(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119301132 A
(43)申请公布日 2025.01.10

(21)申请号 202380043599.4
(22)申请日 2023.05.30
(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/096622 2022.06.01 CN
PCT/CN2022/124651 2022.10.11 CN
PCT/CN2023/070763 2023.01.05 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/064389 2023.05.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/232776 EN 2023.12.07
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 陈建国 郭磊 刘海侠 沈宏 谢进 张卫星 赵丹 朱伟
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红
(51)Int.Cl.
C07D 513/22(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 498/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

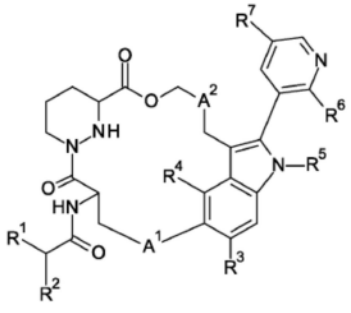
权利要求书15页 说明书140页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗癌症的卤代吲哚大环化合物

(57)摘要

本发明涉及:式(I)化合物,

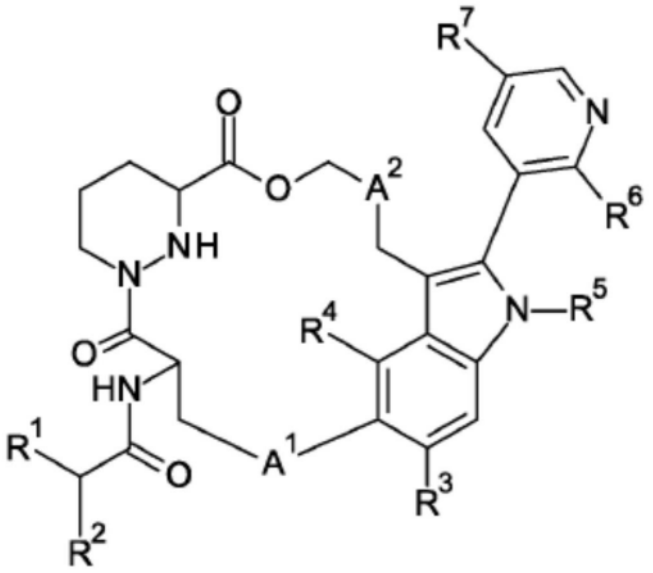


(I),

其中R^1至R^7、A^1和A^2如本文所述,及其药用盐;以及包含所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法。

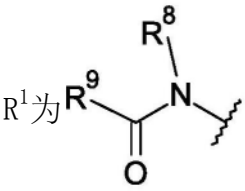
CN 119301132 A

1.一种式(I)化合物,



(I),

其中



,

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,或

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的氮杂环丁烷基氧基C_{1-6}烷基;

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

R^2为C_{1-6}烷基;

R^3为H、C_{1-6}烷基或卤素;

R^4为H或卤素;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

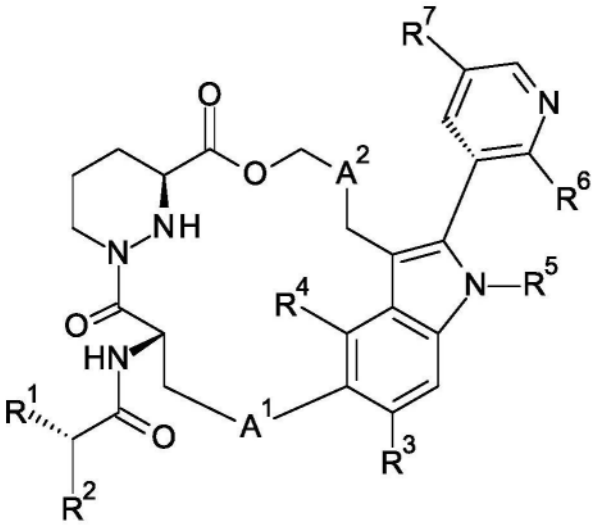
A^1为亚噻唑基或经羟基取代的亚苯基;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

条件是R^3和R^4不同时为H;

或其药用盐。

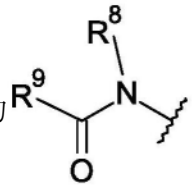
2.一种式(Ia)化合物,



(Ia),

其中

R^1为



,

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,或

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的氮杂环丁烷基氧基C_{1-6}烷基;

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

R^2为C_{1-6}烷基;

R^3为H、C_{1-6}烷基或卤素;

R^4为H或卤素;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

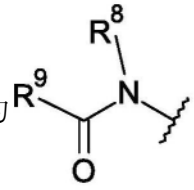
A^1为亚噻唑基或经羟基取代的亚苯基;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

条件是R^3和R^4不同时为H;

或其药用盐。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1为  ,

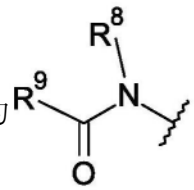
经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,或

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基;

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中

R^1为  ,

经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基,

经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基,

经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基,或经氯(氟)乙酰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基;

其中R^8为甲基;

R^9为经氟和氯(氟)乙酰基取代两次的哌啶基,或经氯(氟)乙酰基取代的吡咯烷基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^1为(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基、2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-4-哌啶基或1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]吡咯烷-3-基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^2为异丙基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^3为H、甲基或氟。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^3为氟。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^4为H或氟。

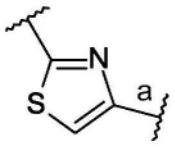
10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^4为H。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中R^6为1-甲氧基乙基。

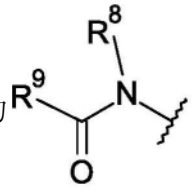
13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)

哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中A^1为  ,其中键“a”连接到吲哚环。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中A^2为二甲基亚甲基。

16.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1为  ,

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,或

经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基;

其中R^8为C_{1-6}烷基;

R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

R^2为C_{1-6}烷基;

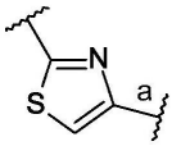
R^3为卤素;

R^4为H;

R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

A^1为  其中键“a”连接到吲哚环;

A^2为C_{1-6}亚烷基;

或其药用盐。

17.根据权利要求16所述的化合物,其中

R^1为(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基、2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-4-哌啶基或1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]吡咯烷-3-基;

R^2为异丙基;

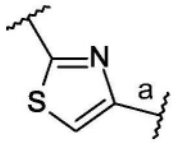
R^3为氟；

R^4为H；

R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基；

R^6为(1S)-1-甲氧基乙基；

R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基；

A^1为  ，其中键“a”连接到吲哚环；

A^2为二甲基亚甲基；

或其药用盐。

18.一种化合物,其选自：

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶

基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-

基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5R)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5R)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-26-氟-4-羟基-(21M)-

21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-

基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

(2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-

基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

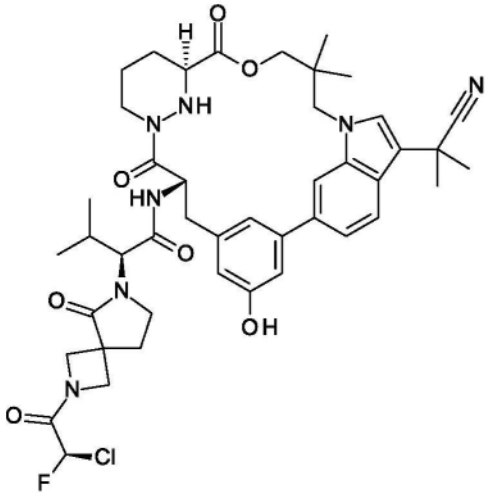
(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

(2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;以及

(2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

或其药用盐。

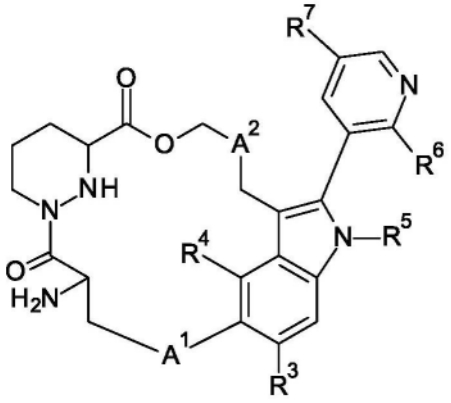
19.一种具有以下结构的化合物:



(RM44-A)。

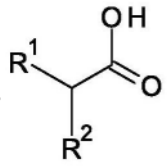
20.一种制备根据权利要求1至19中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤中的任一者:

a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,



(II)

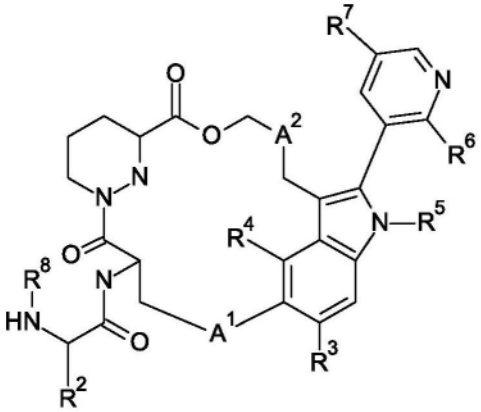
与酸(III),



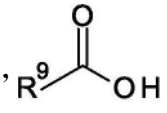
(III)

之间进行偶联反应,以形成所述式(I)化合物;

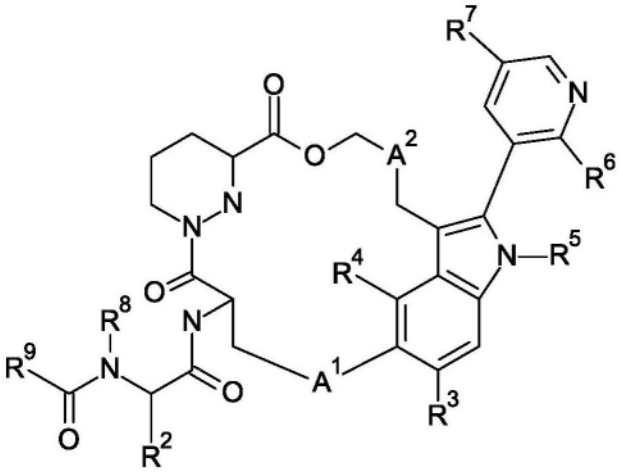
b)在偶联试剂和碱的存在下使式(VI)化合物,



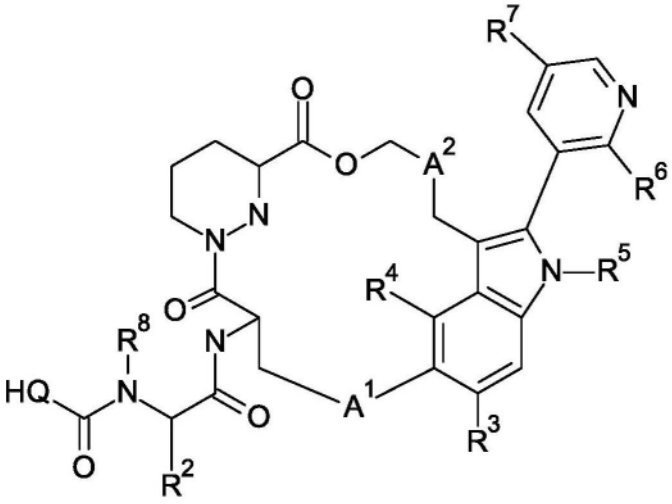
(VI),

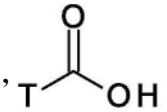
与酸(VII)， 
(VII)

之间进行偶联反应,以形成式(VIII)化合物，

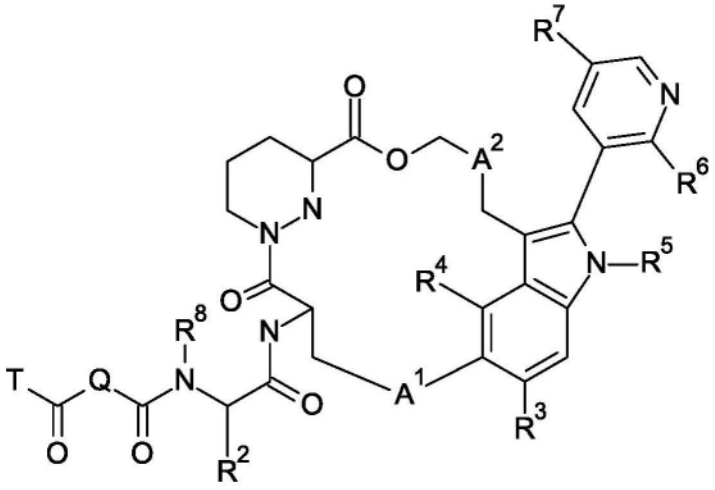

(VIII);

c)在偶联试剂和碱的存在下使式(XI)化合物，


(XI)，

与酸(XII)， 
(XII)

之间进行偶联反应,以形成式(XIII)化合物，



(XIII);

其中Q为未取代或取代的亚哌啶基或亚吡咯烷基;T为二卤代C_{1-6}烷基;R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1和A^2如权利要求1至17中任一项所定义;步骤a)至c)中的所述偶联试剂为T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;步骤a)至c)中的所述碱为TEA、DIEPA或DMAP。

21.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

22.一种药物组合物,其包含:根据权利要求1至19中任一项所述的化合物;以及药用赋形剂。

23.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C蛋白相关疾病的用途。

24.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于治疗KRASG12C、G12D和G12V蛋白相关疾病的用途。

25.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于抑制RAS与下游效应子的相互作用的用途,其中所述下游效应子为RAF和PI3K。

26.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导的用途。

27.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中所述癌症选自胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、胆囊癌、黑色素瘤卵巢癌和子宫内膜癌。

28.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

29.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

30.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

31.一种用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中所述癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1至19中任一项中所定义的化合物。

32.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或药用盐,其根据权利要求20所述的方法制备。

33.如说明书所述的本发明。

用于治疗癌症的卤代吲哚大环化合物

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别涉及可用于治疗癌症的对KRAS G12C的抑制作用。

技术领域

[0002] RAS是最为人所知的原癌基因之一。大约30%的人类癌症包含三个最显著的成员(KRAS、HRAS和NRAS)的突变,这使它们成为最常见的致癌驱动因素。KRAS突变通常与不良预后相关联,尤其在结直肠癌、胰腺癌、肺癌中。作为最频繁发生突变的RAS亚型,KRAS已在过去几年中得到了广泛的研究。在最常见的KRAS等位基因(包括G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、G12S、Q61H等)中,G12C、G12D、G12V占所有K-RAS驱动的癌症(包括结直肠癌(CRC),胰腺导管腺癌(PDAC),肺腺癌(LUAD))的一半以上。值得注意的是,在所有KRAS改变的癌症(卵巢的、食管和胃的、子宫的)中,在约7%中也发现了KRAS野生型扩增,位列改变前列。

[0003] 所有RAS蛋白均属于将GTP水解为GDP的小GTP酶的蛋白家族。KRAS在结构上分为效应子结合叶,然后是变构叶和负责膜锚定的羧基末端区域。效应子叶包括P环、开关I和开关II区域。开关I/II环通过介导蛋白-蛋白与效应子蛋白的相互作用,在KRAS下游信号传导中发挥关键作用,这些效应子蛋白包括丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径中的RAF或磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)途径中的PI3K。

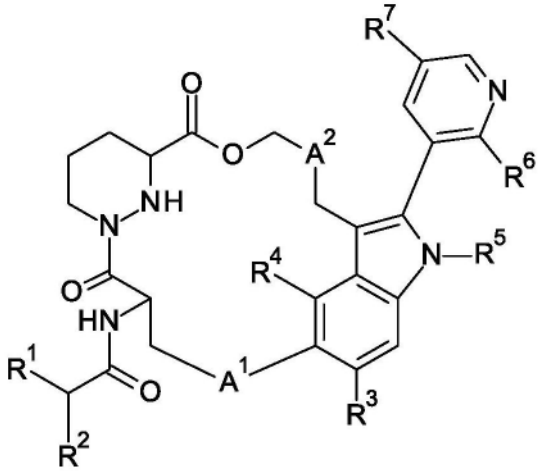
[0004] KRAS蛋白分别经由结合到GTP和GDP在非活性形式和活性形式之间切换。在生理条件下,这两种状态之间的转变受到鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)的调节,诸如七少之子同系物1(SOS1)或涉及催化GDP交换为GTP的GTP酶激活蛋白(GAP),从而增强内在GTP酶活性或加速RAS介导的GTP水解。响应于细胞外刺激,无活性RAS-GDP经转化为活性RAS-GTP,活性RAS-GTP直接与RAF RAS结合域(RAF^{RBD})结合,从而将RAF激酶家族从细胞质招募到细胞膜,在细胞膜中使它们二聚化并且变得有活性。活性化的RAF随后对其下游丝裂原激活蛋白激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)进行一系列磷酸化反应,并传播生长信号。在RAF蛋白激酶家族(三种已知亚型ARAF、BRAF、CRAF/RAF1)中,BRAF突变最频繁,并且仍然是MEK最强效的活化剂。尽管各个RAS和RAF家族成员表现出不同的结合偏好,但所有RAF都具有用于MAPK信号传导的向前传输的保守RBD,频繁地用于表征KRAS抑制作用(例如本文中的KRAS-$BRAF^{RBD}$)。对于KRAS,位置12、13、61和146处的突变通过削弱核苷酸水解或使核苷酸交换活性化,导致向活性KRAS形式转变,从而导致引起肿瘤发生的MAPK通路过度活性化。

[0005] 尽管其在癌症恶性肿瘤中的重要性已得到广泛认可,但过去的持续努力未能开发出针对KRAS突变型癌症的批准的疗法,直到最近,首个选择性药物AMG510已快速获批作为KRAS G12C驱动的非小细胞肺癌(NSCLC)的二线治疗。然而,在治疗约6个月后,随着疾病的进展,KRAS G12C抑制剂的临床获得性耐药性剧烈地出现。所有突变汇聚在一起使RAS-MAPK信号传导重新活化,其中已经在致癌热点(例如G12/G13/Q61)处和开关II口袋(例如H95、R68和Y96)内观察到二次RAS突变体;此外,在所有KRAS突变型或野生型扩增驱动的癌症中,超过85%的癌症仍然缺乏新型药剂。总而言之,无数的逃逸机制和各种致癌等位基因两者都凸显了对额外KRAS疗法的迫切医疗需求。因此,我们发明了靶向并抑制KRAS等位基因以

用于治疗KRAS突变型驱动的癌症的口服化合物。

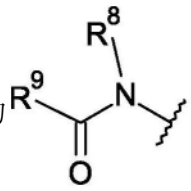
发明内容

[0006] 本发明涉及具有式(I)的新型化合物,

[0007] 

(I),

[0008] 其中

[0009] R^1为  ,

[0010] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,

[0011] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,或

[0012] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的氮杂环丁烷基氧基C_{1-6}烷基;

[0013] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0014] R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

[0015] R^2为C_{1-6}烷基;

[0016] R^3为H、C_{1-6}烷基或卤素;

[0017] R^4为H或卤素;

[0018] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

[0019] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

[0020] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

[0021] A^1为亚噻唑基或经羟基取代的亚苯基;

[0022] A^2为C_{1-6}亚烷基;

[0023] 条件是R^3和R^4不同时为H;

[0024] 或其药用盐。

[0025] 本发明还涉及它们的制造、基于根据本发明的化合物的药物及其生产以及其式(I)或(Ia)化合物作为KRAS抑制剂的用途。

[0026] 式(I)或(Ia)化合物对G12C、G12D和G12V显示出良好的KRAS抑制作用。在另一个实施例中,本发明的化合物示出优异的癌细胞抑制作用和人肝细胞稳定性。另外,式(I)或(Ia)化合物还显示出良好或改善的细胞毒性、溶解度特征。此外,与参考化合物相比,本发明的化合物解决了GSH毒性问题。

附图说明

[0027] 图1.化合物4f 1的X射线晶体学分析。

[0028] 图2.化合物4f 2的X射线晶体学分析。

[0029] 图3.化合物M2的X射线晶体学分析。

具体实施方式

[0030] 定义

[0031] 术语“C_{1-6}烷基”表示含有1个至6个,特别是1个至4个碳原子的饱和、直链或支链烷基基团,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。特别地,“C_{1-6}烷基”基团为甲基、乙基和正丙基。

[0032] 术语“(C_{1-6})亚烷基”表示1至6个碳原子的直链或支链饱和二价烃基团或3至6个碳原子的二价支链饱和二价烃基团。(C_{1-6})亚烷基基团的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基、亚戊基、亚已基。

[0033] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换使用,表示氟、氯、溴或碘。

[0034] 术语“卤代吲哚”表示其中氢原子中的一个或多个氢原子已经被相同或不同的卤素原子替代的吲哚。

[0035] 术语“二卤代C_{1-6}烷基”表示C_{1-6}烷基基团,其中该C_{1-6}烷基基团的氢原子中的两个氢原子已经经相同或不同的卤素原子替代。二卤代C_{1-6}烷基的实例包括二氟-或氯(氟)-甲基、-乙基或-丙基,特别是二氟丙基、二氟甲基、二氟乙基或氯(氟)甲基。

[0036] 术语“卤代C_{1-6}烷基”表示C_{1-6}烷基基团,其中该C_{1-6}烷基基团的氢原子中的至少一个氢原子已经经相同或不同的卤素原子替代。卤代C_{1-6}烷基的实例包括氟、二氟-或氯(氟)-甲基、-乙基或-丙基,例如氟甲基、二氟丙基、二氟甲基、二氟乙基、氯(氟)甲基、三氟乙基或三氟甲基。

[0037] 术语“亚苯基”表示二价苯基基团。

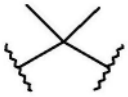
[0038] 术语“亚哌啶基”表示二价哌啶基基团。

[0039] 术语“亚吡咯烷基”表示二价吡咯烷基基团。

[0040] 术语“亚噻唑基”表示二价噻唑基基团。

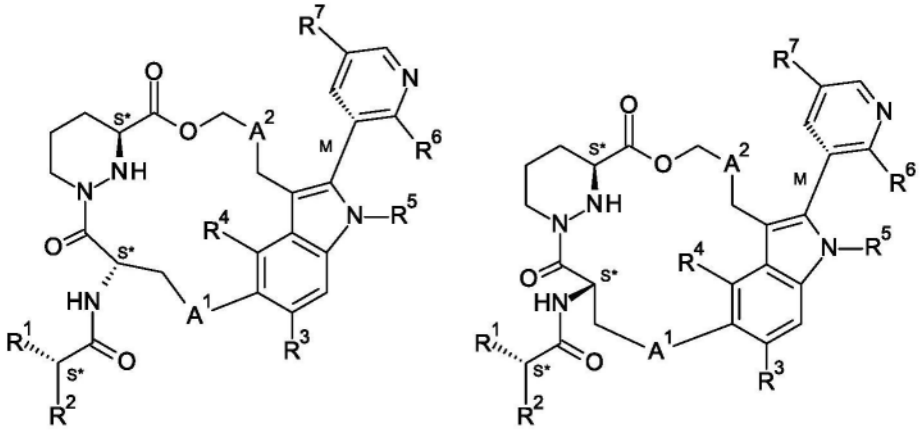
[0041] 术语“氧代”表示二价氧原子=O。

[0042] 术语“氮杂环丁烷基氧基”表示氮杂环丁烷基-O-。

[0043] 术语“二甲基亚甲基”表示  。

[0044] 术语“保护基团”表示选择性阻断多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关联的另一未保护的反应位点上选择性发生化学反应的基团。保护基团可以在适当的时间点被去除。示例性的保护基是氨基保护基、羧基保护基或羟基保护基。

[0045] 本领域技术人员应当理解,式(Ia)和(Ia')化合物的以下结构是相同的(尤其是对于手性中心而言):

[0046] 

[0047] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0048] “药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些药用盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、甲酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等。

[0049] 术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐。

[0050] 术语“药物活性代谢物”表示通过特定化合物或其盐在体内的代谢产生的药理活性产物。进入人体后,大多数药物均是化学反应的底物,可能改变其物理性质和生物学效应。这些通常影响本发明化合物极性的代谢转化改变了药物在体内分布和从体内排泄的方式。然而,在某些情况下,药物代谢是治疗效果所必需的。

[0051] 术语“治疗有效量”是表示本发明的化合物或分子的量,当将其施用于受试者时,(i)治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发

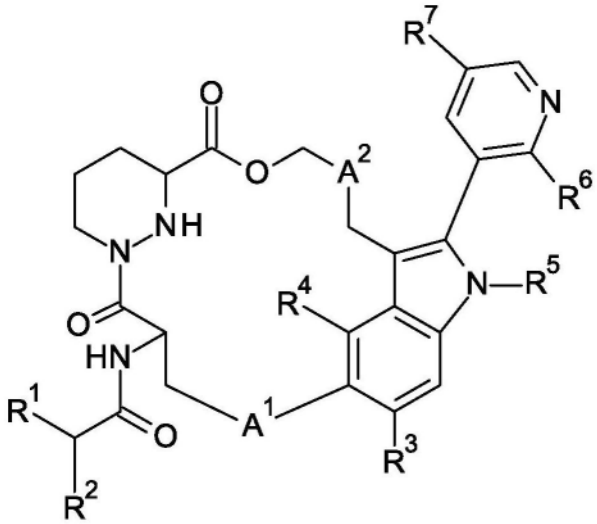
作。治疗有效量取决于化合物,所治疗的疾病状态,所治疗疾病的严重程度,受试者的年龄和相对健康状况,施用途径和形式,主治医学或兽医的判断和其他因素。

[0052] 术语“药物组合物”表示包含治疗有效量的活性药物成分和一起施用于有此需要的哺乳动物(例如人)的药用赋形剂的混合物或溶液。

[0053] 术语“药用赋形剂”、“药用载体”和“治疗惰性赋形剂”可以互换使用,并且表示药物组合物中的以下任何药用成分:其不具有治疗活性并且对所施用的受试者无毒性,诸如用于配制药物产品的崩解剂、粘结剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张度剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载剂、稀释剂或润滑剂。

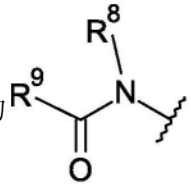
[0054] KRAS抑制剂

[0055] 本发明涉及(i)一种式(I)化合物,

[0056] 

(I),

[0057] 其中

[0058] R^1为  ,

[0059] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,

[0060] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,或

[0061] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的氮杂环丁烷基氧基C_{1-6}烷基;

[0062] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0063] R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

[0064] R^2为C_{1-6}烷基;

[0065] R^3为H、C_{1-6}烷基或卤素;

[0066] R^4为H或卤素；

[0067] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

[0068] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

[0069] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基；

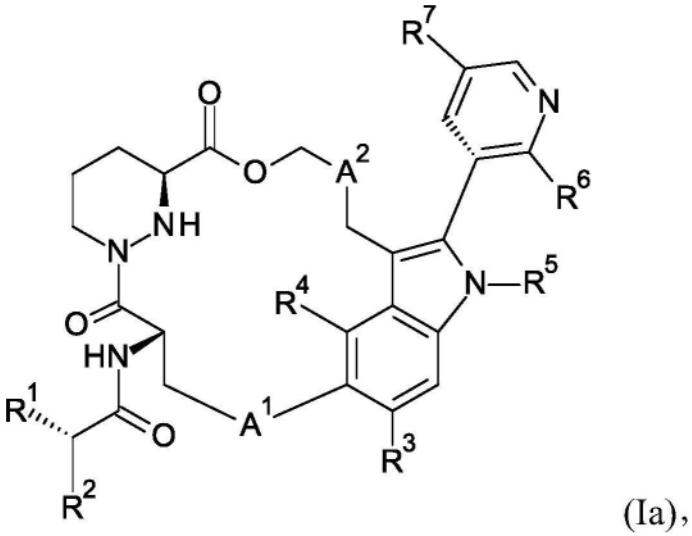
[0070] A^1为亚噻唑基或经羟基取代的亚苯基；

[0071] A^2为C_{1-6}亚烷基；

[0072] 条件是R^3和R^4不同时为H；

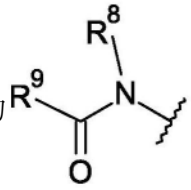
[0073] 或其药用盐。

[0074] 本发明的另一个实施例为(ii)一种式(Ia)化合物，

[0075] 

(Ia)，

[0076] 其中

[0077] R^1为  ，

[0078] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基，经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基，经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基，

[0079] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基，经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷基，经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基，或

[0080] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的氮杂环丁烷基氧基C_{1-6}烷基；

[0081] 其中R^8为C_{1-6}烷基；

[0082] R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基，或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基；

[0083] R^2为C_{1-6}烷基；

[0084] R^3为H、C_{1-6}烷基或卤素；

[0085] R^4为H或卤素；

[0086] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

[0087] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

[0088] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

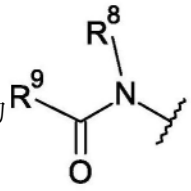
[0089] A^1为亚噻唑基或经羟基取代的亚苯基;

[0090] A^2为C_{1-6}亚烷基;

[0091] 条件是R^3和R^4不同时为H;

[0092] 或其药用盐。

[0093] 本发明的进一步的实施例为(iii)根据(i)或(ii)所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中

[0094] R^1为  ,

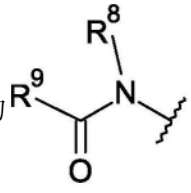
[0095] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,或

[0096] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基;

[0097] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0098] R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基。

[0099] 本发明的进一步的实施例为(iv)根据(i)至(iii)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中

[0100] R^1为  ,

[0101] 经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基,

[0102] 经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基,

[0103] 经氯(氟)乙酰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基,或

[0104] 经氯(氟)乙酰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基;

[0105] 其中R^8为甲基;

[0106] R^9为经氟和氯(氟)乙酰基取代两次的哌啶基,或经氯(氟)乙酰基取代的吡咯烷基。

[0107] 本发明的进一步的实施例为(v)根据(i)至(iv)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,其中R^1为(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-

1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基、2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-4-哌啶基或1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]吡咯烷-3-基。

[0108] 本发明的进一步的实施例为(vi)一种根据(i)至(v)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^2为异丙基。

[0109] 本发明的进一步的实施例为(vii)一种根据(i)至(vi)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^3为H、甲基或氟。

[0110] 本发明的进一步的实施例为(viii)一种根据(i)至(vii)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^3为氟。

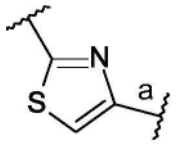
[0111] 本发明的进一步的实施例为(ix)一种根据(i)至(viii)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^4为H或氟。

[0112] 本发明的进一步的实施例为(x)一种根据(i)至(ix)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^4为H。

[0113] 本发明的进一步的实施例为(xi)一种根据(i)至(x)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基。

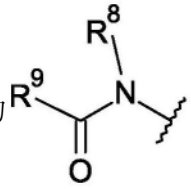
[0114] 本发明的进一步的实施例为(xii)一种根据(i)至(xi)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中1-甲氧基乙基。

[0115] 本发明的进一步的实施例为(xiii)一种根据(i)至(xii)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基。

[0116] 本发明的进一步的实施例为(xiv)一种根据(i)至(xiii)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中A^1为  ,其中键“a”连接到吲哚环。

[0117] 本发明的进一步的实施例为(xv)一种根据(i)至(xiv)中任一项所述的式(I)或(Ia)化合物,或其药用盐,其中A^2为二甲基亚甲基。

[0118] 本发明的另一个实施例为(xvi)一种根据(i)或(ii)所述的式(I)或(Ia)化合物,其中

[0119] R^1为  ,

[0120] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基,或

[0121] 经(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基;

[0122] 其中R^8为C_{1-6}烷基;

[0123] R^9为经卤素和(二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代两次的哌啶基,或经

[0124] (二卤代C_{1-6}烷基)羰基取代的吡咯烷基;

[0125] R^2为C_{1-6}烷基;

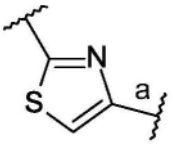
[0126] R^3为卤素;

[0127] R^4为H;

[0128] R^5为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基;

[0129] R^6为C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基;

[0130] R^7为吗啉基、(卤代C_{1-6}烷基)哌嗪基或C_{1-6}烷基哌嗪基;

[0131] A^1为 

其中键“a”连接到吲哚环;

[0132] A^2为C_{1-6}亚烷基;

[0133] 或其药用盐。

[0134] 本发明的另一个实施例为(xvii)一种根据(xvi)所述的式(I)或(Ia)化合物,其中

[0135] R^1为(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基、8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基、2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基、1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-4-哌啶基或1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]吡咯烷-3-基;

[0136] R^2为异丙基;

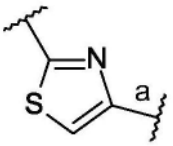
[0137] R^3为氟;

[0138] R^4为H;

[0139] R^5为乙基或2,2,2-三氟乙基;

[0140] R^6为(1S)-1-甲氧基乙基;

[0141] R^7为吗啉基、4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基;

[0142] A^1为 

其中键“a”连接到吲哚环;

[0143] A^2为二甲基亚甲基;

[0144] 或其药用盐。

[0145] 本发明的另一个实施例为(xviii)一种式(I)或(Ia)化合物,其选自以下项:

[0146] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0147] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-

[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0148] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0149] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0150] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0151] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0152] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0153] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0154] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0155] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0156] (2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0157] (2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0158] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0159] (2S)-2-[(5S)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0160] (2S)-2-[(5R)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0161] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0162] (2S)-2-[(5R)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲

基-丁酰胺；

[0163] (2S)-2-[(5S)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

[0164] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

[0165] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

[0166] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

[0167] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-26-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺；

[0168] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

[0169] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺；

[0170] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂

五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0171] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0172] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0173] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0174] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0175] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0176] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0177] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0178] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙

基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0179] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0180] (2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0181] (2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0182] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0183] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0184] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0185] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0186] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-

9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0187] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0188] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0189] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0190] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0191] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0192] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0193] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0194] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

[0195] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-

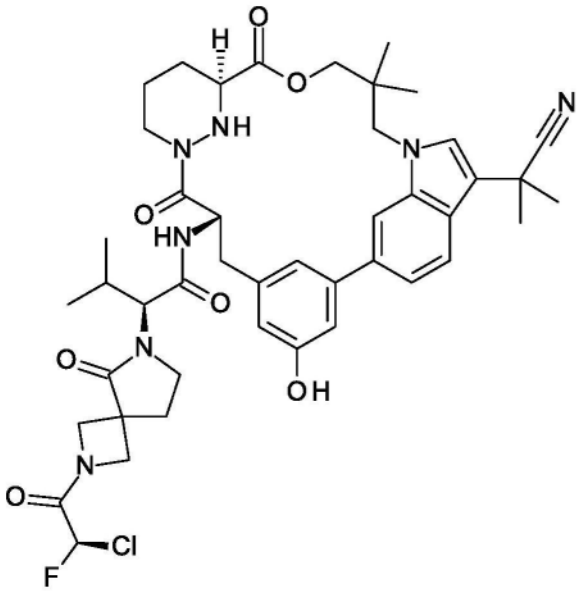
15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺;

[0196] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;以及

[0197] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;

[0198] 或其药用盐。

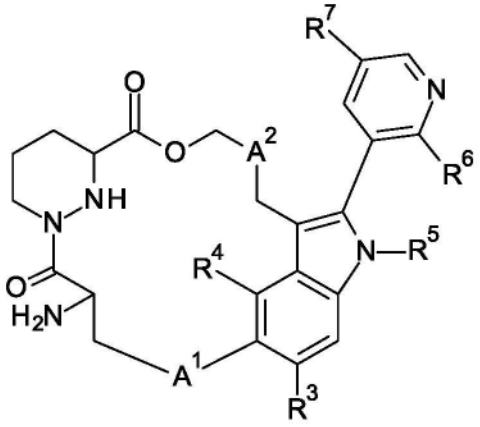
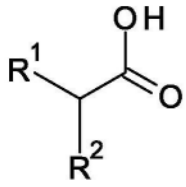
[0199] 本发明的另一个实施例涉及(xix)一种具有以下结构的化合物:

[0200] 

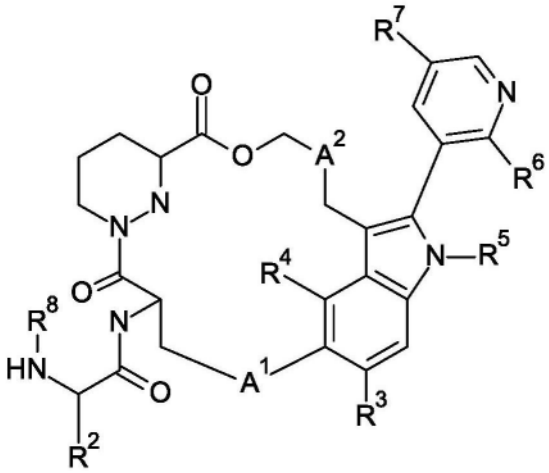
(RM44-A)。

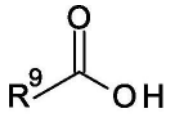
[0201] 本发明的另一个实施例涉及(xx)一种用于制备根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物的方法,该方法包括以下步骤中的任一者:

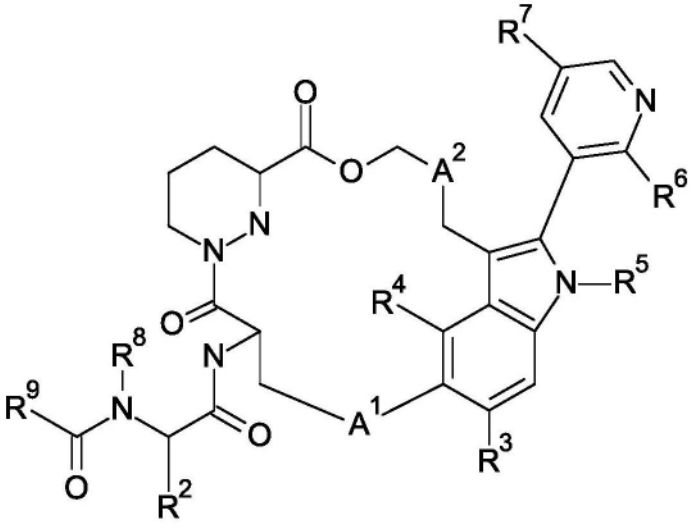
[0202] a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,

[0203]  (II) 与酸(III)，  (III) 之间进行偶联反应,以形成式(I)化合物;

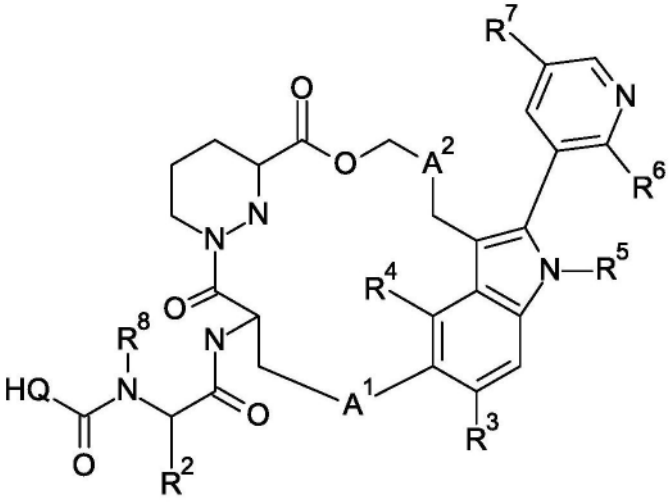
[0204] b)在偶联试剂和碱的存在下使式(VI)化合物,

[0205]  (VI),

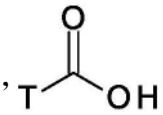
[0206] 与酸(VII)，  (VII) 之间进行偶联反应,以形成式(VIII)化合物,

[0207]  (VIII);

[0208] c)在偶联试剂和碱的存在下使式(XI)化合物,

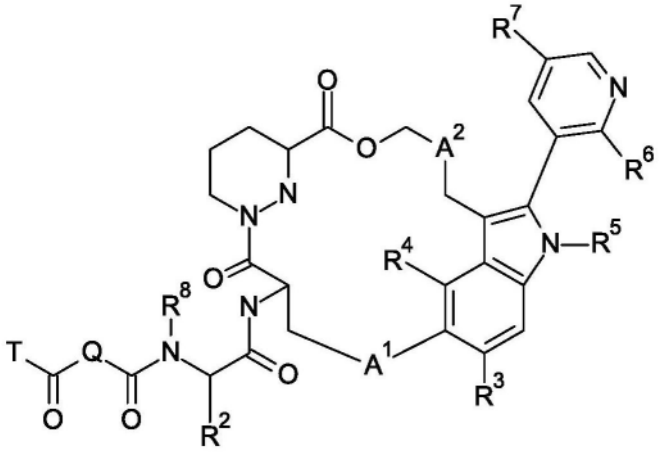
[0209] 

(XI),

[0210] 与酸(XII),  之间进行偶联反应,以形成式(XIII)

(XII)

[0211] 化合物,

[0212] 

(XIII);

[0213] 其中Q为未经取代的或经取代的亚哌啶基或亚吡咯烷基;T为二卤代C_{1-6}烷基;R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1和A^2如(i)至(xvii)中任一项所定义;步骤a)至c)中的偶联试剂为T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;步骤a)至c)中的碱为TEA、DIEPA或DMAP。

[0214] 本发明的另一个实施例为(xxi)一种根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物或药用盐,其用作治疗活性物质。

[0215] 本发明的另一个实施例为(xxii)一种药物组合物,其包含根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物以及药用赋形剂。

[0216] 本发明的另一个实施例为(xxiii)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C蛋白相关疾病的用途。

[0217] 本发明的另一个实施例为(xxiv)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于治疗KRAS G12C、G12D和G12V蛋白相关疾病的用途。

[0218] 本发明的另一个实施例为(xxv)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于抑制RAS与下游效应子的相互作用的用途,其中该下游效应子为RAF和PI3K。

[0219] 本发明的另一个实施例为(xxvi)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导的用途。

[0220] 本发明的另一个实施例为(xxvii)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中该癌症选自胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食管癌、胆囊癌、黑色素瘤、卵巢癌和子宫内膜癌。

[0221] 本发明的另一个实施例为(xxviii)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的用途,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0222] 本发明的另一个实施例为(xxix)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物或药用盐,其用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0223] 本发明的另一个实施例为(xxx)根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌。

[0224] 本发明的另一个实施例为(xxxi)一种用于治疗或预防KRAS突变驱动的癌症的方法,其中该癌症选自胰腺腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌,该方法包括施用治疗有效量的如(i)至(xix)中任一项中所定义的化合物。

[0225] 本发明的另一个实施例为(xxxii)一种根据(i)至(xix)中任一项所述的化合物或药用盐,其根据(xx)的方法制造。

[0226] 药物组合物和施用

[0227] 另一个实施例提供含有本发明化合物和治疗惰性载体,稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。配制物的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0228] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。要施用的化合物的“有效量”将受到这样的考虑因素的影响,并且是抑制突变型RAS(例如KRAS G12C)与RAF的交互作用,从而阻断致癌MAPK信号传导所必需的最小量。例如,该量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。

[0229] 在一个实例中,每剂量肠胃外施用的本发明的化合物的药物有效量将在每天约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,另选地约0.1至1000mg/kg患者体重的范围内,通常所用化合物的初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一个实施例中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊优选地含有约1至约1000mg的本发明的化合物。

[0230] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用

于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0231] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0232] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel、Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。配制物还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0233] 合适的口服剂型的实例为含有约1至1000mg的本发明的化合物与约1至1000mg无水乳糖、约1至1000mg交联羧甲基纤维素钠、约1至1000mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1至1000mg硬脂酸镁复合的片剂。首先将粉状成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。可以通过将本发明的化合物(例如5mg至400mg)溶解在合适的缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲液)中,如果需要的话添加增渗剂(例如诸如氯化钠的盐)来制备气溶胶制剂的实例。可以例如使用0.2微米的过滤器过滤溶液,以除去杂质和污染物。

[0234] 因此,实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐。进一步的实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物或者其立体异构体或药用盐以及药用载体或赋形剂。

[0235] 另一个实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物,用于治疗突变型KRAS驱动的癌症。另一个实施例包括一种药物组合物,其包含式(I)化合物,用于治疗突变型KRAS驱动的癌症。

[0236] 以下实例A和B说明了本发明的典型组合物,但仅作为其代表。

[0237] 实例A

[0238] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的片剂:

[0239]

	每个片剂
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg

[0240] 425 mg

[0241] 实例B

[0242] 本发明的化合物能以本身已知的方式用作活性成分来产生以下组成的胶囊：

[0243]

	每个胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg

[0244] 适应症和治疗方法

[0245] 本发明的化合物通过驱动KRAS蛋白与广泛表达的亲环蛋白A(CYPA)之间形成高亲和力三复合物而诱导KRAS中的新结合口袋,这些化合物抑制KRAS与下游效应子(诸如RAF和PI3K)的相互作用。因此,本发明的化合物可用于抑制传播的致癌MAPK和PI3K信号传导,减少细胞(特别是癌细胞)增殖。本发明的化合物可用于终止表达RAS突变体(特别是KRAS突变)驱动的胰腺癌、结直肠癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、黑素瘤、卵巢癌、子宫内膜癌等的细胞中的RAS信号传导。可替代地,本发明的化合物可用于终止恶性实体瘤中的RAS信号传导,其中KRAS突变的致癌作用通过MAPK、PI3K-AKT-mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶点)驱动的信号传导等效应通路的失调或突变来加强,这些化合物用于胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等的靶向疗法。

[0246] 另一个实施例包括一种在需要此类治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法,其中该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、前药或药用盐。

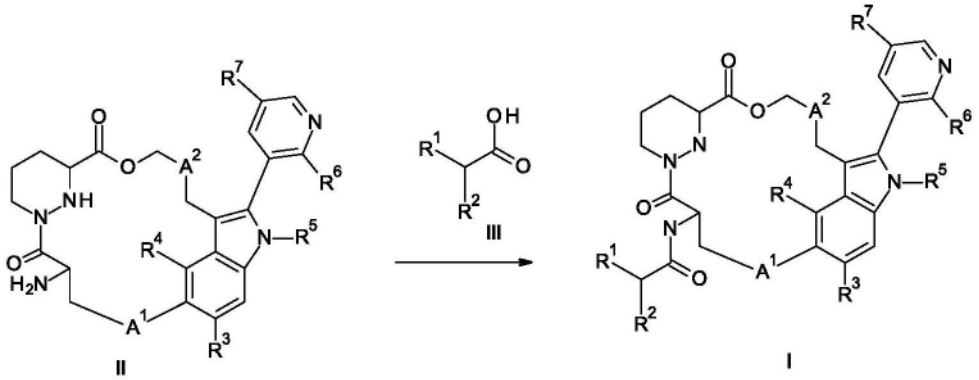
[0247] 合成

[0248] 本发明的化合物可以通过任何常规方法制备。在以下方案和实例中提供了合成这些化合物及其原料的合适方法。除非另有说明,否则所有取代基,特别是R^1至R^7、A^1和A^2如上文所定义。此外,除非另有明确说明,否则所有反应、反应条件、缩写和符号均具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0249] 制备式(I)化合物的一般合成路线如下所示。

方案 1

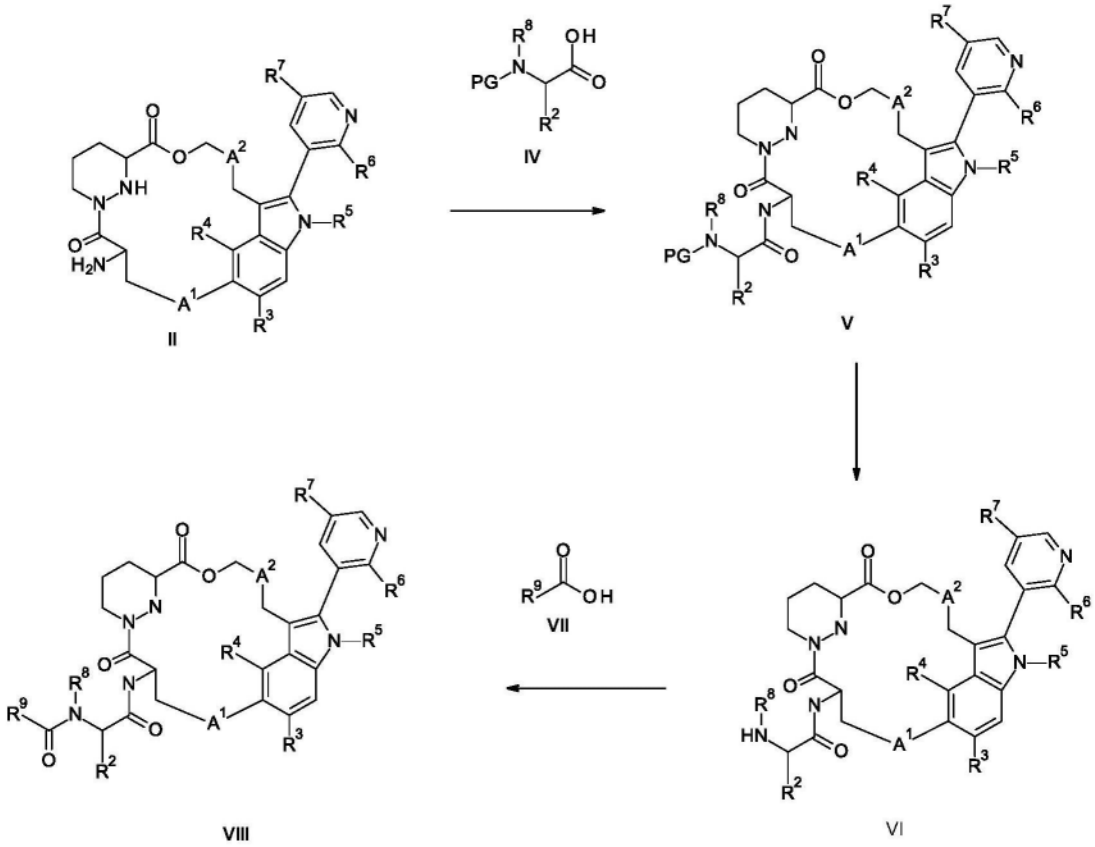
[0250]



[0251] 根据中间体A至L中所述的程序合成式II化合物。式(I)化合物可通过在碱诸如TEA、DIEPA和DMAP存在下用偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP和EDCI/HOBt使酸(III)与式(II)化合物之间进行偶联反应来获得。

方案 2

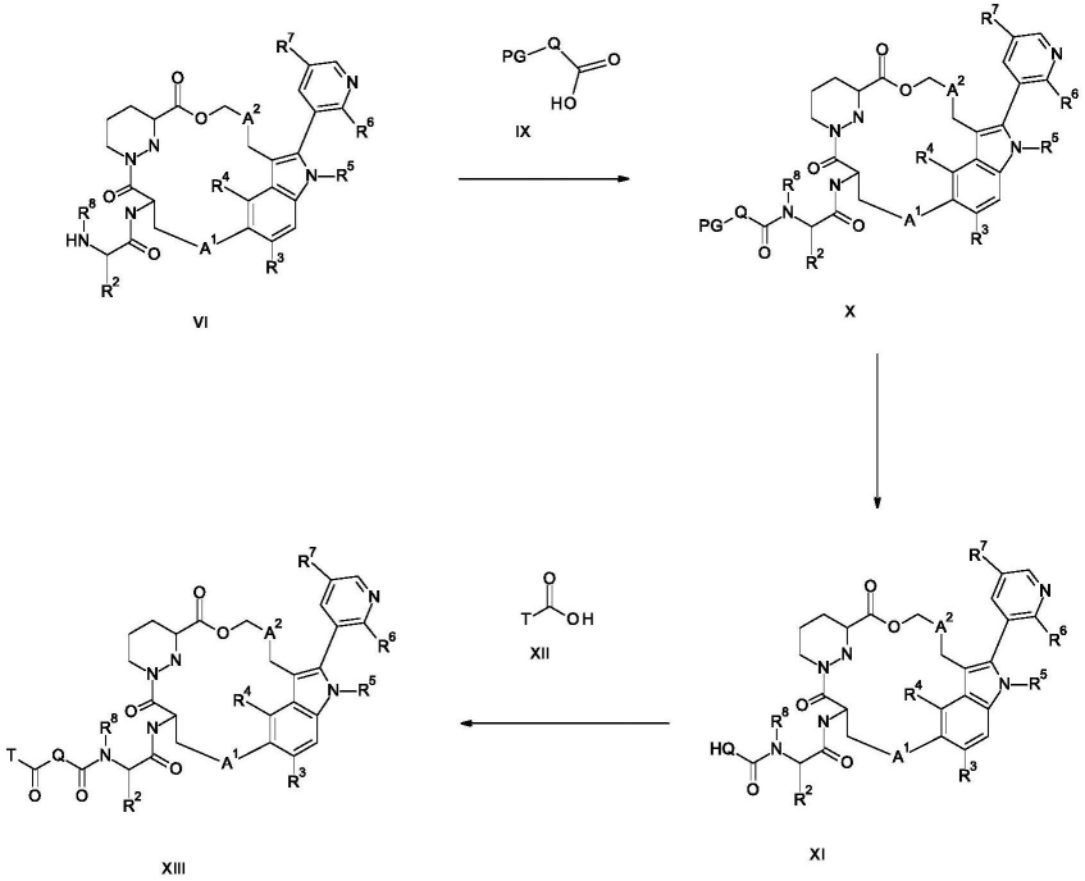
[0252]



[0253] 其中PG为保护基团,诸如Boc和Cbz。

[0254] 可替代地,式(V)化合物可以通过在碱诸如TEA、DIEPA或DMAP的存在下用偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt使酸(IV)与式(II)化合物之间进行偶联反应来获得。式(V)化合物的脱保护可以在酸诸如TFA的存在下,或在用催化剂诸如Pd/C和$Pd(OH)_2$/C的氢化条件下提供式(VI)化合物。式(VIII)化合物可通过在碱诸如TEA、DIEPA或DMAP存在下用偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt使酸(VII)与式(VI)化合物之间进行偶联反应来获得。

方案3



[0255]

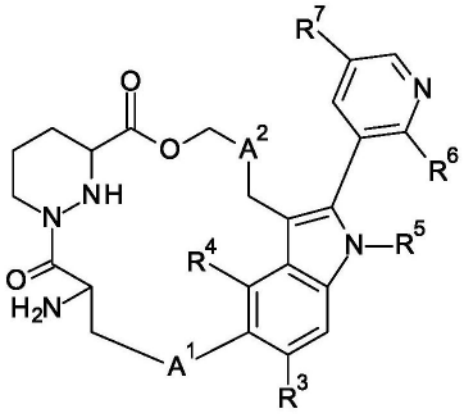
[0256] 其中PG为保护基团,诸如Boc和Cbz;T为二卤代C_{1-6}烷基;Q为未经取代的或经取代的亚哌啶基或亚吡咯烷基。

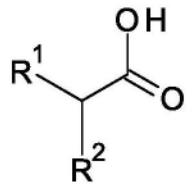
[0257] 可替代地,式(X)化合物可以通过在碱诸如TEA、DIEPA或DMAP的存在下使用酸(IX)、式(VI)化合物和偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt进行偶联反应来获得。式(X)化合物的脱保护可以在酸诸如TFA的存在下,或在用催化剂诸如Pd/C和$Pd(OH)_2/C$的氢化条件下提供式(XI)化合物。式(XIII)化合物可通过在碱诸如TEA、DIEPA或DMAP存在下用偶联试剂诸如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt使酸(XII)与式(XI)化合物之间进行偶联反应来获得。

[0258] 本发明的化合物可以以非对映体或对映体的混合物形式获得,它们可以通过本领域熟知的方法分离,例如,(手性)HPLC或SFC。在另一个实施例中,式(I)化合物可根据上述方案使用相应的手性起始材料来获得。

[0259] 本发明还涉及一种制备式(I)化合物的方法,该方法包括以下任何步骤:

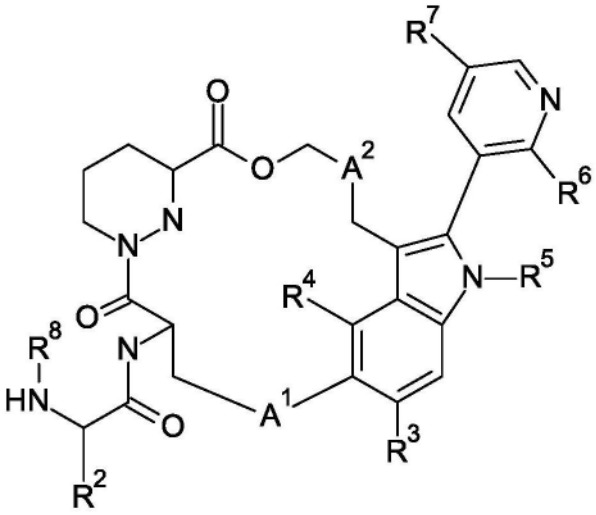
[0260] a)在偶联试剂和碱的存在下使式(II)化合物,

[0261] 

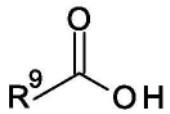
(II) 与酸 (III)，  (III)

[0262] 之间进行偶联反应,以形成式(I)化合物;

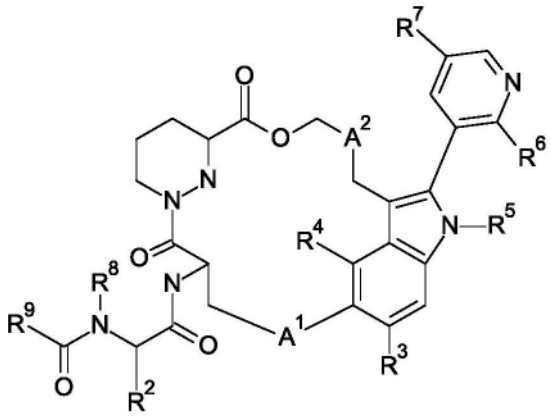
[0263] b)在偶联试剂和碱的存在下使式(VI)化合物，

[0264] 

(VI)，

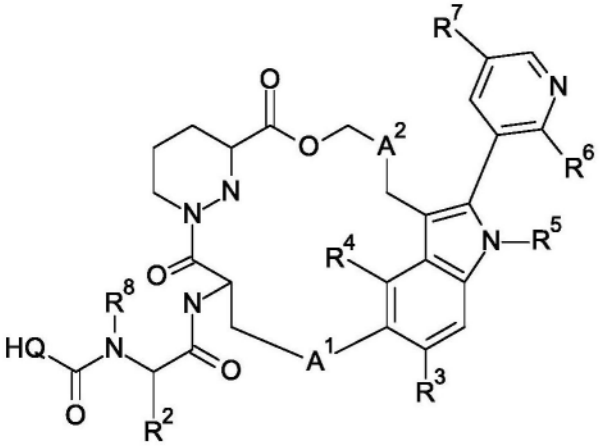
[0265] 与酸(VII)，  之间进行偶联反应,以形成式(VIII)化合物，

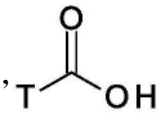
(VII)

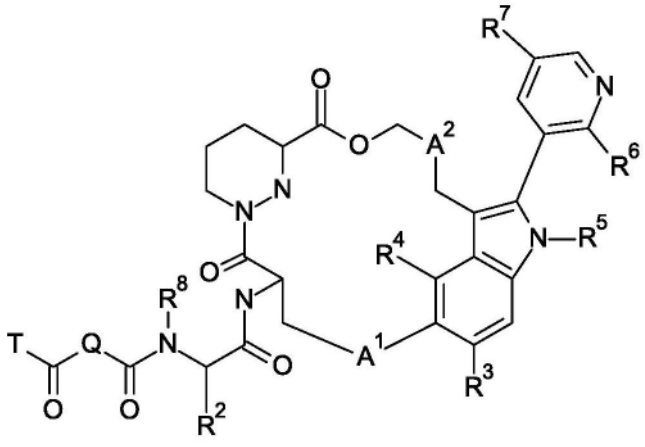


(VIII);

[0266] c)在偶联试剂和碱的存在下使式(XI)化合物，

[0267] 
(XI),

[0268] 与酸(XII),  之间进行偶联反应,以形成式(XIII)
(XII)

[0269] 化合物, 
(XIII);

[0270] 其中

[0271] 在步骤a)、b)和c)中,偶联试剂可以为例如T_3P、HATU、PyBOP或EDCI/HOBt;碱可以为例如TEA、DIEPA或DMAP;T为二卤代C_{1-6}烷基;Q为未经取代的或经取代的亚哌啶基或亚吡咯烷基。

[0272] 根据上述方法生产的式(I)或(Ia)的化合物也是本发明的目的。

[0273] 实例

[0274] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0275] 缩写

[0276] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0277] 本文使用的缩写如下:

[0278] ACN 乙腈

[0279] aq. 水性

[0280] Boc-N-Me-Val-OH N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-L-缬氨酸

[0281] $(Boc)_2O$ 二碳酸二叔丁酯

[0282] (R)-binap (R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

[0283] $CDCl_3$：氘代氯仿

[0284] CD_3OD：氘代甲醇

[0285] COMU (1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐

[0286] DIEPA：N,N-二乙基丙胺

[0287] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0288] DMAP：4-二甲基氨基吡啶

[0289] DMF：二甲基甲酰胺

[0290] DMSO：二甲基亚砜

[0291] EDCI：N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0292] EtOAc或EA：乙酸乙酯

[0293] FRET 荧光共振能量转移

[0294] HATU：(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并

[0295] [4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)

[0296] hr：小时

[0297] HPLC：高效液相色谱法

[0298] HOBt：N-羟基苯并三唑

[0299] H-VAL-OTBU HCl(S)-叔丁基2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸盐

[0300] $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体

[0301] LDA 二异丙基氨基锂

[0302] MS:(ESI)：质谱法(电喷雾电离)

[0303] min(s) 分钟

[0304] NMM N-甲基吗啉

[0305] NMR：核磁共振

[0306] NMO 4-甲基吗啉N-氧化物

[0307] obsd. 观察值

[0308] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0309] $Pd(dtbpf)Cl_2$ [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0310] prep-HPLC 制备型高效液相色谱

[0311] PyBOP：苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷膦六氟磷酸盐

[0312] RT或rt：室温

[0313] sat. 饱和

[0314] SFC 超临界流体色谱

[0315] TEA：三乙胺

[0316] TFA：三氟乙酸

[0317] THF：四氢呋喃

[0318] TEA：三乙胺

[0319] T_3P：丙基膦酸酐

[0320] 一般实验条件

[0321] 使用以下仪器之一通过快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i)Biotage SP1系统和Quad 12/25Cartridge模块。ii)ISCO combi-flash色谱仪。硅胶品牌和孔径:i)KP-SIL 60 Å,粒径:40-60μm;ii)CAS登录号:硅胶:63231-67-4,粒径:47-60微米硅胶;iii)青岛海洋化学有限公司的ZCX,孔:200-300或300-400。

[0322] 中间体和最终化合物在反相色谱柱上通过制备型HPLC纯化,反相色谱柱使用XBridge™ Prep-C18(5μm,OBDTM 30×100mm)色谱柱,SunFire™ Prep-C18(5μm,OBD™ 30×100mm)色谱柱,Phenomenex Synergi-C18(10μm,25×150mm)或Phenomenex Gemini-C18(10μm,25×150mm)。Waters AutoP纯化系统(样品管理器2767,泵2525,检测器:Micromass ZQ和UV 2487,溶剂系统:乙腈和0.1%氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.1% FA在水中的溶液,或乙腈和0.1% TFA在水中的溶液)。或Gilson-281纯化系统(泵322,检测器:UV 156,溶剂系统:乙腈和0.05%氢氧化铵在水中的溶液;乙腈和0.225% FA在水中的溶液;乙腈和0.05% HCl在水中的溶液;乙腈和0.075% TFA在水中的溶液;或乙腈和水)。

[0323] 为了进行SFC手性分离,中间体分离通过手性柱(Daicel chiralpak IC,5μm,30×250mm)、AS(10μm,30×250mm)或AD(10μm,30×250mm),使用Mettler Toledo Multigram III系统SFC、Waters 80Q制备型SFC或Thar 80制备型SFC,溶剂系统:CO_2和IPA(0.5% TEA的IPA溶液)或CO_2和MeOH(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$的MeOH溶液),背压100bar,在254或220nm处检测UV。

[0324] 使用LC/MS(Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance2020-Micromass ZQ或Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ)获得化合物的LC/MS光谱,LC/MS条件如下(运行时间3或1.5分钟):

[0325] 酸性条件I:A:0.1% TFA在H_2O中的溶液;B:0.1% TFA在乙腈中的溶液;

[0326] 酸性条件II:A:0.0375百分之TFA在H_2O中的溶液;B:0.01875百分之TFA在乙腈中的溶液;

[0327] 碱性条件I:A:0.1% $NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0328] 碱性条件II:A:0.025百分之$NH_3 \cdot H_2O$在H_2O中的溶液;B:乙腈;

[0329] 中性条件:A:H_2O;B:乙腈。

[0330] 质谱(MS):通常仅报告表示母体质量的离子,除非另有说明,否则所引用的质量离子为正质量离子$(MH)^+$。

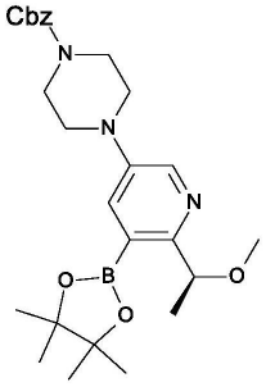
[0331] 使用Bruker Avance 400MHz获得NMR谱。

[0332] 微波辅助反应在Biotage Initiator Sixty微波合成仪中进行。所有涉及对空气敏感的试剂的反应均在氩气或氮气气氛下进行。除非另有说明,否则试剂按原样购自商业供应商,未经进一步纯化。

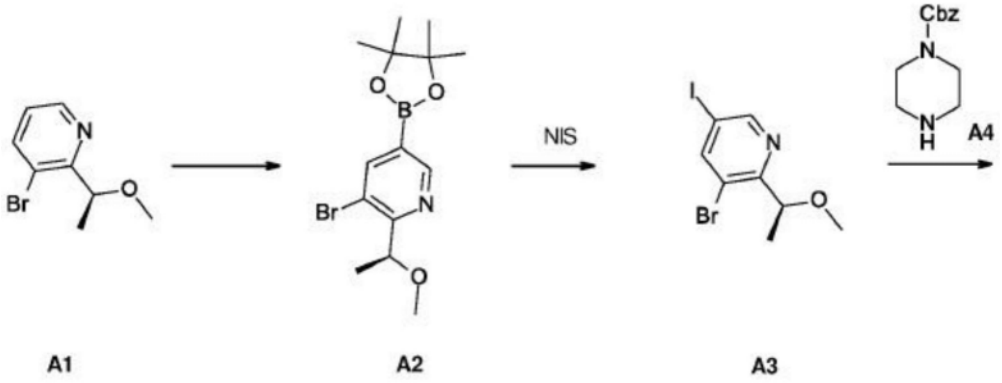
[0333] 制备实例

[0334] 中间体的制备

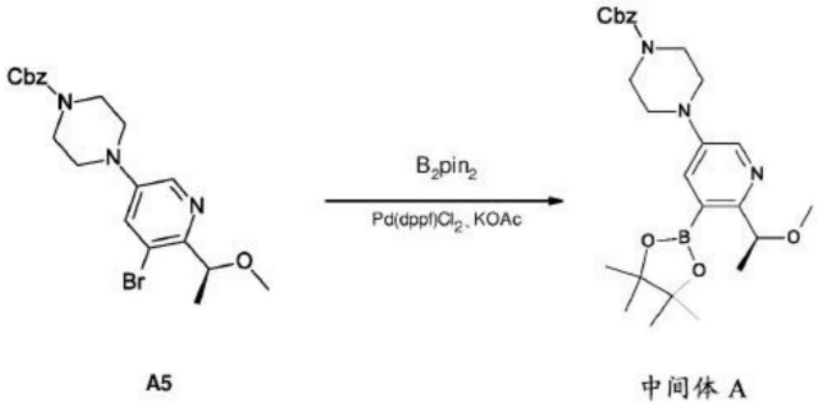
[0335] 中间体A1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪

[0336] 

[0337] 根据以下方案制备标题中间体A：



[0338]



[0339] 步骤1:3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物A2)的制备

[0340] 向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A1,2.0g,9.26mmol)和双(频哪醇)二硼(3.5g,13.9mmol)在THF(30mL)中的溶液添加4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(372.7mg,1.39mmol)和$[Ir(OMe)(COD)]_2$(306.3mg,0.460mmol)。将混合物在N_2下于75℃搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到呈黄色油状物的3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物A2,2.4g)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 8.91(d,J=1.4Hz,1H),8.21(d,J=1.4Hz,1H),4.95(q,J=6.5Hz,1H),3.30(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,3H),1.35(s,12H)。

[0341] 步骤2:3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3)的制备

[0342] 向3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物A2,2.5g,7.3mmol)在ACN(40mL)中的溶液添加N-碘代琥珀酰亚胺(4.1g,18.27mmol)。在N_2保护下,将混合物在90℃下搅拌40小时。将反应用饱和Na_2SO_3溶液(40mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(30mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,660mg),其为黄色油状物。MS计算值342(MH^+);测量值341.8(MH^+)。

[0343] 步骤3:4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A5)的制备

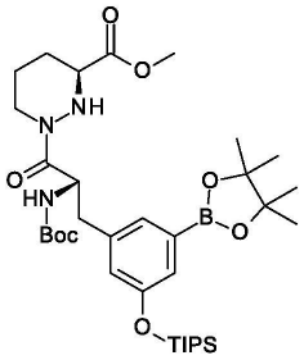
[0344] 向3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A3,660mg,1.9mmol)和1-Cbz-哌嗪(化合物A4,425.1mg,1.9mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.6g,4.83mmol)、(R)-BINAP(60.1mg,0.1mmol)和乙酸钯(II)(43.3mg,0.19mmol)。将混合物在N_2下于100℃搅拌12小时。将混合物过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-50%)纯化,以得到4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A5,740mg),其为黄色固体。MS计算值434.1(MH^+);测量值434.1(MH^+)。

[0345] 步骤4:1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪(中间体A)的制备

[0346] 向4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A5,740mg,1.7mmol)和双(频哪醇)二硼(519.2mg,2.04mmol)在甲苯(12mL)中的溶液添加KOAc(418.0mg,4.26mmol)和Pd(dppf)Cl_2(124.7mg,0.170mmol)。在N_2保护下,将反应混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,以得到1-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]-4-甲基-哌嗪(中间体A,470mg),其为棕色固体。MS计算值482.3(MH^+);测量值482.2(MH^+)。

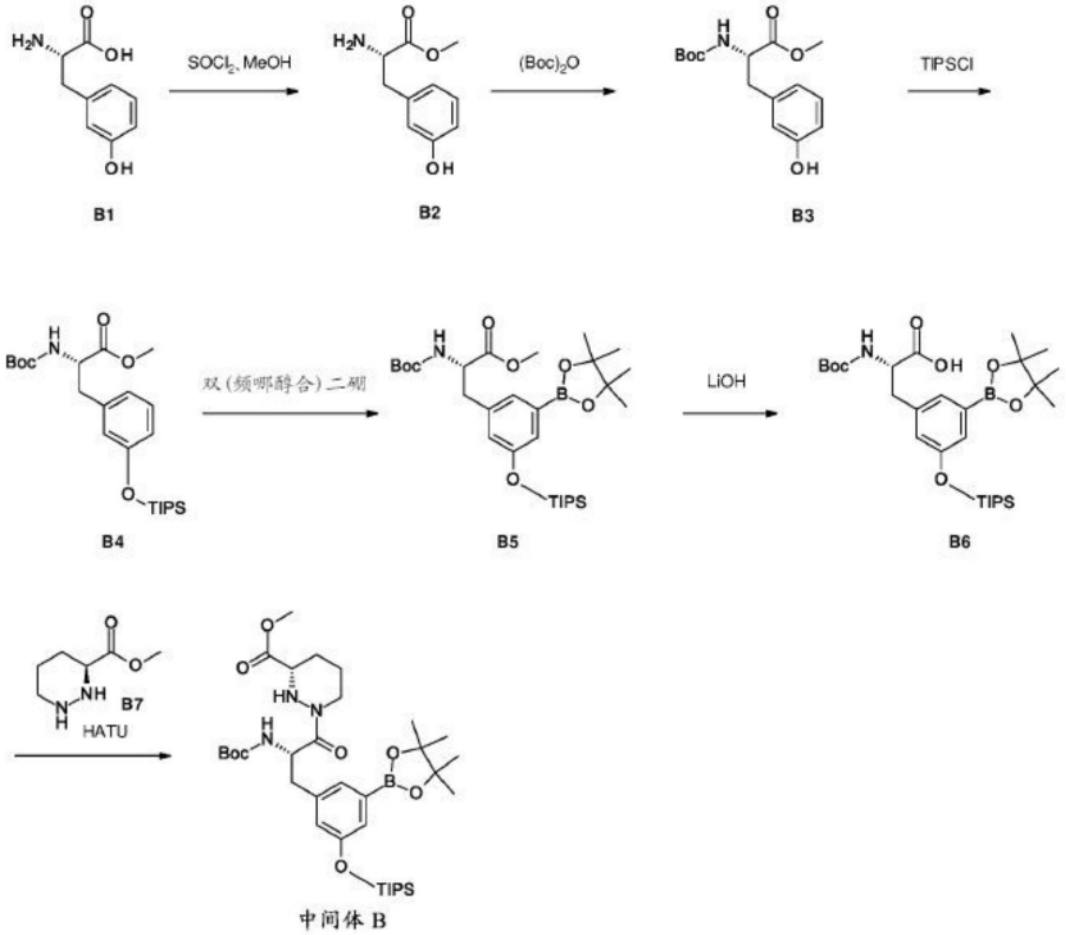
[0347] 中间体B

[0348] (3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯

[0349] 

[0350] 根据以下方案制备中间体B:

[0351]



[0352] 步骤1:(2S)-2-(-3-溴苯基)3-(甲氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物B2)的制备

[0353] 向L-M-酪氨酸(化合物B1,5.0g,27.6mmol)在甲醇(80mL)中的溶液中添加硫酰氯(10mL,137.9mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至20℃,并且在真空中浓缩,以得到(2S)-2-氨基-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物B2,6.2g),其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δppm 7.18(t,J=8.0Hz,1H),6.78-6.66(m,3H),4.29(t,J=6.4Hz,1H),3.82(s,3H),3.23-3.05(m,2H)。

[0354] 步骤2:(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物B3)的制备

[0355] 于20℃,向(2S)-2-氨基-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物B2,32.0g,138.1mmol)在THF(80mL)和水(20mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(40.6g,483.4mmol),然后是二碳酸二叔丁酯(33.1g,151.9mmol)。将混合物在20℃搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用1M HCl水溶液酸化直至pH=5。将混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取3次。将合并的有机相用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物B3,40g),其为无色胶状物。MS:计算值318(MNa^+);测量值318.3(MNa^+)。

[0356] 步骤3:(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-三异丙基甲硅烷氧基苯基)丙酸甲酯(化合物B4)的制备

[0357] 在0℃下,向(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(3-羟基苯基)丙酸甲酯(化合物B3,40.0g,135.4mmol)和1H-咪唑(27.6g,406.3mmol)在DMF(400mL)中的溶液逐滴添加三异丙

基氯硅烷(39.1g,203.1mmol)。在25℃下搅拌12小时后,将混合物在0℃下用水(250mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL)萃取3次。将合并的有机相用盐水(80mL)洗涤四次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到呈黄色油状物的(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-三异丙基甲硅烷氧基苯基)丙酸甲酯(化合物B4,60g)。MS:计算值474(MNa^+);测量值474.2(MNa^+)。

[0358] 步骤4:(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酸甲酯(化合物B5)的制备

[0359] 向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-三异丙基甲硅烷基氧基苯基)丙酸甲酯(化合物B4,15.0g,33.2mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(2.6g,9.9mmol)和双(频哪醇)二硼(12.6g,49.8mmol)在己烷(200mL)中的溶液中添加$[Ir(OMe)(COD)]_2$(2.2g,3.3mmol)。将混合物脱气,并用N_2吹扫3次。将所得混合物在70℃搅拌12小时。然后将反应混合物冷却至20℃,用石油醚(100mL)稀释并过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶色谱法(EA/PE:0-20%)纯化,以得到呈黄色油状物的(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酸酯(化合物B5,21g)。MS:计算值600(MNa^+);测量值600.3(MNa^+)。

[0360] 步骤5:(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酸(化合物B6)的制备

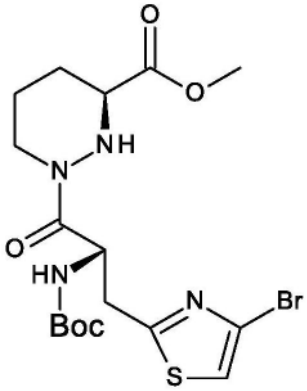
[0361] 向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷基氧基-苯基]丙酸甲酯(化合物B5,40.0g,69.2mmol)在甲醇(300mL)中的溶液中添加氢氧化锂(3.2mL,346.2mmol)在水(100mL)中的溶液。在20℃下搅拌1小时后,将反应混合物用水(200mL)稀释,并且在真空下移除MeOH。将所得混合物用1M HCl水溶液酸化直至pH=5。将所得混合物用EtOAc(250mL)萃取3次。将有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酸(化合物B6,33g),其为白色固体。MS:计算值586(MNa^+);测量值586.3(MNa^+)。

[0362] 步骤6:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B)的制备

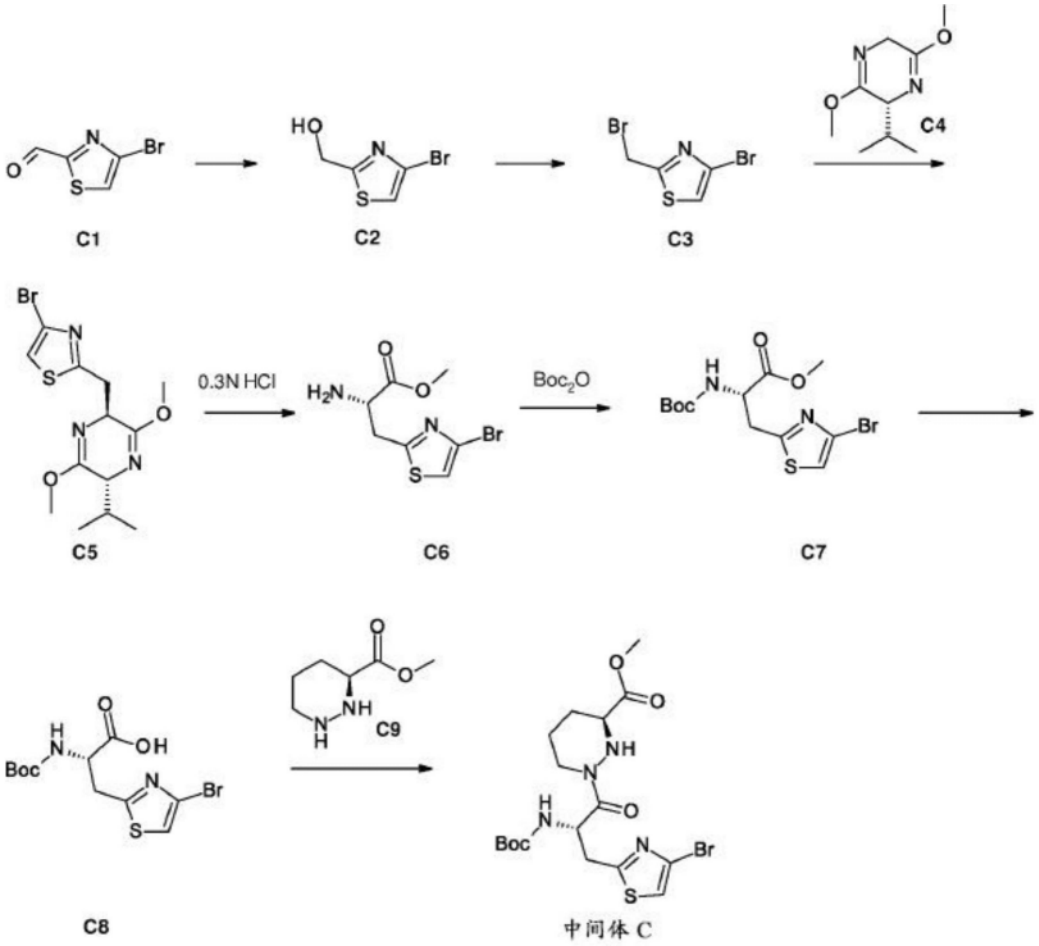
[0363] 向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酸(化合物B6,8.0g,14.1mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(5.6g,14.9mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(6.4g,49.6mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟。然后添加(3S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯盐酸盐(化合物B7,2.6g,14.9mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌1.5小时。将混合物用水(200mL)稀释,并且用EtOAc(100mL)萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,以得到(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,7.8g),其为黄色油状物。MS:计算值690(MH^+);测量值690.4(MH^+)。

[0364] 中间体C

[0365] (3S)-1-[(2S)-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

[0366] 

[0367] 根据以下方案制备中间体C：

[0368] 

[0369] 步骤1：(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物C2)的制备

[0370] 于0℃，向4-溴噻唑-2-甲醛(6.0g，31.25mmol)在甲醇(70mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.7g，46.87mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。在0℃下，将反应用水(300mL)淬灭，并且将反应混合物通过乙酸乙酯(200mL)萃取三次。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤两次，经无水硫酸钠干燥，过滤，并且将滤液在真空下浓缩，以得到(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物C2，6g)，其为无色油状物。

[0371] 步骤2:4-溴-2-(溴甲基)噻唑(化合物C3)的制备

[0372] 在0℃下,向(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物C2,6.0g,30.92mmol)在DCM(80mL)中的溶液添加CBr_4(15.4g,46.38mmol)和三苯基膦(12.1g,46.38mmol)。在25℃下搅拌1小时后,将混合物过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯=0~10%洗脱,以得到呈黄色油状物的(4-溴噻唑-2-基)甲醇(化合物C3,6.0g)。MS计算值255.9(MH^+);测量值255.9(MH^+)。

[0373] 步骤3:4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物C5)的制备

[0374] 在-78℃下,向(R)-2,5-二氢-3,6-二甲氧基-2-异丙基吡嗪(化合物C4,4.3g,23.45mmol)在THF(60mL)中的混合物缓慢添加正丁基锂(10mL,25.22mmol,2.5M)。添加后,将混合物在-78℃搅拌0.5小时。于-78℃,将4-溴-2-(溴甲基)噻唑(化合物C3,5.4g,21.02mmol)添加到上述混合物中,将混合物再搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl溶液(100mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化,以得到4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物C5,3.6g),其为黄色油状物。MS计算值360(MH^+);测量值359.9(MH^+)。

[0375] 步骤4:(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物C6)的制备

[0376] 向4-溴-2-[[(2S,5R)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪-2-基]甲基]噻唑(化合物C5,3.6g,10mmol)在ACN(20mL)中的溶液添加盐酸(66.6mL,0.3M)。将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物通过饱和$NaHCO_3$溶液碱化直至pH=8。将混合物用EtOAc(80mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物C6,3.1g)。MS计算值264.9(MH^+);测量值264.9(MH^+)。

[0377] 步骤5:(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物C7)的制备

[0378] 向(2S)-2-氨基-3-(4-溴噻唑-2-基)丙酸甲酯(化合物C6,3.1g,11.69mmol)在DCM(40mL)中的溶液添加三乙胺(2.9g,29.23mmol)和$(Boc)_2O$(3.8g,17.54mmol)。在30℃下搅拌12小时后,将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯=0~30%洗脱,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物C7,3.2g)。MS计算值387(MNa^+);测量值386.9(MNa^+)。

[0379] 步骤6:(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(化合物C8)的制备

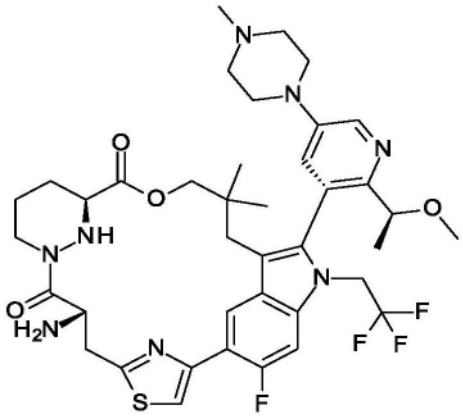
[0380] 向(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(化合物C7,3.2g,8.76mmol)在THF(30mL)和甲醇(2mL)和水(10mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.4mL,43.81mmol)。在25℃下搅拌1小时后,将反应混合物通过1M HCl溶液酸化直至pH=5。将混合物用EtOAc(40mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(化合物C8,3.1g)。MS计算值373(MNa^+);测量值372.9(MNa^+)。

[0381] 步骤7:(3S)-1-[(2S)-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(中间体C)的制备

[0382] 在0℃下,向(2S)-3-(4-溴噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(化合物C8,3.1g,8.83mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加(3S)-六氢哒嗪-3-甲酸甲酯盐酸盐(化合物C9,2.4g,13.24mmol)、EDCI(3.4g,17.65mmol)、1-羟基苯并三唑(238.5mg,1.77mmol)和NMM(9.92mL,88.26mmol)。在25℃下搅拌1小时后,将反应混合物用水(60mL)稀释并且用EtOAc(60mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,并且用在石油醚中的乙酸乙酯=10~30%洗脱,以得到(3S)-1-[(2S)-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(中间体C,2.4g)。MS计算值477(MH^+),测量值476.9(MH^+)。

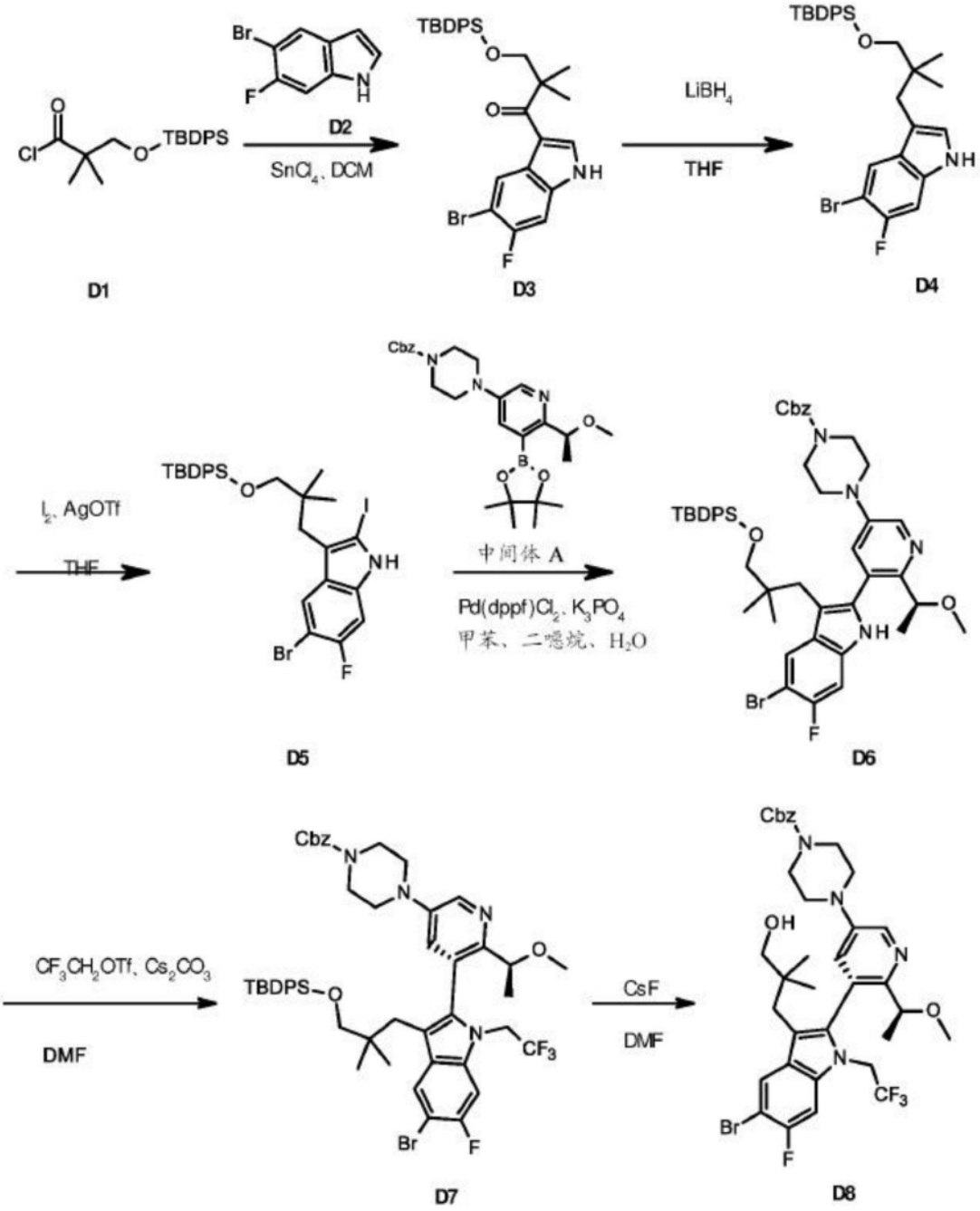
[0383] 中间体D

[0384] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

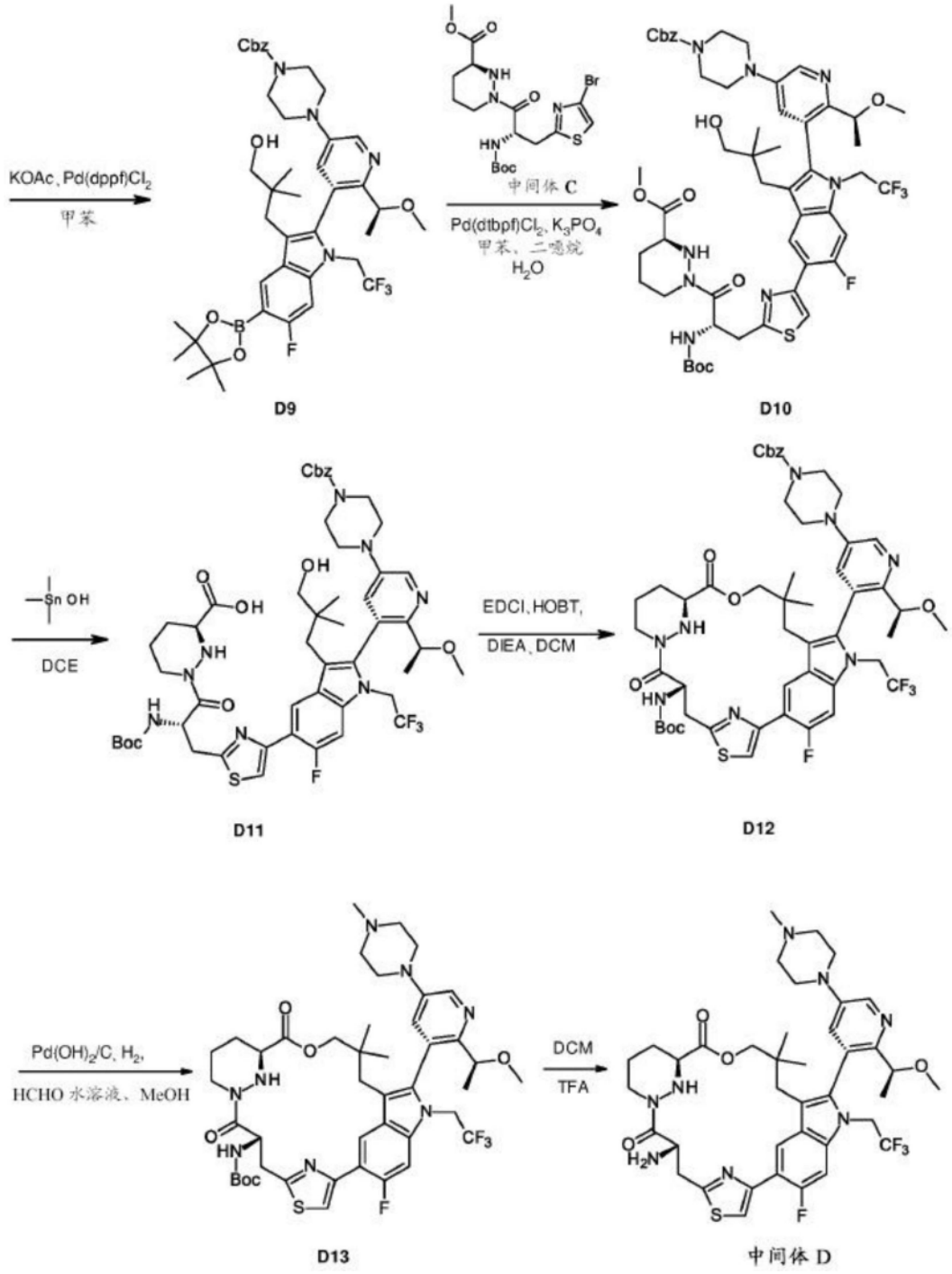
[0385] 

[0386] 根据以下方案制备标题中间体D:

[0387]


D1
D2
SnCl4, DCM
D3
LiBH4
THF
D4
I2, AgOTf
THF
D5
中间体 A
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
甲苯、二噁烷、H2O
D6
CF3CH2OTf, Cs2CO3
DMF
D7
CsF
DMF
D8

[0388]



[0389] 步骤1:1-(5-溴-6-氟-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(化合物D3)的制备

[0390] 在0℃下,向3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙酰氯(化合物D1,35.0g,116.8mmol)在DCM(400mL)中的混合物缓慢添加$SnCl_4$溶液(97.2mL,121.5mmol)。在-40℃下搅拌0.5小时后,逐滴添加5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物D2,25.0g,116.8mmol)在DCM(200mL)中的溶液,并且将混合物在-40℃下搅拌15min。在反应完成后,将其用饱和$NaHCO_3$水溶液(800mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(900mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(700mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物与溶液(100mL,石油醚:乙酸乙酯=8:1)一起研磨并且过滤。将滤饼在真空中干燥,以得到1-(5-溴-6-氟-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(化合物D3,50.0g),其为黄色固体。MS计算值552.1(MH^+);测量值552.1(MH^+)。

[0391] 步骤2:[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D4)的制备

[0392] 在0℃下,向1-(5-溴-6-氟-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(化合物D3,50.0g,90.49mmol)在THF(600mL)中的混合物逐滴添加$LiBH_4$(48.4mL,193.49mmol,4M,在THF中)。在氮气气氛下,将混合物在70℃下搅拌24小时。在反应完成后,将其通过在0℃下缓慢添加水(600mL)来淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(600mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=20%~33%)纯化,以得到[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D4,46.0g),其为白色固体。MS计算值538.1(MH^+);测量值538.2(MH^+)。

[0393] 步骤3:[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D5)的制备

[0394] 在0℃下,向[3-(5-溴-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D4,35.4g,65.73mmol)和碘(18.4g,72.3mmol)在THF(400mL)中的混合物添加三氟甲磺酸银(20.3g,78.88mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min。在反应完成后,将其通过饱和Na_2SO_3水溶液(400mL)和EtOAc(400mL)淬灭,并且将反应混合物过滤。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=0%~2.5%)纯化,以得到[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D5,43.0g),其为黄色固体。MS计算值664.0(MH^+);测量值664.1(MH^+)。

[0395] 步骤4:4-[5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D6)的制备

[0396] 向[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D5,16.7g,25.13mmol)和4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A,16.7g,34.69mmol)在1,4-二噁烷(270mL)/甲苯(90mL)/水(90mL)的混合溶液中的混合物添加磷酸钾(15.7g,73.92mmol)和Pd(dppf)Cl_2(920mg,1.26mmol)。在氮气气氛下,将混合物在70℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=20%~50%)纯化,以得到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]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(化合物D6,19.5g),其为白色固体。MS计算值891.3(MH^+);测量值891.3(MH^+)。

[0397] 步骤5:4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D7)的制备

[0398] 向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]-6-氟-1H-吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸酯(化合物D6,14.5g,

16.26mmol)和Cs_2CO_3(15.9g,48.77mmol)在DMF(200mL)中的溶液在0℃下逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(37.7g,162.56mmol),并且将混合物在20℃下搅拌12小时。在反应完成后,添加EtOAc(70mL)和水(100mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(70mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤四次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以得到4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D7,8.0g,PEAK 1,较快洗脱),其为黄色油状物。MS计算值973.3(MH^+);测量值973.2(MH^+)。

[0399] 步骤6:4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8)的制备

[0400] 向4-[(5M)-5-[5-溴-3-[3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2,2-二甲基-丙基]-6-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D7,10.5g,10.78mmol)在DMF(130mL)中的溶液添加氟化铯(8.2g,53.9mmol),并且将混合物在60℃下搅拌24小时。在反应完成后,添加EtOAc(100mL)和水(100mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤三次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%~66%)纯化,以得到4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8,6.5g),其为黄色固体。MS计算值735.2(MH^+);测量值735.1(MH^+)。

[0401] 步骤7:4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D9)的制备

[0402] 向4-[(5M)-5-[5-溴-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8,5.4g)、双(频哪醇)二硼(2.8g,11.01mmol)和乙酸钾(1.2mL,18.35mmol)在甲苯(70mL)中的溶液添加$Pd(dppf)Cl_2$(537.1mg,0.73mmol)。将混合物脱气并且用氮气气氛吹扫三次,并且将混合物在90℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物冷却至室温。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%~66%)纯化,以得到4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D9,5.2g),其为黄色油状物。MS计算值783.3(MH^+);测量值783.3(MH^+)。

[0403] 步骤8:(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D10)的制备

[0404] 在氮气气氛下,向(3S)-1-[(2S)-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(中间体C,2.7g,5.69mmol)、4-[(5M)-5-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙

基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D9,4.9g,6.32mmol)在甲苯(60mL)/1,4-二噁烷(20mL)/水(20mL)中的混合物添加K_3PO_4(3.4g,15.81mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(412.2mg,0.63mmol)。将混合物在70℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱(在PE中的EtOAc=10%~75%)纯化,以得到(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D10,3.6g),其为棕色固体。MS计算值1053.4(MH^+);测量值1053.3(MH^+)。

[0405] 步骤9:(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D11)的制备

[0406] 向(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D10,3.6g,3.42mmol)在DCE(50mL)中的溶液添加三甲基锡醇(2.4g,13.67mmol),并且将混合物在60℃下搅拌12小时。在反应完成后,添加EtOAc(80mL)和水(60mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(80mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D11,4.3g),其为棕色固体。MS计算值1039.4(MH^+);测量值1039.2(MH^+)。

[0407] 步骤10:4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[$17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D12)的制备

[0408] 在0℃下,向(3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)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(化合物D11,4.3g,4.14mmol)在DCM(430mL)中的混合物添加DIEA(14.4mL,82.76mmol)、EDCI(11.9g,62.07mmol)和1-羟基苯并三唑(1.4g,10.35mmol)。将混合物在15℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩,然后用水(80mL)稀释,用EtOAc(80mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%~66%)纯化,以得到4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[$17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D12,3.1g),其为黄色胶状物。MS计算值1021.4(MH^+);测量值1021.2(MH^+)。

[0409] 步骤11:N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫

杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物D13)的制备

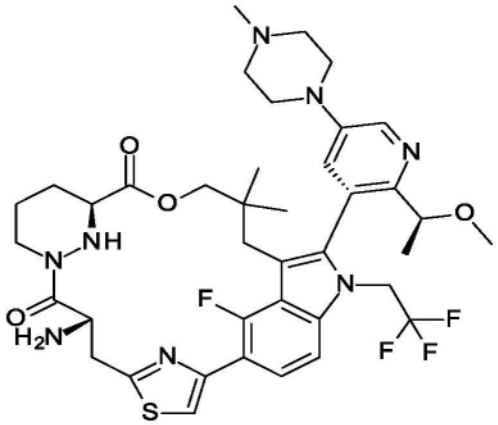
[0410] 向4-[5-[(7S,13S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-24-氟-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-(20M)-20-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D12,3.1g,3.04mmol)和甲醛水溶液(775.0mg,9.55mmol)在甲醇(150mL)中的混合物添加活性炭载Pd(OH)$_2$(2.79g,3.97mmol)。将混合物脱气,并用H_2吹扫三次。将混合物在30℃下氢化18小时。在反应完成后,将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物D13,2.6g),其为棕色固体。MS计算值901.3(MH^+);测量值901.3(MH^+)。

[0411] 步骤12:(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)的制备

[0412] 向N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物D13,2.6g,2.89mmol)在DCM(18mL)中的混合物添加TFA(14.0mL,181.72mmol)。将混合物在15℃下搅拌0.5h。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩并且用饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释,用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D,2.0g),其为黄色固体,其直接用于下一步骤中。MS:计算值801.3(MH^+);测量值801.2(MH^+)

[0413] 中间体E

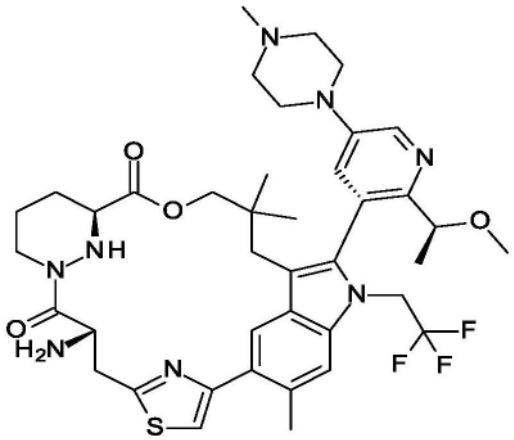
[0414] (7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0415] 

[0416] 类似于中间体D的制备,通过使用5-溴-4-氟-1H-吲哚代替5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物D2)来制备标题化合物。

[0417] 中间体F

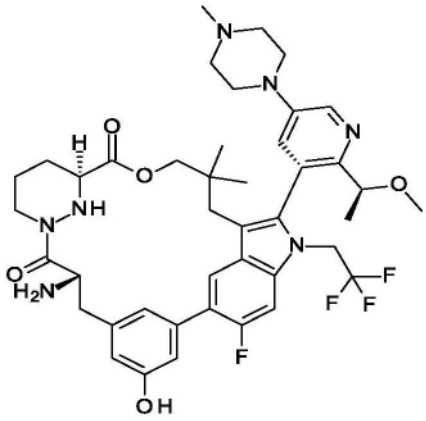
[0418] (7S,13S)-7-氨基-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0419] 

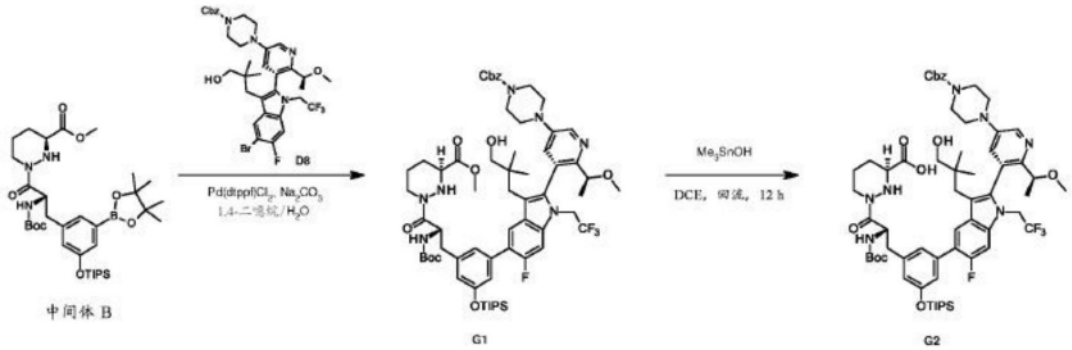
[0420] 类似于中间体D的制备,通过使用5-溴-6-甲基-1H-吲哚代替5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物D2)来制备标题化合物。

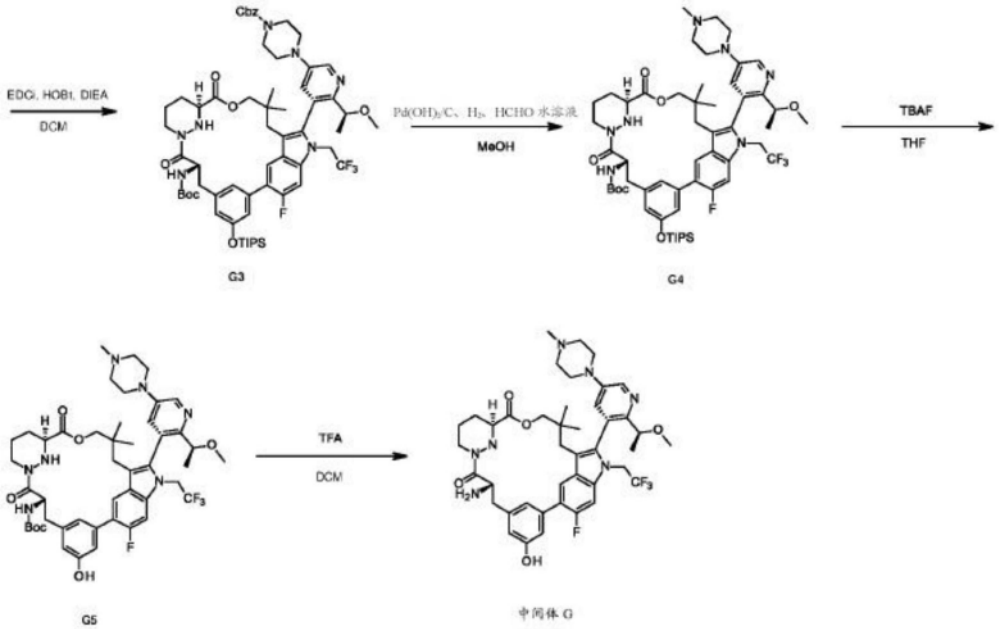
[0421] 中间体G

[0422] (8S,14S)-8-氨基-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮

[0423] 

[0424] 根据以下方案制备化合物中间体G：



[0425] 

[0426] 步骤1：(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G1)的制备

[0427] 向4-[(5M)-5-[5-溴-1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8,950.0mg,1.29mmol)和

(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(中间体B,1.07g,1.55mmol)在1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的混合物添加碳酸钠(342.2mg,3.23mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(84.2mg,0.13mmol)。在氮气气氛下,将混合物在85℃下搅拌12小时。反应完成后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过反相快速柱纯化并且在真空中浓缩,以得到(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G1,1.3g),其为棕色固体。MS计算值1218.6(MH^+);测量值1218.5(MH^+)。

[0428] 步骤2:(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G2)的制备

[0429] 向(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)-丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物G1,1.1g,0.9mmol)在DCE(20mL)中的混合物添加Me_3SnOH(652.9mg,3.61mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G2,1.5g),其为黄色固体,其直接用于下一步骤中。MS计算值1204.6(MH^+);测量值1204.5(MH^+)。

[0430] 步骤3:4-[5-[(8S,14S)-8-(叔丁氧基羰基氨基)-25-氟-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-(21M)-21-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物G3)的制备

[0431] 在0℃下,向(3S)-1-[(2S)-3-[3-[(2M)-2-[5-(4-苄氧基羰基哌嗪-1-基)-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]-5-三异丙基甲硅烷氧基-苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)-丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物G2,1.5g,1.25mmol)在DCM(150mL)中的混合物添加DIEA(4.4mL,24.95mmol)、EDCI(3.6g,18.71mmol)和HOBt(421.4mg,3.12mmol)。在15℃下搅拌12小时后,将反应混合物在真空中浓缩并且用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%~50%)纯化,以得到4-[5-[(8S,14S)-8-(叔丁氧基羰基氨基)-25-氟-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-(21M)-21-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物G3,1.1g),其

为黄色固体。MS计算值1186.4(MH^+);测量值1186.5(MH^+)。

[0432] 步骤4:N-[(8S,14S)-25-氟-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G4)的制备

[0433] 向4-[5-[(8S,14S)-8-(叔丁氧基羰基氨基)-25-氟-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-(21M)-21-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物G3,890.0mg,0.75mmol)和甲醛(182.6mg,2.25mmol)在甲醇(15mL)中的混合物添加活性炭载$Pd(OH)_2$(700.0mg,1.0mmol)。将混合物脱气,并用H_2吹扫三次。将混合物在30℃下氢化18小时。将混合物过滤,将滤液在真空中浓缩,以得到N-[(8S,14S)-25-氟-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G4,780.0mg),其为无色胶状物,其直接用于下一步骤中。MS计算值1066.5(MH^+);测量值1066.7(MH^+)。

[0434] 步骤5:N-[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G5)的制备

[0435] 在0℃下,向N-[(8S,14S)-25-氟-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-4-三异丙基甲硅烷氧基-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G4,780.0mg,0.73mmol)在THF(10mL)中的混合物添加四丁基氟化铵(0.8mL,0.8mmol,1M,在THF中)。在0℃下搅拌0.5h后,将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到N-[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G5,700.0mg,0.77mmol),其为黄色固体,其直接用于下一步骤中。MS计算值910.4(MH^+);测量值910.7(MH^+)。

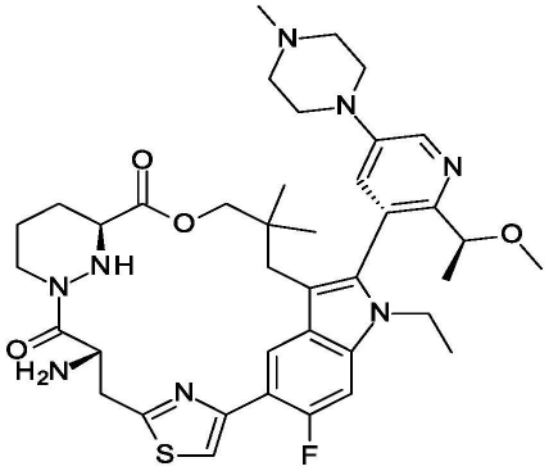
[0436] 步骤6:(8S,14S)-8-氨基-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮(中间体G)的制备

[0437] 向N-[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-

七烯-8-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物G5,700.0mg,0.77mmol)在DCM(10mL)中的混合物添加TFA(6.0mL,77.88mmol)。在15℃下搅拌0.5h后,将反应混合物在真空中浓缩并且用饱和$NaHCO_3$(15mL)稀释,用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到(8S,14S)-8-氨基-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮(中间体G,600.0mg),其为黄色固体,其直接用于下一步骤中。MS计算值810.3(MH^+);测量值810.4(MH^+)。

[0438] 中间体H

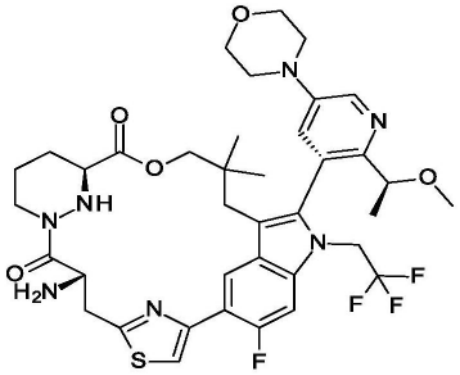
[0439] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0440] 

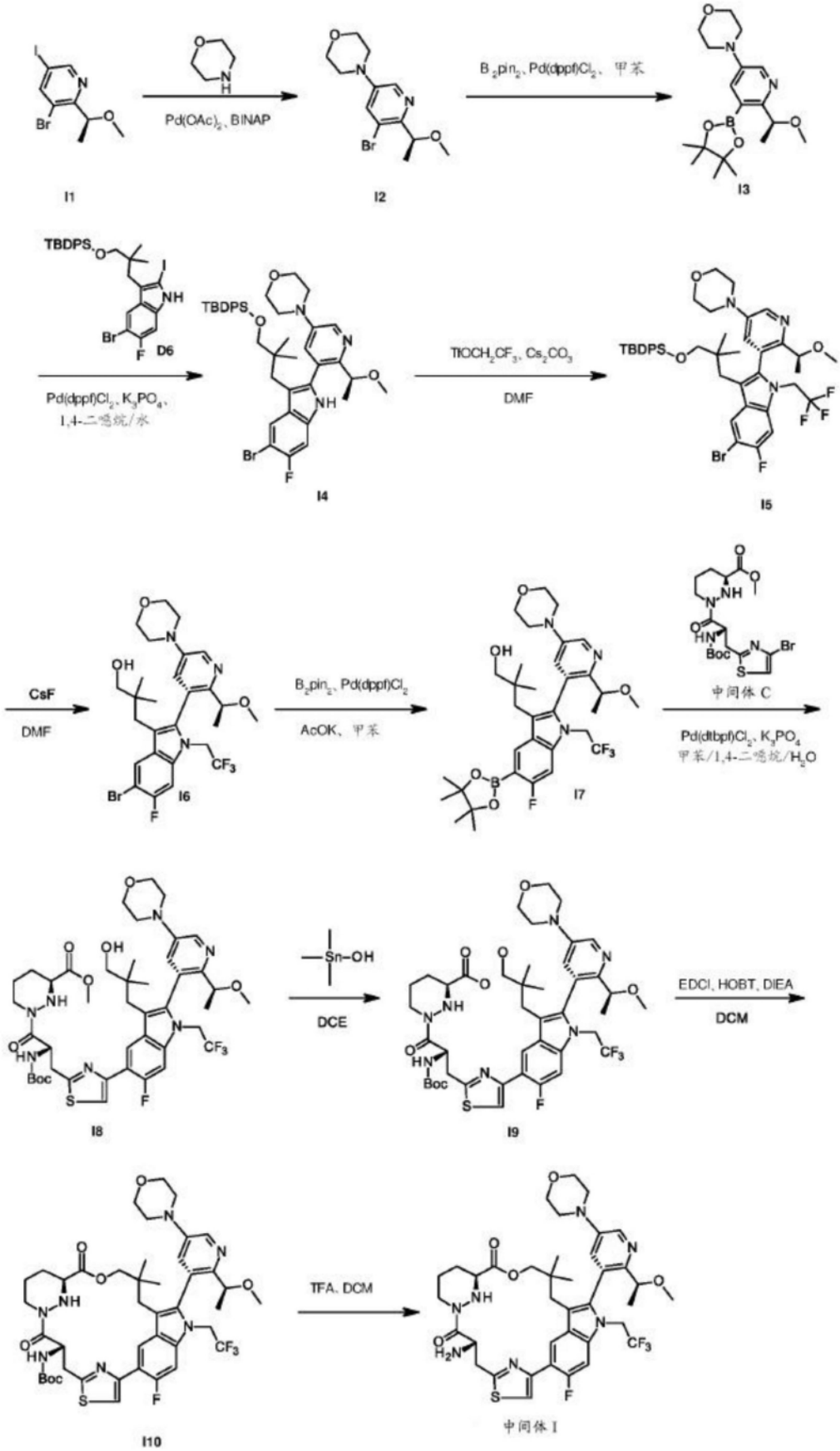
[0441] 类似于中间体D的制备,通过使用碘乙烷代替三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯来制备标题化合物。

[0442] 中间体I

[0443] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0444] 

[0445] 根据以下方案制备化合物:

[0446] 

[0447] 步骤1:4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物I2)的制备

[0448] 向3-溴-5-碘-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物I1,3.4g,9.94mmol)和吗啉

(0.9g,9.94mmol)在甲苯(50mL)中的混合物添加碳酸铯(8.1g,24.87mmol)、(R)-binap(0.3g,0.5mmol)和乙酸钯(II)(0.1g,0.5mmol)。在氮气气氛下,将混合物在100℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%~25%)纯化,以得到4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物I2,2100.0mg),其为无色油状物。MS计算值301.1(MH^+);测量值301.1(MH^+)。

[0449] 步骤2:4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物I3)的制备

[0450] 向4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]吗啉(化合物I2,2.1g,6.97mmol)和双(频哪醇)二硼(2.1g,8.37mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物添加KOAc(1.7g,17.43mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.2g,0.35mmol)。在氮气气氛下,将混合物在90℃下搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%~25%),以得到4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物I3,1100.0mg),其为棕色固体。MS:计算值349.2(MH^+);测量值349.2(MH^+)

[0451] 步骤3:[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I4)的制备

[0452] 向[3-(5-溴-6-氟-2-碘-1H-吲哚-3-基)-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物D6,1.9g,2.94mmol)和4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物I3,1.0g,2.94mmol)在1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的混合物添加磷酸钾(1.8g,8.64mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.22g,0.29mmol)。在氮气气氛下,将混合物在70℃下搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物过滤,并且将滤液用水(50mL)稀释,并且用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I4,1.4g),其为黄色胶状物。MS计算值758.2(MH^+);测量值758.2(MH^+)。

[0453] 步骤4:[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I5)的制备

[0454] 在0℃下,向[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I4,1.4g,1.89mmol)和碳酸铯(1.8g,5.67mmol)在DMF(30mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(4.4g,18.9mmol),并且将混合物在30℃下搅拌16小时。在反应完成后,添加EtOAc(200mL)和水(200mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤三次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%~66%)纯化,以得到[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I5,800.0mg,PEAK 1,较快洗脱),其为棕色固体。MS计算值840.1(MH^+);测量值840.1(MH^+)。

[0455] 步骤5:3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I6)的制备

[0456] 向[3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I5,0.8g,0.95mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加氟化铯(0.7g,4.93mmol)并且将混合物在60℃下搅拌15小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至室温。添加EtOAc(70mL)和水(100mL),并且将各层分离。将水相用EtOAc(70mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤四次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%~66%)纯化,以得到3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I6,430.0mg),其为黄色胶状物。MS:计算值602.1(MH^+);测量值602.2(MH^+)

[0457] 步骤6:3-[6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I7)的制备

[0458] 向3-[5-溴-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I6,430.0mg,0.71mmol)和双(频哪醇)二硼(199.3mg,0.79mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加乙酸钾(0.1mL,1.78mmol)和Pd(dppf)Cl_2(52.2mg,0.07mmol),并且通过鼓入氮气2min将混合物脱气,并且然后在氮气气氛下将混合物在90℃下搅拌15小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%~66%),以得到3-[6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I7,390.0mg),其为无色胶状物。MS:计算值650.3(MH^+);测量值650.3(MH^+)

[0459] 步骤7:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物I8)的制备

[0460] 向3-[6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物I7,390.0mg,0.6mmol)和(3S)-1-[(2S)-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(中间体C,291.6mg,0.61mmol)在甲苯(4mL)、1,4-二噁烷(1.3mL)和水(1.3mL)中的混合物添加K_3PO_4(320.06mg,1.51mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(39.1mg,0.06mmol)。在氮气气氛下,将混合物在70℃下搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%~75%)纯化,以得到(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸酯(化合物I8,200.0mg),其为棕色固体。MS计算值920.3(MH^+);测量值920.3(MH^+)。

[0461] 步骤8:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)

吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物I9)的制备

[0462] 向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸酯(化合物I8,170.0mg,0.18mmol)在DCE(4mL)中的溶液添加三甲基锡醇(133.6mg,0.74mmol)。将混合物在60℃下搅拌15小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至室温。将反应混合物浓缩,然后添加EtOAc(40mL)和水(50mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物I9,160.0mg),其为黄色固体。MS计算值906.3(MH^+);测量值906.3(MH^+)。

[0463] 步骤9:N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物I10)的制备

[0464] 在0℃下,向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物I9,160.0mg,0.18mmol)在DCM(15mL)中的溶液添加EDCI(507.8mg,2.65mmol)和DIEA(0.6mL,3.53mmol),然后添加HOBt(59.6mg,0.44mmol),并且然后将混合物在20℃下搅拌15小时。在反应完成后,添加EtOAc(50mL)和水(80mL)并且将各层分离。将水相用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=25%-66%)纯化,以得到N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物I10,130.0mg),其为灰白色固体。MS:计算值888.3(MH^+);测量值888.3(MH^+)

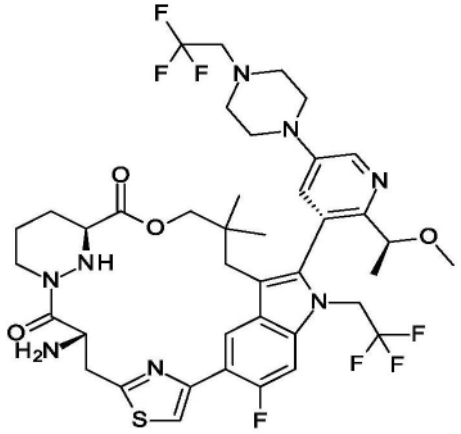
[0465] 步骤10:(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体I)的制备

[0466] 向N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物I10,130.0mg,0.15mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加TFA(0.6mL,8.27mmol)并且将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,添加饱和$NaHCO_3$溶液(40mL)并且将混合物用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,

21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体I,105.0mg),其为黄色固体。MS计算值788.3(MH^+);测量值788.3(MH^+)。

[0467] 中间体J

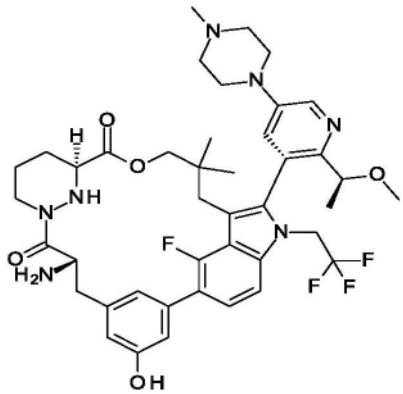
[0468] (7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

[0469] 

[0470] 类似于中间体I的制备,通过使用1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪代替吗啉来制备标题化合物。

[0471] 中间体K

[0472] (8S,14S)-8-氨基-26-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮

[0473] 

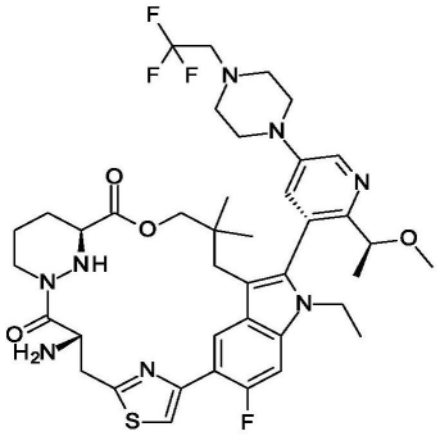
[0474] 类似于中间体G的制备,通过使用4-[(5M)-5-[5-溴-4-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物K8)代替4-[(5M)-5-[5-溴-1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8)来制备标题化合物。

[0475] 类似于4-[(5M)-5-[5-溴-1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)吲哚-2-

基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物D8)的制备,使用5-溴-4-氟-1H-吲哚代替5-溴-6-氟-1H-吲哚(化合物D2)制备4-[(5M)-5-[5-溴-4-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吲哚-2-基]-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物K8)。

[0476] 中间体L

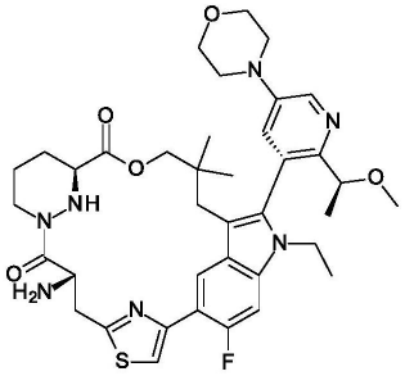
[0477] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

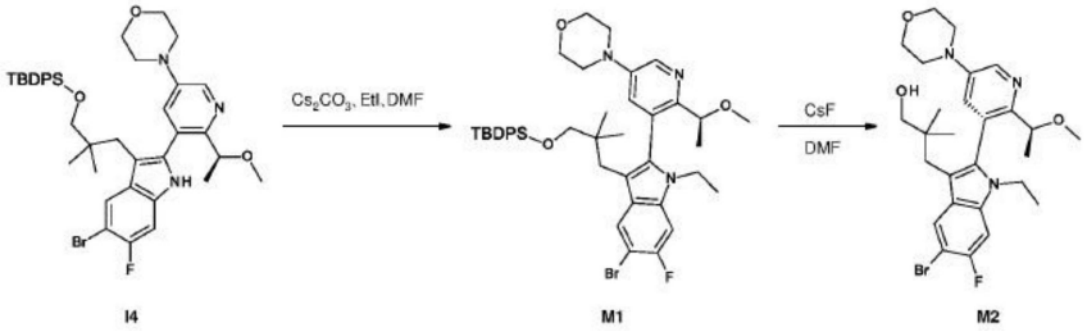
[0478] 

[0479] 类似于中间体I的制备,通过使用1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪和碘乙烷代替吗啉和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯来制备标题化合物。

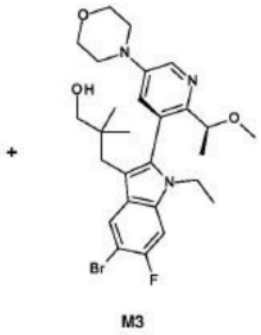
[0480] 中间体M

[0481] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

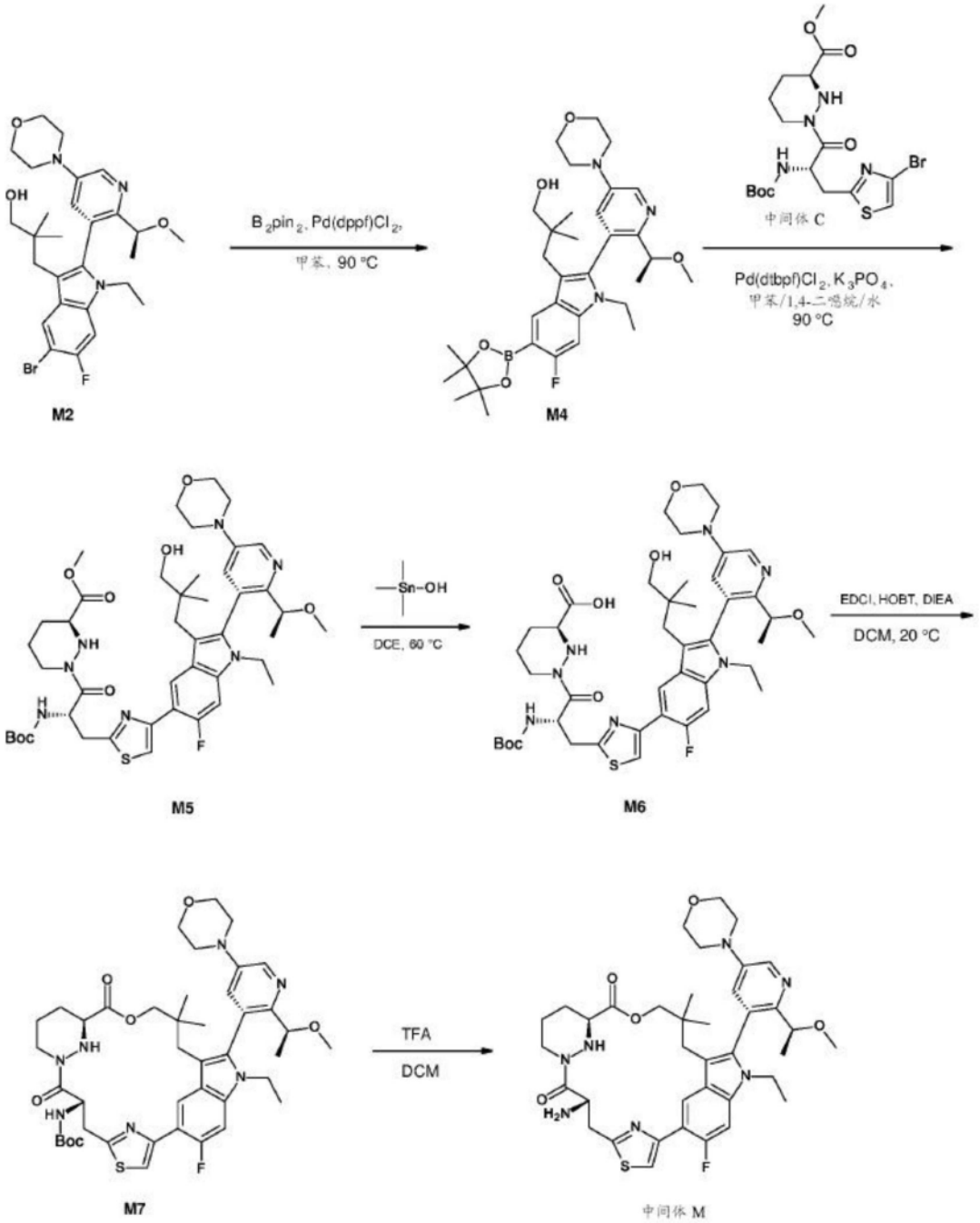
[0482] 



[0483]



[0484]



[0485] 步骤1:[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物M1)的制备

[0486] 在0℃下,向[3-[5-溴-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-1H-吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物I4,15g,19.77mmol)在DMF(300mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(19.3g,59.3mmol)和碘乙烷(6.16g,39.53mmol)。在20℃下搅拌16小时后,将反应混合物倒入水(200mL)中,并且用EtOAc(200mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤三次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物M1,14.7g),其为黄色油状物。MS计算值786.3(MH^+);测量值786.4(MH^+)。

[0487] 步骤2:3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M2)和3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2P)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M3)的制备

[0488] 向[3-[5-溴-1-乙基-6-氟-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙氧基]-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物M1,14.7g,18.68mmol)在DMF(160mL)中的溶液添加氟化铯(14.2g,93.41mmol)。将混合物在60℃下搅拌48小时。在冷却至室温后,向反应混合物添加EtOAc(300mL)和水(300mL),并且将各层分离。将水相用EtOAc(200mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤四次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M2,6g,较快洗脱),其为无色泡沫;以及3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2P)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M3,4.5g,较慢洗脱),其为无色泡沫。化合物M2:MS计算值548.2(MH^+);测量值548.2(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.41(d,J=2.4Hz,1H),7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.37-7.33(m,2H),4.58(s,1H),4.05-3.98(m,2H),3.87-3.82(m,5H),3.27-3.23(m,4H),3.15-3.13(m,1H),3.00(s,3H),2.75-2.71(m,1H),2.24-2.22(m,1H),1.42(d,J=6.4Hz,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),0.76(s,3H),0.76(s,3H)。

[0489] 化合物M2的X射线晶体学分析

[0490] 化合物M2的绝对构型结构通过其单晶的X射线晶体学分析得到证实。(图3)。

[0491] 步骤3:3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M4)的制备

[0492] 向3-[5-溴-1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M2,6g,10.94mmol)、双(频哪醇)二硼(4.2g,16.41mmol)在甲苯(60mL)中的溶液添加乙酸钾(2.7g,27.35mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.8g,1.09mmol)。通过鼓入氮气5min将反应混合物脱气,然后在90℃下搅拌15小时。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M4,4.5g),其为无色胶状物。MS计算值596.4(MH^+);测量值596.4(MH^+)。

[0493] 步骤4:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物M5)的制备

[0494] 向3-[1-乙基-6-氟-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚-3-基]-2,2-二甲基-丙-1-醇(化合物M4,4.5g,7.56mmol)和(3S)-1-[(2S)-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(中间体C,3.6g,7.56mmol)在甲苯(45mL)、1,4-二噁烷(15mL)和水(15mL)中的混合物添加K_3PO_4(4.0g,18.89mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(492.5mg,0.75mmol)。在

氮气气氛下,将混合物在70℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物M5,3.8g),其为无色胶状物。MS计算值866.4(MH^+);测量值866.4(MH^+)。

[0495] 步骤5:(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物M6)的制备

[0496] 向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸甲酯(化合物M5,3.8g,4.39mmol)在DCE(76mL)中的混合物添加Me_3SnOH(3.2g,17.55mmol)。将混合物在60℃下搅拌48小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。将EtOAc(200mL)和水(100mL)添加至残余物,并且将各层分离。将水相用EtOAc(150mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物M6,3.7g),其为棕色固体。MS计算值852.4(MH^+);测量值852.4(MH^+)。

[0497] 步骤6:N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物M7)的制备

[0498] 在0℃下,向(3S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[4-[1-乙基-6-氟-3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(2M)-2-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]吲哚-5-基]噻唑-2-基]丙酰基]六氢哒嗪-3-甲酸(化合物M6,2.5g,2.93mmol)在DCM(250mL)中的混合物添加DIEA(7.58mL,58.68mmol)、EDCI(8.4g,44.01mmol)和HOBt(991.2mg,0.91mmol)。在20℃下搅拌12小时后,将反应混合物倒入水(100mL)中并且用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法纯化,以得到N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物M7,1.2g),其为黄色油状物。MS计算值834.4(MH^+);测量值834.4(MH^+)。

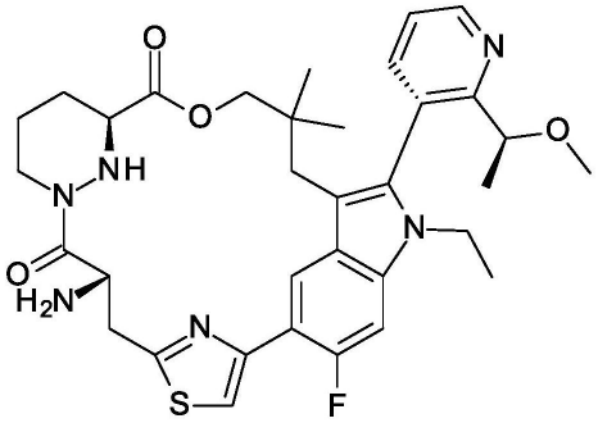
[0499] 步骤7:(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)的制备

[0500] 向N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环

[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物M7,1.2g,1.44mmol)在DCM(12mL)中的溶液添加TFA(6.0mL)。将混合物在20℃下搅拌3小时。在反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL),并且将混合物用EtOAc(80mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M,1g),其为黄色固体。MS计算值734.3(MH^+);测量值734.3(MH^+)。

[0501] 中间体N

[0502] (7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮

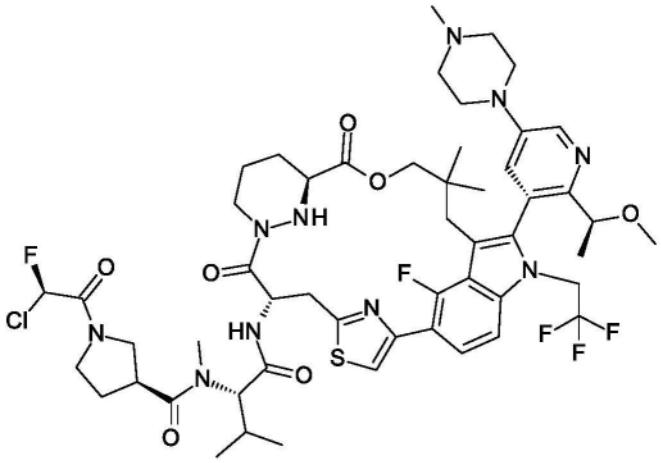
[0503] 

[0504] 类似于中间体I的制备,通过使用2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(化合物N1)代替4-[6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]吗啉(化合物I3)来制备标题化合物。

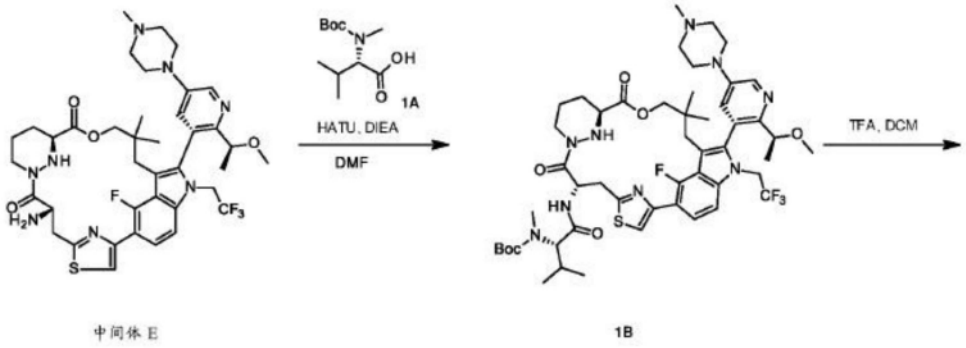
[0505] 类似于中间体A的制备,通过使用3-溴-2-[(1S)-1-甲氧基乙基]吡啶(化合物A1)代替4-[5-溴-6-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-吡啶基]哌嗪-1-甲酸苄酯(中间体A5)来制备化合物N1。

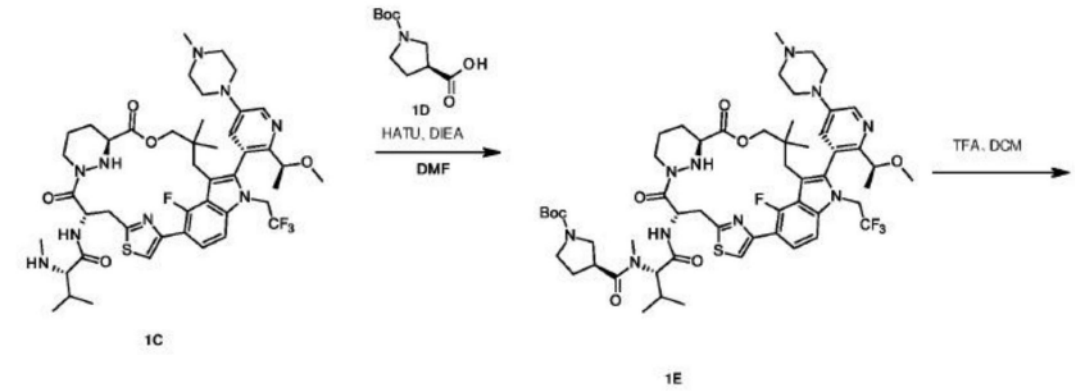
[0506] 实例1

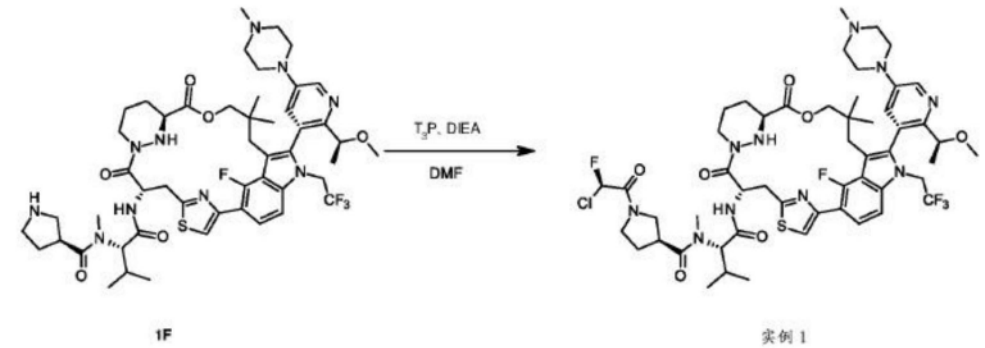
[0507] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0508] 

[0509] 根据以下方案制备化合物：



[0510] 



[0511] 步骤1:N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-

氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物1B)的制备。

[0512] 在0℃下,向(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E,150.0mg,0.19mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液添加BOC-N-ME-VAL-OH(化合物1A,75.0mg,0.32mmol)、DIEA(0.1mL,0.58mmol)和HATU(120.0mg,0.32mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液,并且将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤三次,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化。将洗脱液在真空中浓缩,以得到N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物1B,150.0mg),其为黄色固体。MS计算值1014.5(MH^+);测量值1014.5(MH^+)。

[0513] 步骤2:(2S)-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物1C)的制备。

[0514] 向N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物1B,100.0mg,0.1mmol)在DCM(1mL)中的溶液添加TFA(1.0mL),并且将混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),并且将混合物用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到(2S)-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物1C,90.0mg),其为黄色固体。MS计算值914.4(MH^+);测量值914.4(MH^+)。

[0515] 步骤3:(3S)-3-[[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-甲基-氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物1E)的制备。

[0516] 在0℃下,向(2S)-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-

氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物1C,90.0mg,0.1mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液添加(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D,31.9mg,0.15mmol)、DIEA(0.1mL,0.33mmol)、HATU(57.2mg,0.15mmol)的溶液,并且然后将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(3S)-3-[[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-甲基-氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物1E,40.0mg),其为黄色固体。MS计算值1111.5(MH^+);测量值1111.6(MH^+)。

[0517] 步骤4:(3S)-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺(化合物1F)的制备。

[0518] 向(3S)-3-[[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-甲基-氨基甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物1E,40.0mg,0.04mmol)在DCM(1mL)中的溶液添加TFA(0.3mL),并且将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到残余物。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),并且将混合物用EtOAc(15mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到(3S)-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺(化合物1F,25.0mg),其为黄色固体。MS计算值1011.4(MH^+);测量值1011.4(MH^+)。

[0519] 步骤5:(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺(实例1)的制备。

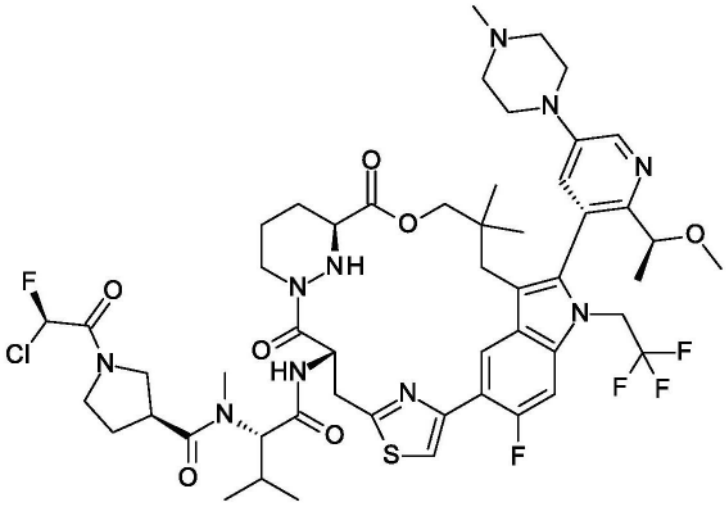
[0520] 在0℃下,向(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(23.0mg,0.2mmol)、(3S)-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲

酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺(化合物1F,25.0mg,0.02mmol)和DIEA(0.1mL,0.77mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加T_3P(130.0mg,0.2mmol),并且将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤三次,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺(实例1,9.4mg),其为白色固体。MS计算值1105.4(MH^+);测量值1105.8(MH^+).^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.52(d,J=2.8Hz,1H),7.59-7.41(m,4H),7.01-6.70(m,1H),5.97-5.85(m,1H),5.22-5.04(m,1H),4.68-4.63(m,1H),4.43-4.35(m,1H),4.11-3.91(m,3H),3.81-3.48(m,13H),3.44-3.39(m,1H),3.28-3.24(m,1H),3.23-3.11(m,6H),3.05-2.97(m,4H),2.92-2.80(m,1H),2.66-2.55(m,1H),2.39-1.97(m,4H),1.71

[0521] -1.60(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.35-1.27(m,2H),1.18(t,J=7.2Hz,3H),0.98-0.79(m,9H),0.67-0.57(m,2H)ppm。

[0522] 实例2

[0523] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0524] 

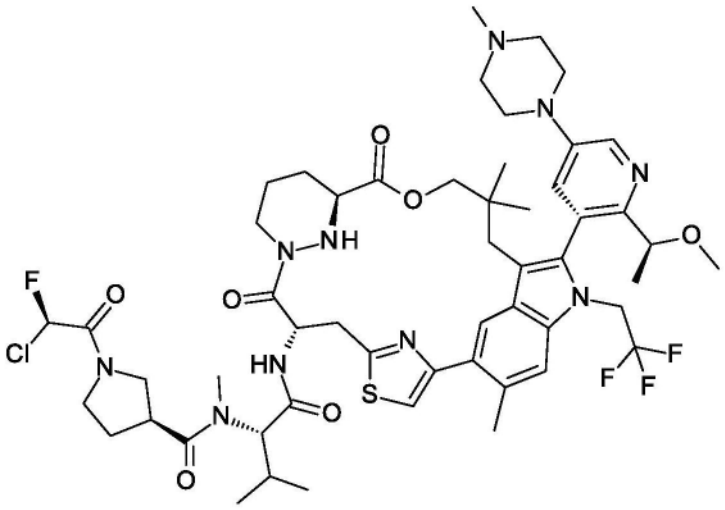
[0525] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-

1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例2(39.0mg)。MS计算值1105.4(MH^+);测量值1105.6(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.6Hz,1H),8.57-8.49(m,1H),7.79-7.66(m,1H),7.56-7.43(m,2H),6.95-6.72(m,1H),5.83-5.61(m,1H),5.30-5.10(m,1H),4.96-4.88(m,3H),4.82(dd,J=11.2,3.6Hz,1H),4.52-4.36(m,1H),4.29-4.17(m,2H),4.15-3.93(m,2H),3.90-3.67(m,6H),3.66-3.55(m,2H),3.55-3.41(m,2H),3.36(d,J=2.8Hz,3H),3.34-3.32(m,1H),3.30-3.23(m,2H),3.19-3.14(m,1H),3.14-3.09(m,3H),3.03-2.96(m,3H),2.89-2.74(m,1H),2.63-2.50(m,1H),2.45-2.21(m,3H),2.20-1.91(m,2H),1.90-1.75(m,1H),1.72-1.57(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.11-0.98(m,3H),0.98-0.94(m,3H),0.94-0.84(m,3H),0.54-0.34(m,3H)ppm。

[0526] 实例3

[0527] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0528]

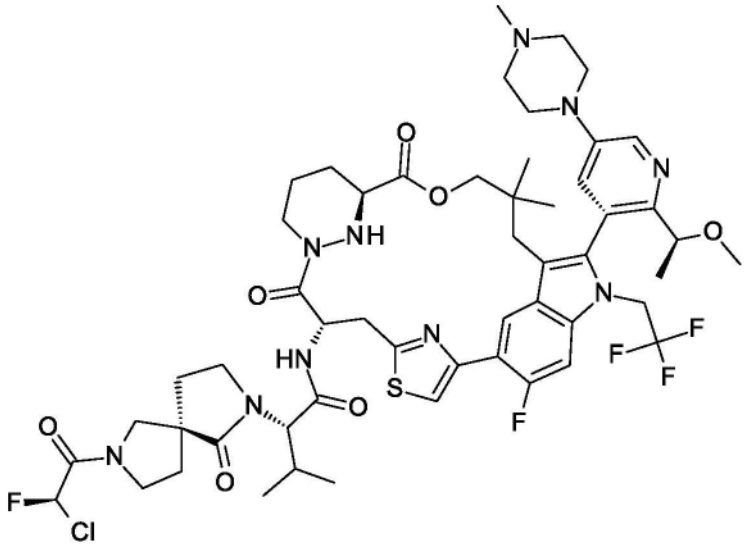


[0529] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体F)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例3(4.7mg)。MS计算值1101.5(MH^+);测量值1101.6(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.52-8.47(m,1H),8.15-7.98(m,1H),7.54-7.37(m,3H),6.95-6.70(m,1H),5.85-5.75(m,1H),5.35-5.07(m,2H),4.78-4.67(m,1H),4.50-4.38(m,1H),4.25-4.14(m,1H),4.12-3.95(m,2H),3.91-3.55(m,10H),3.50-3.07(m,5H),3.00(s,3H),2.79-2.64(m,1H),2.62-2.43(m,4H),2.40-2.12(m,4H),2.10-1.84(m,3H),1.72-1.49(m,3H),1.47-1.41(m,

3H),1.39-1.32(m,2H),1.29-1.23(m,3H),0.98-0.95(m,3H),0.95-0.91(m,3H),0.88-0.84(m,3H),0.43-0.36(m,3H)ppm。

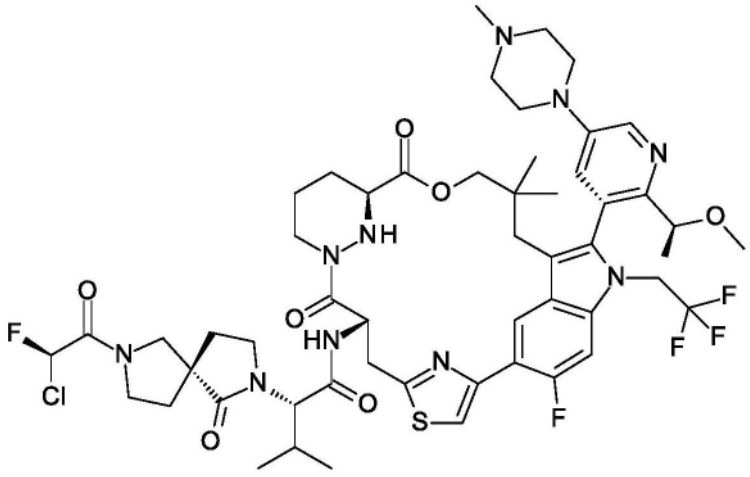
[0530] 实例4和实例5

[0531] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例4)

[0532] 

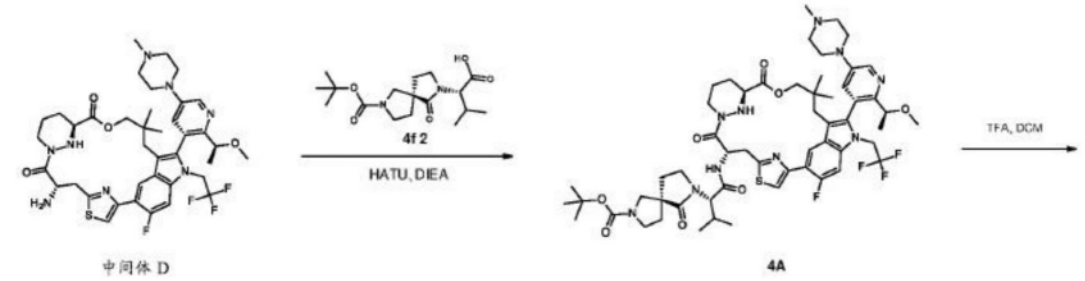
[0533] (实例4)

[0534] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例5)

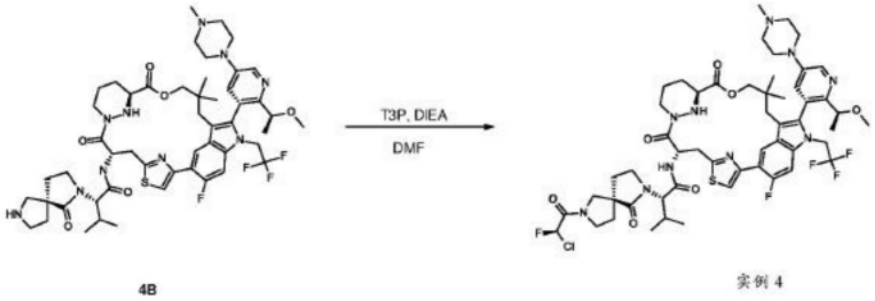
[0535] 

[0536] (实例5)

[0537] 根据以下方案制备实例4：



[0538]



[0539] 步骤1:(5S)-2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁酯(化合物4A)的制备

[0540] 向(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2,85.0mg,0.25mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加HATU(94.9mg,0.25mmol)、DIEA(0.1mL,0.37mmol)。在20℃下搅拌0.2小时后,添加(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D,100.0mg,0.12mmol)。将反应混合物在20℃下再搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物通过反相快速柱直接纯化,并且将洗脱液在真空下浓缩,以移除ACN。将水相用$NaHCO_3$中和,并且用EtOAc(10mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到(5S)-2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁酯(化合物4A,120.0mg),其为黄色固体。MS计算值1123.6(MH^+);测量值1123.6(MH^+)。

[0541] 步骤2:(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-[(5R)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]丁酰胺(化合物4B)的制备

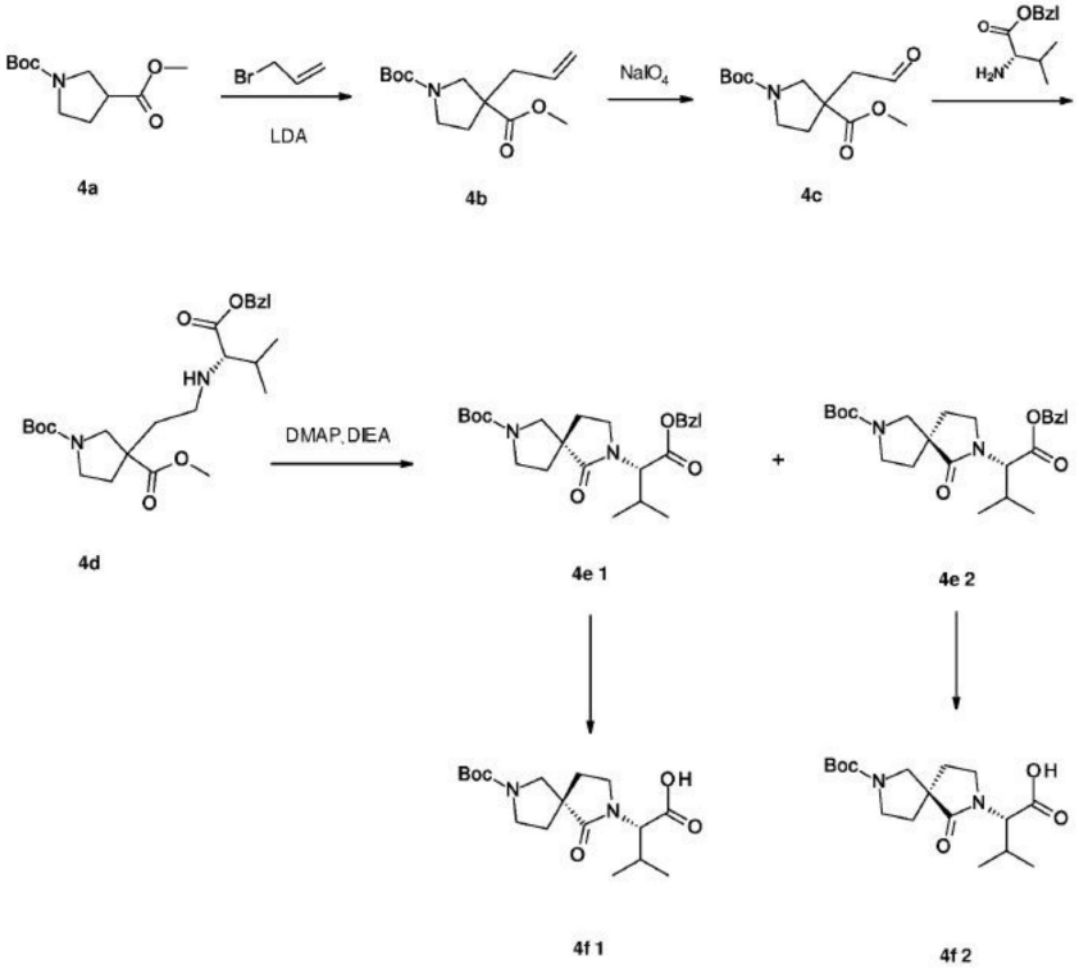
[0542] 向(5S)-2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸叔丁酯(化合物4A,120.0mg,0.11mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(1.0mL,12.98mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5h。在反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩。将残余物用EtOAc(10mL)洗涤,并且用$NaHCO_3$溶液中和。将有机相分离,并且然后将水相用EtOAc(10mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-[(5R)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]丁酰胺(化合物4B,120.0mg),其为黄色固体。MS计算值1023.5(MH^+);测量值1023.5(MH^+)。

[0543] 步骤3:(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例4)的制备

[0544] 向(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-[(5R)-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]丁酰胺(化合物4B,110.0mg,0.11mmol)、(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(55.0mg,0.49mmol)、DIEA(0.1mL,0.55mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加T_3P(275.0mg,0.43mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,向反应混合物添加H_2O(30mL),并且然后用EA(10mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例4,54.4mg),其为黄色固体。MS计算值1117.4(MH^+);测量值1117.4(MH^+)。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.82-7.69(m,1H),7.52-7.45(m,2H),6.95-6.72(m,1H),5.72-5.65(m,1H),5.21-5.14(m,1H),4.46-4.38(m,1H),4.37-4.31(m,1H),4.27-4.20(m,2H),4.16-3.97(m,2H),3.97-3.88(m,1H),3.88-3.72(m,4H),3.72-3.54(m,6H),3.53-3.44(m,3H),3.35(d,J=4.2Hz,2H),3.19-3.13(m,2H),3.00(s,3H),2.86-2.78(m,1H),2.62-2.51(m,1H),2.34-2.19(m,3H),2.18-2.07(m,3H),2.06-1.93(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.69-1.60(m,1H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.37-1.26(m,2H),1.03-0.96(m,6H),0.93-0.89(m,3H),0.46-0.40(m,3H)ppm。

[0545] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)来制备实例5。获得呈白色固体的实例5(44mg)。MS计算值1117.4(MH^+);测量值1117.4(MH^+)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.74-8.68(m,1H),8.56-8.50(m,1H),7.76-7.69(m,1H),7.62-7.56(m,1H),7.54-7.47(m,1H),6.96-6.73(m,1H),5.75-5.64(m,1H),5.20(dd,J=8.4,16.4Hz,1H),4.46-4.40(m,1H),4.35(dd,J=4.8,11.1Hz,1H),4.31-4.19(m,2H),4.18-4.02(m,2H),3.95(dd,J=4.9,10.1Hz,1H),3.85-3.72(m,4H),3.71-3.61(m,3H),3.56-3.42(m,4H),3.38(s,4H),3.27(dd,J=5.1,10.0Hz,2H),3.21-3.14(m,1H),3.21-3.12(m,1H),3.01(s,3H),2.90-2.79(m,1H),2.60(d,J=14.5Hz,1H),2.33-2.20(m,3H),2.17-2.05(m,3H),2.02-1.92(m,1H),1.90-1.78(m,1H),1.76-1.60(m,1H),1.48(d,J=6.1Hz,3H),1.37-1.30(m,1H),1.06-0.99(m,6H),0.95-0.87(m,3H),0.47(s,3H)ppm。

[0546] 根据以下方案制备化合物4f 1和4f 2:

[0547] 

[0548] 步骤1:1-(叔丁基)3-甲基3-烯丙基吡咯烷-1,3-二甲酸(化合物4b)的制备。

[0549] 在-70℃下在氮气气氛下,向1-(叔丁基)3-甲基吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4a,5.0g,21.8mmol)在THF(60mL)中的溶液逐滴添加LDA(12mL,24mmol)。搅拌0.5h后,缓慢添加丙烯基溴(2.9g,23.99mmol)。在反应完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl溶液(100mL)中并且用EtOAc(70mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并

且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱纯化,以得到1-(叔丁基)3-甲基3-烯丙基吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4b,2.91g),其为无色油状物。

[0550] 步骤2:1-(叔丁基)3-甲基3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸(化合物4c)的制备

[0551] 在0℃下,向1-(叔丁基)3-甲基3-烯丙基吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4b,2.1g,7.8mmol)在1,4-二噁烷(60mL)和水(6mL)中的混合物一次性添加2,6-二甲基吡啶(1.8mL,15.6mmol)和K_2OsO_4(0.1g,0.39mmol)。在0℃下搅拌15min后,在0℃下分批添加偏高碘酸钠(6.6g,31.19mmol)。将所得混合物温热至20℃并且再搅拌6小时。在反应完成后,将其用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到1-(叔丁基)3-甲基3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4c,2.1g),其为黄色油状物,其直接用于下一步骤中。

[0552] 步骤3:1-(叔丁基)3-甲基3-(2-(((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸(化合物4d)的制备。

[0553] 在0℃下,向1-(叔丁基)3-甲基3-(2-氧代乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4c,2.1g,7.74mmol)和(2S)-2-氨基-3-甲基-丁酸苄酯(1.6g,7.74mmol)在甲醇(20mL)中的混合物一次性添加氯化锌(1.05g,7.74mmol)。在0℃下搅拌1h后,在0℃下向混合物添加氰基硼氢化钠(0.97g,15.48mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌2小时。在反应完成后,在0℃下将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(40mL)中,并且用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤四次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱纯化,以得到1-(叔丁基)3-甲基3-(2-(((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4d,2.2g),其为黄色油状物。MS计算值463.3(MH^+);测量值463.2(MH^+)。

[0554] 步骤4:7-((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物4e 1和4e 2)的制备。

[0555] 向1-(叔丁基)3-甲基3-(2-(((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)乙基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物4d,2.1g,4.54mmol)在甲苯(20mL)中的混合物中一次性添加DIEA(7.9mL,45.4mmol)和DMAP(0.6g,4.54mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌16小时。在反应完成后,将混合物倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过反相快速柱纯化,并且将洗脱液在真空下浓缩。将残余物通过制备型SFC进一步分离,以得到7-((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物4e 1,较快洗脱,521mg,化合物4e 2,较慢洗脱,525mg)。MS计算值453.3(MNa^+);测量值453.2(MNa^+)。

[0556] 步骤5:(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)的制备。

[0557] 向(R)-7-((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物4e 1,120mg,0.28mmol)在甲苯(2mL)中的溶液添加湿钯(12mg,10%wt,活性炭载)。将混合物脱气,并用氢气吹扫3次。将反应混合物加热至35℃,并且在氢气气氛下搅拌3小时。在反应完成后,将溶液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到

(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1,94mg),其为白色固体。MS计算值363.2(MNa^+);测量值363.1(MNa^+)。

[0558] 化合物4f 1的X射线晶体学分析

[0559] 化合物4f 1的绝对构型结构通过其单晶的X射线晶体学分析得到证实。(图1)

[0560] 步骤6:(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)的制备。

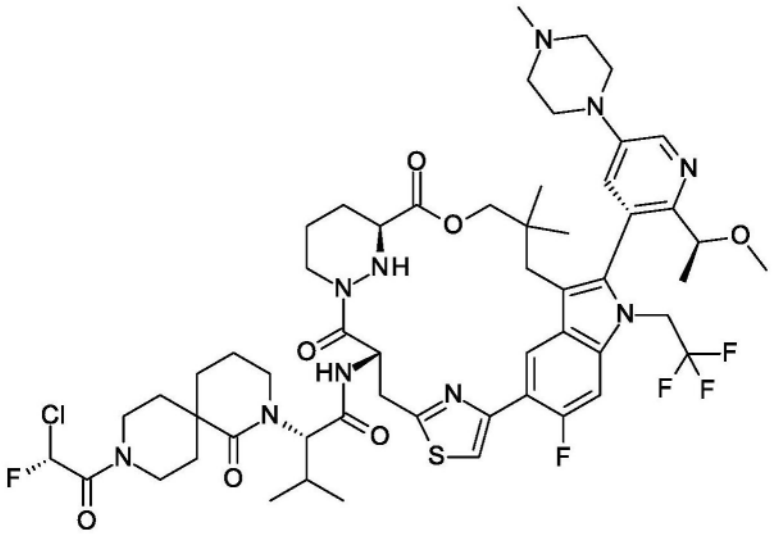
[0561] 向(S)-7-((S)-1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物4e 2,120mg,0.28mmol)在甲苯(2mL)中的溶液添加湿钯(12mg,10%wt,活性炭载)。将混合物脱气,并用氢气吹扫3次。将混合物加热至35℃,并在氢气下搅拌3h。在反应完成后,将溶液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2,79mg),其为白色固体。MS计算值363.2(MNa^+);测量值363.1(MNa^+)。

[0562] 化合物4f 2的X射线晶体学分析

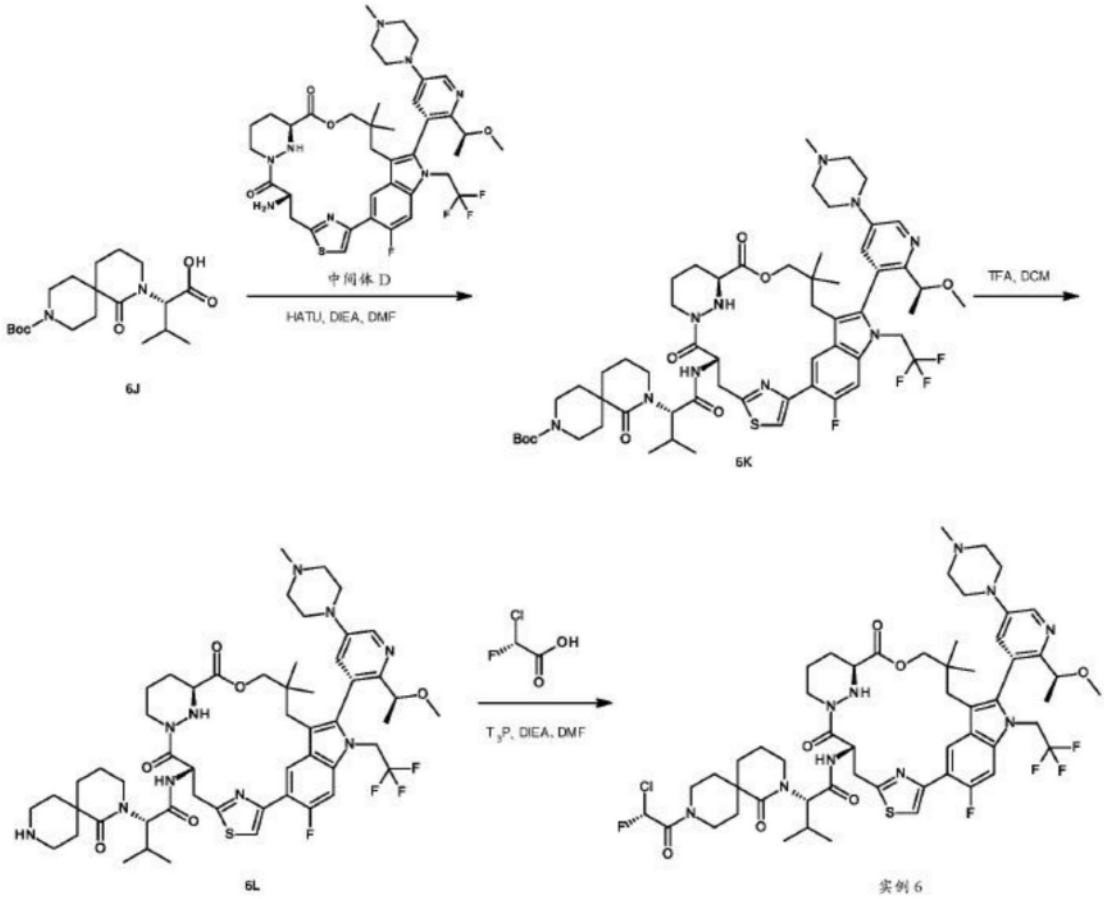
[0563] 化合物4f 2的绝对构型结构通过其单晶的X射线晶体学分析得到证实。(图2)

[0564] 实例6

[0565] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0566] 

[0567] 根据以下方案制备实例6:

[0568] 

[0569] 步骤1:2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6K)的制备

[0570] 向(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J,138.0mg,0.37mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加DIEA(0.2mL,0.94mmol)、HATU(106.8mg,0.28mmol)。在20℃下搅拌10min后,向反应混合物添加(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D,150.0mg,0.19mmol)在DMF(2mL)中的溶液,并且将反应混合物在20℃下搅拌50min。在反应完成后,将反应混合物添加至水(20mL)中并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过反相快速柱纯化,以得到2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6K,125.0mg),其为黄色固体。MS计算值1151.6(MH^+);测量值1151.8(MH^+)。

[0571] 步骤2:(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酰胺(化合物6L)的制备

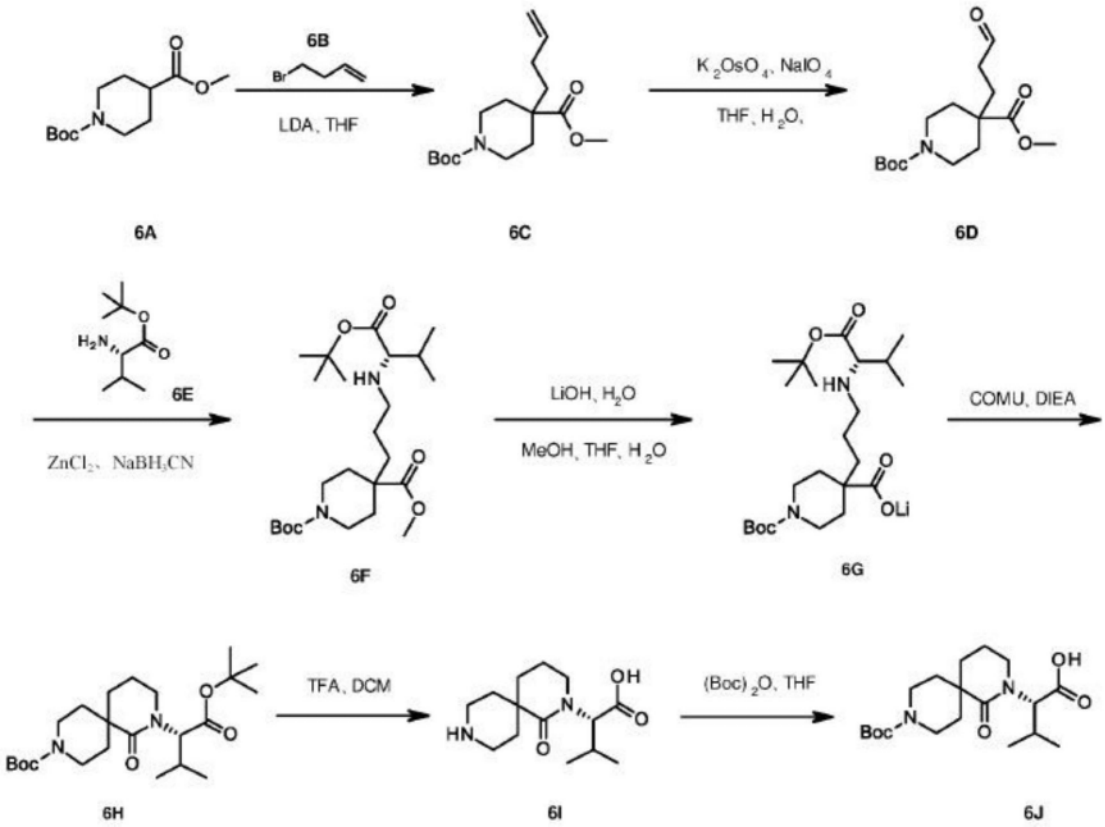
[0572] 向2-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6K,125.0mg,0.11mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加TFA(0.6mL,7.73mmol)。将溶液在20℃下搅拌0.5h。在反应完成后,将反应混合物添加至饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中,并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酰胺(化合物6L,110.0mg),其为黄色固体。MS计算值1051.5(MH^+);测量值1051.7(MH^+)。

[0573] 步骤3:(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例6)的制备

[0574] 在0℃下,向(2S)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酰胺(化合物6L,110.0mg,0.1mmol)、(R)-2-氯-2-氟乙酸(58.8mg,0.52mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加DIEA(0.1mL,0.52mmol)和T_3P(99.9mg,0.16mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(40mL)中并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例6,17.7mg),其为白色固体。MS计算值1145.5(MH^+);测量值1145.3(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69(d,J=6.4Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.74-7.70(m,1H),7.53-7.45(m,2H),7.09-6.91(m,1H),5.70-5.63(m,1H),5.22-5.13(m,1H),4.97-4.89(m,3H),4.83-4.77(m,1H),4.44-4.36(m,1H),

4.27-4.20(m,2H),4.17-3.89(m,4H),3.80-3.69(m,3H),3.65-3.59(m,1H),3.52-3.41(m,4H),3.36(s,5H),3.24-3.11(m,3H),2.99(s,3H),2.87-2.78(m,1H),2.61-2.54(m,1H),2.31-2.08(m,4H),1.97-1.80(m,6H),1.69-1.59(m,3H),1.45(d,J＝6.0Hz,3H),1.02-0.94(m,6H),0.87(d,J＝6.4Hz,3H),0.44(s,3H)ppm。

[0575] 根据以下方案制备化合物6J:

[0576] 

[0577] 步骤1:0_1-叔丁基0_4-甲基4-丁-3-烯基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6C)的制备

[0578] 在-70℃下在氮气气氛下,向0_1-叔丁基0_4-甲基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6A,5.0g,20.55mmol)在THF(80mL)中的溶液添加LDA(11.3mL,22.61mmol)。在搅拌0.5h后,向反应混合物添加4-溴丁-1-烯(化合物6B,3.0g,22.61mmol),并且将所得混合物升温至20℃并且再搅拌2.5小时。在反应完成后,将其通过在0℃下添加饱和NH_4Cl溶液淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将其通过柱色谱法(在PE中的EtOAc＝5%至30%)纯化,以得到0_1-叔丁基0_4-甲基4-丁-3-烯基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6C,4.13g),其为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.69-5.81(m,1H),4.91-5.06(m,2H),3.87(d,J＝14.0Hz,2H),3.71(s,3H),2.92-2.82(m,2H),2.11(d,J＝13.6Hz,2H),2.00-1.92(m,2H),1.63-1.58(m,2H),1.45(s,9H),1.40-1.32(m,2H)ppm。

[0579] 步骤2:0_1-叔丁基0_4-甲基4-(3-氧代丙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6D)的制备

[0580] 在0℃下,向0_1-叔丁基0_4-甲基4-丁-3-烯基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6C,1.9g,6.49mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和水(4mL)中的混合物添加2,6-二甲基吡啶(1.5mL,12.98mmol)和锇酸钾(VI)二水合物(119.5mg,0.32mmol)。在0℃下搅拌15min后,在0℃下向反应混合物添加偏高碘酸钠(5.6g,25.96mmol),并且将所得混合物温热至20℃并且搅拌3

小时。在反应完成后,将反应混合物用EtOAc(20mL)萃取三次,并且用饱和Na_2SO_3水溶液(20mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到O_1-叔丁基O_4-甲基4-(3-氧代丙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6D,2.0g),其为黄色油状物。MS计算值200.2(M-Boc+H^+),测量值200.1(M-Boc+H^+)。

[0581] 步骤3:O_1-叔丁基O_4-甲基4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6F)的制备

[0582] 在0℃下,向O_1-叔丁基O_4-甲基4-(3-氧代丙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6D,1.0g,3.34mmol)和Boc-N-Me-Val-OH(770.5mg,3.67mmol)在甲醇(20mL)中的混合物添加氯化锌(500.7mg,3.67mmol)。在0℃下搅拌0.5h后,在0℃下向反应混合物添加氰基硼氢化钠(272.8mg,4.34mmol),并且将所得混合物温热至20℃并且再搅拌1h。在反应完成后,将其用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%至30%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_4-甲基4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6F,1.1g),其为黄色油状物。MS计算值457.3(MH^+);测量值457.2(MH^+)。

[0583] 步骤4:锂;1-叔丁氧基羰基-4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-4-甲酸酯(化合物6G)的制备

[0584] 向O_1-叔丁基O_4-甲基4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物6F,400.0mg,0.88mmol)在甲醇(6mL)、THF(0.6mL)和水(0.6mL)中的混合物添加氢氧化锂一水合物(367.6mg,8.76mmol)。将所得混合物加热至60℃并且搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物冷却至20℃并且在真空下浓缩,以得到锂;1-叔丁氧基羰基-4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-4-甲酸酯(化合物6G,392.0mg),其为白色固体。MS计算值443.3(M-Li+H^+);测量值443.2(M-Li+H^+)。

[0585] 步骤5:2-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6H)的制备

[0586] 在0℃下,向锂;1-叔丁氧基羰基-4-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]哌啶-4-甲酸酯(392.0mg,0.87mmol)在DMF(8mL)中的混合物添加DIEA(0.5mL,2.62mmol)和COMU(673.7mg,1.57mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(80mL)中并且用EtOAc(20mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤三次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=5%至25%)纯化,以得到2-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6H,200.0mg),其为黄色油状物。MS计算值425.3(MH^+);测量值425.3(MH^+)。

[0587] 步骤6:(2S)-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酸(化合物6I)的制备

[0588] 向2-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(化合物6H,200.0mg,0.47mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.0mL,12.98mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到(2S)-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酸(化合物6I,180.0mg,

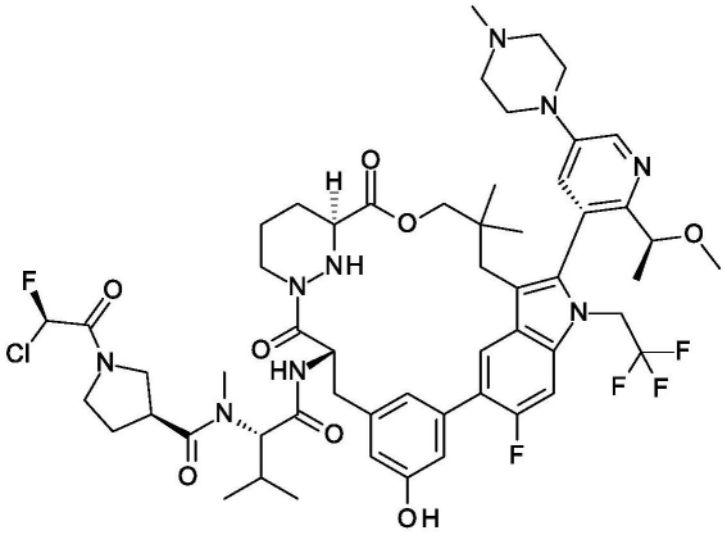
TFA盐),其为无色油状物。MS计算值269.2(MH^+);测量值269.2(MH^+)。

[0589] 步骤7:(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)的制备

[0590] 向(2S)-3-甲基-2-(1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丁酸(化合物6I,180.0mg,0.47mmol,TFA盐)在THF(3mL)和水(3mL)中的溶液添加碳酸钠(99.8mg,0.94mmol)和二碳酸二叔丁酯(123.3mg,0.56mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过反相快速柱纯化,以得到(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J,400.0mg),其为灰白色固体。MS计算值367.2(MH^-);测量值367.2(MH^-)。

[0591] 实例8

[0592] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

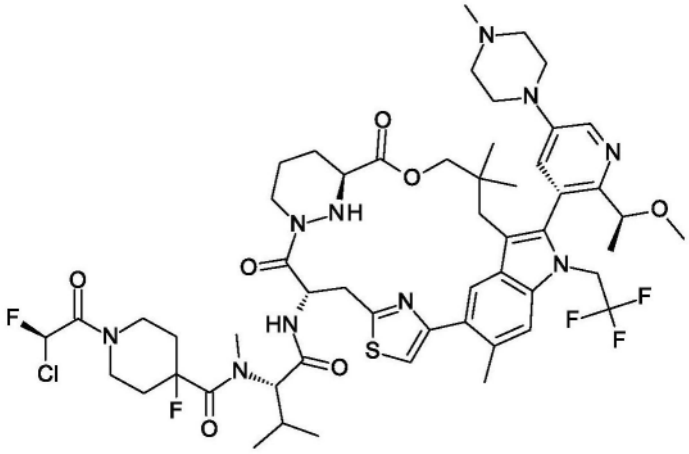
[0593] 

[0594] 类似于实例1的制备,通过使用(8S,14S)-8-氨基-25-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.$1^{2,6}$.$1^{10,14}$.$0^{23,27}$]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮(中间体G)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例8(21.6mg)。MS计算值1114.5(MH^+);测量值1114.8(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.43(d,J=2.4Hz,1H),7.62(dd,J=10.8,7.2Hz,1H),7.55-7.53(m,2H),7.29(s,1H),7.26-7.20(m,1H),6.96-6.90(m,1H),6.65-6.55(m,1H),5.65-5.49(m,1H),4.97-4.68(m,2H),4.67-4.62(m,1H),4.46-4.38(m,1H),4.20-4.12(m,1H),4.00-3.87(m,1H),3.82-3.61(m,6H),3.59-3.43(m,5H),3.38-3.32(m,2H),3.25-3.11(m,1H),3.04(s,2H),2.99-

2.96(m,1H),2.93(s,4H),2.90-2.65(m,3H),2.63-2.47(m,2H),2.39-2.11(m,3H),2.10-1.95(m,2H),1.89-1.79(m,1H),1.58-1.27(m,6H),1.03-0.92(m,6H),0.91-0.84(m,1H),0.83-0.75(m,3H),0.47-0.32(m,3H)ppm。

[0595] 实例9

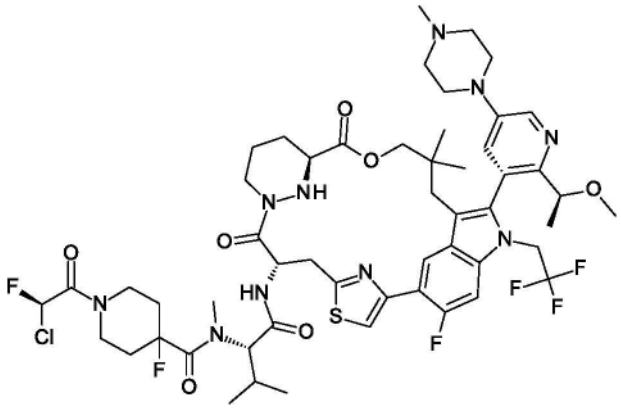
[0596] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

[0597] 

[0598] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17,24-三甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体F)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例9(2.7mg)。MS计算值1133.5(MH^+);测量值1133.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.49-8.36(m,1H),8.03(d,J=13.6Hz,1H),7.58-7.39(m,3H),7.12-6.94(m,1H),5.90-5.77(m,1H),5.26-5.11(m,1H),4.73-4.61(m,1H),4.52-4.31(m,2H),4.21(m,1H),4.14-3.84(m,4H),3.75-3.49(m,3H),3.26-3.07(m,10H),3.00(s,4H),2.52(m,6H),2.15(m,8H),1.97-1.82(m,1H),1.71-1.50(m,2H),1.45(m,3H),1.36-1.24(m,3H),1.02-0.87(m,9H),0.39(s,3H)ppm。

[0599] 实例10

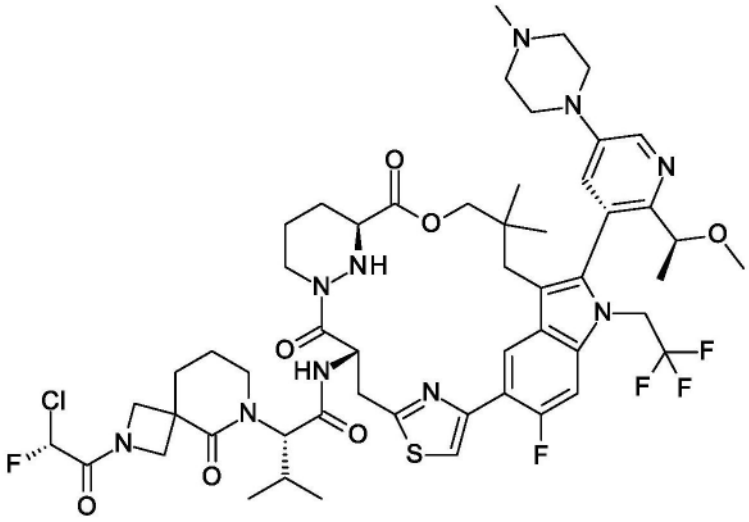
[0600] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

[0601] 

[0602] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例10(17.5mg),其为黄色固体。MS计算值1137.5(MH^+);测量值1137.5(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.74-8.68(m,1H),8.54-8.51(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.57-7.47(m,2H),7.15-6.97(m,1H),5.75-5.64(m,1H),5.26-5.12(m,1H),4.83-4.73(m,1H),4.51-4.32(m,2H),4.29-4.21(m,2H),4.20-3.89(m,3H),3.88-3.62(m,5H),3.60-3.43(m,4H),3.40-3.36(m,4H),3.26-3.22(m,4H),3.04-3.00(m,4H),2.89-2.81(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.39-2.15(m,6H),1.98-1.95(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.73-1.59(m,1H),1.50-1.43(m,4H),1.38-1.28(m,1H),1.04-0.97(m,6H),0.95-0.88(m,3H),0.51-0.41(m,3H)ppm。

[0603] 实例11

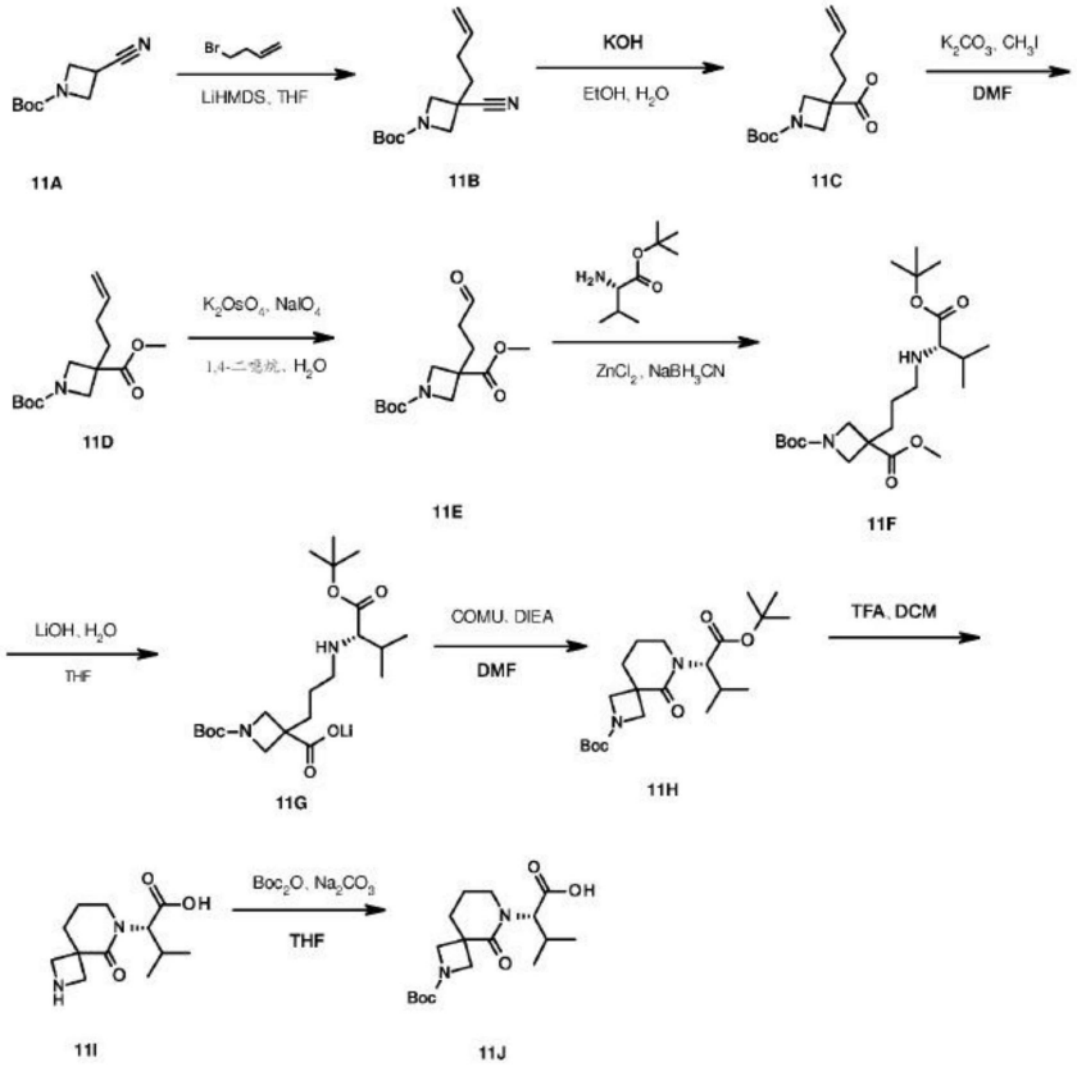
[0604] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0605] 

[0606] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物11J)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例11(6.6mg)。MS计算值1117.4(MH^+);测量值1117.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.3Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.72(dd,J=2.4,15.6Hz,1H),7.50-7.45(m,2H),6.79-6.60(m,1H),5.72-5.64(m,1H),5.21-5.10(m,3H),4.44(br s,2H),4.21(br d,J=5.6Hz,3H),4.05-3.86(m,3H),3.79(br d,J=11.2Hz,1H),3.74-3.61(m,4H),3.57-3.40(m,8H),3.35(br s,2H),3.15(br d,J=14.8Hz,3H),3.00(s,3H),2.83(br t,J=11.6Hz,1H),2.62-2.50(m,1H),2.20(br s,3H),1.99-1.94(m,1H),1.83(br s,3H),1.64(br dd,J=4.0,12.0Hz,1H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.00(br dd,J=2.8,6.4Hz,3H),0.97(s,3H),0.89(br d,J=6.4Hz,3H),0.44(s,3H)ppm。

[0607] 根据以下方案制备化合物11J:

[0608]



[0609] 步骤1:3-丁-3-烯基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物11B)的制备

[0610] 在氮气气氛下,向冷却至-70℃的3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物11A,5.0g,27.44mmol)在THF(50mL)中的溶液逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(30.1mL,30.18mmol)。在搅拌0.5h后,在-70℃下向反应混合物中缓慢添加4-溴-1-丁烯(4.4g,32.93mmol)。将混合物升温至20℃并且搅拌3小时。在反应完成后,将其用饱和NH_4Cl溶液(200mL)淬灭并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=5%至30%)纯化,以得到3-丁-3-烯基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物11B,5.4g),其为黄色油状物。MS计算值237.2(MH^+);测量值181.6($M-C_4H_8+H^+$)。

[0611] 步骤2:3-丁-3-烯基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物11C)的制备

[0612] 向3-丁-3-烯基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物11B,5.4g,22.85mmol)在乙醇(60mL)和水(60mL)中的混合物一次性添加氢氧化钾(5.1g,91.41mmol)。将混合物在80℃下加热16小时。在反应完成后,将反应混合物的pH用1N HCl水溶液调节至pH=3,并且将其用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到3-丁-3-烯基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物11C,6.31g),其为黄色油状物。MS计算值256.2(MH^+);测量值200.3($M-C_4H_8+H$

$^{+}$)。

[0613] 步骤3:O_1-叔丁基O_3-甲基3-丁-3-烯基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11D)的制备

[0614] 向3-丁-3-烯基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物11C,6.3g,24.72mmol)在DMF(60mL)中的混合物一次性添加碳酸钾(10.2g,74.15mmol)和碘甲烷(7.0g,49.43mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物倒入水(150mL)中,并且用EtOAc(70mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(70mL)洗涤三次,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=5%至30%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-丁-3-烯基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11D,3.76g),其为黄色油状物。MS计算值270.2(MH^+);测量值214.3($M-C_4H_8+H^+$)。

[0615] 步骤4:O_1-叔丁基O_3-甲基3-(3-氧代丙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11E)的制备

[0616] 在0℃下,向O_1-叔丁基O_3-甲基3-丁-3-烯基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11D,3.7g,13.96mmol)在1,4-二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物一次性添加2,6-二甲基吡啶(3.2mL,27.92mmol)和锇酸钾(VI)二水合物(0.3g,0.7mmol)。在0℃下搅拌15分钟后,向反应混合物添加偏高碘酸钠(11.9g,55.84mmol),并且将所得混合物温热至20℃并且再搅拌3小时。在反应完成后,将反应通过添加饱和Na_2SO_3水溶液(200mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-(3-氧代丙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11E,3.8g),其为黄色油状物。MS计算值272.2(MH^+);测量值216.3($M-C_4H_8+H^+$)。

[0617] 步骤5:O_1-叔丁基O_3-甲基3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11F)的制备

[0618] 在0℃下,向L-缬氨酸叔丁酯氯化氢(1.8g,10.5mmol)和O_1-叔丁基O_3-甲基3-(3-氧代丙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11E,1.9g,7.0mmol)在甲醇(20mL)中的混合物一次性添加氯化锌(1.4g,10.5mmol)。在20℃下搅拌0.5h后,在0℃下向反应混合物添加氰基硼氢化钠(0.9g,14.01mmol),并且将所得混合物在20℃下再搅拌1h。在反应完成后,将其通过添加饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%至30%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11F,1.2g),其为黄色油状物。MS计算值429.3(MH^+);测量值429.4(MH^+)。

[0619] 步骤6:锂;1-叔丁氧基羰基-3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯(化合物11G)的制备

[0620] 向O_1-叔丁基O_3-甲基3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物11F,1.2g,2.8mmol)在甲醇(30mL)、水(3mL)和THF(3mL)中的混合物添加氢氧化锂一水合物(1.2g,28.0mmol)。然后将混合物加热至60℃并且搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到锂;1-叔丁氧基羰基-3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯(化合物11G,2.3g),其为黄色固体。MS计算值421.8(MH^+);测量值415.2($M-Li+H^+$)。

[0621] 步骤7:6-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物11H)的制备

[0622] 在0℃下,向锂;1-叔丁氧基羰基-3-[3-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]丙基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯(化合物11G,2.0g,2.41mmol)在DMF(30mL)中的溶液一次性添加DIEA(2.1mL,12.06mmol)和COMU(2.0g,4.82mmol)。然后将反应混合物升温至20℃并且搅拌1h。在反应完成后,将混合物倒入水(100mL)中,并且用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤三次,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=20%至30%)纯化,以得到6-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物11H,512.0mg),其为黄色固体。MS计算值397.3(MH^+);测量值419.4(MNa^+)。

[0623] 步骤8:(2S)-3-甲基-2-(5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)丁酸(化合物11I)的制备

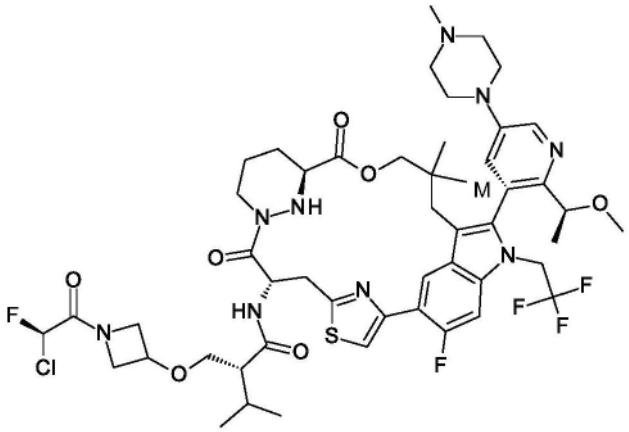
[0624] 向6-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(化合物11H,512.0mg,1.29mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(3.0mL,38.94mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到(2S)-3-甲基-2-(5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)丁酸(化合物11I,301.0mg),其为呈TFA盐的黄色油状物。MS计算值241.2(MH^+);测量值241.5(MH^+)。

[0625] 步骤9:(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物11J)的制备

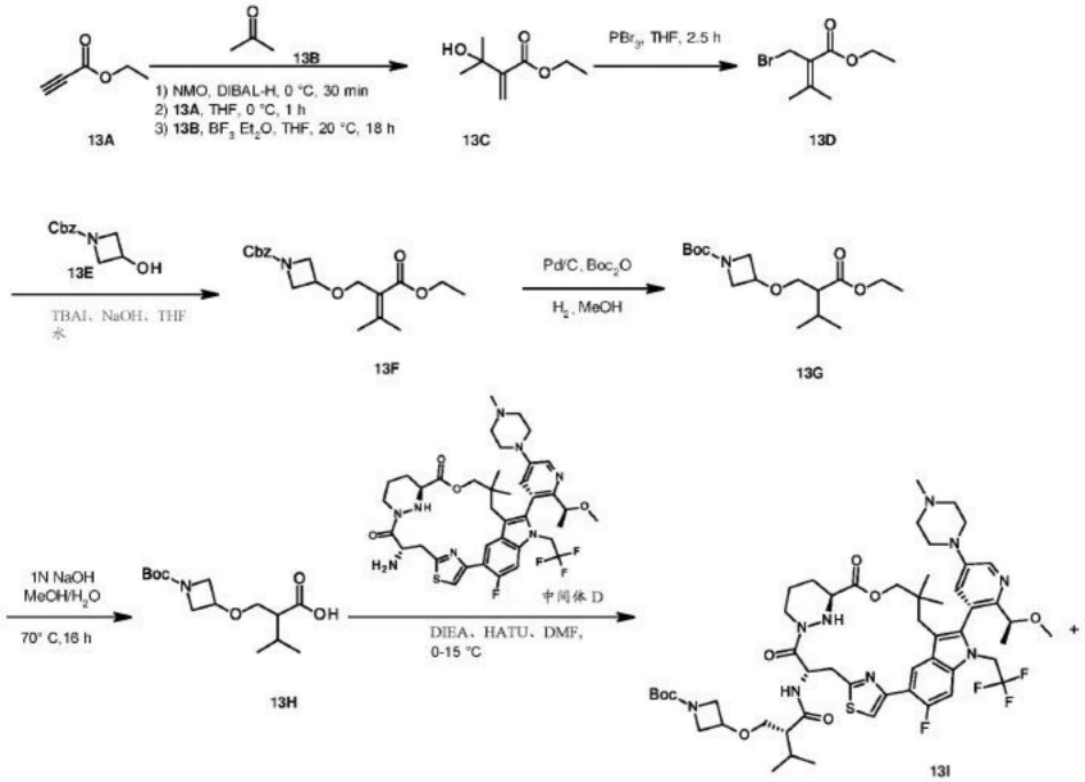
[0626] 向(2S)-3-甲基-2-(5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)丁酸(化合物11I,301.0mg,1.25mmol)在THF(12mL)中的混合物一次性添加二碳酸二叔丁酯(326.9mg,1.5mmol)和碳酸钠(661.6mg,6.24mmol),将混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物11J,303.0mg),其为无色胶状物。MS计算值341.2(MH^+);测量值363.2(MNa^+)。

[0627] 实例13

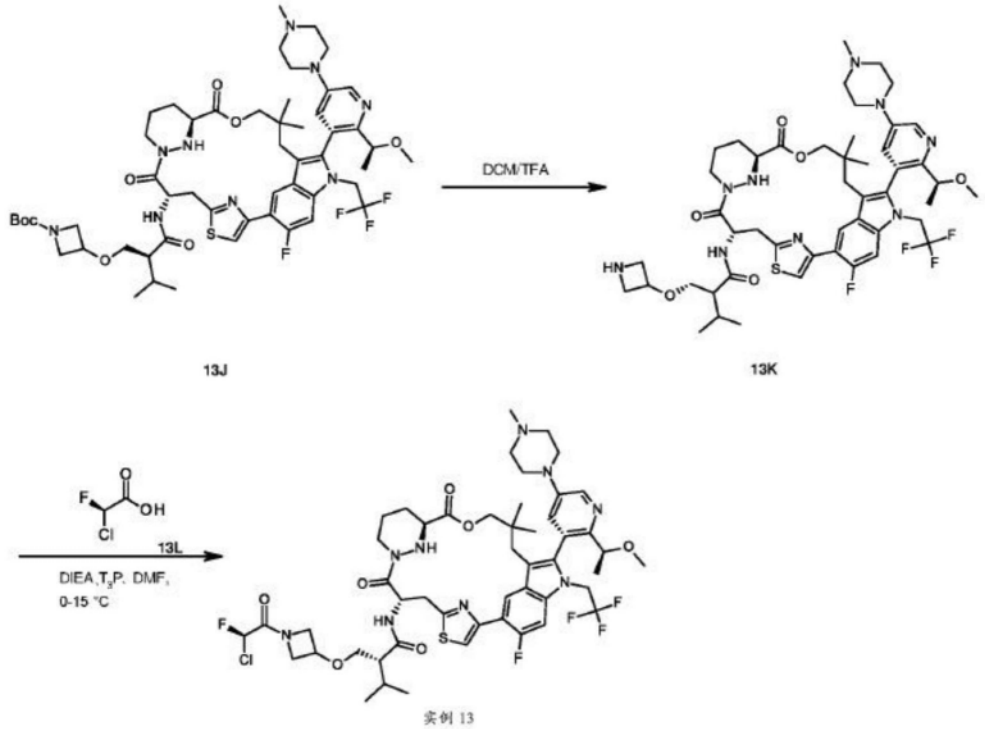
[0628] (2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0629] 

[0630] 根据以下方案制备化合物：



[0631]



[0632] 步骤1:3-羟基-3-甲基-2-亚甲基-丁酸乙酯(化合物13C)的制备

[0633] 在0℃下,将DIBAL-H(152.9mL,152.91mmol)逐滴添加至NMO(23.8g,203.87mmol)在THF(500mL)中的溶液。在0℃下搅拌30min后,在0℃下向反应混合物逐滴添加丙-2-炔酸乙酯(化合物13A,10g,101.94mmol)。在0℃下再搅拌1h后,向反应混合物添加丙酮(化合物13B,5.9g,101.94mmol)和三氟化硼乙醚(12.9mL,101.94mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌18小时。将反应通过添加EA(100mL)进行后处理。将有机层用HCl(1N,37.5mL)、饱和

$NaHCO_3$(10mL)和水(10mL)洗涤,并且然后经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法(PE:EA=10:1)纯化,以得到3-羟基-3-甲基-2-亚甲基-丁酸乙酯(化合物13C,4.8g),其为无色油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.14(s,1H),5.83-5.70(m,1H),4.23(q,J=7.3Hz,2H),3.93(br s,1H),1.49-1.37(m,6H),1.31(t,J=7.1Hz,3H)ppm。

[0634] 步骤2:2-(溴甲基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯(化合物13D)的制备

[0635] 在0℃下,向3-羟基-3-甲基-2-亚甲基-丁酸乙酯(化合物13C,4.8g,30.34mmol)在THF(100mL)中的溶液逐滴添加三溴化磷(4.9g,18.21mmol)的溶液。在15℃下搅拌2.5小时后,在0℃下将反应混合物倒入冰水中,并且将水层用EA(10mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且浓缩,以得到粗产物,将该粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=20/1~10/1)纯化,以得到2-(溴甲基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯(化合物13D,5.3g),其为无色油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.30(s,2H),4.24(d,J=7.2Hz,2H),2.15(s,3H),1.97(s,3H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

[0636] 步骤3:3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁-2-烯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(化合物13F)的制备

[0637] 在0℃下,向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(化合物13E,625.0mg,3.02mmol)、四丁基碘化铵(116.0mg,0.31mmol)和氢氧化钠(267.8mg,6.7mmol)在水(2mL)和THF(4mL)中的混合物添加2-(溴甲基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯(化合物13D,1.0g,4.52mmol)。在10℃下搅拌16小时后,将反应混合物用水(5mL)稀释并且将所得混合物用EA(10mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=20/1~10/1)纯化,以得到3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁-2-烯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(化合物13F,590.0mg),其为无色油状物。MS计算值348.1(MH^+);测量值348.1(MH^+)。

[0638] 步骤4:3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13G)的制备

[0639] 在15℃下在N_2下,向3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁-2-烯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(化合物13F,950.0mg,2.73mmol)在甲醇(25mL)中的溶液添加Pd/C(240.0mg,0.26mmol)。在H_2气氛下,将反应用H_2吹扫并且在50℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且将滤饼用甲醇(30mL)洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,并且将所得残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10/1~5/1)纯化,以得到3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13G,700.0mg),其为无色油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.25-4.11(m,3H),4.08-3.99(m,2H),3.80(dd,J=4.3,9.4Hz,2H),3.61-3.46(m,2H),2.45(ddd,J=4.9,7.3,9.5Hz,1H),1.97-1.86(m,1H),1.43(s,9H),1.31-1.24(m,3H),0.99-0.90(m,6H)ppm。

[0640] 步骤5:2-[(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基甲基]-3-甲基-丁酸(化合物13H)的制备

[0641] 向3-(2-乙氧基羰基-3-甲基-丁氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13G,350.0mg,1.11mmol)在甲醇(6mL)中的混合物添加NaOH水溶液(1N,6.0mL,6.0mmol)。在50℃下搅拌16小时后,将反应混合物在真空下浓缩。将所得残余物用水(10mL)稀释,并且将反应混合物的pH通过1N HCl水溶液调节为pH=5,然后将反应混合物用EA(30mL)萃取两次。将合

并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗品通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5/1~3/1)纯化,以得到2-[(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基甲基]-3-甲基-丁酸(化合物13H,200.0mg),其为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.22(tt,J=4.3,6.4Hz,1H),4.10-4.03(m,2H),3.83(dd,J=4.3,9.7Hz,2H),3.63-3.48(m,2H),2.50(ddd,J=4.8,7.1,9.2Hz,1H),1.99(qd,J=6.8,13.7Hz,1H),1.44(s,9H),0.99(dd,J=2.9,6.8Hz,6H)ppm。

[0642] 步骤6:3-[(2R)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13I)和3-[(2S)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13J)的制备

[0643] 在0℃下,向(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D,225.0mg,0.28mmol)和2-[(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基甲基]-3-甲基-丁酸(化合物13H,104.9mg,0.37mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液添加DIEA(0.2mL,0.84mmol)和HATU(213.6mg,0.56mmol)。在20℃下搅拌1h后,将反应混合物用水(3mL)稀释,用EtOAc(8mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到3-[(2R)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13I,较快洗脱,45.0mg),其为淡黄色固体;以及3-[(2S)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13J,较慢洗脱,100.0mg),其为淡黄色固体。MS计算值1070.6(MH^+);测量值1070.6(MH^+)。

[0644] 步骤7:(2R)-2-(氮杂环丁烷-3-基氧基甲基)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(化合物13K)的制备

[0645] 在0℃下,向3-[(2R)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-

15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13I,45.0mg,0.04mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液添加TFA(0.2mL),然后将混合物在15℃下搅拌0.5h。将反应混合物在真空下浓缩,以得到(2R)-2-(氮杂环丁烷-3-基氧基甲基)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;2,2,2-三氟乙酸(化合物13K,40.0mg),其为黄色油状物。MS计算值970.4(MH$^+$);测量值970.4(MH$^+$)。

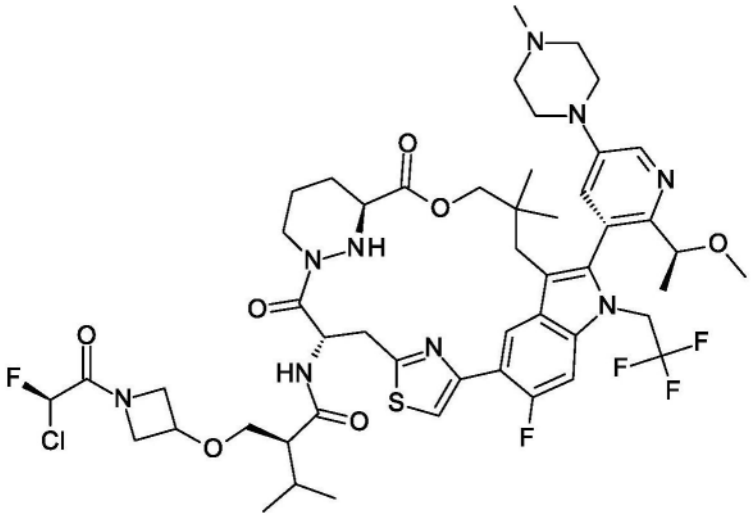
[0646] 步骤8:(2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例13)的制备

[0647] 在0℃下,向(2R)-2-(氮杂环丁烷-3-基氧基甲基)-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺;2,2,2-三氟乙酸(化合物13K,40.0mg,0.04mmol)在DMF(0.2mL)中的溶液添加DIEA(0.1mL,0.74mmol)、T_3P(469.6mg,0.74mmol)和(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(化合物13L,83.0mg,0.74mmol)。在20℃下搅拌1h后,将反应混合物在真空下浓缩并且将所得残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例13,22.6mg),其为白色固体。MS计算值1064.5(MH$^+$);测量值1064.5(MH$^+$).^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.65(br d,J=6.8Hz,2H),7.64(dd,J=1.9,4.9Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),7.14(br d,J=11.9Hz,1H),6.77-6.67(m,1H),6.41-6.22(m,1H),5.89(br t,J=8.1Hz,1H),4.95(br dd,J=9.0,16.5Hz,1H),4.65-4.48(m,3H),4.46-4.21(m,6H),4.17-4.09(m,1H),3.86(br d,J=11.1Hz,2H),3.74-3.69(m,3H),3.60-3.55(m,2H),3.52-3.45(m,2H),3.36(s,3H),3.15-3.09(m,2H),2.94-2.87(m,3H),2.75-2.67(m,1H),2.47-2.34(m,1H),2.30-2.21(m,2H),2.04-1.94(m,4H),1.88-1.79(m,1H),1.70-1.54(m,2H),1.50(d,J=6.1Hz,3H),1.30-1.20(m,1H),1.02(dd,J=4.6,6.3Hz,6H),0.97(s,3H),0.45(s,3H)ppm。

[0648] 实例14

[0649] (2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲

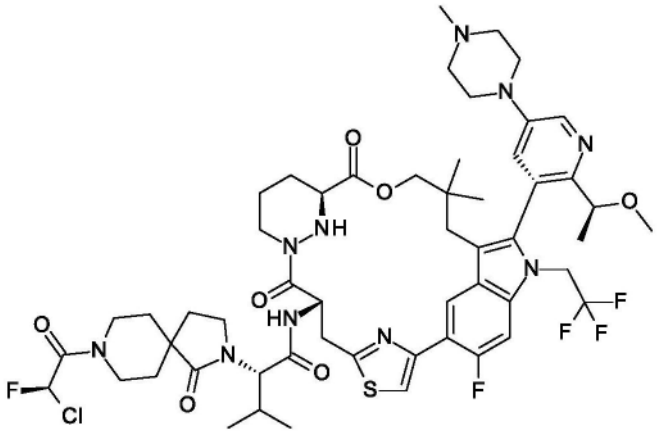
基-丁酰胺

[0650] 

[0651] 类似于实例13的制备,通过使用3-[(2S)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13J)代替3-[(2R)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13I)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例14(38.0mg)。MS计算值1064.5(MH^+);测量值1064.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.72(br s,1H),8.66(d,J=7.4Hz,1H),7.65(s,1H),7.14(d,J=12.0Hz,1H),6.80-6.72(m,1H),6.39-6.23(m,1H),5.97-5.86(m,1H),5.01-4.83(m,2H),4.60-4.49(m,5H),4.36-4.22(m,6H),4.05-3.93(m,2H),3.87(br d,J=10.4Hz,1H),3.73-3.68(m,2H),3.64-3.53(m,4H),3.45(s,1H),3.36(s,3H),3.20-3.00(m,4H),2.93(br s,3H),2.73(br t,J=13.2Hz,1H),2.43(br d,J=14.1Hz,1H),2.30-2.20(m,2H),2.04-1.96(m,2H),1.85-1.78(m,1H),1.69-1.62(m,1H),1.51(d,J=6.1Hz,3H),1.06(br dd,J=3.0,6.6Hz,3H),1.03-1.00(m,3H),0.96(br s,3H),0.46(s,3H)ppm。

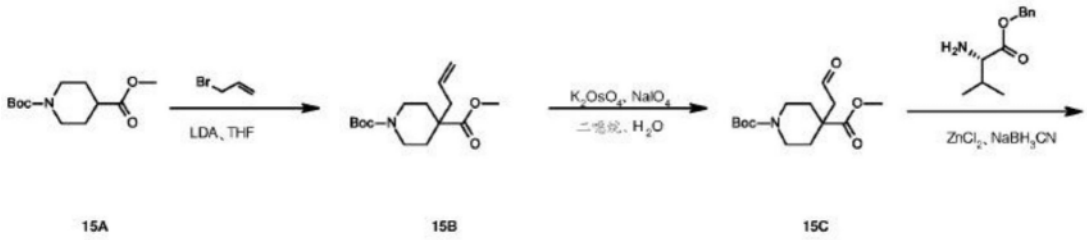
[0652] 实例15

[0653] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

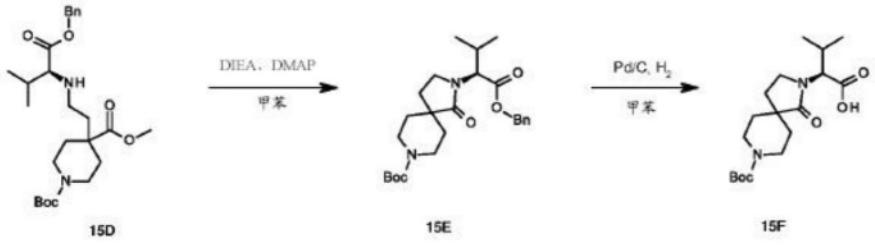
[0654] 

[0655] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例15(56.8mg)。MS计算值1131.5(MH^+);测量值1131.5(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.86(d,J=7.2Hz,1H),8.68(d,J=7.6Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.71(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.13-6.92(m,1H),5.68(br s,1H),5.20-5.13(m,1H),4.41(d,J=14.1Hz,1H),4.36-4.21(m,4H),4.20-3.85(m,4H),3.82-3.68(m,3H),3.61(d,J=7.3Hz,4H),3.46(d,J=14.4Hz,4H),3.36-3.35(m,2H),3.24-3.08(m,4H),3.00(s,3H),2.90-2.78(m,1H),2.57(d,J=14.4Hz,1H),2.28-2.17(m,2H),2.08(s,2H),1.96(d,J=12.8Hz,2H),1.88-1.77(m,2H),1.76-1.52(m,4H),1.45(d,J=6.0Hz,3H),1.00(d,J=6.4Hz,3H),0.97(s,3H),0.92-0.84(m,3H),0.44(s,3H)ppm。

[0656] 根据以下方案制备化合物15F:



[0657]



[0658] 步骤1:0_1-叔丁基0_4-甲基4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15B)的制备

[0659] 在-70℃下在氮气气氛下,向0_1-叔丁基0_4-甲基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15A,10.0g,41.1mmol)在THF(100mL)中的溶液逐滴添加LDA(22.6mL,45.21mmol)。在搅拌0.5h后,在-70℃下向反应混合物添加烯丙基溴(5.5g,45.21mmol),并且然后允许反应混合物升温至15℃并且搅拌2小时。在反应完成后,将其用饱和NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭,并且将反

应混合物用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(在PE中的EtOAc=5%至30%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_4-甲基4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15B,10.8g),其为黄色油状物。MS计算值284.2(MH^+);测量值228.2($M-C_4H_8+H^+$)。

[0660] 步骤2:O_1-叔丁基O_4-甲基4-(2-氧代乙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15C)的制备

[0661] 在0℃下,向O_1-叔丁基O_4-甲基4-烯丙基哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15B,6.0g,21.17mmol)在1,4-二噁烷(200mL)和水(20mL)中的混合物一次性添加2,6-二甲基吡啶(4.9mL,42.35mmol)和锇酸钾(VI)二水合物(0.4g,1.06mmol)。在0℃下搅拌15分钟后,在0℃下向反应混合物分批添加偏高碘酸钠(18.1g,84.7mmol),并且将所得混合物温热至20℃并且搅拌2小时。将反应用饱和Na_2SO_3水溶液(200mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到O_1-叔丁基O_4-甲基4-(2-氧代乙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15C,6.0g),其为黄色油状物。MS计算值286.2(MH^+);测量值186.2($M-C_5H_8O_2+H^+$)。

[0662] 步骤3:O_1-叔丁基O_4-甲基4-[2-[[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]乙基]哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15D)的制备

[0663] 在0℃下,向(2S)-2-氨基-3-甲基-丁酸苄酯氯化氢(2.2g,10.51mmol)和O_1-叔丁基O_4-甲基4-(2-氧代乙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15C,2.0g,7.01mmol)在甲醇(30mL)中的混合物添加氯化锌(1.4g,10.51mmol)。在0℃下搅拌0.5h后,向反应混合物添加氰基硼氢化钠(0.9g,14.02mmol)。在20℃下再搅拌1h后。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc=10%至30%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_4-甲基4-[2-[[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]乙基]哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15D,2.46g),其为黄色油状物。MS计算值477.3(MH^+);测量值477.3(MH^+)。

[0664] 步骤4:2-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(化合物15E)的制备

[0665] 向1-(叔丁基)4-甲基(S)-4-(2-((1-(苄氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)乙基)哌啶-1,4-二甲酸酯(化合物15D,1.2g,2.52mmol)在甲苯(20mL)中的混合物添加DIEA(4.4mL,25.18mmol)和DMAP(0.3g,2.52mmol)。将反应混合物加热至100℃并且搅拌30小时。在反应完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过反相柱纯化,以得到2-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(化合物15E,586.0mg),其为黄色油状物。MS计算值445.3(MH^+);测量值467.4(MNa^+)。

[0666] 步骤5:(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)的制备

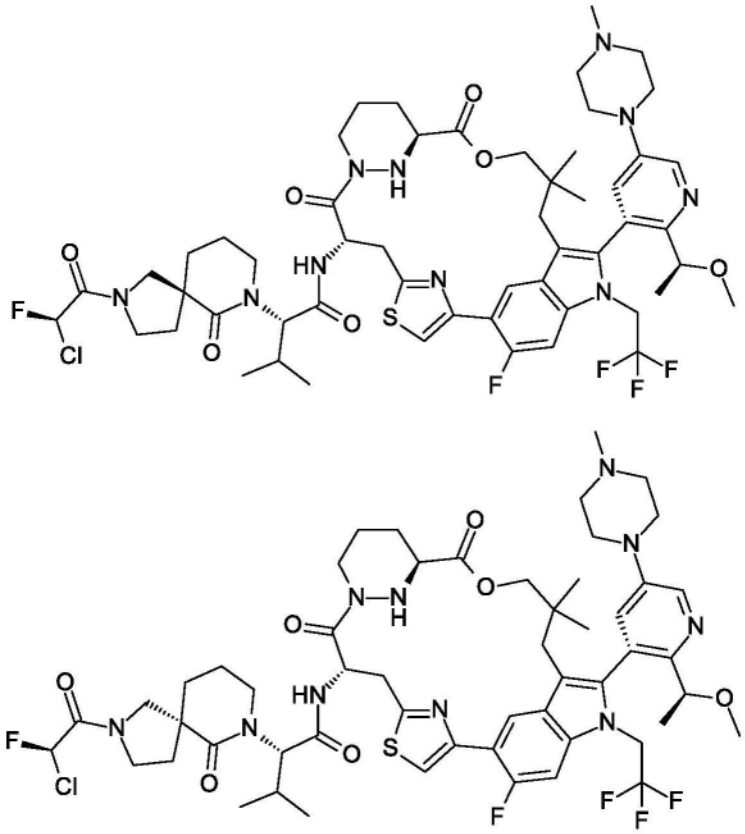
[0667] 向2-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(化合物15E,500.0mg)在甲苯(20mL)中的溶液添加活性炭载湿钯(50.0mg,10%wt)。将混合物脱气,并用H_2吹扫3次。将混合物在35℃下氢化。将反应溶液过滤并且将滤饼

用DMF(100mL)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩,以得到(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F,144.0mg),其为白色固体。MS计算值355.2(MH^+);测量值377.1(MNa^+)。

[0668] 实例16和实例18

[0669] (2S)-2-[(5S)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例16)和(2S)-2-[(5R)-2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例18)

[0670]

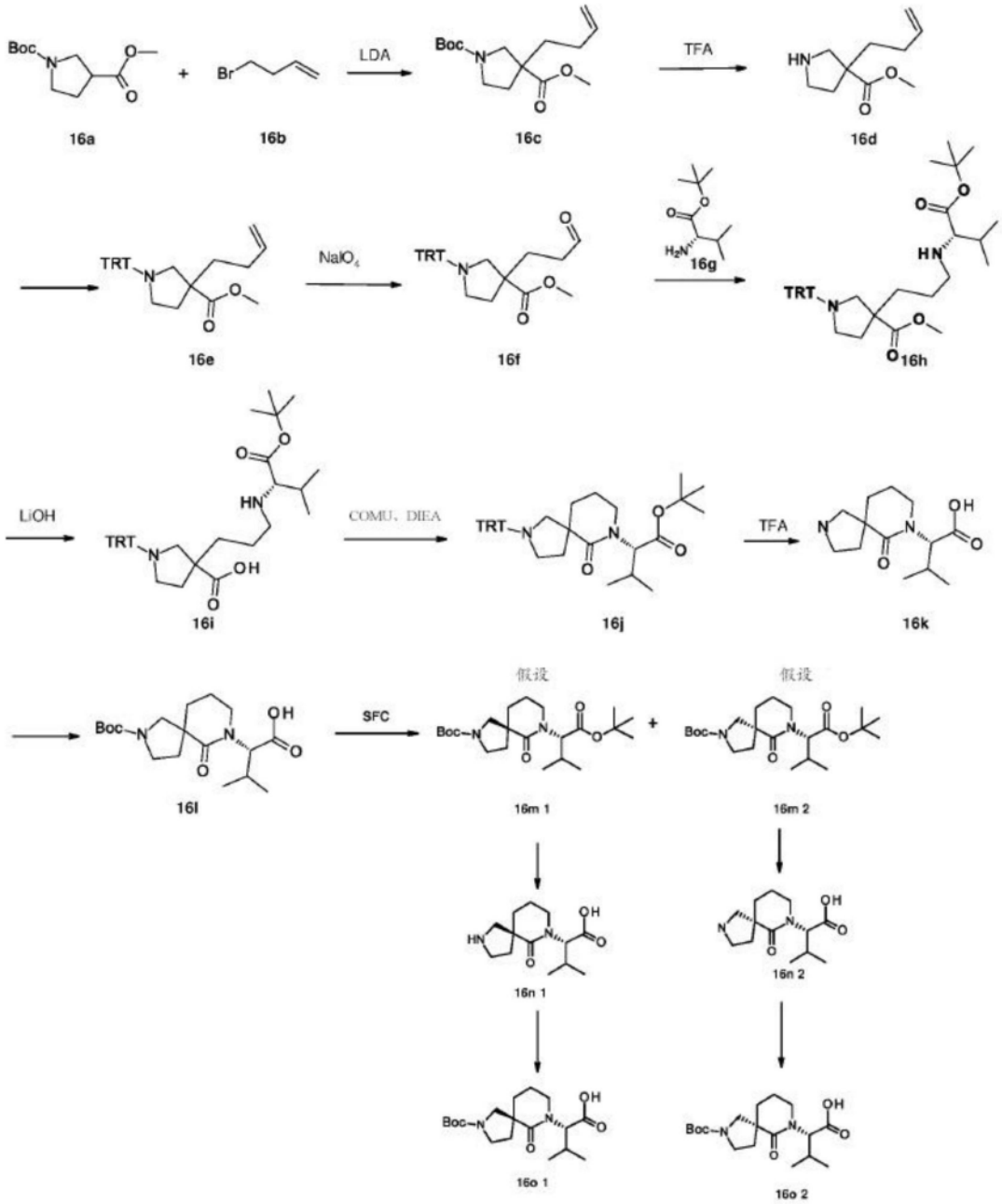


[0671] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-[(5S)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 1)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例16(14.0mg)。MS计算值1131.5(MH^+);测量值1131.4(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.69(dd,J=2.0,7.6Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.80-7.70(m,1H),7.51-7.45(m,2H),6.91-6.73(m,1H),5.72-5.64(m,1H),5.23-5.13(m,2H),4.42(d,J=12.0Hz,1H),4.27-4.20(m,2H),4.10-4.00(m,3H),3.93-3.82(m,2H),3.79-3.69(m,3H),3.66-3.56(m,3H),3.52-3.43(m,4H),3.36-3.34(m,4H),3.19-3.12(m,2H),3.00(s,3H),2.87-2.79

(m,1H),2.60-2.53(m,1H),2.52-2.41(m,1H),2.39-2.18(m,3H),2.07-1.81(m,8H),1.68-1.61(m,1H),1.45(d,J＝6.0Hz,3H),1.00-0.96(m,6H),0.90(d,J＝6.4Hz,3H),0.47-0.41(m,3H)ppm。

[0672] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 2)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例18(25.6mg)。MS计算值1131.4(MH^+);测量值1131.5(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.68(d,J＝7.6Hz,1H),8.50(d,J＝2.8Hz,1H),7.74-7.71(m,1H),7.50-7.45(m,2H),6.91-6.76(m,1H),5.72-5.65(m,1H),5.24-5.11(m,2H),4.83-4.79(m,3H),4.47-4.18(m,2H),4.12-3.87(m,3H),3.81-3.60(m,6H),3.56-3.44(m,3H),3.41-3.33(m,6H),3.26-3.12(m,3H),3.00(s,3H),2.87-2.78(m,1H),2.26-2.46(m,2H),2.39-2.19(m,2H),2.05-1.79(m,7H),1.71-1.60(m,1H),1.44(d,J＝6.4Hz,3H),1.02-0.95(m,6H),0.90(d,J＝6.4Hz,3H),0.44(s,3H)ppm。

[0673] 根据以下方案制备化合物16o 1和化合物16o 2:

[0674] 

[0675] 步骤1:1-(叔丁基)3-甲基3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物16c)的制备

[0676] 在-70℃下在氮气气氛下,向1-(叔丁基)3-甲基吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物16a,25.0g,109.04mmol)在THF(300mL)中的溶液添加LDA(59.9mL,119.95mmol)。在搅拌0.5h后,向反应混合物添加4-溴-1-丁烯(化合物16b,16.1g,119.95mmol)。在20℃下搅拌2.5小时后,将反应用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(150mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱(在PE中的EtOAc=0%~5%)纯化,以得到1-(叔丁基)3-甲基3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物16c,13.2g),其为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=5.83-5.73(m,1H),5.05-4.93(m,2H),3.84(d,J=10.8Hz,1H),3.71(s,3H),3.46-3.37(m,1H),3.29-3.11(m,2H),2.40-2.32(m,1H),2.01-1.91(m,2H),1.90-1.74(m,3H),1.46

(d,J＝3.2Hz,9H)ppm。

[0677] 步骤2:3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16d)的制备

[0678] 向1-(叔丁基)3-甲基3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯(化合物16c,13.2g,46.58mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液添加HCl溶液(50.0mL,4M,在二噁烷中)。在20℃下搅拌0.5h后,将反应混合物在真空下浓缩,以得到3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(化合物16d,10.2g),其为黄色油状物。

[0679] 步骤3:3-(丁-3-烯-1-基)-1-三苯甲基吡咯啶-3-甲酸甲酯(化合物16e)的制备

[0680] 向3-(丁-3-烯-1-基)吡咯烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(化合物16d,3.0g,13.65mmol)在ACN(70mL)中的溶液添加三苯基甲基氯(3.81g,13.65mmol)和碳酸钾(4.72g,34.14mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物倒入水(100mL)中,并且用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱(在PE中的EtOAc＝0%～5%)纯化,以得到3-(丁-3-烯-1-基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16e,1.3g),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.48-7.45(m,6H),7.26-7.23(m,6H),7.15(t,J＝7.2Hz,3H),5.78-5.68(m,1H),5.00-4.89(m,2H),3.74(s,3H),3.00(d,J＝9.6Hz,1H),2.61-2.55(m,1H),2.43-2.35(m,1H),2.20-2.14(m,1H),2.03(s,1H),1.98-1.83(m,2H),1.82-1.61(m,2H),1.52-1.45(m,1H)ppm。

[0681] 步骤4:3-(3-氧代丙基)-1-三苯甲基吡咯啶-3-甲酸甲酯(化合物16f)的制备

[0682] 向3-(丁-3-烯-1-基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16e,660mg,1.55mmol)在THF(20mL)和水(10mL)中的溶液添加锇酸钾(VI)(5mg,0.02mmol)和高碘酸钠(663mg,3.1mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完成后,将其用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱(在PE中的EtOAc＝＝0%～5%)纯化,以得到3-(3-氧代丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16f,300mg),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.75-9.69(m,1H),7.52-7.48(m,6H),7.29(t,J＝4.0Hz,6H),7.19(t,J＝7.2Hz,3H),3.77(s,3H),3.05(d,J＝9.2Hz,1H),2.67-2.57(m,1H),2.47-2.31(m,3H),2.29-2.21(m,1H),2.04-1.87(m,2H),1.62-1.43(m,2H)ppm。

[0683] 步骤5:3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16h)的制备

[0684] 在0℃下,向3-(3-氧代丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16f,550.0mg,1.29mmol)、H-VAL-OTBU HCl(化合物16g,296.7mg,1.42mmol)和氯化锌(192.8mg,1.42mmol)在甲醇(6mL)中的混合物添加氰基硼氢化钠(88.9mg,1.42mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。在反应完成后,将水(30mL)添加至反应混合物。将所得混合物在真空下浓缩。将所得悬浮液用水(40mL)稀释,并且用EtOAc(30mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc＝0%～10%)纯化,以得到3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16h,510mg),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.47(d,J＝8.0Hz,6H),7.28-7.27(m,1H),7.27-7.23(m,

5H),7.18-7.13(m,3H),3.78-3.73(m,3H),3.05(t,J＝8.4Hz,1H),2.79(dd,J＝2.4,6.0Hz,1H),2.67-2.59(m,1H),2.55-2.49(m,1H),2.43-2.31(m,2H),2.14-2.09(m,1H),1.99-1.94(m,1H),1.88-1.82(m,1H),1.68-1.64(m,3H),1.60-1.55(m,2H),1.48-1.45(m,9H),1.37-1.33(m,1H),0.94-0.90(m,6H)ppm。

[0685] 步骤6:3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸(化合物16i)的制备

[0686] 向3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(化合物16h,510mg,0.8mmol)在甲醇(6mL)、水(0.6mL)和THF(0.6mL)中的溶液添加氢氧化锂一水合物(336mg,8mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物用水(20mL)稀释,用1M HCl水溶液中和,并且用EtOAc(20mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸(化合物16i,440mg),其为白色胶状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.46(d,J＝8.0Hz,6H),7.26-7.19(m,6H),7.16-7.10(m,3H),3.10-2.86(m,4H),2.54-2.45(m,2H),2.37-2.22(m,2H),2.18-2.10(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.68-1.54(m,2H),1.49-1.44(m,9H),1.41-1.35(m,2H),0.99-0.89(m,6H)ppm。

[0687] 步骤7:(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2-三苯甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸叔丁酯(化合物16j)的制备

[0688] 在0℃下,向3-(3-(((S)-1-(叔丁氧基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)丙基)-1-三苯甲基吡咯烷-3-甲酸(化合物16i,440mg,0.77mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加DIEA(0.67mL,3.85mmol)和COMU(594mg,1.39mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将反应混合物倒入水(20mL)中,并且用EtOAc(20mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过硅胶柱(在PE中的EtOAc＝0%～10%)纯化,以得到(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2-三苯甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸叔丁酯(化合物16j,420mg),其为黄色油状物。MS计算值553.3(MH^+);测量值553.2(MH^+)。

[0689] 步骤8:(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸(化合物16k)的制备

[0690] 向(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2-三苯甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸叔丁酯(化合物16j,550mg,1mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(3.0mL)。将混合物在20℃下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物溶解在水(10mL)中,并且将水相用EtOAc(20mL)洗涤两次。将水相在真空下浓缩,以得到呈TFA盐形式的(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸(化合物16k,365mg),其为无色油状物。MS计算值255.2(MH^+);测量值255.2(MH^+)

[0691] 步骤9:(2S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-3-甲基丁酸(化合物16l)的制备。

[0692] 向呈TFA盐形式的(2S)-3-甲基-2-(6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)丁酸(化合物16k,365mg,0.99mmol)在THF(10mL)和水(10mL)中的溶液添加碳酸钠(210mg,1.98mmol)和二碳酸二叔丁酯(259mg,1.19mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。在反应完

成后,将混合物用1M HCl水溶液中和,并且将反应混合物用EtOAc(20mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到(2S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-3-甲基丁酸(化合物16l,350mg),其为白色固体。

[0693] 步骤10:(5S)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m 1)和(5R)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m 2)的制备

[0694] 将7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16l,680.0mg,1.66mmol)通过SFC(regis(S,S)whelk-O1(250mm,两次,5mm×10um),流动相:(0.1% NH_3H_2O)IPA,B%:15%-15%,4.4min)分离,以得到(5S)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m1,245.0mg,较快洗脱),其为黄色油状物;以及(5R)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m 2,223.0mg,较慢洗脱),其为黄色油状物。MS计算值411.3(MH^+);测量值411.3(MH^+)。

[0695] 步骤11:(2S)-3-甲基-2-[(5S)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 1)的制备

[0696] 向(5S)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m 1,245.0mg,0.6mmol)在DCM(1mL)中的溶液添加TFA(1.0mL,12.98mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到(2S)-3-甲基-2-[(5S)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 1,219.0mg,TFA盐),其为无色液体,其直接用于下一步骤中。MS计算值255.2(MH^+);测量值255.2(MH^+)。

[0697] 步骤12:(2S)-2-[(5S)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o1)的制备

[0698] 向(2S)-3-甲基-2-[(5S)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 1,219.0mg,0.59mmol)在THF(2mL)和水(2mL)中的溶液添加碳酸钠(189.05mg,1.78mmol)和二碳酸二叔丁酯(155.71mg,0.71mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过反相快速柱纯化,以得到(2S)-2-[(5S)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 1,200.0mg),其为白色固体。MS计算值353.2(MH^-);测量值353.0(MH^-)。

[0699] 步骤13:(2S)-3-甲基-2-[(5R)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 2)的制备

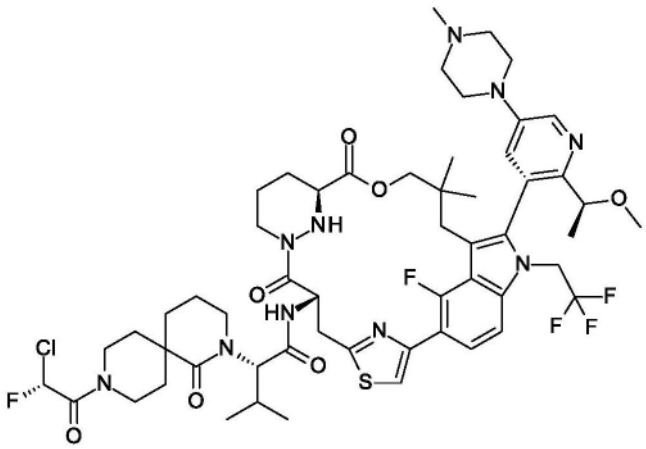
[0700] 向(5R)-7-[(1S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲基-丙基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(化合物16m 2,223.0mg,0.54mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加TFA(1.5mL,19.47mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物在真空下浓缩,以得到(2S)-3-甲基-2-[(5R)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 2,200.0mg,TFA盐),其为无色液体,其直接用于下一步骤中。MS计算值255.2(MH^+);测量值255.1(MH^+)。

[0701] 步骤14:(2S)-2-[(5R)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 2)的制备

[0702] 向(2S)-3-甲基-2-[(5R)-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]丁酸(化合物16n 2,200.0mg,0.54mmol)在THF(2mL)和水(2mL)中的溶液添加碳酸钠(115.1mg,1.09mmol)和二碳酸二叔丁酯(142.2mg,0.65mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。在反应完成后,将混合物过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到残余物,将该残余物通过反相快速柱纯化,以得到(2S)-2-[(5R)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o2,150.0mg),其为白色固体。MS计算值355.2(MH^+);测量值377.2(MNa^+)。

[0703] 实例20

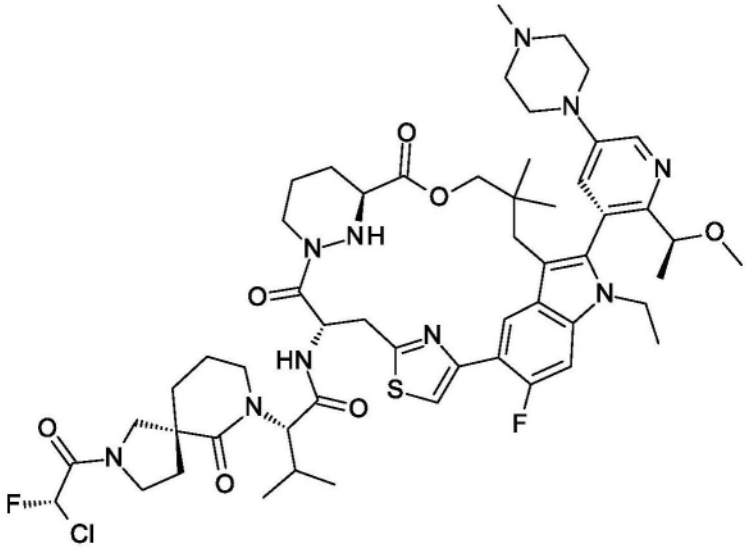
[0704] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

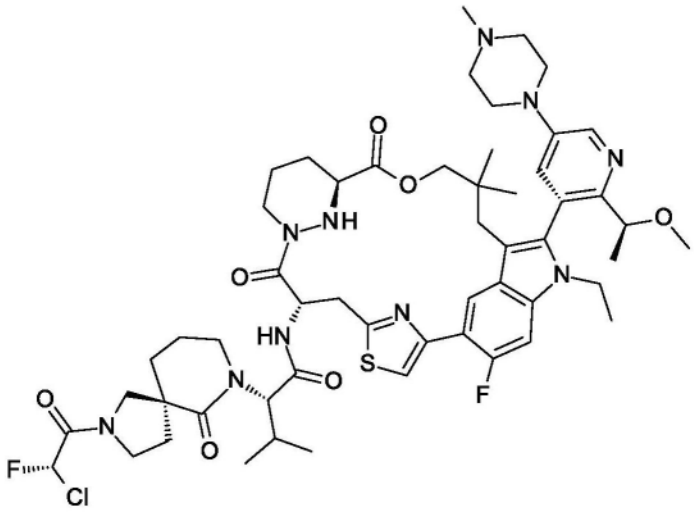
[0705] 

[0706] 类似于实例6的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例20(6.1mg)。MS计算值1145.5(MH^+);测量值1145.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.52(s,1H),7.61-7.45(m,4H),7.09-6.91(m,1H),5.97-5.84(m,1H),5.24-5.06(m,3H),4.69-4.56(m,0.5H),4.44-4.33(m,0.5H),4.20-3.96(m,3H),3.90-3.40(m,10H),3.27-3.10(m,12H),3.00(s,3H),2.95-2.75(m,1H),2.71-2.53(m,1H),2.25-2.04(m,2H),2.00-1.79(m,4H),1.72-1.53(m,3H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.37-1.19(m,2H),0.94(d,J=6.0Hz,3H),0.89-0.73(m,7H),0.71-0.53(m,3H)ppm。

[0707] 实例22和实例23

[0708] (2S)-2-[(5R)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例22)和(2S)-2-[(5S)-2-[(2S)-2-氯-2-氟-乙酰基]-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例23)

[0709] 



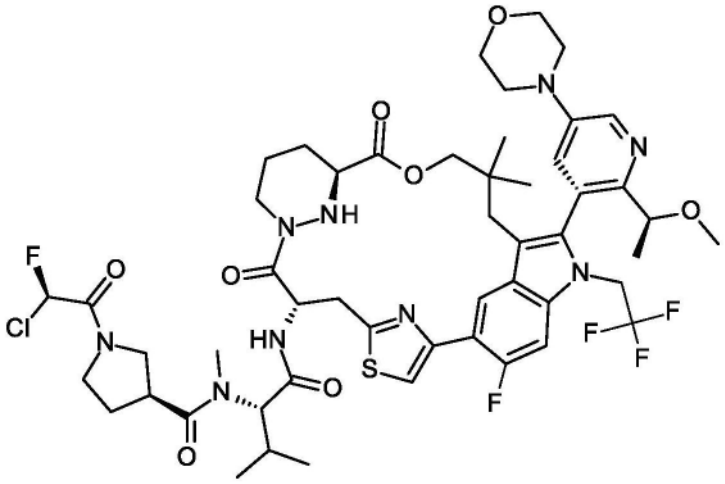
[0710] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-氯-2-氟-乙酸、(2S)-2-[(5S)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 1)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(2R)-2-氯-2-氟-乙酸、(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌

嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例22(4.1mg)。MS计算值1077(MH$^+$);测量值1077(MH$^+$)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ9.98-10.20(m,1H),8.42-8.62(m,2H),8.10-8.34(m,1H),7.71(d,J=2.50Hz,1H),7.57(d,J=13.01Hz,1H),7.39(br s,1H),7.15(d,J=10.01Hz,1H),7.00-7.07(m,1H),5.41-5.54(m,1H),5.18(br dd,J=19.51,11.88Hz,1H),4.81(br dd,J=12.88,11.38Hz,1H),4.23-4.28(m,2H),4.13(br s,5H),3.57(br s,3H),3.34-3.34(m,3H),2.82-2.94(m,3H),2.66-2.81(m,7H),2.41(br s,1H),2.31-2.34(m,3H),2.21(br d,J=6.88Hz,1H),1.69-1.88(m,7H),1.50(br s,1H),1.33(d,J=6.13Hz,3H),1.18-1.26(m,3H),0.84-0.98(m,11H),0.80(br t,J=7.32Hz,3H),0.35(s,3H)ppm。

[0711] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-氯-2-氟-乙酸、(2S)-2-[(5R)-2-叔丁氧基羰基-6-氧代-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]-3-甲基-丁酸(化合物16o 2)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(2R)-2-氯-2-氟-乙酸、(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例23。获得呈白色固体的实例23(2.2mg)。MS计算值1077(MH$^+$);测量值1077(MH$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δppm 8.66(d,J=7.50Hz,1H),8.47(d,J=2.88Hz,1H),7.66(br d,J=7.13Hz,1H),7.45(d,J=2.75Hz,1H),7.33-7.36(m,1H),6.73-6.94(m,1H),5.32-5.38(m,2H),4.37-4.53(m,2H),4.09-4.30(m,5H),3.68-3.81(m,4H),3.61(br d,J=7.00Hz,4H),3.04(q,J=7.75Hz,4H),2.94(br s,3H),2.77-2.87(m,2H),2.54-2.66(m,2H),2.16-2.22(m,3H),2.01-2.05(m,3H),1.88(br s,2H),1.63(dt,J=15.26,4.31Hz,8H),1.43(d,J=6.25Hz,3H),0.89-1.00(m,15H),0.49(br d,J=2.63Hz,3H)。

[0712] 实例24

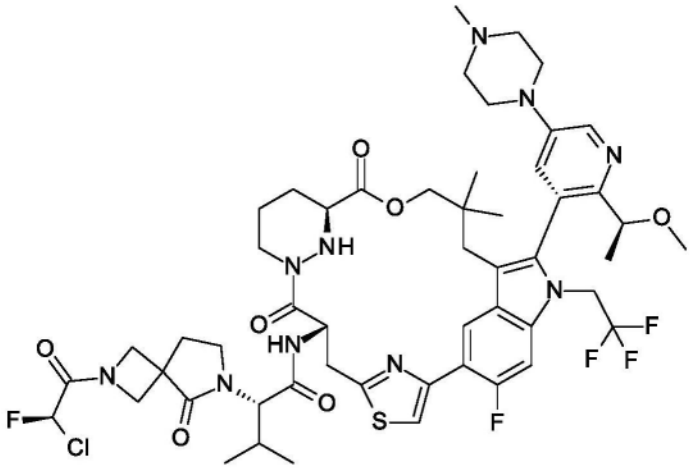
[0713] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0714] 

[0715] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体I)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例24(18.9mg)。MS计算值1092.4(MH^+);测量值1092.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.79-8.66(m,1H),8.60-8.35(m,1H),7.81-7.67(m,2H),7.57-7.42(m,1H),6.94-6.72(m,1H),5.76-5.61(m,1H),5.33-5.10(m,1H),4.80-4.60(m,2H),4.43-4.10(m,3H),3.88-3.52(m,12H),3.43-3.36(m,8H),3.11-2.99(m,4H),2.85-2.81(m,1H),2.68-2.64(m,1H),2.34-2.21(m,4H),1.95-1.61(m,3H),1.48-1.47(m,3H),1.07-0.81(m,9H),0.60-0.42(m,3H)ppm。

[0716] 实例25

[0717] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0718] 

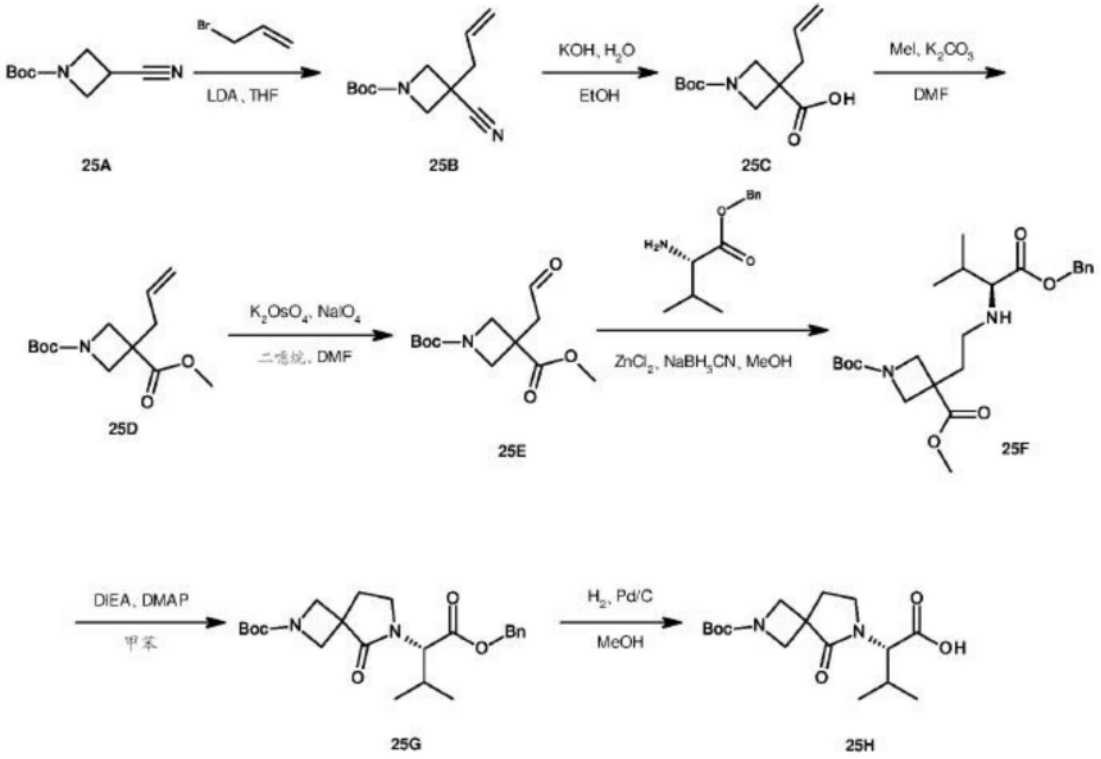
[0719] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例25(20.8mg)。MS计算值1103.4(MH^+);测量值1103.7(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.96(d,J=8.4Hz,1H),8.68(d,J=7.6Hz,1H),8.50(d,J=2.8Hz,1H),7.72(dd,J=2.4,17.6Hz,1H),7.54-7.41(m,2H),6.80-6.61(m,1H),5.72-5.60(m,1H),5.21

[0720] -5.14(m,1H),4.65-4.55(m,1H),4.45-4.38(m,2H),4.38-4.28(m,2H),4.26

[0721] -4.19(m,2H),4.16-4.00(m,3H),3.81-3.67(m,3H),3.66-3.53(m,3H),3.51

[0722] -3.39(m,4H),3.35(s,3H),3.25-3.10(m,3H),3.00(s,3H),2.89-2.78(m,1H),2.60-2.52(m,1H),2.47-2.36(m,2H),2.28-2.19(m,2H),1.99-1.92(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.01(dd,J=3.6,6.4Hz,3H),0.97(s,3H),0.92-0.86(m,3H),0.43(s,3H)ppm。

[0723] 根据以下方案制备化合物25H:

[0724] 

[0725] 步骤1:3-烯丙基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物25B)

[0726] 在-70℃下在氮气气氛下,向3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物25A,10.0g,54.88mmol)在THF(100mL)中的溶液逐滴添加LDA(60.3mL,60.37mmol)。在-70℃下搅拌0.5h后,向反应混合物添加烯丙基溴(7.9g,65.85mmol)。将混合物在16℃下再搅拌1h,然后在真空中浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc:3%-10%)纯化,以得到3-烯丙基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物25B,12.5g),其为淡黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.90-5.70(m,1H),5.32(s,1H),5.28(d,J=5.2Hz,1H),4.23(d,J=8.8Hz,2H),3.86(d,J=8.8Hz,2H),2.63(d,J=7.2Hz,2H),1.45(s,9H)ppm。

[0727] 步骤2:3-烯丙基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物25C)

[0728] 将3-烯丙基-3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物25B,12.5g,56.24mmol)和氢氧化钾(12.6g,224.94mmol)在乙醇(60mL)和水(60mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物的pH通过HCl(1M)水溶液酸化至pH=3。将反应混合物用EtOAc(120mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到3-烯丙基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物25C,14.0g),其为白色固体。MS计算值241.1(MH^+);测量值186.2($M-C_4H_8+H^+$)。

[0729] 步骤3:O_1-叔丁基O_3-甲基3-烯丙基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25D)

[0730] 向3-烯丙基-1-叔丁氧基羰基-氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物25C,8.0g,33.16mmol)在DMF(80mL)中的混合物添加碳酸钾(13.7g,99.47mmol),然后添加碘甲烷(9.4g,66.31mmol)。在20℃下搅拌2小时后,将反应混合物倒入水(400mL)中,并且将所得混合物用EtOAc(100mL)萃取三次。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-烯丙基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25D,7.3g),其为黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.80-5.60(m,1H),5.19-5.14(m,1H),5.12(s,1H),4.16(d,J=8.8Hz,2H),3.82-3.69(m,5H),2.63(d,J=7.2Hz,2H),1.44(s,9H)

ppm。

[0731] 步骤4:O_1-叔丁基O_3-甲基3-(2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25E)

[0732] 向O_1-叔丁基O_3-甲基3-烯丙基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25D,2g,7.83mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(20mL)中的混合物添加2,6-二甲基吡啶(1.8mL,15.67mmol)和K_2OsO_4(144.3mg,0.39mmol)。在16℃下搅拌15分钟后,向反应混合物添加偏高碘酸钠(6702.2mg,31.33mmol)并且再搅拌1h,然后倒入水(120mL)中,并且将所得混合物用EtOAc(40mL)萃取三次。将合并的有机层用饱和Na_2SO_3(60mL)、盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-(2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25E,2.8g),其为黄色油状物。MS计算值257.1(MH^+);测量值202.1($M-C_4H_8+H^+$)。

[0733] 步骤5:O_1-叔丁基O_3-甲基3-[2-[[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25F)

[0734] 向L-缬氨酸苄酯盐酸盐(3.2g,13.06mmol)和O_1-叔丁基O_3-甲基3-(2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25E,2.8g,10.88mmol)在甲醇(50mL)中的混合物添加氯化锌(1.8g,13.06mmol)。在16℃下搅拌0.5h后,向反应混合物添加氰基硼氢化钠(1.4g,21.77mmol),并且将所得混合物再搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(在PE中的EtOAc:30%-50%)纯化,以得到O_1-叔丁基O_3-甲基3-[2-[[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25F,2.2g),其为无色油状物。MS计算值449.3(MH^+);测量值449.3(MH^+)。

[0735] 步骤6:6-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(化合物25G)

[0736] 向4-二甲基氨基吡啶(544.7mg,4.46mmol)、DIEA(7.7mL,44.59mmol)和O_1-叔丁基O_3-甲基3-[2-[[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1,3-二甲酸酯(化合物25F,2.0g,4.46mmol)在甲苯(2mL)中的混合物在100℃下搅拌20小时。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物溶解在EtOAc(60mL)中。将所得溶液用HCl水溶液(1M,60mL)洗涤,然后用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到6-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(化合物25G,1.5g),其为白色固体。MS计算值417.2(MH^+);测量值361.2($M-C_4H_8+H^+$)。

[0737] 步骤7:(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)

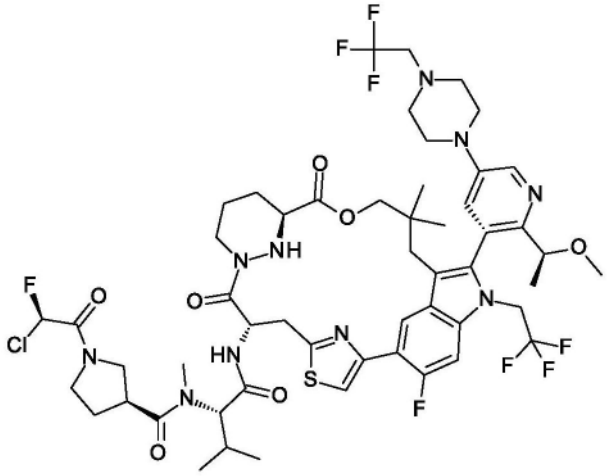
[0738] 在H_2气球下,将6-[(1S)-1-苄氧基羰基-2-甲基-丙基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(化合物25G,1.5g,3.6mmol)和活性炭载Pd(150.0mg)在甲醇(20mL)中的混合物在16℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H,920.0mg),其为白色固体。MS计算值327.2(MH^+);测量值271.2($M-C_4H_8+H^+$)。

[0739] 实例26

[0740] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环

[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

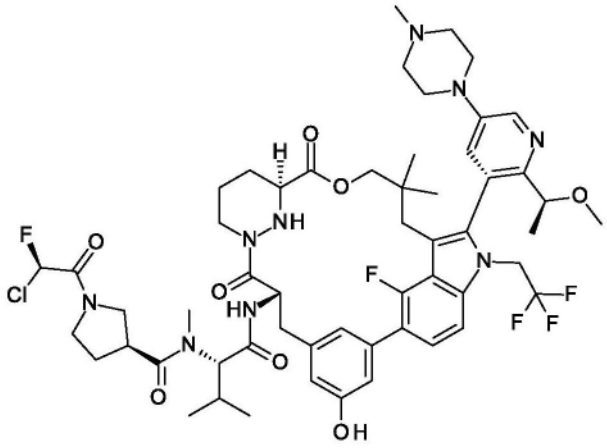
[0741]



[0742] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例26(14.6mg),其为白色固体。MS计算值1173.4(MH^+);测量值1173.7(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.72-8.68(m,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.77-7.68m,1H),7.57-7.45(m,2H),6.93-6.76(m,1H),5.81-5.63(m,1H),5.27-5.11(m,1H),4.96-4.93(m,1H),4.88-4.79(m,2H),4.47-4.38(m,1H),4.28-4.18(m,2H),3.88-3.53(m,7H),3.47-3.34(m,8H),3.30-3.24(m,1H),3.23-3.07(m,6H),2.92-2.80(m,5H),2.70-2.56(m,1H),2.40-2.06(m,4H),2.00-1.91(m,1H),1.88-1.74(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.49-1.41(m,3H),1.01-0.97(m,5H),0.92-0.82(m,3H),0.53-0.42(m,3H)ppm。

[0743] 实例27

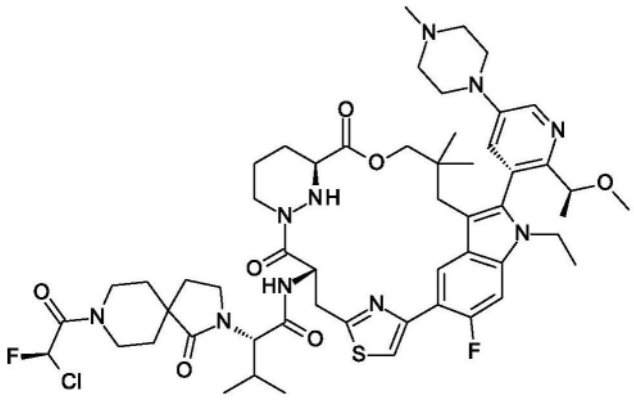
[0744] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(8S,14S)-26-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-9,15-二氧代-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-8-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0745] 

[0746] 类似于实例1的制备,通过使用(8S,14S)-8-氨基-26-氟-4-羟基-(21M)-21-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-18,18-二甲基-22-(2,2,2-三氟乙基)-16-氧杂-10,22,28-三氮杂五环[18.5.2.1^{2,6}.1^{10,14}.0^{23,27}]二十九碳-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-七烯-9,15-二酮(中间体K)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例27(5.2mg)。MS计算值1114.5(MH$^+$);测量值1114.6(MH$^+$),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ:8.50(d,J=2.8Hz,1H),8.21-8.10(m,1H),7.51(s,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.14-7.06(m,1H),6.89-6.86(m,1H),5.34(t,J=4.4Hz,1H),4.69(d,J=10.8Hz,1H),4.43-4.34(m,0.5H),4.27-4.17(m,0.5H),4.14-3.95(m,1H),3.79-3.56(m,6H),3.23(s,2H),3.02(d,J=14Hz,6H),2.91-2.78(m,2H),2.78-2.56(m,2H),2.19(t,J=7.6Hz,2H),2.06-2.01(m,3H),1.88-1.77(m,1H),1.64-1.56(m,1H),1.50-1.46(m,3H),1.44(d,J=1.6Hz,1H),1.34-1.29(m,10H),1.18(t,J=6.8Hz,2H),0.97-0.87(m,8H),0.86-0.82(m,3H),0.41(s,3H)ppm。

[0747] 实例28

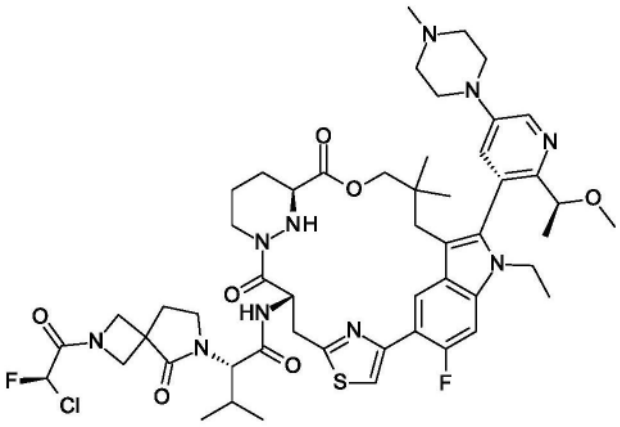
[0748] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0749] 

[0750] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例28(11.7mg),其为白色固体。MS计算值1077.5(MH^+);测量值1077.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(d,J=7.7Hz,1H),8.43(d,J=1.7Hz,1H),7.66(s,1H),7.43(d,J=2.2Hz,1H),7.30(d,J=12.3Hz,1H),7.13-6.92(m,1H),5.69-5.53(m,2H),5.51-5.36(m,1H),4.58(s,11H),4.54-4.23(m,1H),4.22-3.80(m,1H),3.78-3.46(m,3H),2.75-2.59(m,5H),2.44-2.30(m,5H),2.29-2.19(m,2H),2.18-2.05(m,3H),2.03-1.74(m,6H),1.70-1.55(m,3H),1.30-1.15(m,7H),1.03-0.94(m,7H),0.90(dd,J=2.6,6.5Hz,3H),0.61(s,3H)ppm。

[0751] 实例29

[0752] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

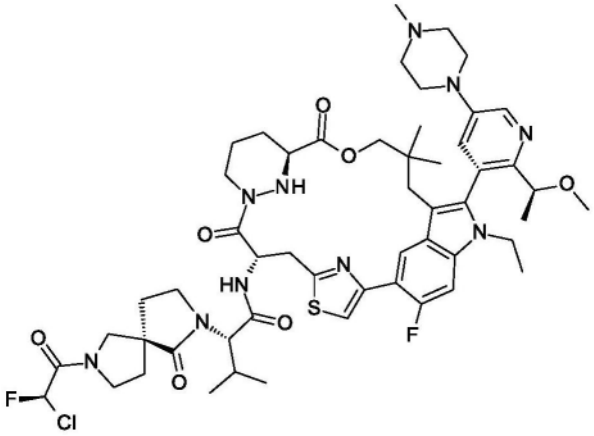
[0753] 

[0754] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例29

(63.2mg),其为黄色固体。MS计算值1049.5(MH^+);测量值1049.5(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.76-8.63(m,1H),8.58-8.45(m,1H),7.78-7.56(m,2H),7.44-7.30(m,1H),6.82-6.59(m,1H),5.83-5.67(m,1H),4.65-4.53(m,1H),4.50-3.99(m,11H),3.88-3.67(m,3H),3.61-3.47(m,3H),3.47-3.42(m,3H),3.41-3.35(m,4H),3.32-3.22(m,2H),3.11-3.04(m,1H),3.01(s,3H),2.90-2.78(m,1H),2.69-2.60(m,1H),2.45-2.35(m,2H),2.31-2.16(m,2H),2.03-1.92(m,1H),1.90-1.75(m,1H),1.72-1.58(m,1H),1.52-1.41(m,3H),1.08-0.98(m,6H),0.96(s,3H),0.89(dd,J=2.8,6.4Hz,3H),0.62-0.43(m,3H)ppm。

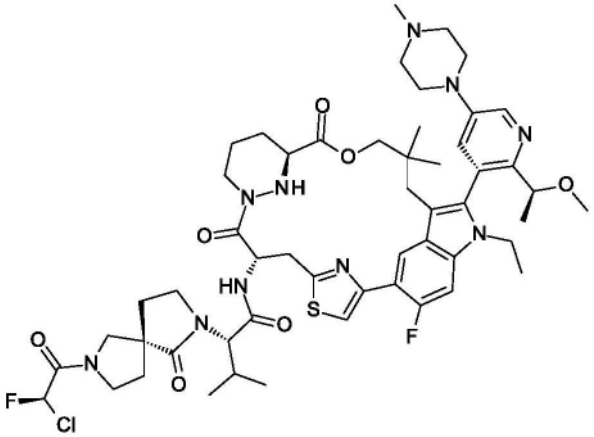
[0755] 实例30和实例31

[0756] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例30)

[0757] 

[0758] (实例30)

[0759] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例31)

[0760] 

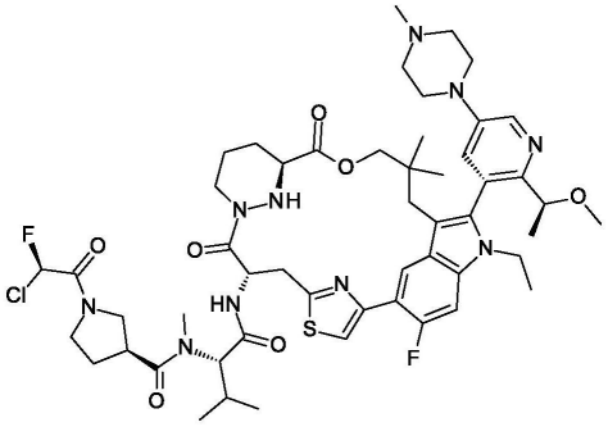
[0761] (实例31)

[0762] 类似于实例4的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例30。获得实例30(42.4mg),其为黄色固体。MS计算值1063.5(MH^+);测量值1063.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.72-8.65(m,1H),8.56-8.45(m,1H),7.78-7.73(m,0.5H),7.70-7.64(m,0.5H),7.63-7.57(m,1H),7.41-7.31(m,1H),6.95-6.71(m,1H),5.82-5.67(m,1H),4.51-4.02(m,8H),3.99-3.90(m,1H),3.88-3.70(m,5H),3.69-3.56(m,4H),3.52-3.43(m,3H),3.37(d,J=6.4Hz,4H),3.30-3.23(m,2H),3.13-3.05(m,1H),3.01(s,3H),2.88-2.79(m,1H),2.69-2.57(m,1H),2.36-2.18(m,3H),2.18-2.04(m,3H),2.01-1.96(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.71-1.59(m,1H),1.46(d,J=6.0Hz,3H),1.05-0.94(m,9H),0.94-0.89(d,J=6.6Hz,3H),0.58-0.41(m,3H)ppm。

[0763] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例31。获得实例31(56.7mg),其为黄色固体。MS计算值1063.5(MH^+);测量值1063.5(MH^+)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.67(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=2.8Hz,1H),7.65(s,1H),7.57(s,1H),7.34(d,J=12.8Hz,1H),6.94-6.73(m,1H),5.75(t,J=8.8Hz,1H),4.45-4.37(m,1H),4.36-4.29(m,2H),4.28-4.08(m,4H),4.07-3.97(m,1H),3.97-3.87(m,1H),3.85-3.72(m,4H),3.71-3.63(m,2H),3.63-3.41(m,7H),3.34(s,3H),3.30-3.23(m,2H),3.07-3.02(m,1H),3.00(s,3H),2.87-2.77(m,1H),2.69-2.57(m,1H),2.33-2.15(m,3H),2.14-2.03(m,3H),1.97-1.91(m,1H),1.84-1.72(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.03-0.92(m,9H),0.89(d,J=6.8Hz,3H),0.51(s,3H)ppm。

[0764] 实例32

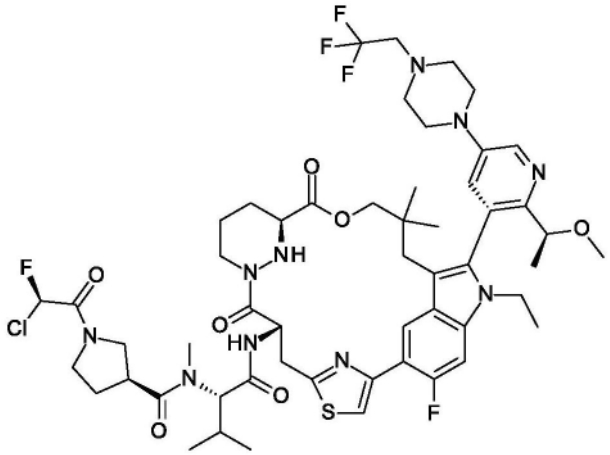
[0765] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0766] 

[0767] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例32(36.7mg),其为黄色固体。MS计算值1051.4(MH^+);测量值1051.6(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.67(d,J=7.6Hz,1H),8.49(d,J=2.8Hz,1H),7.73-7.59(m,2H),7.34(d,J=12.8Hz,1H),6.96-6.70(m,1H),5.82-5.61(m,1H),5.00-4.90(m,2H),4.83-4.77(m,1H),4.49-4.38(m,1H),4.37-4.05(m,5H),4.00-3.89(m,1H),3.89-3.47(m,10H),3.47-3.39(m,2H),3.36(d,J=4.8Hz,3H),3.28-3.22(m,1H),3.15-3.07(m,3H),3.06-3.02(m,1H),3.00(s,3H),2.89-2.76(m,1H),2.69-2.56(m,1H),2.42-2.01(m,4H),2.00-1.90(m,1H),1.89-1.73(m,1H),1.71-1.56(m,1H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.25-0.96(m,6H),0.96-0.92(m,3H),0.92-0.82(m,3H),0.61-0.39(m,3H)ppm。

[0768] 实例33

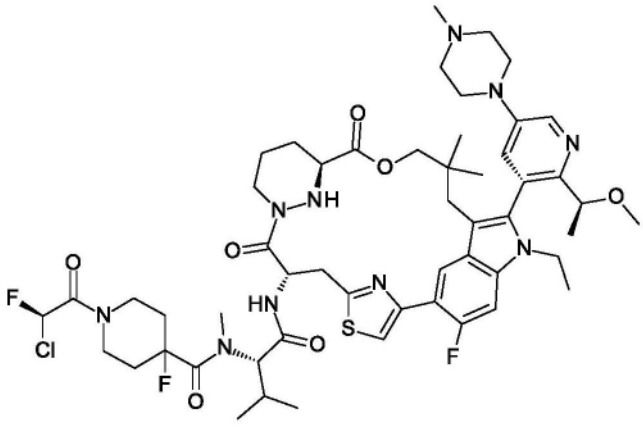
[0769] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0770] 

[0771] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例33(45.2mg),其为黄色固体。MS计算值1119.5(MH$^+$);测量值1119.7(MH$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ=8.73-8.65(m,1H),8.38(s,1H),7.94-7.86(m,1H),7.72-7.62(m,1H),7.37(d,J=12.6Hz,1H),6.94-6.72(m,1H),5.83-5.69(m,1H),4.84-4.76(m,1H),4.47-4.19(m,3H),4.17-3.92(m,2H),3.89-3.62(m,6H),3.61-3.53(m,1H),3.51-3.46(m,4H),3.43-3.37(m,3H),3.28-3.13(m,3H),3.10-3.03(m,3H),2.93-2.87(m,4H),2.86-2.66(m,2H),2.42-2.11(m,4H),2.00-1.90(m,1H),1.86-1.73(m,1H),1.71-1.57(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.36-1.27(m,1H),1.14-0.78(m,13H),0.69-0.54(m,3H)ppm。

[0772] 实例34

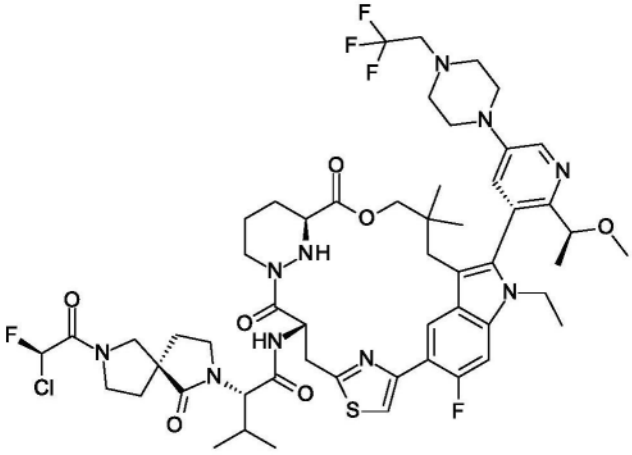
[0773] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

[0774] 

[0775] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例34(12.9mg),其为黄色固体。MS计算值1083.5(MH^+);测量值1083.6(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.65(d,J=7.6Hz,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.54(s,1H),7.34(d,J=12.4Hz,1H),7.11-6.95(m,1H),5.78-5.71(m,1H),4.47-4.37(m,2H),4.35-4.23(m,2H),4.22-4.07(m,4H),4.00-3.88(m,2H),3.80-3.69(m,3H),3.68-3.57(m,2H),3.54-3.41(m,4H),3.34(s,3H),3.20(t,J=4.8Hz,4H),3.14-3.05(m,2H),3.03-2.95(m,5H),2.86-2.79(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.32-2.13(m,5H),2.03-1.90(m,2H),1.84-1.77(m,1H),1.68-1.59(m,1H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.29-1.09(m,2H),1.00-0.97(m,3H),0.93(s,3H),0.91-0.86(m,3H),0.50(d,J=5.2Hz,3H)。

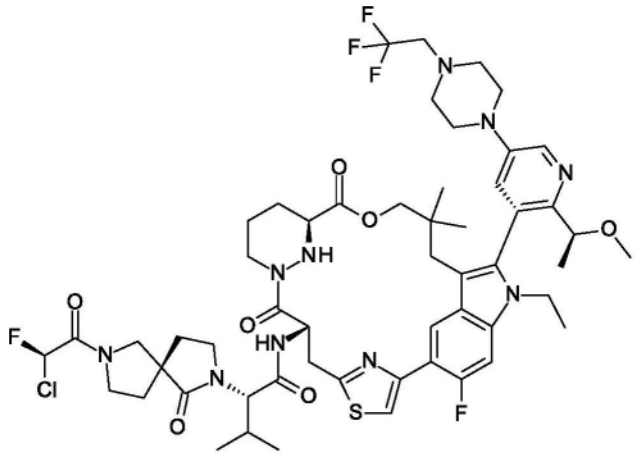
[0776] 实例35和实例38

[0777] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例35)

[0778] 

[0779] (实例35)

[0780] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例38)

[0781] 

[0782] (实例38)

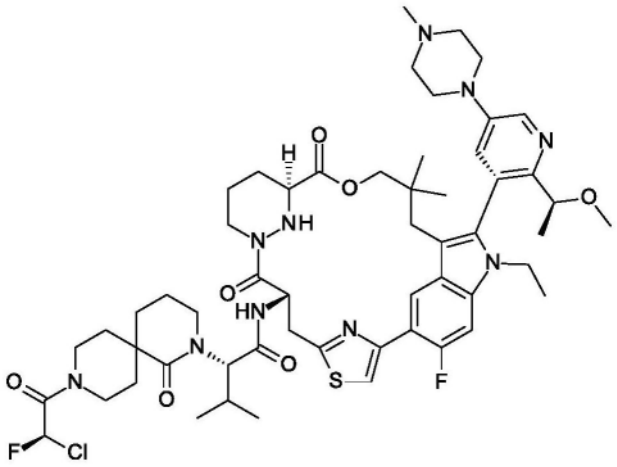
[0783] 类似于实例4的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例35。获得实例35(21.1mg),其为黄色固体。MS计算值1131.5(MH$^+$);测量值1131.6(MH$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ8.71(dd,J=2.4,7.6Hz,1H),8.38(t,J=2.4Hz,1H),7.87-7.81(m,1H),7.76-7.62(m,1H),7.37(dd,J=2.8,12.6Hz,1H),6.92-6.69(m,1H),5.84-5.71(m,1H),4.45-4.12(m,5H),4.10-4.00(m,1H),3.96-3.69(m,5H),3.60-3.54(m,2H),3.51-3.42(m,6H),3.41-3.37(m,3H),3.26-3.12(m,3H),3.09-2.96(m,1H),2.93-2.87(m,4H),2.85-2.66(m,2H),2.34-2.15(m,3H),2.12-1.93(m,4H),1.86-1.73(m,1H),1.71-1.57(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.04-0.95(m,9H),0.89(d,J=6.8Hz,3H),0.58(d,J=12.8Hz,3H)。

[0784] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例38。获得实例38(26.1mg),其为黄色固体。MS计算值1131.5(MH$^+$);测量值1131.7(MH$^+$)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δ=8.88-8.81(m,1H),8.71(d,J=7.6Hz,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),7.96-7.87(m,1H),7.67-7.64(m,1H),7.37(d,J=12.4Hz,1H),6.91-6.75(m,1H),5.84-5.79(m,1H),4.46-4.36(m,2H),4.33-4.25(m,2H),4.18-4.12(m,1H),4.08-3.84(m,2H),3.81-3.43(m,4H),3.69-3.61(m,2H),3.52-3.48(m,5H),3.40(s,3H),3.23-3.15(m,

3H),3.03-2.97(m,1H),2.91-2.88(m,4H),2.83-2.73(m,2H),2.27-2.15(m,3H),2.11-2.04(m,3H),2.00-1.91(m,2H),1.85-1.76(m,1H),1.70-1.61(m,1H),1.46(d,J＝6.4Hz,3H),1.04-0.99(m,5H),0.96(s,3H),0.89(d,J＝6.8Hz,3H),0.61(s,3H)ppm。

[0785] 实例36

[0786] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

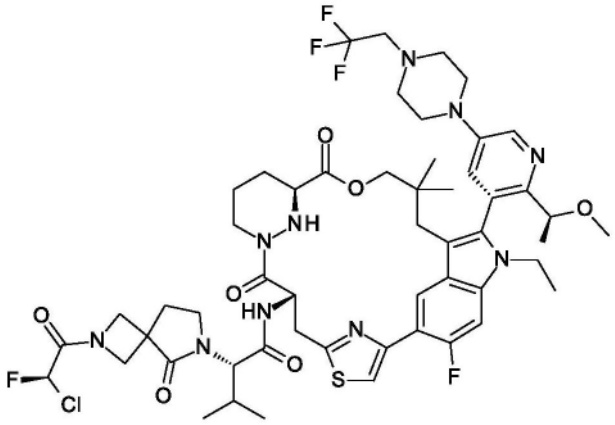
[0787] 

[0788] 类似于实例6的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例36(27.5mg),其为黄色固体。MS计算值1091.5(MH^+);测量值1091.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.67(d,J＝7.6Hz,1H),8.48(d,J＝2.8Hz,1H),7.67(d,J＝2.4Hz,1H),7.61-7.51(m,1H),7.34(d,J＝12.8Hz,1H),7.15-6.85(m,1H),5.80-5.68(m,1H),4.86-4.76(m,1H),4.47-4.36(m,1H),4.35-4.05(m,6H),3.97-3.86(m,1H),3.83-3.67(m,3H),3.66-3.51(m,2H),3.50-3.40(m,4H),3.34(s,3H),3.30-3.09(m,4H),3.07-3.01(m,1H),3.00(s,3H),2.88-2.76(m,1H),2.68-2.56(m,1H),2.33-2.08(m,4H),1.97-1.75(m,6H),1.68-1.57(m,3H),1.44(d,J＝6.0Hz,3H),1.37-1.24(m,2H),1.01-0.90(m,9H),0.87(d,J＝6.4Hz,3H),0.51(s,3H)ppm。

[0789] 实例37

[0790] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-

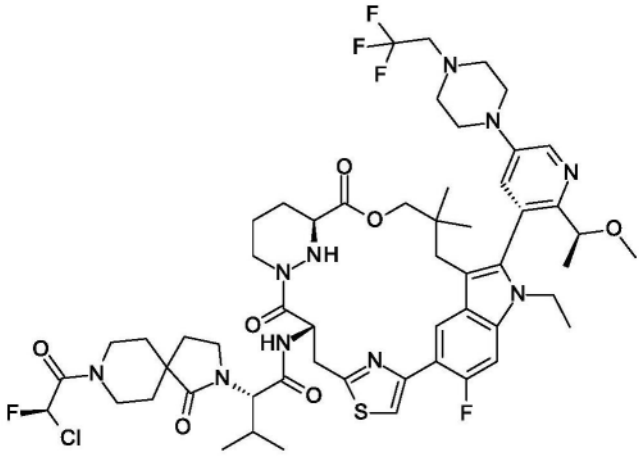
3-甲基-丁酰胺

[0791] 

[0792] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例37(32.1mg),其为黄色固体。MS计算值1117.5(MH^+);测量值1117.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69(d,J=7.6Hz,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),7.74(s,1H),7.66(dd,J=4.0Hz,24.4Hz,1H),7.35(d,J=12.8Hz,1H),6.68(d,J=57.6Hz,1H),5.78(s,1H),4.57(t,J=5.6Hz,1H),4.45-4.22(m,6H),4.19-4.11(m,1H),4.11-4.01(m,2H),3.82-3.68(m,2H),3.45(s,6H),3.37(d,J=6.8Hz,4H),3.22-3.12(m,2H),3.07-2.97(m,1H),2.88(s,4H),2.76-2.66(m,2H),2.38(s,2H),2.26-2.13(m,2H),1.99-1.92(m,1H),1.86-1.74(m,1H),1.69-1.61(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.34-1.23(m,1H),1.05-0.98(m,6H),0.95(s,3H),0.87(dd,J=2.4Hz,6.4Hz,3H),0.57(s,3H)ppm。

[0793] 实例39

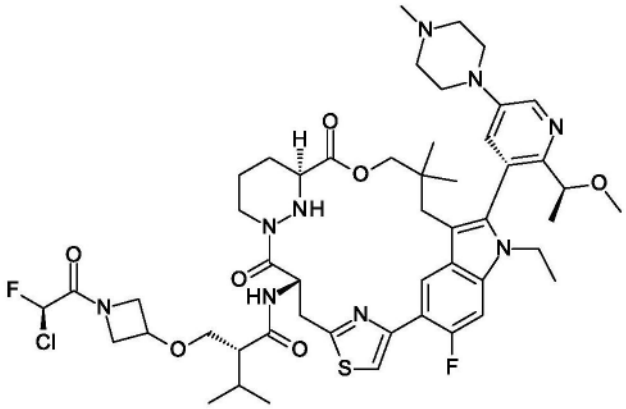
[0794] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0795] 

[0796] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例39(22.9mg),其为黄色固体。MS计算值1145.5(MH^+);测量值1145.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.85-8.77(m,1H),8.69(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.72-7.64(m,2H),7.37-7.33(m,1H),7.09-6.93(m,1H),5.83-5.74(m,1H),4.46-4.37(m,1H),4.34-4.24(m,4H),4.18-4.14(m,1H),4.11-4.04(m,1H),3.96-3.89(m,1H),3.80-3.71(m,2H),3.64-3.50(m,2H),3.45-3.41(m,5H),3.36(s,3H),3.20-3.13(m,4H),3.04-2.98(m,1H),2.90-2.86(m,4H),2.83-2.78(m,1H),2.73-2.68(m,1H),2.25-2.16(m,2H),2.06-2.01(m,2H),1.97-1.76(m,5H),1.68-1.53(m,3H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.02-0.98(m,5H),0.95(s,3H),0.89-0.86(m,3H),0.57(s,3H)ppm。

[0797] 实例40

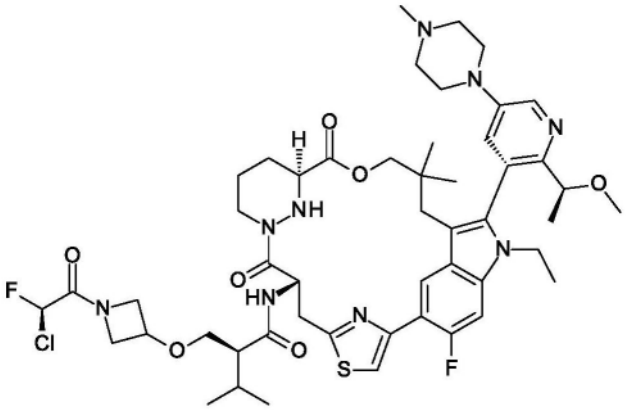
[0798] (2R)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0799] 

[0800] 类似于实例13的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例40(26.2mg),其为黄色固体。MS计算值1010.5(MH^+);测量值1010.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.66(t,J=7.8Hz,1H),8.50(d,J=2.4Hz,1H),7.72(br s,1H),7.63(t,J=2.9Hz,1H),7.34(dd,J=2.9,12.6Hz,1H),6.69-6.44(m,1H),5.83(br t,J=7.5Hz,1H),5.01-4.92(m,1H),4.63-3.86(m,11H),3.84-3.65(m,3H),3.64-3.53(m,3H),3.45(br d,J=15.2Hz,3H),3.36(br d,J=3.4Hz,3H),3.31-3.22(m,3H),3.10-2.94(m,4H),2.81(br t,J=12.4Hz,1H),2.65(br t,J=13.4Hz,1H),2.52-2.37(m,1H),2.19(br d,J=12.2Hz,1H),1.96(br d,J=12.8Hz,1H),1.90-1.71(m,2H),1.70-1.54(m,1H),1.45(d,J=6.2Hz,3H),1.17-0.77(m,12H),0.54(br d,J=9.3Hz,3H)ppm。

[0801] 实例41

[0802] (2S)-2-[[1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0803] 

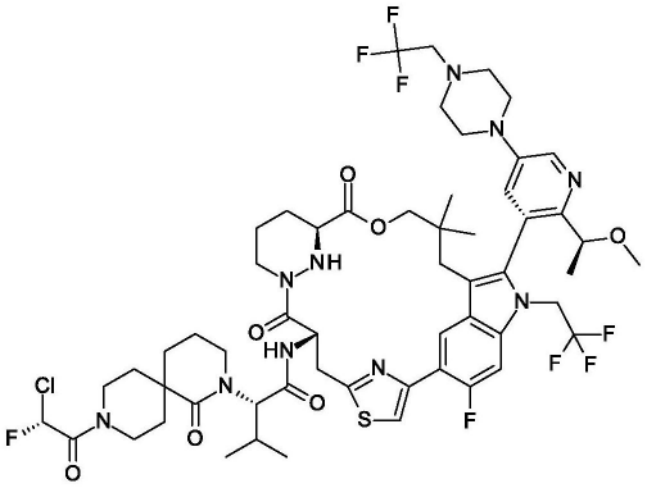
[0804] 类似于实例13的制备,通过使用3-[(2S)-2-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-

20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物40B)代替3-[(2R)-2-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]-二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物13I)来制备标题化合物。获得实例41(32.9mg),其为黄色固体。MS计算值1010.5(MH^+);测量值1010.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.68(d,J=7.4Hz,1H),8.51(d,J=2.8Hz,1H),7.80(d,J=2.8Hz,1H),7.65(d,J=2.4Hz,1H),7.35(d,J=12.6Hz,1H),6.75-6.53(m,1H),5.86(br d,J=7.1Hz,1H),5.03-4.92(m,1H),4.54-4.01(m,11H),4.01-3.83(m,2H),3.81-3.66(m,3H),3.66-3.50(m,4H),3.50-3.38(m,3H),3.36(s,3H),3.02(br s,1H),2.99(s,3H),2.86-2.74(m,1H),2.74-2.62(m,1H),2.48-2.34(m,1H),2.17(br d,J=12.1Hz,1H),2.00-1.85(m,2H),1.83-1.70(m,1H),1.68-1.55(m,1H),1.45(d,J=6.3Hz,3H),1.09-0.85(m,12H),0.57(s,3H)ppm。

[0805] 类似于化合物13J的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体H)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备化合物40B。

[0806] 实例42

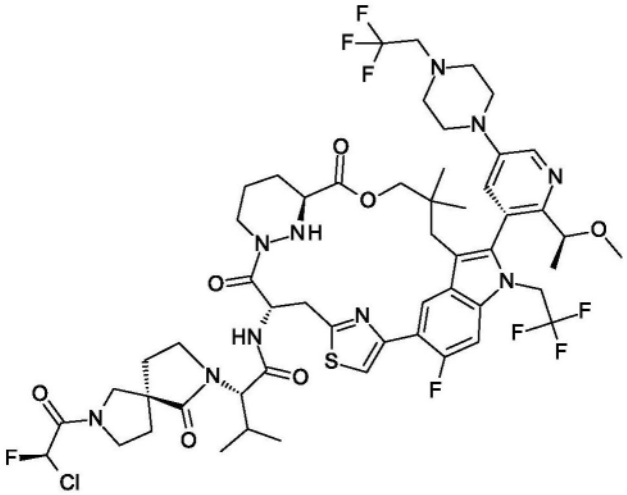
[0807] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0808] 

[0809] 类似于实例6的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例42(7.8mg),其为黄色固体。MS计算值1213.5(MH^+);测量值1213.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.6Hz,1H),8.42(d,J=2.8Hz,1H),7.74-7.67(m,1H),7.52-7.41(m,2H),7.13-6.87(m,1H),5.75-5.65(m,1H),5.20-5.11(m,1H),4.81-4.78(m,1H),4.48-4.34(m,1H),4.25-4.05(m,3H),3.98-3.65(m,3H),3.52-3.33(m,11H),3.30-3.09(m,6H),2.91-2.78(m,5H),2.68-2.57(m,1H),2.32-2.06(m,4H),2.00-1.77(m,6H),1.70-1.57(m,3H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.03-0.92(m,6H),0.90-0.84(m,3H),0.47(s,3H)ppm。

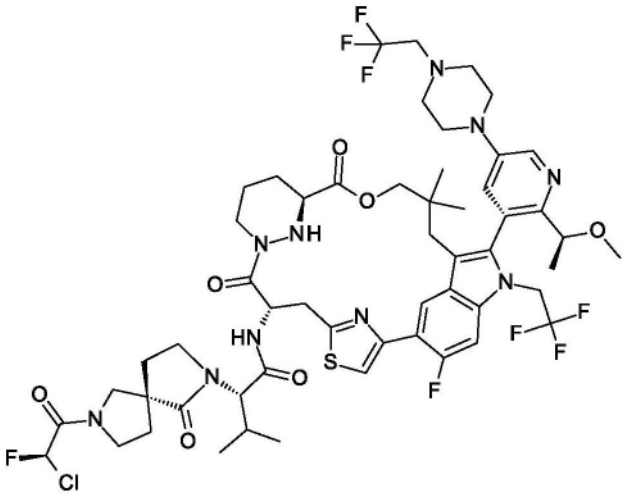
[0810] 实例43和实例45

[0811] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例43)

[0812] 

[0813] (实例43)

[0814] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例45)

[0815] 

[0816] (实例45)

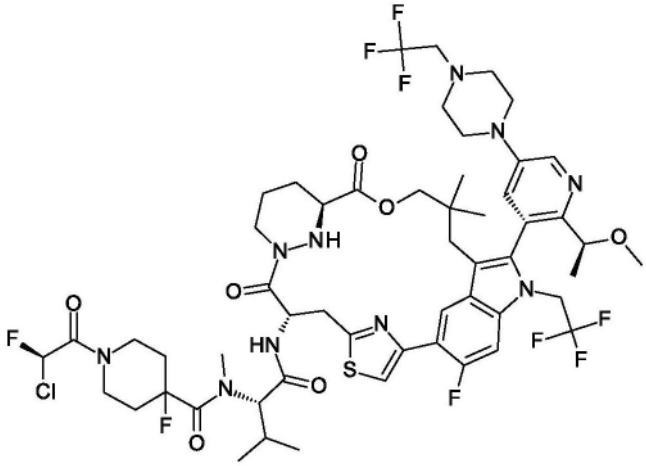
[0817] 类似于实例4的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例43。获得实例43(43.9mg),其为黄色固体。MS计算值1185.4(MH^+);测量值1185.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.82-8.71(m,1H),8.44(br s,1H),7.84-7.66(m,1H),7.56-7.45(m,2H),6.96-6.71(m,1H),5.77-5.65(m,1H),5.26-5.16(m,1H),4.49-4.33(m,2H),4.31-4.19(m,2H),4.07-3.69(m,5H),3.66-3.55(m,2H),3.54-3.34(m,10H),3.25-3.12(m,3H),2.96-2.78(m,5H),2.72-2.57(m,1H),2.40-2.17(m,3H),2.16-1.92(m,4H),1.91-1.76(m,1H),1.75-1.57(m,1H),1.53-1.41(m,3H),1.38-1.14(m,1H),1.06-0.97(m,6H),0.94-0.86(m,3H),0.59-0.42(m,3H)ppm。

[0818] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例45。获得呈白色固体的实例45(24.2mg)。MS计算值1185.4(MH^+);测量值1185.5(MH^+)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.6Hz,1H),8.42(d,J=2.8Hz,1H),7.71(t,J=2.4Hz,1H),7.57(s,1H),7.48(d,J=12.8Hz,1H),6.84(dd,J=10.8Hz,48.8Hz,1H),5.72(s,1H),5.24-5.21(m,2H),4.48-4.18(m,3H),3.82-3.68(m,4H),3.68-

3.55(m,2H),3.55-3.44(m,3H),3.42(d,J＝3.6Hz,4H),3.37(s,3H),3.30-3.08(m,5H),2.89(t,J＝4.8Hz,4H),2.86-2.77(m,1H),2.64(d,J＝14.4Hz,1H),2.32-2.15(m,3H),2.14-2.01(m,3H),1.98-1.90(m,1H),1.88-1.74(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.45(d,J＝6.4Hz,3H),1.01(d,J＝6.4Hz,3H),0.99(s,3H),0.90(d,J＝6.4Hz,3H),0.49(s,3H)ppm。

[0819] 实例44

[0820] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-4-氟-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

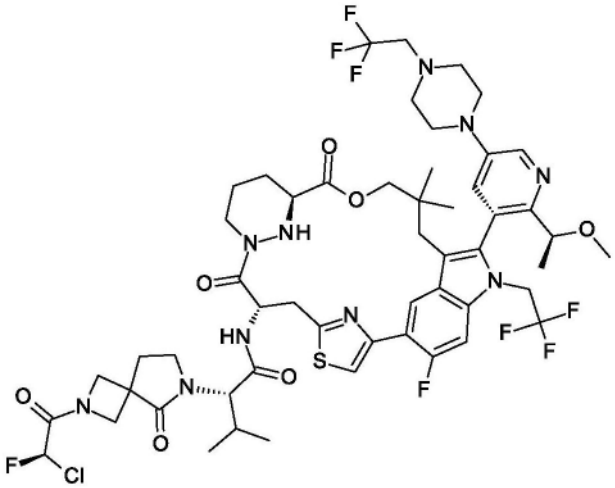
[0821] 

[0822] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例44(18.4mg),其为灰白色固体。MS计算值1205.4(MH^+);测量值1205.6(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.69(d,J＝7.2Hz,1H),8.42(d,J＝2.8Hz,1H),7.69(s,1H),7.58-7.51(m,1H),7.48(d,J＝12.4Hz,1H),7.11-6.97(m,1H),5.74-5.68(m,1H),5.24-5.10(m,2H),4.75(d,J＝11.2Hz,1H),4.46-4.34(m,2H),4.27-4.16(m,2H),4.00-3.88(m,1H),3.81-3.69(m,2H),3.57-3.49(m,1H),3.47-3.38(m,5H),3.37(s,3H),3.22-3.17(m,4H),3.16-3.12(m,2H),3.10-3.01(m,1H),2.88(t,J＝4.4Hz,5H),2.84-2.77(m,1H),2.68-2.59(m,1H),2.35-2.15(m,6H),1.99-1.93(m,1H)。1.88-1.77(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.45(d,J＝6.0Hz,3H),1.00-0.95(m,6H),0.89(d,J＝6.4Hz,3H),0.48(d,J＝5.6Hz,3H)。

[0823] 实例46

[0824] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-

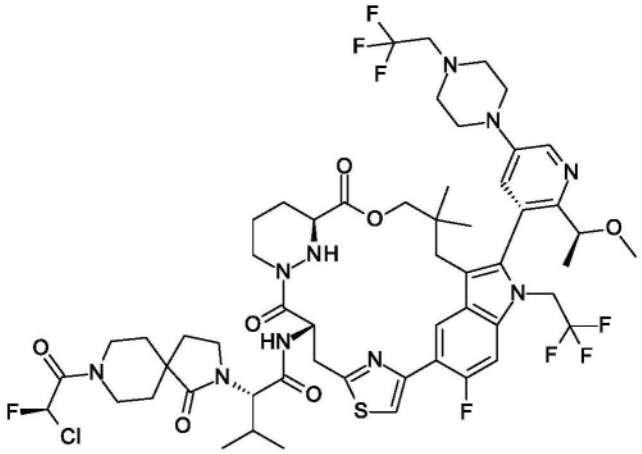
1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0825] 

[0826] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例46(17.0mg),其为灰白色固体。MS计算值1171.4(MH^+);测量值1171.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.72(d,J=7.6Hz,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.74(d,J=2.4Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.50(d,J=12.4Hz,1H),6.69(dd,J=1.6Hz,48.8Hz,1H),5.74-5.69(m,1H),4.44-4.21(m,5H),3.84-3.67(m,2H),3.59-3.52(m,1H),3.46(s,6H),3.40(d,J=1.2Hz,3H),3.24-3.14(m,3H),3.14-3.08(m,1H),2.90(t,J=5.2Hz,4H),2.85-2.77(m,1H),2.71-2.61(m,1H),2.44-2.36(m,2H),2.27-2.14(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.90-1.71(m,1H),1.70-1.55(m,1H),1.47(d,J=6.4Hz,3H),1.25(s,2H),1.20(s,3H),1.02-0.96(m,6H),0.88(dd,J=3.2Hz,6.4Hz,3H),0.51(s,3H)ppm。

[0827] 实例47

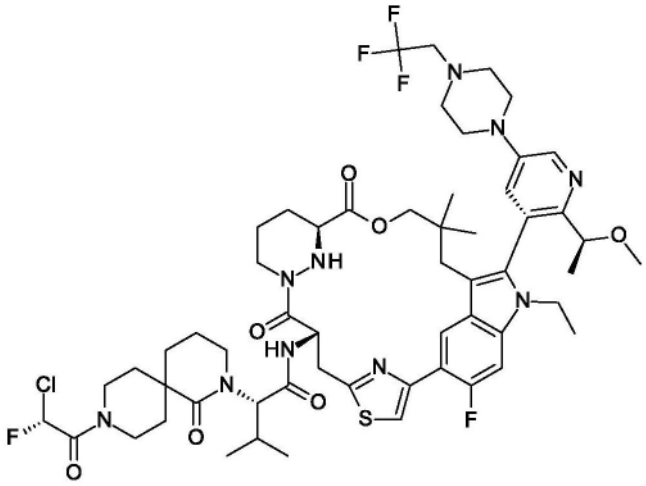
[0828] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0829] 

[0830] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体J)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例47(21.1mg),其为白色固体。MS计算值1199.5(MH^+);测量值1199.4(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.86-8.79(m,1H),8.69(d,J=7.2Hz,1H),8.44-8.40(m,1H),7.69(s,1H),7.51-7.43(m,2H),7.12-6.90(m,1H),5.69(s,1H),5.22-5.11(m,1H),4.44-4.37(m,1H),4.34-4.19(m,4H),3.99-3.87(m,1H),3.81-3.68(m,2H),3.62-3.58(m,1H),3.49-3.42(m,2H),3.41-3.37(m,4H),3.35(s,3H),3.28-3.23(m,1H),3.20-3.09(m,4H),2.90-2.86(m,4H),2.84-2.78(m,1H),2.62(d,J=14.4Hz,1H),2.26-2.19(m,2H),2.10-2.02(m,2H),2.00-1.90(m,2H),1.87-1.76(m,2H),1.70-1.53(m,3H),1.44(d,J=6.0Hz,3H),1.18(t,J=7.2Hz,1H),1.03-0.96(m,6H),0.88(d,J=5.6Hz,3H),0.47(s,3H)ppm。

[0831] 实例48

[0832] (2S)-2-[9-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0833] 

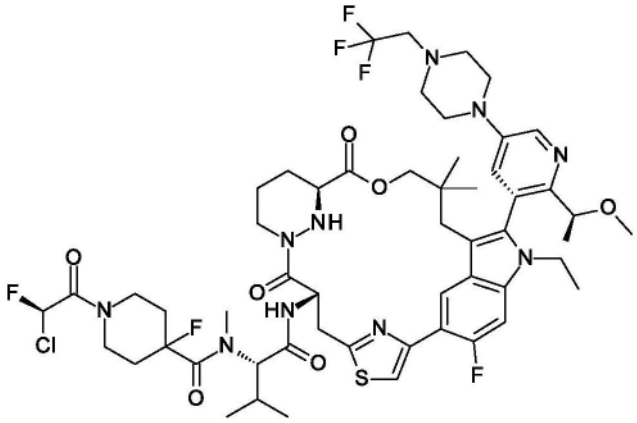
[0834] 类似于实例6的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例48(10mg),其为黄色固体。MS计算值1159.5(MH^+);测量值1159.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.69(d,J=7.6Hz,1H),8.40(d,J=2.8Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.63-7.57(m,1H),7.35(d,J=12.8Hz,1H),7.11-6.87(m,1H),5.82

[0835] -5.71(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.45-4.38(m,1H),4.36-4.29(m,1H),4.27

[0836] -4.03(m,4H),3.97-3.81(m,1H),3.79-3.70(m,2H),3.47-3.42(m,6H),3.36(s,3H),3.30-3.12(m,5H),3.08-2.96(m,1H),2.92-2.79(m,5H),2.73-2.64(m,1H),2.32-2.06(m,4H),2.00-1.90(m,1H),1.90-1.72(m,5H),1.68-1.55(m,3H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.05-0.94(m,9H),0.89-0.82(m,3H),0.55(s,3H)ppm。

[0837] 实例49

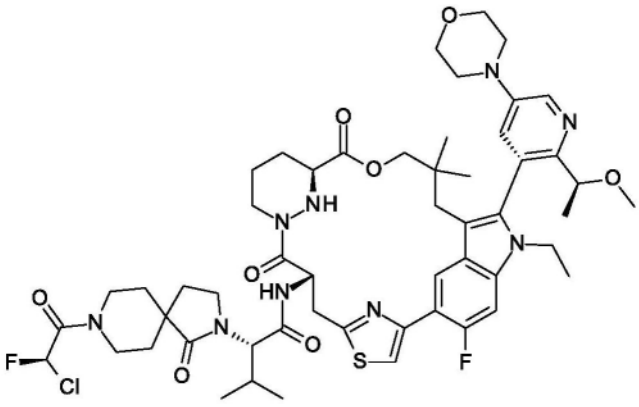
[0838] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

[0839] 

[0840] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体L)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例49(25.1mg),其为黄色固体。MS计算值1151.5(MH^+);测量值1151.5(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.85-7.78(m,1H),7.67-7.60(m,1H),7.36(d,J=12.4Hz,1H),7.11-6.94(d,J=49.2Hz,1H),5.89-5.69(m,1H),4.77-4.67(m,1H),4.46-4.32(m,3H),4.30-4.21(m,1H),4.18-4.12(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.96-3.86(m,1H),3.81-3.71(m,2H),3.51-3.43(m,5H),3.43-3.34(m,4H),3.28-3.13(m,7H),3.03-2.98(m,1H),2.92-2.87(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.76-2.66(m,1H),2.36-2.08(m,6H),1.99-1.90(m,1H),1.85-1.71(m,1H),1.70-1.58(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.04-0.93(m,9H),0.91-0.80(m,3H),0.65-1.53m,3H)ppm。

[0841] 实例50

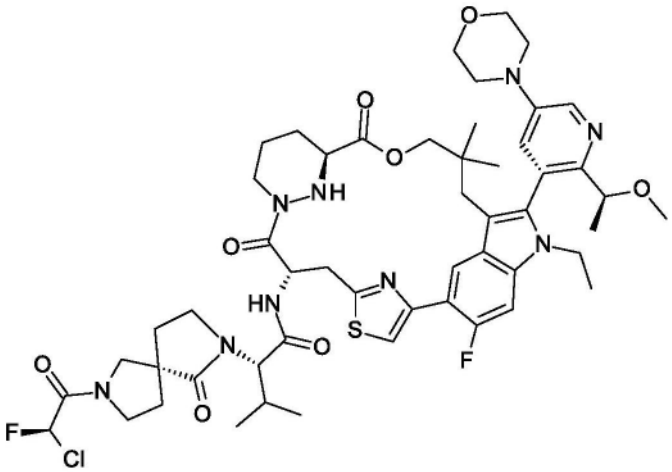
[0842] (2S)-2-[8-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0843] 

[0844] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(8-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物15F)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得实例50(51.8mg),其为黄色固体。MS计算值1064.5(MH^+);测量值1064.3(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.99(br s,1H),8.66-8.64(d,J=7.5Hz,1H),7.60-7.58(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),7.45-7.41(dd,J=2.3,16.1Hz,1H),7.32-7.30(br d,J=8.9Hz,0.5H),7.19-7.18(br d,J=8.8Hz,0.5H),7.14-7.11(d,J=12.3Hz,1H),6.57-6.54(m,0.5H),6.40-6.28(m,0.5H),5.81(td,J=9.2,13.9Hz,1H),4.66-4.52(m,1H),4.40(q,J=6.4Hz,1H),4.31-4.22(m,1H),4.19-4.03(m,5H),3.92(br t,J=4.5Hz,4H),3.83(br d,J=11.2Hz,1H),3.69(br d,J=11.1Hz,1H),3.62-3.54(m,8H),3.45-3.36(m,9H),3.21-3.07(m,2H),2.78-2.65(m,1H),2.50-2.30(m,2H),2.22(br d,J=12.0Hz,1H),2.00-1.96(m,2H),1.92-1.76(m,1H),1.61(br d,J=10.1Hz,2H),1.55-1.54(d,J=6.4Hz,3H),1.06-0.93(m,9H),0.89-0.87(dd,J=2.4,6.4Hz,3H),0.49(s,3H)ppm。

[0845] 实例51和实例53

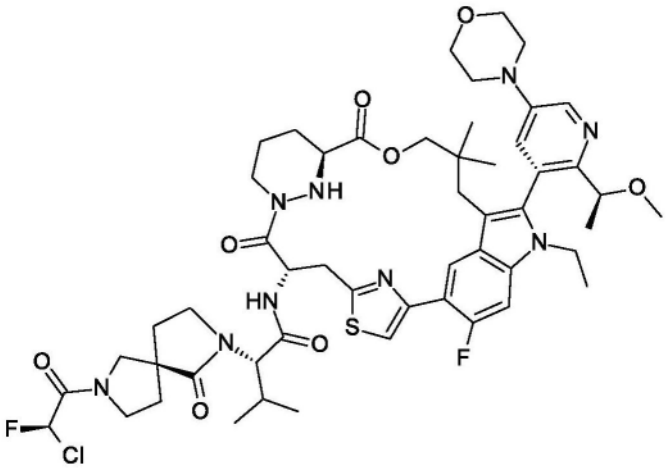
[0846] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例51)

[0847] 

[0848] (实例51)

[0849] (2S)-2-[(5R)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2}

$^{,5}.1^{9,13}.0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺(实例53)

[0850] 

[0851] (实例53)

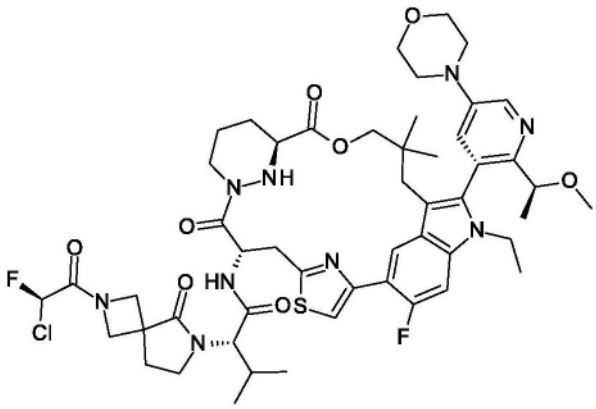
[0852] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例51。获得实例51(21.4mg),其为黄色固体。MS计算值1050.4(MH^+);测量值1050.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.89(dd,J=2.8,9.6Hz,1H),7.65(s,1H),7.38(d,J=12.8Hz,1H),8.90-6.74(m,1H),5.79(d,J=9.2Hz,1H),4.44-4.37(m,2H),4.33-4.24(m,2H),4.18-4.12(m,1H),4.08-4.00(m,1H),3.87(t,J=4.4Hz,4H),3.81-3.70(m,4H),3.68-3.63(m,1H),3.58-3.54(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.45-3.41(m,5H),3.40(s,3H),3.29-3.23(m,1H),3.02(d,J=14.4Hz,1H),2.86-2.71(m,2H),2.28-2.15(m,3H),2.09-2.00(m,3H),1.98-1.93(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.68 -1.60(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.34-1.28(m,1H),1.04-0.99(m,6H),0.97(s,3H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.60(s,3H)。

[0853] 类似于实例4的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例53。获得实例53(28.8mg),其为黄色固体。MS计算值1050.4(MH^+);测量值1050.5(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.88-8.87(m,

1H),8.72-8.68(m,1H),8.38(t,J＝2.4Hz,1H),7.80(t,J＝2.8Hz,1H),7.74-7.64(m,1H),7.39-7.34(m,1H),6.91-6.69(m,1H),5.81-5.73(m,1H),4.45-4.36(m,2H),4.34-4.30(m,1H),4.29-4.23(m,1H),4.21-4.13(m,1H),4.11-4.02(m,1H),3.93-3.85(m,5H),3.81-3.72(m,4H),3.63-3.51(m,3H),3.49-3.43(m,2H),3.42-3.38(m,7H),3.09-2.99(m 1H),2.87-2.78(m,1H),2.70(t,J＝14.0Hz,1H),2.33-2.25(m,1H),2.24-2.16(m,2H),2.12-2.06(m,2H),2.02-1.91(m,2H),1.85-1.76(m,1H),1.70-1.61(m,1H),1.46(d,J＝6.4Hz,3H),1.04-0.98(m,6H),0.97-0.96(m,2H),0.89(d,J＝6.8Hz,3H),0.61-0.55(m,3H)。

[0854] 实例52

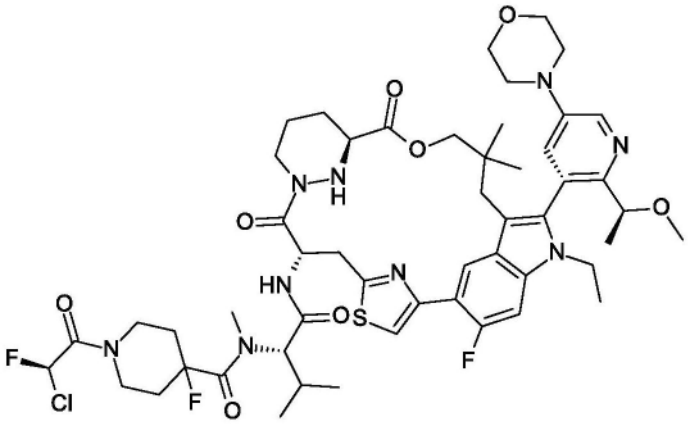
[0855] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

[0856] 

[0857] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得呈黄色固体的实例52(16.7mg)。MS计算值1036.4(MH^+);测量值1036.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝8.69(d,J＝7.2Hz,1H),8.38(d,J＝2.4Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.69-7.63(m,1H),7.37(d,J＝12.4Hz,1H),6.75-6.62(m,1H),5.80-5.74(m,1H),4.57(t,J＝10.0Hz,1H),4.41-4.34(m,3H),4.32-4.26(m,2H),4.19-4.13(m,1H),4.10-4.03(m,2H),3.87(t,J＝4.8Hz,4H),3.80-3.71(m,2H),3.53-3.46(m,2H),3.42-3.41(m,3H),3.39-3.38(m,3H),3.07-2.98(m,1H),2.87-2.79(m,1H),2.75-2.68(m,1H),2.41-2.35(m,2H),2.28-2.14(m,3H),2.07-1.90(m,2H),1.85-1.76(m,1H),1.66-1.60(m,1H),1.46(d,J＝6.4Hz,3H),1.33-1.29(m,2H),1.03-0.98(m,6H),0.98-0.94(m,3H),0.89-0.85(m,3H),0.58(s,3H)。

[0858] 实例54

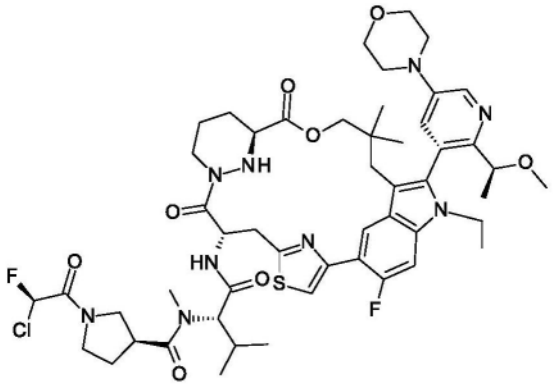
[0859] 1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-4-氟-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺

[0860] 

[0861] 类似于实例1的制备,通过使用1-叔丁氧基羰基-4-氟-哌啶-4-甲酸和(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(S)-1-Boc-吡咯烷-3-甲酸(化合物1D)和(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例54(44.2mg),其为黄色固体。MS计算值1070.5(MH^+);测量值1070.3(MH^+),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.70(d,J=7.2Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),7.37(d,J=12.8Hz,1H),7.12-6.95(d,J=49.2Hz,1H),5.87-5.72(m,1H),4.85-4.69(m,1H),4.46-4.22(m,4H),4.19-4.12(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.98-3.90(m,1H),3.88(t,J=4.8Hz,4H),3.81-3.71(m,2H),3.55-3.47(m,1H),3.45-3.38(m,8H),3.30-3.20(m,2H),3.20-3.13(m,3H),3.06-2.98(m,1H),2.89-2.67(m,2H),2.35-2.07(m,6H),1.99-1.90(m,1H),1.86-1.73(m,1H),1.72-1.57(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.05-0.94(m,9H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.66-0.55(m,3H)。

[0862] 实例55

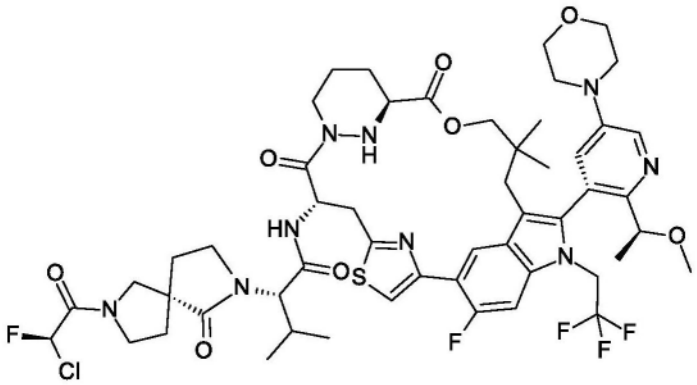
[0863] (3S)-1-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-N-[(1S)-1-[[(7S,13S)-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]氨基甲酰基]-2-甲基-丙基]-N-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺

[0864] 

[0865] 类似于实例1的制备,通过使用(7S,13S)-7-氨基-21-乙基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环-[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体M)代替(7S,13S)-7-氨基-25-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体E)来制备标题化合物。获得实例55(24.7mg),其为黄色固体。MS计算值1038.4(MH^+);测量值1038.6(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.73-8.68(m,1H),8.41-8.36(m,1H),7.91-7.82(m,1H),7.70-7.67(m,1H),7.37(d,J=16.0Hz,1H),6.92-6.72(m,1H),5.81-5.70(m,1H),4.81-4.71(dd,J=4.0,12.0Hz,1H),4.47-4.33(m,2H),4.32-4.22(m,1H),4.21-4.11(m,1H),4.09-4.00(m,1H),3.97-3.85(m,5H),3.82-3.72(m,4H),3.69-3.54(m,2H),3.46-3.37(m,8H),3.28-3.21(m,1H),3.15 -3.05(m,3H),3.04-2.95(m,1H),2.88-2.67(m,2H),2.41-2.06(m,4H),1.97-1.57(m,3H),1.46(d,J=8.0Hz,3H),1.08-0.93(m,9H),0.86(d,J=4.0Hz,3H),0.73-0.56(m,3H)。

[0866] 实例57

[0867] (2S)-2-[(5S)-7-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.$1^{2,5}$.$1^{9,13}$.$0^{22,26}$]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

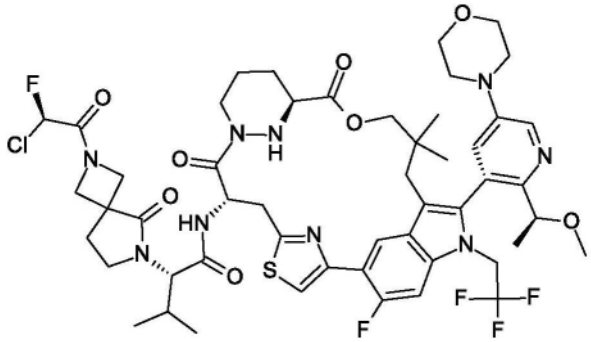
[0868] 

[0869] 类似于实例4的制备,通过使用(2S)-2-[(5R)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 1)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-

[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体I)代替(2S)-2-[(5S)-7-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物4f 2)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备实例57。获得呈白色固体的实例57(26mg)。MS计算值1104.4(MH^+);测量值1104.4(MH^+)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.86-8.98(d,J=7.6Hz,1H),8.66-8.75(d,J=7.2Hz,1H),8.32-8.49(d,J=2.8Hz,1H),7.66-7.75(t,J=2.8Hz,1H),7.56-7.63(m,1H),7.40-7.54(d,J=12.4Hz,1H),6.73-6.94(dd,J_1=11.2Hz,J_2=49.2Hz,1H),5.60-5.81(t,J=8.4Hz,1H),5.11-5.31(m,1H),4.38-4.47(d,J=12.4Hz,1H),4.30-4.37(dd,J_1=3.2Hz,J_2=11.2Hz,1H),4.16-4.30(m,2H),3.82-4.00(m,4H),3.65-3.82(m,5H),3.55-3.64(m,2H),3.42-3.54(m,3H),3.33-3.40(m,7H),3.07-3.18(m,1H),2.76-2.90(m,1H),2.58-2.74(m,1H),2.16-2.33(m,3H),2.02-2.14(m,3H),1.89-2.00(m,2H),1.75-1.88(m,1H),1.56-1.71(m,1H),1.41-1.52(d,J=6.4Hz,3H),0.94-1.07(m,6H),0.86-0.92(d,J=6.4Hz,3H),0.43-0.54(s,3H)。

[0870] 实例58

[0871] (2S)-2-[2-[(2R)-2-氯-2-氟-乙酰基]-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基]-N-[(7S,13S)-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-8,14-二氧代-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-7-基]-3-甲基-丁酰胺

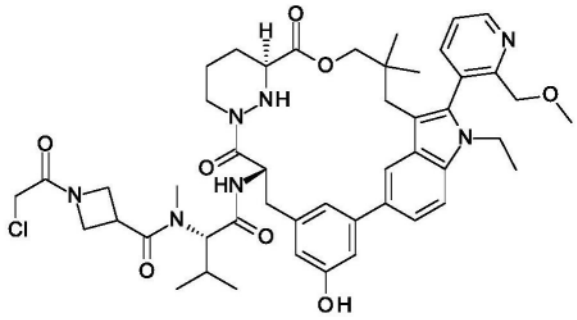
[0872] 

[0873] 类似于实例6的制备,通过使用(2S)-2-(2-叔丁氧基羰基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-3-甲基-丁酸(化合物25H)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-吗啉代-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体I)代替(2S)-2-(9-叔丁氧基羰基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)-3-甲基-丁酸(化合物6J)和(7S,13S)-7-氨基-24-氟-(20M)-20-[2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]-17,17-二甲基-21-(2,2,2-三氟乙基)-15-氧杂-4-硫杂-9,21,27,28-四氮杂五环[17.5.2.1^{2,5}.1^{9,13}.0^{22,26}]二十八

碳-1(25),2,5(28),19,22(26),23-六烯-8,14-二酮(中间体D)来制备标题化合物。获得呈白色固体的实例58(24.0mg)。MS计算值1090.4(MH^+);测量值1090.4(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.76-8.91(d,J=8.4Hz,1H),8.56-8.64(d,J=7.6Hz,1H),8.28-8.36(d,J=2.4Hz,1H),7.57-7.67(dd,J=2.4Hz,17.6Hz,1H),7.44-7.52(m,1H),7.35-7.42(d,J=12.8Hz,1H),6.51-6.68(dd,J=3.2Hz,52.4Hz,1H),5.55-5.70(t,J=8.4Hz,1H),4.99-5.21(m,1H),4.43-4.56(m,1H),4.08-4.38(m,6H),3.91-4.04(m,1H),3.73-3.84(t,J=4.8Hz,4H),3.66-3.72(m,1H),3.56-3.64(m,1H),3.42-3.50(m,1H),3.32-3.41(m,2H),3.23-3.30(m,8H),2.97-3.07(m,1H),2.65-2.78(m,1H),2.49-2.58(m,1H),2.24-2.35(m,2H),2.06-2.19(m,2H),1.80-1.91(m,1H),1.64-1.79(m,1H),1.45-1.61(m,1H),1.31-1.39(d,J=8Hz,3H),0.85-0.97(m,6H),0.73-0.81(m,3H),0.34-0.44(s,3H)。

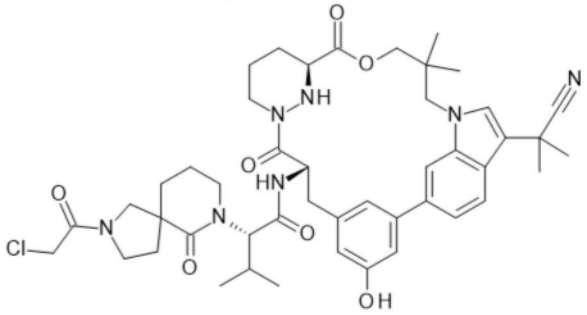
[0874] 生物学实例

[0875] 来自WO2020132597的化合物RM461(图1的第115页),和来自WO2020132597的化合物RM351(图1的第88页),以及来自WO2020132597的化合物RM44(图1的第11页)被引用作为本发明的参考化合物。

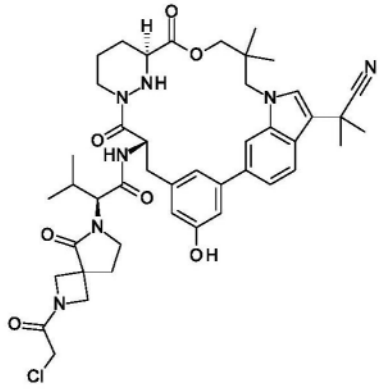


(RM461)

[0876]

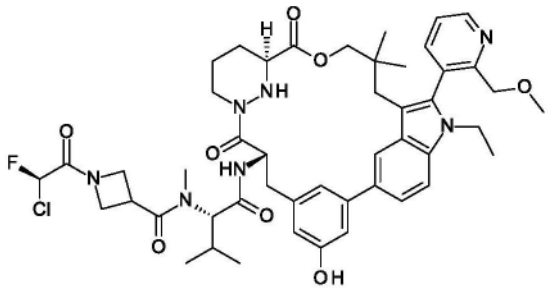


(RM351)



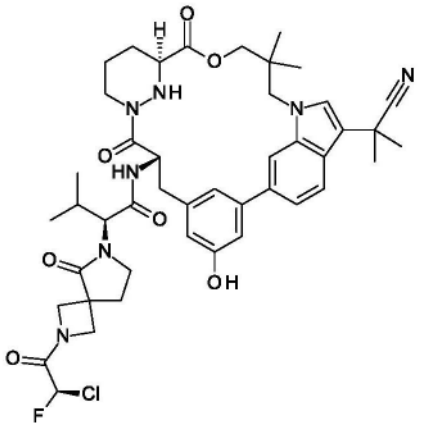
(RM44)

[0877] 申请人根据WO2020132597中所述的程序,进一步用2-氯-2-氟-乙酰胺代替氯乙酰胺合成了RM461-A和RM44-A作为RM461的类似物和RM44的类似物,并且提供了对比数据来证明改善并说明了本文所解决的技术问题。



(RM461-A)

[0878]



(RM44-A)

[0879] 实例 59

[0880] GSH 反应率

[0881] 谷胱甘肽(GSH)是存在于大多数组织中的三肽,尤其在肝脏中具有高浓度,并且在保护细胞免受氧化损伤和外源性亲电子试剂的毒性以及维持氧化还原平衡方面发挥着关键作用。更具体地说,谷胱甘肽缀合通过结合亲电子试剂有助于解毒,否则亲电子试剂可能会与蛋白或核酸结合,从而导致细胞损伤和基因突变。

[0882] 许多潜在有毒的亲电子的外源性物质和一些内源性化合物通过转化为相应的谷胱甘肽S-缀合物而解毒,该谷胱甘肽S-缀合物会消耗固有的GSH,并且然后减弱解毒效果。一些药物和卤化工作场所/环境污染物通过这种机制进行生物活化。

[0883] 另一方面,谷胱甘肽和药物分子在肝外器官以及肝脏中的缀合通常会导致分子的较差的PK特性(特别是高清除率),并增加其脱靶反应(可能引起各种毒性)的可能。因此,尽量减少GSH代谢的策略非常关键。固有GSH反应中的短$T_{1/2}$表明GSH反应速率高。因此,在固有GSH反应测定中的$T_{1/2}$中测定以用于筛选候选药物。

[0884] 参考化合物和本发明的化合物潜在地可以通过卤化部分取代反应或直接迈克尔加成反应来与GSH形成缀合。因此,进行该测试是为了检查所列化合物的GSH反应性。

[0885] 为了测定固有GSH反应性,将1μM的化合物于37℃在存在5mM GSH情况下以及不存在5mM GSH情况下在100mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中培育0、0.5、1、2、4和6h。在指定时间点结束时,将样品用含有10mM N-乙基马来酰亚胺和内标物的乙腈淬灭。将淬灭的样品离心,并通过LC-MS/MS分析上清液以进行化合物定量。如果培育6小时后的消耗百分比小于20%,则化合物被报告为稳定的;如果消耗百分比大于20%,则报告半衰期值。

[0886] 表1.本发明的实例和化合物的GSH反应速率

[0887]

实例	GSH中的$T_{1/2}$(小时)	GSH中在6h时的剩余量(%)
RM461	5	44
RM461-A	稳定	100
RM351	4.3	37
RM44	8.9	60
RM44-A	稳定	100
实例37	稳定	100

[0888] 上述结果清楚地表明参考化合物(RM461、RM351和RM44)与GSH形成缀合,使得其在6小时内被消耗,而本发明的化合物在与GSH更少缀合或无缀合的情况下保持稳定性。特别地,比较参考化合物RM461和RM44与其类似物RM461-A和RM44-A,唯一的区别是氯乙酰胺被2-氯-2-氟-乙酰胺替代,如同本发明的化合物,令人惊讶的是,如此小的改变可以解决如在参考化合物中所发现的GSH毒性问题。

[0889] 实例60

[0890] 人肝细胞稳定性测定

[0891] 肝细胞稳定性测定测量了与冷冻保存的人悬浮肝细胞一起培育时化合物消失的速率。每个实验均包含阳性对照,包括咪达唑仑、雷洛昔芬和右美沙芬。培育由1μM所测试化合物和人肝细胞悬浮液(1×10^{6}个细胞/mL)在补充有含有10% FBS和0.5%青霉素-链霉素的Williams'E培养基中组成。将肝细胞悬浮液在5% CO_2培养箱中于37℃以900rpm间歇振荡的情况下进行培养。通过在添加化合物后2、10、20、40、60和120分钟添加含有内标物(2μM甲苯磺丁脲)的甲醇来终止反应,通过LC-MS/MS分析监测母体化合物的消耗。对于人类数据,CL_hep(mL/min/kg)>16.24为高清除率,CL_hep(mL/min/kg)<6.96为低清除率。16.24>CL_hep(mL/min/kg)>6.96为中等清除率。

[0892] 表2.本发明实例和化合物的人肝细胞稳定性

[0893]

实例	CL_hep (人) (mL/min/kg)	清除类别
RM461	16.4	高
RM44	14.7	中等
RM44-A	< 2.4	低
实例 4	6.4	低
实例 5	12.5	中等
实例 6	13.4	中等
实例 15	10.9	中等
实例 37	2.4	低

[0894] 上述结果清楚地表明,在人肝细胞稳定性测定中,参考化合物(RM44)表现出中等

清除率,而本发明的实例37维持低清除率。特别地,比较参考化合物RM44与其类似物RM44-A,唯一的区别是氯乙酰胺被2-氯-2-氟-乙酰胺替代,如同本发明的化合物,令人惊讶的是,如此小的变化可以在人肝细胞稳定性测定中实现清除率降低。

[0895] 实现低清除率有利于改善化合物的体内性能,诸如剂量降低、暴露增强和半衰期延长。

[0896] 实例61

[0897] 细胞活力测定

[0898] 该细胞测定的目的是通过使用Cell Counting Kit-8量化终点时存在的NADPH量来确定测试化合物在3天的治疗期内对人癌细胞系NCI-H358(ATCC-CRL5807)细胞、AGS(ATCC-CRL-1739)细胞、SW620(ATCC-CCL-227)的增殖的影响。

[0899] 将细胞以5,000个细胞/孔(NCI-H358)、2,000个细胞/孔(AGS)、2,000个细胞/孔(SW620)接种在96孔测定板(Corning-3699)中,并培育过夜。在测定当天,以0.5% DMSO的最终浓度添加经稀释的化合物。培育72小时后,将十分之一体积的细胞计数试剂盒8(Dnjindo-CK04)添加到每个孔中。培育2小时后,使用EnVision读取信号(OD450减去OD650)。IC_{50}通过拟合4参数S型浓度响应模型来确定。

[0900] 与参考化合物RM461和RM351相比,本发明的化合物清楚地表现出在G12C、G12D和G12V中总体上显著改善的细胞效力。

[0901] 表3.本发明的实例和化合物在KRAS细胞活力测定中的活性

[0902]

实例	G12C IC50 (μM)	G12D IC50 (μM)	G12V IC50 (μM)
RM461	0.022	2.708	4.045
RM461-A	0.045	7.916	6.875
RM351	1.393	2.104	4.807
RM44	0.799	6.230	>10
实例 1	0.005	0.390	0.092
实例 2	0.002	0.822	0.175
实例 4	0.002	1.280	0.635
实例 5	0.002	2.240	0.042
实例 6	0.001	0.076	0.021
实例 8	0.003	1.562	0.175

[0903]

实例 9	0.007	0.505	0.028
实例 10	<0.001	0.105	0.008
实例 11	<0.001	1.878	0.029
实例 13	0.002	2.389	0.023
实例 15	<0.001	3.242	0.771
实例 16	<0.001	2.646	0.022
实例 18	0.001	3.704	0.019
实例 20	0.003	0.745	0.066
实例 23	N.A.	0.322	0.090
实例 24	N.A.	0.283	0.034
实例 25	N.A.	1.648	0.089
实例 26	0.001	0.260	0.034
实例 27	N.A.	0.037	0.031
实例 29	<0.001	1.229	0.447
实例 30	<0.001	0.435	1.047
实例 31	<0.001	0.237	0.044
实例 32	<0.001	0.792	0.430
实例 33	<0.001	0.338	0.039
实例 34	<0.001	0.043	0.040
实例 35	<0.001	0.069	3.526
实例 36	<0.001	0.030	0.132
实例 37	<0.001	0.159	0.114
实例 38	<0.001	0.223	0.103
实例 39	<0.001	0.112	0.184
实例 40	<0.001	1.109	0.063

[0904]

实例 42	<0.001	0.044	0.082
实例 43	<0.001	0.067	0.171
实例 44	<0.001	0.134	>5
实例 45	<0.001	0.135	0.121
实例 46	0.003	0.300	0.168
实例 47	0.030	>5	>5
实例 49	<0.001	0.073	0.042
实例 51	<0.001	2.502	0.052
实例 52	<0.001	4.716	0.196
实例 53	<0.001	1.315	0.932
实例 54	<0.001	0.072	0.013
实例 55	<0.003	0.848	0.155
实例 57	0.003	1.303	0.059
实例 58	0.005	1.498	0.130

[0905] 实例62

[0906] KRAS G12C-BRAF NanoBit测定

[0907] 该测定是为了测量所测试化合物在细胞水平上破坏KRAS G12C-BRAF复合物的能力,我们在哺乳动物HEK293(ATCC)细胞中建立了NanoBit细胞测定。

[0908] 使用含有10％胎牛血清和1％青霉素/链霉素的DMEM培养基(Thermo Fisher Scientific)生长和维持HEK293细胞。KRAS G12C和BRAF RBD两者均克隆到具有SmBit-KRAS G12C和BRAF RBD-LgBit定向的NanoBit载体(BiBiT载体系统,Promega)中,并共转染到HEK293细胞中。然后用100μg/mL潮霉素B(10687010,Thermo Fisher)和杀稻瘟素(5μg/mL)选择细胞4周,以获得稳定的细胞池。

[0909] 在测定当天,从DMSO中的最终浓度为30μM开始,以16点3倍稀释,使75nL化合物溶液存在于384孔测定板中。然后将细胞以10,000个细胞/25μL/孔接种到384孔板中。培育3小时后,将6μL体积的Nano-Glo®活细胞底物(Promega)添加到每个孔中。在Envision中使用ultra384模型在20分钟时监测发光情况。促进破坏KRAS G12C-BRAF RBD复合物的化合物被鉴定为与DMSO对照孔相比引起发光减少的化合物。

[0910] 表4.本发明的实例和化合物在KRAS G12C-BRAF NanoBit测定中的活性

[0911]

实例	IC_{50} (μM)
RM461	0.440
RM351	1.785
RM44	11.702
RM44-A	1.151
实例 8	0.043
实例 9	0.064
实例 10	0.004
实例 11	0.005
实例 12	0.059
实例 13	0.027
实例 14	0.106
实例 15	0.032
实例 16	0.008
实例 17	0.037
实例 18	0.012
实例 19	0.166
实例 20	0.047
实例 21	0.081
实例 22	0.209
实例 29	10.978
实例 49	0.008
实例 51	0.034
实例 52	0.070

[0912]

实例 53	0.017
实例 54	0.003
实例 55	0.010
实例 57	0.023
实例 58	0.054

[0913] 实例63

[0914] KRAS-BRAF与CYPA(500nM)的相互作用测定

[0915] 在此实例中,TR-FRET还用于测量KRAS G12C-BRAF复合物的化合物或化合物-CYPA依赖性破坏。该方案还用于测量本发明的化合物分别对KRAS G12D或KRAS G12V与BRAF结合的破坏。在含有25mM HEPES PH=7.4(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸,Thermo,15630080)、0.002%Tween20、0.1% BSA、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、10μM GMPPNP(鸟苷5'-[β,γ-亚氨基]三磷酸三钠盐水合物,Sigma,G0635)、无标签CYPA、负载6His-KRAS蛋白的GMPPNP和GST-$BRAF^{RBD}$在384孔测定板的孔中以分别为50nM、6.25nM和1nM的最终浓度混合。化合物从10μM的最终浓度起始,以16点3倍稀释系列存在于板孔中,并培育3小时。然后分别以6.67nM和0.21nM的最终浓度添加MAb抗6His-XL665(Cisbio,61HISXLB)和Mab抗GST-TB穴状化合物(Cisbio,61GSTTLB)的混合物,并将板再培育1.5小时。在PHERstar FSX微孔板读取器(Ex320 nm、Em 665/615nm)上读取TR-FRET信号。促进破坏KRAS-BRAF复合物的化合物被鉴定为与DMSO对照孔相比引起TR-FRET比率降低的化合物。表5.本发明的实例和化合物在KRAS-BRAF与CYPA(500nM)相互作用测定中的活性

[0916]

实例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
RM461	0.004	>10	>10
RM461-A	0.027	>10	6.079
RM351	>10	>10	>10
RM44	0.017	>10	>10
RM44-A	0.779	>10	>10

[0917]

实例 2	0.089	3.977	1.862
实例 4	0.122	4.372	>10
实例 8	0.003	0.085	0.010
实例 9	0.176	>10	>10
实例 10	0.020	0.964	0.136
实例 11	0.045	>10	1.029
实例 16	0.100	>10	>10
实例 18	0.071	1.665	3.331
实例 20	0.148	1.240	1.779
实例 22	0.199	>10	>10
实例 23	0.064	2.085	5.392
实例 24	0.053	>10	1.392
实例 25	0.098	6.064	3.541
实例 26	0.046	>10	0.954
实例 27	0.002	0.007	0.003
实例 30	0.038	>10	>10
实例 31	0.044	>10	1.977
实例 32	0.056	>10	>10
实例 33	0.018	>10	>10
实例 34	0.047	0.909	0.724
实例 35	0.023	3.218	>10
实例 36	0.038	3.935	>10
实例 37	0.039	0.964	1.355
实例 38	0.032	3.302	0.910
实例 39	0.104	>10	>10

[0918]

实例 40	0.108	>10	>10
实例 41	0.088	>10	1.175
实例 42	0.073	3.968	7.863
实例 43	0.022	2.202	1.687
实例 44	0.034	1.340	0.607
实例 45	0.010	4.967	0.299
实例 46	0.129	1.063	1.232
实例 47	0.079	>10	>10
实例 48	0.047	1.032	>10
实例 49	0.015	0.444	0.577
实例 50	0.124	>10	>10
实例 51	0.074	>10	6.444
实例 52	0.115	2.063	>10
实例 53	0.056	>10	>10
实例 54	0.019	0.303	0.217
实例 55	0.040	>10	2.114

[0919] 实例 64

[0920] pERK 抑制测定

[0921] 该测定旨在测量所测试化合物抑制ERK磷酸化、NCI-H358细胞中KRAS G12C、AGS细胞中KRAS G12D和SW620中KRAS G12V下游信号传导的能力。NCI-H358(ATCC-CRL5807)细胞、AGS(ATCC-CRL-1739)细胞、SW620(ATCC-CCL-227)细胞均使用含10％胎牛血清和1％青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基(Thermo Fisher Scientific)生长和维持。在添加化合物的前一天,将细胞分别以30,000个细胞/孔、20,000个细胞/孔、30,000个细胞/孔(对于NCI-H358、AGS和SW620)的密度铺板于经组织培养处理的96孔板(Corning-3699)中,并允许附着过夜。然后以0.5％DMSO的最终浓度添加经稀释的化合物。培育4小时后,除去培养基,添加100μL 4％甲醛,并将测定板在室温下培育20分钟。然后将板用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤一次,并用100μL冷冻甲醇透化10分钟。使用50μL 1X BSA阻断缓冲液(Thermo-37520,通过磷酸盐缓冲盐水(PBST)稀释10倍)在室温下阻断与板结合的非特异性抗体至少1小时。

[0922] 使用对磷酸化形式的ERK具有特异性的抗体测定磷光体-ERK的量。将一抗(pERK,CST-4370,Cell Signaling Technology)在阻断缓冲液中按1:300稀释,其中50μL等分至每个孔,并在4℃下培育过夜。将细胞用PBST洗涤五次,持续5分钟。二抗(HRP连接的抗兔IgG,CST-7074,Cell Signaling Technology)在阻断缓冲液中以1:1000稀释,并向每个孔添加

50μL,并在室温下培育1-2小时。将细胞用PBST洗涤5次,持续5分钟,添加100μL TMB ELISA底物(abcam-ab171523),并轻轻摇动20分钟。添加50μL终止液(abcam-ab171529),并且然后用EnVision读取信号(OD450)。

[0923] IC_{50}通过拟合4参数S型浓度响应模型来确定。

[0924] 表6.本发明的实例和化合物在KRAS pERK抑制测定中的活性

[0925]

实例	G12C IC_{50} (μM)	G12D IC_{50} (μM)	G12V IC_{50} (μM)
RM461	0.007	>10	>10
RM461-A	0.049	>10	7.022
RM351	0.356	>10	>10
RM44	1.899	>10	>10
RM44-A	>10	>10	>10
实例 1	0.007	0.137	0.055
实例 2	0.002	0.038	0.020
实例 3	0.032	0.114	0.138
实例 4	0.002	0.110	0.048
实例 5	0.002	0.048	0.026
实例 6	0.001	0.021	0.024
实例 8	0.002	0.090	0.127

[0926]

实例 9	0.003	0.023	0.022
实例 10	<0.001	0.016	0.006
实例 11	<0.001	0.027	0.022
实例 14	0.033	0.170	0.078
实例 16	0.001	0.019	0.015
实例 18	0.003	0.026	0.018
实例 20	0.005	0.098	0.073
实例 22	0.053	1.064	1.022
实例 24	0.005	0.012	0.018
实例 26	0.007	0.015	0.014
实例 27	0.003	0.011	0.010
实例 29	0.001	0.012	0.045
实例 30	0.002	0.021	0.100
实例 31	0.005	0.024	0.012
实例 32	0.001	0.014	0.021
实例 33	0.004	0.019	0.008
实例 34	0.002	N.A.	0.012
实例 35	0.003	N.A.	0.050
实例 36	0.003	N.A.	0.013
实例 37	0.003	N.A.	0.021
实例 38	0.001	N.A.	0.045
实例 39	0.006	N.A.	0.044
实例 40	0.010	N.A.	0.023
实例 41	0.107	N.A.	0.199
实例 42	0.003	N.A.	0.024

[0927]

实例 43	0.006	N.A.	0.044
实例 44	0.010	N.A.	0.044
实例 45	0.007	N.A.	0.020
实例 46	0.009	0.299	0.627
实例 47	0.026	N.A.	0.176
实例 48	0.002	N.A.	0.012
实例 49	0.003	0.065	0.020
实例 50	0.006	N.A.	0.006
实例 51	0.002	0.062	0.057
实例 52	0.004	0.103	0.058
实例 53	0.003	0.046	0.061
实例 54	0.002	0.025	0.015
实例 55	0.006	0.106	0.075
实例 57	0.006	0.057	0.033
实例 58	0.012	0.124	0.041

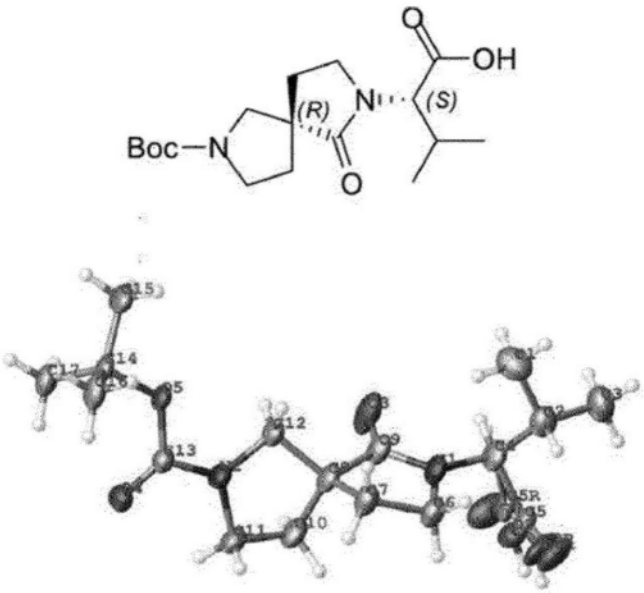


图1

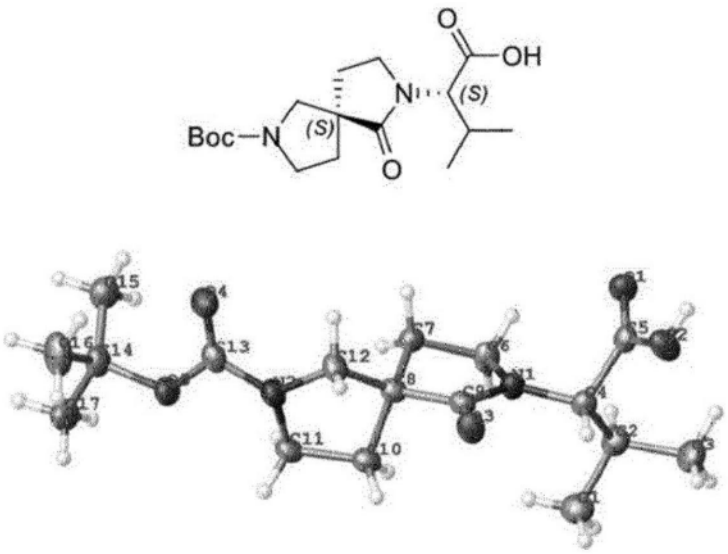


图2

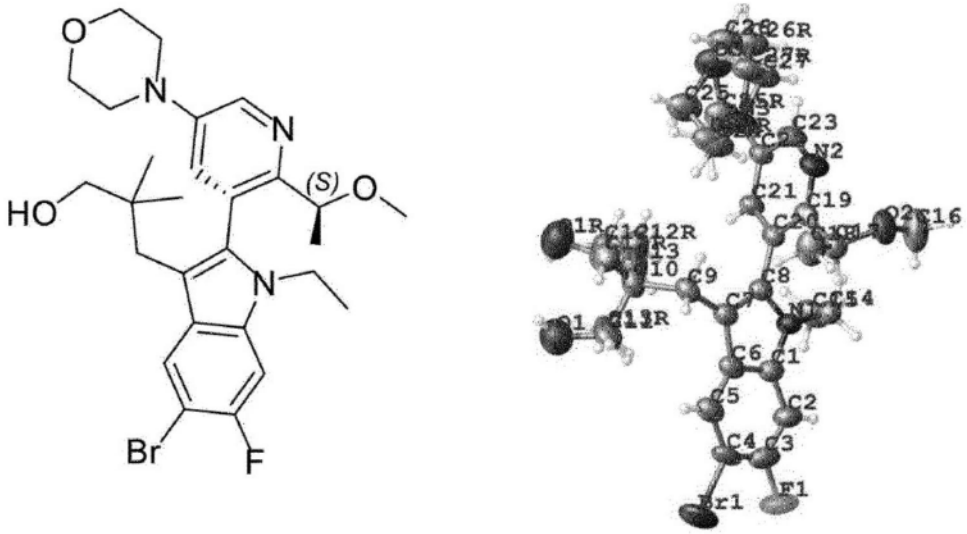


图3