

[1206] 步骤3.在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(4R)-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(2.5g,9.3mmol,1.0当量)、DCM(25mL)、丙烯酰氯(845.5mg,9.3mmol,1当量)和TEA(2.8g,28.1mmol,3当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下用水/冰淬灭反应。用EtOAc(4x 50mL)萃取所得混合物,并且合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色油状的(4R)-2,4-二甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.5g,49.2%)。ESI-MS m/z=269.4[M-55]$^+$;MW计算值:324.2。

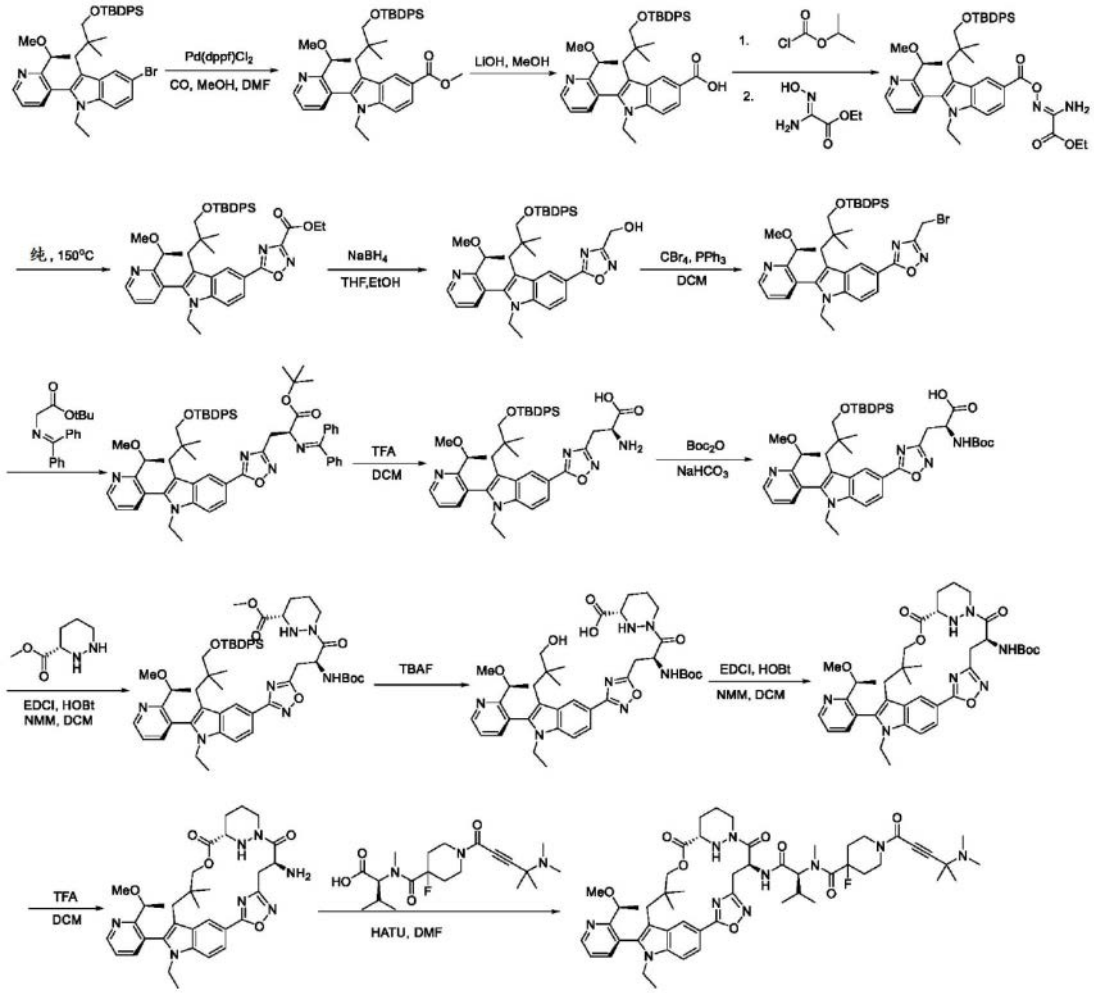
[1207] 步骤4.在室温下向40mL小瓶中添加(4S)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(1.4g,4.4mmol,1.0当量)和DCM(14.5mL)。在0℃下经5分钟滴加TFA(7.2mL,97.6mmol,21.8当量)并且将所得混合物在0℃下再搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到呈黄色油状的1-((4S)-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(3.5g,粗制)。ESI-MS m/z=225.1[M+H]$^+$;MW计算值:224.2。

[1208] 步骤5.在0℃下向BTC(402mg,1.3mmol,0.16当量)于DCM(9mL)中的经搅拌溶液中添加甲基-L-缬氨酸甲酯盐酸盐(614mg,4.2mmol,0.5当量)和吡啶(1340mg,16.9mmol,2当量)于DCM(8ml)中的混合物。将所得混合物在0℃下搅拌1小时,然后在0℃下添加含TEA(4285mg,42.3mmol,5当量)和1-[(4R)-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基]丙-2-烯-1-酮(1.9g,8.4mmol,1当量)的DCM。将所得混合物在0℃下再搅拌2小时并且然后在0℃下用水/冰淬灭。用EtOAc(4x 30mL)萃取所得混合物,并且合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过色谱法纯化,得到呈黄色油状的外消旋N-((4S)-3-乙酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(1.2g,32%产率)。外消旋产物(1.2g)通过手性HPLC纯化,得到呈黄色油状的N-((2S,4R)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(52mg)和N-((2R,4R)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(0.9g)。ESI-MS m/z=396.0[M+H]$^+$;MW计算值:395.2

[1209] 实施例1.合成1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,

Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(A118)

[1210]



[1211] 步骤1.将(2M)-5-溴-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(10.0g,14.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(1.19g,1.46mmol)和TEA(2.66g,26.3mmol)于DMF(50mL)和MeOH(1mL)中的混合物在CO气氛下加热至100℃并搅拌过夜。添加H_2O(100mL),并且用EtOAc(3x 100mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈泡沫状的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(8.0g,74%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{41}H_{50}N_2O_4Si$的计算值662.4;实验值663.4。

[1212] 步骤2.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸酯(3.90g,5.9mmol)于THF(10mL)和MeOH(30mL)中的混合物中滴加含LiOH(0.70g,29.2mmol)的H_2O(30mL)。将混合物升温至室温并搅拌3小时,然后用HCl水溶液酸化至pH约7并且用EtOAc(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.89g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$

$C_{40}H_{48}N_2O_4Si$的计算值648.3;实验值649.3。

[1213] 步骤3.在0℃下向(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲酸(2.00g,3.1mmol)和K_2CO_3(0.85g,6.2mmol)于DCM(20mL)中的混合物中滴加氯甲酸异丙酯(0.76g,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌45分钟,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液。将残余物溶解在DCM(20mL)中并且添加[(Z)-N-羟基甲脒基]甲酸乙酯(0.81g,6.2mmol)和K_2CO_3(0.85g,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后添加H2O,并且用EtOAc(3x 30mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的[(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]甲酸乙酯(1.23g,45%产率)。LCMS(ESI):m/z$[M+H]^+$$C_{44}H_{54}N_4O_6Si$的计算值762.4;实验值763.3。

[1214] 步骤4.将[(Z)-N-[(Z)-(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-羰基氧基]甲脒基]甲酸乙酯(1.30g,1.7mmol)加热至150℃并搅拌4小时,然后通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(600mg,28%产率)。LCMS(ESI):m/z$[M+H]^+$$C_{44}H_{52}N_4O_5Si$的计算值744.4;实验值745.3。

[1215] 步骤5.在0℃下向5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(1.1g,1.5mmol)于EtOH(6mL)和THF(6mL)中的混合物中以多份添加$NaBH_4$(112mg,3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后将混合物冷却至0℃并且添加饱和NH_4Cl,并用EtOAc(30mL)萃取混合物。有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900mg,78%产率)。LCMS(ESI):m/z$[M+H]^+$$C_{42}H_{50}N_4O_4Si$的计算值702.4;实验值703.4。

[1216] 步骤6.向[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲醇(900mg,1.3mmol)和Ph_3P(504mg,1.92mmol)于DCM(9mL)中的混合物中添加CBr_4(637mg,1.92mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(2M)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(700mg,36%产率)。LCMS(ESI):m/z$[M+H]^+$$C_{42}H_{49}BrN_4O_3Si$的计算值764.3;实验值765.2。

[1217] 步骤7.在0℃下向(2M)-5-[3-(溴甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚(1.0g,1.3mmol)和2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸叔丁酯(579mg,2.0mmol)于甲苯(4.2mL)和DCM(1.8mL)中的混合物添加含KOH(7.0g,124.8mmol)的H_2O(2mL)和金鸡纳碱

(cinchonanium)(158mg,0.26mmol)。将混合物升温至室温并搅拌3小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亚甲基)氨基]丙酸叔丁酯(350mg,25%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{61}H_{69}N_5O_5Si$的计算值979.5;实验值980.4。

[1218] 步骤8.在0℃下向3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-[(二苯基亚甲基)氨基]丙酸叔丁酯(1.80g,1.8mmol)于DCM(18mL)中的混合物中滴加TFA(18mL)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩,得到呈油状的2-氨基-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{44}H_{53}N_5O_5Si$的计算值759.4;实验值760.2。

[1219] 步骤9.向2-氨基-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(4.0g,5.3mmol)和$NaHCO_3$(2.65g,30mmol)于THF(20mL)和H_2O(20mL)中的混合物中滴加Boc_2O(1.72g,7.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.2g,21%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{61}N_5O_7Si$的计算值859.4;实验值860.2。

[1220] 步骤10.在0℃下在N_2气氛下向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酸(1.00g,1.2mmol)、(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(0.34g,2.3mmol)、HOBT(0.08g,0.6mmol)和DIPEA(1.50g,11.6mmol)于DCM(10mL)中的混合物中以多份添加EDCI(0.33g,1.7mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O(50mL),并且用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(800mg,63%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{55}H_{71}N_7O_8Si$的计算值985.5;实验值986.6。

[1221] 步骤11.在0℃下在N_2气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(800mg,0.8mmol)于THF(5mL)中的混合物中滴加含1M TBAF的THF(5mL)。将混合物加热至60℃并搅拌过夜,然后添加H_2O(100mL),并且用EtOAc(3x 50mL)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基

羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(680mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{38}H_{51}N_7O_8$的计算值733.3;实验值734.3。

[1222] 步骤12.在0℃下在N_2气氛下向(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[5-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(500mg,0.68mmol)、HOBT(460mg,3.4mmol)和DIPEA(2.64g,20.4mmol)于DCM(100mL)中的混合物中以多份添加EDCI(2.61g,13.6mmol)。将混合物升温至室温并搅拌过夜,然后减压浓缩并且残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(22mg,18%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{38}H_{49}N_7O_7$的计算值715.4;实验值716.2。

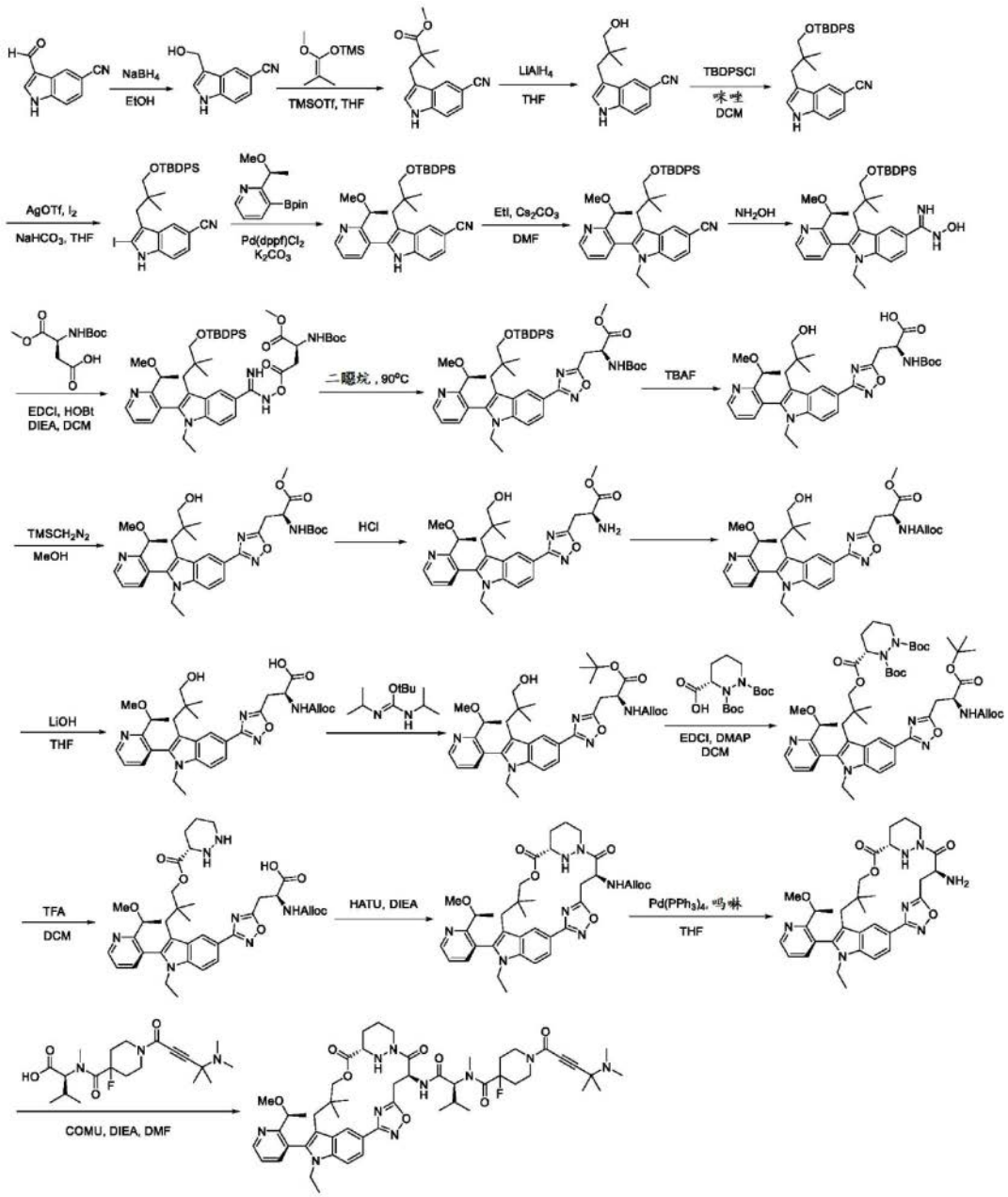
[1223] 步骤13.在0℃下在N_2气氛下向((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.03mmol)于DCM(0.30mL)中的混合物中滴加TFA(0.1mL)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后减压浓缩,得到呈油状的(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(30mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{33}H_{41}N_7O_5$的计算值615.3;实验值616.4。

[1224] 步骤14.在0℃下在N_2气氛下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(20mg,0.03mmol)、DIPEA(42mg,0.33mmol)和(2S)-2-(1-[1-[4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基]-4-氟哌啶-4-基]-N-甲基甲酰胺基)-3-甲基丁酸(19mg,0.05mmol)于DMF(1mL)中的混合物中以多份添加HATU(16mg,0.04mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(5,3)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(2.4mg,7%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$的计算值994.5;实验值995.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ8.78(dd,J=4.7,1.7Hz,1H),8.63(s,1H),8.33(s,1H),7.95-7.68(m,3H),7.55(dd,J=7.7,4.7Hz,1H),5.79(s,1H),5.07(d,J=11.7Hz,1H),4.62(d,J=10.3Hz,1H),4.34-4.20(m,7H),3.70-3.49(m,3H),3.23(s,3H),3.17-3.03(m,5H),2.98-2.89(m,3H),2.77(t,J=12.2Hz,1H),2.46-2.41(m,1H),2.20(dd,J=10.7,6.6Hz,7H),2.15-2.03(m,5H),1.81(d,J=12.5Hz,1H),1.65(d,J=13.0Hz,1H),1.53(d,J=11.9Hz,1H),1.37(t,J=6.3Hz,9H),1.03-0.86(m,10H),0.88-0.80(m,2H),0.80-0.74(m,3H)。

[1225] 实施例2.合成1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,

$6^4,6^5,6^6$-六氢-1^1H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(A127)

[1226]



[1227] 步骤1.在0℃下向3-甲酰基-1H-吲哚-5-甲腈(24.8g,145.7mmol)于EtOH(248mL)中的混合物中以多份添加$NaBH_4$(8.05g,218.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加饱和NH_4Cl(500mL),并且减压去除挥发物。混合物用DCM(3x 200mL)萃取并且合并的有机层用水(3x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-(羟基甲基)-1H-吲哚-5-甲腈(21g,84%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$$C_{10}H_8N_2O$的计算值172.1;实验值171.1。

[1228] 步骤2.在-40℃下在Ar气氛下向3-(羟基甲基)-1H-吲哚-5-甲腈(20.0g,116.2mmol)于THF(200mL)中的混合物中滴加[(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基]三甲基硅烷(50.62g,290.4mmol)和TMSOTf(19.36g,87.1mmol)。将混合物在-40℃下搅拌2小时,然后在0℃下添加盐水(200mL)。分配水层和有机层并且用EtOAc(3x 200mL)萃取有机层。将

合并的有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(22g,74%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$ $C_{15}H_{16}N_2O_2$的计算值256.1;实验值255.1。

[1229] 步骤3.在0℃下向3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(22g,85.8mmol)于THF(220mL)中的混合物中滴加含1M $LiAlH_4$的THF(171.7mL,171.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加$Na_2SO_4.10H_2O$,将混合物过滤并且用DCM(3x 300mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈固体状的3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈(12.8g,65%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$ $C_{14}H_{16}N_2O$的计算值228.1;实验值255.1。

[1230] 步骤4.在0℃下向3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈(15.0g,65.7mmol)于DCM(150mL)中的混合物中添加咪唑(11.18g,164.3mmol)和TBDPSCl(23.48g,85.4mmol)。将混合物升温至室温并搅拌过夜,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-甲腈(30g,97%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$ $C_{30}H_{34}N_2OSi$的计算值466.2;实验值465.2。

[1231] 步骤5.在0℃下在N_2气氛下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1H-吲哚-5-甲腈(18.0g,38.6mmol)于THF(180mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(3.89g,46.3mmol)、AgOTf(10.9g,42.4mmol)和I_2(8.81g,34.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加5% $Na_2S_2O_3$水溶液,并且用EtOAc(3x 200mL)萃取混合物。将合并的有机层用水(3x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-甲腈(18.2g,80%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+Na]$^+$ $C_{30}H_{33}IN_2NaOSi$的计算值615.1;实验值615.0。

[1232] 步骤6.在Ar气氛下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-碘-1H-吲哚-5-甲腈(18.2g,30.7mmol)和2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(32.33g,122.9mmol)于1,4-二噁烷(150mL)和H_2O(30mL)中的混合物中添加K_2CO_3(10.60g,76.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(4.49g,6.1mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌3小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-5-甲腈(20g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{38}H_{43}N_3O_2Si$的计算值601.3;实验值602.3。

[1233] 步骤7.在0℃下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-1H-吲哚-5-甲腈(22.0g,36.6mmol)于DMF(220mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(35.73g,109.7mmol)和EtI(34.21g,219.3mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(300mL)萃取混合物。将有机层用H_2O(3x 300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.6g,63%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{40}H_{47}N_3O_2Si$的计算值629.3;实验值630.0。

[1234] 步骤8.向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲腈(15.60g,24.8mmol)于MeOH(156mL)中的

混合物中添加含50％ NH_2OH的H_2O(9.81g,296.9mmol)。将混合物加热至50℃并搅拌3小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-N-羟基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.6g,89％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{40}H_{50}N_4O_3Si$的计算值662.4;实验值663.2。

[1235] 步骤9.在-5℃下向3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-N-羟基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-甲脒(14.60g,22.0mmol)于DCM(146mL)中的混合物中添加DIPEA(14.23g,110.1mmol)、HOBt(0.60g,4.4mmol),接着经2分钟以多份添加EDC.HCl(5.07g,26.4mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁烷二酸4-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒酯1-甲酯(18.1g,92％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{50}H_{65}N_5O_8Si$的计算值891.5;实验值892.3。

[1236] 步骤10.将(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁烷二酸4-(3-[3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基)甲脒酯1-甲酯(18g,20.2mmol)于1,4-二噁烷(900mL)中的混合物加热至90℃并搅拌3小时。将混合物减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲酯(16.5g,94％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{50}H_{63}N_5O_7Si$的计算值873.4;实验值874.4。

[1237] 步骤11.向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-[3-(3-{3-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙酸甲酯(18g,20.6mmol)于THF(180mL)中的混合物中滴加含1M TBAF的THF(180mL)。将混合物加热至60℃并搅拌过夜,然后添加H_2O,并且用DCM(3x 300mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(6x 300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14g)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$$C_{33}H_{43}N_5O_7$的计算值621.3;实验值620.3。

[1238] 步骤12.在0℃下向2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸(14g,22.5mmol)于MeOH(140mL)中的混合物中添加$TMSCHN_2$(12.86g,112.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲酯(3.5g,25％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{34}H_{45}N_5O_7$的计算值635.3;实验值636.4。

[1239] 步骤13.向(2R)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲酯(2.0g,3.2mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中添加含HCl的1,4-二噁烷(20mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到呈固体状的(2R)-2-氨基-3-{3-

[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲酯(1.5g,89%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{29}H_{37}N_5O_5$的计算值535.3;实验值536.4。

[1240] 步骤14.在0℃下向(2R)-2-氨基-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}丙酸甲酯(3.0g,5.6mmol)于THF(30mL)和H_2O(6mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(1.18g,14.0mmol)和氯甲酸烯丙酯(1.01g,8.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸甲酯(1.5g,43%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{33}H_{41}N_5O_7$的计算值619.3;实验值620.4。

[1241] 步骤15.在0℃下向3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸甲酯(1.5g,2.1mmol)于THF(15mL)中的混合物中添加含LiOH(16mg,6.8mmol)的H_2O(15mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用HCl水溶液酸化至pH约4并用DCM(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2R)-3-[3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙酸(1.46g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{32}H_{39}N_5O_7$的计算值605.3;实验值606.3。

[1242] 步骤16.在0℃下向(2R)-3-[3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙酸(1.46g,2.4mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加(Z)-N,N'-二异丙基叔丁氧基甲脒(2.41g,12.1mmol)。将混合物加热至40℃并搅拌过夜,然后添加H_2O,并且用DCM(3x 20mL)萃取混合物。合并的有机层用NH_4Cl水溶液(3x40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸叔丁酯(2.3g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{36}H_{47}N_5O_7$的计算值661.4;实验值662.4。

[1243] 步骤17.在-5℃下向3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸叔丁酯(2.30g,3.5mmol)于DCM(23mL)中的混合物中以多份添加DMAP(85mg,0.7mmol)、(3S)-1,2-双(叔丁氧基羰基)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(3.44g,10.4mmol)和EDCI(0.87g,4.5mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(3S)-1,2-二氮杂环己烷-1,2,3-三甲酸3-(2-[[(2M)-5-[5-[(2R)-3-(叔丁氧基)-3-氧代-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)1,2-二-叔丁酯(2.29g,68%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{51}H_{71}N_7O_{12}$的计算值973.5;实验值974.4。

[1244] 步骤18.在0℃下向(3S)-1,2-二氮杂环己烷-1,2,3-三甲酸3-(2-[[(2M)-5-[5-[(2R)-3-(叔丁氧基)-3-氧代-2-[[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基]丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-乙基-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]吲哚-3-基]甲基]-2-甲基丙基)1,2-二-叔丁酯(2.29g,2.4mmol)于DCM(30mL)中的混合物中滴加TFA(10mL)。将混合物在0℃下搅拌5小时,然后减压浓缩。混合物用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约7并用DCM(3x 300mL)萃取。合并的有机层用H_2O(3x 60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸(1.4g,83%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$$C_{37}H_{47}N_7O_8$的计算值717.4;实验值716.5。

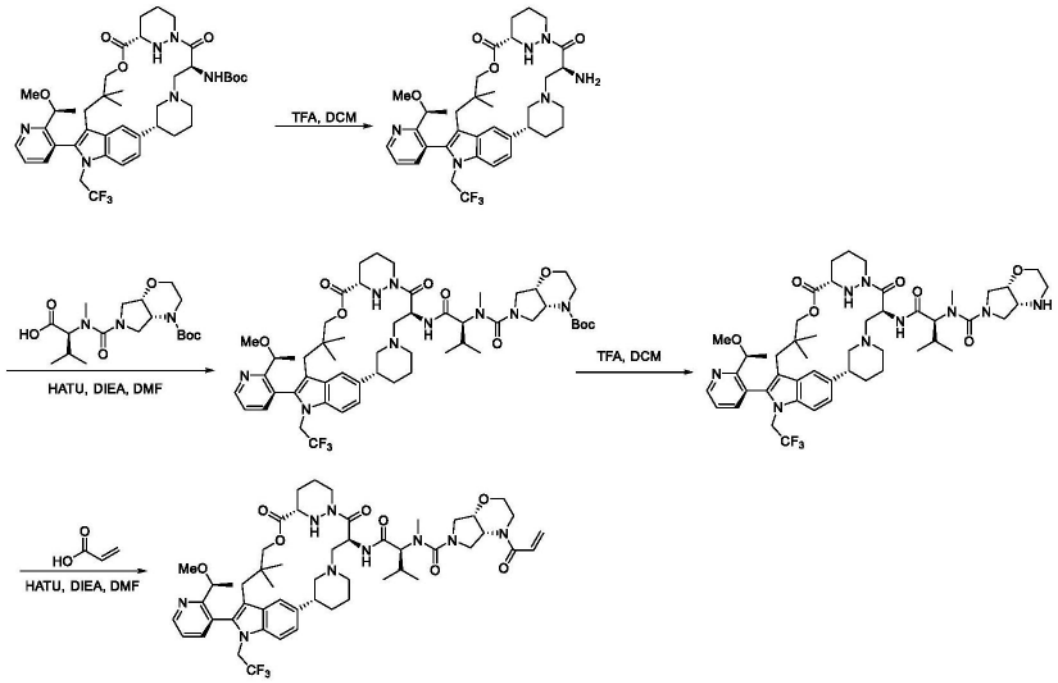
[1245] 步骤19.在0℃下向3-{3-[(2M)-3-{3-[(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-羰基氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)羰基]氨基}丙酸(720mg,1.0mmol)于DCM(7.2mL)中的混合物中添加DIPEA(3.89g,30.1mmol)和HATU(4.58g,12.0mmol)。将混合物升温至室温并搅拌过夜,然后减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的N-[(7S,13S,19M)-21-乙基-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-4,15-二氧杂-3,9,21,27,28-五氮杂五环[17.5.2.1^[2,5].1^[9,13].0^[22,26]]二十八-1(25),2,5(28),19,22(26),23-已烯-7-基]氨基甲酸丙-2-烯-1-基酯(230mg,33%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$$C_{37}H_{45}N_7O_7$的计算值699.3;实验值699.9。

[1246] 步骤20.在Ar气氛下向((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸烯丙酯(135mg,0.19mmol)于THF(1.35mL)中的混合物中添加吗啉(50mg,0.58mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(22.29mg,0.019mmol)。将混合物加热至35℃并搅拌4小时,然后直接通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(120mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{33}H_{41}N_7O_5$的计算值615.3;实验值616.4。

[1247] 步骤21.在0℃下向(6^{3}S,4S,Z)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(100mg,0.16mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加DIPEA(315mg,2.44mmol)、(2S)-2-(1-[1-[4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基]-4-氟哌啶-4-基]-N-甲基甲酰胺基)-3-甲基丁酸(129mg,0.32mmol)和COMU(104mg,0.24mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的1-(4-(二甲基氨基)-4-甲基戊-2-炔酰基)-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S,Z)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(3,5)-噁二唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-氟-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(25mg,15%产率)。LCMS(ESI):m/z[M-H]$^+$$C_{53}H_{71}FN_{10}O_8$的计算值994.5;实验值995.8;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.45(d,J=17.0Hz,2H),7.86-7.75(m,2H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),7.54(dd,J=7.7,4.7Hz,1H),

5.69(s,1H),5.16(d,J＝11.8Hz,1H),4.71-4.49(m,1H),4.41-4.06(m,7H),3.68-3.47(m,3H),3.23(s,4H),3.15-3.05(m,3H),2.94(d,J＝11.1Hz,2H),2.79-2.61(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.26-1.95(m,12H),1.85-1.63(m,2H),1.57-1.42(m,1H),1.39-1.24(m,9H),1.03-0.71(m,12H),0.34(s,3H)。

[1248] 实施例3.合成(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(A12)

[1249] 

[1250] 步骤1.在0℃下在N_2气氛下向((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体15)(170mg,0.21mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.6mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液酸化至pH约8并用DCM(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(2^{3}R,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-5,7-二酮(160mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$的计算值684.4;实验值685.4。

[1251] 步骤2.在0℃下在N_2气氛下向(2^{3}R,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的混合物中以多份添加DIPEA(283mg,2.2mmol)、(2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(叔丁氧基羰基)-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(127mg,0.33mmol)和HATU(100mg,0.26mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O并且

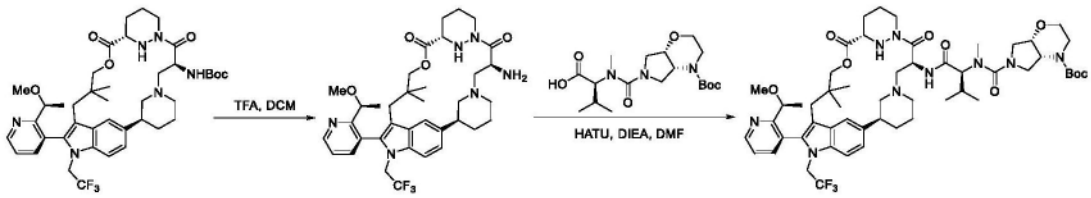
用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯(150mg,52%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$C$_{54}$H$_{76}$F$_3$N$_9$O$_9$的计算值1051.6;实验值1052.5。

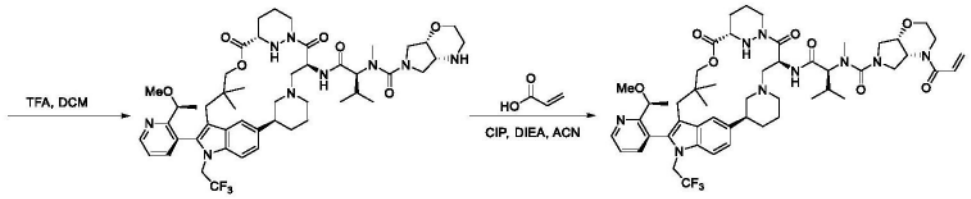
[1252] 步骤3.在0℃下在N_2气氛下向(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯(150mg,0.14mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.70mL)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后用饱和$NaHCO_3$酸化至pH约8并且用DCM(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)--6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(130mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$C$_{49}$H$_{68}$F$_3$N$_9$O$_7$的计算值951.5;实验值952.6。

[1253] 步骤4.在0℃下在N_2气氛下向(4aR,7aS)-N-((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)--6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(120mg,0.13mmol)于DMF(2mL)中的混合物中以多份添加DIPEA(163mg,1.26mmol)、丙烯酸(13.6mg,0.19mmol)和HATU(57.5mg,0.15mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}R,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(16mg,12%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$C$_{52}$H$_{70}$F$_3$N$_9$O$_8$的计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d$_6$)δ 8.83(dd,J=4.7、1.7Hz,1H),7.84(t、J=7.4Hz,2H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.60(dd,J=7.8、4.7Hz,1H),7.40(s,1H),7.24(d,J=8.5Hz,1H),6.94-6.79(m,1H),6.25(d,J=16.7Hz,1H),5.87-5.77(m,2H),5.77(s,1H),5.59-5.42(m,1H),5.34(d,J=12.0Hz,1H),4.83(s,2H),4.31(d,J=12.9Hz,1H),4.22(d,J=6.8Hz,1H),4.10-4.01(m,2H),3.93(d,J=11.3Hz,5H),3.82-3.62(m,4H),3.67-3.56(m,4H),3.59-3.44(m,5H),3.44-3.31(m,1H),3.23(d,J=5.7Hz,4H),3.09(s,1H),2.88-2.69(m,7H),2.73-2.59(m,3H),2.35(m,2H),2.29(s,1H),2.12(s,4H),2.06(s,1H),1.84(s,1H),1.74-1.56(m,4H),1.45(d,J=6.1Hz,

3H),1.35-1.04(m,1H),1.05-0.91(m,2H),0.92-0.63(m,8H),0.43(s,3H)。

[1254] 实施例4.合成(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(A26)

[1255] 



[1256] 步骤1.在0℃下向((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.26mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.7mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后用饱和$NaHCO_3$酸化至pH约8并用DCM(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-5,7-二酮(200mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{36}H_{47}F_3N_6O_4$的计算值684.4;实验值985.4。

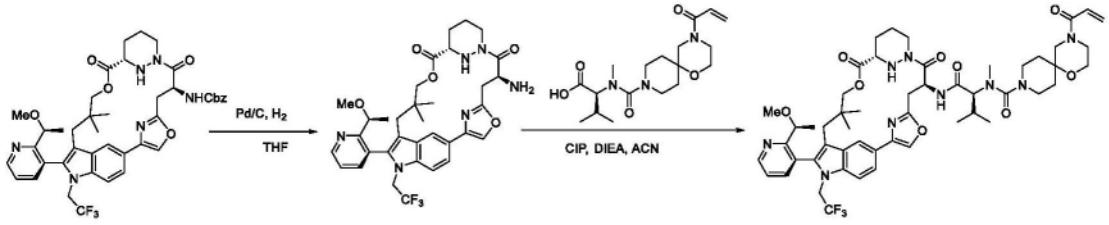
[1257] 步骤2.在0℃下在N_2气氛下向(2^{3}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-5,7-二酮(200mg,0.29mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(378mg,2.9mmol)、(2S)-2-[(4aR,7aS)-4-(叔丁氧基羰基)-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(169mg,0.44mmol)和HATU(133mg,0.35mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯(230mg,67%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{76}F_3N_9O_9$的计算值1051.6;实验值1052.6。

[1258] 步骤3.在0℃下在N_2气氛下向(4aR,7aS)-6-(((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,

6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯(230mg,0.22mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加TFA。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用DCM(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(4aR,7aS)-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(220mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{68}F_3N_9O_7$的计算值951.5;实验值952.5。

[1259] 步骤4.在0℃下在N_2气氛下向(4aR,7aS)-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(220mg,0.23mmol)于ACN(3mL)中的混合物中添加DIPEA(299mg,2.3mmol)、丙烯酸(25mg,0.35mmol)和CIP(77mg,0.28mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(4aR,7aS)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-哌啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-甲酰胺(20mg,8%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.75(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.67(t,J=9.2Hz,2H),7.58-7.48(m,2H),7.17(d,J=8.6Hz,1H),6.86(dd,J=17.2,10.6Hz,1H),6.20(d,J=16.5Hz,1H),5.80-5.59(m,2H),5.48(s,1H),5.11(d,J=11.7Hz,1H),4.73(d,J=15.3Hz,2H),4.35(d,J=12.8Hz,1H),4.21-4.04(m,2H),3.99-3.71(m,6H),3.67-3.49(m,3H),3.30-3.05(m,7H),3.04-2.91(m,3H),2.77-2.60(m,9H),2.09(d,J=42.2Hz,5H),1.81(d,J=28.6Hz,2H),1.64-1.56(m,5H),1.40(d,J=6.1Hz,3H),0.95(s,3H),0.82(t,J=6.4Hz,6H),0.21(s,3H)。

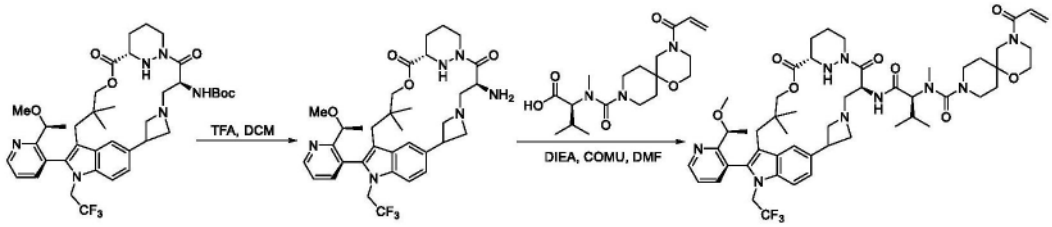
[1260] 实施例5.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S,Z)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A79)

[1261] 

[1262] 步骤1.将((6³S,4S,Z)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸苄酯(中间体16)(150mg,0.19mmol)和10% Pd/C(0.1g)于THF(2mL)中的混合物在35℃下在H_2气氛(气球)下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(6³S,4S,Z)-4-氨基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(112mg,90%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺$C_{34}H_{39}F_3N_6O_5$的计算值668.3;实验值669.3。

[1263] 步骤2.在0℃下向(6³S,4S,Z)-4-氨基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(91mg,0.14mmol)于ACN(1mL)中的混合物中添加DIPEA(352mg,2.7mmol)和(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(75mg,0.20mmol)和2-氯-1,3-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-3-鎓;六氟磷(V)酸盐(46mg,0.16mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后减压浓缩并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-2(4,2)-噁唑杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(29.6mg,21%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺$C_{52}H_{66}F_3N_9O_9$的计算值1017.5;实验值1018.7;¹HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),8.45-8.21(m,3H),7.94-7.70(m,2H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.54(m,1H),6.84(t,J=13.8Hz,1H),6.16(d,J=16.5Hz,1H),5.70(d,J=10.5Hz,1H),5.62-5.50(m,2H),5.08(d,J=11.9Hz,1H),4.94-4.75(m,1H),4.35(td,J=12.1,3.2Hz,1H),4.34-4.15(m,2H),3.94-3.80(m,1H),3.65(d,J=5.0Hz,2H),3.57-3.48(m,6H),3.28(s,4H),3.19-2.93(m,4H),2.93-2.62(m,5H),2.40(d,J=14.4Hz,1H),2.20-2.04(m,2H),1.86-1.57(m,5H),1.58-1.40(m,2H),1.37(d,J=6.1Hz,3H),0.98-0.77(m,9H),0.28(s,3H)。

[1264] 实施例6.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A94)

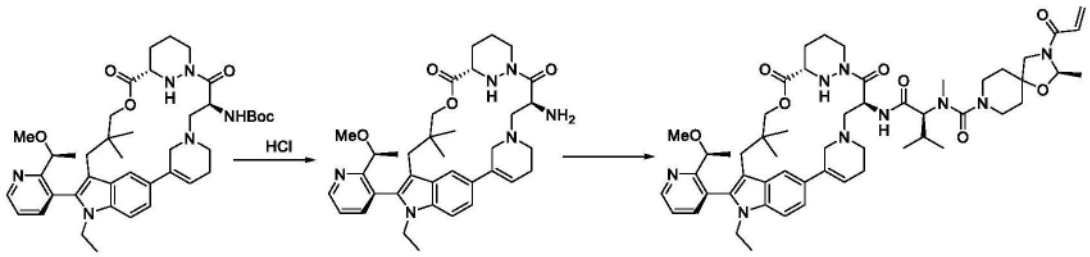
[1265] 

[1266] 步骤1.在0℃下向((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1¹-(2,2,2-三氟乙基)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-六氢-1¹H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体18)(100mg,0.13mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(301mg,2.64mmol)。将混合物在0℃下

搅拌4小时,然后减压浓缩,得到呈固体状的(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-5,7-二酮(80mg,92%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{34}H_{43}F_3N_6O_4$的计算值656.3;实验值657.5。

[1267] 步骤2.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-5,7-二酮(90mg,0.14mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(106mg,0.82mmol)、(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(76mg,0.21mmol)和COMU(88mg,0.21mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O,并且混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-氮杂环丁烷杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(37mg,27%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的计算值1005.5;实验值1006.8;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.71-7.69(m,2H),7.58-7.46(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.86-6.71(m,1H),6.11(dd,J=16.3,9.7Hz,1H),5.65(t,J=8.3Hz,1H),5.46(dq,J=17.2,8.8Hz,1H),5.29-5.15(m,2H),4.87-4.74(m,1H),4.23(d,J=12.3Hz,1H),4.11(q,J=6.0Hz,1H),4.07-3.97(m,1H),3.86-3.71(m,2H),3.61-3.47(m,12H),3.23(m,5H),3.07-2.87(m,5H),2.78(s,3H),2.76-2.66(m,1H),2.32(d,J=14.4Hz,1H),2.18-2.05(m,1H),2.04-1.94(m,1H),1.78(d,J=10.0Hz,1H),1.71(d,J=13.3Hz,1H),1.58(dd,J=16.6,6.9Hz,4H),1.48-1.38(m,1H),1.32(d,J=6.0Hz,3H),0.88-0.75(m,9H),0.24(s,3H)。

[1268] 实施例7.合成(2R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A63)

[1269] 

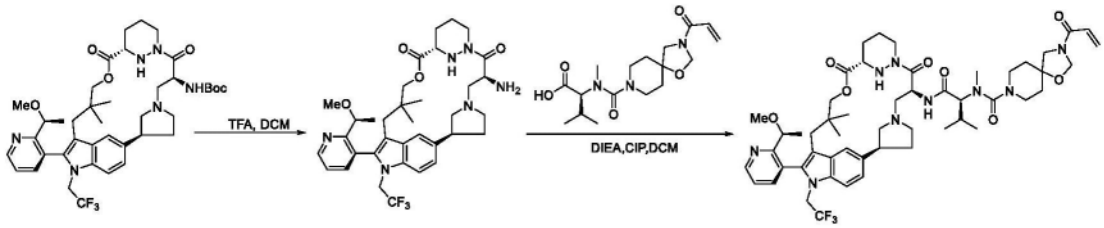
[1270] 步骤1.向N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸甲酯(430mg,1.127mmol,1.00当量)于THF(4mL)和H_2O(4mL)中的混合物中添加NaOH(225mg,5.6mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用1M HCl酸化至pH约5,并且混合物用EtOAc(4x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂

螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(300mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{18}H_{29}N_3O_5$的计算值367.2;实验值368.3。

[1271] 步骤2.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.4mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加含HCl的1,4-二噁烷(5mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后减压浓缩,得到呈固体状的(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮HCl(1.0g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{36}H_{48}N_6O_4$的计算值628.4;实验值629.6。

[1272] 步骤3.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮HCl(460mg,0.73mmol)和N-((R)-3-丙烯酰基-2-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(269mg,0.73mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(2.84g,22.0mmol)和COMU(282mg,0.66mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O,并且用EtOAc(5x 10mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 6mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的(2R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(50mg,7%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{54}H_{75}N_9O_8$的计算值977.6;实验值978.6;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83-8.67(m,1H),7.89(dd,J=18.7,8.2Hz,2H),7.62-7.33(m,4H),6.57(dd,J=16.7,10.3Hz,1H),6.38-6.11(m,2H),5.75(d,J=9.8Hz,2H),5.61(d,J=11.8Hz,1H),5.35(d,J=5.5Hz,1H),4.30(d,J=12.7Hz,1H),4.16(q,J=6.2Hz,1H),4.04(s,2H),3.92-3.68(m,4H),3.63(s,2H),3.18(d,J=61.5Hz,6H),2.95(d,J=33.8Hz,5H),2.78(t,J=11.8Hz,1H),2.64(d,J=24.7Hz,7H),2.42-1.83(m,7H),1.89-1.45(m,7H),1.40(dd,J=11.9,5.7Hz,6H),1.10(t,J=7.0Hz,3H),0.94-0.64(m,9H),0.52(s,3H)。

[1273] 实施例8.合成3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{3}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A66)

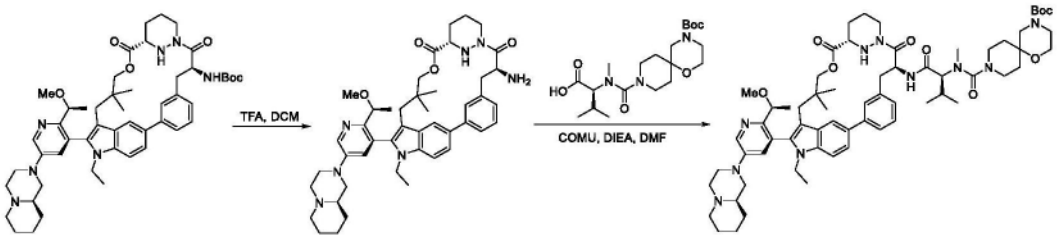
[1274] 

[1275] 步骤1.在0℃下向((6^{3}S,4S)-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二

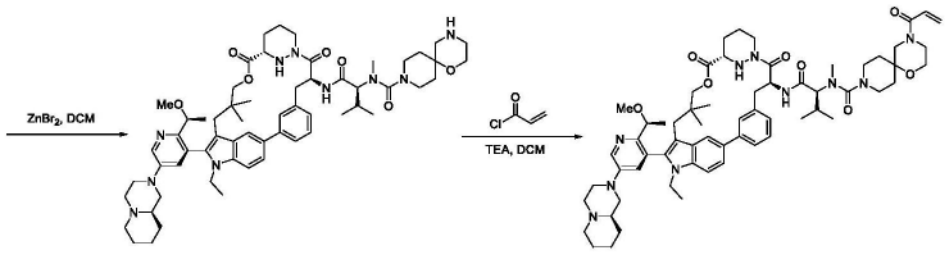
甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体17)(410mg,0.53mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(1.7mL,22.9mmol)。将混合物升温至室温并搅拌1小时,然后用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约6并且混合物用EtOAc(6x 3mL)萃取。合并的有机层用盐水(5x 3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2^3S,6^3S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-5,7-二酮(390mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{35}H_{45}F_3N_6O_4$的计算值670.4;实验值671.7。

[1276] 步骤2.在0℃下在N_2气氛下向(2^3S,6^3S,4S)-4-氨基-12-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-5,7-二酮(270mg,0.4mmol)和DIPEA(2.1g,16.1mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加(2S)-3-甲基-2-[甲基(3-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)氨基]丁酸(142mg,0.4mmol)和CIP(227mg,0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加H_2O,并且用EtOAc(4x 30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(5x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((2^3S,6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(3,1)-吡咯烷杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(45mg,10%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{52}H_{70}F_3N_9O_8$的计算值1005.5;实验值1006.9;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=7.7Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.58-7.50(m,2H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.54(dd,J=16.8,10.3Hz,1H),6.24-6.14(m,1H),5.74(td,J=10.2,2.3Hz,1H),5.58(q,J=6.9Hz,1H),5.46(dt,J=17.2,8.7Hz,1H),5.13(d,J=13.2Hz,2H),5.01(s,1H),4.81(dt,J=18.2,9.0Hz,1H),4.31(d,J=12.4Hz,1H),4.20(q,J=6.0Hz,1H),3.87(s,1H),3.80(d,J=11.0Hz,1H),3.67(s,2H),3.60-3.55(m,1H),3.45(s,1H),3.12(dt,J=17.2,9.6Hz,3H),2.76(d,J=13.0Hz,5H),2.61(q,J=7.8,6.9Hz,2H),2.42(d,J=14.4Hz,1H),2.29-1.87(m,4H),1.80(t,J=12.5Hz,3H),1.65(dt,J=22.2,8.9Hz,3H),1.58-1.48(m,2H),1.38(d,J=6.0Hz,3H),0.98-0.83(m,6H),0.81(d,J=6.6Hz,3H),0.26(s,3H)。

[1277] 实施例9.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A60)



[1278]



[1279] 步骤1.在0℃下向((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体19)(230mg,0.27mmol)于DCM(2mL)中的混合物中滴加TFA(1mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在0℃下用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约8并且用EtOAc(3x 30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(6^{3}S,4S)-4-氨基-11-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-5,7-二酮(300mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{45}H_{59}N_7O_4$的计算值761.5;实验值762.8。

[1280] 步骤2.在0℃下在Ar气氛下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-5,7-二酮(300mg,0.39mmol)和(2S)-2-[4-(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基(甲基)氨基]-3-甲基丁酸(211mg,0.51mmol)于DMF(3mL)中的混合物中滴加含DIPEA(1.53g,11.8mmol)和COMU(168mg,0.39mmol)的DMF(0.1mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加冰/H_2O(3mL),并且用EtOAc(3x 30mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且将残余物纯化,得到呈固体状的9-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(200mg,59%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{65}H_{92}N_{10}O_9$的计算值1156.7;实验值1158.2。

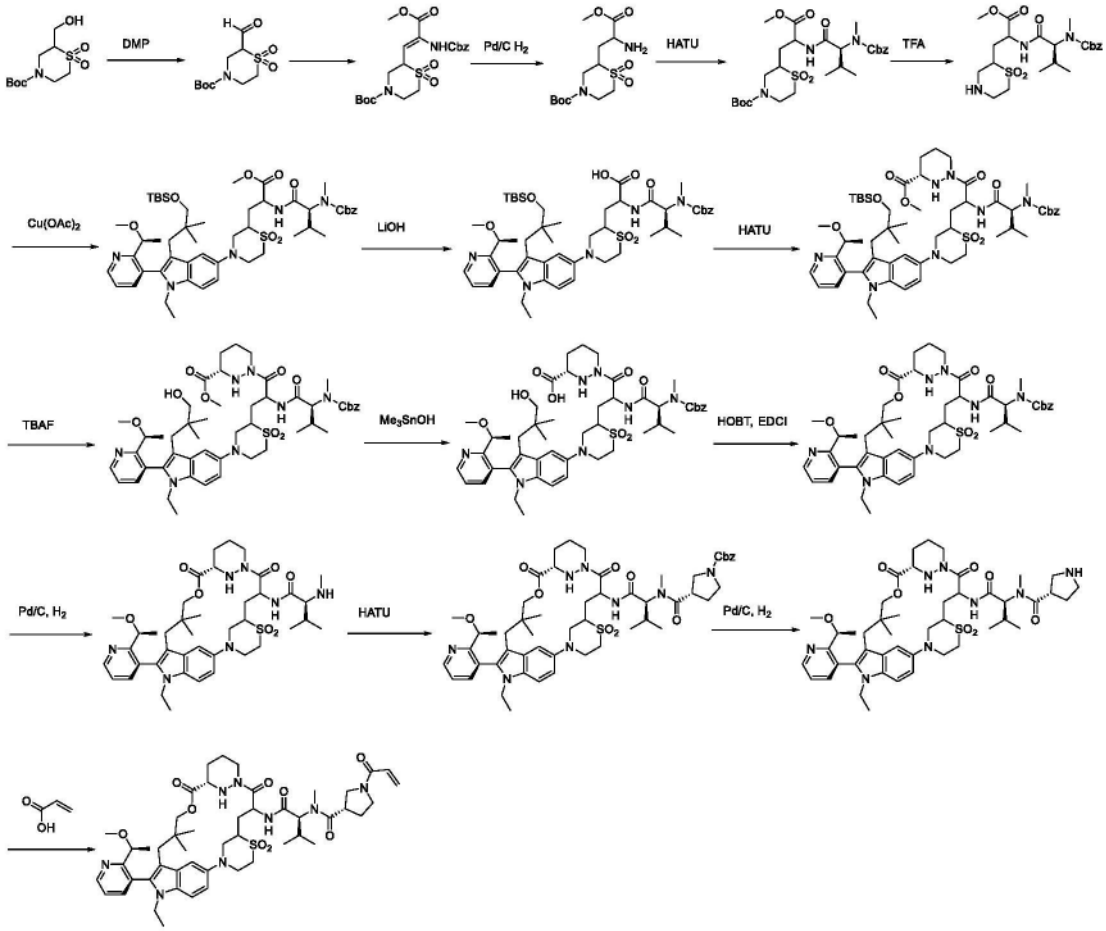
[1281] 步骤3.将9-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-甲酸叔丁酯(200mg,0.17mmol)和$ZnBr_2$(195mg,0.87mmol)于DCM(4mL)中的混合物加热至35

℃并搅拌过夜。添加冰/H_2O(5mL),并且在0℃下将混合物用饱和$NaHCO_3$碱化至pH约8,然后用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(200mg)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{60}H_{84}N_{10}O_7$的计算值1056.7;实验值1058.1。

[1282] 步骤4.在0℃下在Ar气氛下向N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(200mg,0.19mmol)和TEA(57mg,0.57mmol)于DCM(2mL)中的混合物中滴加丙烯酰氯(12mg,0.13mmol)。将混合物在0℃下再搅拌1小时,然后减压浓缩并且粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(1,3)-苯杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(40mg,19%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{63}H_{86}N_{10}O_8$的计算值1110.7;实验值1112.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=2.8Hz,1H),8.17-8.05(m,1H),7.98(s,1H),7.86(s,1H),7.74-7.54(m,3H),7.27-7.19(m,2H),7.01-6.81(m,2H),6.28-6.11(m,1H),5.73(d,J=10.3Hz,1H),5.43(d,J=9.4Hz,2H),4.40-4.17(m,2H),4.10(dq,J=21.9,7.1,6.5Hz,2H),3.95(t,J=12.0Hz,1H),3.77(dt,J=25.3,13.0Hz,3H),3.69-3.64(m,3H),3.64-3.55(m,3H),3.54-3.48(m,2H),3.15(d,J=11.7Hz,2H),3.07(s,3H),2.97-2.89(m,1H),2.79(m,4H),2.66(s,1H),2.56(s,3H),2.42(d,J=11.1Hz,1H),2.23(td,J=11.6,3.2Hz,1H),2.07-1.89(m,4H),1.82(d,J=12.2Hz,1H),1.77-1.63(m,4H),1.59(d,J=12.6Hz,3H),1.47(d,J=13.1Hz,2H),1.36(d,J=6.1Hz,3H),1.19(m,3H),1.00(t,J=7.1Hz,3H),0.90-0.70(m,9H),0.57(s,3H)。

[1283] 实施例10.合成(3S)-1-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(C195)

[1284]



[1285] 步骤1.向2-(羟基甲基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(17.8g,60mmol)于DCM(200mL)中的混合物中添加戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(56.6g,130mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后过滤并且减压浓缩滤液,得到呈糖浆状的2-甲酰基硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(30g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M-^{t}Bu+H]$^{+}$$C_6H_9NO_5S$的计算值207.2;实验值208.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.88(s,1H),4.17(d,J=39.4,33.7Hz,4H),3.15(d,J=34.2Hz,3H),1.48(s,10H)。

[1286] 步骤2.在0℃下向2-甲酰基硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(58g,60mmol)于ACN(400mL)中的混合物中添加1,1,3,3-四甲基胍(30.5g,200mmol)和2-{[(苄基氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(43.8g,130mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压浓缩。将残余物用EtOAc(200mL)稀释并用H_2O(150mL x 3)洗涤,然后干燥并过滤。减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈糖浆状的2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(8g,25%产率,经2个步骤)。LCMS(ESI):m/z[M+Na]$^{+}$$C_{21}H_{28}N_2NaO_8S$的计算值491.2;实验值491.2。

[1287] 步骤3.将2-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯(8g,17.0mmol)、10% Pd/C(4g)和NH_4Cl(9.1g,170mmol)于MeOH(200mL)中的混合物在室温下在H_2气氛下搅拌48小时。将混合物过滤,并且减压浓缩滤液,得到呈油状的2-(2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(6.3g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^{+}$$C_{13}H_{24}N_2O_6S$的计算值

336.1;实验值337.1。

[1288] 步骤4.在0℃下向2-(2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(6.3g,10mmol)和(2S)-2-({3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}(甲基)氨基)-3-甲基丁酸(5g,10mmol)于无水DMF(20mL)中的混合物中添加DIPEA(49.2g,30mmol)和HATU(7.2g,10mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用EtOAc(100mL)稀释并用H_2O(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的2-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(5g,57%产率,经2个步骤)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{27}H_{41}N_3O_9S$的计算值583.3;实验值584.3。

[1289] 步骤5.在0℃下向2-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯1,1-二氧化物(12g,20mmol)于DCM(80mL)中的混合物中添加TFA(20mL)。将混合物升温至室温并搅拌1.5小时,然后减压浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释并且用饱和Na_2CO_3调节至pH约9。将有机层减压浓缩,得到呈糖浆状的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸甲酯(9.1g,产率94%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{22}H_{33}N_3O_7S$的计算值483.2;实验值484.2。

[1290] 步骤6.在室温下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸甲酯(5.9g,12mmol)于DCM(50mL)中的混合物中添加(3-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2,2-二甲基丙基}-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基)硼烷二醇(6.4g,12mmol)、$Cu(OAc)_2$(2.2g,12mmol)和吡啶(2.8g,36mmol)。将混合物在室温下搅拌48小时,然后将混合物过滤,滤液用EtOAc(30mL)稀释并用H_2O(80mL x 3)洗涤。将有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸甲酯(7.59g,66%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{51}H_{75}N_5O_9SSi$的计算值961.5;实验值962.3。

[1291] 步骤7.在0℃下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸甲酯(7.59g,7.9mmol)于THF(40mL)中的混合物中添加含LiOH(0.38g,16mmol)的H_2O(8mL)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后用3M HCl(5mL)将pH调节至pH约7,混合物用盐水(15mL)稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层减压浓缩,得到呈糖浆状的2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸(7.4g,98%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{50}H_{73}N_5O_9SSi$的计算值947.5;实验值948.4。

[1292] 步骤8.在0℃下向2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酸(7.4g,

7.8mmol)于DMF(50mL)中的混合物中添加(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯二盐酸盐(2.6g,12mmol)、DIPEA(20g,160mmol)和HATU(4.6g,12mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后用EtOAc(300mL)稀释并用H_2O(100mL x 2)洗涤。将合并的有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈糖浆状的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(8.08g,96%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{56}H_{83}N_7O_{10}SSi$的计算值1073.6;实验值1074.5。

[1293] 步骤9.向1M TBAF于THF(38mL,38mmol)和AcOH(2.3g,38mmol)中的混合物中添加(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-乙基-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(8.08g,7.5mmol)。将混合物加热至55℃并搅拌16小时,然后用EtOAc(200mL)稀释并用H_2O(150mL x 2)洗涤。将合并的有机层减压浓缩,得到呈糖浆状的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(7.2g,99%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{50}H_{69}N_7O_{10}S$的计算值959.5;实验值960.3。

[1294] 步骤10.向(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(7.2g,7.5mol)于DCE(30mL)中的混合物中添加Me_3SnOH(6.7g,38mmol)。将混合物加热至65℃并搅拌16小时,然后过滤并且减压浓缩滤液,得到呈油状的(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(13g)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{67}N_7O_{10}S$的计算值945.5;实验值946.4。

[1295] 步骤11.在0℃下向(3S)-1-(2-((S)-2-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-3-甲基丁烷酰胺基)-3-(4-((R)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-1,1-二氧基硫代吗啉-2-基)丙酰基)六氢哒嗪-3-甲酸(13g,7.4mmol;约55%纯度)于DCM(400mL)中的混合物中添加DIPEA(38g,300mmol)、HOBT(10g,74mmol)和EDCI(42g,220mmol)。将混合物升温至室温并搅拌48小时,然后减压浓缩,残余物用EtOAc(200mL)稀释并用H_2O(100mL x 2)洗涤。将有机层减压浓缩并且残余物通过硅胶色谱法纯化,得到((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨基甲酸苄酯[四种异构体;异构体1和异构体2的混合物,1.6g;异构体3(651mg,9.5%产率);异构体4(332mg,4.8%产率)]。异构体1和异构体2的混合物进一步通过制备型HPLC纯化,得到异构体1(470mg,6.8%产率)和异构体2(797mg,12%产率)。

[1296] 异构体1的数据:LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{49}H_{65}N_7O_9S$的计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.36-8.13(m,1H),7.91(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),7.45-7.25(m,6H),7.21-7.07(m,J=8.8Hz,1H),5.59-5.40(m,2H),5.28-5.05(m,2H),4.45(d,1H),4.17(d,J=11.0Hz,1H),4.13-3.97(m,2H),3.97-3.62(m,6H),3.50-3.34(m,2H),3.27-3.04(m,4H),3.01-2.83(m,4H),2.78(s,2H),2.64-2.32(m,2H),2.24-1.90(m,5H),1.84-1.65(m,2H),1.46(dd,J=16.6,6.6Hz,3H),1.36-1.17(m,4H),1.02(s,2H),0.94-0.70(m,6H),0.58(s,3H)。

[1297] 异构体2的数据:LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{49}H_{65}N_7O_9S$的计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.18-8.01(m,1H),7.83(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.52(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.45-7.23(m,6H),7.20(s,1H),7.06(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),5.66-5.50(m,1H),5.29-5.05(m,2H),4.36-4.18(m,3H),4.17-4.09(m,2H),4.05-3.86(m,5H),3.75(d,J=16.6Hz,1H),3.54-3.36(m,2H),3.27(s,1H),3.21-3.06(m,4H),3.03-2.91(m,1H),2.88(s,3H),2.81-2.63(m,2H),2.47-2.35(m,1H),2.34-2.09(m,3H),2.00-1.93(m,1H),1.86(d,J=10.2Hz,1H),1.79-1.63(m,2H),1.43(d,J=6.2Hz,3H),1.28(s,1H),1.01(d,J=5.7Hz,3H),0.91-0.77(m,10H),0.57(s,3H)。

[1298] 异构体3的数据:LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{49}H_{65}N_7O_9S$的计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79-8.66(m,1H),8.17-8.04(m,1H),7.88(dd,J=19.8,5.4Hz,1H),7.52(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),7.45-7.16(m,7H),7.15-6.98(m,1H),5.50-5.38(m,1H),5.16(d,J=8.2Hz,2H),4.32(d,J=12.0Hz,1H),4.24-4.16(m,1H),4.14-4.02(m,2H),4.00-3.72(m,5H),3.62(dd,J=30.7,6.5Hz,2H),3.28-3.14(m,2H),3.11-2.92(m,5H),2.88(d,J=6.7Hz,3H),2.74-2.54(m,1H),2.52-2.12(m,4H),1.94-1.65(m,2H),1.61-1.47(m,1H),1.43(d,J=6.3Hz,3H),1.38-1.25(m,2H),1.18(t,J=6.9Hz,3H),0.98-0.73(m,9H),0.68(s,3H)。

[1299] 异构体4的数据:LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{49}H_{65}N_7O_9S$的计算值927.5;实验值928.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79-8.61(m,1H),8.21(d,J=47.9Hz,1H),7.92(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.64-7.46(m,2H),7.44-7.20(m,5H),7.07(d,J=8.7Hz,1H),5.84-5.45(m,1H),5.26-5.02(m,2H),4.42-3.38(m,11H),3.27-3.06(m,4H),3.05-2.94(m,3H),2.93-2.70(m,4H),2.53(t,1H),2.27-2.09(m,2H),2.01(d,J=3.8Hz,1H),1.87-1.54(m,3H),1.52-1.26(m,3H),1.26-0.98(m,4H),0.97-0.40(m,12H)。

[1300] 步骤12.将((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨基甲酸苄酯(异构体1;380mg,0.41mmol)、Pd/C(50重量%,含H_2O)(100mg)和NH_4Cl(220mg,4.1mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在15℃下搅拌10小时。将混合物过滤,减压浓缩滤液,残余物用饱和$NaHCO_3$(20mL)稀释并用DCM(20mL x 5)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(2S)-N-((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁烷酰胺(300mg,92%产率),并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的计算值793.4;实验值794.4。

[1301] 使用异构体2、3和4作为起始物质进行类似反应,得到相应产物。

[1302] 异构体2的数据:从(170mg,0.18mmol)起始,得到(140mg,98%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的计算值793.4;实验值794.4。

[1303] 异构体3的数据:从(390mg,0.42mmol)起始,得到(300mg,90%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的计算值793.4;实验值794.3。

[1304] 异构体4的数据:从(240mg,0.26mmol)起始,得到(200mg,96%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{41}H_{59}N_7O_7S$的计算值793.4;实验值794.3。

[1305] 步骤13.在0℃下向(2S)-N-((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁烷酰胺(异构体1;120mg,0.15mmol)和(3S)-1-{3-[(甲酰基氧基)甲基]苯基}吡咯烷-3-甲酸(56mg,0.23mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(390mg,3mmol)和HATU(87mg,0.23mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用EtOAc(20mL)稀释并用H_2O(20mL x 2)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过硅胶色谱法纯化,得到呈固体状的(3S)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(111mg,72%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的计算值1024.5;实验值1025.3。

[1306] 使用异构体2、3和4作为起始物质进行类似反应,得到相应产物。

[1307] 异构体2的数据:从(150mg,0.19mmol)起始,得到(120mg,62%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的计算值1024.5;实验值1025.4。

[1308] 异构体3的数据:从(300mg,0.38mmol)起始,得到(300mg,77%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的计算值1024.5;实验值1025.5。

[1309] 异构体4的数据:从(199mg,0.25mmol)起始,得到(220mg,85%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{54}H_{72}N_8O_{10}S$的计算值1024.5;实验值1025.4。

[1310] 步骤14.将(3S)-3-(((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(异构体1;111mg,0.11mmol)、Pd/C(50重量%,含H_2O)(30mg)和NH_4Cl(60mg,1.1mmol)于MeOH(20mL)中的混合物在15℃下搅拌10小时。将混合物过滤,减压浓缩滤液并且残余物用DCM(20mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且减压浓缩滤液,得到呈固体状的(3S)-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(77mg,79%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的计算值890.5;实验值891.4。

[1311] 使用异构体2、3和4作为起始物质进行类似反应,得到相应产物。

[1312] 异构体2的数据:从(120mg,0.12mmol)起始,得到(85mg,89%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的计算值890.5;实验值891.4。

[1313] 异构体3的数据:从(300mg,0.34mmol)起始,得到(220mg,73%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的计算值890.5;实验值891.5。

[1314] 异构体4的数据:从(220mg,0.21mmol)起始,得到(147mg,71%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{46}H_{66}N_8O_8S$的计算值890.5;实验值891.4。

[1315] 步骤15.在0℃下向(3S)-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(异构体1;77mg,0.086mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加含饱和$NaHCO_3$(2mL)和丙-2-烯酰氯(7mg,0.077mmol)的DCM(1mL)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加H_2O,并且用DCM(10mL x 3)萃取混合物。合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤,减压浓缩滤液并且残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的(3S)-1-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^1-二氧基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-硫代吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(23mg,28%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的计算值944.5;实验值945.4;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75-8.74(m,1H),7.92-7.90(m,1H),7.54-7.51(m,1H),7.43(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.34(d,J=3.2Hz,1H),7.25-7.15(m,1H),6.71-6.60(m,1H),6.32-6.25(m,1H),5.77(dd,J=10.5,1.9Hz,1H),5.53-5.48(m,1H),4.62(dd,J=24.9,11.1Hz,1H),4.45(s,1H),4.13-4.03(m,3H),3.89-3.76(m,6H),3.69-3.63(m,2H),3.60-3.35(m,3H),3.25-3.21(m,3H),3.13-3.11(m,1H),3.00(d,J=2.3Hz,5H),2.90(d,J=3.5Hz,2H),2.25-2.20(m,2H),2.16-2.09(m,3H),2.04-1.94(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.46-1.43(m,3H),1.29(m,3H),1.26-1.22(m,3H),1.01-0.98(m,3H),0.95-0.88(m,3H),0.84-0.81(m,3H),0.62-0.59(m,2H)。

[1316] 使用异构体2、3和4作为起始物质进行类似反应,得到相应产物。

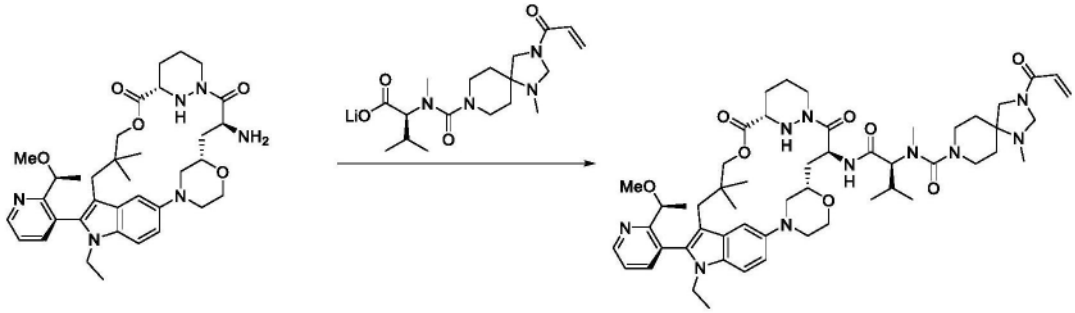
[1317] 异构体2的数据:从(110mg,0.12mmol)起始,得到(24.5mg,21%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的计算值944.5;实验值945.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),7.91-7.78(m,1H),7.52(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.45-7.36(m,1H),7.25-7.03(m,2H),6.65-6.56(m,1H),6.30-6.22(m,1H),5.76-5.70(m,1H),5.67-5.48(m,1H),5.27(dd,J=11.7,8.2Hz,1H),4.69(dd,J=10.9,3.3Hz,1H),4.37-4.28(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.18-3.98(m,3H),3.97-3.83(m,4H),3.82-3.62(m,4H),3.60-3.41(m,3H),3.28-3.20(m,2H),3.14(d,J=10.4Hz,3H),3.06(d,J=4.8Hz,3H),2.96(s,1H),2.89-2.77(m,1H),2.73-2.55(m,1H),2.48-2.34(m,1H),2.33-2.18(m,3H),2.13-1.95(m,2H),1.90-1.84(m,1H),1.80-1.67(m,2H),1.43(m,3H),1.27(s,1H),1.14-0.95(m,4H),0.94-0.85(m,4H),0.82(d,J=6.2Hz,5H),0.56(d,J=8.7Hz,3H)。

[1318] 异构体3的数据:从(120mg,0.13mmol)起始,得到(32mg,11%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{49}H_{68}N_8O_9S$的计算值944.5;实验值945.5;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(dt,J=3.8,

1.9Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.53(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.28(d,J=9.6Hz,1H),7.13-6.99(m,1H),6.65(ddd,J=35.6,16.8,10.5Hz,1H),6.28(ddd,J=16.8,4.9,1.9Hz,1H),5.75(td,J=10.4,1.9Hz,1H),5.53-5.34(m,1H),4.63(dd,J=13.4,11.3Hz,1H),4.26(d,J=11.1Hz,1H),4.12-4.01(m,2H),4.00-3.82(m,5H),3.82-3.45(m,7H),3.41-3.33(m,1H),3.14-3.02(m,4H),3.02-2.87(m,5H),2.62-2.34(m,3H),2.33-2.17(m,3H),2.10-1.94(m,1H),1.69-1.52(m,1H),1.46-1.39(m,3H),1.27(s,2H),1.23-1.16(m,3H),1.16-1.01(m,2H),0.96-0.90(m,3H),0.88-0.74(m,6H),0.73-0.63(m,3H)。

[1319] 异构体4的数据:从(147mg,0.16mmol)起始,得到(47.2mg,31%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{49}H_{68}N_8O_9S$的计算值944.5;实验值945.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73-8.72(m,1H),7.92(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.49-7.46(m,1H),7.41-7.38(m,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.65-6.56(m,1H),6.28-6.23(m,1H),5.76-5.71(m,2H),4.59-4.55(m,1H),4.34-4.30(m,1H),4.13-4.03(m,4H),3.88-3.72(m,6H),3.68-3.48(m,5H),3.30-3.20(m,4H),3.08-3.07(m,3H),3.02(d,J=4.1Hz,4H),2.55-2.53(m,1H),2.34-2.19(m,3H),2.11-2.00(m,3H),1.90-1.88(m,1H),1.76-1.74(m,2H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.29(s,1H),1.23-1.20(m,3H),0.91-0.86(m,3H),0.78-0.75(m,5H),0.69-0.66(m,3H)。

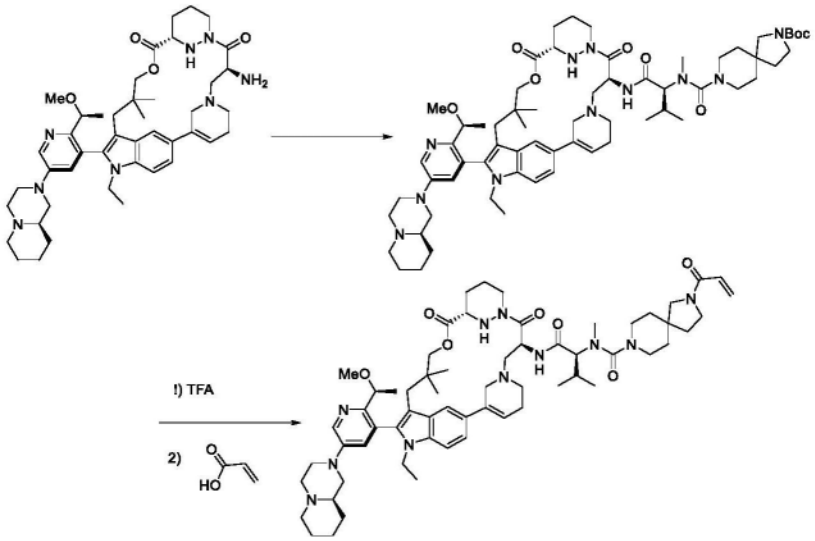
[1320] 实施例11.合成3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,1-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A199)

[1321] 

[1322] 步骤1.在0℃下向(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.24mmol)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[1-甲基-3-(丙-2-烯酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-基]羰基氨基}丁酸酯锂盐(132mg,0.36mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(108mg,0.28mmol)和DIPEA(459mg,3.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用EtOAc(30mL)稀释,用H_2O(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化,得到呈固体状的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,1-二甲基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(6.9mg,3%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$ $C_{53}H_{76}N_{10}O_8$的计算值980.6;实验值367.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)

δ8.71(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),7.86(dd,J＝7.8,1.6Hz,1H),7.51(dd,J＝7.8,4.8Hz,1H),7.39(d,J＝8.8Hz,1H),7.14-7.04(m,2H),6.67-6.44(m,1H),6.31(d,J＝16.8Hz,1H),5.81-5.75(m,1H),5.65(d,J＝9.0Hz,1H),4.51-4.13(m,2H),4.33(s,1H),4.27-4.18(m,1H),4.17-4.08(m,1H),3.96-3.87(m,3H),3.87-3.77(m,3H),3.76-3.65(m,4H),3.64-3.51(m,3H),3.28-3.24(m,1H),3.16(s,3H),3.10-3.02(m,1H),2.99-2.90(m,2H),2.87-2.74(m,5H),2.70-2.53(m,2H),2.40-2.30(m,3H),2.27-2.18(m,1H),2.14-2.05(m,2H),1.98-1.88(m,3H),1.79-1.68(m,2H),1.65-1.47(m,3H),1.44(d,J＝6.4Hz,3H),1.04(t,J＝6.8Hz,3H),0.95(d,J＝6.4Hz,3H),0.88(d,J＝6.4Hz,3H),0.80-0.60(m,6H)。

[1323] 实施例12.合成2-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A83)

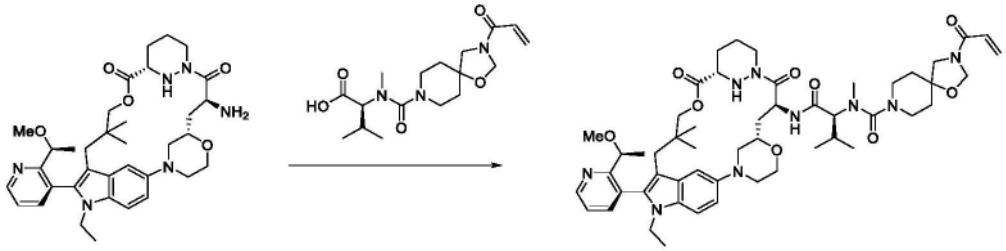
[1324] 

[1325] 步骤1.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(150mg,0.23mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加(2S)-2-({2-[(叔丁氧基)羰基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基}羰基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸(125mg,0.30mmol)、DIPEA(310mg,2.34mmol)和HATU(134mg,0.35mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后H_2O(150mL)并用EtOAc(150mL x 2)萃取。合并的有机层用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的8-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(130mg,40％产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{64}H_{95}N_{11}O_8$的计算值1145.7;实验值1146.7。

[1326] 步骤2.在0℃下向8-(((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-

5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)(甲基)氨甲酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(130mg,0.12mmol)于DCM(1.0mL)中的混合物中添加TFA(0.5mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用DCM(5mL)稀释并且添加饱和$NaHCO_3$以调节pH约9。在0℃下添加含丙-2-烯酰氯(10mg,0.11mmol)的DCM,并且将混合物在0℃下搅拌15分钟。将混合物倒入H_2O(50mL)中并用DCM(150mL x 2)萃取。合并的有机层用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈固体状的2-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-((R)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{62}H_{89}N_{11}O_7$的计算值1099.7;实验值1100.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(d,J=2.8Hz,1H),7.54(d,J=9.2Hz,2H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),6.65(m,1H),6.41-6.21(m,2H),5.93(dd,J=7.6,3.8Hz,1H),5.81-5.75(m,1H),4.50(d,J=12.8Hz,1H),4.20-4.04(m,3H),3.98-3.71(m,8H),3.63-3.48(m,2H),3.46-3.36(m,2H),3.30-3.15(m,3H),3.12-2.97(m,6H),2.93-2.76(m,6H),2.64(t,J=11.2Hz,2H),2.55(d,J=11.6Hz,9H),2.45-2.12(m,4H),1.99-1.83(m,2H),1.80-1.55(m,10H),1.48-1.29(m,6H),1.22(t,J=7.0Hz,3H),0.93(dd,J=22.8,6.4Hz,9H),0.72(s,3H)。

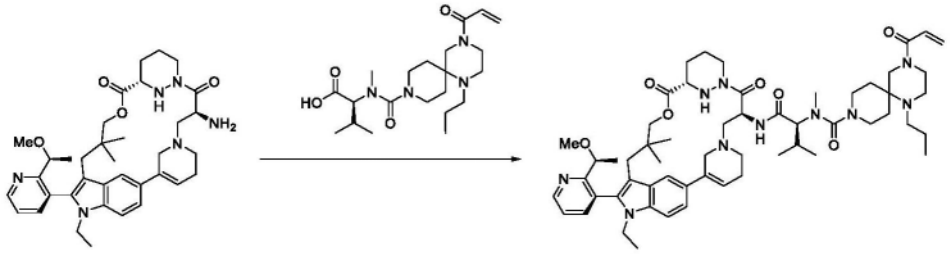
[1327] 实施例13.合成3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A20)

[1328] 

[1329] 步骤1.向(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮(450mg,0.7mmol)的混合物。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O(20mL)并且用EtOAc(30mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化,得到呈固体状的3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^1H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(297mg,40%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{52}H_{73}N_9O_9$的计算值967.6;实验值968.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72-

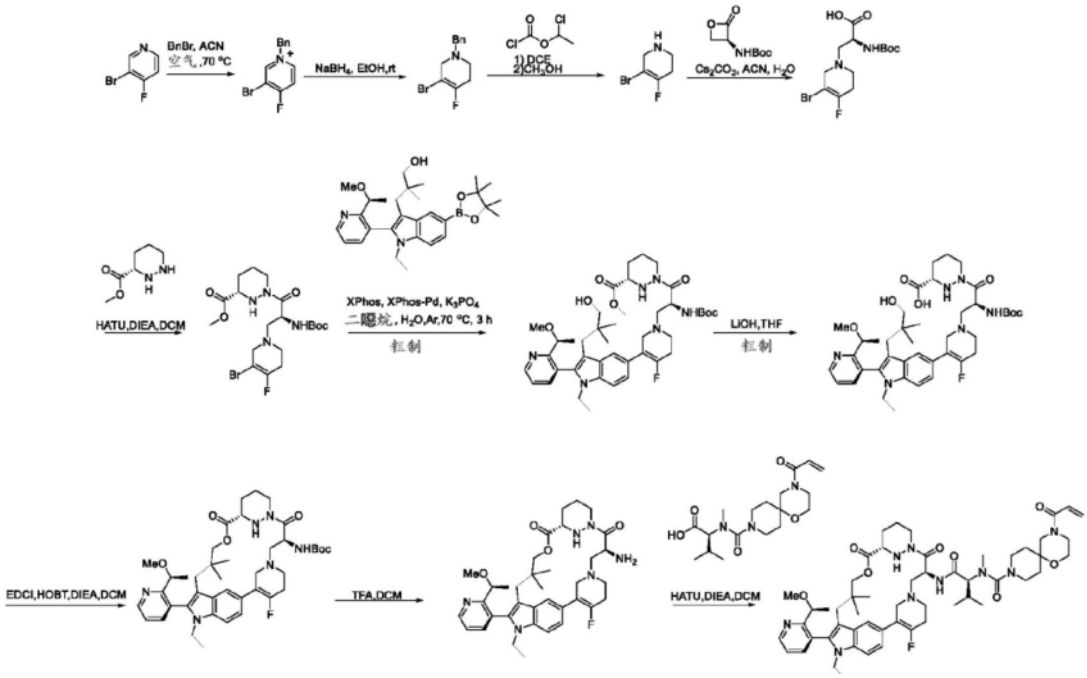
8.69(m,1H),8.10(d,J＝6.4Hz,1H),7.89-7.80(m,1H),7.56-7.47(m,1H),7.45-7.35(m,1H),7.17-7.01(m,2H),6.62-6.45(m,1H),6.32(s,1H),5.85-5.71(m,1H),5.64(d,J＝8.8Hz,1H),5.19(s,1H),5.10(s,1H),4.46(d,J＝12.4Hz,1H),4.25-4.03(m,2H),3.99-3.61(m,8H),3.61-3.33(m,6H),3.29-3.18(m,2H),3.15(s,3H),2.99-2.71(m,6H),2.68-2.46(m,2H),2.30-2.17(m,1H),2.12-2.02(m,2H),1.96-1.54(m,8H),1.43(d,J＝6.4Hz,3H),1.15-0.97(m,3H),0.96-0.79(m,6H),0.77-0.53(m,6H)。

[1330] 实施例14.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A54)

[1331] 

[1332] 步骤1.在0℃下向(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(113mg,0.18mmol)和(2S)-3-甲基-2-{甲基[4-(丙-2-烯酰基)-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]羰基氨基}丁酸锂盐(88mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIPEA(464mg,3.6mmol)和HATU(82mg,0.23mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后添加H_2O(20mL)并且用DCM(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-丙基-1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(26mg,14%产率)。LCMS(ESI):m/z[M+H]$^+$$C_{57}H_{82}N_{10}O_7$的计算值1018.6;实验值1019.6;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(dd,J＝8.0,4.0Hz,1H),7.90(dd,J＝8.0,4.0Hz,1H),7.54-7.51(m,3H),7.41-7.38(m,1H),6.90-6.74(m,1H),6.30-6.18(m,2H),5.91-5.88(m,1H),5.80-5.75(m,1H),4.59-4.46(m,1H),4.10-3.47(m,15H),3.19-2.72(m,17H),2.42-2.15(m,8H),2.08-1.63(m,7H),1.48-1.44(m,6H),1.16(t,J＝6.4Hz,3H),0.93-0.86(m,9H),0.66(s,3H)。

[1333] 实施例15.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-2^4-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A335)

[1334] 

[1335] 步骤1.在室温下向100mL圆底烧瓶中添加3-溴-4-氟吡啶(9g,1当量)、100mL ACN和BnBr(10.0g,1.2当量)。将所得混合物在70℃下在空气气氛下搅拌4小时。将残余物用丙酮(3x5 mL)洗涤,得到呈白色固体状的1-苄基-3-溴-4-氟-吡啶(13g,85%产率)。ESI-MS m/z=266.0,268.0[M]$^+$;MW计算值:266.0。

[1336] 步骤2.在0℃下向500mL圆底烧瓶中添加1-苄基-3-溴-4-氟-吡啶(13g,48.7mmol,1.0当量)、EtOH(200mL)和$NaBH_4$(7.36g,194.668mmol,4当量)。将所得混合物在0℃下在空气气氛下搅拌4小时。在0℃下用水/冰淬灭反应。减压浓缩所得混合物并且用EtOAc(3x30mL)萃取剩余残余物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈油状的1-苄基-3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶(8g,61%产率)。ESI-MS m/z=270.1,272.1[M+H]$^+$;MW计算值:269.0。

[1337] 步骤3.在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加1-苄基-3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶(3000mg,11.1mmol,1.0当量)和氯甲酸氯乙酯(3175.2mg,22.2mmol,2当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。然后在室温下添加CH_3OH(27.3mL,673.6mmol,60.7当量)。将所得混合物在60℃下在空气气氛下搅拌5小时。将混合物用HCl(二噁烷)酸化至pH 2。通过过滤收集沉淀的固体并用乙腈(3x5 mL)洗涤,得到呈灰白色固体状的3-溴-4-氟-1,2,5,6-四氢吡啶(750mg,37%产率)。ESI-MS m/z=180.1,182.1[M+H]$^+$;MW计算值:179.0。

[1338] 步骤4.在室温下向40mL小瓶中添加3-溴-4-氟-1,2,5,6-四氢吡啶(500mg,2.8mmol,1.0当量)、N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(779.89mg,4.165mmol,1.5当量)、ACN(5mL)、Cs_2CO_3(2262.4mg,6.9mmol,2.5当量)、H_2O(5mL)。将所得混合物在40℃下在空气气氛下搅拌2小时。减压浓缩所得混合物。通过反相快速色谱法用以下条件纯化粗产物,得到呈油状的(2S)-3-(3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(900mg,44%产率)。ESI-MS m/z=367.0,369.0[M+H]$^+$;MW计算值:366.1。

[1339] 步骤5.在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-3-(3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(900mg,2.5mmol,1.0当量)、(3S)-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(424mg,2.9mmol,1.2当量)、DCM(20mL)、DIEA(3167.6mg,24.5mmol,10当量)和HATU(1164.9mg,3.1mmol,1.25当量)。将所得混合物在0℃下在空气气氛下搅拌2小时。在0℃下用水淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈油状的(3S)-1-[(2S)-3-(3-溴-4-氟-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(390mg,32%产率)。ESI-MS m/z=493.0,495.0$[M+H]^+$;MW计算值:492.1。

[1340] 步骤6.在室温下向50mL密封管中添加3-[(2M)-5-(4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-乙基-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-3-基]-2,2-二甲基丙-1-醇(395mg,0.85mmol,1.20当量)、(3S)-1-[(2S)-3-(3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸甲酯(350mg,0.71mmol,1.0当量)、K_3PO_4(451.8mg,2.1mmol,3当量)、X-Phos(67.6mg,0.14mmol,0.2当量)、第3代XPhos预催化剂(120.1mg,0.14mmol,0.2当量)、二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)。将所得混合物在70℃下在氩气气氛下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。用EtOAc(3x 10mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗制(340mg)产物所得混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z=779.6$[M+H]^+$;MW计算值:778.4。

[1341] 步骤7.在0℃下向100mL圆底烧瓶中添加(2S)-3-(3-溴-4-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(500mg,1.0当量)、THF(5mL)和LiOH(5当量)。将所得混合物在0℃下在空气气氛下搅拌2小时。在室温下用水淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取所得混合物。将合并的水层用浓HCl酸化至pH 5并且用CH_2Cl_2(3x 30mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到340mg呈油状的(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸。ESI-MS m/z=765.3$[M+H]^+$;MW计算值:764.4。

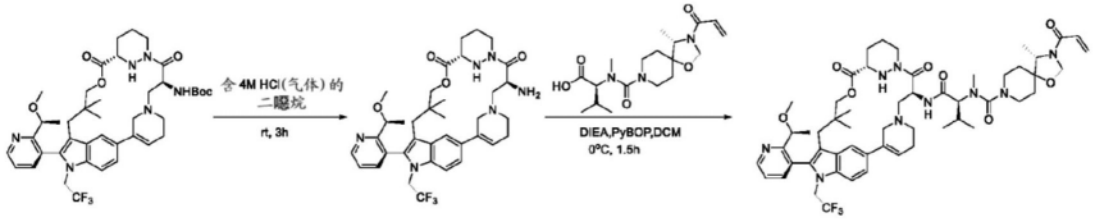
[1342] 步骤8.在0℃下向250mL圆底烧瓶中添加(3S)-1-[(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3-{3-[(2M)-1-乙基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-{2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶-3-基}吲哚-5-基]-5-氟-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基}丙酰基]-1,2-二氮杂环己烷-3-甲酸(340mg,0.45mmol,1当量)、DCM(100mL)、DIEA(1723mg,13.3mmol,30当量)、HOBT(600.60mg,4.440mmol,10当量)和EDCI(2556.23mg,13.320mmol,30当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌6小时。在0℃下用水淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x 30mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化),得到呈黄色固体状的((6^{3}S,4S)-11-乙基-23-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,66%产率)。ESI-MS m/z=747.5$[M+H]^+$;MW计算值:746.4。

[1343] 步骤9.在0℃下向40mL小瓶中添加((6^{3}S,4S)-11-乙基-23-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-

8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.295mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL,26.926mmol,91.42当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。在0℃下用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^3-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(210mg,88%产率)。ESI-MS m/z=647.3$[M+H]^+$;MW计算值:646.4。

[1344] 步骤10.在0℃下向40mL小瓶中添加(6^3S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-2^3-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(200mg,0.31mmol,1当量)、DCM(2mL)、DIEA(239.8mg,1.9mmol,6当量)、(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(136.3mg,0.37mmol,1.2当量)和HATU(176.4mg,0.46mmol,1.5当量)。将所得混合物在0℃下在空气气氛下搅拌2小时。在0℃下用水淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x 20mL)萃取所得混合物。合并的有机层经无水$Na_{2S}0_4$干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物(200mg)通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^1-乙基-2^4-氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(61.7mg,20%产率)。ESI-MS m/z=996.7$[M+H]^+$;MW计算值:995.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(dd,J=4.7,1.7Hz,1H),7.99-7.81(m,2H),7.61-7.45(m,3H),7.40(s,1H),6.83(ddd,J=16.1,10.3,5.2Hz,1H),6.16(dd,J=16.2,6.6Hz,1H),5.77-5.48(m,3H),4.31(d,J=12.5Hz,1H),4.13(dq,J=38.6,7.1,6.6Hz,2H),3.93-3.67(m,4H),3.69-3.52(m,6H),3.51(s,2H),3.32-3.05(m,4H),2.93(s,5H),2.84-2.60(m,7H),2.57(d,J=10.9Hz,1H),2.39(s,2H),2.24(s,1H),2.15-1.91(m,2H),1.81(d,J=12.0Hz,1H),1.75-1.47(m,5H),1.42(d,J=6.1Hz,4H),1.10(t,J=7.1Hz,3H),0.81(dd,J=23.8,7.0Hz,9H),0.55(s,3H)。

[1345] 实施例16.合成(4S)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-((((6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A221)

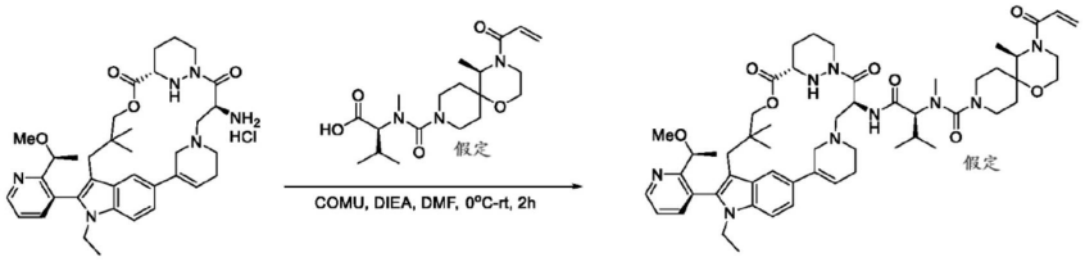
[1346] 

[1347] 步骤1.在室温下向2L小瓶中添加含((6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-

十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(70g,89.5mmol,1当量)的1,4-二噁烷(700mL),添加含4N HCl的1,4-二噁烷(700mL)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌3小时。减压浓缩所得混合物并且剩余残余物用饱和$NaHCO_3$(2.0L)碱化至pH=8。用EtOAc(3x 700mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈灰白色固体状的粗制(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(61g)(A1)。ESI-MS m/z=683.3$[M+H]^+$。MW计算值:682.3。

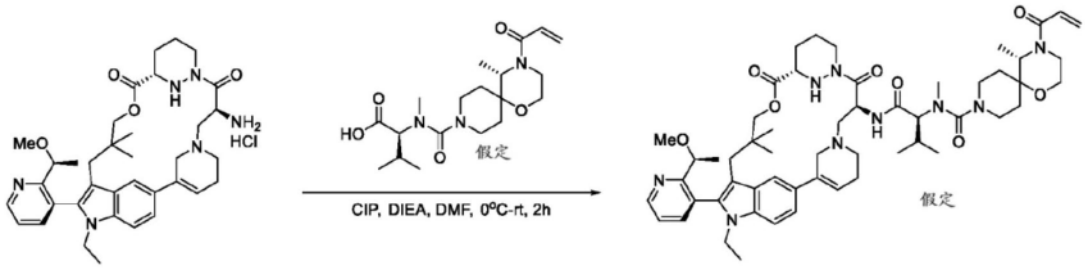
[1348] 步骤2.在0℃下在氩气气氛下向(6^3S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(61g,89.4mmol,1当量)于DCM(600mL)中的经搅拌混合物中添加DIEA(461.2g,3574.8mmol,40当量)、N-((S)-3-丙烯酰基-4-甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(39.39g,107.276mmol,1.2当量)(410mL,0.96g/mL于DCM中),滴加含PyBOP(13.98g,102.8mmol,1.15当量)的DCM(60mL)。将所得混合物在0℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后用CH_2Cl_2(600mL)稀释混合物。合并的有机层用盐水(3x300 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化混合物,得到(4S)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-((6^3S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(30.2g,32.7%产率)。ESI-MS m/z=1032.5$[M+H]^+$。MW计算值:1031.5。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(dd,J=4.7,1.7Hz,1H),7.94(t,J=8.1Hz,1H),7.79(d,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.60-7.50(m,2H),7.44(s,1H),6.61-6.15(m,3H),5.74(ddd,J=16.5,8.9,2.3Hz,2H),5.48-5.33(m,2H),5.20-5.05(m,1H),5.02-4.92(m,1H),4.59(s,1H),4.27(d,J=12.3Hz,1H),4.07-3.83(m,5H),3.69-3.57(m,2H),3.50-3.42(m,1H),3.32-3.30(m,1H),3.28-3.14(m,2H),3.04(s,4H),2.87-2.66(m,7H),2.57(q,J=5.4Hz,1H),2.48-2.43(m,1H),2.23(s,2H),2.08(ddd,J=14.7,12.1,6.5Hz,1H),1.98(d,J=10.9Hz,1H),1.81(d,J=13.9Hz,1H),1.75-1.48(m,6H),1.38(d,J=6.2Hz,3H),1.10(d,J=6.4Hz,3H),δ0.85(d,J=6.4Hz,3H),0.80(d,J=6.6Hz,3H),0.71(s,3H),0.59(s,3H)。

[1349] 实施例17.合成(5R)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-((6^3S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^1H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,5-二甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A327)

[1350] 

[1351] 步骤1.在0℃下向40mL小瓶中添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(85mg,0.13mmol,1当量)、DMF(1mL)、N-((R)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(70mg,0.18mmol,1.4当量)和DIEA(670mg,5.2mmol,40.6当量)。在0℃下在氩气气氛下向经搅拌的溶液中滴加含COMU(50mg,0.1mmol,0.9当量)的DMF(0.5mL)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌2小时。用水/冰淬灭反应并且用EtOAc(3x20 mL)萃取所得混合物。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且剩余残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的(5R)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,5-二甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(4.4mg,3.5)。ESI-MS m/z=992.7[M+H]$^+$;MW计算值:991.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.84(dd,J=30.9,8.4Hz,2H),7.50-7.38(m,3H),7.35(s,1H),6.73(dd,J=16.6,10.5Hz,1H),6.23(s,1H),6.08(d,J=16.6Hz,1H),5.75-5.59(m,2H),5.54(d,J=12.1Hz,1H),4.39-4.17(m,2H),4.15-4.04(m,2H),3.98(d,J=9.1Hz,2H),3.85-3.63(m,4H),3.57(d,J=11.5Hz,4H),3.14(s,1H),2.88(d,J=31.1Hz,8H),2.71(t,J=12.4Hz,1H),2.57(d,J=18.7Hz,6H),2.38-1.94(m,7H),1.88(d,J=11.4Hz,1H),1.74(d,J=12.3Hz,1H),1.67-1.41(m,3H),1.34(d,J=6.1Hz,4H),1.27-0.93(m,9H),0.90-0.58(m,10H),0.45(s,3H)。

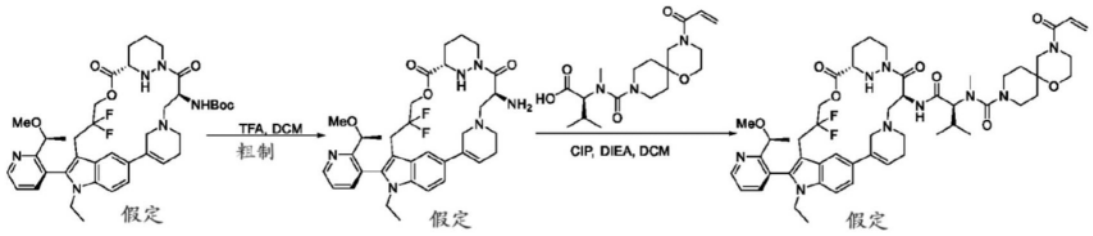
[1352] 实施例18.合成(5S)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,5-二甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A328)

[1353] 

[1354] 步骤1.在0℃下向40mL小瓶中添加(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,

3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(100mg,0.15mmol,1当量)、DMF(1mL)、DIEA(800mg,6.2mmol,41.2当量)和(N-(S)-4-丙烯酰基-5-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(80mg,0.21mmol,1.4当量)。然后在0℃下在氩气气氛下滴加含CIP(45mg,0.16mmol,1.1当量)的DMF(0.5mL)。将所得混合物在室温下在氩气气氛下搅拌2小时,用水/冰淬灭并且用EtOAc(3x20 mL)萃取所得混合物。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(3x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的(5S)-4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,5-二甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(6.6mg,4.4%)。ESI-MS m/z=992.7[M+H]$^+$;MW计算值:991.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ8.69(d,J=4.6Hz,1H),8.04-7.69(m,2H),7.60-7.26(m,4H),6.74(t,J=13.7Hz,1H),6.24(s,1H),6.08(d,J=17.0Hz,1H),5.81-5.40(m,3H),4.43-4.18(m,2H),4.16-3.86(m,4H),3.74(td,J=28.3,24.5,9.6Hz,4H),3.55(d,J=4.6Hz,4H),3.04(s,4H),3.00-2.66(m,8H),2.57(d,J=17.7Hz,6H),2.38-2.08(m,4H),1.94(dd,J=41.0,10.4Hz,3H),1.74(d,J=11.8Hz,1H),1.65-1.25(m,8H),1.23-0.92(m,7H),0.90-0.59(m,10H),0.46(s,3H)。

[1355] 实施例19.合成4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(A250)

[1356] 

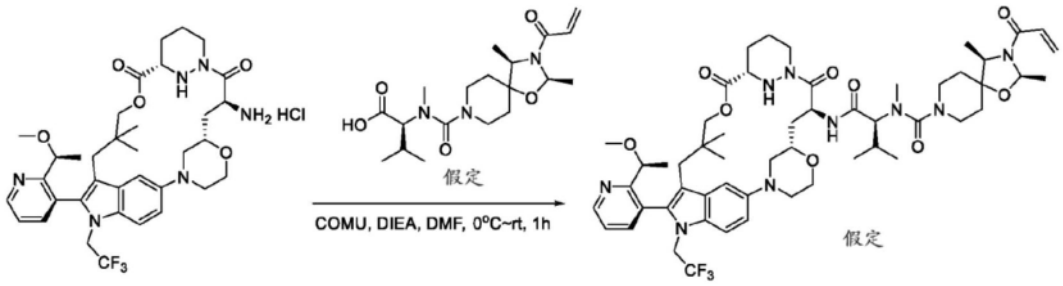
[1357] 步骤1.将((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.12mmol,1.0当量)和TFA(0.3mL,4.0mmol,32.1当量)于DCM(1mL)中的混合物在0℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将混合物用$NaHCO_3$酸化至pH 9并用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到呈浅黄色油状的(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(70mg,粗制)。ESI-MS m/z=637.3[M+H]$^+$;MW计算值:636.3。

[1358] 步骤2.在0℃下在氮气气氛下将(6^{3}S,4S)-4-氨基-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-5,7-二酮(60mg,0.09mmol,1.0当量)于DCM(1mL)中的溶液用DIEA(487mg,3.7mmol,40当量)处理1分钟,接着在室温下以多份添

加(2S)-3-甲基-2-[甲基(4-(丙-2-烯酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)氨基]丁酸(41mg,0.1mmol,1.2当量)和CIP(31.5mg,0.1mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌2小时。用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取所得混合物,并且合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且粗产物(70mg)通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的4-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((6^{3}S,4S)-1^1-乙基-10,10-二氟-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5,7-二氧代-2^1,2^2,2^3,2^6,6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-十氢-1^{1}H-8-氧杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂-2(5,1)-吡啶杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N-甲基-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酰胺(7.2mg,7%产率)。ESI-MS m/z=986.7[M+H]$^+$;MW计算值:985.5。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ8.77-8.71(m,1H),7.89(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.50(ddd,J=18.8,14.5,8.5Hz,4H),6.96-6.72(m,1H),6.17(d,J=21.3Hz,2H),5.79-5.68(m,2H),5.39(d,J=12.0Hz,1H),4.34-4.13(m,2H),4.12-3.95(m,4H),3.94-3.77(m,2H),3.62(d,J=23.2Hz,4H),3.47(dd,J=22.2,19.3Hz,4H),3.28-3.13(m,3H),3.10-3.06(m,6H),2.98(s,1H),2.76(s,3H),2.70(s,3H),2.21(s,2H),2.11-2.04(m,1H),1.97(d,J=10.6Hz,1H),1.80(s,1H),1.64-1.53(m,5H),1.42(s,1H),1.33(d,J=6.2Hz,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H),0.81(dd,J=18.0,6.6Hz,6H)。

[1359] 实施例20.合成(2R,4R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4^S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2,4-三甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A294)

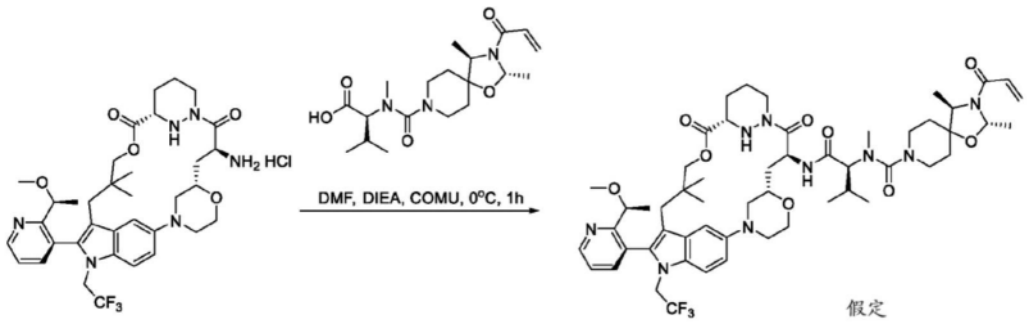
[1360]



[1361] 步骤1.在室温下向40mL小瓶中添加(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(150mg,0.22mmol,1.0当量)、N-((2R,4R)-3-丙烯酰基-2,4-二甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(124.9mg,0.32mmol,1.5当量)、DMF、DIEA(1129mg,8.7mmol,40当量)、COMU(112mg,0.26mmol,1.2当量)。将所得混合物在0℃下在空气气氛下搅拌1小时。然后在0℃下用水/冰淬灭反应。用EtOAc(4x 30mL)萃取所得混合物,并且合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的(2R,4R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4^S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2,4-三甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(92mg,40%)。

ESI-MS m/z＝1051.5[M+H]$^+$;MW计算值:1049.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(dd,J＝4.7,1.7Hz,1H),7.75(d,J＝7.6Hz,2H),7.64-7.45(m,2H),7.08(d,J＝9.2Hz,1H),6.96(d,J＝2.1Hz,1H),6.67-6.47(m,1H),6.22(d,J＝16.6Hz,1H),5.75(d,J＝10.4Hz,1H),5.42(d,J＝31.1Hz,2H),5.29-5.05(m,2H),4.68(s,1H),4.26(d,J＝12.0Hz,1H),4.15-3.98(m,2H),3.79(t,J＝12.6Hz,3H),3.57(m,5H),3.25(s,2H),3.16(s,4H),3.04(s,1H),2.74(s,5H),2.17-1.96(m,3H),1.95-1.46(m,11H),1.38(dd,J＝18.1,5.6Hz,7H),1.14(d,J＝6.5Hz,3H),0.92-0.69(m,10H),0.37(s,3H)。

[1362] 实施例21.合成(2S,4R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2,4-三甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(A309)

[1363] 

[1364] 步骤1.在0℃下向8mL小瓶中添加(2^{2}S,6^{3}S,4S)-4-氨基-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-5,7-二酮盐酸盐(36mg,0.050mmol,1.00当量)、N-((2S,4R)-2,4-二甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-N-甲基-L-缬氨酸(22.7mg,0.06mmol,1.2当量)、DMF(0.5mL)、DIEA(257mg,2.0mmol,40当量)和COMU(21.30mg,0.050mmol,1当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下用水/冰淬灭反应并用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液并且剩余残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的(2S,4R)-3-丙烯酰基-N-((2S)-1-(((2^{2}S,6^{3}S,4S)-1^2-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-10,10-二甲基-5,7-二氧代-1^1-(2,2,2-三氟乙基)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-六氢-1^{1}H-8-氧杂-2(4,2)-吗啉杂-1(5,3)-吲哚杂-6(1,3)-哒嗪杂环十一蕃-4-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-N,2,4-三甲基-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺(7mg,13.4%)。ESI-MS m/z＝1050.8[M+H]$^+$;MW计算值:1049.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J＝4.4Hz,1H),7.76(d,J＝8.0Hz,2H),7.64-7.46(m,2H),7.04(d,J＝53.9Hz,2H),6.67(dd,J＝16.5,10.4Hz,1H),6.21(d,J＝16.4Hz,1H),5.74(d,J＝10.1Hz,1H),5.53-5.28(m,3H),5.15(s,1H),4.68(s,1H),4.26(d,J＝16.3Hz,2H),4.11(d,J＝6.3Hz,1H),3.78(d,J＝11.1Hz,3H),3.59(s,7H),3.17(s,8H),2.72(s,6H),2.03(d,J＝34.4Hz,2H),1.78(d,J＝14.7Hz,5H),1.69-1.44(m,7H),1.36(d,J＝6.1Hz,4H),1.26-1.01(m,4H),0.91-0.71(m,10H),0.36(s,3H)。

[1365] 表3:通过本发明的方法制备的示例性化合物

[1366] 注意:由于不同的测量和舍入,值可能与本申请中其他地方的值略有不同。

[1367]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A1	937.49	938.7	**A187**	1036.57	1037.7
A2	1079.58	1081.1	**A188**	1040.55	1041.7
A3	1077.58	1078.7	**A189**	994.6	995.9
A4	1070.63	1071.5	**A190**	1036.58	1037.8
A5	1108.61	1109.8	**A191**	974.54	975.8
A6	1086.64	1087.9	**A192**	1018.64	1019.8
A7	1030.49	1031.9	**A193**	977.57	978.7
A8	1054.64	1055.7	**A194**	1004.62	1005.6
A9	1039.55	1040.9	**A195**	976.59	977.6
A10	965.48	966.2	**A196**	977.57	978.7

[1368]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A11	999.47	1000.7	**A197**	990.61	991.4
A12	1005.53	1006.9	**A198**	1017.59	1018.9
A13	990.54	991.9	**A199**	980.58	981.5
A14	1086.64	1087.8	**A200**	1035.58	1036.9
A15	1072.63	1073.4	**A201**	1034.63	1035.5
A16	953.46	954.4	**A202**	1003.57	1004.5
A17	1046.5	1047.6	**A203**	980.58	981.5
A18	1013.5	1014.8	**A204**	1118.65	1119.9
A19	958.53	959.6	**A205**	979.59	980.5
A20	967.55	968.3	**A206**	1020.62	1021.6
A21	939.52	940.5	**A207**	1038.63	1039.5
A22	1065.59	1066.8	**A208**	992.53	993.8
A23	989.46	990.5	**A209**	1140.61	1141.8
A24	1009.52	1010.8	**A210**	1017.53	1018.7
A25	999.48	1000.7	**A211**	1064.64	1065.8
A26	1005.53	1006.9	**A212**	1068.64	1069.8
A27	949.54	950.7	**A213**	977.57	978.6
A28	1032.56	1033.4	**A214**	981.57	982.7
A29	1017.49	1018.9	**A215**	991.59	992.8
A30	1099.59	1100.8	**A216**	977.57	978.8
A31	1015.59	1016.8	**A217**	979.55	980.5
A32	1068.58	1069.6	**A218**	1075.66	1076.8
A33	1017.49	1018.7	**A219**	991.59	992.9
A34	1063.61	1065.1	**A220**	973.54	974.7
A35	1013.61	1014.4	**A221**	1031.55	1032.9
A36	974.54	975.6	**A222**	1102.64	1104.05
A37	949.51	950.5	**A223**	1088.62	1089.9
A38	1008.62	1009.6	**A224**	1030.56	1031.4
A39	1064.6	1065.6	**A225**	1033.52	1034.4
A40	944.52	945.8	**A226**	995.58	996.5
A41	981.57	982.8	**A227**	1020.62	1021.9
A42	981.57	982.3	**A228**	957.55	958.8
A43	1091.65	1092.6	**A229**	957.55	958.5
A44	1065.64	1066.6	**A230**	1049.54	1050.8
A45	930.5	931.7	**A231**	1115.69	1117.1
A46	995.58	996.8	**A232**	1007.58	1008.8
A47	977.57	978.2	**A233**	995.58	996.7
A48	981.57	982.8	**A234**	981.55	982.8
A49	976.52	977.5	**A235**	991.59	993
A50	1082.63	1083.9	**A236**	965.57	966.7

[1369]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A51	1030.64	1031.5	**A237**	1110.66	1111.9
A52	1061.64	1062.5	**A238**	1117.67	1119.1
A53	1096.65	1098	**A239**	981.57	982.7
A54	1018.64	1019.6	**A240**	1035.54	1036.4
A55	976.59	977.5	**A241**	1019.55	1020.9
A56	1018.64	1019.5	**A242**	1033.61	1035.5
A57	971.56	972.7	**A243**	1039.52	1040.8
A58	977.57	978.8	**A244**	979.59	980.8
A59	1048.57	1049.5	**A245**	979.59	980.8
A60	1110.66	1112.1	**A246**	979.59	980.8
A61	948.56	949.5	**A247**	979.59	980.5
A62	1096.65	1097.9	**A248**	965.57	966.9
A63	977.57	978.8	**A249**	965.57	966.7
A64	977.57	978.8	**A250**	985.52	986.8
A65	962.57	963.45	**A251**	1115.69	1116.9
A66	1005.53	1006.8	**A252**	1053.57	1054.7
A67	990.61	991.6	**A253**	1130.63	1132
A68	999.56	1000.6	**A254**	1105.63	1106.9
A69	1020.62	1021.5	**A255**	1121.62	1122.6
A70	962.57	963.4	**A256**	995.58	996.5
A71	951.56	952.6	**A257**	1029.62	1030.6
A72	1022.61	1023.6	**A258**	1053.53	1056.5
A73	994.6	995.5	**A259**	1062.59	1063.5
A74	1016.62	1017.6	**A260**	1058.59	1059.5
A75	1059.66	1060.6	**A261**	1087.66	1089
A76	1040.6	1041.6	**A262**	1070.64	1071.8
A77	1034.63	1035.5	**A263**	1032.62	1033.5
A78	949.51	950.7	**A264**	1044.58	1045.5
A79	1017.49	1018.7	**A265**	1058.59	1059.5
A80	1022.63	1023.6	**A266**	1090.6	1091.5
A81	1004.62	1005.5	**A267**	1002.61	1003.5
A82	1022.63	1023.6	**A268**	1070.59	1071.5
A83	1099.69	1100.6	**A269**	1101.67	1102.9
A84	1008.62	1009.5	**A270**	1098.63	1099.2
A85	1113.64	1114.6	**A271**	999.59	1000.1
A86	1031.6	1032.9	**A272**	559.34*	560.6*
A87	1026.61	1027.5	**A273**	1101.67	1103
A88	991.59	992.8	**A274**	1035.54	1036.8
A89	1056.62	1057.8	**A275**	1071.63	1072.9
A90	1007.58	1008.8	**A276**	1057.61	1058.8

[1370]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A91	944.52	945.9	**A277**	1102.64	1104.1
A92	1036.56	1037.9	**A278**	1120.64	1121.4
A93	977.57	978.8	**A279**	1003.48	1004
A94	1005.53	1006.8	**A280**	1086.55	1087.4
A95	1033.58	1034.9	**A281**	1088.6	1089.5
A96	1058.59	1059.6	**A282**	1070.59	1071.5
A97	1062.58	1063.9	**A283**	1084.61	1085.5
A98	1011.58	1012.8	**A284**	1062.57	1063.5
A99	1063.57	1064.8	**A285**	1068.6	1069.7
A100	1049.55	1050.8	**A286**	993.57	994.9
A101	1061.59	532.2	**A287**	1031.55	1032.7
A102	1063.57	1064.8	**A288**	1017.49	1018.6
A103	1033.56	1034.8	**A289**	963.52	964.6
A104	928.52	929.8	**A290**	1121.62	1122.5
A105	951.47	952.3	**A291**	1074.61	1076.2
A106	1001.56	1002.5	**A292**	1052.55	1053.8
A107	1028.51	1029.6	**A293**	1044.54	1045.7
A108	953.54	954.4	**A294**	995.58	996.9
A109	1003.51	1004.8	**A295**	1023.54	1024.5
A110	1061.61	1062.9	**A296**	1112.64	1113.8
A111	1029.61	1030.9	**A297**	1036.61	1037.5
A112	1103.69	1104.5	**A298**	993.57	994.4
A113	887.47	888.4	**A299**	1042.56	1043.4
A114	953.54	954.5	**A300**	1056.58	1057.4
A115	1080.6	1081.9	**A301**	1062.59	1063.4
A116	991.51	992.7	**A302**	1072.61	1073.5
A117	1060.52	1062.7	**A303**	989.57	990.26
A118	994.54	995.4	**A304**	995.58	996.264
A119	978.52	979.9	**A305**	995.58	996.264
A120	1079.6	1080.8	**A306**	995.58	996.264
A121	951.56	952.4	**A307**	1049.56	1050.24
A122	1064.6	1065.8	**A308**	1049.56	1050.24
A123	937.49	938.8	**A309**	1049.56	1050.24
A124	973.54	974.7	**A310**	1049.56	1050.24
A125	1095.66	1097	**A311**	1031.55	1032.22
A126	1089.67	1090.7	**A312**	1035.54	1036.21
A127	994.54	995.8	**A313**	1099.69	1100.6
A128	983.56	984.5	**A314**	1046.56	1047.4
A129	1044.6	1045.6	**A315**	1099.58	1100.4
A130	995.58	996.5	**A316**	1070.59	1071.5

[1371]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A131	1020.56	1021.3	**A317**	1096.61	1097.5
A132	954.46	955.4	**A318**	1132.72	1133.6
A133	985.58	986.8	**A319**	1035.54	1036.7
A134	1084.57	1085.8	**A320**	1035.54	1036.6
A135	934.51	935.5	**A321**	1037.56	1038.4
A136	953.54	954.7	**A322**	1102.62	1103.6
A137	1100.55	1101.9	**A323**	1116.63	1117.5
A138	1047.6	1048.9	**A324**	1128.72	1129.6
A139	993.56	994.7	**A325**	1004.62	1005.9
A140	991.51	992.7	**A326**	997.56	998.5
A141	1027.57	1029.5	**A327**	991.59	992.7
A142	976.52	977.7	**A328**	991.59	992.7
A143	1057.54	1058.7	**A329**	1050.59	1051.8
A144	1046.58	1047.9	**A330**	1102.62	1103.5
A145	1025.61	1026.5	**A331**	1102.62	1103.5
A146	937.49	938.4	**A332**	1114.62	1115.4
A147	1009.6	1010.5	**A333**	1035.54	1036.5
A148	1059.56	1060.4	**A334**	1035.54	1036.5
A149	933.48	934.7	**A335**	995.56	996.7
A150	1093.59	1095	**A336**	1101.67	1102.7
A151	975.5	976.5	**A337**	1155.65	1156.6
A152	1046.58	1047.8	**A338**	1088.62	1089.6
A153	937.49	938.4	**A339**	1087.62	1088.65
A154	996.49	997.5	**A340**	1022.6	1023.5
A155	1067.6	1068.9	**A341**	1076.57	1077.5
A156	1062.59	1063.5	**A342**	963.56	964.6
A157	1147.57	1148.5	**A343**	1009.58	1010.6
A158	1115.56	1116.6	**A344**	1009.58	1010.5
A159	991.59	992.5	**A345**	1114.62	1115.5
A160	949.49	950.5	**A346**	1114.62	1115.4
A161	1102.53	1104	**A347**	993.57	994.8
A162	1046.58	1047.6	**A348**	993.57	994.8
A163	1037.52	1038.8	**A349**	1114.62	1115.5
A164	937.49	938.5	**A350**	1005.53	1006.7
A165	1068.54	1069.6	**A351**	1124.58	1125.4
A166	1018.47	1019.7	**A352**	1116.63	1117.5
A167	1059.56	1060.4	**A353**	1114.62	1115.3
A168	949.49	950.9	**A354**	1102.62	1103.6
A169	930.54	931.5	**A355**	1116.63	1117.5
A170	949.49	950.8	**A356**	1124.58	1125.5

[1372]

实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]	实施例编号	计算的 MW [M+H]	观测的 MW LCMS (ESI) m/z [M+H]
A171	954.54	955.5	A357	1102.62	1103.5
A172	1102.64	1103.6	A358	1102.62	1103.5
A173/A174	1117.63	1118.4	A359	1032.65	1033.6
A175	954.54	955.5	A360	1116.63	1117.6
A176	1081.44	1082.4	A361	1116.63	1117.6
A177/A178	963.56	964.4	A362	1044.58	1045.4
A179	1079.65	1080.4	A363	1044.58	1045.5
A180/A181	1063.66	1064.4	A364	976.59	977.8
A182	978.52	979.5	A365	994.6	995.75
A183	1047.6	1048.8	A366	1004.62	1005.5
A184	949.49	950.7	A367	994.6	995.65
A185	985.58	986.9	A368	991.59	992.6
A186	995.58	996.3			

[1373] *[M/2+H]

[1374] 生物测定

[1375] 本文所有化合物在各自描述于下文的H358(K-Ras G12C)pERK效力测定和/或MiaPACA-2(K-Ras G12C)pERK效力测定中表现出3μM或更低的IC_{50}。

[1376] 效力测定:pERK

[1377] 此测定的目的是测量测试化合物抑制细胞中的K-Ras的能力。活化的K-Ras诱导ERK在苏氨酸202和酪氨酸204处的磷酸化(pERK)增加。此程序测量细胞pERK响应于测试化合物的降低。下文以NCI-H358细胞描述的程序适用于K-Ras G12C。

[1378] 注意:本方案可改用其他细胞系执行以表征其他RAS变体抑制剂,包括例如AsPC-1(K-Ras G12D)、Capan-1(K-Ras G12V)或NCI-H1355(K-Ras G13C)。下文是关于工程化G13C细胞系的另一方案。

[1379] 使用ATCC推荐的培养基和程序使NCI-H358细胞生长和维持。在添加化合物前一天,将细胞涂铺于384孔细胞培养板(每孔40μl)中并使其在37℃、5% CO2温育箱中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10mM。测定当天,使用Echo550液体处理器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加至细胞培养板的每个孔中。一式两份地对测试化合物的浓度进行测试。化合物添加后,在37℃、5% CO2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基,并且用磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞一次。

[1380] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞在25μL裂解缓冲液中裂解。将裂解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中并添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封并在室温下温育2小时。在Envision读板器(PerkinElmer)上使用标准AlphaLISA设置来读取信号。原始数据的分析是在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并且通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[1381] 在其他实验中,细胞pERK是通过In-Cell Western测定。在化合物处理后,用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤细胞两次并用150μL含4%多聚甲醛的TBS固定15分钟。用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤固定的细胞4次,持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一次抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并取50μL添加至每个孔中并且在4℃下温育过夜。用TBST洗涤细胞4次,持续5分钟。添加二次抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释)并在室温下温育1-2小时。用TBST洗涤细胞4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描板。原始数据的分析是在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并且通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[1382] 下文在工程化MIA PaCa-2 KRAS G13C A12细胞中描述的程序适用于K-Ras G13C。

[1383] 使用ATCC推荐的培养基和程序使MIA PaCa-2 KRAS G13CA12细胞生长和维持。在添加化合物前一天,将细胞涂铺于384孔细胞培养板(8,000个细胞/40μl/孔)中,并在37℃、5% CO2温育箱中生长过夜。在DMSO中制备测试化合物的10点3倍稀释液,其中高浓度为10、1或0.1mM。测定当天,使用Echo550液体处理器(LabCyte®)将40nL测试化合物添加到细胞培养板的每个孔中。一式两份地对测试化合物的浓度进行测试。化合物添加后,在37℃、5% CO2下温育细胞4小时。温育后,取出培养基并用磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞一次。

[1384] 在一些实验中,使用AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2测定试剂盒(PerkinElmer)测定细胞pERK水平。在室温下,在以600RPM振荡下,将细胞在25μL裂解缓冲液中裂解。将裂解物(10μL)转移至384孔Opti板(PerkinElmer)中并添加5μL受体混合物。在暗处温育2小时后,添加5μL供体混合物,将板密封并在室温下温育2小时。在Envision读板器(PerkinElmer)上使用标准AlphaLISA设置来读取信号。原始数据的分析是在Genedata Screener和Prism(GraphPad)中进行。数据通过以下计算进行归一化:((样品信号-平均低对照)/(平均DMSO-平均低对照))*100。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并且通过拟合4参数S形浓度反应模型来确定IC_{50}。

[1385] 在其他实验中,细胞pERK是通过In-Cell Western测定。在化合物处理后,用200μL tris缓冲盐水(TBS)洗涤细胞两次并用150μL含4%多聚甲醛的TBS固定15分钟。用含0.1% Triton X-100的TBS(TBST)洗涤固定的细胞4次,持续5分钟,并且然后在室温下用100μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR)封闭60分钟。将一次抗体(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)以1:200稀释于封闭缓冲液中,并取50μL添加至每个孔中并且在4℃下温育过夜。用TBST洗涤细胞4次,持续5分钟。添加二次抗体(IR-800CW兔,LI-COR,1:800稀释)和DNA染色剂DRAQ5(LI-COR,1:2000稀释)并在室温下温育1-2小时。用TBST洗涤细胞4次,持续5分钟。在Li-COR Odyssey CLx成像仪上扫描板。原始数据的分析是在Excel(Microsoft)和Prism(GraphPad)中进行。将信号对化合物浓度的以10为底的对数作图,并且通过拟合4参数S形浓度反应模型确定IC_{50}。

[1386] 在RAS突变型癌症细胞系中细胞活力的测定

[1387] 方案:CellTiter-Glo®细胞活力测定

[1388] 注意:以下方案描述用于监测K-Ras突变型癌症细胞系响应于本发明化合物的细胞活力的程序。也可采用其他RAS同功型,但待接种的细胞数量将基于所用细胞系而变化。

[1389] 本细胞测定的目的是通过使用CellTiter-Glo®2.0试剂(Promega)对在终点时存在的ATP的量进行定量来测定在5天处理期内测试化合物对人类癌症细胞系(MIA PaCa-2 KRAS G13C A12(K-Ras G13C)、NCI-H358(K-Ras G12C)、AsPC-1(K-Ras G12D)和Capan-1(K-Ras G12V))增殖的作用。

[1390] 将细胞以250个细胞/孔接种于384孔测定板中的40μL生长培养基中并在含5％ CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育过夜。测定当天,先用100％ DMSO将测试化合物的10mM储备液稀释成3mM溶液。将充分混合的化合物溶液(15μL)转移至含有30μL的100％ DMSO的后续孔中,并重复操作,直至制备出9种浓度的3倍连续稀释液(起始测定浓度为10μM)。将测试化合物(132.5nL)直接分配至含有细胞的测定板中。或者,测试化合物在DMSO中以9点3倍稀释来制备,其中高浓度为10、1或0.1mM,并且在测定当天,将测试化合物(40nL)直接分配至含有细胞的测定板中。将所述板以300rpm振荡15秒,离心并在含5％ CO_2的潮湿气氛中在37℃下温育5天。第5天,将测定板和其内含物平衡至室温,保持约30分钟。添加CellTiter-Glo®2.0试剂(25μL),并在回旋振荡器上混合板内含物2分钟,之后在室温下温育10分钟。使用PerkinElmer Enspire测量发光。利用下式使数据归一化:(样品信号/平均DMSO)*100。使用四参数逻辑拟合来拟合数据。

[1391] 本发明化合物破坏B-Raf Ras结合结构域($BRAF^{RBD}$)与K-Ras的相互作用(也称为FRET测定或MOA测定)

[1392] 注意-以下方案描述用于监测本发明化合物对K-Ras G13C(GMP-PNP)与$BRAF^{RBD}$的结合的破坏的程序。本方案也可改用其他Ras蛋白或核苷酸(包括K-Ras G12C)来执行。

[1393] 此生物化学测定的目的是测量测试化合物促进在载有核苷酸的K-Ras同功型与亲环蛋白A之间形成三元复合物的能力;所得的三元复合物破坏与$BRAF^{RBD}$构建体的结合,抑制K-Ras经由RAF效应子进行的信号传导。数据是以IC50值报告。

[1394] 在含有25mM HEPES pH 7.3、0.002％ Tween20、0.1％ BSA、100mM NaCl和5mM $MgCl_2$的测定缓冲液中,将无标记亲环蛋白A、His6-K-Ras-GMPPNP和GST-$BRAF^{RBD}$分别以25μM、12.5nM和50nM的最终浓度组合于384孔测定板中。所述板孔中存在的化合物是以30μM最终浓度起始,经历10点3倍连续稀释的稀释液。在25℃下温育3小时后,然后将抗His Eu-W1024和抗GST别藻蓝蛋白的混合物添加至测定样品孔中分别达到10nM和50nM的最终浓度,并将反应再温育1.5小时。在微板读取器(Ex 320nm,Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进K-Ras:RAF复合物破坏的化合物被鉴定为使TR-FRET比率相对于DMSO对照孔降低的化合物。

[1395] 体外细胞增殖研究小组

[1396] 在CrownBio使用标准方法可评估有关细胞生长抑制的效力。简言之,在适当培养基中培养细胞系并且然后涂铺于3D甲基纤维素中。细胞生长抑制是在与递增浓度的化合物一起培养5天后,通过CellTiter-Glo®测定。化合物效力是以50％抑制浓度(绝对IC50)报告。所述测定历时7天。第1天,在对数生长期间,收集2D培养的细胞,并将其以1×105个细胞/毫升悬浮于培养基中。基于先前的优化,一些细胞系使用更高或更低的细胞密度。将3.5ml细胞悬浮液与含1％甲基纤维素的6.5％生长培养基混合,得到于0.65％甲基纤维素中的细胞悬浮液。将90μl此悬浮液分配于2个96孔板的孔中。一个板用于第0天读取并且1个板用于终点实验。在37℃和5％ CO2下,将板温育过夜。第2天,取出一个板(用于t0读数)并

向每个孔中添加10μl生长培养基加100μl CellTiter-Glo®试剂。在混合和10分钟温育之后,将发光记录于EnVision Multi-Label读取器(Perkin Elmer)上。在生长培养基中稀释在DMSO中的化合物,从而使化合物的最终、最大浓度为10μM,并且执行连续4倍稀释,产生9点浓度系列。将10μl的10倍最终浓度的化合物溶液添加至第二板的孔中。然后,在37℃和5% CO2下将板温育120小时。第7天,取出板,并向每个孔中添加100μl CellTiter-Glo®试剂,并在混合和10分钟温育后,将发光记录于EnVision Multi-Label读取器(Perkin Elmer)上。将数据导出至GeneData Screener并以S形浓度反应模型建模,以便测定化合物反应的IC50。

[1397] 由于外排转运蛋白的差异性表达、生长对RAS通路活化的不同依赖性或其他原因,并非所有带有给定RAS突变的细胞系均可对靶向所述突变的RAS抑制剂同等地敏感。这已以细胞系KYSE-410和细胞系SW1573为例说明,细胞系KYSE-410尽管8具有KRAS G12C突变,但对KRAS G12C(OFF)抑制剂MRTX-849不敏感(Hallin等人,Cancer Discovery 10:54-71(2020)),并且细胞系SW1573对KRAS G12C(OFF)抑制剂AMG510不敏感(Canon等人,Nature 575:217-223(2019))。

[1398] G13C的选择性共价修饰

[1399] 图1A:NCI-H1975(WT KRAS)、MIA PaCa-2($KRAS^{G12C/G12C}$)和工程化MIA PaCa-2($KRAS^{G13C/G13C}$)细胞在完全培养基(DMEM+10%FBS+1% PenStrep)中用30nM的化合物A(最终浓度DMSO 0.1%)处理1小时。处理期后,将细胞在补充有1X Halt蛋白酶和磷酸酶抑制剂(Thermo)的NP-40裂解缓冲液中裂解。裂解物中的蛋白质通过SDS-PAGE(NuPage 12% Bis-Tris凝胶,Invitrogen)分离并转移至硝基纤维素膜。通过用抗RAS抗体(Abcam 108602)探测膜来进行蛋白质印迹(Western blot)分析并且使用LiCor Odyssey CLx进行RAS蛋白的检测。

[1400] 图1B:NCI-H1975(WT KRAS)、MIA PaCa-2($KRAS^{G12C/G12C}$)和MOR($KRAS^{G13C/G13C}$)细胞在完全培养基(对于NCI-H1975和MOR,RPMI-1640+10% FBS+1% PenStrep;对于MIA PaCa-2,DMEM+10% FBS+1% PenStrep)中用50nM的化合物X、来自WO 2021/091982(A647)的$KRAS^{G12C}$抑制剂和化合物B(本发明化合物)(最终浓度DMSO 0.1%)处理2小时。处理期后,将细胞在补充有1XHalt蛋白酶和磷酸酶抑制剂(Thermo)的NP-40裂解缓冲液中裂解。裂解物中的蛋白质通过SDS-PAGE(NuPage 12% Bis-Tris凝胶,Invitrogen)分离并转移至硝基纤维素膜。通过用抗RAS抗体(Abcam108602)探测膜来进行蛋白质印迹分析并且使用LiCor Odyssey CLx进行RAS蛋白的检测。

[1401] 使用化合物A(本发明化合物)对$KRAS^{G13C}$的单剂量PK/PD体内抑制

[1402] 方法:

[1403] 将NCI-H1734 $KRAS^{G13C/wt}$细胞系来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型用于单剂量药代动力学(PK)/药效学(PD)研究。使用Matrigel(与培养基1:1比率)向雌性NOD SCID小鼠(6-8周龄)右侧腹中皮下植入NCI-H1734肿瘤细胞(1x 10^7个细胞/小鼠)。一旦肿瘤达到如通过卡尺测量的大约400-600mm^3范围,就将小鼠随机分组以开始施用化合物A或媒介物。化合物A以100mg/kg通过口服灌胃(po)施用。给药后各时间点采集样品的处理组汇总于下表4中。采集肿瘤样品以通过在qPCR测定中测量人类DUSP6(PD)的mRNA水平来评估RAS/ERK通路调节。采集血浆样品以通过LC-MS生物分析测定来评估未结合血浆浓度(PK)。

[1404] 表4.使用NCI-H1734肿瘤的单剂量药代动力学/药效学研究的治疗组、剂量和时间点汇总。

[1405]

化合物/组	剂量/方案	PD,n=3/时间点	PK,n=3/时间点
媒介物对照	10ml/kg po	24h	24h
化合物A	100mg/kg po	3h、8h、24h	0.5h、1h、3h、8h、24h

[1406] 结果：

[1407] 在图2中,化合物A在给药后3、8和24小时导致NCI-H1734异种移植肿瘤中DUSP6 mRNA水平的抑制。在3小时和8小时时间点,观测到相对于对照大于95％抑制的DUSP6水平的有效抑制。在未结合化合物A血浆浓度不可检测的24小时时间点,DUSP6水平抑制仍保持在相对于对照的大约75％抑制。总体而言,化合物A有效地抑制DUSP6 mRNA水平,表明在NCI-H1734 $KRAS^{G13C/wt}$细胞系来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型中RAS/ERK信号传导的强烈抑制。

[1408] 使用化合物A(本发明化合物)在KRASG13C癌症模型中的肿瘤消退

[1409] 方法：

[1410] 将NCI-H1734 $KRAS^{G13C/wt}$细胞系来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型用于功效研究。使用Matrigel(与培养基1:1比率)向雌性NOD SCID小鼠(6-8周龄)右侧腹中皮下植入NCI-H1734肿瘤细胞($1x10^7$个细胞/小鼠)。一旦肿瘤体积达到如通过卡尺测量的大约150-250mm^3范围,就将小鼠随机分到各治疗组以开始施用化合物A或媒介物。化合物A以100mg/kg通过口服灌胃(po)施用。体重和肿瘤体积(使用卡尺)每周测量两次,直到研究终点。基于下式计算肿瘤体积(mm^3):宽度^{2}x长度x 0.5。

[1411] 结果：

[1412] 图3显示通过每日口服灌胃以100mg/kg给药的化合物A导致NCI-H1734 $KRAS^{G13C/wt}$细胞系来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型中的肿瘤消退。在28天功效研究结束时,达到11％的平均肿瘤消退。

[1413] 方法：

[1414] 将ST2822B $KRAS^{G13C/wt}$患者来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型用于功效研究。从宿主小鼠收集ST2822B肿瘤片段并植入6-12周龄的雌性无胸腺裸(免疫缺陷)小鼠中。一旦肿瘤体积达到如通过卡尺测量的大约150-300mm^3范围,就将小鼠随机分到各五只小鼠的组以开始施用化合物A或媒介物。化合物A以100mg/kg通过口服灌胃(po)施用。体重和肿瘤体积(使用卡尺)每周测量两次,直到研究终点。基于下式计算肿瘤体积(mm^3):宽度^{2}x长度x 0.5。

[1415] 结果：

[1416] 图4显示通过每日口服灌胃以100mg/kg给药的化合物A导致ST2822B $KRAS^{G13C/wt}$患者来源的人类非小细胞肺癌异种移植模型中的肿瘤消退。在28天功效研究结束时,达到30％的平均肿瘤消退。

[1417] 尽管已结合本发明的具体实施方案描述本发明,但应了解,其能够进一步修改并且本申请旨在涵盖一般遵循本发明的原理并且包括在本发明所属领域内的已知或常规实践范围内的与本公开的这种背离的本发明的任何变化、应用或改编,并且可应用于本文所述的基本特征。

[1418] 所有出版物、专利和专利申请都通过引用整体并入本文,其引用程度就如同具体地且个别地指示每一个别出版物、专利或专利申请通过引用整体并入一样。

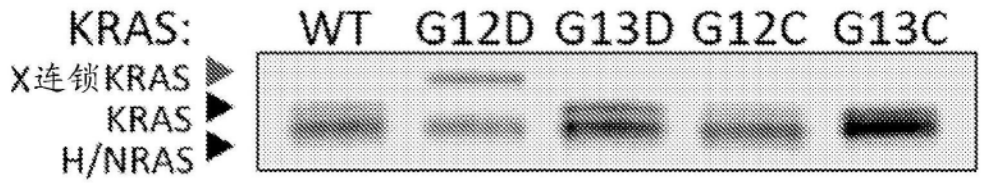

KRAS:
WT G12D G13D G12C G13C
X连锁KRAS
KRAS
H/NRAS

图1A

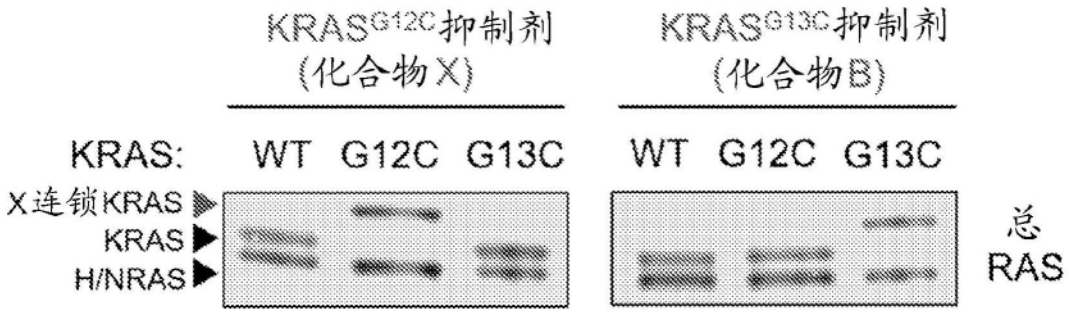

KRAS^{G12C}抑制剂
(化合物X)
KRAS^{G13C}抑制剂
(化合物B)
KRAS:
WT G12C G13C
WT G12C G13C
X连锁KRAS
KRAS
H/NRAS
总RAS

图1B

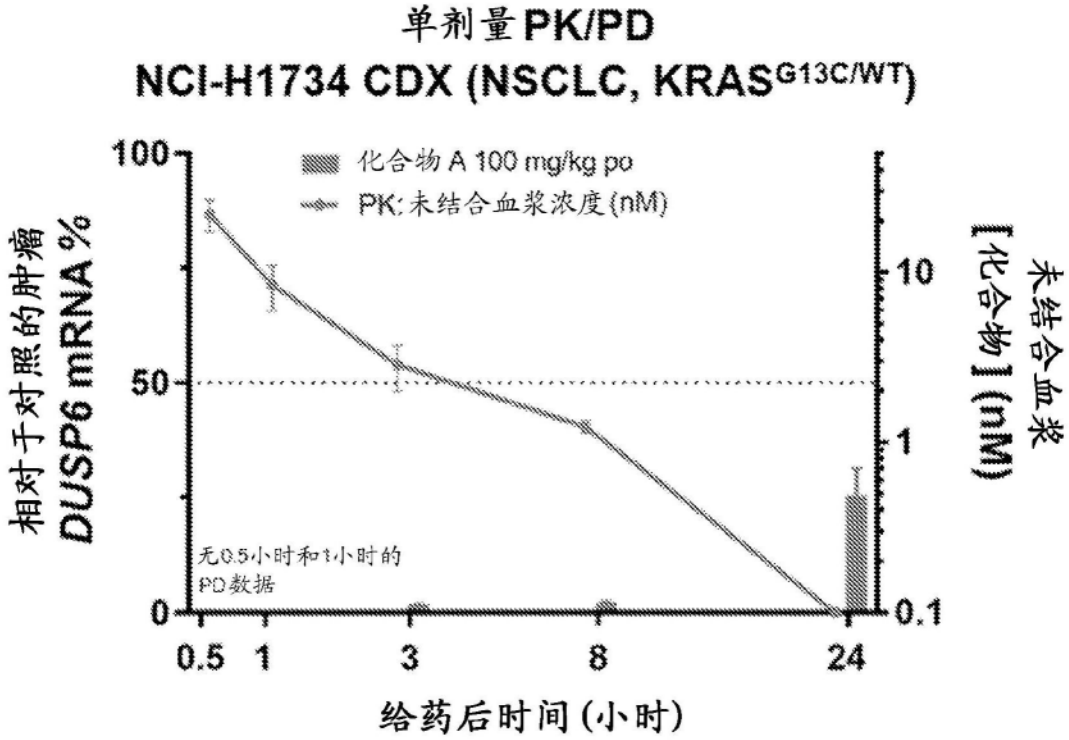

单剂量PK/PD
NCI-H1734 CDX (NSCLC, KRAS$^{G13C/WT}$)
化合物 A 100 mg/kg po
PK:未结合血浆浓度(nM)
相对于对照的肿瘤
DUSP6 mRNA %
未结合血浆
[化合物] (nM)
无0.5小时和1小时的
PD数据
100
50
0
10
1
0.1
0.5 1 3 8 24
给药后时间(小时)

图2

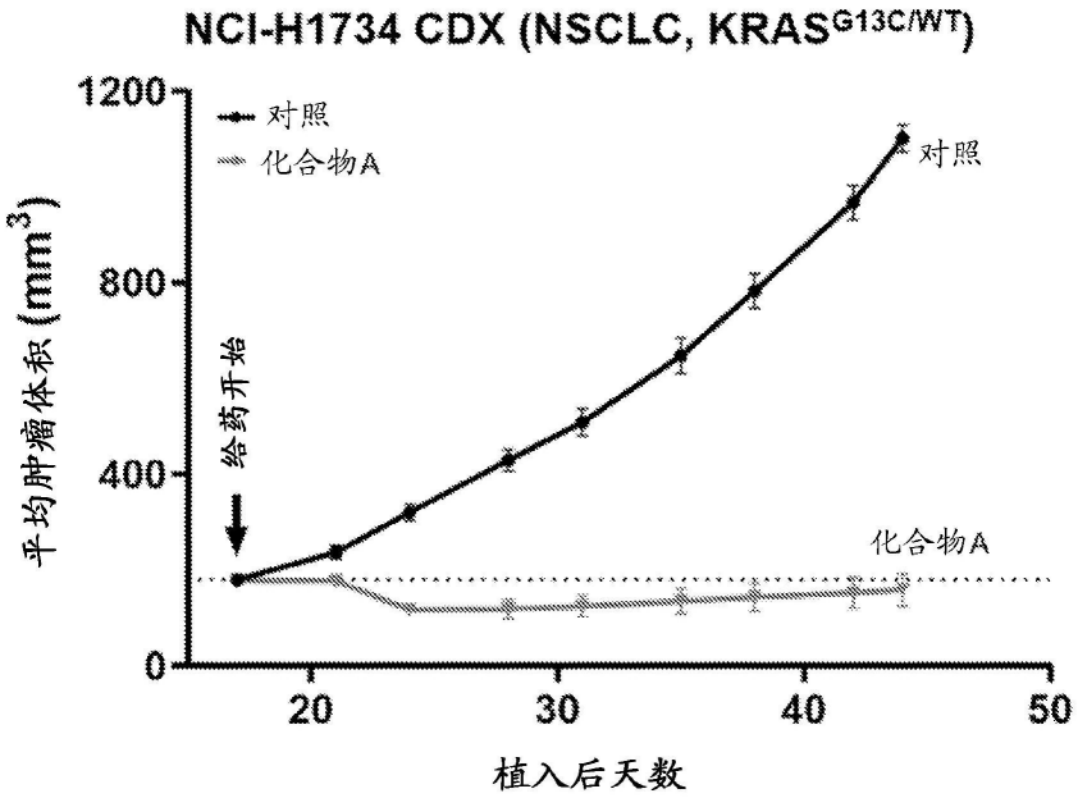

NCI-H1734 CDX (NSCLC, KRASG13C/WT)
1200
800
400
0
平均肿瘤体积 (mm3)
对照
化合物A
给药开始
对照
化合物A
20
30
40
50
植入后天数

图3

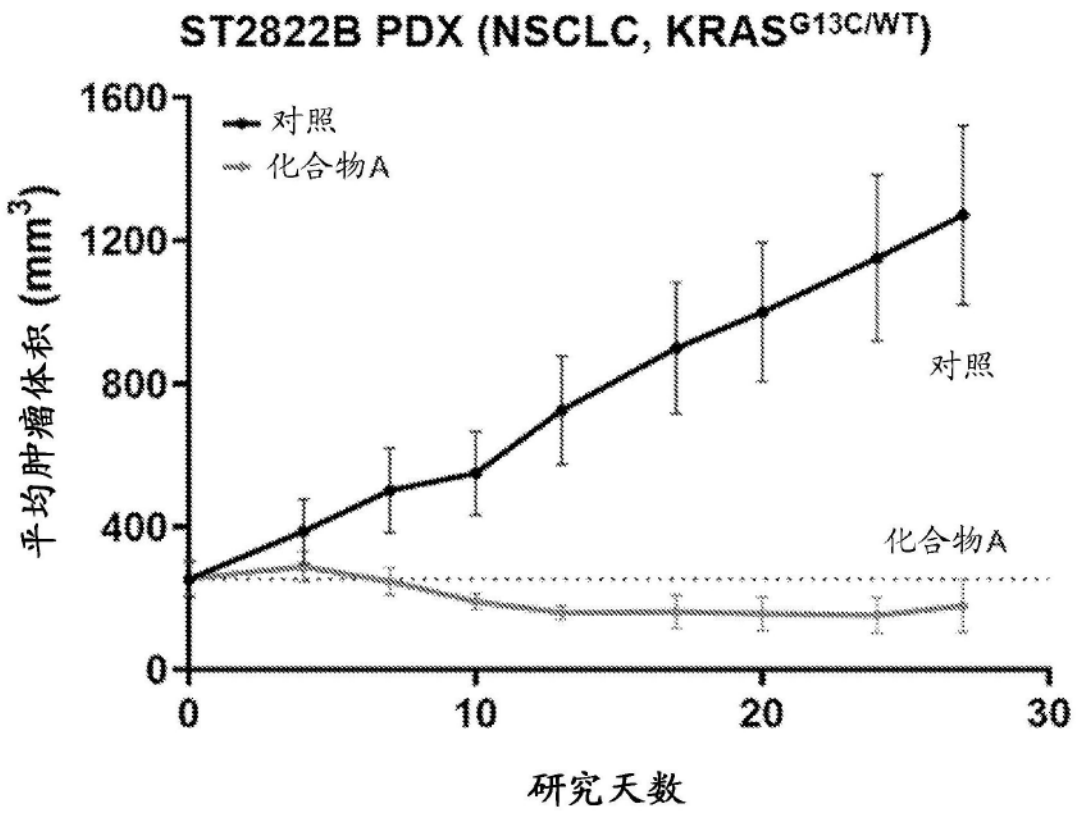

ST2822B PDX (NSCLC, KRASG13C/WT)
对照
化合物A
平均肿瘤体积 (mm3)
1600
1200
800
400
0
0
10
20
30
研究天数
对照
化合物A

图4