(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119365467 A
(43)申请公布日 2025.01.24

(21)申请号 202380041256.4
(22)申请日 2023.05.19
(30)优先权数据
63/343,959 2022.05.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/022914 2023.05.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/225302 EN 2023.11.23
(71)申请人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 M·L·兰德里 C·尼勒维斯基 M·休 E·维拉莫尔 王涌 魏斌清 M·A·阿什利 S·多 L·J·加扎德 S·A·格伦
(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 519/00(2006.01)
C07D 498/22(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)

权利要求书16页 说明书466页 附图1页

(54)发明名称

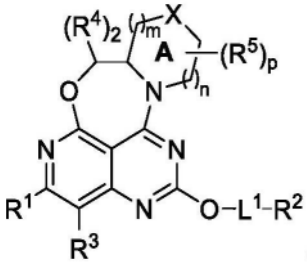
氮杂-四环氧氮杂萜化合物及其用途

(57)摘要

本文提供了可用于治疗癌症的氮杂-四环氧氮杂萜基化合物。

CN 119365467 A

1.一种式(I)化合物：



(I)，

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，

其中

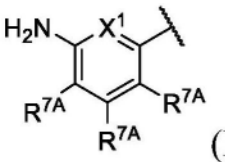
X为O或NR^6；

m为1或2；

n为1或2；

其中n和m一起构成6元或7元环环A；

p为0、1或2；

R^1具有式  其中X^1为N或CR^{7C}并且R^{7C}为氢或卤素；

(E)，

每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、N(Me)$_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基；

R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基；

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基；

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代

的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

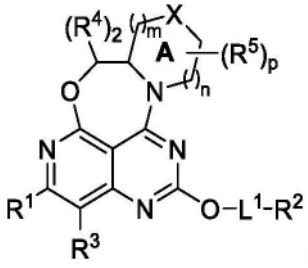
R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中X^1为CR^{7C}并且R^{7C}为氢或卤素。

3.根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中X^1为N。

4.一种式(I)化合物：



(I)，

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，

其中

X为O或NR^6；

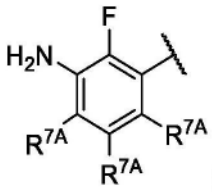
m为1或2；

n为1或2；

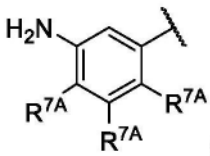
其中n和m一起构成6元或7元环环A；

p为0、1或2；

R^1为(E2)或(E3)



(E2)或



(E3)；

每个R^{7A}独立地为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

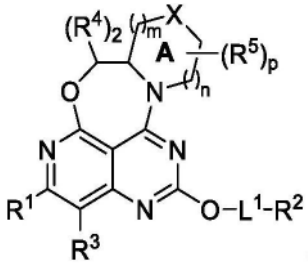
5.根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中不超过一个R^{7A}为氢。

6.根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^{7A}不为氢。

7.根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中至少一个R^{7A}为卤素。

8.根据权利要求4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中至少一个R^{7A}为未取代的C1-3卤代烷基。

9.一种式(I)化合物：



(I)，

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，

其中

X为O或NR^6；

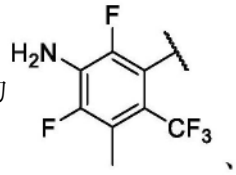
m为1或2；

n为1或2；

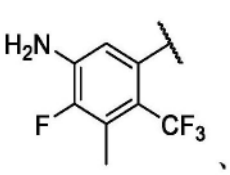
其中n和m一起构成6元或7元环环A；

p为0、1或2；

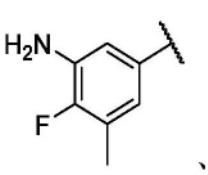
R^1为



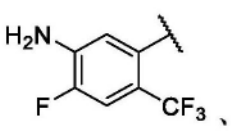
、



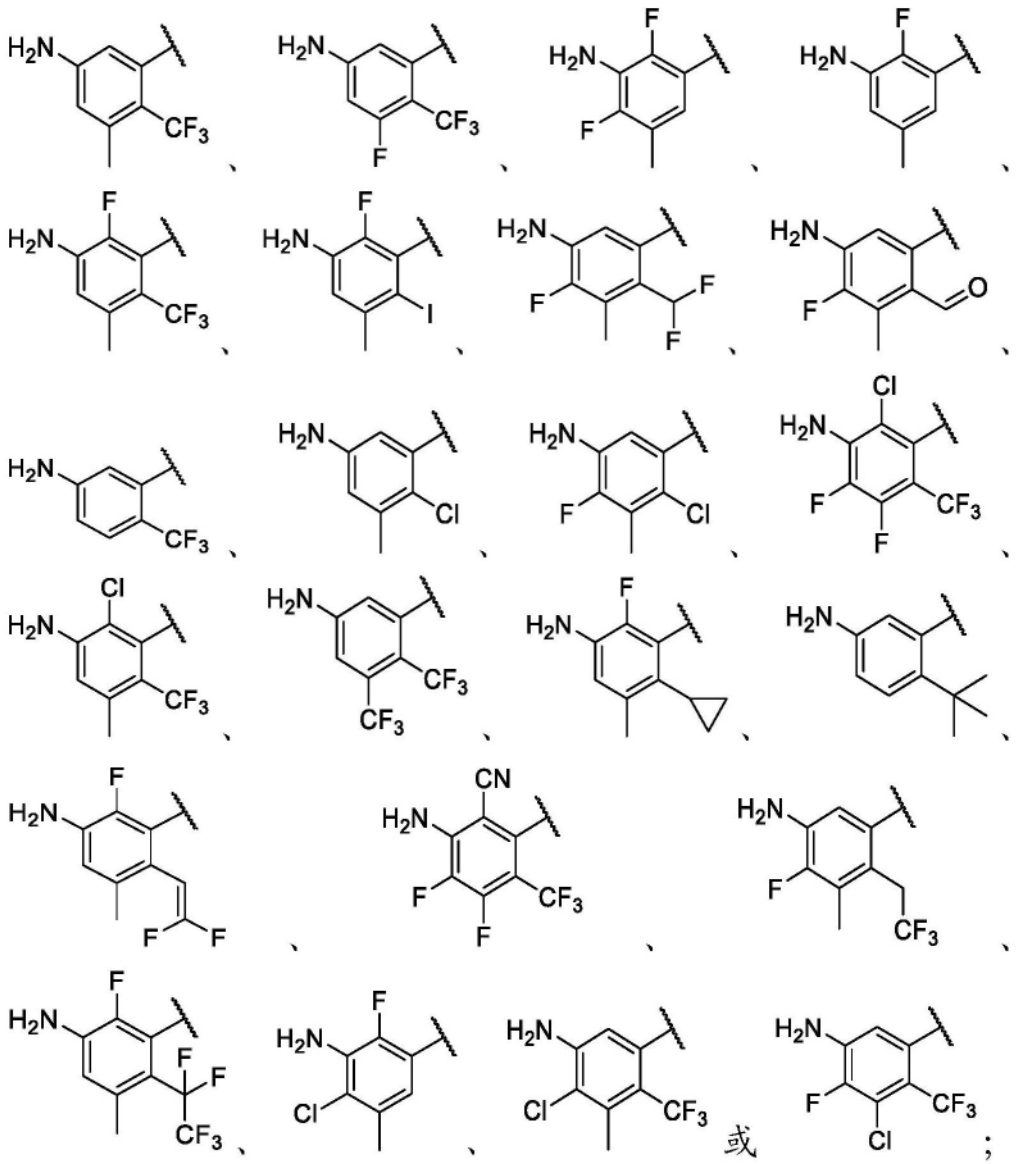
、



、



、



L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个

选自O和N的杂原子;或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

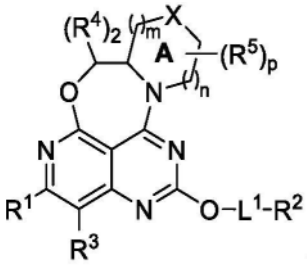
R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基;

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

10.一种式(I)化合物:



(I),

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,

其中

X为O或NR^6;

m为1或2;

n为1或2;

其中n和m一起构成6元或7元环环A;

p为0、1或2;

R^1为R^{7A}取代的苯基、或R^{7A}取代的吡啶基;

每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

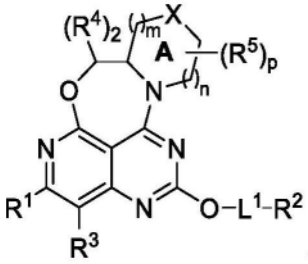
R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基;

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

11.一种式(I)化合物:



(I),

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,

其中

X为O或NR^6;

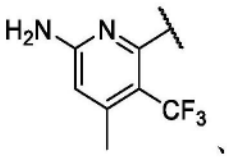
m为1或2;

n为1或2;

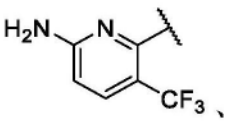
其中n和m一起构成6元或7元环环A;

p为0、1或2;

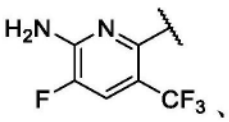
R^1为



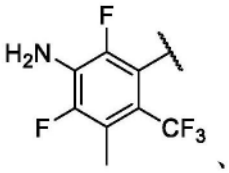
、



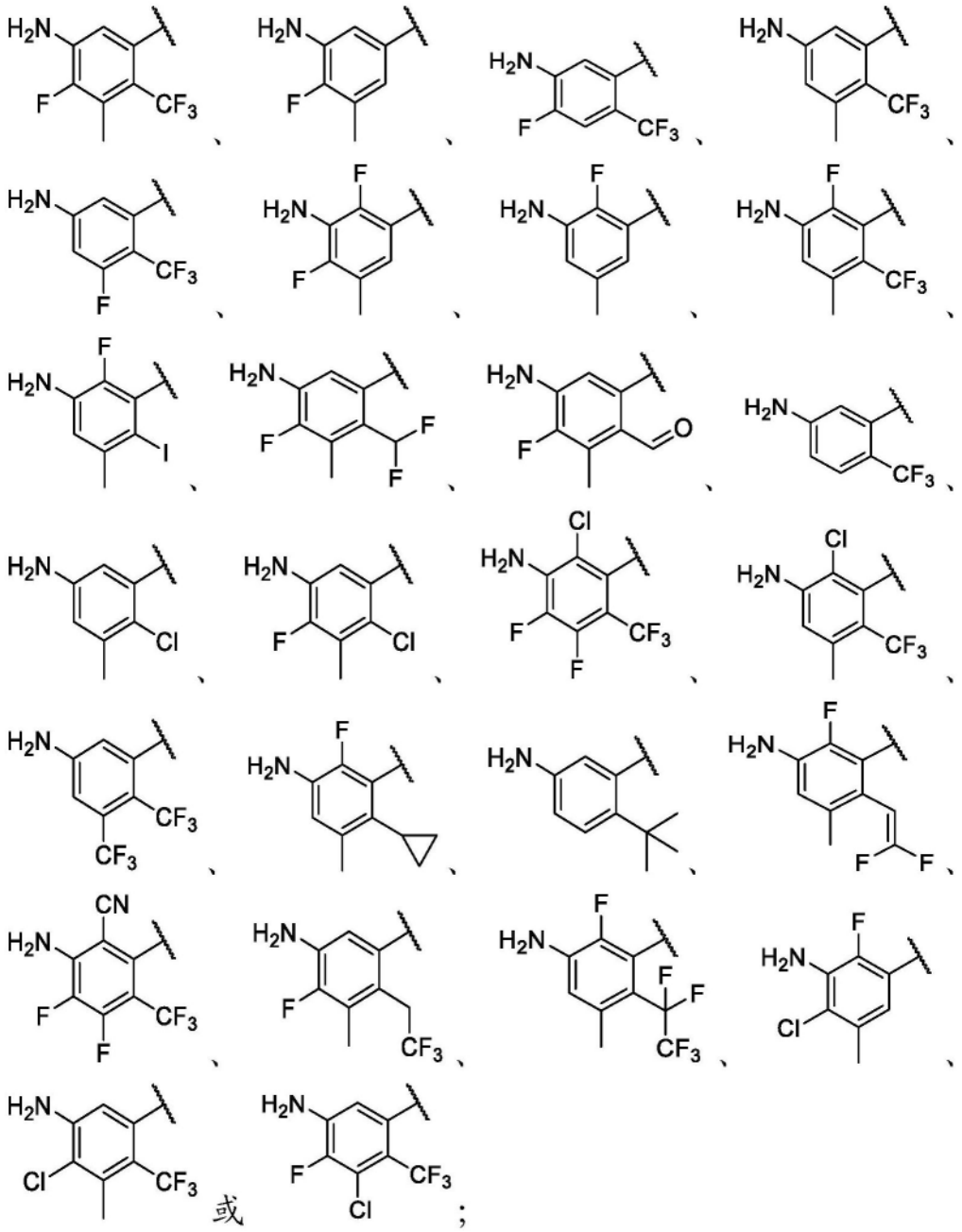
、



、



、



或 ;

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

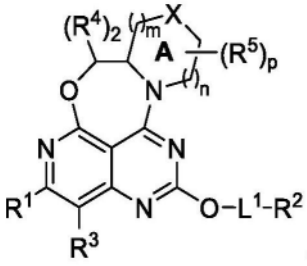
R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

12.一种式(I)化合物：



(I)，

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，

其中

X为O或NR^6；

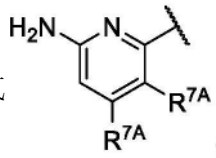
m为1或2；

n为1或2；

其中n和m一起构成6元或7元环环A；

p为0、1或2；

R^1具有式



(E1)；

每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基；

R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基；

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或

未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

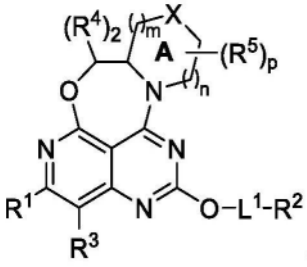
R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

13.一种式(I)化合物:



(I),

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,

其中

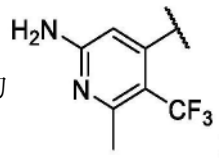
X为O或NR^6;

m为1或2;

n为1或2;

其中n和m一起构成6元或7元环环A;

p为0、1或2;

R^1为 

;

L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中每个R^4为氢。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中一个R^4为氢并且一个R^4为甲基。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^4为氢并且一个R^4为$-CF_3$。

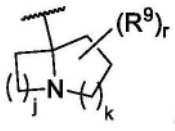
17.根据权利要求1至3以及12中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。

18.根据权利要求1至3、10、12以及14至17中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中至少一个R^{7A}为NH_2。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中L^1为亚甲基。

20.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{2-3}亚烷基。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为



(A),

或其立体异构体,其中,

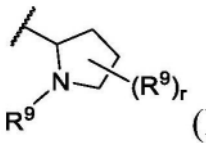
R^9为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基

r为0至12的整数;

j为1、2或3;并且

k为1或2。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为

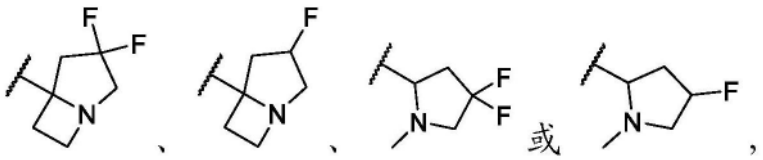

(B),

或其立体异构体,其中

R^9独立地为卤素、或未取代的C_{1-3}烷基;并且

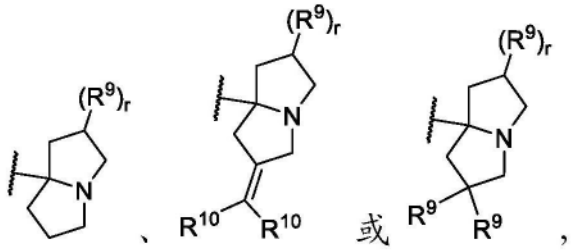
r为1或2。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:



或其立体异构体。

24.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:



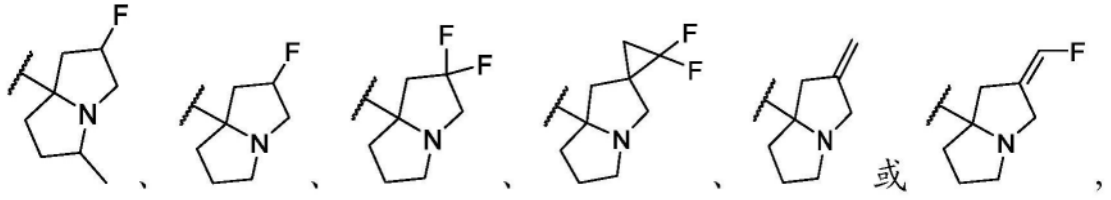
或其立体异构体,其中

R^9独立地为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基;

每个R^{10}独立地为氢或卤素;并且

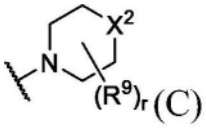
r为1或2。

25.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:



或其立体异构体。

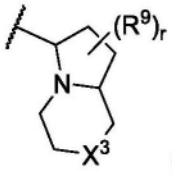
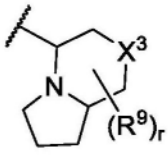
26.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:



或其立体异构体，

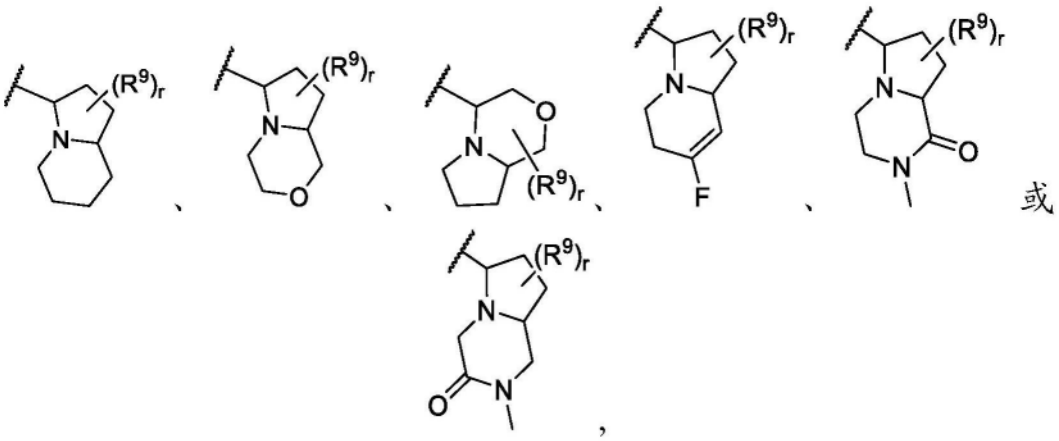
其中X^2为CR^9或O。

27.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^2为：


(D)或

(D1)，

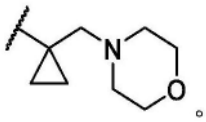
或其立体异构体，其中X^3为CR^9、NR^9或O。

28.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^2为：



或其立体异构体。

29.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^2为：


。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^3为卤素。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳。

32.根据权利要求31所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中所述桥包含2个碳原子。

33.根据权利要求31所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，所述桥包含1个碳原子。

34.根据权利要求1至33中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中X为NR^6。

35.根据权利要求34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为氢、或R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

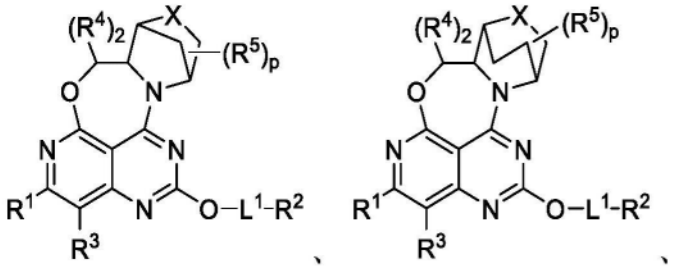
36.根据权利要求34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

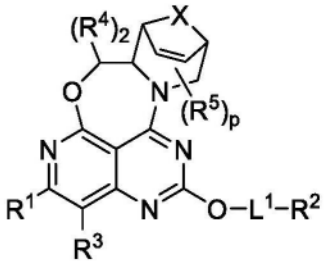
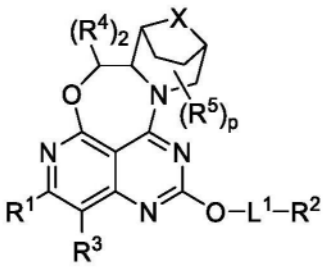
37.根据权利要求34至36中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^{6A}为卤素、CN、OH、OMe、OEt、OCF_3、SO_2Me、未取代的C_{1-3}烷基、或4元杂环。

38.根据权利要求34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为氢。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷二氧化物。

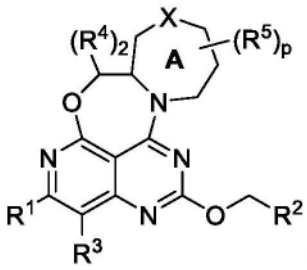
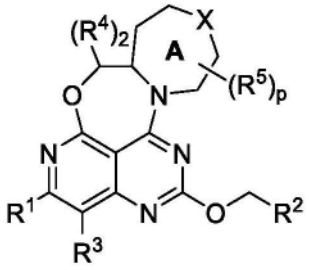
40.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中所述式(I)化合物包含下式:


、

、

或

,

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

41.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中所述式(I)化合物包含下式:


(IIIa)或

(IIIb),

或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

42.一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108、110至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

43.一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108以及110至125的化合物或

其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

44.一种选自表1中的化合物126至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

45.一种选自表1中的化合物6、15、24、26、29、31至32、57至59、61至62、64至66、75至76、91、96、104、106、111、113、118至124、126至146、149至156、158至175、181、183、186、190至192、195、200、204、224至225、228至229、232至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

46.一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、57至58、60至62、64至77、90至97、100至102、104、108、111、113、115、118至146、149至175、181至183、186至187、190、195、200、204、224至232、234至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

47.一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、57至62、64至72、74、76、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

48.一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、42至45、47至48、52、57至58、60至78、84至88、90至97、100至104、106、108、111至113、115、118至146、149至175、177至178、181至183、185至187、189至192、194至195、197至200、203至232、234至250以及252至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

49.一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、42至45、47至48、52、57至62、64至72、74、76、84至88、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

50.一种选自表1中的化合物42至45、47至48以及52的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

51.一种选自表1中的化合物112、205至218、242至243、252至254、261至262以及264至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

52.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至51中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。

53.一种治疗癌症的方法,所述方法包括施用有效量的根据权利要求1至51中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或根据权利要求52所述的药物组合物。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述癌症的特征在于包含KRas突变。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述KRas突变对应于$KRas^{G12D}$突变。

56.根据权利要求53至55中任一项所述的方法,其进一步包括在施用之前针对$KRas^{G12D}$突变的不存在或存在来测试来自患者的样品。

57.根据权利要求56所述的方法,其中在患者样品显示存在$KRas^{G12D}$突变之后,向所述患者施用所述化合物、其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或药物组合物。

58.根据权利要求53至57中任一项所述的方法,其中所述癌症为组织未定性的。

59.根据权利要求53至57中任一项所述的方法,其中所述癌症为胰腺癌、肺癌或结直肠癌。

60.根据权利要求59所述的方法,其中所述肺癌为肺腺癌、NSCLC或SCLC。

61.根据权利要求59所述的方法,其中所述癌症为胰腺癌。

62.根据权利要求59所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

63.根据权利要求53至62中任一项所述的方法,其进一步包括施用至少一种另外的治疗剂。

64.根据权利要求63所述的方法,其中所述另外的治疗剂包括表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂、胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂、Janus激酶(JAK)抑制剂、Met激酶抑制剂、SRC家族激酶抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、紫杉烷、抗代谢剂、或烷化剂。

65.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用作治疗活性物质。

66.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐用于治疗性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症的用途。

67.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,所述药物用于抑制肿瘤转移。

68.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症。

69.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于治疗性和/或预防性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症。

70.一种用于调节KRas突变蛋白的活性的方法,所述方法包括使所述突变蛋白与根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应。

71.一种用于抑制细胞群的增殖的方法,所述方法包括使所述细胞群与根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触。

72.根据权利要求71所述的方法,其中以所述细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

73.一种用于抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐至有此需要的受试者。

74.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于在调节KRas突变蛋白的活性中使用。

75.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于在抑制细胞群的增殖中使用。

76.根据权利要求75所述的化合物、立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中以所述细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

77.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异

构体或药用盐,其用于在抑制肿瘤转移中使用。

78.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,所述药物用于调节KRas突变蛋白的活性。

79.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,所述药物用于抑制细胞群的增殖。

80.根据权利要求79所述的用途,其中以所述细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

81.根据权利要求1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,所述药物用于抑制肿瘤转移。

氮杂-四环氧氮杂萜化合物及其用途

背景技术

[0001] Ras是一种小GTP结合蛋白,作为中枢生长信号传导通路的核苷酸依赖性开关。作为对细胞外信号的响应,Ras在鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),特别是SOS1蛋白的催化下,从GDP结合(Ras^{GDP})状态转变为GTP结合(Ras^{GTP})状态。活性Ras^{GTP}通过与效应子(包括Raf、PI3K和Ral鸟嘌呤核苷酸解离刺激物)的直接相互作用介导其多种生长刺激功能。Ras的固有GTP酶活性随后将GTP水解为GDP,从而终止Ras信号传导。Ras GTP酶活性可以通过其与GTP酶活化蛋白(GAP)(包括神经纤维蛋白1肿瘤抑制剂)的相互作用而进一步得到促进。

[0002] 突变Ras的GTP酶活性降低,这延长其活化状态,从而促进Ras依赖性信号传导以及癌细胞的存活或生长。Ras中的突变影响其与GAP相互作用或将GTP转换回GDP的能力,将导致该蛋白的活化时间延长,并且进而导致告知该细胞继续生长和分裂的信号延长。因为这些信号导致细胞生长和分裂,所以过度活化的RAS信号传导可能最终导致癌症。RAS的三种主要基因亚型(HRas、NRas或KRas)中任一者中的突变均是人肿瘤发生中的常见事件。在三种Ras亚型(K、N和H)中,KRas最常发生突变。

[0003] 最常见的KRas突变出现在P环的残基G12和G13以及残基Q61。G12D是KRas基因的常发生突变(甘氨酸-12突变为天冬氨酸)。癌症中Ras突变与不良预后相关。小鼠中致癌性Ras失活使得肿瘤缩小。因此,Ras被广泛认为是极为重要的肿瘤靶标。

[0004] 因此,迫切需要针对G12D突变的KRas所介导的癌症的疗法。

发明内容

[0005] 本文提供了针对上述问题和本领域的其他问题的解决方案。

[0006] 在第一方面,本文提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0007] 在第二方面,本文提供了一种如本文所述的式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0008] 在另一方面,本文提供了一种如表1中所示的化合物或其药用盐。

[0009] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物、其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0010] 在另一方面,本文提供了一种治疗包含KRas突变的癌症的方法,该方法包括向患有此类癌症的患者施用本文所述的化合物、其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0011] 在另一方面,本文提供了一种用于调节KRas突变蛋白活性的方法,该方法包括使该突变蛋白与如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应。

[0012] 在另一方面,本文提供了一种用于抑制细胞群增殖的方法,该方法包括使该细胞群与如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触。

[0013] 在另一方面,本文提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法,该方法包括向有此需要

的个体施用治疗有效量的如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或如本文所述的药物组合物至有此需要的受试者。

[0014] 在另一方面,本文提供了用于制备经标记的KRas G12D突变蛋白的方法,该方法包括使KRas G12D突变蛋白与经标记的如本文所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应,以产生经标记的KRas G12D突变蛋白。

附图说明

[0015] 图1示出化合物6、7、81和194与对比物化合物的药代动力学特征。

具体实施方式

[0016] 定义

[0017] 本文公开了如本文所述的6-氮杂-四环氧氮杂萜化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐及其药物组合物,它们在某些实施例中为突变KRas的抑制剂或调节剂。在某些情况下,此类化合物和组合物为如本文所提供的突变G12D KRas的抑制剂或调节剂。本文所述的化合物和组合物可用于治疗由突变KRas(包括$KRas^{G12D}$突变)介导的疾病和疾患。

[0018] 尽管本文的公开内容提供了列举的实施例,但是应理解的是,它们并不旨在将本文所述的化合物和方法限制于那些实施例。相反,本公开旨在涵盖可包括在如由权利要求书限定的本公开的范围内的所有替代、修改和等同形式。

[0019] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语所具有的含义与本领域普通技术人员通常理解的含义相同。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用以其全文并入本文。除非另有说明,否则本申请中使用的命名法是基于IUPAC系统命名法。

[0020] 提供以下定义旨在有利于理解本文频繁使用的某些术语,并无限制本公开范围之意。本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文。

[0021] 术语“卤素”和“卤代”可互换使用,并且是指F、Cl、Br或I。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基、多卤代烷基和全卤代烷基。

[0022] 术语“烷基”是指饱和的直链或支链单价烃基。在一个实例中,所述烷基是一至十八个碳原子(C_{1-18})。在其他实例中,所述烷基是C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}或C_{1-3}。烷基基团的实例包括甲基(Me,$-CH_3$)、乙基(Et,$-CH_2CH_3$)、1-丙基(n-Pr,正丙基,$-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr,异丙基,$-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu,正丁基,$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu,异丁基,$-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu,仲丁基,$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu,叔丁基,$-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基,$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)$

$C(CH_3)_3$、1-庚基和1-辛基。

[0023] 术语“氧代”是指=O。

[0024] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0025] 术语“氰基”或“腈”是指-C≡N或-CN。

[0026] 术语“卤烷氧基”是指-O-卤代烷基。

[0027] 术语“羟”和“羟基”是指-OH。

[0028] 术语“烷叉基”是指具有式=CR'R”的直链或支链单价烃基,其中R'和R'可以相同或不同。在一个实例中,烷叉基为1至6个碳原子(C_{1-6})。在另一实例中,烷叉基为C_{1-3}、C_{1-2}或C_1。示例性烷叉基包括但不限于甲叉基(=CH_2)、乙叉基(=$CHCH_3$)和丙叉基(=CH-CH_2-CH_3)。

[0029] 术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基,并且包括具有“顺式”和“反式”取向,或替代性地“E”和“Z”取向的基团。在一个实例中,所述烯基是二至十八个碳原子(C_{2-18})。在其他实例中,所述烯基是C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}或C_{2-3}。实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)(-CH=CH_2)、丙-1-烯基(-CH=$CHCH_3$)、丙-2-烯基(-CH_2CH=CH_2)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0030] 术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链一价烃基。在一个实例中,所述炔基是二至十八个碳原子(C_{2-18})。在其他实例中,所述炔基是C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6}或C_{2-3}。实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH_3)、丙-2-炔基(炔丙基,-CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0031] 术语“亚烷基”是指具有两个单价基中心的饱和、支化或直链烃基,其通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子上去除两个氢原子而得到。在一个实例中,所述二价亚烷基基团是一至十八个碳原子(C_{1-18})。在其他实例中,所述二价亚烷基基团是C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}或C_{1-3}。示例性亚烷基包括亚甲基(-CH_2-)、1,1-乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,1-丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、2,2-丙基(-C(CH_3)$_2$-)、1,2-丙基(-CH(CH_3)CH_2-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,1-二甲基乙基-1,2-基(-C(CH_3)$_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。

[0032] 术语“环烷基”是指饱和烃环基。环烷基涵盖单环、双环、三环、螺环和桥环、饱和环体系。在一个实例中,环烷基为3至12个碳原子(C_{3-12})。在其他实例中,环烷基为C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-7}、C_{3-8}、C_{3-10}或C_{5-10}。在其他实例中,作为单环的环烷基为C_{3-4}、C_{3-8}、C_{3-6}或C_{5-6}。在另一个实例中,作为双环的环烷基基团是C_7-C_{12}。在另一个实例中,作为螺环系统的环烷基为C_{5-12}。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。具有7至12个环原子的双环环烷基的示例性排列包括但不限于[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环体系。示例性桥接双环环烷基包括但不限于双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。螺环烷基的实例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。

[0033] 术语“杂环基团”、“杂环的”、“杂环”、“杂环基”或“杂环基”可互换使用,是指任何单环、双环、三环、螺环或桥环、饱和、部分饱和或不饱和、非芳环体系,其具有3至20个环原子,其中环原子是碳,并且在环或环体系中的至少一个原子是选自氮、硫或氧的杂原子。如果环状体系的任一环原子是杂原子,则该体系是杂环,无论所述环状体系与分子其余部分

的连接点如何。在一个实例中,杂环基包括3-10个环原子(“成员”),并且包括单环、双环、三环、螺环和桥环体系,其中所述环原子是碳,其中所述环或环体系中的至少一个原子是选自氮、硫或氧的杂原子。在其他实例中,杂环基包括4-10个或5-10个环原子。在一实例中,杂环基包括1至4个杂原子。在一实例中,杂环基包括1至3个杂原子。在另一实例中,杂环基包括3元至7元单环,其具有1-2个、1-3个或1-4个选自氮、硫或氧的杂原子。在另一实例中,杂环基包括4元至6元单环,其具有1-2个、1-3个或1-4个选自氮、硫或氧的杂原子。在另一实例中,杂环基包括3元单环。在另一实例中,杂环基包括4元单环。在另一实例中,杂环基包括5-6元单环。在一些实施例中,杂环烷基包括至少一个氮。在一实例中,所述杂环基包括0至3个双键。任何氮或硫杂原子都可任选地被氧化(例如,NO、SO、SO_2),并且任何氮杂原子都可任选地被季铵化(例如,$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$)。示例性杂环为氧杂环丙烷基、氮丙啶基、噻喃基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代硫代吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢硫代吡喃基、六氢嘧啶基、噁嗪基、噻嗪烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂  基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂  基、硫氮杂基、硫氮杂环庚烷基、四氢硫吡喃基、噁唑烷基、噻唑啉基、异噻唑烷基、1,1-异噻唑烷酮基、1,1-二氧杂异噻唑基、噁唑烷酮基、咪唑啉酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吲唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁硫嗪基、噻三嗪基、氧杂三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻吩基、二硫杂环戊基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酰基、哌嗪酮基、哌嗪二酰基、吡唑啉基咪唑啉基、3-氮杂双[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、2-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、2-氮杂双[2.2.2]辛烷基、8-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吲哚基、八氢吲哚基、四氢异吲哚基、四氢吲哚基、1,1-二氧六氢硫代吡喃基。

[0034] 在特定实施例中,杂环基基团或杂芳基基团附接至该杂环基基团或该杂芳基基团的碳原子。通过举例,碳键合的杂环基基团包括以下键合排列:在吡啶环的2、3、4、5或6位,在哒嗪环的3、4、5或6位,在嘧啶环的2、4、5或6位,在吡嗪环的2、3、5或6位,在呋喃、四氢呋喃、噻吩(thiofuran)、噻吩(thiophene)、吡咯或四氢吡咯环的2、3、4或5位,在噁唑、咪唑或噻唑环的2、4或5位,在异噁唑、吡唑或异噻唑环的3、4或5位,在氮丙啶环的2或3位,在氮杂环丁烷环的2、3或4位,在喹啉环的2、3、4、5、6、7或8位,或在异喹啉环的1、3、4、5、6、7或8位。

[0035] 在某些实施例中,杂环基基团或杂芳基基团为N-连接的。举例来说,氮键合的杂环基或杂芳基基团包括以下键合排列:氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位;异吲哚或异吲哚啉酮的2位;吗啉的4位;以及咔唑或β-咔啉的9位。

[0036] “稠合的”是指本文所述的任何环结构,其与本文所述的化合物中的现有环结构共用一个或多个原子(例如,碳或氮原子)。

[0037] 术语“酰基”是系含有由式-C(=O)-R表示之取代基的羰基,其中R为取代基诸如氢、烷基、环烷基、芳基或杂环基,其中烷基、环烷基、芳基及杂环基如本文所定义。酰基基团包括烷酰基(例如,乙酰基)、芳酰基(例如,苯甲酰基)和杂芳酰基(例如,吡啶基)。

[0038] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢已被卤素取代的烷基链。卤代烷基的实例是三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。取代的卤代烷基是指具有除卤素之外的部分的卤代烷基。未取代的卤代烷基是指如本文所述的未经除氢或卤素之外的部分取代的卤代烷基。

[0039] 如本文所用,与化学结构中的键相交的波浪线“ ”表示与化学结构中的波浪键相连的原子与分子其余部分或分子片段的其余部分的连接点。

[0040] 在某些实施例中,一般描述二价基团不具有特定的键合构型。应当理解,除非另有说明,否则一般性描述旨在包括两种键合结构。例如,除非另外指明,否则在基团R^1-R^2-R^3中,如果基团R^2被描述为-$CH_2C(O)$-,则应理解为该基团可作为R^1-$CH_2C(O)$-R^3和R^1-$C(O)CH_2$-R^3键合。

[0041] 术语“药用”是指分子实体和组合物当视情况而定施用于动物(诸如,例如,人)时不产生不利的、过敏的或其他不良反应。

[0042] 本文所述的化合物可以是盐的形式,诸如药用盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐。“药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些盐,所述盐保留了游离碱的生物有效性和性质,并且在生物学上或其他方面均不是非预期的,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、羧酸和磺酸类有机酸,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、双氢萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0043] 术语“药用碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些盐,诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。具体的碱加成盐是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,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、胆苯胺、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、多胺树脂等。具体的有机无毒碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0044] 在一些实施例中,盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸氢盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、丙二酸盐、昔萘酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、烟酸盐、糖精、己二酸盐、甲酸盐、乙醇酸盐、棕榈酸盐、L-乳酸盐、D-乳酸盐、天冬氨酸盐、苹果酸盐、L-酒石酸盐、D-酒石酸盐、硬脂酸盐、糠酸盐(例如,2-糠酸盐或3-糠酸盐)、萘二磺酸盐(萘-1,5-二磺酸盐或萘-1-(磺酸)-5-磺酸盐)、乙磺酸盐(乙烷-1,2-二磺酸盐或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸盐)、异硫氰酸盐(2-羟基乙基磺酸盐)、2-均三甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、D-扁桃酸盐、L-扁桃酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、己二酸盐、乙二酸盐、丙

二酸盐、甲基苯磺酸盐(2-间苯磺酸盐)、萘磺酸盐(2-萘磺酸盐)、樟脑磺酸盐(樟脑-10-磺酸盐,例如,(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐)、谷氨酸盐、戊二酸盐、马尿酸盐(2-(苯甲酰氨基)乙酸盐)、乳清酸盐、二甲苯酸盐(对二甲苯-2-磺酸盐)和帕莫酸盐(2,2'-二羟基-1,1'-二萘甲烷-3,3'-二羧酸酯)。

[0045] "无菌"制剂是无菌的或不含所有活微生物及其孢子。

[0046] 术语"立体异构体"是指具有相同的化学组成,但原子或基团在空间中的排列不同的化合物。立体异构体包括非对映体、对映体、阻转异构体、构象异构体等。

[0047] 术语"手性"是指具有与镜像配偶体不重叠性的特性,而术语"非手性"是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0048] 术语"非对映体"是指具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱性质或生物活性。非对映体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳)和色谱法(诸如HPLC)下分离。

[0049] 术语"对映体"是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0050] 术语"阻转异构体"是指由围绕单键的受阻旋转产生的两种构象异构体,其中旋转的空间应变势垒可足够高以允许分离各构象异构体。

[0051] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及Eliel,E.和Wilen,S.,"Stereochemistry of Organic Compounds",John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可能在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。术语"外消旋混合物"和"外消旋物"是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0052] 术语"互变异构体"或"互变异构形式"是指通过低能垒相互转化的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键合电子的重组而进行的相互转化。

[0053] 本文所述的某些化合物可以以非溶剂化物形式以及溶剂化物形式存在,包括水合形式。"溶剂化物"是指一种或多种溶剂分子与本文所述化合物的缔合物或络合物。形成溶剂化物的溶剂的示例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。本文所述的某些化合物可以以多种结晶或无定形形态存在。一般而言,本文设想到所有物理形态。术语"水合物"是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0054] 本文所述的化合物及其药用盐还涵盖同位素标记的化合物,这些同位素标记的化合物与本文列举的化合物相同,但事实上,一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子所取代。本文设想到所指定的任何特定原子或

元素的所有同位素及其用途。可掺入本文所述的化合物或其药用盐中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。本文所述的某些同位素标记的化合物或其药用盐(例如，^{3}H和^{14}C标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)同位素因易于制备和具有可检测性而可用。此外，用较重的同位素诸如氘(即，^{2}H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如，体内半衰期增加或剂量减少要求)而带来的某些治疗优势，因此在某些情况下是优选的。正电子发射同位素(诸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F)可用于正电子发射断层扫描(PET)研究，以检查底物受体的占有率。本文所述的同位素标记的化合物或其药用盐通常可以按照与以下本文的实例中公开的程序类似的程序，通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行制备。

[0055] 本文所述的化合物及其药用盐可含有一个或多个不对称碳原子。因此，化合物可以以非对映体、对映体或其混合物的形式存在。化合物的合成可以采用外消旋体、非对映体或对映体作为起始原料或中间体。具体的非对映体化合物的混合物可以通过色谱法或结晶法分离或富含一种或多种具体的非对映体。相似地，可以使用相同的技术或本领域已知的其他技术分离或以对映体富集对映体混合物。不对称碳或氮原子中的每一者可以为R或S构型，并且本文设想到这些构型中的两者。

[0056] 在本文所示的结构中，其中未指定任何特定手性原子的立体化学，则设想到并且包括所有立体异构体。当立体化学由表示具体构型的实心楔形或虚线指定时，则该立体异构体即被指定和定义。除非另有说明，否则如果使用实心楔形或虚线，则意指相对立体化学。

[0057] “受试者”、“个体”或“患者”为脊椎动物并且在本文中可互换使用。在某些实施例中，所述脊椎动物是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于家畜(诸如牛)、运动动物、宠物(诸如豚鼠、猫、犬、兔和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施例中，哺乳动物是人。在包括向患者施用化合物的实施例中，所述患者通常是有此需要的患者。

[0058] 术语“抑制”和“减少”，或这些术语的任何变型，包括任何可测量的降低或完全抑制，以达到预期结果。例如，可以降低约、至多约、或至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或更多，或其中可衍生的任何范围，与正常相比活性减少。

[0059] 术语“治疗”是指旨在于临床病理学的进程期间改变所治疗的患者或细胞的自然进程的临床干预。理想的治疗效果包括降低疾病进展速度、减缓或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。例如，如果减轻或消除了与本文所述的癌症相关联的一种或多种症状，包括但不限于减少癌细胞增殖(或破坏癌细胞)、减轻由疾病引起的症状、提高罹患疾病的患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量和/或延长患者的生存期，则该患者成功得到“治疗”。

[0060] 术语疾病的“延迟进展”是指推迟、阻碍、减缓、放缓、稳定和/或延缓本文所述的癌症的进展。这种延迟可具有不同的时间长度，具体取决于癌症病史和/或待治疗的患者。对于本领域技术人员显而易见的是，充分或显著延迟实际上可以涵盖预防，因为患者不会罹患癌症或复发。

[0061] “突变KRas介导的疾病”等是指本文所述的疾病(例如本文所述的癌症)，其具有如

本文所述的症状或需要治疗，这些症状与本文所述的突变KRas活性完全或部分相关联、作为其结果、功能或以其他方式相关。在一个此类实施例中，突变KRas为$KRas^{G12D}$。

[0062] “有效量”或“治疗有效量”为至少实现本文所述的癌症的可测量的改善或预防所需的最小量。本文的有效量可以根据诸如患者的疾病状态、年龄、性别和体重以及药剂在患者中引起预期应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益作用超过治疗的任何毒性或有害作用的量。有益或期望的临床结果包括以下结果，诸如：消除或降低风险、减轻严重程度、延缓疾病(包括疾病发展期间出现的疾病的生化、组织学和/或行为症状、其并发症和中间病理表型)发作、减少由疾病引起的一种或多种症状、提高罹患疾病的患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量、增强另一种药物的作用(诸如通过靶向来实现)、延迟疾病进展和/或延长生存期。在一些实施例中，有效量的药物可具有以下作用：减少癌细胞数量；减小肿瘤大小；抑制(即，减慢或停止)癌细胞向周围器官中的浸润；抑制(即，减慢或停止)肿瘤转移；抑制(即，减慢或停止)肿瘤生长；和/或缓解与疾患相关联的症状中的一种或多种。有效量可以一次或多次施用。

[0063] 如本文所用，术语“共同施用”、“组合施用”及其语法等同物涵盖向动物(包括人)施用两种或更多种制剂，使得两种制剂和/或其代谢物均存在于动物体内。共同施用包括以单独的组合物同时施用，以单独的组合物于不同的时间施用(即，依次施用)，或以两种药剂均存在的组合物施用。

[0064] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明，其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。

[0065] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用，并且它们是指具有通过抑制蛋白质(诸如KRas的突变体形式)的活性或表达而抑制靶蛋白的生物学功能的化合物。因此，术语“拮抗剂”和“抑制剂”是在靶蛋白的生物学作用的背景下定义的。尽管本文优选的拮抗剂与靶标特异性相互作用(例如，结合)，但通过与靶蛋白为其成员的信号转导途径的其他成员相互作用而抑制靶蛋白的生物活性的化合物也特别包括在该定义内。被拮抗剂抑制的优选的生物活性与肿瘤的发生、生长或扩散有关。

[0066] 本文所用的术语“激动剂”是指具有通过抑制靶蛋白的活性或表达而启动或增强靶蛋白的生物学功能的化合物。因此，术语“激动剂”是在靶多肽的生物学作用的背景下定义的。尽管本文优选的激动剂与靶标特异性相互作用(例如，结合)，但通过与靶多肽为其成员的信号转导途径的其他成员相互作用而启动或增强靶多肽的生物活性的化合物也特别包括在该定义内。

[0067] 术语“癌症”和“癌性”、“赘生物”和“肿瘤”以及相关术语在本文中可互换使用，并且是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。“肿瘤”包含一个或多个癌细胞。癌症的实例包括癌、母细胞瘤、肉瘤、精原细胞瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、白血病和髓样或淋巴样恶性肿瘤。这种癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌(例如，上皮鳞状细胞癌)和肺癌，包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞状癌。其他癌症包括皮肤、角化棘皮瘤、滤泡癌、毛细胞白血病、颊腔、咽(口腔)、嘴唇、舌头、嘴、唾液腺、食道、喉、肝细胞、胃部、胃、胃肠道、小肠、大肠、胰腺、宫颈、卵巢、肝脏、膀胱、肝细胞瘤、乳腺、结肠、直肠、结直肠、泌尿生殖系统、胆道、甲状腺、乳突、肝性、子宫内膜、子宫、唾液腺、肾脏或肾性、前列腺、睾丸、外阴、腹膜、肛门、阴茎、骨骼、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B

细胞淋巴瘤(DLBCL)、中枢神经系统、大脑、头部和颈部、霍奇金病以及相关的转移。赘生性疾患的其他实例包括骨髓增生性疾患,诸如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化(诸如原发性骨髓纤维化)和慢性骨髓性白血病(CML)。

[0068] “化疗剂”是可用于治疗既定病症(例如,癌症或炎性病症)的制剂。化疗剂的实例在本领域中是众所周知的。另外,化疗剂包括任何化疗剂的药用的盐、酸或衍生物,以及它们中的两种或更多种的组合。

[0069] 除非另有说明,否则本文所述的结构还意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。可掺入本文所述的化合物或其药用盐中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,分别诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。同位素标记的化合物(例如,^{3}H和^{14}C标记的化合物)可用于化合物或底物组织分布测定。氚(即,^{3}H)和碳-14(即,^{14}C)同位素因易于制备和具有可检测性而可用。此外,用较重的同位素诸如氘(即,^{2}H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如,体内半衰期增加或剂量减少要求)而带来的某些治疗优势。在一些实施例中,在本文所述的化合物或其药用盐中,一个或多个碳原子被富含^{13}C或^{14}C的碳替代。正电子发射同位素(诸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F)可用于正电子发射断层扫描(PET)研究,以检查底物受体的占有率。同位素标记的化合物通常可以按照与本文的方案或实例中公开的程序类似的程序,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行制备。

[0070] 具体设想到的是,关于本文提供的一个实施例所讨论的任何限制可以适用于本文提供的任何其他实施例。此外,本文所述的任何化合物及其药用盐或本文所述的组合物可用于本文提供的任何方法中,并且本文提供的任何方法可用于产生或利用本文所述的任何化合物及其药用盐或本文所述的组合物。

[0071] 在整个本申请中,术语“约”用于表示值包括用于确定该值的装置或方法的误差的标准差。

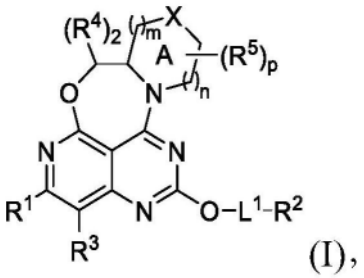
[0072] 本文所述的化合物可具有如下所描绘的立体化学结构:

[0073] 

[0074] 应当理解,如本文所述,以上所有三种立体化学图式均等同。

[0075] 化合物

[0076] 本文提供了具有下式的化合物:一种式(I)化合物:

[0077] 
(I),

[0078] 其中

[0079] X为O或NR^6

[0080] m为1或2；

[0081] n为1或2；

[0082] 其中n和m一起构成6元或7元环环A；

[0083] p为0、1或2；

[0084] R^1为R^7取代或未取代的萘基、R^7取代或未取代的异喹啉基、R^7取代或未取代的吲唑基、R^7取代或未取代的茚满基、R^7取代或未取代的苯并噻唑基、R^{7A}取代的苯基、或R^{7A}取代的吡啶基；

[0085] 每个R^7独立地为卤素、OH、NH_2、$N(Me)_2$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}炔基、未取代的C_{1-3}烷氧基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基

[0086] 每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基

[0087] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基；

[0088] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

[0089] R^{L1}为卤素、或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；或者；

[0090] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环

[0091] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

[0092] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

[0093] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

[0094] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0095] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0096] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0097] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0098] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

[0099] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

[0100] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0101] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基；R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环

[0102] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环，并且

[0103] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0104] 在一个实施例中，本文又进一步提供了式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构

体、互变异构体或药用盐,其中

[0105] X为O或NR^6;

[0106] m为1或2;

[0107] n为1或2;

[0108] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0109] p为0、1或2;

[0110] R^1为R^{7A}取代的苯基、或R^{7A}取代的吡啶基;

[0111] 每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;

[0112] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0113] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0114] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0115] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0116] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0117] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0118] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0119] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0120] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0121] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0122] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

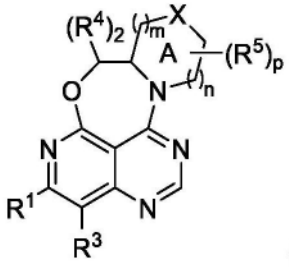
[0123] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0124] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0125] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0126] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0127] 在另一个实施例中,为式(I-1)化合物:

[0128] 

(I-1),

[0129] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、X、m和n如本文所述。

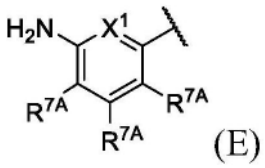
[0130] 在一个实施例中,每个R^4为氢。在另一个实施例中,一个R^4为氢并且一个R^4为甲基。在另一个实施例中,一个R^4为氢并且一个R^4为CF_3。

[0131] 在一个实施例中,R^1为R^7取代或未取代的萘基、R^7取代或未取代的异喹啉基、R^7取代或未取代的吲唑基、R^7取代或未取代的茚满基、或R^7取代或未取代的苯并噻唑基。在一个实施例中,R^1为R^7取代或未取代的萘基、R^7取代或未取代的异喹啉基、或R^7取代或未取代的吲唑基。在另一个实施例中,R^1为R^7取代或未取代的萘基。在另一个实施例中,R^1为R^7取代或未取代的异喹啉基。在另一个实施例中,R^1为R^{7A}取代的苯基或R^{7A}取代的吡啶基。在一个实施例中,R^1为R^7取代的萘基。在一个此类实施例中,R^1为R^7取代的异喹啉基并且每个R^4为氢。在另一个实施例中,R^1为R^7取代的萘基、R^7取代的异喹啉基、R^7取代的吲唑基、R^7取代的茚满基、R^7取代的苯并噻唑基、或R^{7A}取代的苯基。在此类实施例中,每个R^4为氢,或者一个R^4为氢并且一个R^4为甲基。

[0132] 在一个实施例中,每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基。在另一个实施例中,每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在又一个实施例中,至少一个R^{7A}为NH_2。在一个此类实施例中,其中至少一个R^{7A}为NH2,至少一个其他R^{7A}为未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或卤素。

[0133] 在一个实施例中,每个R^7独立地为卤素、OH、NH_2、$N(Me)_2$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}炔基、未取代的C_{1-3}烷氧基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一个实施例中,每个R^7独立地为卤素、OH、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}炔基。在又一个实施例中,至少一个R^7为NH_2。在另一个实施例中,至少一个R^7为OH。

[0134] 在一个实施例中,R^1为:

[0135] 

(E)

[0136] 其中X^1为N或CR^{7C}。

[0137] 在一个此类实施例中,X^1为N或CF,并且每个R^{7A}独立地为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一个此类实施例中,每个R^{7A}独立地为氢、Cl、甲基、乙基或CF_3,其中不超过一个R^{7A}为氢。在一个实施例中,至少一个R^{7A}为NH_2。在一个实施例中,每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一个实施例中,一个R^{7A}为环丙基。在一个此类实施例中,一个R^{7A}为环丙基并且处于氨基基团的对位。在另一个此类实施例中,一个R^{7A}为环丙基并且处于氨基基团的间位。在一个实施例中,X^1为N。在一个实施例中,X^1为CR^{7C}。在一个此类实施例中,R^{7C}为氢或卤素。

[0138] 在另一个实施例中,本文提供了一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

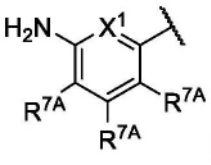
[0139] X为O或NR^6;

[0140] m为1或2;

[0141] n为1或2;

[0142] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0143] p为0、1或2；

[0144] R^1具有式  (E)，其中X^1为N或CR^{7C}并且R^{7C}为氢或卤素；每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基；

[0145] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基；

[0146] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

[0147] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

[0148] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

[0149] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

[0150] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

[0151] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

[0152] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0153] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0154] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0155] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0156] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

[0157] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

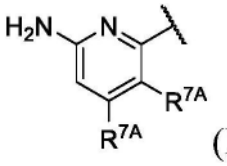
[0158] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0159] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0160] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

[0161] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0162] 在一个此类实施例中，X^1为N，并且R^{7A}为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在另一个此类实施例中，至少一个R^{7A}为未取代的C_{1-3}卤代烷基(例如CF_3)。在一些实施例中，其中X^1为N，R^1包含具有式(E1)的部分；

[0163]  (E1)

[0164] 在另一个实施例中，为一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构

体或药用盐,其中

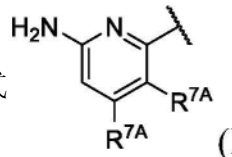
[0165] X为O或NR^6;

[0166] m为1或2;

[0167] n为1或2;

[0168] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0169] p为0、1或2;

[0170] R^1具有式  (E1);

[0171] 每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基;

[0172] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基;

[0173] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0174] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0175] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0176] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0177] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0178] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0179] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0180] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0181] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0182] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0183] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0184] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

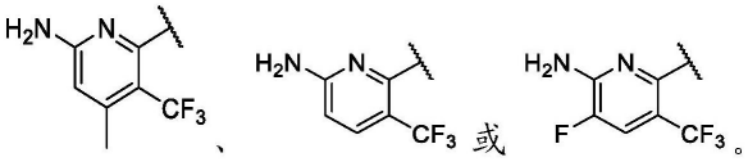
[0185] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0186] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

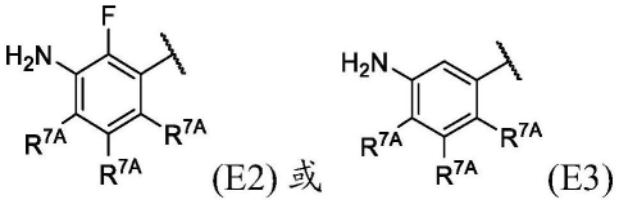
[0187] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0188] 在一个实施例中,其中R^1包含具有式E1的部分,每个R^{7A}独立地为氢、Cl、甲基或CF_3。在另一个此类实施例中,每个R^{7A}独立地为氢、甲基或CF_3。

[0189] 在一个实施例中,其中R^1为具有式(E)的部分,并且X^1为N,R^1为:

[0190] 

[0191] 在另一个实施例中,R^1包含具有式(E2)的部分;

[0192] 

[0193] 其中每个R^{7A}独立地为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一个此类实施例中,不超过一个R^{7A}为氢。在另一个此类实施例中,R^{7A}不为氢。在部分(E2)和(3)的一个实施例中,至少一个R^{7A}为卤素。在部分(E2)和(E3)的一个实施例中,至少一个R^{7A}为未取代的C1-3卤代烷基(例如,CF_3、CHF_2、CF_2CF_3、$CHCF_3$或CH_2CF_3)。

[0194] 在另一个实施例中,为一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

[0195] X为O或NR^6;

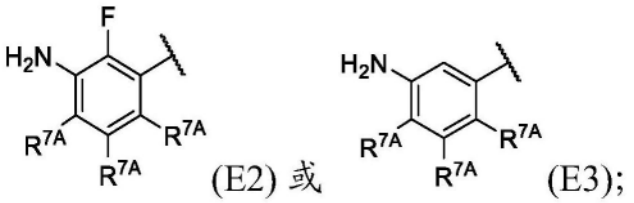
[0196] m为1或2;

[0197] n为1或2;

[0198] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0199] p为0、1或2;

[0200] R^1为(E2)或(E3)

[0201] 

[0202] 每个R^{7A}独立地为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;

[0203] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0204] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0205] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0206] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0207] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0208] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0209] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0210] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0211] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0212] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0213] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

[0214] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

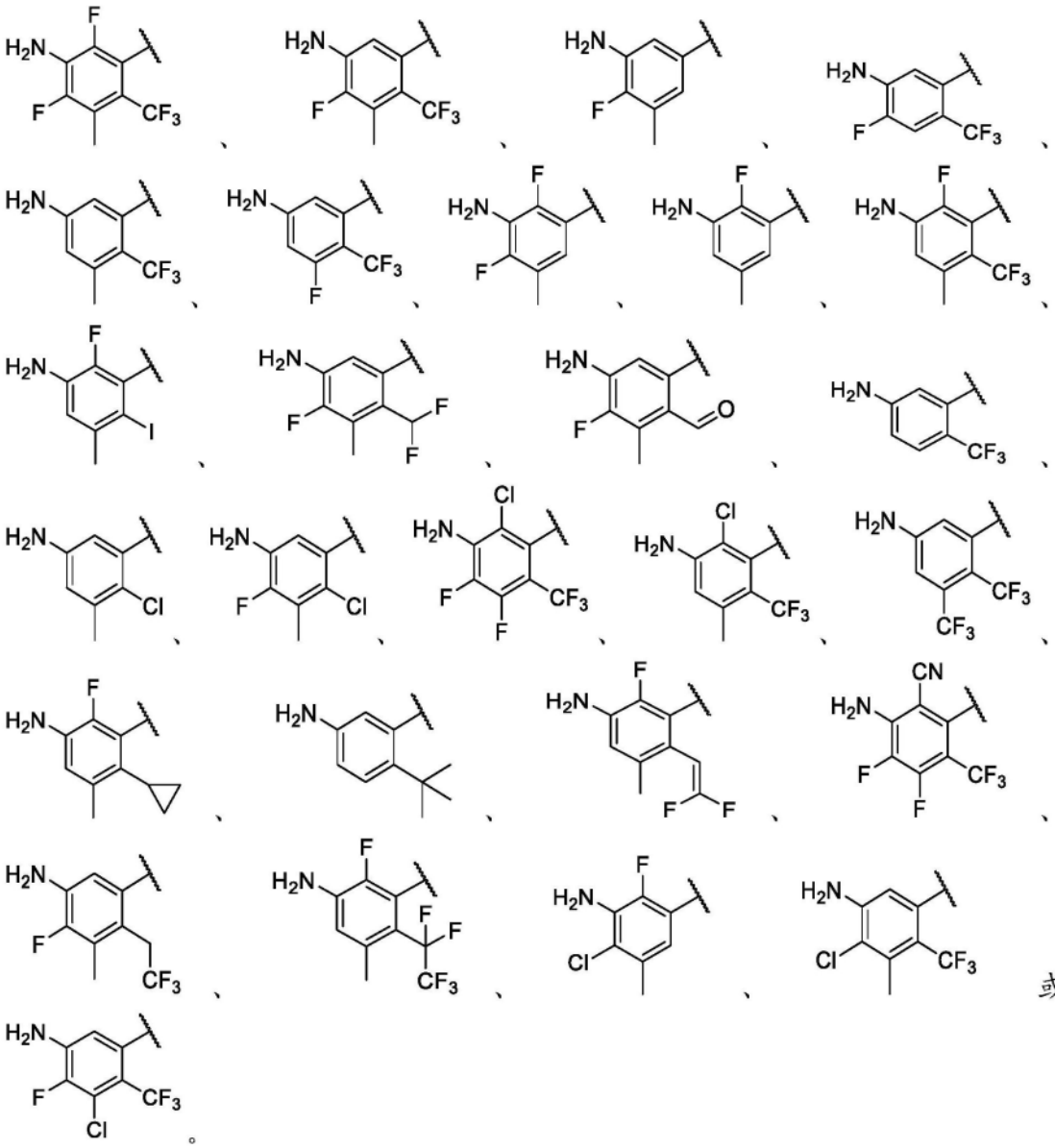
[0215] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0216] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0217] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

[0218] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0219] 在一个实施例中，R^1为：

[0220] 

[0221] 在另一个实施例中，为一种式(I)化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构

体或药用盐,其中

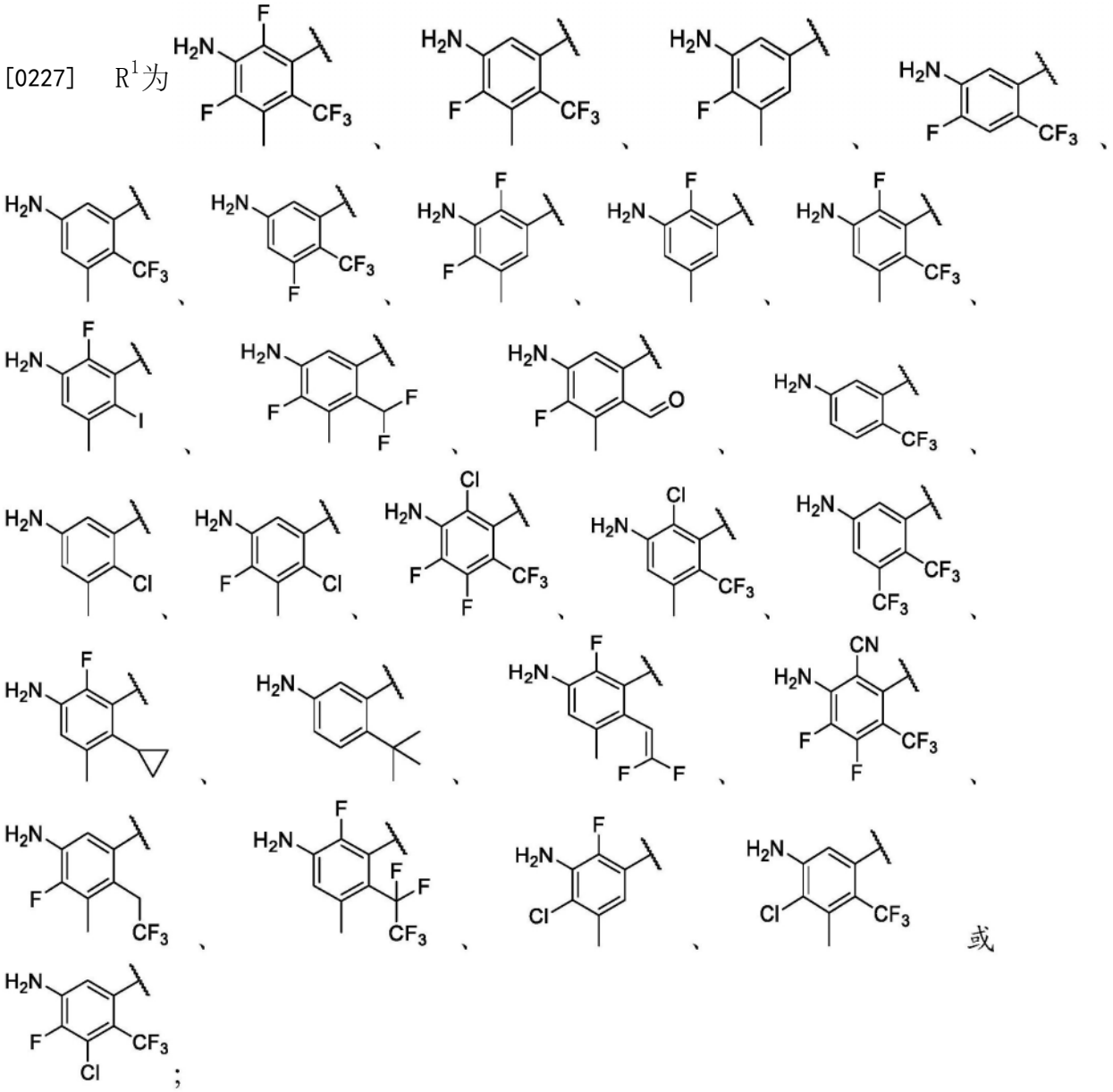
[0222] X为O或NR^6;

[0223] m为1或2;

[0224] n为1或2;

[0225] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0226] p为0、1或2;

[0227] R^1为  ;

[0228] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0229] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0230] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0231] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、

[0232] R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0233] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0234] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0235] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0236] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0237] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0238] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0239] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

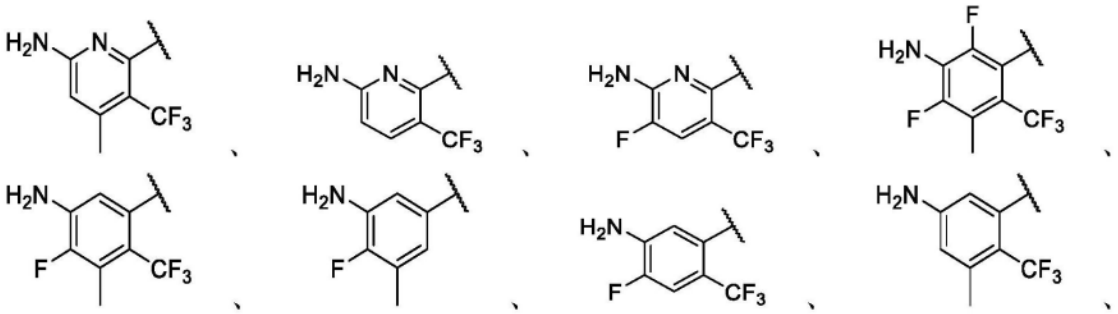
[0240] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

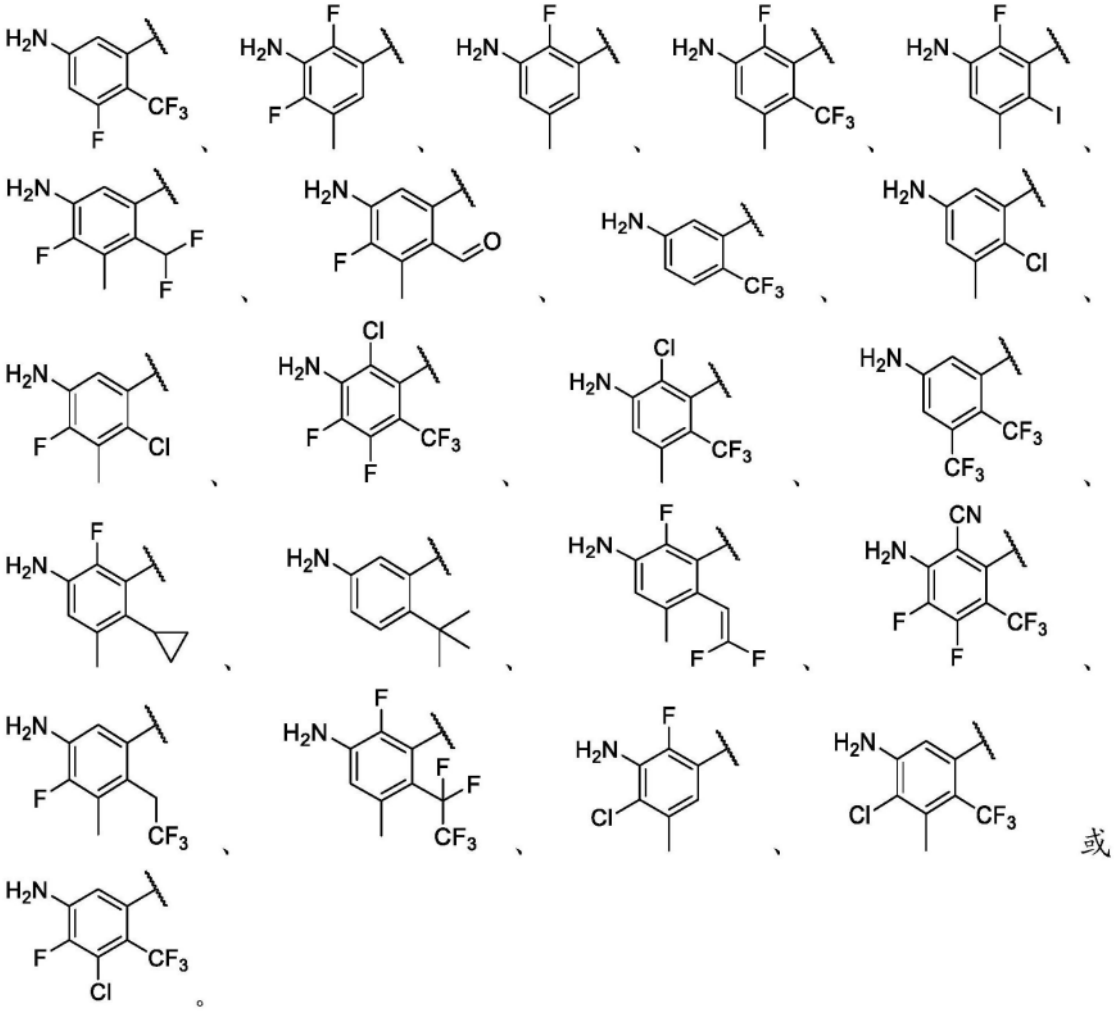
[0241] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0242] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0243] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

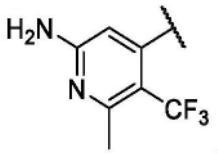
[0244] 在一个实施例中,R^1为:

[0245] 

[0246] 

或

[0247] 在另一实施例中,R^1为:

[0248] 

。

[0249] 在另一个实施例中,为一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

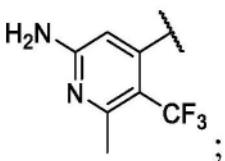
[0250] X为O或NR^6;

[0251] m为1或2;

[0252] n为1或2;

[0253] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0254] p为0、1或2;

[0255] R^1为 

;

[0256] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0257] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0258] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

[0259] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

[0260] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

[0261] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

[0262] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0263] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0264] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0265] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0266] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

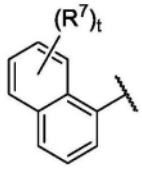
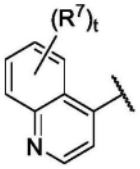
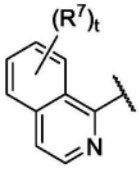
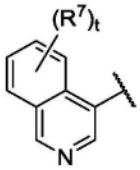
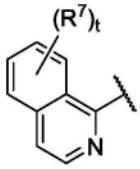
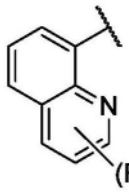
[0267] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

[0268] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0269] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0270] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

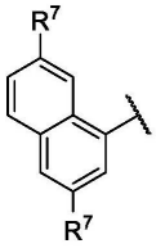
[0271] 在另一实施例中，R^1为：

[0272] 
(F)、 
(F1)、 
(F2)、 
(F3)、 

(F4)、或
(F5)、

或其立体异构体，其中t为0、1、2或3。在一个实施例中，t为1或2。在另一个实施例中，t为3。在本文所述的化合物的一个实施例中，R^1不为式F、F1、F2、F3、F4或F5，而为单环状环。

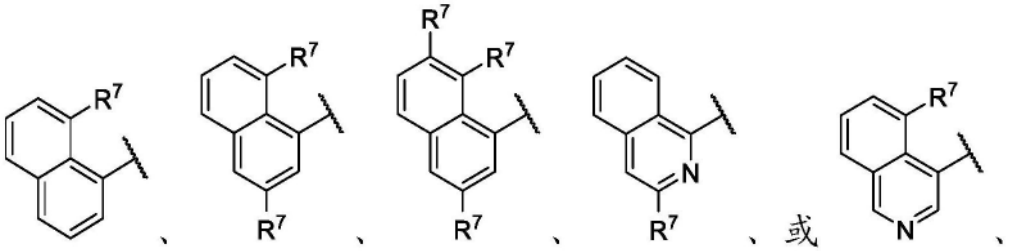
[0273] 在另一个实施例中，R^1为具有式(F)、(F1)、(F2)或(F3)的部分，其中t为0、1、2或3。在一个实施例中，t为1或2。在另一个实施例中，t为3。

[0274] 在一个实施例中，R^1为：

[0275] 

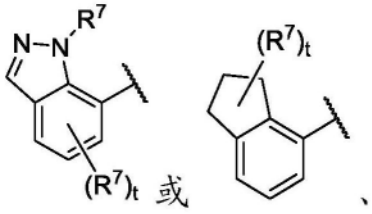
[0276] 或其立体异构体,其中R^7如本文所述。

[0277] 在另一实施例中,R^1为:

[0278] 

体异构体。

[0279] 在另一实施例中,R^1为:

[0280] 

[0281] 其中t为0、1、2或3。在一个实施例中,t为1或2。在一个实施例中,R^7为卤素、NH_2、OH、C_{1-3}烷基或C_{2-3}炔基。

[0282] 在本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的一个实施例中,R^2为包含一个或多个选自N或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环。在本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的另一个实施例中,R^2为包含一个或多个氮杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环。在另一个实施例中,R^2为包含一个或多个氮杂原子的R^9取代或未取代的5元至8元杂环。

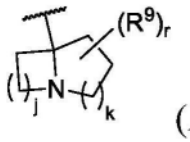
[0283] 在一个实施例中,每个R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}亚烷基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环。在一个实施例中,每个R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$或OCH_2F。在另一个此类实施例中,每个R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基。在又一个实施例中,每个R^9独立地为R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基。在另一个实施例中,每个R^9独立地为卤素、R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环。

[0284] 在另一个实施例中,两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环。在一个此类实施例中,两个R^9一起形成未取代的环丙基部分。在另一个实施例中,两个R^9一起形成未取代的氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

[0285] 在另一个实施例中,两个R^9一起在环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中该桥包含1至3个碳。在一个此类实施例中,该桥包含一个碳原子。在另一个此类实施例中,该桥包含2个碳原子。

[0286] 在一个实施例中,R^9为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基。

[0287] 在一个实施例中,R^2为

[0288]  (A),

[0289] 或其立体异构体,其中,

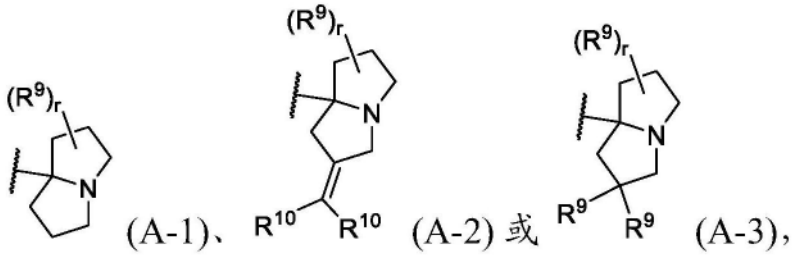
[0290] R^9为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基

[0291] r为0至12的整数;

[0292] j为1、2或3;并且

[0293] k为1或2。

[0294] 在一个实施例中,R^2为具有下式的部分:

[0295]  (A-1)、(A-2)或(A-3),

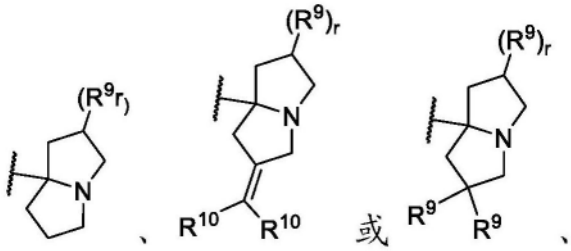
[0296] 或其立体异构体,其中

[0297] R^9独立地为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基;

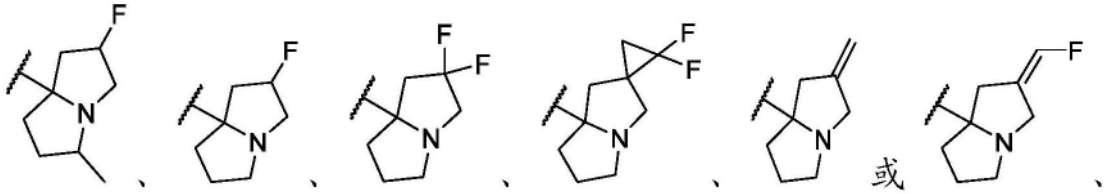
[0298] 每个R^{10}独立地为氢或卤素;并且

[0299] r为1或2。

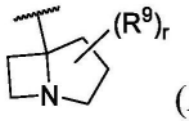
[0300] 在一个实施例中,R^2为具有下式的部分:

[0301]  或其立体异构体。

[0302] 在一个实施例中,R^2为具有下式的部分:

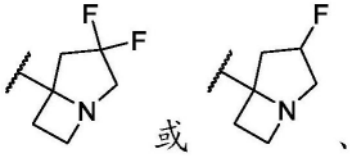
[0303]  或其立体异构体。

[0304] 在一个实施例中,R^2为具有下式的部分:

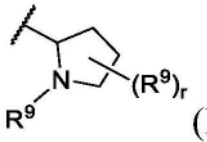
[0305]  (A-4),

[0306] 或其立体异构体,其中R^9和r如本文所述。在一个此类实施例中,r为1或2。在一个实施例中,每个R^9独立地为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

[0307] 在一个实施例中,R^2为具有下式的部分:

[0308]  或其立体异构体。

[0309] 在另一实施例中,R^2为

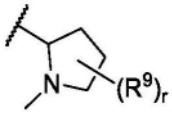
[0310]  (B),

[0311] 或其立体异构体,其中

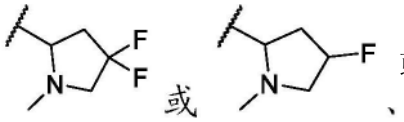
[0312] R^9独立地为卤素、氧代、或未取代的C_{1-3}烷基;并且

[0313] r为1或2。

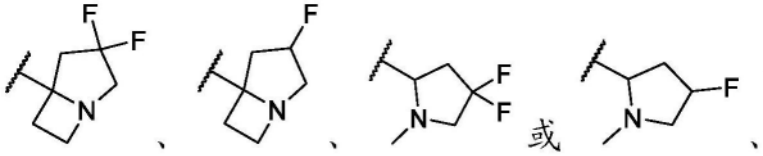
[0314] 在另一实施例中,R^2为

[0315]  或其立体异构体。

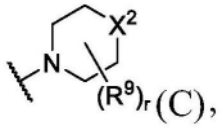
[0316] 在另一实施例中,R^2为

[0317]  或其立体异构体。

[0318] 在又一个实施例中,R^2为

[0319]  或其立体异构体。

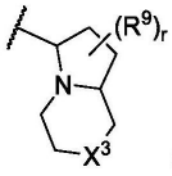
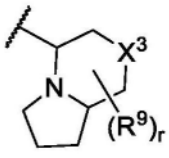
[0320] 在另一实施例中,R^2为

[0321]  (C),

[0322] 或其立体异构体,在本文中X^2为CR^9或O。在一个实施例中,X^2为O。

[0323] 在一个此类实施例中,X^2为O并且r为0。

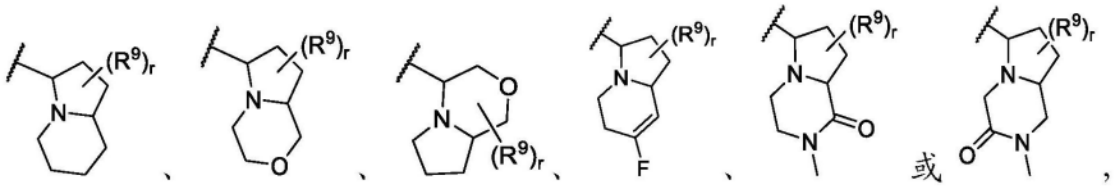
[0324] 在另一实施例中,R^2为

[0325]  (D) 或  (D1),

[0326] 或其立体异构体,其中X^3为CR^9、NR^9或O。

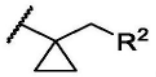
[0327] 在一个实施例中,R^2为具有式(D)的部分,其中X^3为CR^9,其中R^9如本文所述。在一个此类实施例中,X^3为CH_2或CF_2。在另一个此类实施例中,R^2为具有式(D)或(D1)大部分,并且X^3为O。在一个实施例中,R^2为具有式(D)的部分,X^3为O,并且R^9为未取代的C_{1-3}烷基或卤素。在另一个实施例中,R^2为具有式(D)的部分,X^3为NR^9,并且R^9为氧代基或未取代的C_{1-3}烷基。

[0328] 在一个实施例中,R^2为

[0329] 

[0330] 或其立体异构体。在一个实施例中,r为0或1。

[0331] 在一个实施例中,L^1为亚甲基。在一个实施例中,R^2如本文所述,并且L^1为亚甲基。在另一个实施例中,L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{2-3}亚烷基。在一个此类实施例中,L^1为未取代的C_{2-3}亚烷基。在另一此类实施例中,L^1为R^{L1}取代的C_{2-3}亚烷基,其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基。在一个此类实施例中,L^1具有下式:

[0332]  。

[0333] 在本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的一个实施例中,R^3为卤素。在另一个实施例中,R^3为-CN。

[0334] 在本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的一个实施例中,每个R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一个此类实施例中,每个R^5独立地为未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。在一些实施例中,p为0或1。

[0335] 在另一个实施例中,两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中该桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子。在一个此类实施例中,两个R^5一起在环A第两个碳原子之间形成桥,其中该桥包含1至3个碳。在一个此类实施例中,该桥包含1个或2个碳原子。在另一此类实施例中,该桥包含1个碳原子。在另一个此类实施例中,该桥包含2个碳原子。

[0336] 在一个实施例中,两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中该桥包含O或NR^{11}中的一者。在一个实施例中,该桥包含O杂原子。在另一个实施例中,该桥包含NR^{11},其中R^{11}为氢或甲基。

[0337] 在一些实施例中,环A为6元环(即,其中m和n两者均为1)。在一个实施例中,环A为7元环,其中m为2并且n为1。在另一个实施例中,环A为7元环,其中m为1并且n为2。在一个实施例中,X为NR^6,其中R^6如本文所述。

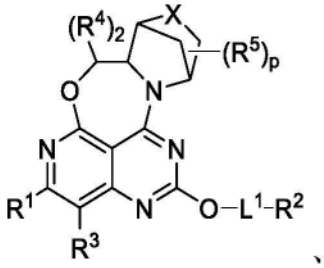
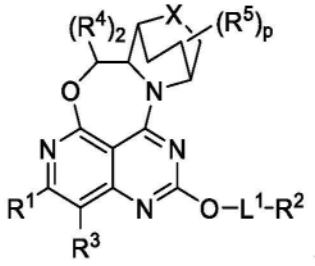
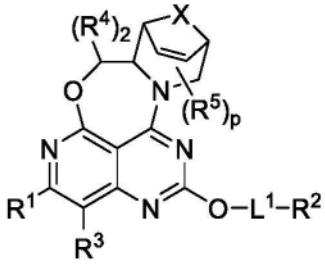
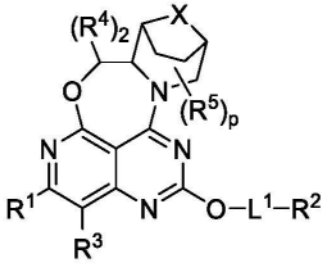
[0338] 在一个实施例中,R^6为氢、或R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。在一个实施例中,R^6为R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。在一个实施例中,R^6为氢。在一个实施例中,R^6为甲基。

[0339] 在一些实施例中,R^6为R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基;R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基。

[0340] 在此类实施例中,R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环。在另一个此类实施例中,R^{6A}为卤素、CN、OH、OMe、OEt、OCF_3、SO_2Me、未取代的C_{1-3}烷基、或4元杂环。

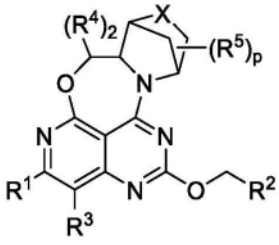
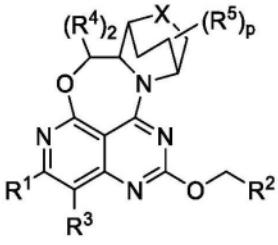
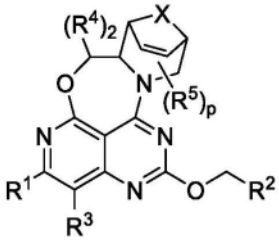
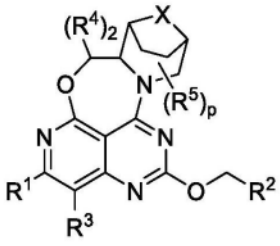
[0341] 在一个实施例中,每个R^{6B}独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。在一个此类实施例中,R^{6B}独立地为C_{1-3}烷基。

[0342] 本文进一步提供了如本文所述的式(I)化合物,其具有下式:

[0343]  、  、  或  ,

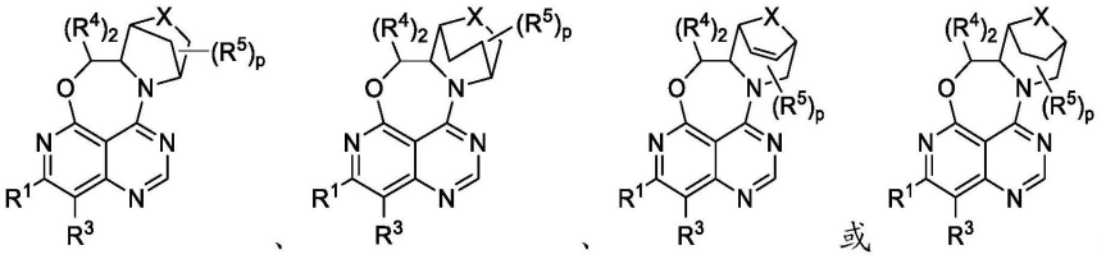
[0344] 或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X、L^1和p如本文所述。

[0345] 本文进一步提供了如本文所述的式(I)化合物,其具有下式:

[0346]  (IIa)、  (IIb)、  (IIc)或  (IId),

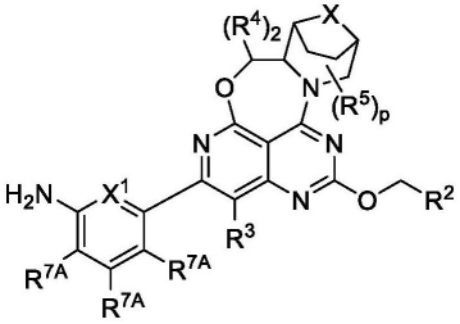
[0347] 或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X和p如本文所述。

[0348] 本文进一步提供了如本文所述的式(I)化合物,其具有下式:

[0349] 

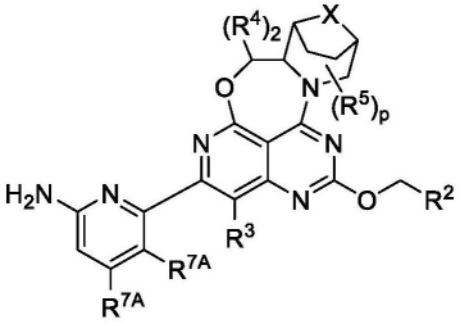
[0350] 或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中R^1、R^3、R^4、R^5、X和p如本文所述。

[0351] 在一个实施例中，式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含式(IId-1)，

[0352] 

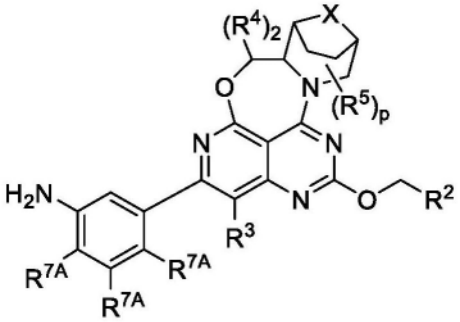
[0353] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^{7A}、X、X^1和p如本文所述。

[0354] 在一个实施例中，式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含式(IId-2)，

[0355] 

[0356] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^{7A}、X和p如本文所述。

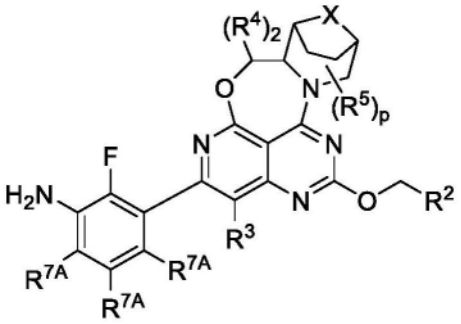
[0357] 在一个实施例中，式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含式(IId-3)，

[0358] 

[0359] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^{7A}、X和p如本文所述。

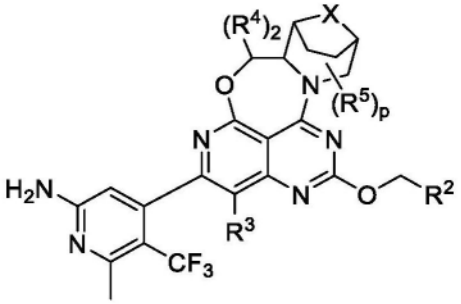
[0360] 在一个实施例中，式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药

用盐包含式(IId-4)，

[0361] 

[0362] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^{7A}、X和p如本文所述。

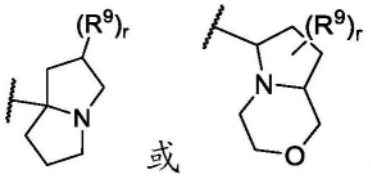
[0363] 在一个实施例中，式(IId)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含式(IId-5)，

[0364] 

[0365] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、X和p如本文所述

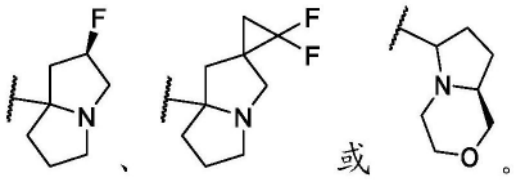
[0366] 在一个实施例中，X为NH或$N(CH_3)$。在一个实施例中，R^1为具有如本文所述的式(E)、(E1)、(E2)、(E3)、(F)、(F1)、(F2)、(F3)、(F4)或(F5)的部分。在一个实施例中，R^2为具有如本文所述的式(A)、(A-1)、(A-2)、(A-3)、(A-4)、(B)、(C)、(D)或(D1)的部分。

[0367] 在本文所述的具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的一个实施例中，R^2包含具有下式的部分：

[0368] 

或其立体异构体。在一个此类实施例中，本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含如本文所述的式(IId)。在另一个此类实施例中，本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含如本文所述的式(IId-1)、(IId-2)、(IId-3)、(IId-4)或(IId-5)。

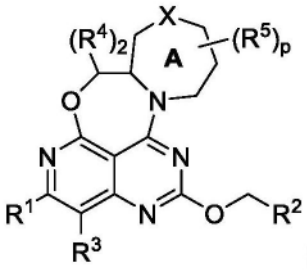
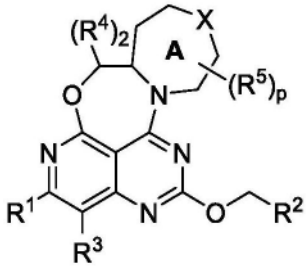
[0369] 在一个此类实施例中，在本文所述的具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的一个实施例中，R^2包含具有下式的部分：

[0370] 

[0371] 在一个此类实施例中，本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构

体或药用盐包含如本文所述的式(IId)。在另一个此类实施例中,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐包含如本文所述的式(IId-1)、(IId-2)、(IId-3)、(IId-4)或(IId-5)。

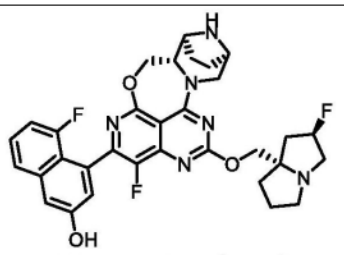
[0372] 在另一个实施例中,如本文所述的式(I)化合物具有下式:

[0373]  (IIIa)或  (IIIb),

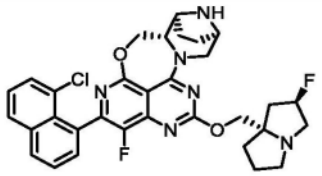
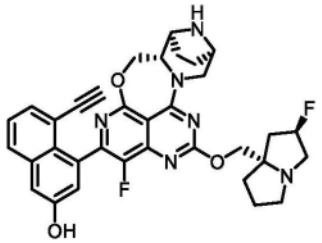
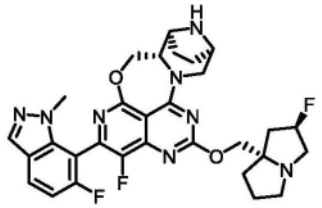
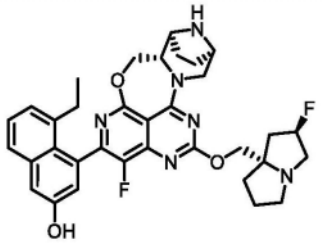
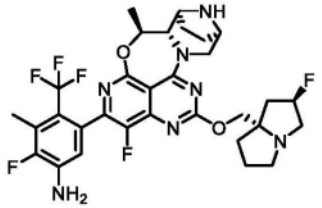
[0374] 或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、X和p如本文所述。在一个此类实施例中,X为N R^6,其中R^6为氢、或R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

[0375] 表1:

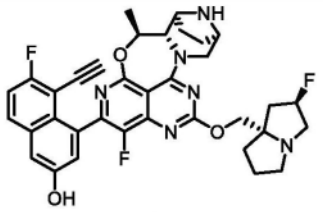
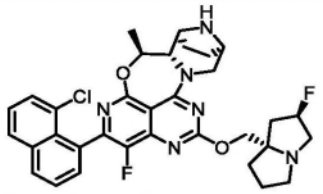
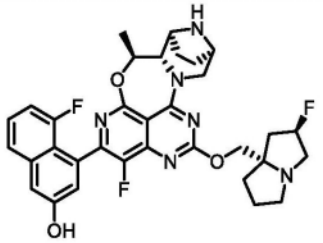
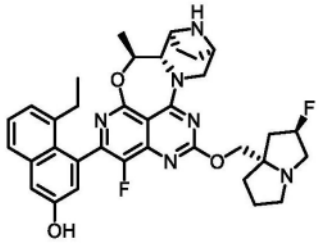
[0376]

化合物编号	化学结构
1	 5-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

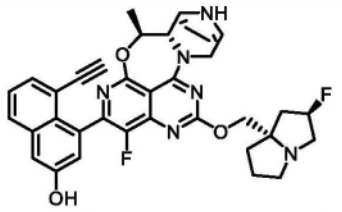
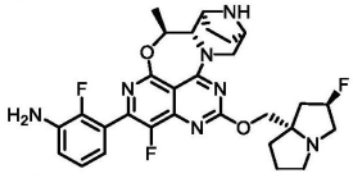
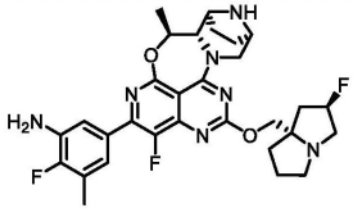
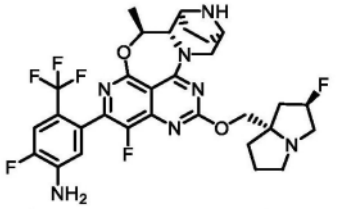
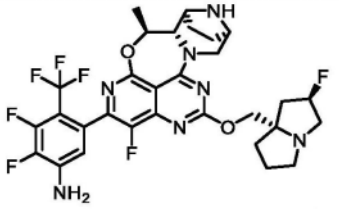
[0377]

2	 (5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
3	 5-乙炔基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
4	 (5aS,6S,9R)-1-氟-2-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
5	 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
6	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

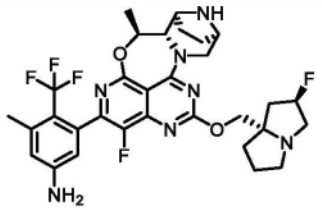
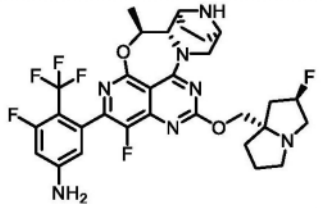
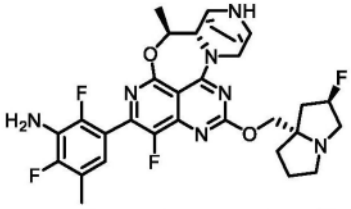
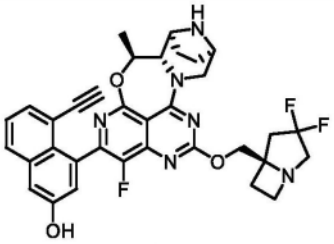
[0378]

7	 5-乙炔基-6-氟-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
8	 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
9	 5-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
10	 5-乙基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

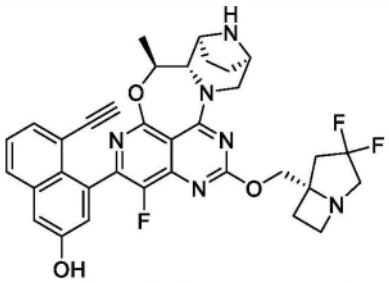
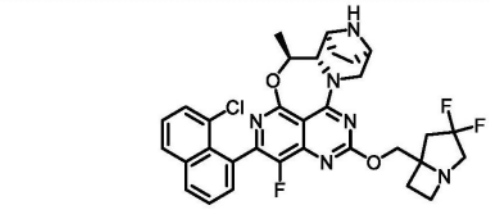
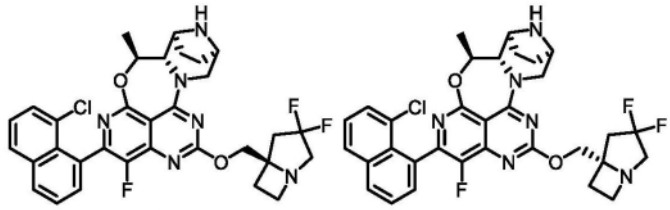
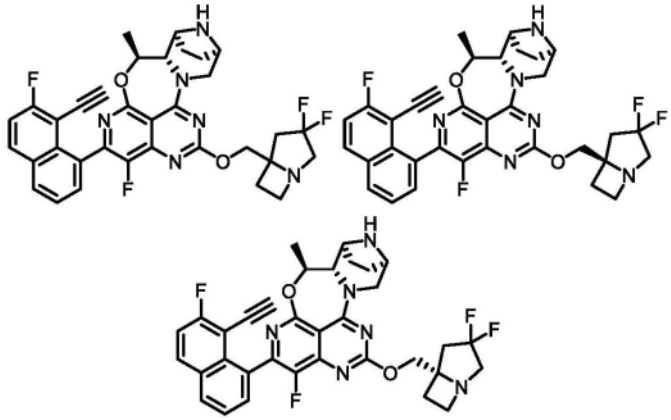
[0379]

11	 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
12	 2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)苯胺
13	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
14	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
15	 2,3-二氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

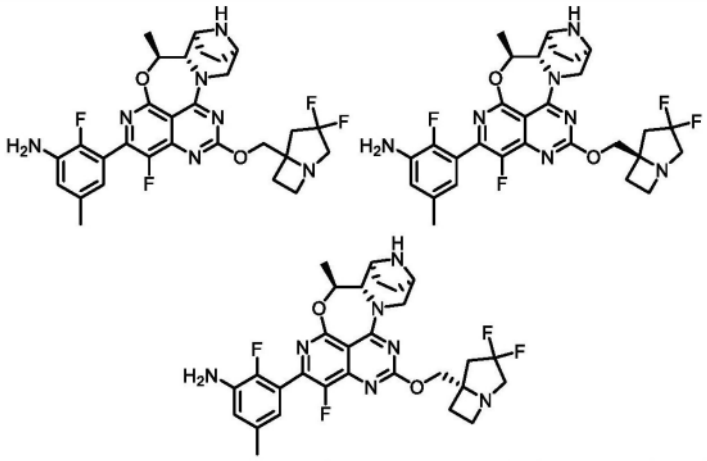
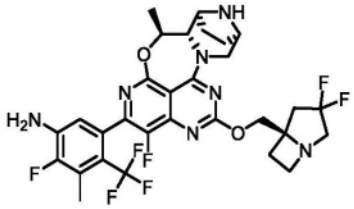
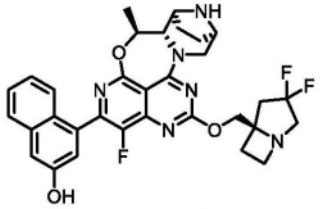
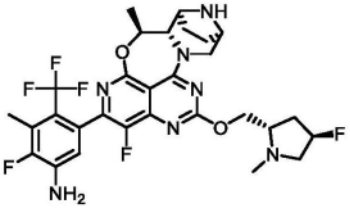
[0380]

16	 3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
17	 3-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
18	 2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
19	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-醇

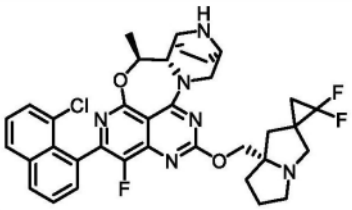
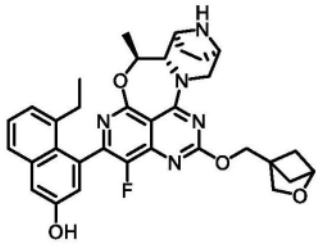
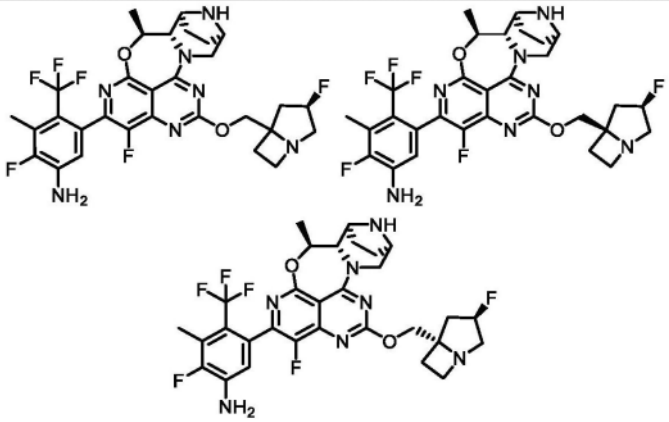
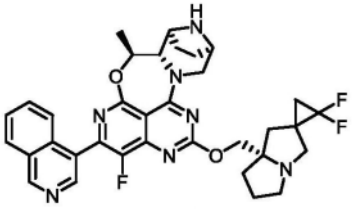
[0381]

20	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-醇
21	  (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
22	 (5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

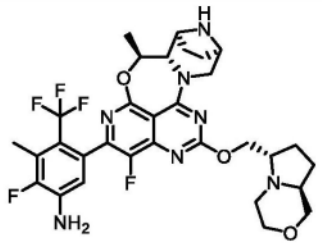
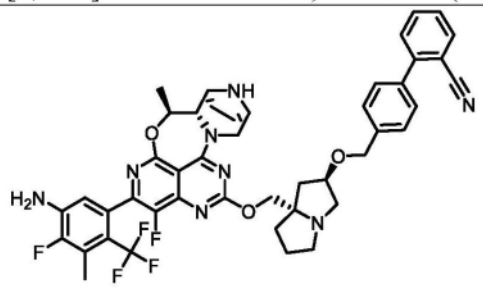
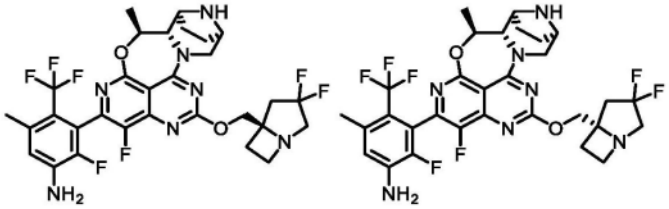
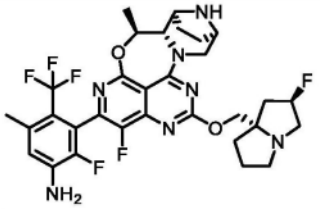
[0382]

23	 3-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基苯胺
24	 5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
25	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
26	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

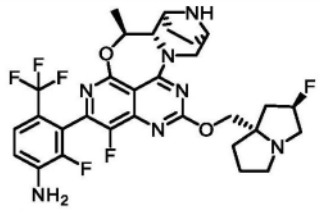
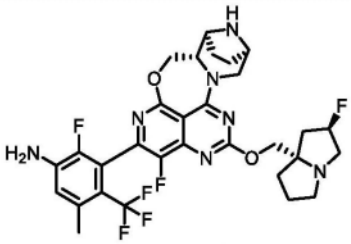
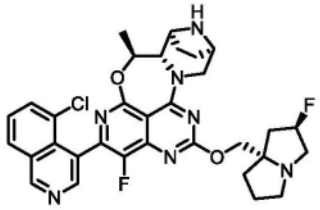
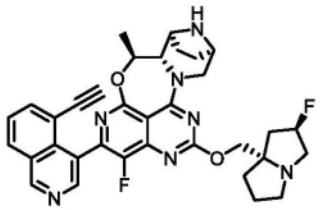
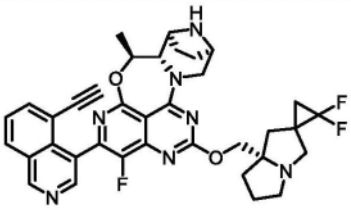
[0383]

27	 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
28	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2-氧杂双环[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-乙基萘-2-醇
29	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((3R)-3-氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
30	 (5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(异喹啉-4-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

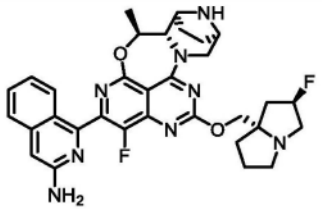
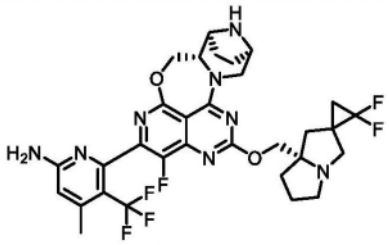
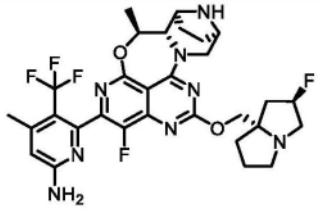
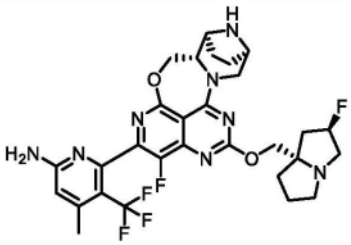
[0384]

31	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
32	 4'-((((2R,7aS)-7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈
33	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
34	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

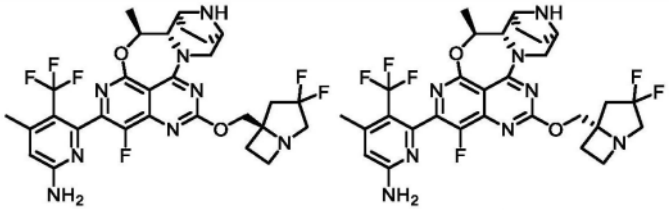
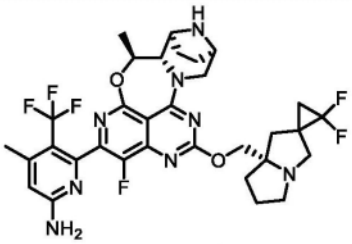
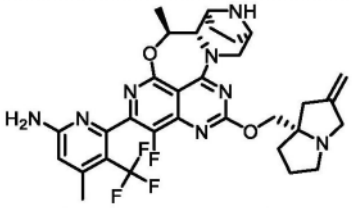
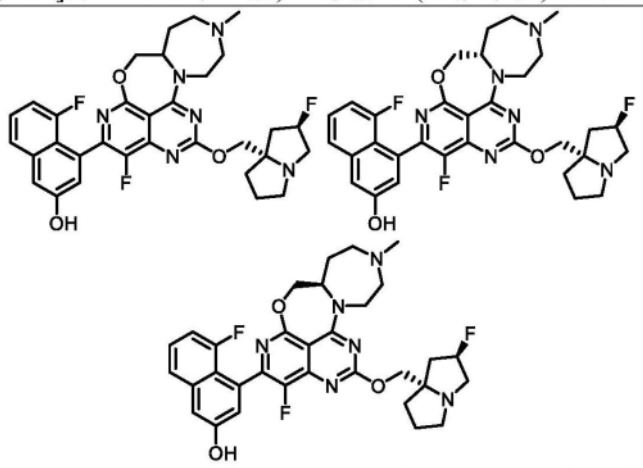
[0385]

35	 2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
36	 2-氟-3-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
38	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氯异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
39	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-乙炔基异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
40	 (5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-2-(5-乙炔基异喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

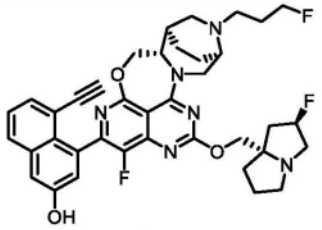
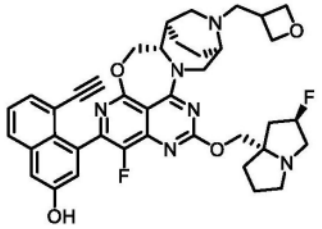
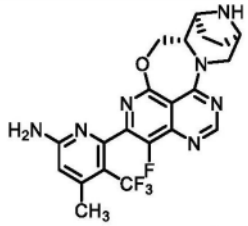
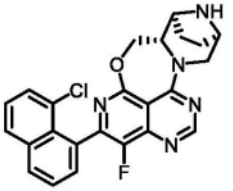
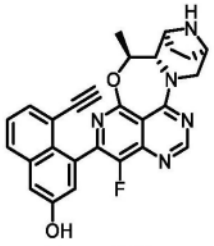
[0386]

41	 1-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-3-胺
42	 6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
43	 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
44	 6-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

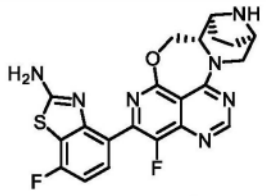
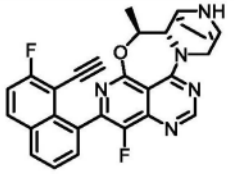
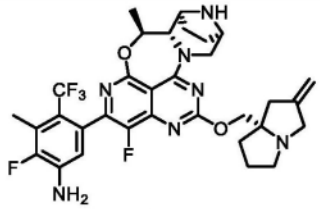
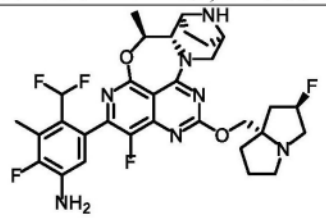
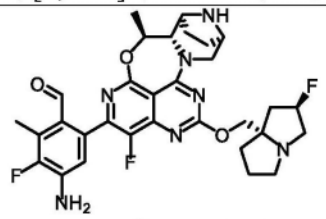
[0387]

45	 6-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
47	 6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
48	 6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
49	 5-氟-4-(1-氟-12-(((2*R*,7*aS*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-8-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

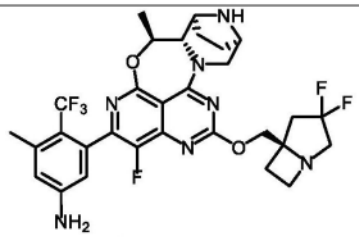
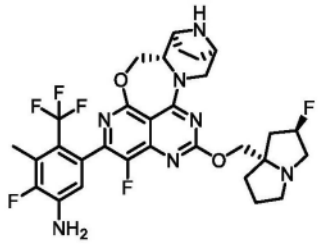
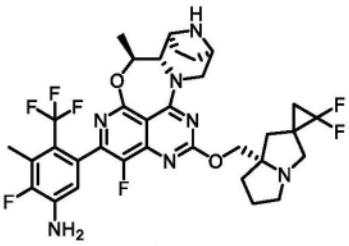
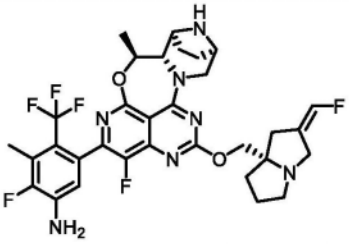
[0388]

50	 5-乙炔基-4-((5a*S*,6*R*,9*R*)-1-氟-14-(3-氟丙基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
51	 5-乙炔基-4-((5aS,6R,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-14-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
52	 6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
53	 (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
54	 5-乙炔基-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

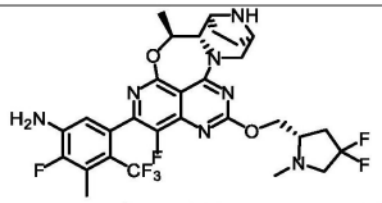
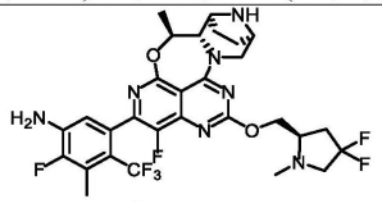
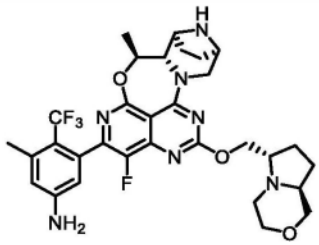
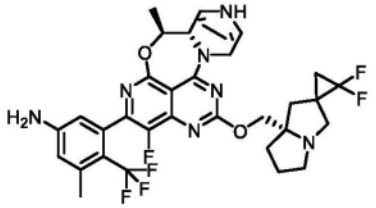
[0389]

55	 7-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺
56	 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯
57	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-(((*S*)-2-亚甲基四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
58	 4-(二氟甲基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
59	 4-氨基-3-氟-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-甲基苯甲醛

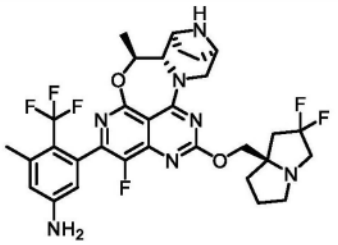
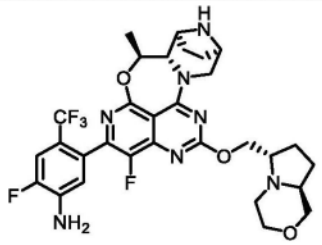
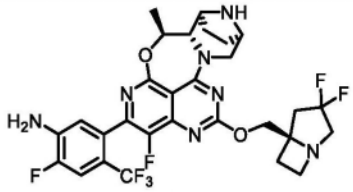
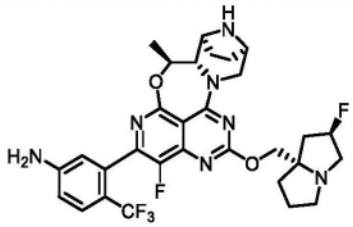
[0390]

60	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
61	 2-氟-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
62	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
64	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

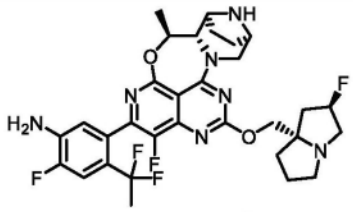
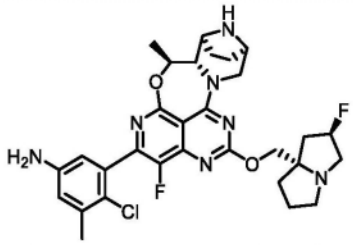
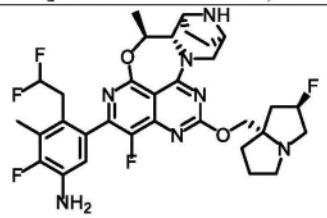
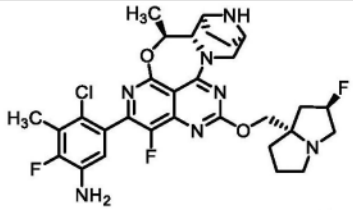
[0391]

65	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
66	 5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
67	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-1-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
68	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

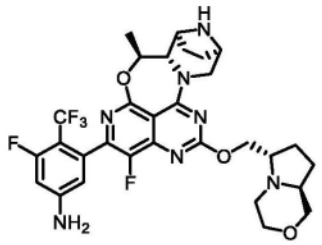
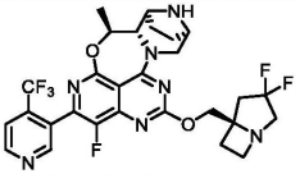
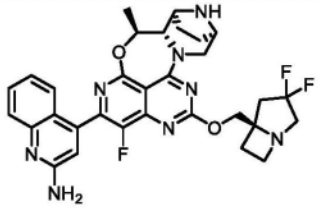
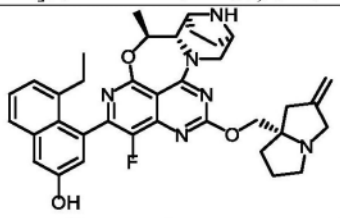
[0392]

69	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-2,2-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
70	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
71	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯胺
72	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

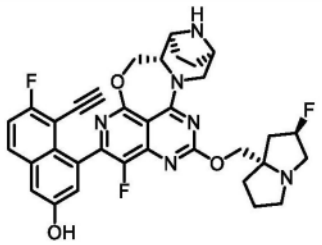
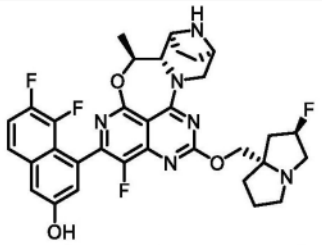
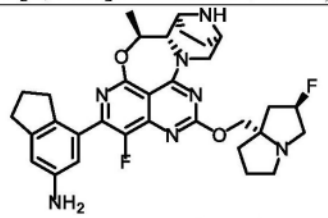
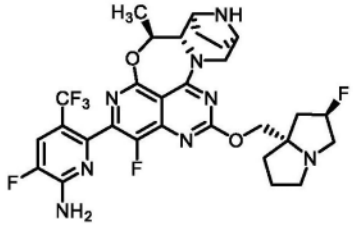
[0393]

73	 4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)苯胺
74	 4-氯-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
75	 4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
76	 4-氯-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺

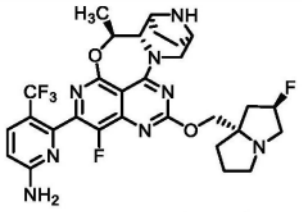
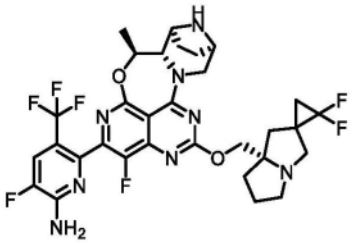
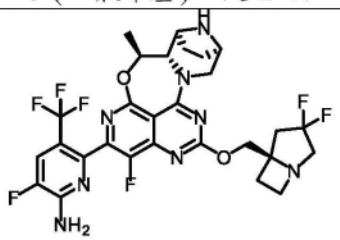
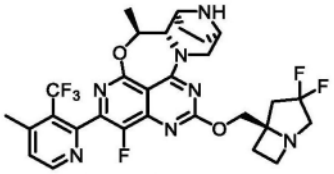
[0394]

77	 3-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
78	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
79	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)喹啉-2-胺
80	 5-乙基-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-(((*S*)-2-亚甲基四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

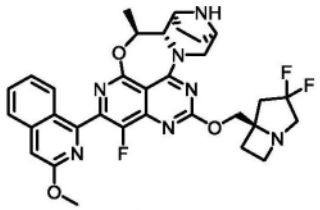
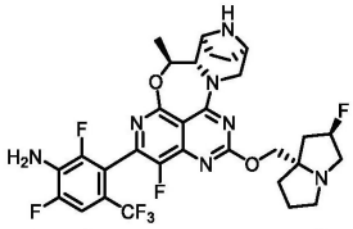
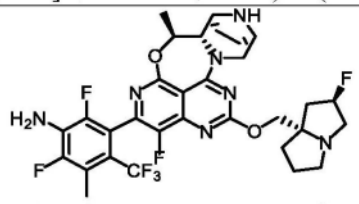
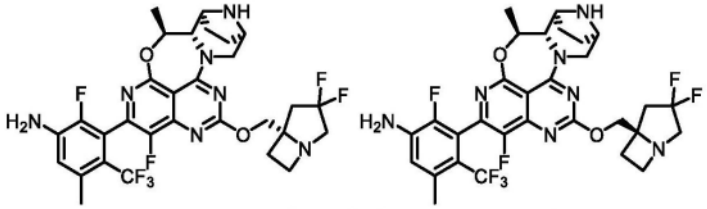
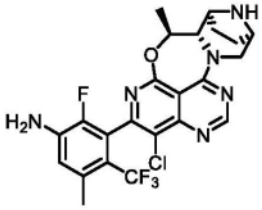
[0395]

81	 5-乙炔基-6-氟-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
82	 5,6-二氟-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇
83	 7-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2,3-二氢-1*H*-茚-5-胺
84	 3-氟-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

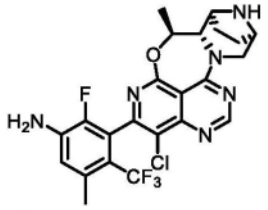
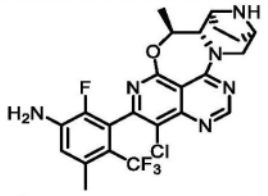
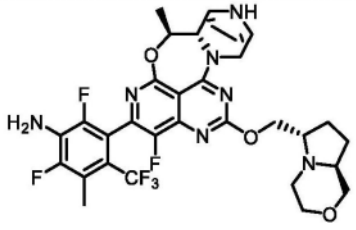
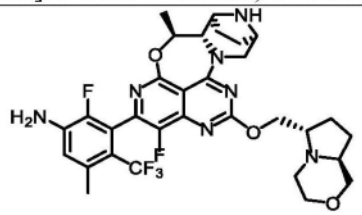
[0396]

85	 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
86	 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
87	 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
88	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-2-(4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

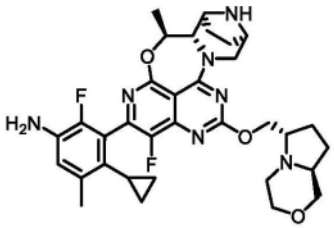
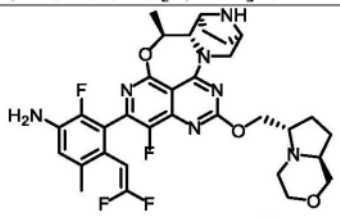
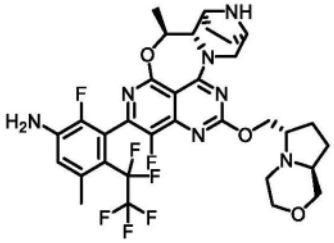
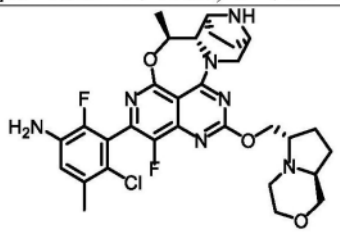
[0397]

89	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(3-甲氧基异喹啉-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
90	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
91	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
92	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
93	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**阻转异构体的混合物**）

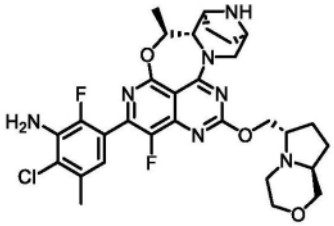
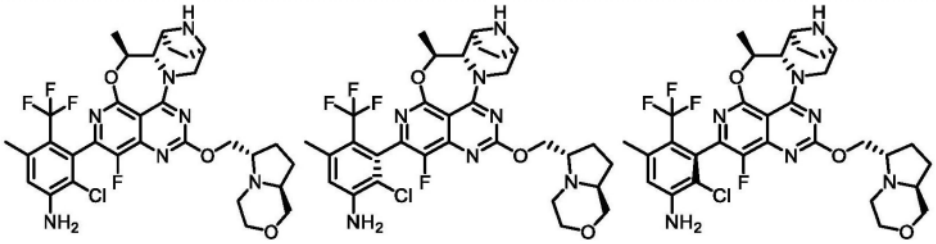
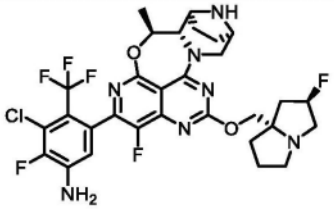
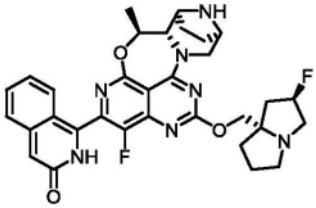
[0398]

94	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
95	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
96	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
97	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

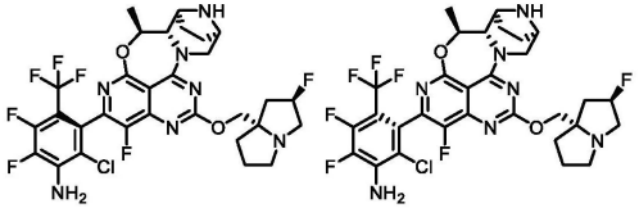
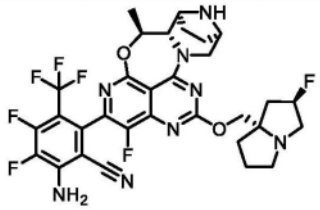
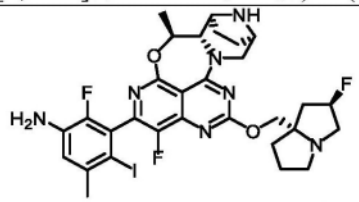
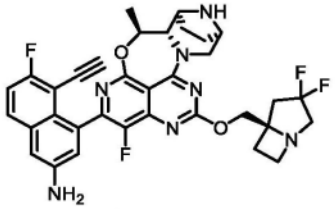
[0399]

98	 4-环丙基-2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
99	 4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
100	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(全氟乙基)苯胺
101	 4-氯-2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

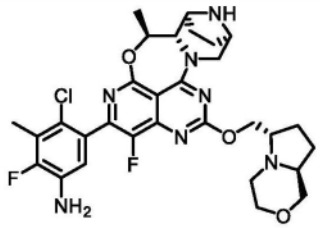
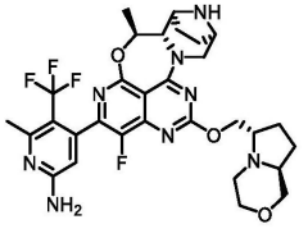
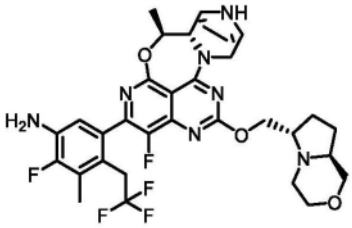
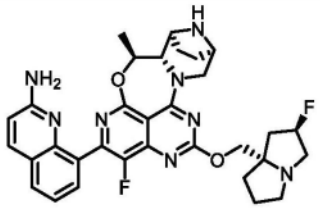
[0400]

102	 2-氯-6-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
103	 2-氯-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺和 2-氯-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
104	 3-氯-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
105	 1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)异喹啉-3(2*H*)-酮

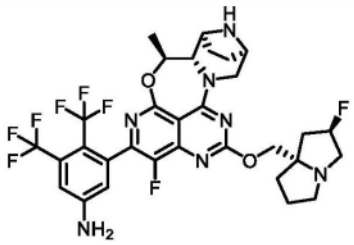
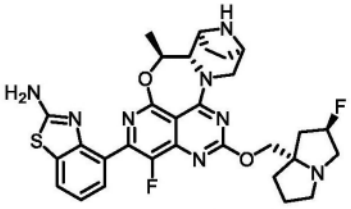
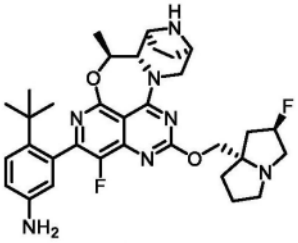
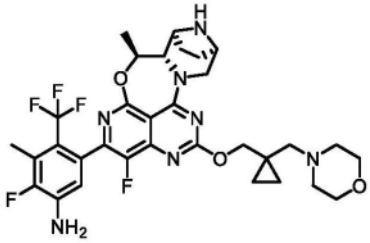
[0401]

106	 2-氯-5,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺（**两种阻转异构体**）
107	 2-氨基-3,4-二氟-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9R)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲腈
108	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-碘-5-甲基苯胺
110	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-胺

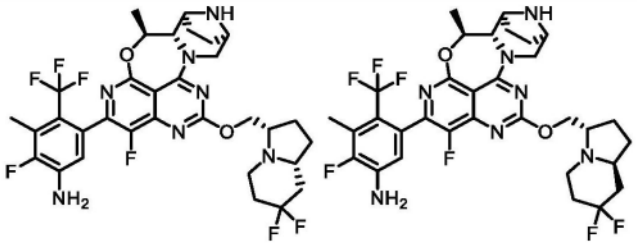
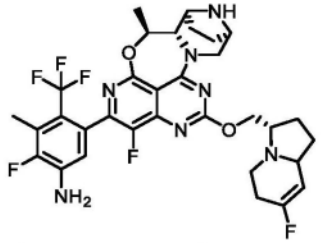
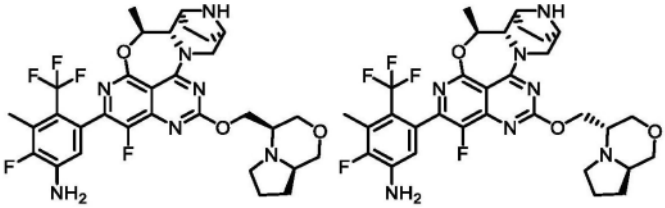
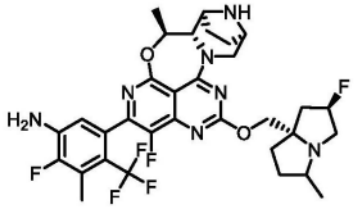
[0402]

111	 4-氯-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
112	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
113	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺
114	 8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)喹啉-2-胺

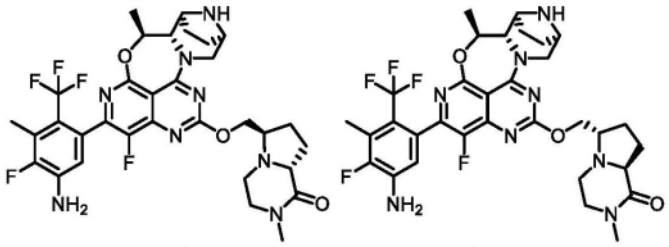
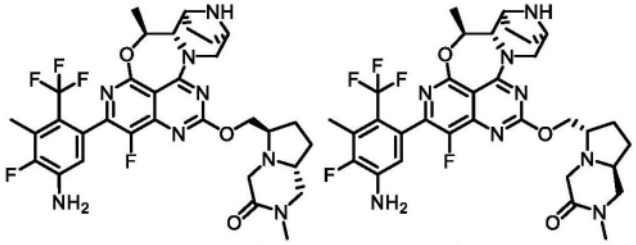
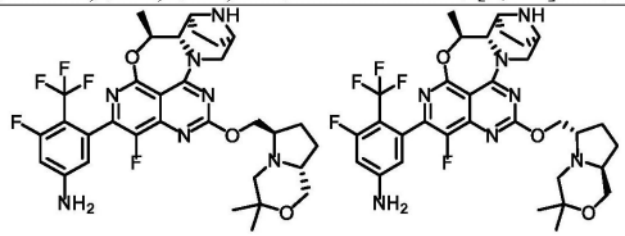
[0403]

115	 3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4,5-双(三氟甲基)苯胺
116	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺
117	 4-(叔丁基)-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)苯胺
118	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

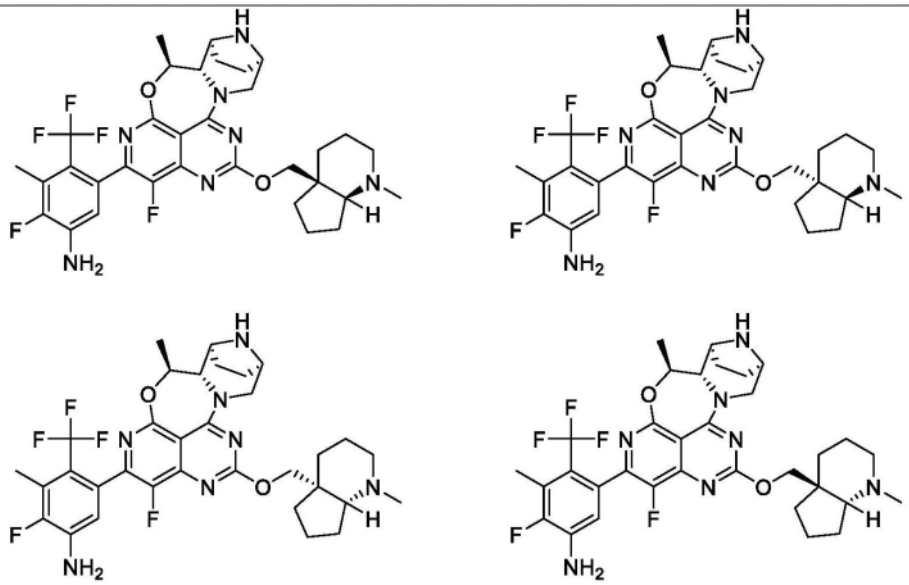
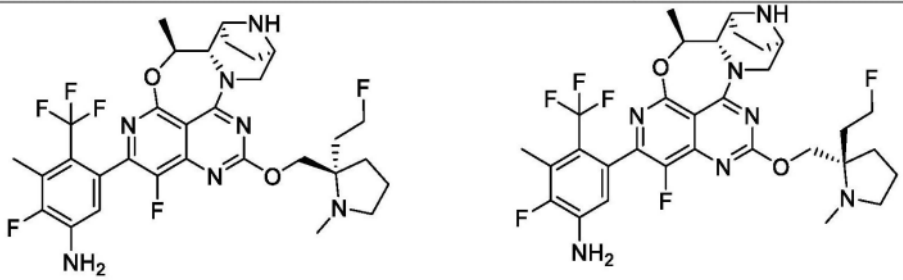
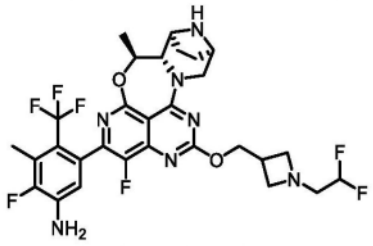
[0404]

119	 5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((3S)-7,7-二氟八氢吲嗪-3-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
120	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
121	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
122	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟-5-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

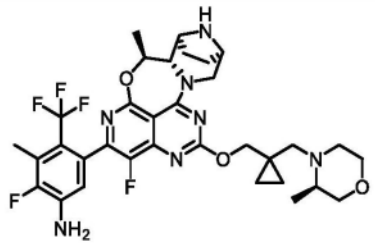
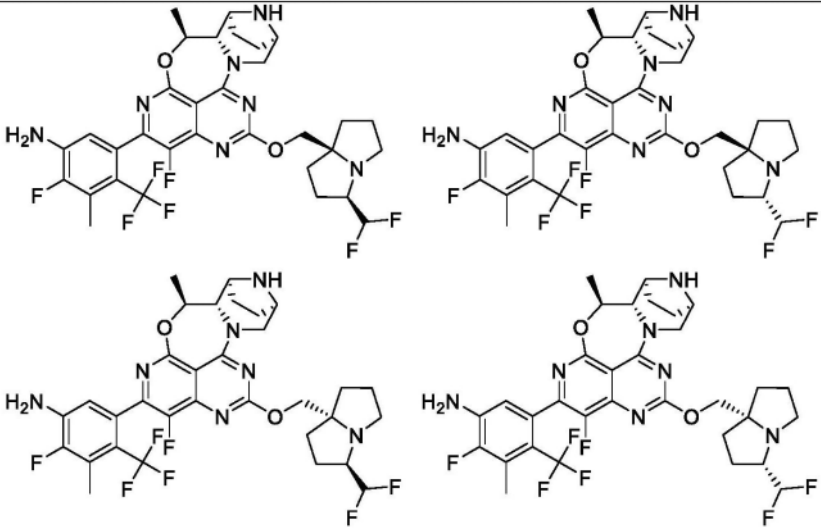
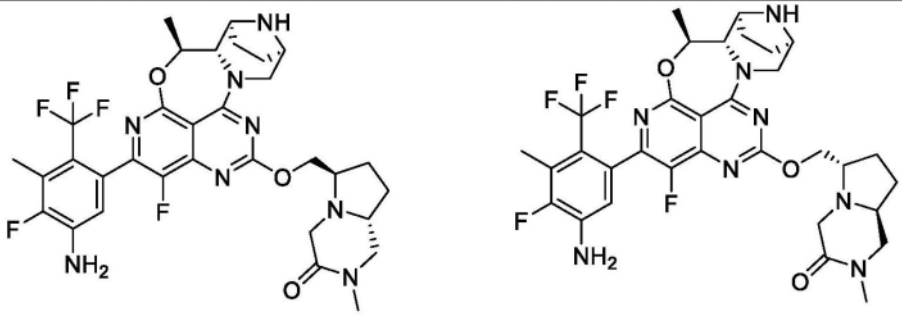
[0405]

123	 6-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-1(2*H*)-酮
124	 6-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-3(4*H*)-酮
125	 3-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二甲基六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯胺

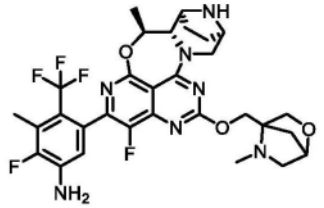
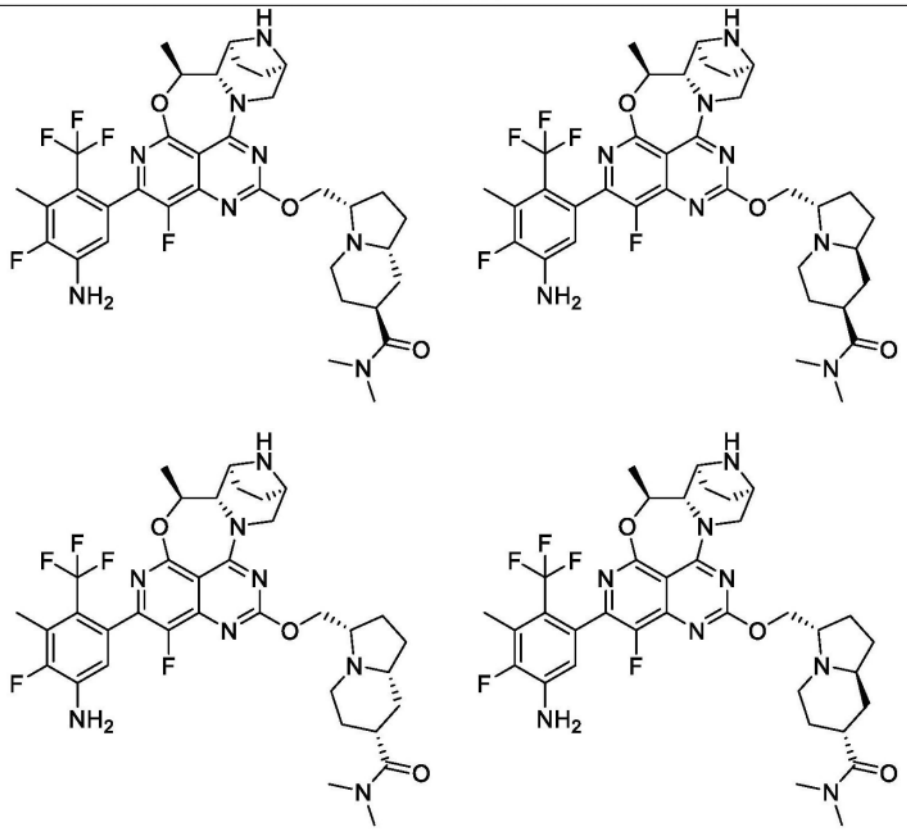
[0406]

126	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4a*H*-环戊二烯并[*b*]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**四种异构体**）
127	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-(2-氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
128	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

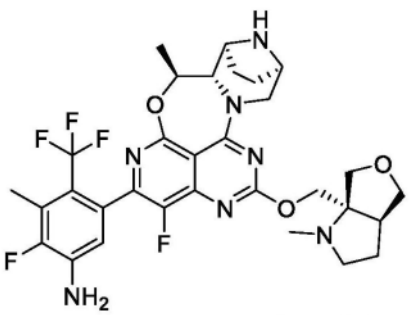
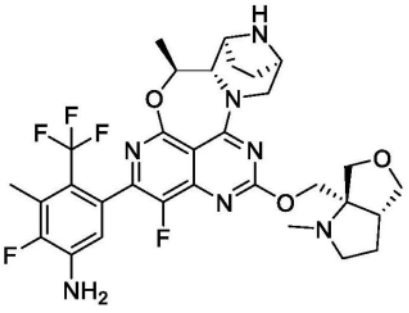
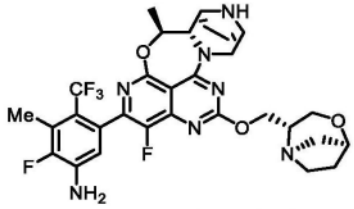
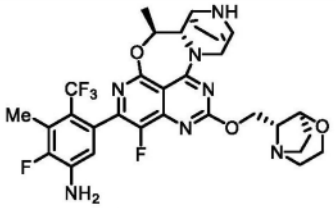
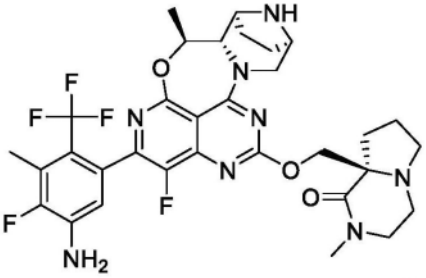
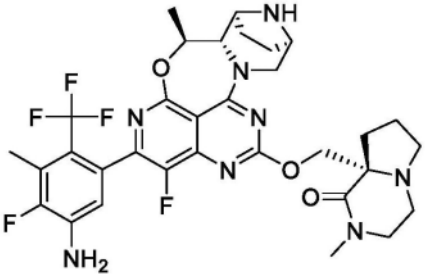
[0407]

129	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((*R*)-3-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
130	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3-(二氟甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
131	 6-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮（**四种异构体**）

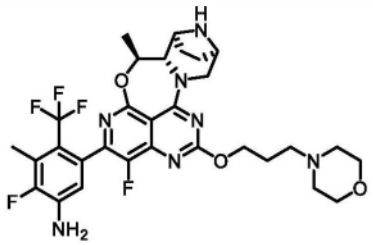
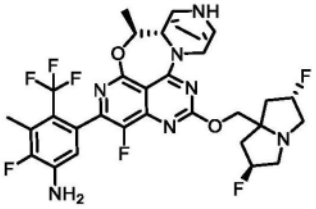
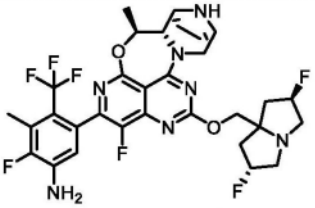
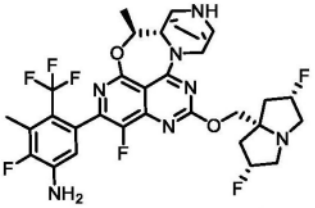
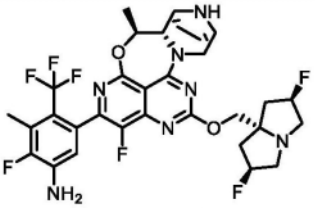
[0408]

132	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((5-甲基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体的混合物**）
133	 (3*S*)-3-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-*N*,*N*-二甲基八氢吲嗪-7-甲酰胺（**四种异构体**）

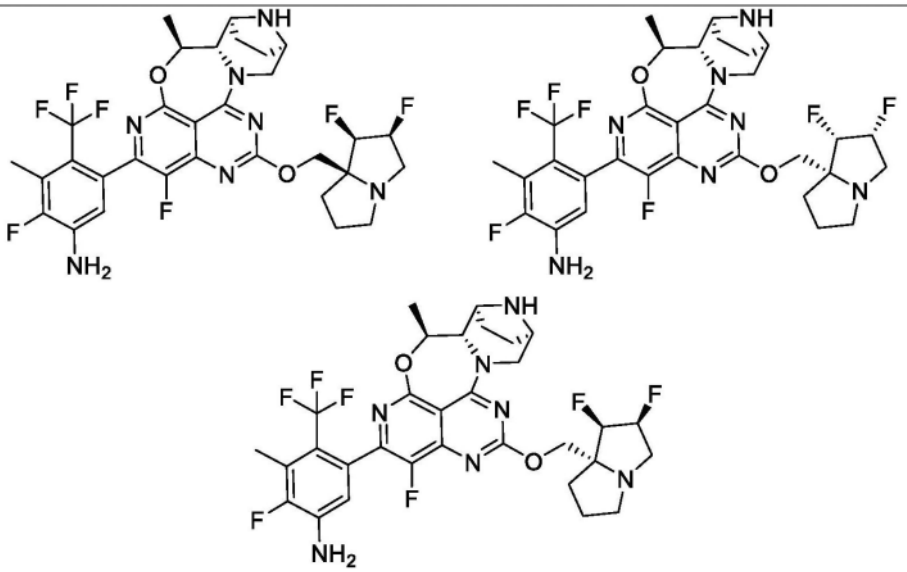
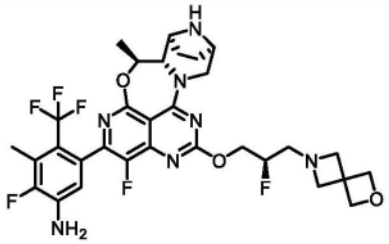
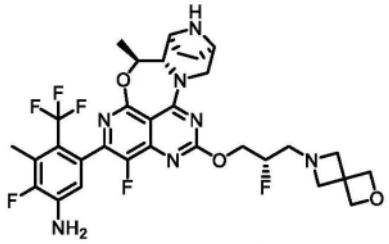
[0409]

134	  2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基四氢-1*H*-呋喃并[3,4-*b*]吡咯-6a(6*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
135	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((1*R*,2*S*,5*S*)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
136	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((5*S*,8*R*)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
137	  8a-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2*H*)-酮（**两种异构体**）

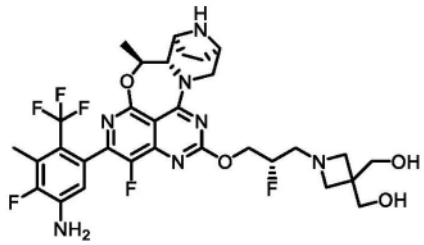
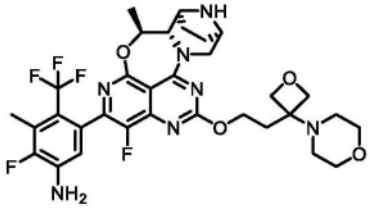
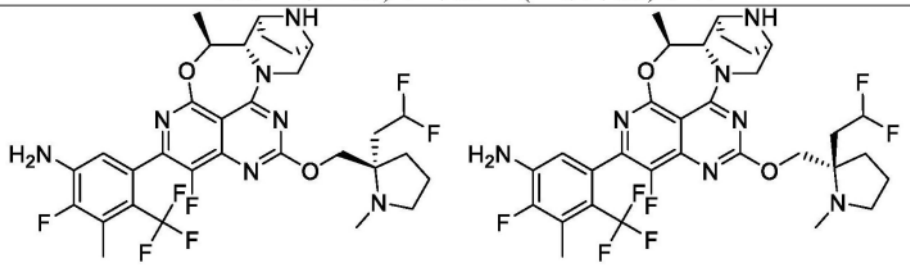
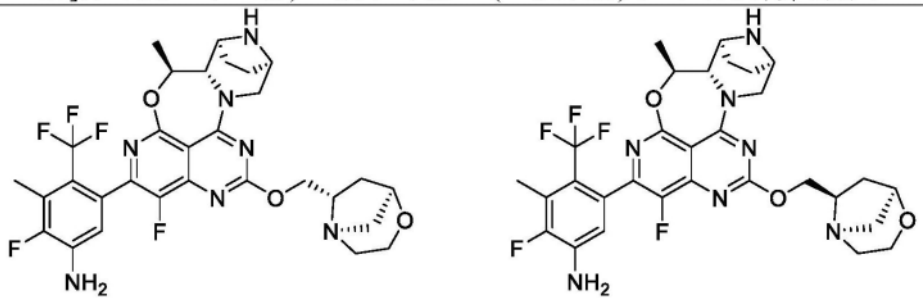
[0410]

138	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-(3吗啉代丙氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
139	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*S*,6*S*)-2,6-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
140	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
141	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*S*,7*ar*)-2,6-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
142	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*S*,7as)-2,6-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

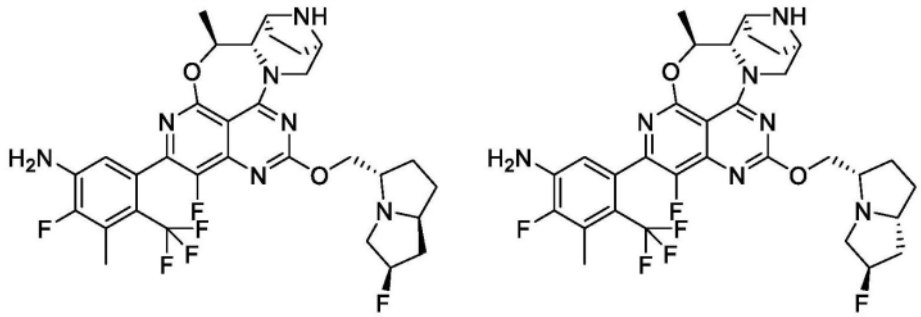
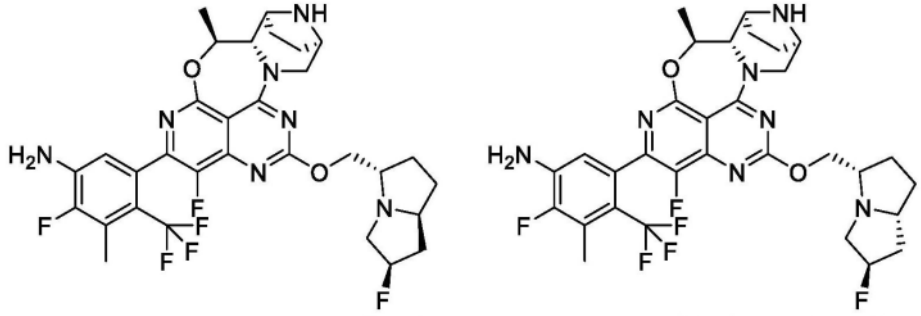
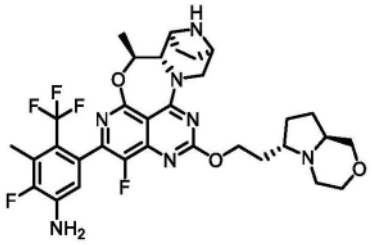
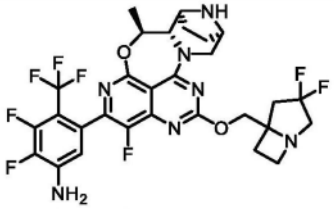
[0411]

143	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,2-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**三种异构体**）
144	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*S*)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
145	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

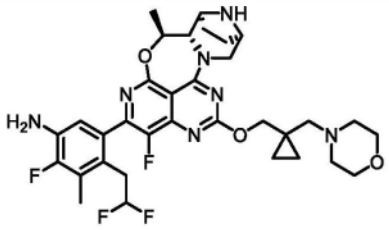
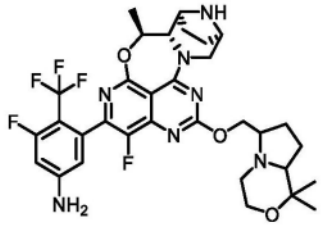
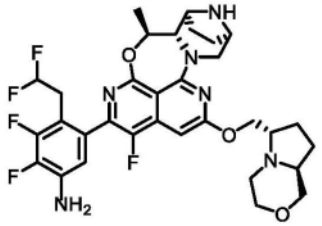
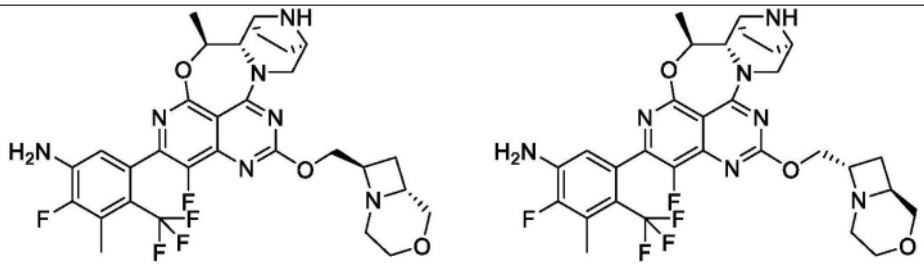
[0412]

146	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
149	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-(2-(3吗啉代氧杂环丁烷-3-基)乙氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
150	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((2-(2,2-二氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
151	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((1*R*,5*R*)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-7-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）

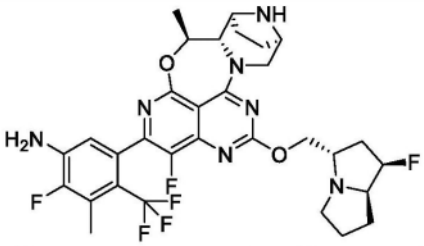
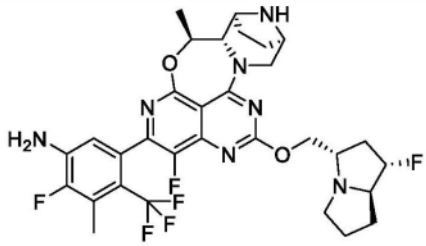
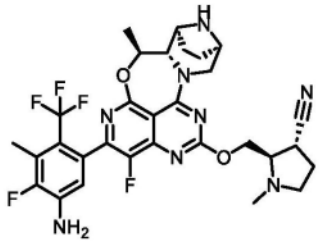
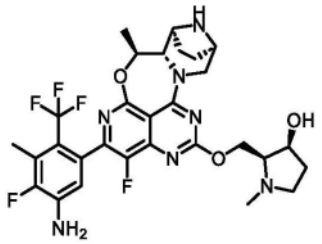
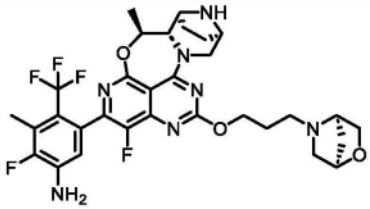
[0413]

152	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*R*)-6-氟六氢-1*H*-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
153	 5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-12-((6,6-二氟六氢-1*H*-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**三种异构体**）
154	 2-氟-5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(2-((6*S*,8*aS*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-c] [1,4]噁嗪-6-基)乙氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
155	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯胺

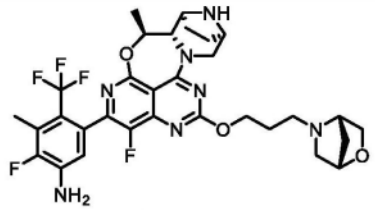
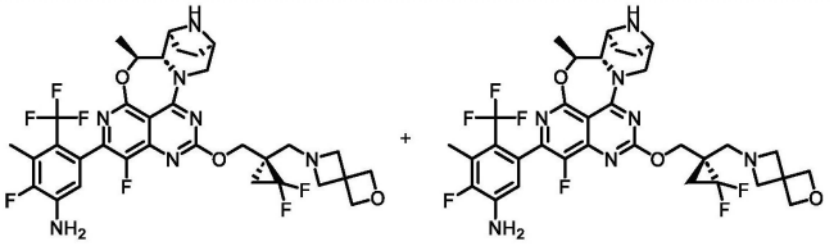
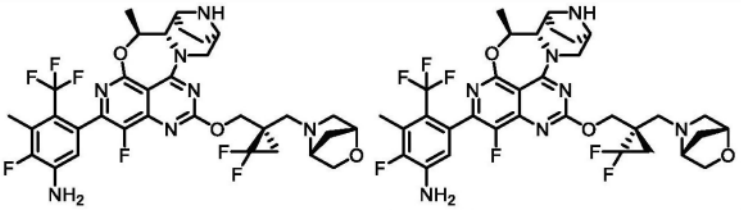
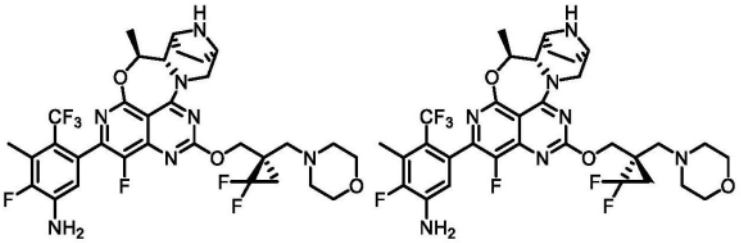
[0414]

156	 4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
157	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,1-二甲基六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯胺（**异构体的混合物**）
158	 4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-13-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1H-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-6,9-桥亚氨基氮杂䓬并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂䓬并[5,6,7-*ij*][2,7]萘啶-2-基)苯胺
159	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种非对映体**）

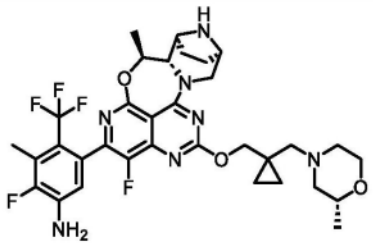
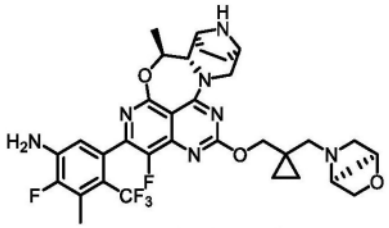
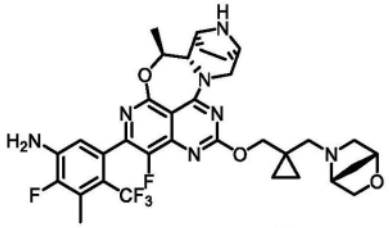
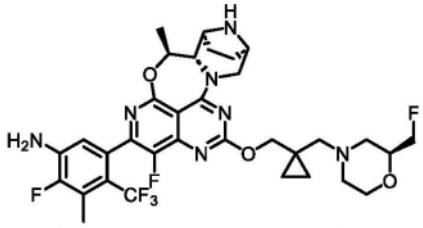
[0415]

160	  2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-氟六氢-1*H*-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种非对映体**）
161	 (2*R*,3*R*)-2-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-3-甲腈
162	 (2*S*,3*S*)-2-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-3-醇
163	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

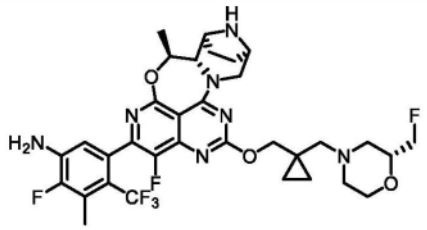
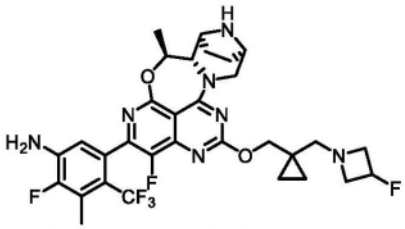
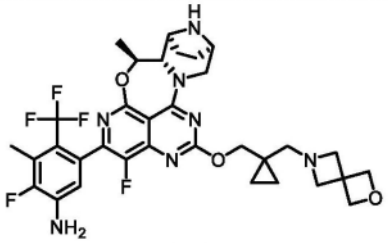
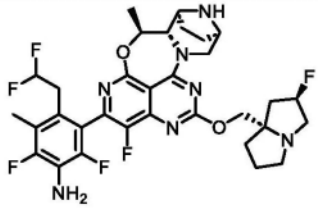
[0416]

164	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*S*,4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
165	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺 （**两种非对映体**）
166	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种非对映体**的混合物）
167	 5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-12-((2,2-二氟-1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**非对映体的混合物**）

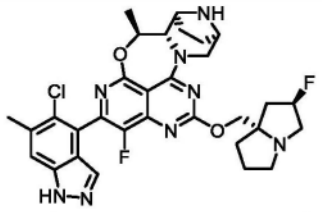
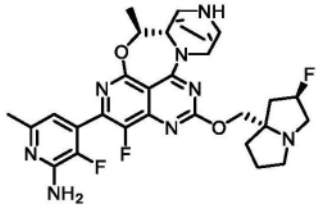
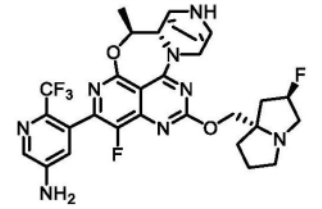
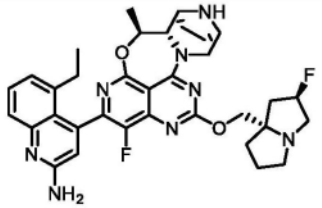
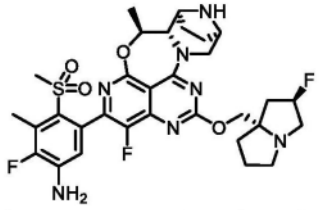
[0417]

168	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((*R*)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
169	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
170	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
171	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*S*)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

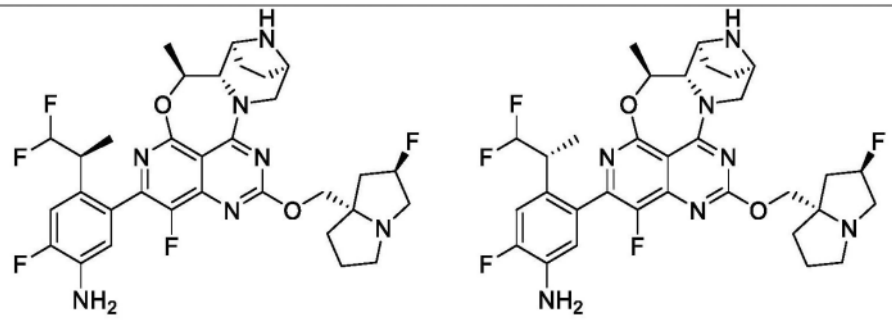
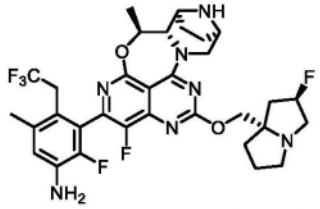
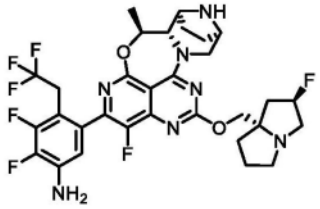
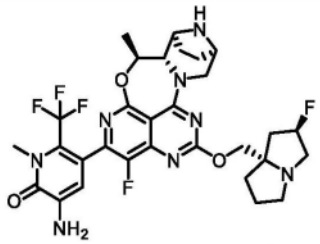
[0418]

172	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(((*R*)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
173	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
174	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
175	 4-(2,2-二氟乙基)-2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

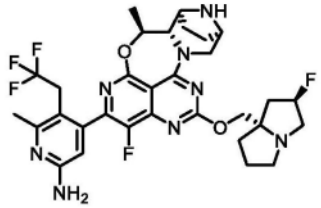
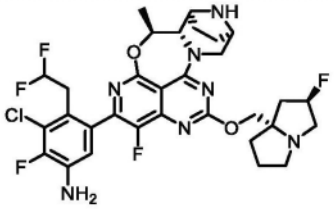
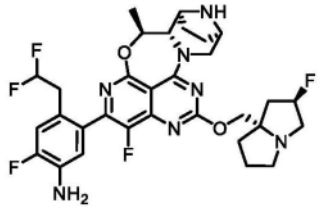
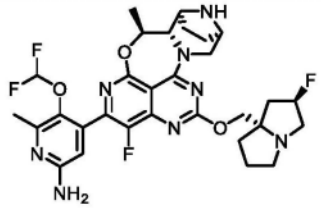
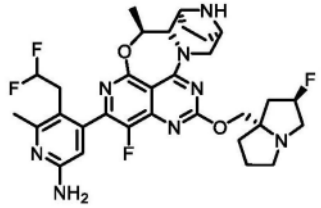
[0419]

176	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
177	 3-氟-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7°(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基吡啶-2-胺
178	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺
179	 5-乙基-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)喹啉-2-胺
180	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯胺

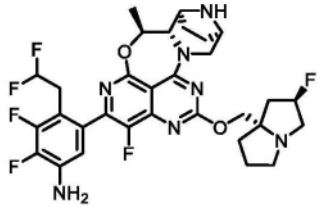
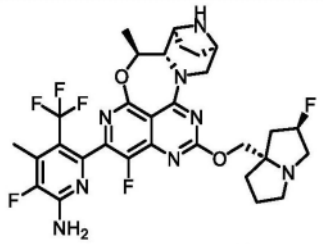
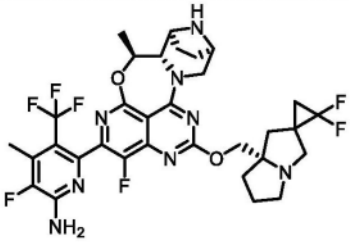
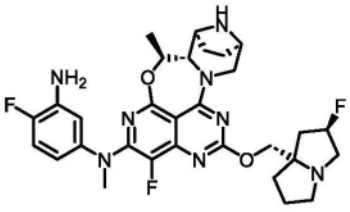
[0420]

181	 4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)苯胺（**两种异构体**）
182	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7°(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺
183	 2,3-二氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢 -1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14 -五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基) 苯胺
184	 3-氨基-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-1-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮

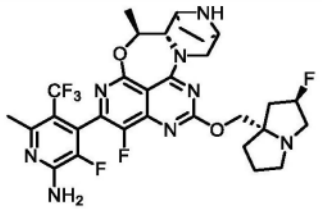
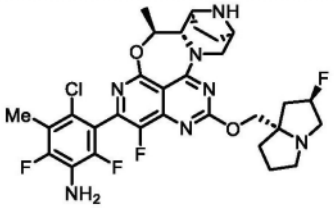
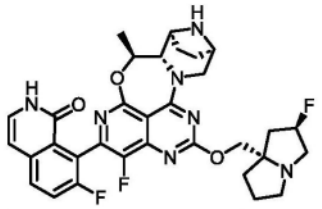
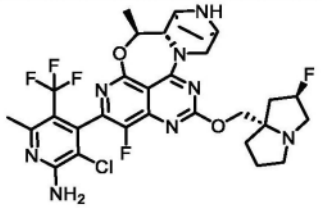
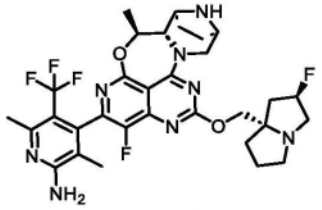
[0421]

185	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺
186	 3-氯-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)苯胺
187	 4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)苯胺（**实例186的副产物**）
188	 5-(二氟甲氧基)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基吡啶-2-胺
189	 5-(2,2-二氟乙基)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基吡啶-2-胺

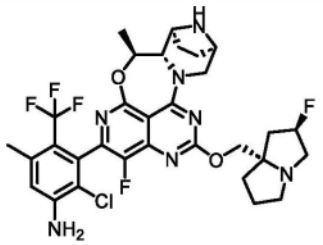
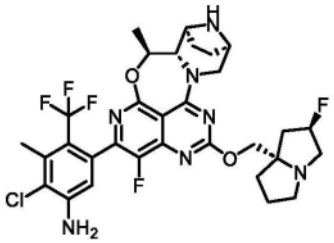
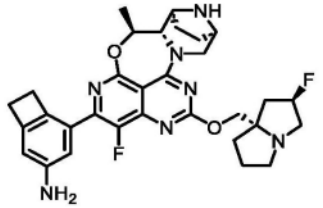
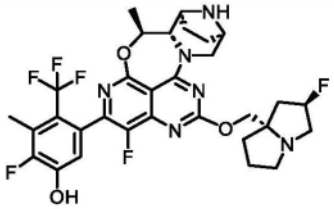
[0422]

190	 4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)苯胺
191	 3-氟-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
192	 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
193	 4-氟-N^1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-N^1-甲基苯-1,3-二胺

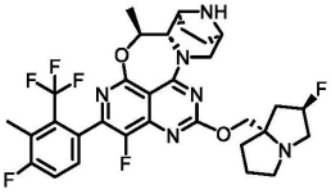
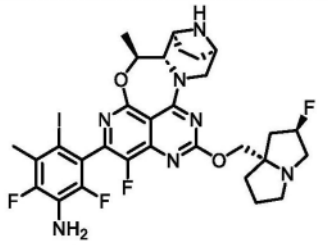
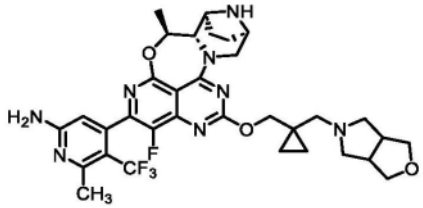
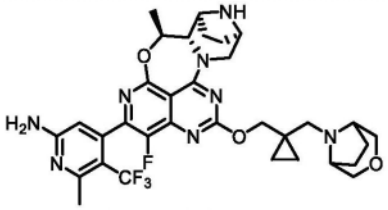
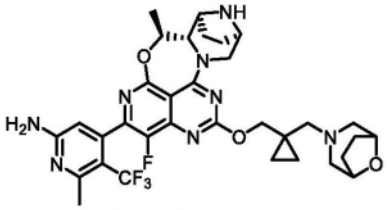
[0423]

194	 3-氟-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7°(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
195	 4-氯-2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7°(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
196	 7-氟-8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7°(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-1(2*H*)-酮
197	 3-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
198	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3,6-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

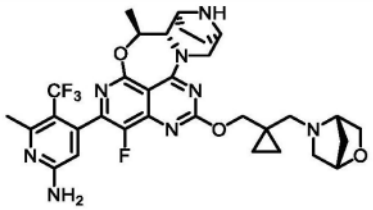
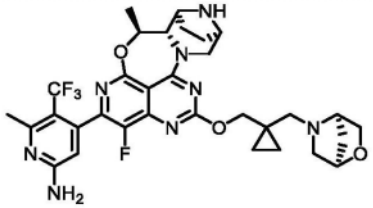
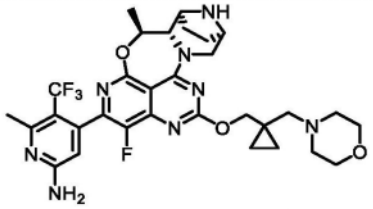
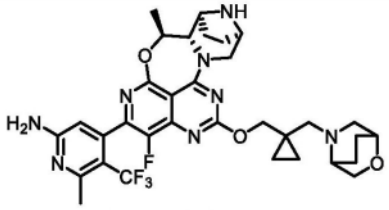
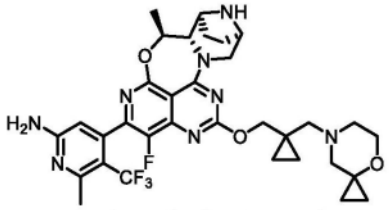
[0424]

199	 2-氯-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
200	 2-氯-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
201	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-3-胺
202	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)酚

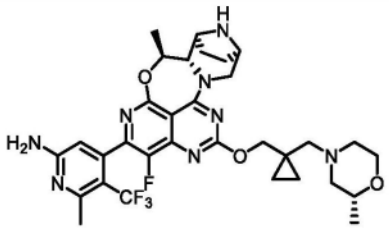
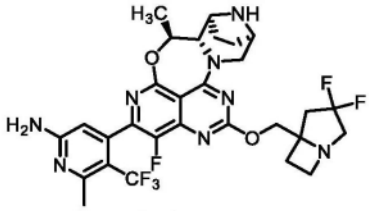
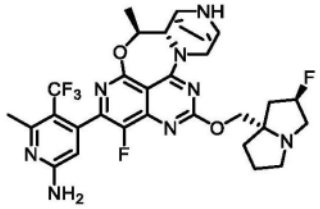
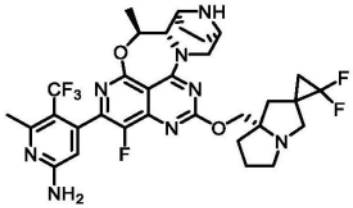
[0425]

203	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-2-(4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯
204	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-4-碘-5-甲基苯胺
205	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1*H*-呋喃并[3,4-*c*]吡咯-5(3*H*)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
206	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
207	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

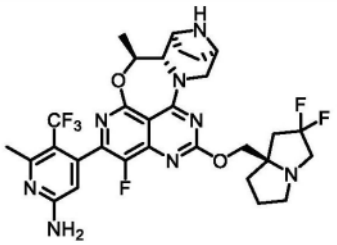
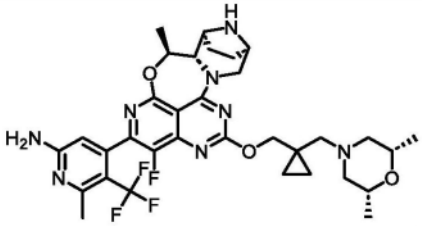
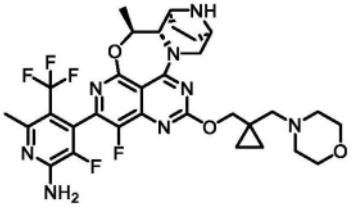
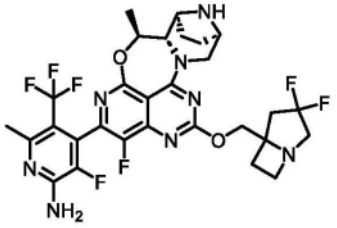
[0426]

208	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
209	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
210	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
211	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
212	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

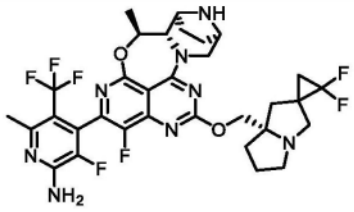
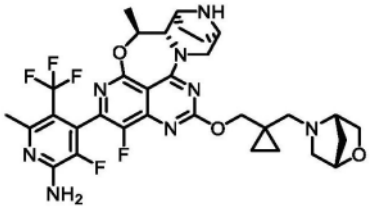
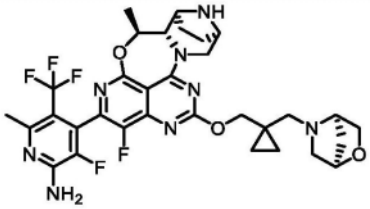
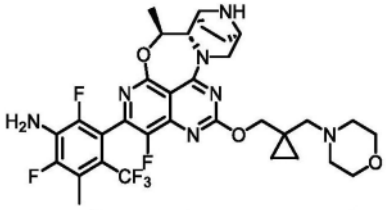
[0427]

213	 4-((*5S,5aS,6S,9R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((*R*)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
214	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
215	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7°(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5°,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10°,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
216	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

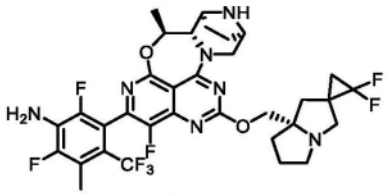
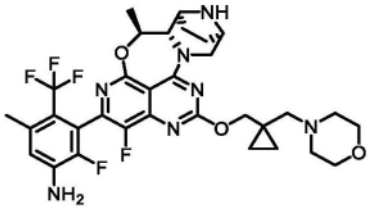
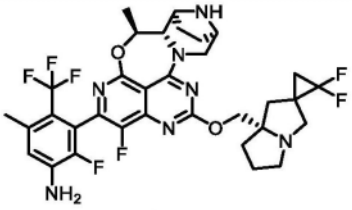
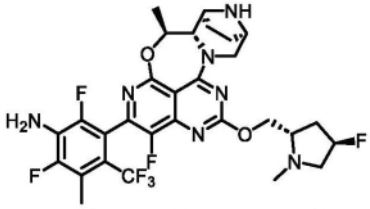
[0428]

217	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-2,2-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
218	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
219	 3-氟-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
220	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

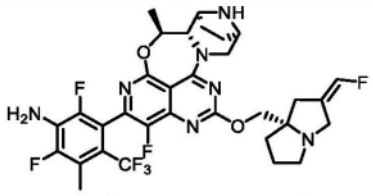
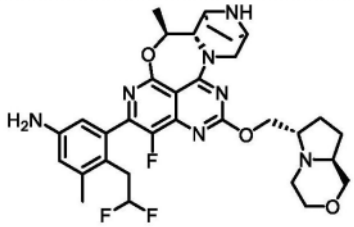
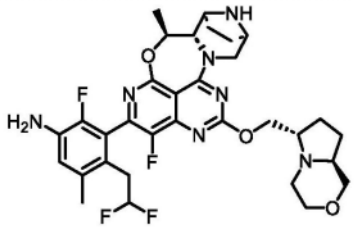
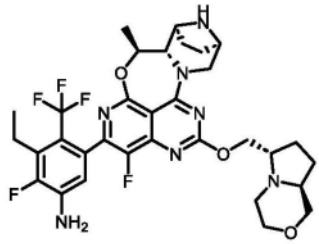
[0429]

221	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
222	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
223	 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
224	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

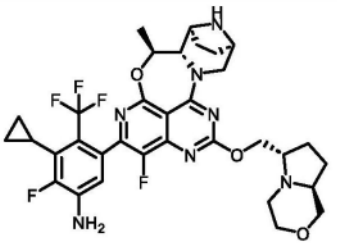
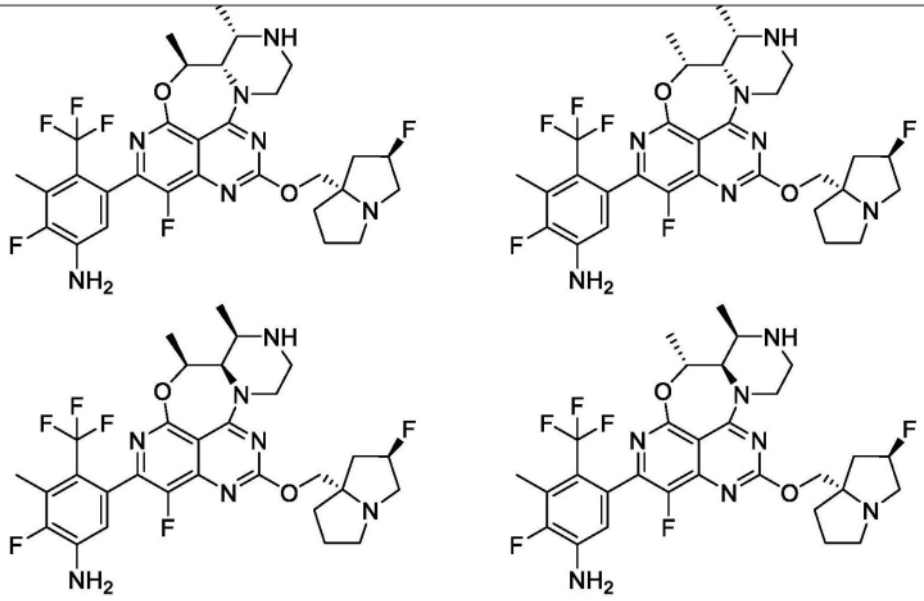
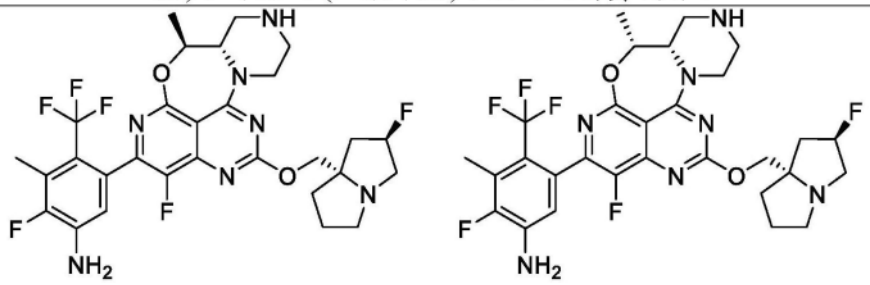
[0430]

225	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2,6-二氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
226	 2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
227	 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺 [环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
228	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

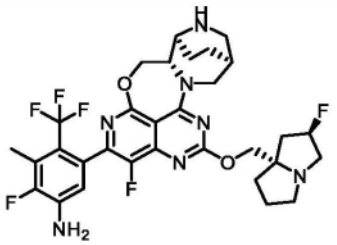
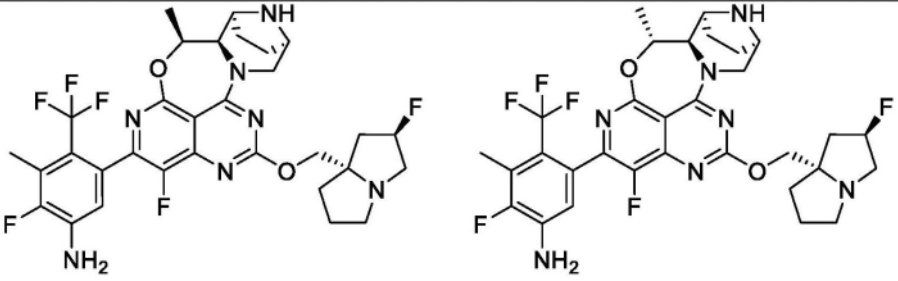
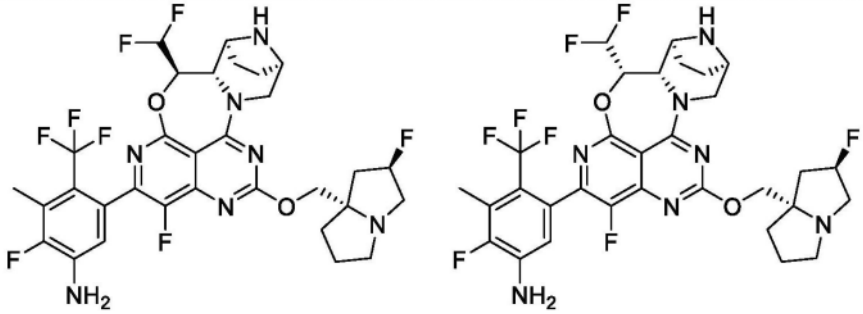
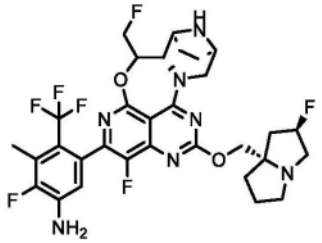
[0431]

229	 2,6-二氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((*S*,*Z*)-2-(氟亚甲基)四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
230	 (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-氨基-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯
231	 4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺
232	 3-乙基-2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

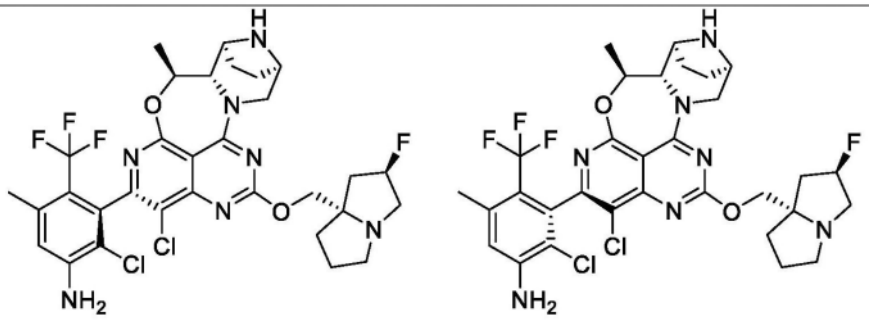
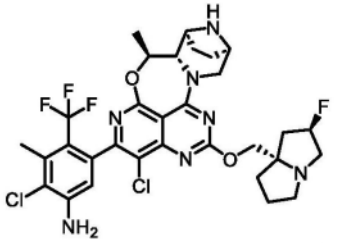
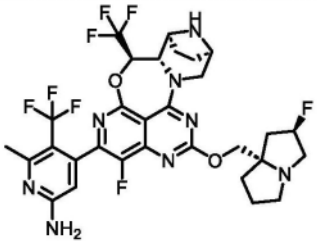
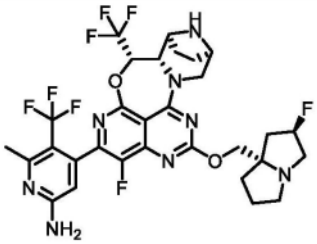
[0432]

233	 3-环丙基-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺
234	 2-氟-5-(1-氟-11-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-*de*]萘-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**四种异构体**）
235	 2-氟-5-((5a*S*)-1-氟-11-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-*de*]萘-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）

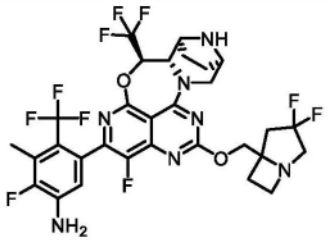
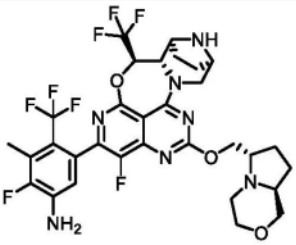
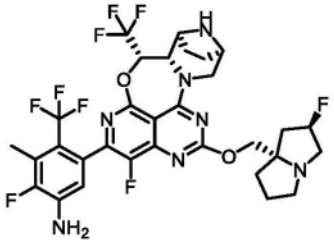
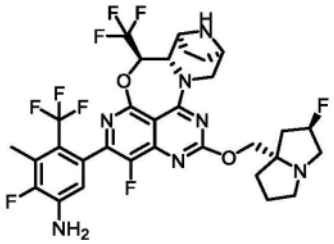
[0433]

236	 2-氟-5-((5a*S*,6*S*,9*S*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,15-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
237	 2-氟-5-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
238	 5-((6*S*,9*R*)-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
239	 2-氟-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

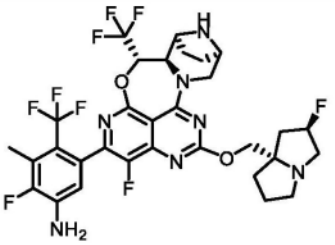
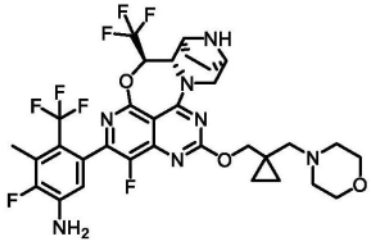
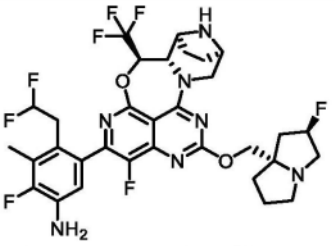
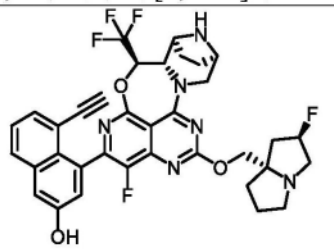
[0434]

240	 2-氯-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种阻转异构体**）
241	 2-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
242	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]吡啶-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
243	 4-((6R,9S)-1-氟-12-(((2S,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

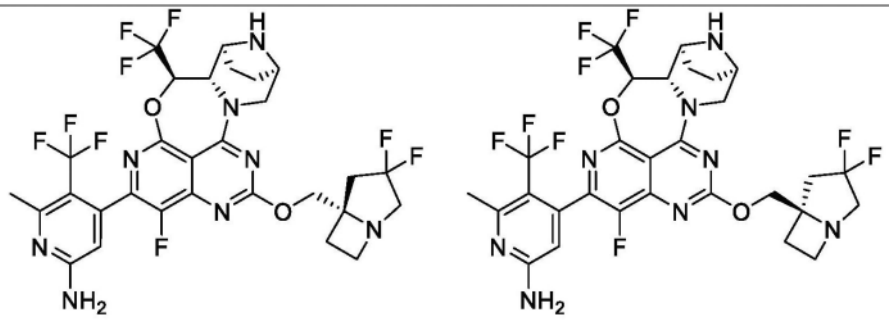
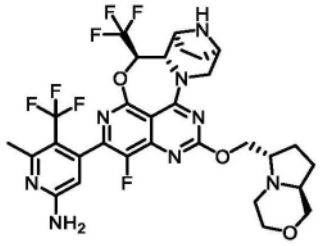
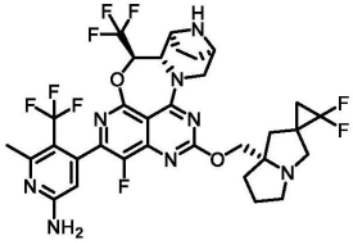
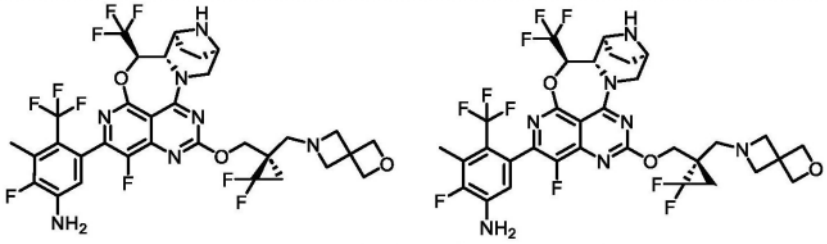
[0435]

244	 5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种非对映体的混合物**）
245	 2-氟-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
246	 2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
247	 2-氟-5-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

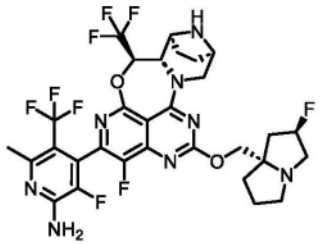
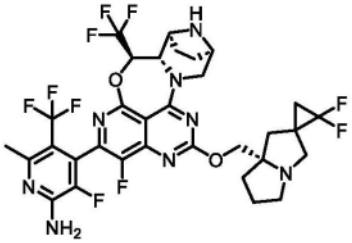
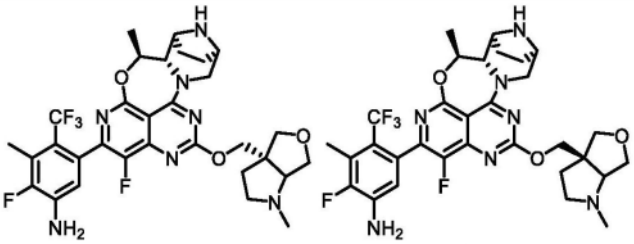
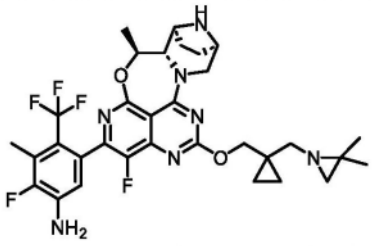
[0436]

248	 2-氟-5-((5*S*, 5a*R*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
249	 2-氟-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺
250	 4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺
251	 5-乙炔基-4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

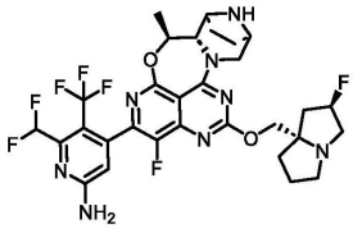
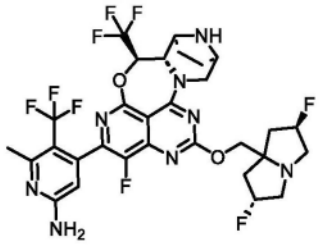
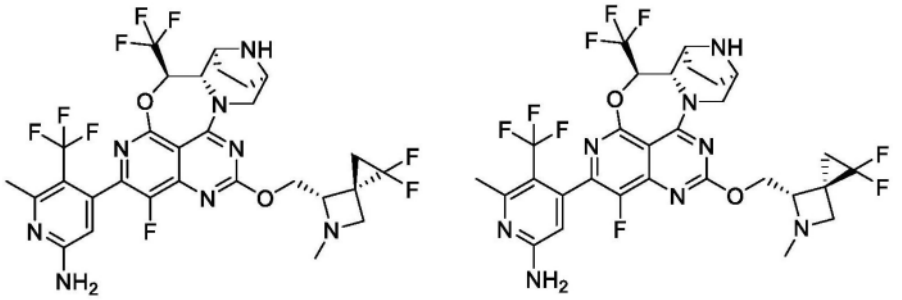
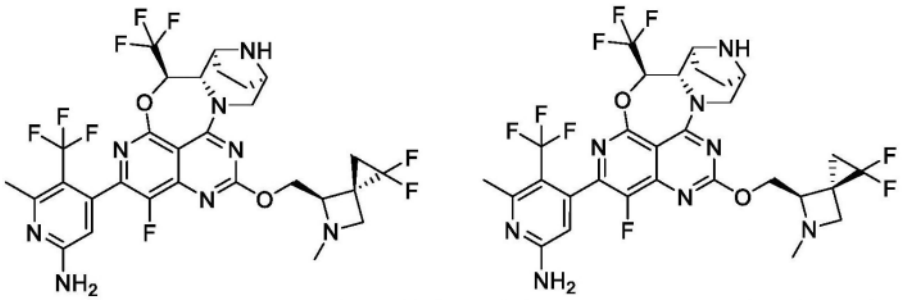
[0437]

252	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**两种异构体**）
253	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((6*S*,8a*S*)-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
254	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
255	 5-((5R,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**混合物以及两种单独的非对映体**）

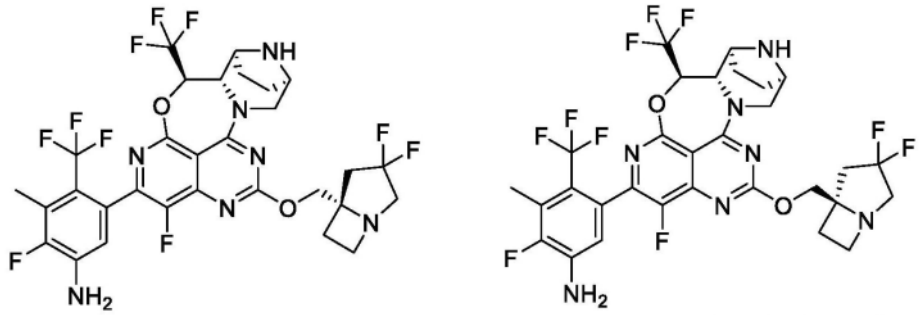
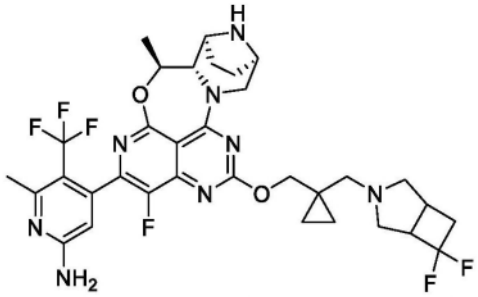
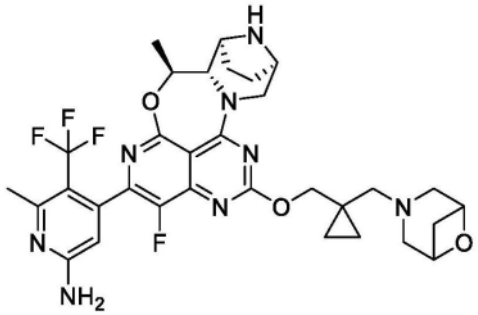
[0438]

256	 3-氟-4-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
257	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-二氟二氢-1'*H*,3'*H*-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
258	 2-氟-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基四氢-1*H*-呋喃并[3,4-*b*]吡咯-3a(4*H*)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种异构体**）
259	 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2,2-二甲基氮丙啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

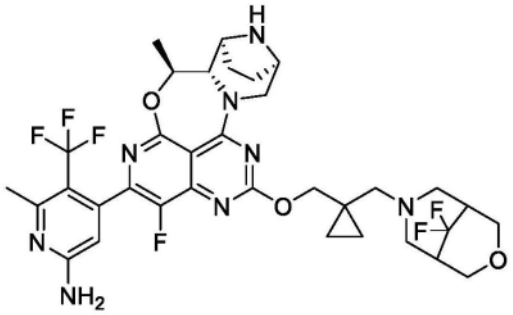
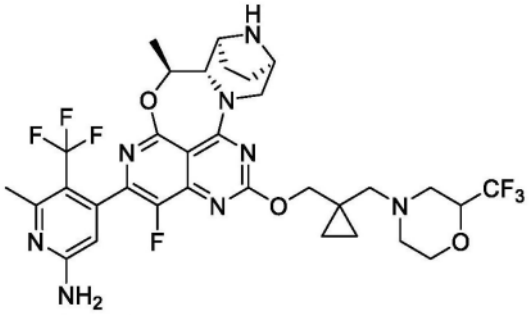
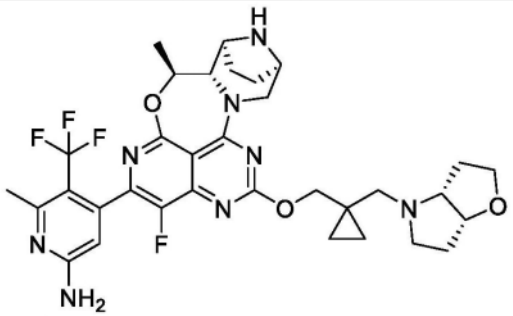
[0439]

260	 6-(二氟甲基)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-氟-12-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
261	 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-二氟四氢-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
262	  4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,1-二氟-5-甲基-5-氮杂螺[2.3]己-4-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**四种异构体**）

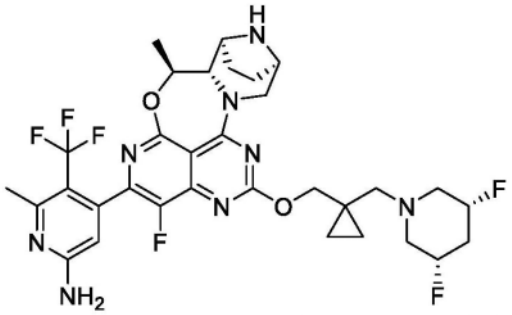
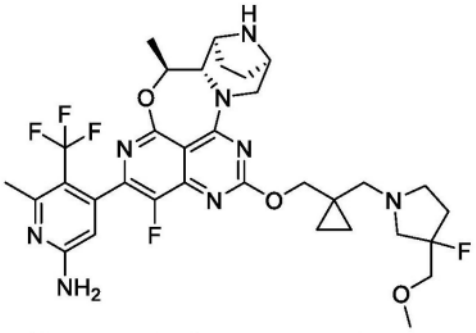
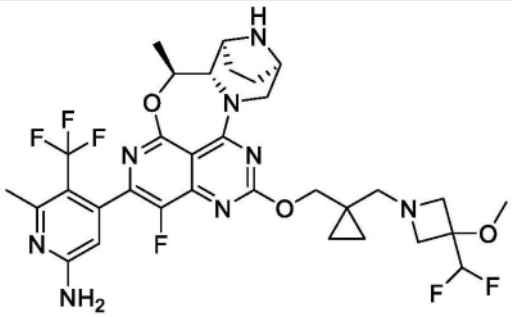
[0440]

263	 5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5*H*-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-*ab*]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（**两种非对映体**）
264	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
265	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

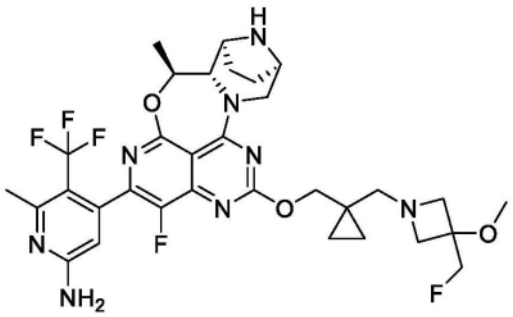
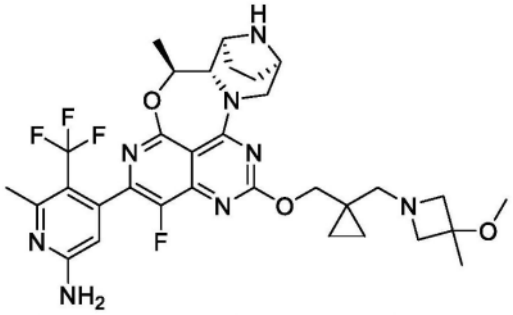
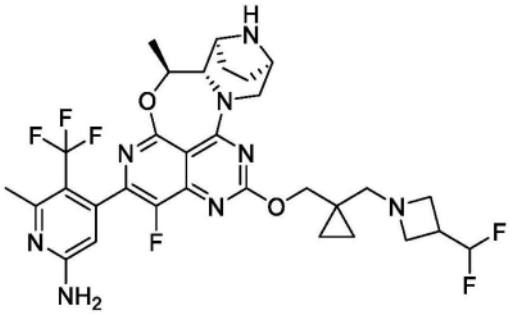
[0441]

266	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((9,9-二氟-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
267	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-((2-(三氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
268	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((3aR,6aR)-六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

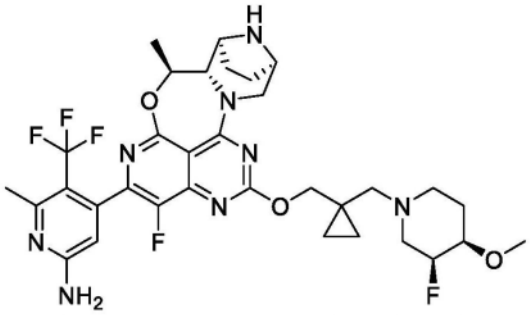
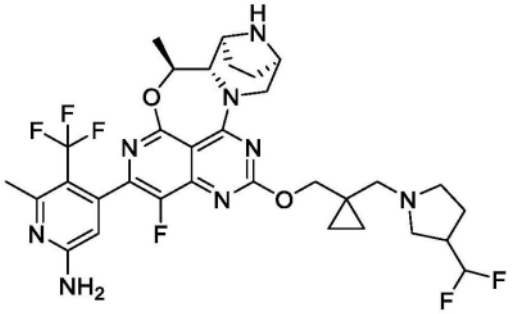
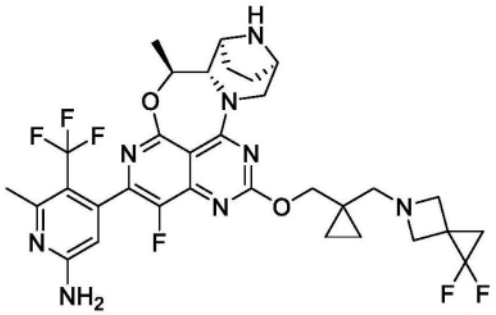
[0442]

269	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((3S,5R)-3,5-二氟哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
270	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((3-氟-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
271	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(二氟甲基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

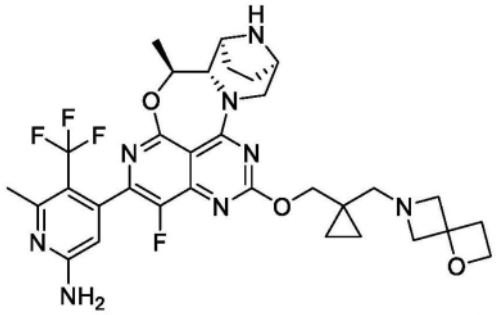
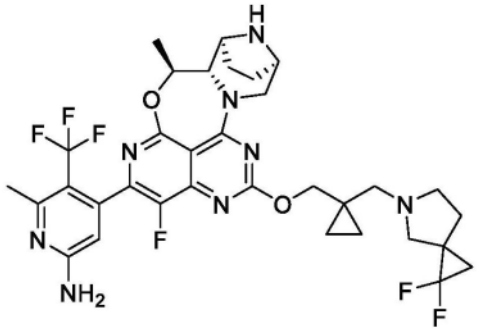
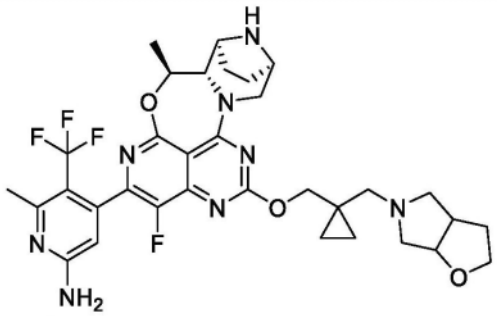
[0443]

272	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((3-(氟甲基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
273	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
274	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

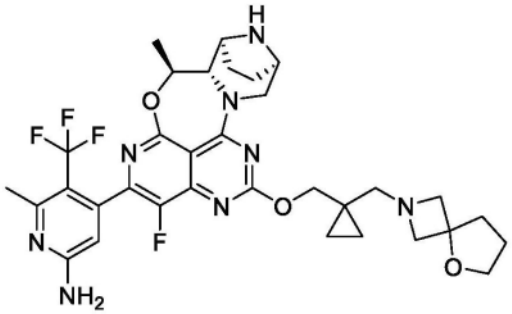
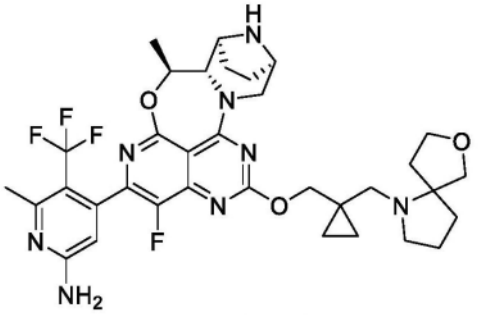
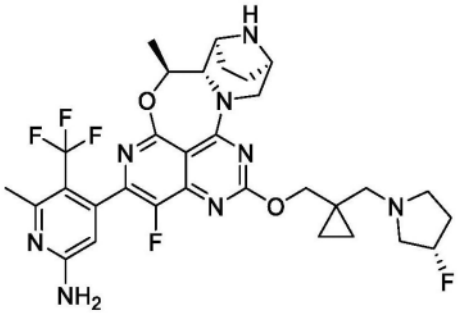
[0444]

275	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
276	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
277	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

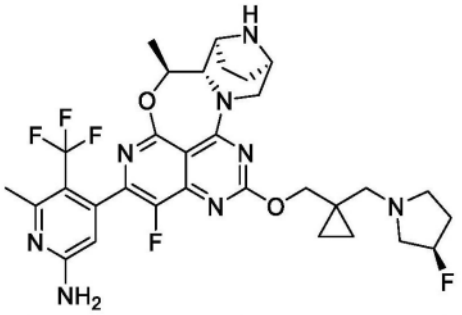
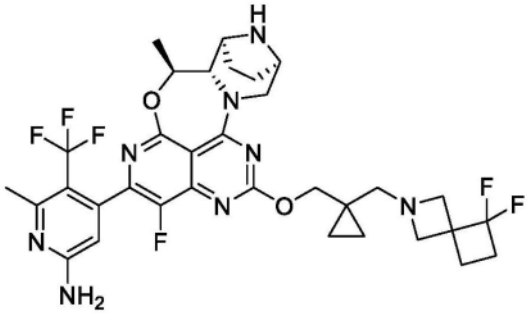
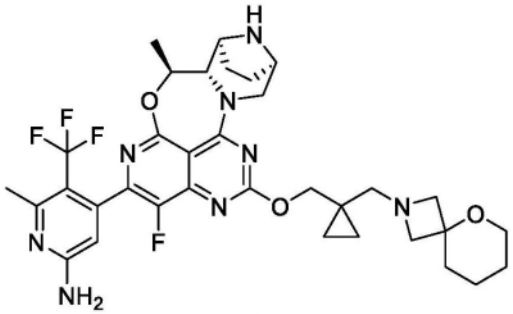
[0445]

278	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
279	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
280	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((六氢-5H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）

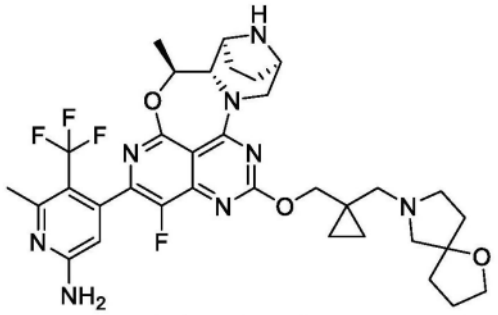
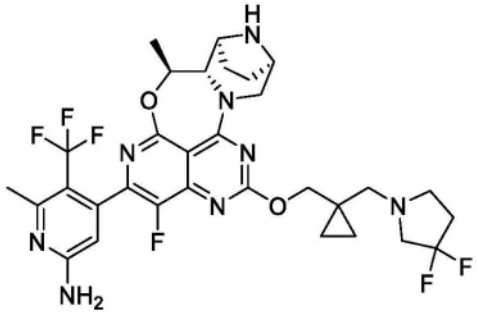
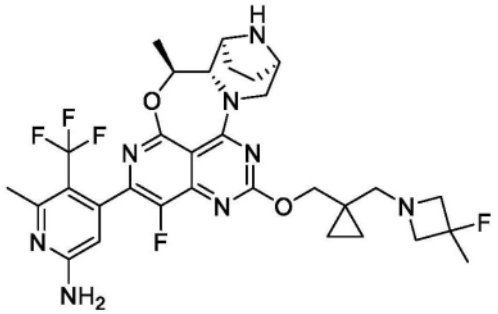
[0446]

281	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
282	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((7-氧杂-1-氮杂螺[4.4]壬-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
283	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

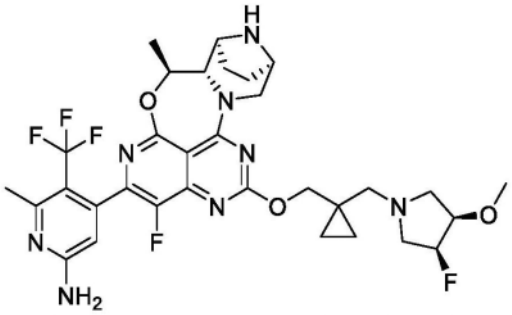
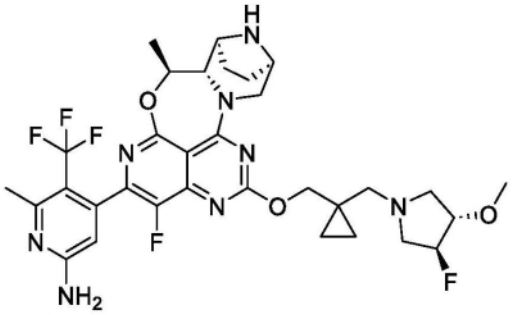
[0447]

284	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
285	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5,5-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
286	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0448]

287	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（**非对映体的混合物**）
288	 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
289	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-((3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0449]

290	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺
291	 4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((3S,4S)-3-氟-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0450] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108、110至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0451] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108以及110至125的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0452] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物126至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0453] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物6、15、24、26、29、31至32、57至59、61至62、64至66、75至76、91、96、104、106、111、113、118至124、126至146、149至156、158至175、181、183、186、190至192、195、200、204、224至225、228至229、232至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0454] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、57至58、60至62、64至77、90至97、100至102、104、108、111、113、115、118至146、149至175、181至183、186至187、190、195、200、204、224至232、234至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0455] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、57至62、64至72、74、76、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0456] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、42至45、47至48、52、57至58、60至78、84至88、90至97、100至104、106、108、111至113、115、118

至146、149至175、177至178、181至183、185至187、189至192、194至195、197至200、203至232、234至250以及252至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0457] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、42至45、47至48、52、57至62、64至72、74、76、84至88、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0458] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物42至45、47至48以及52的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0459] 在一个实施例中,为一种选自表1中的化合物112、205至218、242至243、252至254、261至262以及264至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0460] 化合物的合成

[0461] 本公开的如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可通过下文所示和所述的示例性合成反应方案中描述的各种方法进行制备。用于制备这些化合物的起始原料和试剂通常可以从商业供应商(诸如Aldrich Chemical Co.)获得,或者通过本领域技术人员已知的方法,按照参考文献中所述的方法制备,诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis;Wiley&Sons:New York,第1-21卷;R.C.LaRock,Comprehensive Organic Transformations,第2版Wiley-VCH,New York1999;Comprehensive Organic Synthesis,B.Trost和I.Fleming(编)第1-9卷Pergamon,Oxford,1991;Comprehensive Heterocyclic Chemistry,A.R.Katritzky和C.W.Rees(编)Pergamon,Oxford 1984,第1-9卷;Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,A.R.Katritzky和C.W.Rees(编),Pergamon,Oxford 1996,第1-11卷;以及Organic Reactions,Wiley&Sons:New York,1991,第1-40卷。以下合成反应方案仅是对可以合成本文所述的化合物或其药用盐的一些方法的说明,并且参照本文所包含的公开内容,可对这些合成反应方案进行多种修改并且向本领域技术人员提供建议。

[0462] 可用于合成本文所述的化合物以及必要的试剂和中间体的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)包括例如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley and Sons(1999);以及L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续版本中所述的那些。

[0463] 如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可单独制备或作为包括至少2种,例如,5至1000种化合物或10至100种化合物的化合物文库制备。具有如本文所述的式的如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的文库可通过组合拆分和混合方法或通过使用例如溶液相或固相化学的多种平行合成来制备。因此,根据另一方面,本文提供了包含至少2种如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的化合物文库。

[0464] 实例提供了用于制备如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的示例性方法。本领域的技术人员应理解,可使用其他合成路线来合成如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。尽管在实例中描述和

讨论了特定的起始材料和试剂,但是可替代为其他起始材料和试剂以提供各种衍生物和/或反应条件。此外,鉴于本公开内容,可使用常规化学方法进一步修饰通过所述方法制备的许多示例性化合物。

[0465] 在制备如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐时,可能需要保护中间体的远端官能团(例如,伯胺或仲胺)。此类保护的需求将根据远端官能度的性质以及制备方法的条件而有所不同。合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和9-芴基亚甲基氧羰基(Fmoc)。可容易地确定对此类保护的需要。有关保护基团及其用途的常规说明,参见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

[0466] 在制备如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的方法中,有利的是将反应产物彼此和/或与起始材料分离。通过本领域常见的技术将每个步骤或一系列步骤的期望产物分离和/或纯化至期望的均一度。通常此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华、或色谱法。色谱法可涉及任意种方法,包括例如:反相和正相色谱法;尺寸排阻色谱法;离子交换色谱法;高压、中压和低压液相色谱方法和装置;小规模分析性色谱法;模拟移动床(SMB)和制备型薄层或厚层色谱法,以及小规模薄层和快速色谱法技术。

[0467] 另一类分离方法涉及用试剂处理混合物,选择所述试剂以与期望的产物、未反应的起始材料、反应副产物等结合或以其他方式使期望的产物、未反应的起始材料、反应副产物等为可分离的。此类试剂包括吸附剂或吸收剂,诸如活性炭、分子筛、离子交换介质等。可替代地,所述试剂可以是酸(在碱性材料的情况下);碱(在酸性材料的情况下);结合试剂诸如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂诸如冠醚;液/液离子萃取试剂(LIX)等。合适的分离方法的选择取决于所涉及材料的性质,诸如蒸馏和升华的沸点和分子量、色谱法中存在还是不存在极性官能团、多相萃取中酸性和碱性介质中材料的稳定性,等等。

[0468] 可通过方法诸如通过色谱法和/或分级结晶,基于非对映体的物理化学性质差异,将非对映体混合物分离为其单独的非对映体。对映体可通过如下方式分离:通过使对映体混合物与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或Mosher酰氯)反应,将对映体混合物转化为非对映体混合物,分离非对映体,并将各个的非对映体转化(例如水解)为相应的纯对映体。另外,如本文所述的一些化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基)。对映体也可使用手性HPLC柱来分离。

[0469] 单一的立体异构体,例如基本上不含其立体异构体的对映体,可通过如下方式获得:通过使用诸如形成非对映体的方法,使用光学活性拆分剂来拆分外消旋混合物(Eliel,E.和Wilen,S."Stereochemistry of Organic Compounds",John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994;Lochmuller,C.H.,(1975)J.Chromatogr.,113(3):283-302)。本文所述的手性化合物或其药用盐的外消旋混合物可通过任何合适的方法来分离和离析,所述方法包括:(1)与手性化合物形成离子性非对映体盐,并通过分级结晶或其他方法来分离;(2)与手性衍生试剂形成非对映体化合物,分离所述非对映体,并转化为纯立体异构体;以及(3)在手性条件下对基本上纯的或富集的立体异构体进行直接分离。参见:"Drug Stereochemistry,Analytical Methods and Pharmacology,"Irving W.Wainer编,Marcel Dekker,Inc.,New York(1993)。

[0470] 根据方法(1),非对映体盐可通过如下方式形成:使对映异构纯的手性碱诸如马钱子碱(brucine)、奎宁、麻黄碱、番木鳖碱(strychnine)、a-甲基-b-苯基乙胺(安非他明)等与带有酸性官能团诸如羧酸和磺酸的不对称化合物反应。可通过分级结晶或离子色谱法来诱导非对映体盐分离。对于分离氨基化合物的光学异构体而言,手性羧酸或磺酸诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸的加入可引起非对映体盐的形成。

[0471] 可替代地,通过方法(2),使待解析的底物与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映体对(E.和Wilen,S.“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley& Sons,Inc.,1994,p.322)。非对映体化合物可通过如下方式形成:使不对称化合物与对映异构纯的手性衍生试剂诸如薄荷基衍生物反应,之后分离非对映体并水解,以得到纯的或富集的对映体。确定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯,诸如薄荷基酯,例如在碱的存在下制备(-)氯甲酸薄荷基酯,或Mosher酯、a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III.J.Org.Chem.(1982)47:4165),并分析^{1}H NMR光谱以确定两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在。阻转异构化合物的稳定非对映体可通过正相和反相色谱法,按照用于分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111)进行分离和离析。通过方法(3),两种对映体的外消旋混合物可通过使用手性固定相的色谱法进行分离(“Chiral Liquid Chromatography”(1989)W.J.Lough编,Chapman and Hall,New York;Okamoto,J.Chromatogr.,(1990)513:375-378)。富集的或纯化的对映体可通过用于辨别带有不对称碳原子的其他手性分子的方法(诸如旋光性或圆二色性)进行辨别。

[0472] 本文所述的化学反应可容易适用于制备本文所述的其他化合物及其药用盐。例如,通过对本领域的技术人员显而易见的修改,例如,通过适当地保护干扰基团、利用本领域中已知的其他合适的试剂或通过对反应条件进行常规修改,可成功地实现根据本文所述的非示例性化合物及其药用盐的合成。替代性地,本文所公开的或本领域已知的其他反应将被视为适用于制备本文所述的其他化合物及其药用盐。

[0473] 药物制剂

[0474] 本文还提供了药物组合物,这些药物组合物包含如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐以及一种或多种药用赋形剂。

[0475] 可根据标准药学实践将如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐配制为药物组合物。因此,本文进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。

[0476] 典型的制剂通过将如本文所述的化合物或其药用盐与赋形剂混合来制备。合适的载体、稀释剂和赋形剂包括但不限于诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀的聚合物、亲水或疏水材料、明胶、油、溶剂、水等材料。所使用的特定赋形剂将取决于施用如本文所述化合物或其药用盐的方式和目的。一般而言,基于施用于哺乳动物的公认安全的溶剂(GRAS)来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒的水性溶剂,例如水和其他可溶于水或与水混溶的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。制剂还可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、调味剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(即,本文所述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。

[0477] 可以使用常规的溶解和混合程序来制备制剂。例如,在上述一种或多种赋形剂的存在下,将原料药(即,如本文所述的化合物或其药用盐、或其稳定形式(例如,与环糊精衍生物或其他已知的络合剂的复合物))溶解在合适的溶剂中。如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐通常配制成药用剂型,以提供易于控制的药物剂量,并且使患者能够依从处方方案。

[0478] 根据用于施用药物的方法,可以多种方式包装用于施用的药物组合物(或制剂)。通常,用于分配的物品包括其中以适当形式沉积有药物制剂的容器。合适的容器包括诸如瓶(塑料和玻璃)、小药囊、安瓿瓶、塑料袋、金属圆筒等的材料。容器还可包括防篡改(tamper-proof)组件,以防止不慎接触包装的内容物。另外,容器上设置有描述容器内容物的标签。标签上还可包括适当的警告。

[0479] 可将如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的药物制剂制备成用于各种施用途径和施用类型。例如,具有期望纯度的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可任选地与一种或多种药用赋形剂(Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)第16版,Osol,A.编)以冻干制剂、研磨粉末或水溶液的形式混合。可通过在环境温度下以适当的pH值和期望的纯度与生理上可接受的载体(即,在所采用的剂量和浓度下对受体无毒的载体)混合以进行配制。制剂的pH主要取决于化合物的特定用途和浓度,但是可在约3至约8的范围内。例如,在pH 5的乙酸盐缓冲剂中配制可为一个合适的实施例。

[0480] 药物组合物通常可作为固体组合物、冻干制剂或作为水溶液储存。

[0481] 本文所述的药物组合物可按符合良好医疗实践的方式,即用量、浓度、时间表、疗程、媒介物和施用途径来配制、给药和施用。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。要施用的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的有效量将受到这些考虑因素的影响,并且是改善或治疗过度增殖性疾患所必需的最小量。

[0482] 一般来说,肠胃外施用的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的每剂初始药物有效量将在每天约0.01mg/kg至100mg/kg(即约0.1mg/kg患者体重至20mg/kg患者体重)的范围内,并且所使用的化合物的典型初始范围为0.3mg/kg/天至15mg/kg/天。在另一实施例中,本文所述的药物组合物包含有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,该量为约:1mg-10mg;10mg-25mg;20mg-50mg;50mg-75mg;70mg-100mg;100mg-150mg;100mg-200mg;100mg-500mg;200mg-500mg;250mg-500mg;500mg-1000mg;或750mg-1000mg。

[0483] 可接受的药用赋形剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,并且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨

酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEENÔ、PLURONICSÔ或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分也可包裹于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,被包裹于胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗乳液中。此类技术公开于《Remington's Pharmaceutical Sciences》第16版(Osol,A.主编,1980年)中。

[0484] 可制备如本文所述的化合物或其药用盐的缓释制剂。缓释制剂的合适示例包括含有如本文所述的化合物或其药用盐的固态疏水聚合物的半透性基质,该基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(US 3773919)、L-谷氨酸和γ-乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,诸如LUPRON DEPOTÔ(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0485] 该制剂包括适合于本文详述的施用途径的制剂。制剂可方便地以单位剂量的形式存在,并且可通过任何方法制备。技术和配方一般载于Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA)中。这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。一般而言,制剂的制备方法是使活性成分与液态载体或细分的固体载体或二者均匀而紧密地结合,然后,如有必要,将产物成型。

[0486] 如本文所述的适合口服施用的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的制剂可制备成离散的单位,诸如丸剂、胶囊、扁囊或片剂,每个单位均含有预定量的此类化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。可以通过在合适的机器中将自由流动形式(例如粉末或颗粒,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合)的活性成分压缩来制备压制的片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以任选地被配制以提供活性成分从其中的缓慢或受控释放。可以制备片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊,例如明胶胶囊,糖浆或酏剂用于口服。如本文所述的用于口服的化合物或其药用盐的制剂可根据用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可含有一种或多种制剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂以提供可口的制剂。包含与适合于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是不包衣的,也可以通过包括微囊化在内的已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单独或与蜡一起使用的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0487] 为了治疗眼睛或其他外部组织(例如,口腔和皮肤),该制剂优选以局部软膏或霜剂的形式施用,其含有例如0.075% W/W至20% W/W含量的活性成分。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或与水混溶的软膏基质一起使用。可替代地,可以将活性成分与水包油霜剂基质一起配制成霜剂。如果需要,乳膏基质的水相可包括多元醇,即具有两个或更多个羟

基基团的醇,例如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可以期望地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透促进剂的示例包括二甲基亚砜和相关类似物。本文提供组合物的乳液的油相可由已知成分以已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂,但是期望地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,将亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起用作稳定剂。还优选同时包括油和脂肪。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,形成霜剂制剂的油性分散相。适用于本文所述制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween® 60、Span® 80、鲸蜡硬脂醇、苄醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0488] 包含如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的水性悬浮液可含有与适合于制造水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶,以及分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七烷乙烯氧基鲸醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪的偏酯和己糖醇酐的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂,以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0489] 如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的药物组合物可为无菌注射制剂的形式,诸如无菌注射水性或油质悬浮液。该悬浮液可使用上面已经提到的合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液,或制成冻干粉。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油常规上可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸同样可以用于注射剂的制备中。

[0490] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。例如,用于人口服施用的延时释放制剂可含有约1至1000mg与适当和方便量的载体物质复配的活性物质,该载体物质可占总组合物的约5%至约95%(重量:重量(w/w))。可以制备药物组合物以提供易于测量的施用量。例如,用于静脉内输注的水溶液可以每毫升溶液包含约3至500μg的活性成分,以便可以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0491] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,从而使制剂与预期接受者的血液等渗,以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。

[0492] 适用于局部施用于眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分优选以约0.5%w/w至20%w/w,例如约0.5%w/w至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0493] 适于在口腔内局部施用的制剂包括在调味基料(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基料(例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的含片;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口水。

[0494] 直肠施用的制剂可以用包含例如可可脂或水杨酸酯的合适的基质呈现为栓剂。

[0495] 适于肺内或鼻腔施用的制剂具有例如在0.1至500微米的范围内的粒径(包括以0.5微米、1微米、30微米、35微米等增量在0.1微米至500微米的范围内的粒径),可通过鼻腔快速吸入或通过嘴部吸入达到肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适于气雾剂或干粉剂施用的制剂可根据常规方法制备,并且可与其他治疗剂,例如迄今为止如下所述用于治疗或预防疾患的化合物一起递送。

[0496] 适于阴道施用的制剂可以呈现为阴道栓、棉条、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂,除活性成分外还含有认为适当的载体。

[0497] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前添加注射用无菌液体载体,例如水。临时注射溶液和悬浮液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如本文上文所述的每日剂量或单位每日亚剂量的,或其适当分数的活性成分的那些。

[0498] 在一个实施例中,将化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐配制为前药。如本文所用的术语前药是指可在生物条件下水解、氧化或裂解以提供该化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的化合物的衍生物。如本文所定义的前药包括包含一个或多个部分的衍生物,所述一个或多个部分调节或改善一种或多种物理、生理或药物特性(诸如但不限于溶解性、渗透性、摄取、生物分布、代谢稳定性、起效或一些其他类药性特性)并且转化为如本文所提供的生物活性物质或更具生物活性的物质。在一个实施例中,本文的前药在释放化合物或其药用盐之前不具有生物活性。

[0499] 施用方法

[0500] 本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可通过适合于待治疗病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内(IV)、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻部、局部(包括颊面和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。在一个实施例中,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐口服施用或通过IV施用。对于局部免疫抑制治疗,可通过病变内施用来施用化合物,包括在移植前灌注或以其他方式使移植物与抑制剂接触。应当理解,优选的途径可随着例如接受者的病症而变化。在口服施用化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的情况下,可将该化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐与药用载体或赋形剂配制成丸剂、胶囊、片剂等。在肠胃外施用化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的情况下,可将该化合物或其药用盐与药用肠胃外媒介物以单位剂量注射形式配制,如下所详述。

[0501] 因此,在一个方面,本文提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的化合物或其药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。在一个实施例中,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐作为能够口服或肠胃外施用给受试者的药物组合物施用。本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可配制用于局部或肠胃外使用,其中将化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐溶解或以其他方式悬浮在适用于注射剂、混悬剂、糖浆、霜剂、软膏、凝胶、喷雾剂、溶液和乳剂的溶液中。

[0502] 口服施用可促进患者服用化合物(例如,配制成药物组合物)的依从性,从而增加

依从性和功效。包含本文所述化合物的口服药物组合物包括但不限于(例如,包衣的、未包衣的和可咀嚼的)片剂和胶囊(例如,硬明胶胶囊、软明胶胶囊、肠溶包衣胶囊和缓释胶囊)。可通过直接压片、通过湿法制粒、或通过干法制粒来制备片剂。可配制包含本文所述化合物的口服药物组合物以延迟或延长释放。

[0503] 治疗人类患者的剂量范围可以为约10mg至约1000mg的本文所述的化合物。化合物的典型剂量可为约100mg至约300mg。可每天一次(QID)、每天两次(BID)或更频繁地施用某一剂量,具体取决于药代动力学和药效动力学特性,包括具体化合物的吸收、分布、代谢和排泄。如本文所用,施用是指给药频率,而不是例如本文所述的患者在一剂中必须服用的独立单位的数量。因此,在一些实施例中,患者可服用两个或更多个剂量单位(例如两个或更多个丸剂/片剂/胶囊)QD。另外,毒性因素可能影响剂量和施用方案。口服施用时,丸剂、胶囊或片剂可在指定的时间段内每天或以更低的频率摄入。该方案可重复进行多个治疗周期。

[0504] 治疗方法和用途

[0505] 本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用作Ras抑制剂。在一个方面,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用作KRas抑制剂。在另一方面,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用作NRas抑制剂。在另一方面,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用作HRas抑制剂。在一个实施例中,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用作G12D Ras抑制剂和G12D KRas抑制剂。

[0506] 本文提供了使细胞诸如离体细胞与本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触以抑制细胞中的Ras活性(例如,KRas活性)的方法。在另一实施例中,活性为突变G12D KRas活性。

[0507] 本文进一步提供了治疗包含KRas突变的癌症的方法,该方法包括向患有此类癌症的患者施用有效量的如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或药物组合物。在一个实施例中,KRas突变为$KRas^{G12D}$突变。

[0508] 在一个实施例中,方法进一步包括在施用本文所述的化合物或其药用盐之前针对$KRas^{G12D}$突变的不存在或存在来测试来自患者的样品(例如,如本文所述)。在一个此类实施例中,在将患者样品确定为$KRas^{G12D}$突变呈阳性(例如,存在)之后,向该患者施用本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐或药物组合物。

[0509] 本文所述的治疗癌症的方法涉及癌症的治疗,该癌症为诸如急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型类畸形横纹肌瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌、胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、感觉神经母细胞瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞瘤、生殖腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨骼纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈

部癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、嘴唇和口腔癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原发性隐匿转移性鳞状颈癌、中线癌、口癌、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽喉癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱发的癌症。

[0510] 在一些实施例中,癌症为血液学癌症、胰腺癌、MYH相关性息肉病、结直肠癌或肺癌。在一个实施例中,癌症为肺癌、结直肠癌、阑尾癌或胰腺癌。在一个实施例中,癌症为胰腺癌、肺癌或结肠癌。肺癌可为腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌(SCLC)。在一个实施例中,癌症是结直肠癌。在另一实施例中,癌症为胰腺癌。在一个实施例中,癌症为肺腺癌。

[0511] 本文提供的方法还可包括在施用本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐之前针对$KRas^{G12D}$突变的不存在或存在来测试来自患者的样品。在一个实施例中,在患者样品显示存在$KRas^{G12D}$突变之后,向患者施用化合物、其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或药物组合物。在一个实施例中,除非患者样品包含$KRas^{G12D}$突变,否则不施用本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0512] 在一个实施例中,癌症为胰腺癌、肺癌或结直肠癌。在另一实施例中,癌症为组织未定性的(包含$KRas^{G12D}$突变)。在一个此类实施例中,胰腺癌、肺癌或结直肠癌包含$KRas^{G12D}$突变。

[0513] 本文进一步提供了治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的肺癌的患者的此类癌症的方法。在一个此类实施例中,为一种治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的肺癌的患者的此类肺癌的方法(M1),该方法包括施用治疗有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐(或包含该化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的药物组合物)。在一个实施例中,肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。在一个实施例中,肺癌为腺癌、NSCLC、鳞状细胞肺癌(SCLC)或大细胞肺癌。在一个实施例中,肺癌为腺癌、NSCLC或SCLC。在另一实施例中,肺癌为小细胞肺癌。在又一实施例中,肺癌为腺瘤、类癌瘤或未分化癌。肺癌可为I期或II期肺癌。在一实施例中,肺癌为III期或IV期肺癌。本文所提供的方法包括将化合物作为1L疗法给药。

[0514] 本文又进一步提供了治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的胰腺癌的患者的此类胰脏癌的方法。在一个此类实施例中,为一种治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的胰腺癌的患者的此类胰腺癌的方法(M2),该方法包括向该患者施用有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个实施例中,患者既往接受过放射治疗和一种或多种化学治疗剂的治疗。在一个实施例中,胰腺癌处于0期、I期或II期。在另一个实施例中,胰腺

癌处于III期或IV期。

[0515] 本文又进一步提供了治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的结肠癌的患者的此类结肠癌的方法。在一个此类实施例中,为一种治疗患有包含$KRas^{G12D}$突变的结肠癌的患者的此类结肠癌的方法(M3),该方法包括向该患者施用有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个实施例中,结肠癌处于I期或II期。在另一个实施例中,结肠癌处于III期或IV期。

[0516] 在如本文所述的方法M1、M2和M3的一个实施例中,该方法进一步包括:

[0517] (a)确定取自疑似诊断为癌症的患者的样品中不存在或存在$KRas^{G12D}$突变;以及

[0518] (b)向该患者施用有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0519] 本文进一步提供了治疗包含$KRas^{G12D}$突变的组织未定性癌的方法。在此类方法的一实施例中,该方法包括:

[0520] (a)确定取自疑似诊断为癌症的患者的样品中不存在或存在$KRas^{G12D}$突变;以及

[0521] (b)向该患者施用有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0522] 在此类方法的一实施例中,患者被诊断为患有本文所述的癌症。在此类方法的另一实施例中,样品为取自受试者的肿瘤样品。在一个此类实施例中,在施用任何疗法之前采集样品。在另一个此类实施例中,在施用本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐之前以及在施用另一种化疗剂之后采集样品。在此类方法的另一实施例中,本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐按如本文所提供的方式(例如,口服或IV)施用。

[0523] 本文还提供了用作治疗活性物质的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个此类实施例中,化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可用于治疗性治疗包含$Kras^{G12D}$突变的癌症。

[0524] 本文进一步提供了用于治疗性和/或预防性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个实施例中,化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐用于制备用于治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症的药物。本文还进一步提供了如本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造用于抑制肿瘤转移的药物中的用途。

[0525] 本文进一步提供了用于抑制肿瘤转移的方法,该方法包括向患有肿瘤的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个实施例中,抑制是针对包含$KRas^{G12D}$突变的肿瘤。在另一实施例中,本文所述的抑制患者的肿瘤转移导致肿瘤大小减小。在另一实施例中,本文所述的抑制患者的肿瘤转移导致肿瘤大小稳定(例如,不再进一步生长)。在另一实施例中,本文所述的抑制患者的肿瘤转移导致癌症和/或其症状的缓解。

[0526] 本文进一步提供了用于抑制细胞群增殖的方法,该方法包括使该细胞群与本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触。在一个实施例中,细胞群在人类患者中。在另一实施例中,细胞群包含$KRas^{G12D}$突变。

[0527] 本文进一步提供了抑制需要治疗的患者中的KRas的方法,这些方法包括向该患者

施用治疗有效量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。在一个实施例中,所抑制的KRas为$KRas^{G12D}$。在另一实施例中,抑制KRas导致减小的肿瘤大小。在另一实施例中,抑制KRas导致癌症和/或其症状的缓解。

[0528] 本文进一步提供了用于调节KRas突变蛋白的活性的方法,该方法包括使该突变蛋白与本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应。在一个实施例中,突变蛋白包含$KRas^{G12D}$突变。在一个实施例中,在与本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触后,KRas的活性降低。在另一实施例中,KRas突变蛋白活性的下调治疗本文所述的患者的本文所述的癌症。在另一实施例中,KRas突变蛋白活性的下调导致减小的肿瘤大小。在另一实施例中,KRas突变蛋白活性的下调导致本文所述的癌症和/或其症状的缓解。

[0529] 在一些实施例中,本文提供的方法包括通过使细胞与足以抑制所述细胞中$Kras^{G12D}$活性的量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触来抑制所述细胞中的$KRas^{G12D}$活性。在一些实施例中,本文提供的方法包括通过使组织与足以抑制所述组织中$KRas^{G12D}$活性的量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触来抑制所述组织中的$KRas^{G12D}$活性。在一些实施例中,本文提供的方法包括通过使本文所述的患者与足以抑制所述患者中$KRas^{G12D}$活性的量的本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触来抑制所述患者中的$KRas^{G12D}$活性。

[0530] 本文进一步提供了用于制备经标记的$KRas^{G12D}$突变蛋白的方法,该方法包括使$KRas^{G12D}$突变蛋白与经标记的本文所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应,以产生经标记的$KRas^{G12D}$突变蛋白。在一个实施例中,标记物为显像剂。在一个实施例中,标记的$KRas^{G12D}$可用于检测患者样品中不存在还是存在G12D突变KRas,从而检测存在还是不存在由突变KRas介导的癌症。

[0531] 本文还进一步提供了抑制由Ras介导的细胞信号传导的方法。在一个实施例中,方法包括使细胞与有效量的本文公开的一种或多种化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触。抑制Ras介导的信号转导可以通过本领域已知的多种方式进行评估和证明。非限制性实例包括显示(a)Ras的GTP酶活性降低;(b)GTP结合亲和力降低或GDP结合亲和力提高;(c)GTP的K off升高或GDP的K off降低;(d)Ras途径下游的信号转导分子水平降低,诸如pMEK水平降低;和/或(e)Ras复合物与下游信号传导分子(包括但不限于Raf)的结合降低。试剂盒和可商购获得的测定可用于确定上述一种或多种。

[0532] 还已经在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中鉴定出KRas突变,包括G12D突变体。因此,某些实施例涉及向需要治疗血液恶性肿瘤的患者施用如本文所述的所公开的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐(例如,以药物组合物的形式)。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。例如,目前公开的化合物可用于治疗疾病,诸如急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他实施例中,本文所述的化合物或其药用盐可用于治疗淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的所有亚型。

[0533] 可通过评定编码KRas蛋白的核苷酸序列,通过评定KRas蛋白的氨基酸序列,或通

过评定假设的KRas突变蛋白的特征,来确定肿瘤或癌症是否包含$KRas^{G12D}$突变。野生型人KRas的序列(例如,登录号NP203524)是本领域已知的。

[0534] 用于检测KRas核苷酸序列中突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链式反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变体等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率熔融测定和微阵列分析。在一些实施例中,通过实时PCR评估样品的G12d KRas突变。在实时PCR中,使用对KRas G12D突变具有特异性的荧光探针。当存在突变时,探针结合并检测到荧光。在一些实施例中,使用KRas基因中特定区(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法鉴定KRas G12D突变。该技术将鉴定出测序区中所有可能的突变。

[0535] 用于确定肿瘤或癌症是否包含$KRas^{G12D}$突变的方法可以使用多种样品。在一些实施例中,所述样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施例中,所述样品是新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些实施例中,所述样品是冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些实施例中,所述样品是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些实施例中,所述样品被处理成细胞裂解物。在一些实施例中,所述样品被处理成DNA或RNA。

[0536] 本文进一步提供了本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。在一些实施例中,药物被配制用于口服施用。在一些实施例中,药物被配制用于注射(例如,IV施用)。在一些实施例中,癌症包含$KRas^{G12D}$突变。在一些实施例中,癌症为血液学癌症、胰腺癌、MYH相关性息肉病、结直肠癌或肺癌。在一个实施例中,癌症为肺癌、结直肠癌或胰腺癌。在一个实施例中,癌症是结直肠癌。在另一实施例中,癌症为胰腺癌。在一些实施例中,癌症为肺腺癌。在一些实施例中,提供了本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造用于抑制肿瘤转移的药物中的用途。

[0537] 联合疗法

[0538] 本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐可以单独使用或与其他治疗剂组合用于治疗本文所述的疾病或疾患。药物组合制剂或给药方案的第二化合物优选地具有与本文所述的化合物或其药用盐互补的活性,使得它们不会彼此产生不良影响。组合疗法可以提供“协同作用”并证明是“协同的”,即,当活性成分一起使用时所达到的效果大于单独使用化合物所产生的效果之和。

[0539] 组合疗法可以同时或按顺序进行施用。当顺序施用时,可以两次或更多次施用组合物。联合施用包括使用单独的制剂或单一药物制剂的共同施用,以及以任何顺序连续施用,其中优选在一定时间段内两种(或全部)活性剂同时发挥其生物学活性。

[0540] 本文的组合疗法包括施用本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,以及使用至少一种其他治疗方法。将选择本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐和一种或多种其他药物活性药剂的量以及施用的相对时间,以获得预期组合治疗效果。

[0541] 在该方法的各种实施例中,另外的治疗剂是表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂、胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂、Janus激酶(JAK)抑制

剂、Met激酶抑制剂、SRC家族激酶抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(诸如伊立替康,或诸如依托泊苷,或诸如多柔比星)、紫杉烷类(诸如抗微管剂,包括紫杉醇和多西他赛)、抗代谢剂(诸如5-FU或吉西他滨)或烷化剂(诸如顺铂或环磷酰胺)或紫杉烷类。

[0542] 在一些实施例中,另外的治疗剂是表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,诸如厄洛替尼或诸如阿法替尼。在一些实施例中,另外的治疗剂为吉非替尼、奥希替尼或达克替尼。在一些实施例中,另外的治疗剂是单克隆抗体,诸如西妥昔单抗(Erbitux)或帕尼单抗(Vectibix)。在一些实施例中,GFR抑制剂是双重或全HER抑制剂。在其他实施例中,另外的治疗剂为磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂,诸如GDC-0077、GDC-0941、MLN1117、BYL719(阿培利司,Alpelisib)或BKM120(布帕尼西,Buparlisib)。GDC-0941是指2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶或其盐(例如,二甲磺酸盐)。

[0543] 在另一些实施例中,另外的治疗剂为胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂。例如,在一些实施例中,胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂为NVP-AEW541。在其他实施例中,另外的治疗剂是IGOSI-906(Linsitinib)、BMS-754807,或在其他实施例中,另外的治疗剂是对IGF1R具有特异性的中和性单克隆抗体,诸如AMG-479(加尼妥单抗(ganitumab))、CP-751,871(芬妥木单抗(figitumumab))、IMC-A12(西妥木单抗(cixutumumab))、MK-0646(达洛珠单抗(dalotuzumab))或R-1507(罗妥木单抗(robatumumab))。

[0544] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是Janus激酶(JAK)抑制剂。在一些实施例中,另外的治疗剂是CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(Baricitinib)、来他替尼(Lestaurtinib)、momelotinib、帕克替尼(Pacritinib)、鲁索替尼(Ruxolitinib)或TG101348。

[0545] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是抗glypican 3抗体。在一些实施例中,抗glypican 3抗体是钴妥珠单抗(codrituzumab)。

[0546] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是抗体药物缀合物(ADC)。在一些实施例中,ADC是泊洛妥珠单抗(polatuzumab vedoti)、RG7986、RG7882、RG6109或RO7172369。

[0547] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是MDM2拮抗剂。在一些实施例中,MDM2拮抗剂是idasanutlin。

[0548] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是抗CD40的激动性抗体。在一些实施例中,抗CD40的激动性抗体是塞鲁单抗(selicrelumab)(RG7876)。

[0549] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是双特异性抗体。在一些实施例中,双特异性抗体是RG7828(BTCT4465A)、RG7802、RG7386(FAP-DR5)、RG6160、RG6026、ERY974或抗HER2/CD3。

[0550] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是靶向的免疫细胞因子。在一些实施例中,靶向的免疫细胞因子是RG7813或RG7461。

[0551] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是靶向集落刺激因子-1受体(CSF-1R)的抗体。在一些实施例中,(CSF-1R)抗体是依米妥珠单抗(emactuzumab)。

[0552] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是个性化癌症疫苗。在一些实施例中,个性化癌症疫苗是RG6180。

[0553] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是BET(溴结构域和末端外家族)蛋白(BRD2/

3/4/T)的抑制剂。在一些实施例中,BET抑制剂是RG6146。

[0554] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是被设计为结合TIGIT的抗体。在一些实施例中,抗TIGIT抗体是RG6058(MTIG7192A)。

[0555] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是选择性雌激素受体降解剂(SERD)。在一些其他实施例中,SERD为RG6047(GDC-0927)或RG6171(GDC-9545,giredestrant)。

[0556] 在一些其他实施例中,另外的治疗剂是MET激酶抑制剂,诸如克唑替尼(Crizotinib)、替维替尼(tivantinib)、AMG337、卡博替尼(cabozantinib)或foretinib。在其他实施例中,另外的治疗剂是MET中和单克隆抗体,诸如奥那妥珠单抗(onartuzumab)。

[0557] 在更多的实施例中,另外的治疗剂是SRC家族非受体酪氨酸激酶抑制剂。例如,在一些实施例中,另外的治疗剂为SRC家族非受体酪氨酸激酶亚家族的抑制剂。在该方面,示例性的抑制剂包括达沙替尼(Dasatinib)。在这方面的其他实例包括帕纳替尼(Ponatinib)、塞卡替尼(saracatinib)和博舒替尼(bosutinib)。

[0558] 在又一些实施例中,另外的治疗剂为丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂。在这些实施例的一些中,丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂是曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、COTELLIC®(考比替尼)、PD0325901或RO5126766。在其他实施例中,MEK抑制剂是GSK-1120212,也称为曲美替尼。

[0559] 在又一些实施例中,另外的治疗剂为细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂。在这些实施例的一些中,丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂是SCH722984或GDC-0994。

[0560] 在其他实施例中,蛋白激酶抑制剂为他塞利昔布(taselisib)、依帕他赛(ipatasertib)、GDC-0575、GDC-5573(HM95573)、RG6114(GDC-0077)、CKI27、阿法替尼、阿昔替尼、阿特珠单抗、贝伐单抗、博舒替尼(Bosutinib)、西妥昔单抗、克唑替尼、达沙替尼、尼洛替尼、福他替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、依鲁替尼、尼洛替尼、帕尼单抗、帕唑帕尼、哌加他尼钠、兰尼单抗、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、SU6656、曲妥珠单抗、托法替尼、凡德他尼或维莫非尼。在其他更多实施例中,另外的治疗剂是拓扑异构酶抑制剂。在这些实施例的一些中,拓扑异构酶抑制剂是伊立替康。在一些其他实施例中,另外的治疗剂是紫杉烷类。示例性紫杉烷类包括紫杉醇和多西他赛。

[0561] 除上述另外的治疗剂以外,其他化学治疗剂是本领域目前已知的,并且可以与本文所述的化合物或其药用盐组合使用。在一些实施例中,化疗剂选自由丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素组成的组。

[0562] 非限制性实例是化疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子,诸如格列卫®(甲磺酸伊马替尼)、万珂®(硼替佐米),康士得(比卡鲁胺)、易瑞沙®(吉非替尼)和阿霉素以及一系列化疗剂。化疗剂的非限制性实例包括烷基化剂,诸如噻替派和环磷酰胺(CYTOXAN™);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮杂环丙烷类,诸如benzodopa、卡波醌(carboquone)、meturedopa和uredopa;乙撑亚胺(ethylenimine)和甲基三聚氰胺(methylamelamine),包括六甲密胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三亚乙基硫化磷酰胺(triethylenethiophosphaoramide)和三羟甲基三聚氰胺(trimethylol melamine);

氮芥类,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、环磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamineoxidehydrochloride)、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫斯汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素,诸如阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、争光霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex™、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、喋罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮鸟苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、伊诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,诸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolonepropionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(frolinicacid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;安吖啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);伊达曲杀(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);elfomithine;依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);mopidamol;根瘤菌剂(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基肼;丙卡巴肼(procarbazine);多糖K;雷佐生(razoxane);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉烷,例如,紫杉醇

(TAXOL™,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)和多西他赛(TAXOTERE™,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France);视黄酸;埃斯培拉霉素(esperamicins);卡培他滨;以及任何上述的药用的盐、酸或衍生物。还包括作为合适的化疗细胞调节剂的是抗激素剂,其调节或抑制对肿瘤的激素作用,诸如抗雌激素,包括,例如,他莫西芬(Nolvadex™)、雷洛昔芬、芳香化酶抑制4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(Fareston);抗雄激素,诸如氟他胺、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺、醋酸亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,诸如顺铂和卡铂;长春碱(vinblastine);铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);长春瑞滨;诺维本(navelbine);诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);柔红霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);Xeloda®;伊班膦酸盐;喜树碱-11(CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;和二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine)(DMFO)。在需要的情况下,如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物可与通常开具的抗癌药组合使用,诸如Herceptin®、Avastin®、Gazyva®、Tecentriq®、Alecensa®、Perjeta®、Venclexta™、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吖啶甲酰胺(Acridine carboxamide)、阿德木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基(Allylamino)-17-去甲氧基格尔德霉素(demethoxygeldanamycin)、Alpharadin、阿伏西地(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-羧醛硫半脲、氨萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药、抗肿瘤草药、阿帕喹酮(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立克达(Biricodar)、布洛塔星(Brostallicin)、苔藓抑素(Bryostatin)、丁硫氨酸亚砜亚胺、CBV(化疗)、钙霉素(Calyculin)、细胞周期非特异性抗肿瘤药、二氯乙酸、Discodermolide、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾立布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、弥罗松酚(Ferruginol)、Forodesine、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化疗方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚咔唑(Indolocarbazole)、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼基达尔(Laniquidar)、Larotaxel、来那度胺、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、萘达铂(Nedaplatin)、奥拉帕利、沃塔紫杉醇(Ortataxel)、PAC-1、Pawpaw、匹杉琼(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、鲁比替康(Rubitecan)、SN-38、盐孢酰胺A、卡培他滨(Sapacitabine)、Stanford V、苦马豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、他立喹达(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺(Temodar)、Tesetaxel、四硝酸三铂、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、乌拉莫司汀(Uramustine)、2,5-己酮可可碱(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或唑喹达(Zosuquidar)。

[0563] 施用化合物和另外的治疗剂的确切方法对本领域普通技术人员将是显而易见的。在一些示例性实施例中,化合物和另外的治疗剂可以被共同施用。在其他实施例中,化合物

和另外的治疗剂单独施用。

[0564] 在一些实施例中,将化合物和另外的治疗剂与第二药剂同时或单独施用。这种组合施用可以包括以相同剂型同时施用两种药剂,以单独剂型同时施用和单独施用。即,本文所述的化合物和任何其他治疗剂可以以相同剂型一起配制并同时施用。可选地,可以将化合物和本文所述的任何其他治疗剂同时施用,其中两种药剂存在于单独的制剂中。在另一个替代方案中,化合物可以在本文所述的任何另外的治疗剂之后施用,反之亦然。在单独施用方案的一些实施例中,本文所述的化合物和任何其他治疗剂间隔数分钟、间隔数小时或间隔数天施用。

[0565] 制品

[0566] 本文还提供了含有可用于治疗本文提供的癌症的材料的制品或“试剂盒”。在一个实施例中,试剂盒包括装有本文所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐的容器。试剂盒还可以包括在容器上或与容器相关的标签或包装说明书。合适的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可以由诸如玻璃或塑料等多种材料形成。该容器可容纳对病症治疗有效的本文所述的化合物或其药用盐、或其制剂,并且可具有无菌进入口(例如,容器可为静脉内溶液袋或带有皮下注射针可刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是本文所述的化合物或其药用盐。可选地或另外地,制品还可以包括第二容器,其包含药物稀释剂,诸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏注射液或右旋糖溶液。它可以进一步包括从商业和用户角度所需的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0567] 在另一实施例中,试剂盒适合于递送本文所述的化合物或其药用盐的固体口服形式,诸如片剂或胶囊。此类试剂盒可以包括许多单位剂量。此类试剂盒的实例是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是众所周知的,并广泛用于包装药物单位剂型。

[0568] 实施例

[0569] 下文提供了本发明的示例性实施例。

[0570] 实施例0.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

[0571] X为O或NR^6

[0572] m为1或2;

[0573] n为1或2;

[0574] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0575] p为0、1或2;

[0576] R^1为R^7取代或未取代的萘基、R^7取代或未取代的异喹啉基、R^7取代或未取代的吲唑基、R^7取代或未取代的茚满基、R^7取代或未取代的苯并噻唑基、R^{7A}取代的苯基、或R^{7A}取代的吡啶基;

[0577] 每个R^7独立地为卤素、OH、NH_2、$N(Me)_2$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}炔基、未取代的C_{1-3}烷氧基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基

[0578] 每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基

[0579] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基;

[0580] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0581] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0582] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0583] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0584] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0585] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0586] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0587] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0588] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0589] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0590] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0591] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0592] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0593] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基;R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环

[0594] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环,并且

[0595] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0596] 实施例1.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

[0597] X为O或NR^6;

[0598] m为1或2;

[0599] n为1或2;

[0600] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0601] p为0、1或2;

[0602] R^1具有式(E),其中X^1为N或CR^{7C}并且R^{7C}为氢或卤素;

[0603] 每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基;

[0604] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基;

[0605] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0606] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0607] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0608] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未

取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0609] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0610] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0611] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0612] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0613] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0614] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0615] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0616] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0617] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0618] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0619] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

[0620] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0621] 实施例2.根据实施例1所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中X^1为CR^{7C}并且R^{7C}为氢或卤素。

[0622] 实施例3.根据实施例1所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中X^1为N。

[0623] 实施例4.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

[0624] X为O或NR^6;

[0625] m为1或2;

[0626] n为1或2;

[0627] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0628] p为0、1或2;

[0629] R^1为具有式(E2)或(E3)的部分

[0630] 每个R^{7A}独立地为氢、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;

[0631] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0632] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0633] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0634] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0635] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0636] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0637] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0638] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0639] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0640] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0641] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0642] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0643] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0644] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0645] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0646] 实施例5.根据实施例4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中不超过一个R^{7A}为氢。

[0647] 实施例6.根据实施例4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^{7A}不为氢。

[0648] 实施例7.根据实施例4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中至少一个R^{7A}为卤素。

[0649] 实施例8.根据实施例4所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中至少一个R^{7A}为未取代的C_{1-3}卤代烷基。

[0650] 实施例9.一种式(I)化合物:或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

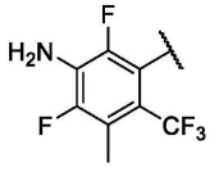
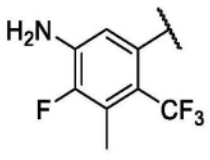
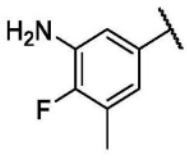
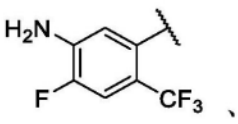
[0651] X为O或NR^6;

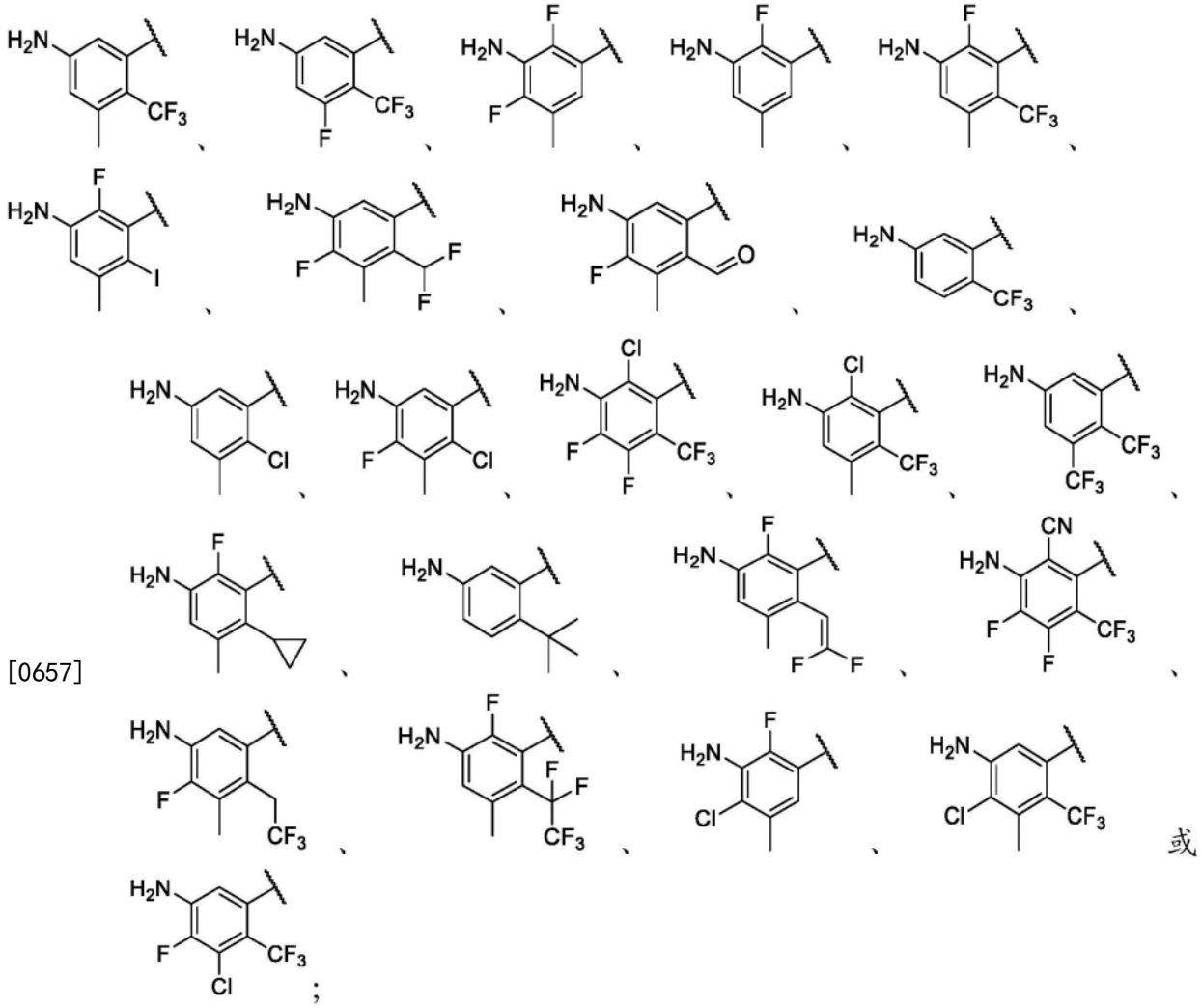
[0652] m为1或2;

[0653] n为1或2;

[0654] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0655] p为0、1或2;

[0656] R^1为  、  、  、  、

[0657] 

[0658] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0659] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0660] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0661] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0662] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0663] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0664] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0665] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0666] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0667] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0668] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0669] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0670] R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0671] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0672] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、C(O)R^{6B}、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

[0673] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0674] 实施例10.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中

[0675] X为O或NR^6；

[0676] m为1或2；

[0677] n为1或2；

[0678] 其中n和m一起构成6元或7元环环A；

[0679] p为0、1或2；

[0680] R^1为R^{7A}取代的苯基、或R^{7A}取代的吡啶基；

[0681] 每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；

[0682] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

[0683] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

[0684] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

[0685] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

[0686] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

[0687] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

[0688] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0689] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0690] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0691] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0692] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

[0693] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

[0694] R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0695] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0696] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、C(O)R^{6B}、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且

[0697] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0698] 实施例11.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，

其中

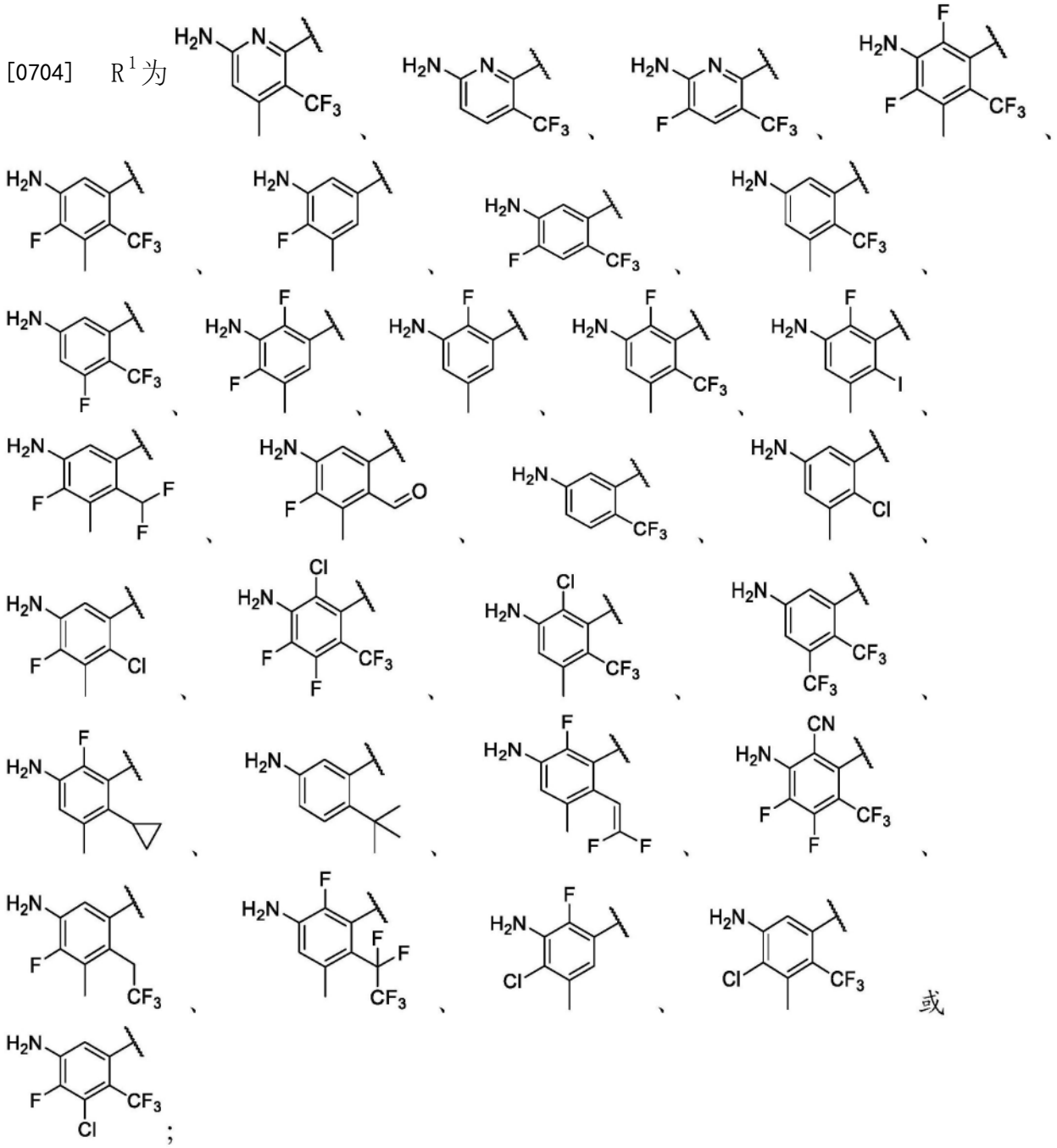
[0699] X为O或NR^6；

[0700] m为1或2；

[0701] n为1或2；

[0702] 其中n和m一起构成6元或7元环环A；

[0703] p为0、1或2；

[0704] R^1为  ；

[0705] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

[0706] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

[0707] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

[0708] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或

未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0709] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0710] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳;

[0711] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基;

[0712] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基;

[0713] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基;

[0714] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基;或者其中

[0715] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子;或者

[0716] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0717] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0718] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0719] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

[0720] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0721] 实施例12.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中

[0722] X为O或NR^6;

[0723] m为1或2;

[0724] n为1或2;

[0725] 其中n和m一起构成6元或7元环环A;

[0726] p为0、1或2;

[0727] R^1具有式(E1);

[0728] 每个R^{7A}独立地为卤素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、R^{7B}取代或未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或未取代的环丙基;

[0729] R^{7B}为CN、氧代或C_{1-3}烷基;

[0730] L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基;

[0731] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基,或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基;

[0732] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环;

[0733] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环;或者其中

[0734] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环;或者其中

[0735] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含1至3

个碳；

[0736] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0737] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0738] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0739] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0740] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选的一个选自O和N的杂原子；或者

[0741] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者；

[0742] R^{11}为氢、$C(O)CH_3$、或未取代的C_{1-3}烷基；

[0743] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环；

[0744] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环；并且R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0745] 实施例13.一种式(I)化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐，其中

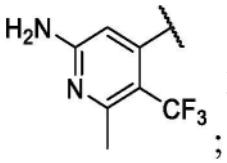
[0746] X为O或NR^6；

[0747] m为1或2；

[0748] n为1或2；

[0749] 其中n和m一起构成6元或7元环环A；

[0750] p为0、1或2；

[0751] R^1为  ；L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{1-4}亚烷基；

[0752] R^{L1}为卤素或未取代的C_{1-3}烷基，或者其中两个R^{L1}一起形成未取代的C_{3-4}环烷基；

[0753] R^2为包含一个或多个选自N、S或O的杂原子的R^9取代或未取代的4元至10元杂环；

[0754] R^9独立地为卤素、CN、OH、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}卤代烷基、未取代的C_{1-3}烷氧基、R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基、或R^{10}取代或未取代的C_{3-4}环烷基、或R^{10}取代或未取代的3元或4元杂环；或者其中

[0755] 两个R^9一起形成R^{10}取代或未取代的C_{3-5}环烷基、或包含一个或多个氧原子的R^{10}取代或未取代的C_{3-5}杂环；或者其中

[0756] 两个R^9一起在所述环烷基或杂环的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳；

[0757] 每个R^{10}独立地为氢、氧代、CN、卤素、或C_{1-3}未取代的烷基；

[0758] R^3为氢、-CN、卤素、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的环丙基；

[0759] 每个R^4独立地为氢、甲基或C_{1-3}卤代烷基；

[0760] R^5独立地为卤素、氧代、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基；或者其中

[0761] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥，其中所述桥包含1至3个碳以及任选

的一个选自O和N的杂原子;或者

[0762] 两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中所述桥包含O或NR^{11}中的一者;

[0763] R^{11}为氢、C(O)CH_3、或未取代的C_{1-3}烷基;

[0764] R^6为氢、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}卤代烷基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}烯基、R^{6A}取代或未取代的C_{1-6}炔基、或R^{6A}取代或未取代的3元至4元杂环;

[0765] R^{6A}为卤素、CN、OR^{6B}、SR^{6C}、$S(O)_2R^{6C}$、$C(O)R^{6B}$、未取代的C_{1-3}烷基、未取代的C_{1-3}卤代烷基、或R^{6B}取代或未取代的3元至4元杂环;并且

[0766] R^{6B}和R^{6C}各自独立地为C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0767] 实施例14.根据实施例1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中每个R^4为氢。

[0768] 实施例15.根据实施例1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中一个R^4为氢并且一个R^4为甲基。

[0769] 实施例16.根据实施例1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^4为氢并且一个R^4为-CF_3。

[0770] 实施例17.根据实施例1至3以及12中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中每个R^{7A}独立地为卤素、NH_2、未取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}卤代烷基。

[0771] 实施例18.根据实施例1至3、10、12以及14至17中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中至少一个R^{7A}为NH_2。

[0772] 实施例19.根据实施例1至18中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中L^1为亚甲基。

[0773] 实施例20.根据实施例1至18中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中L^1为R^{L1}取代或未取代的C_{2-3}亚烷基。

[0774] 实施例21.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为具有式(A)的部分或其立体异构体,其中,

[0775] R^9为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基

[0776] r为0至12的整数;

[0777] j为1、2或3;并且

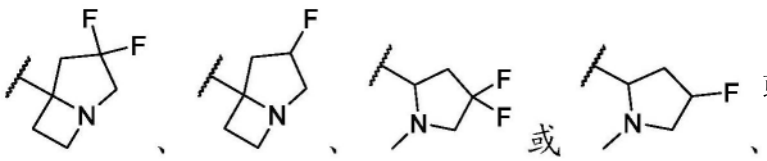
[0778] k为1或2。

[0779] 实施例22.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为具有式(B)的部分或其立体异构体,其中

[0780] R^9独立地为卤素、或未取代的C_{1-3}烷基;并且

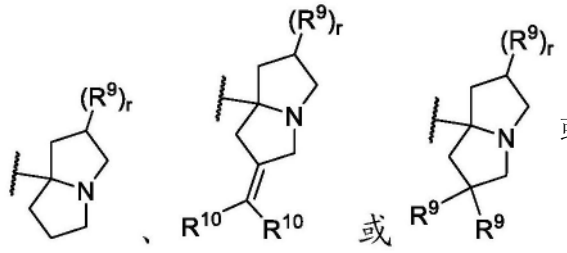
[0781] r为1或2。

[0782] 实施例23.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:

[0783] 

或其立体异构体。

[0784] 实施例24.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:

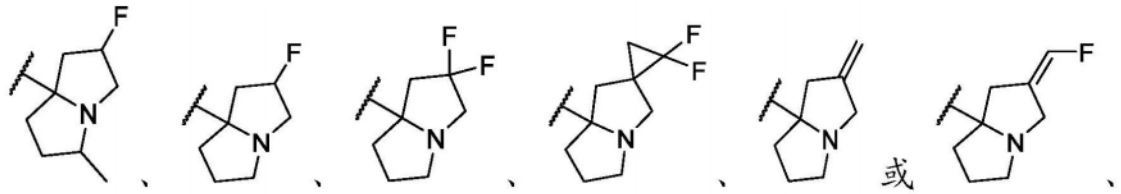
[0785]  或其立体异构体,其中

[0786] R^9独立地为卤素、或R^{10}取代或未取代的C_{1-3}烷叉基;

[0787] 每个R^{10}独立地为氢或卤素;并且

[0788] r为1或2。

[0789] 实施例25.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:

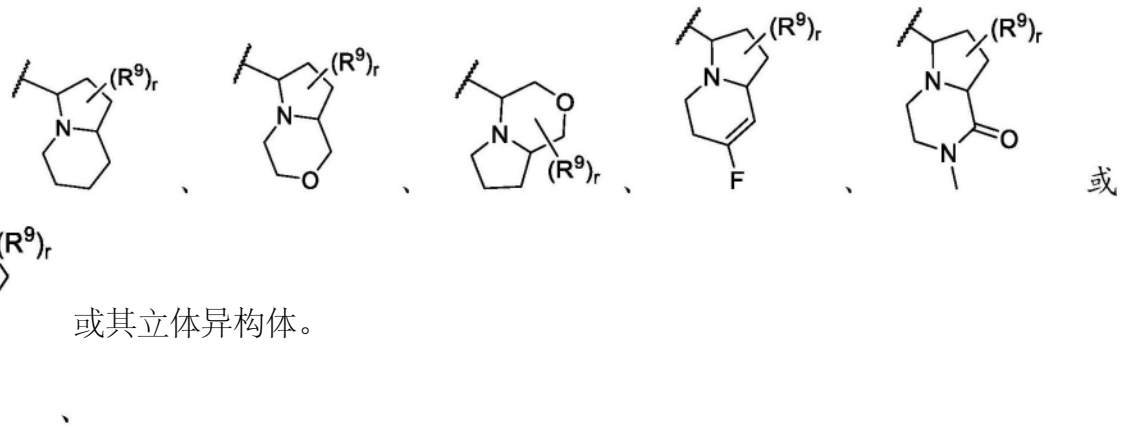
[0790] 

或其立体异构体。

[0791] 实施例26.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为具有式(C)的部分或其立体异构体,其中X^2为CR^9或O。

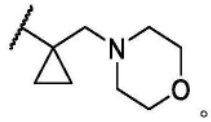
[0792] 实施例27.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为具有式(D)或(D1)的部分或其立体异构体,其中X^3为CR^9、NR^9或O。

[0793] 实施例28.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:

[0794] 

或其立体异构体。

[0795] 实施例29.根据实施例1至20中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为:

[0796]  。

[0797] 实施例30.根据实施例1至29中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^3为卤素。

[0798] 实施例31.根据实施例1至30中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中两个R^5一起在环A的两个碳原子之间形成桥,其中该桥包含1至3个碳。

[0799] 实施例32.根据实施例31所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中该桥包含2个碳原子。

[0800] 实施例33.根据实施例31所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,该桥包含1个碳原子。

[0801] 实施例34.根据实施例1至33中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中X为NR^6。

[0802] 实施例35.根据实施例34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为氢、或R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

[0803] 实施例36.根据实施例34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为R^{6A}取代或未取代的C_{1-3}烷基。

[0804] 实施例37.根据实施例34至36中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^{6A}为卤素、CN、OH、OMe、OEt、OCF_3、SO_2Me、未取代的C_{1-3}烷基、或4元杂环。

[0805] 实施例38.根据实施例34所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^6为氢。

[0806] 实施例39.根据实施例1至38中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中R^2为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷二氧化物。

[0807] 实施例40.根据实施例1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中该式(I)化合物包含式(IIa)、(IIb)、(IIc)或(IId)、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0808] 实施例41.根据实施例1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中该式(I)化合物包含式(IIIa)或(IIIb)、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0809] 实施例42.一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108、110至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0810] 实施例43.一种选自表1中的化合物1至36、38至45、47至62、64至108以及110至125的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0811] 实施例44.一种选自表1中的化合物126至146以及149至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0812] 实施例45.一种选自表1中的化合物6、15、24、26、29、31至32、57至59、61至62、64至66、75至76、91、96、104、106、111、113、118至124、126至146、149至156、158至175、181、183、186、190至192、195、200、204、224至225、228至229、232至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0813] 实施例46.一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、57至58、60

至62、64至77、90至97、100至102、104、108、111、113、115、118至146、149至175、181至183、186至187、190、195、200、204、224至232、234至239、241、244至250、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0814] 实施例47.一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、57至62、64至72、74、76、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0815] 实施例48.一种选自表1中的化合物6、12至18、23至24、26、29、31至36、42至45、47至48、52、57至58、60至78、84至88、90至97、100至104、106、108、111至113、115、118至146、149至175、177至178、181至183、185至187、189至192、194至195、197至200、203至232、234至250以及252至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0816] 实施例49.一种选自表1中的化合物6、13至14、16至18、23至24、26、29、31至34、36、42至45、47至48、52、57至62、64至72、74、76、84至88、91至104、106至108、111、113、115、117至146、149至154、157、159至174、199、200、224至229、234至241、244至249、255、258至259以及263的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0817] 实施例50.一种选自表1中的化合物42至45、47至48以及52的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0818] 实施例51.一种选自表1中的化合物112、205至218、242至243、252至254、261至262以及264至291的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐。

[0819] 实施例52.一种药物组合物,其包含根据实施例1至51中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。

[0820] 实施例53.一种治疗癌症对方法,该方法包括施用有效量的根据实施例1至51中任一项所述的化合物或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或根据实施例52所述的药物组合物。

[0821] 实施例54.根据实施例53之方法,其中该癌症的特征在于包含KRas突变。

[0822] 实施例55.根据实施例54之方法,其中该KRas突变对应于$KRas^{G12D}$突变。

[0823] 实施例56.根据实施例53至55中任一项所述的方法,其进一步包括在施用之前针对$KRas^{G12D}$突变的不存在或存在来测试来自患者的样品。

[0824] 实施例57.根据实施例56所述的方法,其中在患者样品显示存在$KRas^{G12D}$突变之后,向该患者施用化合物、其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐、或药物组合物。

[0825] 实施例58.根据实施例53至57中任一项所述的方法,其中所述癌症为组织未定性的。

[0826] 实施例59.根据实施例53至57中任一项所述的方法,其中癌症为胰腺癌、肺癌或结直肠癌。

[0827] 实施例60.根据实施例59所述的方法,其中肺癌为肺腺癌、NSCLC或SCLC。

[0828] 实施例61.根据实施例59所述的方法,其中癌症为胰腺癌。

[0829] 实施例62.根据实施例59所述的方法,其中癌症为结直肠癌。

[0830] 实施例63.根据实施例53至62中任一项所述的方法,其进一步包括施用至少一种

另外的治疗剂。

[0831] 实施例64.根据实施例63所述的方法,其中另外的治疗剂包括表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂、胰岛素样生长因子受体(IGF1R)抑制剂、Janus激酶(JAK)抑制剂、Met激酶抑制剂、SRC家族激酶抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、细胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、紫杉烷、抗代谢剂、或烷化剂。

[0832] 实施例65.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用作治疗活性物质。

[0833] 实施例66.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐用于治疗性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症的用途。

[0834] 实施例67.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,该药物用于抑制肿瘤转移。

[0835] 实施例68.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症。

[0836] 实施例69.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于治疗性和/或预防性治疗包含$KRas^{G12D}$突变的癌症。

[0837] 实施例70.一种用于调节KRas突变蛋白的活性的方法,该方法包括使该突变蛋白与根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐反应。

[0838] 实施例71.一种用于抑制细胞群的增殖的方法,该方法包括使该细胞群与根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐接触。

[0839] 实施例72.根据实施例71所述的方法,其中以细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

[0840] 实施例73.一种用于抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐至有此需要的受试者。

[0841] 实施例74.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于在调节KRas突变蛋白的活性中使用。

[0842] 实施例75.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于在抑制细胞群的增殖中使用。

[0843] 实施例76.根据实施例75所述的化合物、立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其中以细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

[0844] 实施例77.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐,其用于在抑制肿瘤转移中使用。

[0845] 实施例78.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,该药物用于调节KRas突变蛋白的活性。

[0846] 实施例79.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构

体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,该药物用于抑制细胞群的增殖。

[0847] 实施例80.根据实施例79所述的用途,其中以细胞群的细胞活力的降低来测量对增殖的抑制。

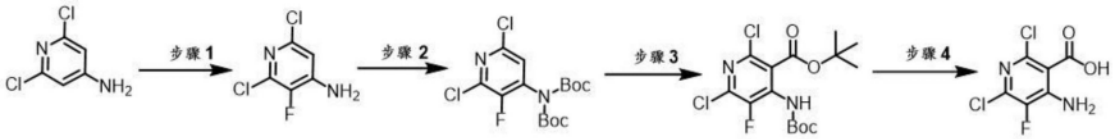
[0848] 实施例81.根据实施例1至51中任一项所述的化合物、或其立体异构体、阻转异构体、互变异构体或药用盐在制造药物中的用途,该药物用于抑制肿瘤转移。

[0849] 实例

[0850] 以下实例仅以说明而非限制的方式提供。

[0851] 中间体

[0852] 中间体1:4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸

[0853] 

[0854] 步骤1:2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺

[0855] 在氮气下,将2,6-二氯吡啶-4-胺(9.01g,55.3mmol)和SelectFlour(23.6g,66.6mmol)在DMF(90mL)和乙腈(90mL)中的溶液在80℃搅拌30min。将混合物在真空下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含0%至40%乙腈的水(0.1%甲酸)),以得到标题化合物(4.62g,产率46.2%),其为浅棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=181。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.99(s,2H),6.70(d,J=5.4Hz,1H)。

[0856] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-(2,6-二氯-3-氟-4-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯

[0857] 在氮气下,在0℃向2,6-二氯-3-氟吡啶-4-胺(4.82g,26.6mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入NaHMDS(53.1mL,2M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入含有Boc_2O(29.0g,133mmol)的THF(450mL),并且在室温搅拌过夜。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭。在真空下去除大部分THF,并且将所得溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下浓缩,以得到标题化合物(9.11g,粗品),其为白色固体,不经进一步纯化即使用。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=381。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.13(s,1H),1.42(s,9H),1.38(d,J=2.4Hz,9H)。

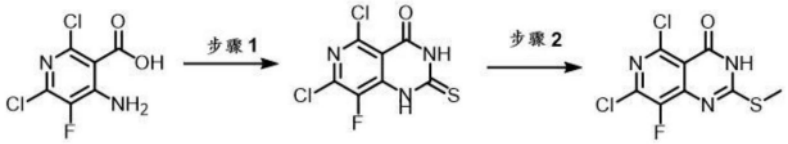
[0858] 步骤3:4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯

[0859] 在氮气下,在-78℃向N-叔丁氧基羰基-N-(2,6-二氯-3-氟-4-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(9.11g,23.9mmol)在THF(180mL)中的溶液中加入LDA(41.9mL,1M,在THF中)。将所得溶液在-78℃搅拌0.5h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,并且用EtOAc(300mL×2)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(4.18g,产率45.9%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=381。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ10.07(s,1H),1.54(s,9H),1.45(s,9H)。

[0860] 步骤4:4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸

[0861] 将4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,6-二氯-5-氟烟酸叔丁酯(4.18g,11.0mmol)在TFA(15mL)和DCM(15mL)中的溶液在40℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(2.86g,粗品),其为棕色固体,不经进一步纯化即使用。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=225。

[0862] 中间体2:5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[0863] 

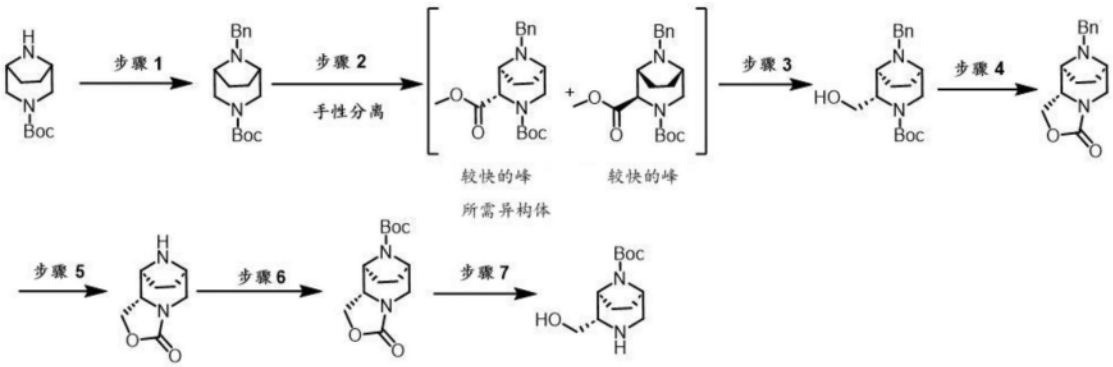
[0864] 步骤1:5,7-二氯-8-氟-2-硫基-2,3-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(1H)-酮

[0865] 向4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸(2.01g,8.92mmol,中间体1)在MeCN(60mL)/吡啶(20mL)中的溶液中加入异硫氰酸乙氧基羰基酯(4.20mL,35.6mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时并且在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至40%乙腈的水(0.1%甲酸)),以得到标题化合物1.58g(产率46.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ13.30(s,1H),12.86(s,1H)。

[0866] 步骤2:5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[0867] 在氮气下,在0℃向5,7-二氯-8-氟-2-硫基-2,3-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(1H)-酮(1.58g,5.93mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入Ch_3ONa(320mg,5.93mmol)。将所得溶液在室温搅拌10min。然后在室温缓慢加入CH_3I(842mg,5.93mmol)。在室温搅拌过夜。将反应溶液在搅拌下缓慢加入冷水中。通过过滤收集固体,并且在烘箱中干燥,以得到标题化合物(2.07g,粗品),其为黄色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=280。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ13.35(br,1H),2.61(s,3H)。

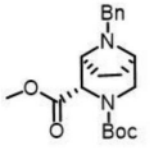
[0868] 中间体3:(1R,2S,5S)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0869] 

[0870] 步骤1:(1R,5S)-8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

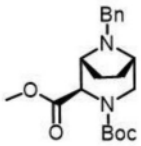
[0871] 向3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(50.0g,236mmol)在DMF(800mL)中的溶液中加入K_2CO_3(65.1g,472mmol)和BnBr(60.1g,353.53mmol)。在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机相用水(500mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(69g,产率96.9%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=303。

[0872] 步骤2:(1R,2S,5S)-8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯和(1R,2R,5S)-8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯

[0873] 

较快的峰

所需异构体



较快的峰

[0874] 在N_2下,在-78℃向8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(23.0g,76.06mmol)和TMEDA(17.7g,152.59mmol)在乙醚(500mL)中的溶液中逐滴加入s-BuLi(117mL,1.3M,在已烷中),并且将混合物在-78℃搅拌1.5小时。然后在-78℃逐滴加入含有氯甲酸甲酯(17.9g,189mmol)的40mL Et_2O。将反应温热至室温,并且额外搅拌16小时。将反应用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭,用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至10%)洗脱)纯化,以得到16g外消旋混合物(顺式异构体的混合物),其为黄色油状物。将混合物通过手性SFC分离(柱:Lux®5μm Cellulose-2,5×25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH);流速:180mL/min;梯度:18% B;220nm;RT_1:5.07;RT_2:5.57),以得到5.9g较快的峰和5.6g较慢的峰,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=361。

[0875] 步骤3:(1R,2S,5S)-8-苄基-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0876] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5S)-8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯(20.0g,55.5mmol,先前操作的较快的峰)在THF(300mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(4.20g,111mmol)。将所得溶液在0℃搅拌30min,并且用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。滤出固体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至20%))纯化,以得到标题化合物(14.3g,产率77.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=333。

[0877] 步骤4:(6S,9R,9aS)-10-苄基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[0878] 在氮气下,在0℃向8-苄基-4-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(5.1g,15.34mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入NaH(1.35g,33.75mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌3小时,用NH_4Cl(水溶液)淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用EtOAc/石油醚(0%至40%)洗脱,以得到标题化合物(3.5g,产率88.3%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=259。

[0879] 步骤5:(6S,9R,9aS)-六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[0880] 将(6S,9R,9aS)-10-苄基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(10.0g,38.7mmol)和Pd/C(3.0g,10%,无水)在甲醇(200mL)中的混合物在氢气气氛下在室温搅拌2小时。滤出催化剂。将滤液在减压下浓缩,以得到6g粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=169。

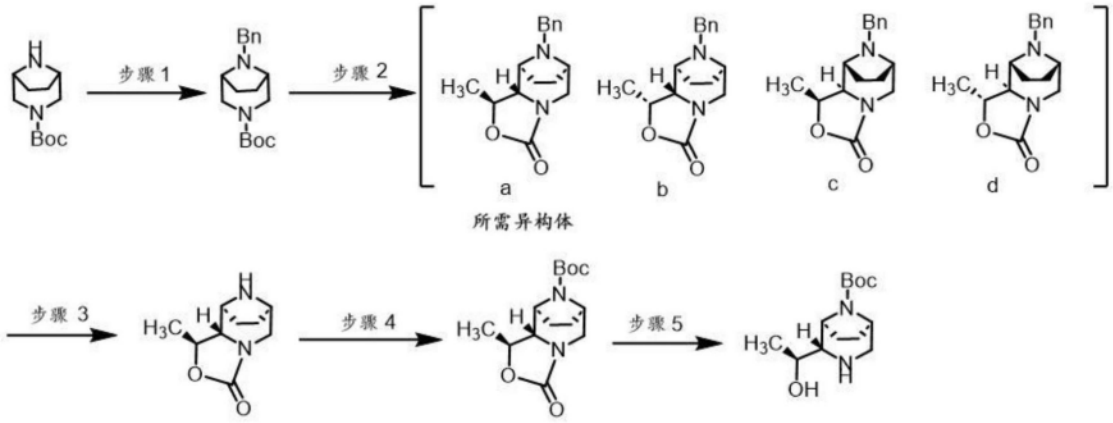
[0881] 步骤6:(6S,9R,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯

[0882] 将(6S,9R,9aS)-六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(6.00g,35.7mmol)、$(Boc)_2O$(12.6g,57.8mmol)和DIPEA(10.0g,77.5mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至40%)洗脱)纯化,以得到标题化合物7.50g(产率78.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=269。

[0883] 步骤7:(1R,2S,5S)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0884] 将(6S,9R,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯(7.50g,28.0mmol)和NaOH(16.8g,420mmol)在乙醇(200mL)和水(70mL)中的溶液在80℃搅拌16小时。在减压下除去大部分EtOH。将残余溶液用HCl水溶液(1M)调节至pH=8并且用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用DCM/MeOH(5/1)洗脱)纯化,以得到标题化合物(5g,产率73.8%),其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=243。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ4.72-4.57(m,1H),4.02-3.90(m,2H),3.25-3.15(m,2H),2.82-2.68(m,2H),2.64-2.53(m,1H),1.85-1.61(m,3H),1.61-1.47(m,1H),1.41(s,9H)。

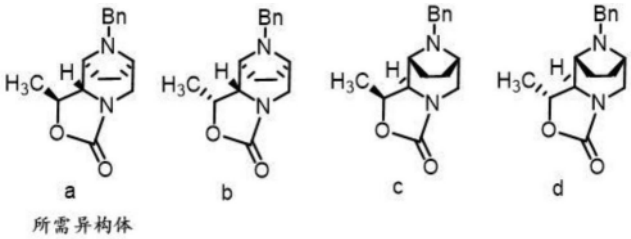
[0885] 中间体4:(1R,2S,5S)-2-((S)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0886] 

[0887] 步骤1:8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[0888] 在氮气下,在0℃向3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(5.00g,23.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中加入K_2CO_3(6.51g,47.1mmol)和(溴甲基)苯(6.01g,35.1mmol)。在室温搅拌1h。将反应混合物倒入冰水中并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30%EtOAc/石油醚),以得到7g(产率98.3%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=303。

[0889] 步骤2:(1S,6S,9R,9aS)-10-苄基-1-甲基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[0890] 

[0891] 在氮气下,在-78℃向8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(7.0g,23.1mmol)和TMEDA(5.38g,46.3mmol)在乙醚(70mL)中的溶液中逐滴加入s-BuLi(35.6mL,46.3mmol,1.3M,在已烷中)。将所得溶液在-78℃搅拌1.5h。然后在-78℃加入乙醛(2.55g,57.8mmol)。将反应逐渐温热至室温,并且搅拌过夜。将混合物用NH_4Cl(水溶液)猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(含0%至50% EtOAc的石油醚),以得到5.1g 4种非对映体的混合物。将混合物通过制备型SFC分离(柱:CHIRALPAK IH,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA(0.5%2M NH_3-MeOH);流速:70mL/min;梯度:等度35% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):6.31;RT2(min):8.33;样品溶剂:MeOH-----制备级;进样体积:1.9mL;运行次数:50),以得到化合物a(1.39g,产率22%)(第一峰)和化合物d(1.47g,产率23.3%)(第三峰)以及化合物b与c的混合物(第二峰)。将化合物b与c的混合物通过制备型SFC再次分离(柱:CHIRALPAK IH,5×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA(0.5%2M NH_3-MeOH);流速:200mL/min;梯度:等度50% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):5.73;RT2(min):8.44;样品溶剂:MeOH-----制备级;进样体积:10mL;运行次数:6),以得到化合物b(0.500g,产率7.9%)(较快的峰)和化合物c(0.430g,产率6.8%)(较慢的峰),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=273。

[0892] 步骤3:(1S,6S,9R,9aS)-1-甲基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[0893] 将(1S,6S,9R,9aS)-10-苄基-1-甲基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(1.00g,3.67mmol)(前一步骤的化合物a)和Pd/C(500mg,10%)在甲醇(15mL)中的溶液在氢气气氛下在室温搅拌1h。滤出催化剂。将滤液在真空下浓缩,以得到658mg(粗产物)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=183。

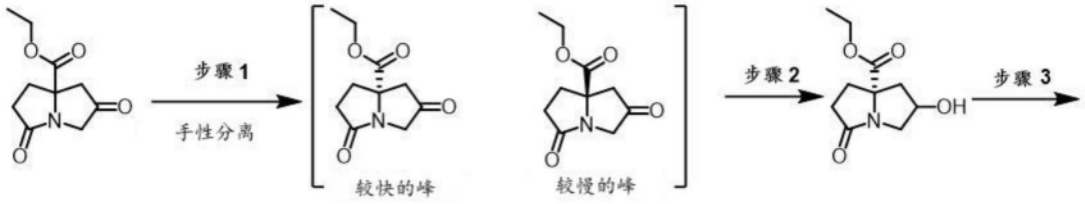
[0894] 步骤4:(1S,6S,9R,9aS)-1-甲基-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯

[0895] 将(1S,6S,9R,9aS)-1-甲基六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(658mg,3.61mmol)、$(Boc)_2O$(1.18g,5.41mmol)和DIPEA(1.4g,10.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌30min。将反应体系用水猝灭,用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(920mg,产率90.2%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=283。

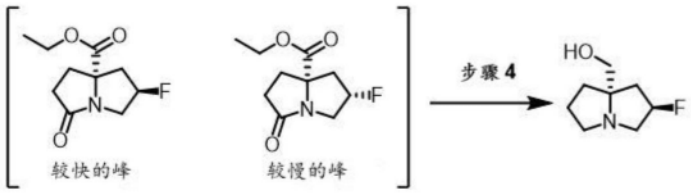
[0896] 步骤5:(1R,2S,5S)-2-((S)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0897] 将(1S,6S,9R,9aS)-1-甲基-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯(900mg,3.19mmol)和NaOH(1.28g,32.0mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的溶液在80℃搅拌1h。将反应溶液冷却至室温并且用水稀释,用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩,以得到815mg(粗产物),其为油状物,不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=257。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.54(s,1H),3.94(d,J=5.1Hz,1H),3.82(s,1H),2.73(d,J=11.3Hz,1H),2.60(d,J=11.5Hz,1H),2.41(d,J=8.1Hz,1H),2.15(s,1H),179-1.67(m,3H),1.56(s,1H),1.40(s,9H),1.04(d,J=6.3Hz,3H)。

[0898] 中间体5:((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

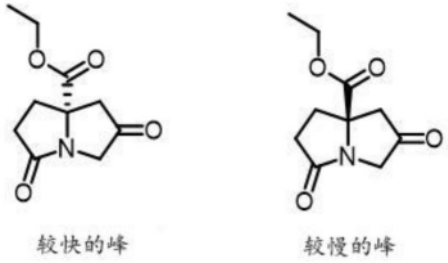


[0899]



[0900] 步骤1:(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯和(R)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯

[0901]



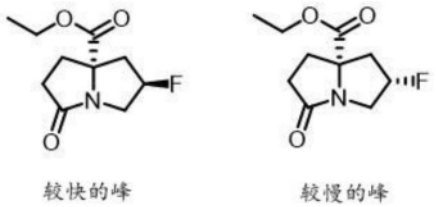
[0902] 将20.0g 2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(20.0g,94.6mmol)通过SFC分离(柱:AD 2.12×25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:EtOH:ACN=1:1;流速:200mL/min;梯度:50% B;220nm;RT1:2.44;RT2:3.58;进样体积:10ml;运行次数:15),以得到(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(8.21g,较快的峰)(其为黄色油状物)和(R)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(7.92g,较慢的峰)(其为黄色油状物)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=212。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.22(q,J=7.2Hz,2H),4.14-4.05(m,1H),3.54(d,J=18.6Hz,1H),3.02-2.91(m,2H),2.87-2.72(m,1H),2.60-2.38(m,2H),2.23-2.11(m,1H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。

[0903] 步骤2:(7aS)-2-羟基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯

[0904] 在氮气下,在0℃向(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(1.22g,

5.68mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(70.3mg,1.85mmol)。将混合物在0℃搅拌30min。将反应用水猝灭并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6%MeOH/DCM),以得到标题化合物(0.631g,产率62%),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=214。

[0905] 步骤3:(2R,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯和(2S,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯

[0906] 

[0907] 在氮气下,在-15℃向(7aS)-2-羟基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(809mg,3.80mmol)的溶液中加入DAST(923mg,5.74mmol,溶于20mL DCM中)。将混合物在室温搅拌3小时。将混合物用EtOH淬灭。将溶剂在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到425mg(产率52%)无色油状(2R,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯和219mg(产率26.9%)白色固体状(2S,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=216。

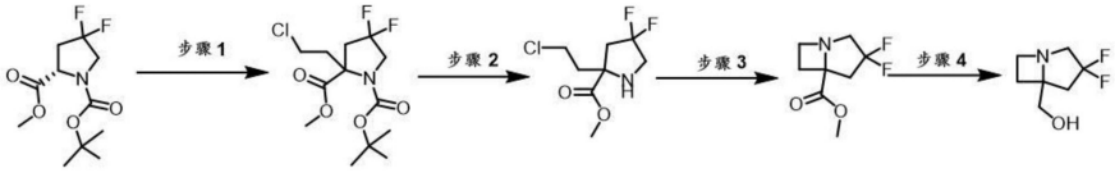
[0908] (2R,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(较快的峰)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.32(d,J=19.2Hz,1H),4.26-4.11(m,3H),3.25-3.12(m,1H),2.85-2.59(m,3H),2.48-2.39(m,1H),2.37-2.07(m,2H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。

[0909] (2S,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(较慢的峰)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.47-5.32(m,1H),4.29-4.24(m,2H),4.08-3.96(m,1H),3.46-3.35(m,1H),2.98-2.78(m,2H),2.53-2.42(m,2H),2.20-2.12(m,1H),1.91-1.76(m,1H),1.31(t,J=7.1Hz,3H)。

[0910] 步骤4:((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[0911] 在氮气下,在0℃向(2R,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(310mg,1.44mmol)在四氢呋喃(7mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(3.1mL,1M,在THF中)。将反应混合物在70℃下搅拌0.5h。将混合物用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并且过滤。将溶剂通过吹N_2去除,并且得到标题化合物124mg(粗品),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=160。

[0912] 中间体6:(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[0913] 

[0914] 步骤1.2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[0915] 在氮气下,在-78℃向(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(2.0g,7.54mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入LiHMDS(10mL,10mmol),并且在-78℃搅拌0.5小时。然后加入1-氯-2-碘乙烷(2.87g,15.1mmol)并且在室温搅拌1小时。将反应用NH_4Cl

(水溶液)淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经$NaSO_4$干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用EtOAc/石油醚(0%至60%)洗脱,以得到标题化合物900mg(产率36.4%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=328

[0916] 步骤2.2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0917] 在氮气下,在室温向2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(470mg,1.43mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物300mg(粗产物),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=228

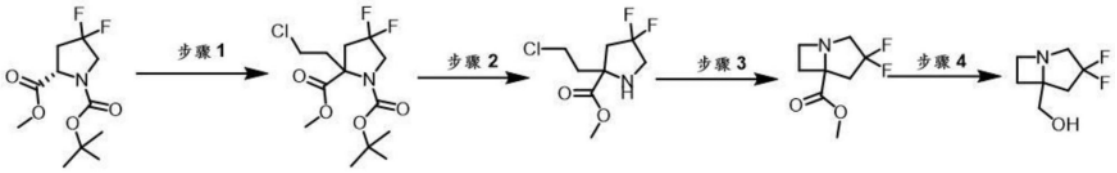
[0918] 步骤3.3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯

[0919] 在氮气下,在室温向2-(2-氯乙基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲酸甲酯(300mg,1.32mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入Et_3N(1mL)并且在85℃搅拌12小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用DCM/MeOH(0%至6%)洗脱,以得到标题化合物150mg(产率59.5%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=192

[0920] 步骤4.(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[0921] 在氮气下,在0℃向3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯(150mg,0.780mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(2.4mL,2.4mmol,1M,在THF中)。将溶液在0℃搅拌0.5小时。将溶剂通过吹氮去除,以得到110mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一反应中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=164。纯化。

[0922] 中间体6A:(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[0923] 

[0924] 步骤1.2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[0925] 在氮气下,在-78℃向(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(2.0g,7.54mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入LiHMDS(10mL,10mmol),并且将混合物在-78℃搅拌0.5小时。然后加入1-氯-2-碘乙烷(2.87g,15.1mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用NH_4Cl(水溶液)淬灭,然后用EtOAc萃取。合并的有机层经$NaSO_4$干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用EtOAc/石油醚(0%至60%)洗脱,以得到标题化合物900mg(产率36.4%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=328

[0926] 步骤2.2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[0927] 在氮气下,在室温向2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(470mg,1.43mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物300mg(粗产物),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=228

[0928] 步骤3.3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯

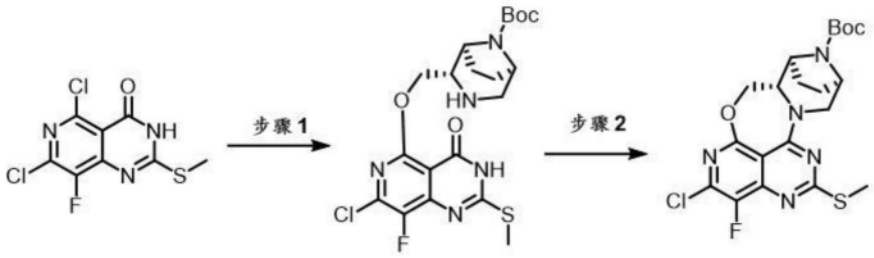
[0929] 在氮气下,在室温向2-(2-氯乙基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲酸甲酯(300mg,1.32mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入Et_3N(1mL),并且将混合物在85℃搅拌12小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用DCM/MeOH(0%至6%)洗脱,以得到

标题化合物150mg(产率59.5%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=192

[0930] 步骤4.(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[0931] 在氮气下,在0℃向3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯(150mg,0.780mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(2.4mL,2.4mmol,1M,在THF中)。将溶液在0℃搅拌0.5小时。将溶剂通过将氮气吹过该溶剂以去除,以得到110mg粗制标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一反应中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=164。纯化。

[0932] 中间体7:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0933] 

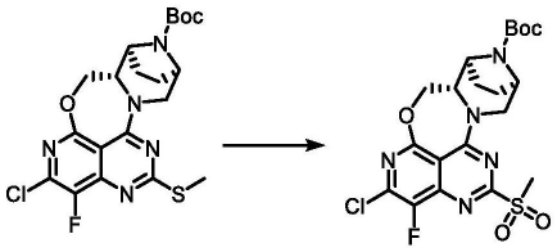
[0934] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0935] 在氮气下,在0℃向(1S,2S,5R)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(289mg,1.19mmol,中间体3)在THF(20mL)中的溶液中加入NaH(191mg,4.78mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(803mg,1.43mmol,中间体2),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.05g粗品),其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=486。

[0936] 步骤2:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

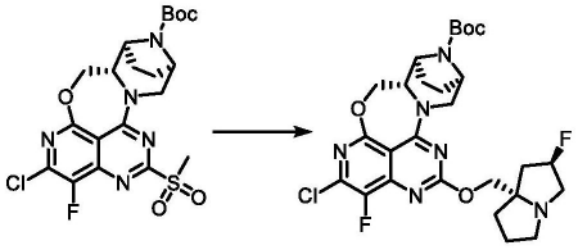
[0937] 向(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.05g,2.15mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入DIPEA(4.16g,32.3mmol)和BOPCl(2.20g,8.61mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至40%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(381mg,产率37.8%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=469

[0938] 中间体8:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0939] 

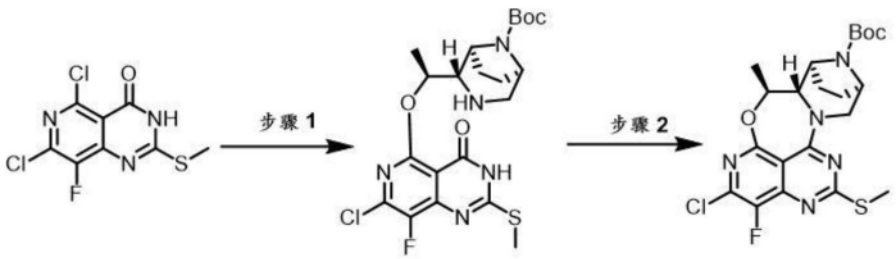
[0940] 在0℃向(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(381mg,0.816mmol,中间体7)在EtOAc(5mL)中的溶液中加入mCPBA(423mg,2.45mmol)。将溶液在室温搅拌1小时,用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至60%)洗脱)纯化,以得到标题化合物372mg(产率91.3%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ4.99(d,J=13.5Hz,1H),4.77(dd,J=13.5,1.9Hz,1H),4.59(dd,J=13.5,7.4Hz,1H),4.38(d,J=8.3Hz,2H),4.20(d,J=7.1Hz,1H),3.42(s,3H),3.22(d,J=13.6Hz,1H),1.93(d,J=6.7Hz,1H),1.86-1.64(m,3H),1.45(s,9H)。

[0941] 中间体9:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0942] 

[0943] 在氮气下,在0℃向(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(201mg,0.401mmol,中间体8)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(128mg,0.802mmol,中间体5)在甲苯(2mL)中的混合物中加入t-BuONa(77.1mg,0.802mmol)。将溶液在室温搅拌1小时,用水(20mL)稀释并且用EtOAc(50mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(151mg,产率64.8%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=579。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.29(d,J=54.2Hz,1H),4.89(d,J=13.4Hz,1H),4.72-4.62(m,1H),4.48(dd,J=13.3,7.3Hz,1H),4.40-4.25(m,2H),4.19-3.95(m,3H),3.15-2.97(m,4H),2.89-2.76(m,1H),2.17-2.11(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.62(m,8H),1.45(s,9H)。

[0944] 中间体10:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0945] 

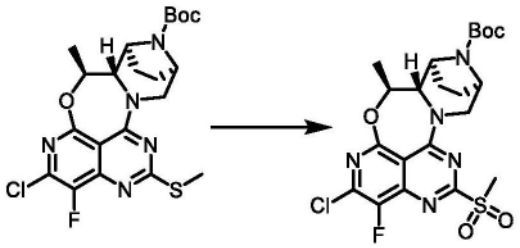
[0946] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0947] 在氮气下,在0℃向(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(769mg,3.00mmol,中间体4)在THF(10mL)中的溶液中加入NaH(480mg,12.0mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(1.01g,3.60mmol,中间体2),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.61g粗品),其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500。

[0948] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

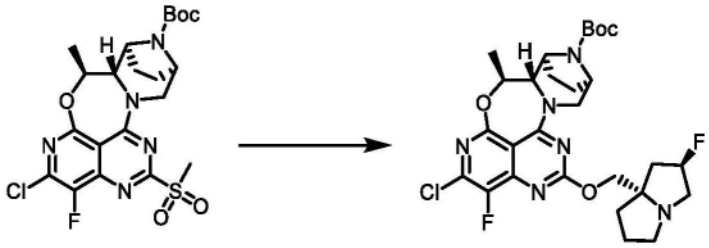
[0949] 向(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.61g,3.21mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入DIPEA(6.22g,48.2mmol)和BOPCl(3.28g,12.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至55%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(1.21g,产率77.9%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=482。

[0950] 中间体11:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0951] 

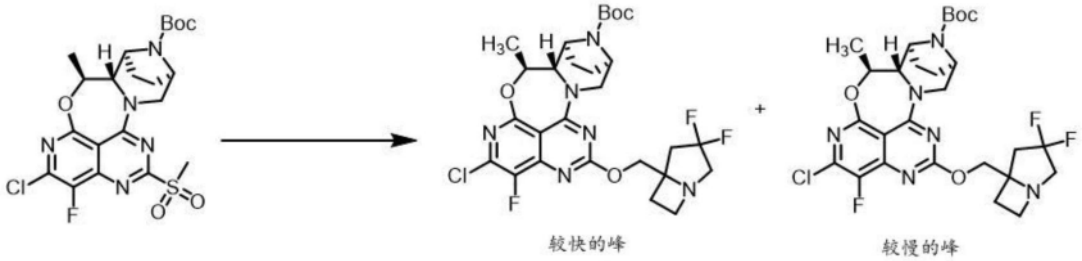
[0952] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.21g,2.5mmol,中间体10)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入mCPBA(1.30g,7.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,用$NaHCO_3$稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至60%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(931mg,产率72.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=514。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.32-5.16(m,1H),4.74(t,J=7.7Hz,1H),4.35(d,J=5.2Hz,1H),4.30-4.10(m,2H),3.42(s,3H),3.20(d,J=13.4Hz,1H),1.93-1.70(m,4H),1.53(d,J=6.3Hz,3H),1.47(s,9H)。

[0953] 中间体12:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0954] 

[0955] 在氮气下,在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(37.5mg,0.240mmol,中间体5)和(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.6mg,0.120mmol,中间体11)在甲苯(1.5mL)中的溶液中加入t-BuONa(22.6mg,0.240mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(40.6mg,产率58.1%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=593。

[0956] 中间体13:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0957] 

[0958] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(3.50g,6.81mmol,中间体11)和(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇(1.30g,7.97mmol,中间体6)在甲苯(35mL)中的溶液中加入t-BuONa(1.30g,13.5mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h,用水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6%MeOH/DCM),以得到两种非对映体的混合物,其为白色固体2.06g(产率50.7%)。将非对映体通过手性制备型HPLC分离(柱:CHIRALPAK IE-3,4.6×50mm,3μm;流动相A:Hex(0.1% DEA):EtOH=50:50;流速:1mL/min;梯度:0% B至0% B;进样体积:5ul mL),以得到643mg较快的峰和676mg较慢的峰,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=597。

[0959] 较快的峰(期望的异构体):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ5.18(d,J=13.2Hz,1H),4.64(t,J=7.6Hz,1H),4.44-4.29(m,3H),4.16(s,1H),3.99(d,J=9.0Hz,1H),3.54(dd,J=9.0,4.7Hz,1H),3.33-3.15(m,1H),3.15(d,J=4.4Hz,1H),3.13-2.98(m,2H),2.75-2.52(m,1H),2.50-2.38(m,1H),2.41-2.25(m,1H),1.87(s,3H),1.73(s,1H),1.50(d,J=6.3Hz,3H),1.47(s,9H)。

[0960] 较慢的峰:^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ5.18(d,J=13.2Hz,1H),4.64(t,J=7.6Hz,1H),4.44-4.29(m,3H),4.16(s,1H),3.99(d,J=

9.0Hz,1H),3.54(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H),3.33-3.15(m,1H),3.15(d,J＝4.4Hz,1H),3.13-2.98(m,2H),2.75-2.52(m,1H),2.50-2.38(m,1H),2.41-2.25(m,1H),1.87(s,3H),1.73(s,1H),1.50(d,J＝6.3Hz,3H),1.47(s,9H)。

[0961] 中间体14:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0962] 

[0963] 步骤1:4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酰胺

[0964] 将4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酸(2.86g,12.7mmol)、NH_4Cl(3.38g,63.8mmol)、HATU(7.25g,19.1mmol)和DIPEA(16.5g,127mmol)在DMA(28mL)中的溶液在室温搅拌0.5小时。将所得溶液用EtOAc(80mL)稀释并且用水(60mL×4)洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至5%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(1.61g,产率56.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝224。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ8.06(s,1H),7.81(s,1H),6.87(s,2H)。

[0965] 步骤2:5,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[0966] 将4-氨基-2,6-二氯-5-氟烟酰胺(1.51g,6.74mmol)在三乙氧基甲烷(30mL)中的溶液在150℃搅拌3小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物与EtOAc/石油醚(1:1,10mL)一起研磨。通过过滤收集固体,以得到标题化合物(1.04g,粗品),其为黄色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝234。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ13.02(br s,1H),8.41(s,1H)。

[0967] 步骤3:(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

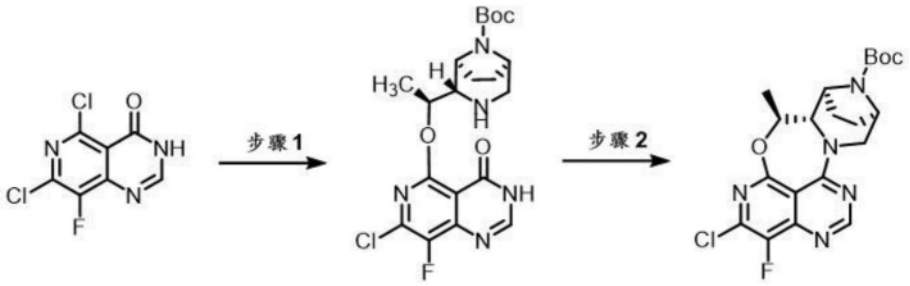
[0968] 在氮气下,在0℃向(1S,2S,5R)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(624mg,2.58mmol,中间体3)在DMF(6mL)中的溶液中加入NaH(134mg,3.35mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后加入5,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(601mg,2.57mmol),并且在80℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,并且用NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并且用盐水(50mL×4)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(452mg,产率40%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝440。^1H NMR(400MHz,d6,ppm)δ8.32(s,1H),4.25-4.05(m,3H),3.98(d,J＝6.4Hz,1H),3.20-3.11(m,1H),2.80(d,J＝11.5Hz,1H),2.60(s,1H),2.03 -1.92(m,1H),1.82-1.57(m,3H),1.37(t,J＝9.6Hz,9H)。

[0969] 步骤4:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0970] 在氮气下,将(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(452mg,1.03mmol)、

BOP-Cl(1.05g,4.12mmol)和DIPEA(1.99g,15.5mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温搅拌2h。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至40%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(315mg,产率72.6%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=422。

[0971] 中间体15:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0972] 

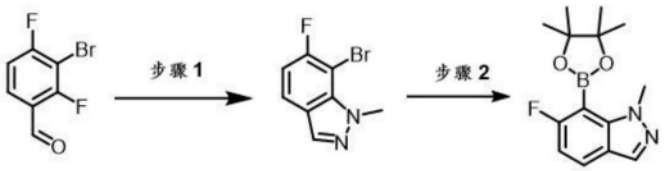
[0973] 步骤1:(1R,2S,5S)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0974] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5S)-2-((S)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(229mg,0.890mmol,中间体4)在DMF(6mL)中的溶液中加入NaH(71.6mg,1.79mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后加入5,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(251mg,1.07mmol,中间体14,步骤2),并且在80℃搅拌1小时。将反应混合物用NH_4Cl水溶液淬灭,用EtOAc(20mL)稀释并且用盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(476mg,粗品),其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=454。

[0975] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[0976] 向(1R,2R,5S)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(476mg,1.05mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入DIPEA(2.03g,15.71mmol)和BOPCl(1.07g,4.19mmol)。将溶液在室温搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至50%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(221mg,产率48.3%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=436。

[0977] 中间体16:6-氟-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑

[0978] 

[0979] 步骤1:7-溴-6-氟-1-甲基-1H-吲唑

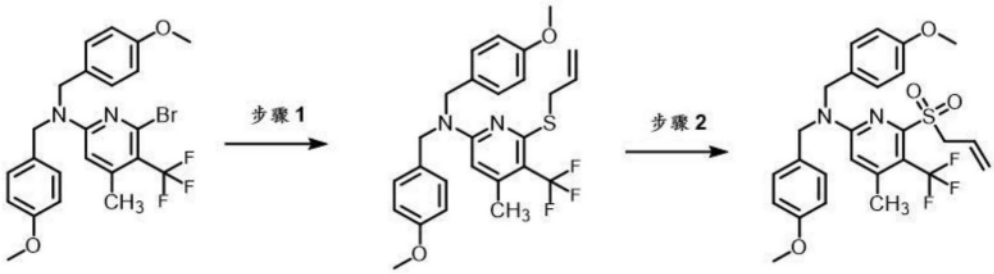
[0980] 在氮气下,将3-溴-2,4-二氟-苯甲醛(500mg,2.26mmol)、1-甲基肼硫酸盐(1.63g,11.3mmol)和K_2CO_3(3.12g,22.6mmol)在NMP(15mL)中的溶液在微波照射下在200℃搅拌2h。将反应系统冷却至室温,用水(100mL)稀释并且用EtOAc(100mL)萃取。有机层经无水硫酸钠

干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0％至10％)洗脱)纯化,以得到7-溴-6-氟-1-甲基-吲唑(333.2mg,产率64.3％),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝229/231;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),7.80(dd,J＝8.7,5.0Hz,1H),7.15(t,J＝8.9Hz,1H),4.31(s,3H)。

[0981] 步骤2:6-氟-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑

[0982] 在氮气下,将7 7-溴-6-氟-1-甲基-1H-吲唑(150mg,0.660mmol)、Pin_2B_2(836mg,3.29mmol)、Pd(dppf)Cl(48.2mg,0.0700mmol)和KOAc(258mg,2.63mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将所得溶液通过反相色谱法纯化(梯度:含有0％至60％乙腈的水(0.05％NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(49.9mg,产率27.5％),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝277。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm):δ8.07(s,1H),7.88(dd,J＝8.8,5.6Hz,1H),6.98(dd,J＝9.5,8.8Hz,1H),4.05(s,3H),1.38(s,12H)

[0983] 中间体17:6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0984] 

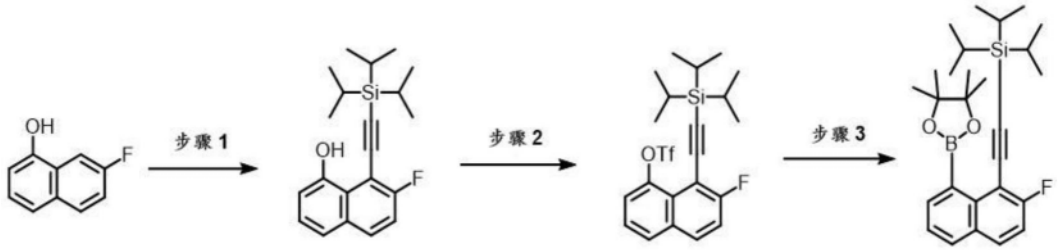
[0985] 步骤1:6-(烯丙基硫代)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0986] 在氮气下,向烯丙硫醇(3.74g,50.5mmol)和K_2CO_3(2.79g,20.2mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入6-溴-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(5.01g,10.1mmol)。将溶液在室温搅拌过夜并且用乙腈(20ml)稀释。滤出固体。将滤液在减压下浓缩,以得到5.05g(粗品)标题化合物,其为深红色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝489。

[0987] 步骤2:6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0988] 向6-烯丙基硫基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(5.05g,10.3mmol)在DCM(150mL)中的溶液中加入mCPBA(14.3g,82.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶纯化(梯度:0％至65％乙酸乙酯/石油醚),以得到1.70g(产率31.6％)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝521。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.16(d,J＝8.6Hz,4H),7.01(s,1H),6.90(d,J＝8.7Hz,4H),5.61(ddt,J＝18.8,9.4,7.1Hz,1H),5.30(s,1H),5.27(dd,J＝6.0,1.7Hz,1H),4.76(s,4H),4.15(d,J＝7.2Hz,2H),3.72(s,6H),2.38(s,3H)。

[0989] 中间体18:((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷

[0990] 

[0991] 步骤1:7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-醇

[0992] 在氮气下,向7-氟萘-1-醇(2.50g,15.4mmol)和(溴乙炔基)三异丙基硅烷(4.82g,18.4mmol)在DCE(24mL)中的溶液中加入二氯(对伞花烃)钌(II)二聚体(1.42g,2.31mmol)、K_2CO_3(2.13g,15.4mmol)和NaOAc(253mg,3.09mmol)。将混合物在40℃搅拌过夜并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至15%)洗脱)纯化,以得到5.01g(产率94.7%)标题化合物,其为黄色油状物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ9.00(s,1H),7.68(dd,J=9.1,5.8Hz,1H),7.30-7.21(m,2H),7.18-7.06(m,1H),6.96-6.88(m,1H),1.13-1.06(m,21H)。

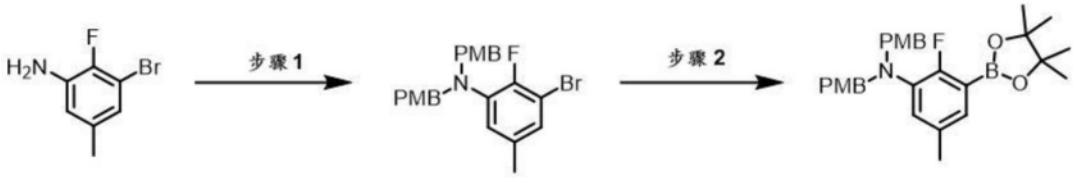
[0993] 步骤2:7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

[0994] 在氮气下,在-40℃在15min内向7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-醇(8.95g,26.1mmol)和DIPEA(6.75g,52.3mmol)在DCM(90mL)中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐(11.1g,39.2mmol)。将溶液在-40℃搅拌1h并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至15%)洗脱)纯化,以得到10.4g(产率83.5%),其为黄色油状物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.90-7.81(m,2H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.48(t,J=8.0Hz,1H),7.43-7.35(m,1H),1.33-1.15(m,21H)。

[0995] 步骤3:((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷

[0996] 在氮气下,将7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(3.01g,6.32mmol)、Pin_2B_2(3.22g,12.7mmol)、Pd(dppf)Cl_2(486mg,0.630mmol)和KOAc(1.24g,12.7mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将所得反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(50mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至13%)洗脱)纯化,以得到1.61g(产率55.9%)标题化合物,其为黄色固体。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.87-7.71(m,3H),7.48-7.37(m,1H),7.32-7.18(m,1H),1.44(s,12H),1.26-1.07(m,21H)。

[0997] 中间体19:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[0998] 

[0999] 步骤1:3-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

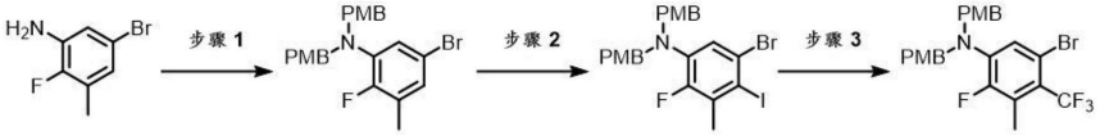
[1000] 在氮气下,在0℃向3-溴-2-氟-5-甲基苯胺(10.3g,50.4mmol)在THF(90mL)中的溶液中加入NaH(6.06g,151mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌20min。然后在0

℃加入PMBCl(19.7g,125mmol),并且在室温搅拌1.5小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,并且用EtOAc(100mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至9% EtOAc/DCM),以得到20.4g(产率90.9%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=443。

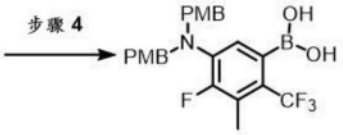
[1001] 步骤2:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1002] 在氮气下,将3-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(5.01g,11.2mmol)、Pin_2B_2(5.72g,22.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.73g,2.25mmol)和KOAc(3.31g,33.7mmol)在1,4-二噁烷(55mL)中的溶液在120℃搅拌5h。将所得溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到4.81g(产率79.2%)标题化合物,其为黄色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=492。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.28(s,6H),7.24-7.10(m,4H),6.80(d,J=30.0Hz,4H),3.78(s,6H),2.12(s,3H),1.40(s,12H)。

[1003] 中间体20:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸



[1004]



[1005] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1006] 在氮气下,在0℃向5-溴-2-氟-3-甲基苯胺(4.81g,23.5mmol)在DMF(40mL)中的溶液中加入NaH(2.82g,70.5mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌20min。然后加入PMBCl(7.42g,47.3mmol)。在室温搅拌1小时,并且用NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并且用EtOAc(2×80mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物用乙醇浆化,以得到6.50g(粗品)标题化合物,其为灰白色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=444

[1007] 步骤2:5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1008] 在氮气下,在室温向5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(5.70g,12.8mmol)在乙酸(50mL)中的溶液中加入NIS(3.20g,14.2mmol)。将溶液在室温搅拌20min。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且用EtOAc(150mL)稀释。分离相。将有机层用水(4×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至30%)洗脱)纯化,以得到7.21g(产率98.5%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=570。

[1009] 步骤3:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

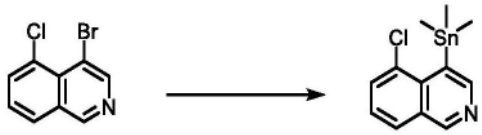
[1010] 在氮气下,在室温向5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(7.08g,12.4mmol)在DMF(80mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(15.2mL,119mmol)和CuI(23.4g,123mmol)。将反应混合物在75℃搅拌6小时,用H_2O(40mL)洗涤并且用EtOAc(70mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将

残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0％至50％)洗脱)纯化,以得到3.47g(产率54.5％)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝512。

[1011] 步骤4:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸

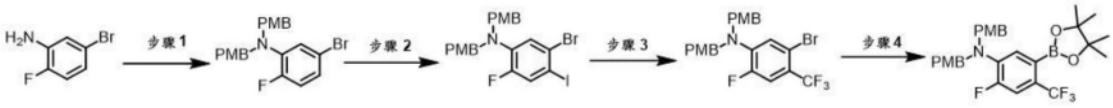
[1012] 在氮气下,在-78℃向5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(2.40g,4.68mmol)和硼酸三异丙酯(1.60mL,6.91mmol)在THF(35mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.2mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在-78℃搅拌1h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,用H_2O(20mL)稀释并且用EtOAc(50mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc(0.1％ TEA)/石油醚(10％ DCM)(0％至30％)洗脱)纯化,以得到1.22g(产率54.4％)标题化合物,其为黄色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝477。

[1013] 中间体21:5-氯-4-(三甲基甲锡烷基)异喹啉

[1014] 

[1015] 在氮气下,将4-溴-5-氯异喹啉(450mg,1.86mmol)、Sn_2Me_6(2.00g,6.10mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(215mg,0.190mmol)在甲苯(5mL)中的溶液在100℃搅拌48h。将反应系统冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:0％至78％乙腈/水(0.1％ FA)),以得到341mg(产率56.3％)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝328。^1H NMR(400MHz,氯仿-d,ppm)δ9.22(s,1H),8.71(s,1H),7.95-7.88(m,1H),7.85-7.78(m,1H),7.58-7.50(m,1H),0.47(s,9H)。

[1016] 中间体22:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1017] 

[1018] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1019] 在氮气下,在0℃向5-溴-2-氟-苯胺(10.1g,53.2mmol)在DMF(70mL)中的溶液中加入NaH(6.40g,160mmol,60％,在矿物油中)。在室温搅拌30min。然后在0℃加入PMBCl(18.2g,117mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,用EtOAc(250mL)稀释并且用水(200mL×4)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至17％ EtOAc/石油醚),以得到24.1g标题化合物,其为黄色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝430。

[1020] 步骤2:5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1021] 在氮气下,将5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(23.9g,55.5mmol)和NIS(14.9g,66.5mmol)在乙酸(150mL)中的溶液在室温搅拌1.5小时。将反应用$Na_2S_2O_3$(15mL)淬灭,用EtOAc(300mL)稀释并且用水(250mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至22％ EtOAc/石油醚),以得到16.7g(产率54.0％)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝556。

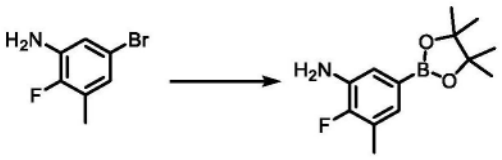
[1022] 步骤3:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1023] 在氮气下,将5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(1.01g,1.82mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(3.46g,18.0mmol)和CuI(3.42g,18.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液在90℃搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并且用水(35mL×4)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至85% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到460mg(产率51.3%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=498。

[1024] 步骤4:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

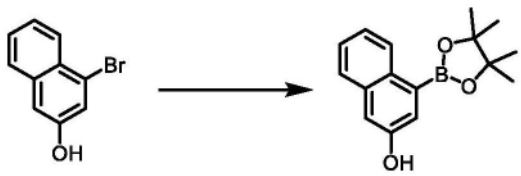
[1025] 在氮气下,将5-溴-2-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)苯胺(321mg,0.640mmol)、Pin_2B_2(327mg,1.29mmol)、Pd(dppf)Cl_2(99.1mg,0.131mmol)和KOAc(189mg,1.93mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在110℃搅拌1h。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至12% EtOAc/石油醚),以得到160mg(产率45.5%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=546。

[1026] 中间体23:2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1027] 

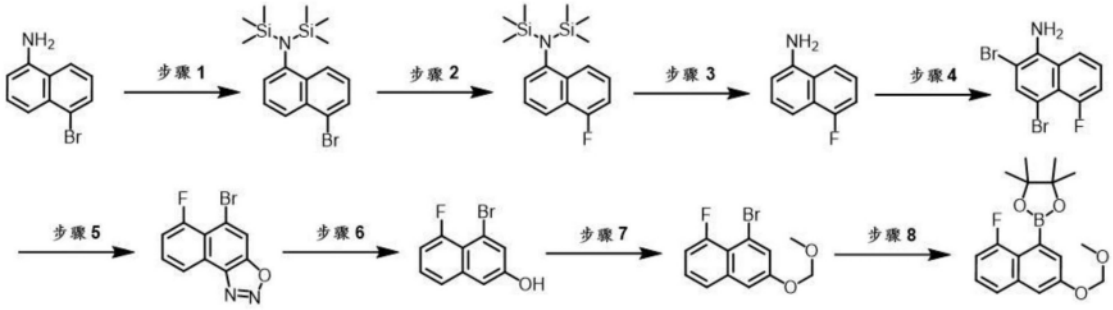
[1028] 在氮气下,将5-溴-2-氟-3-甲基-苯胺(101mg,0.493mmol)、Pin_2B_2(253mg,0.996mmol)、KOAc(145mg,1.48mmol)和Pd(dppf)Cl_2(38.4mg,0.0500mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在110℃搅拌3小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(2×10mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用EtOAc/石油醚(0%至8%)洗脱)纯化,以得到184mg(粗品,含有一些Pin_2B_2)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=251。

[1029] 中间体24:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-醇

[1030] 

[1031] 在氮气下,将4-溴萘-2-醇(400mg,1.79mmol)、Pin_2B_2(911mg,3.59mmol)、Pd(dppf)Cl_2(275mg,0.360mmol)和KOAc(527mg,5.38mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在110℃搅拌2h。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到335mg(产率92%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=271。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ9.66(s,1H),8.49(d,J=8.3Hz,1H),7.70(d,J=9Hz,1H),7.5(d,J=3Hz,1H),7.42-7.24(m,3H),1.38(s,12H)。

[1032] 中间体25:2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1033] 

[1034] 步骤1:N-(5-溴萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基甲硅烷基)硅烷胺

[1035] 在氮气下,在-78℃C向5-溴萘-1-胺(45.3g,204mmol)在THF(500mL)中的溶液中加入LiHMDS(451mL,1M,在THF中),并且在20℃搅拌3h。然后使溶液冷却回-78℃。在-78℃加入TMSCl(48.7g,448mmol)。将混合物自然温热至20℃并且在20℃搅拌3h。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物用已烷处理。滤出固体。将滤液在真空下浓缩,以得到87.1g(粗品)标题化合物,其为红色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=443。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ8.21-8.16(m,1H),7.97-7.84(m,2H),7.63-7.55(m,1H),7.49-7.41(m,1H),7.22-7.17(m,1H),0.04(s,21H)。

[1036] 步骤2:N-(5-氟萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基甲硅烷基)硅烷胺

[1037] 在氮气下,在-78℃向N-(5-溴萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基甲硅烷基)硅烷胺(87.2g,238mmol)在THF(800mL)中的溶液中加入n-BuLi(148mL,2.5M,在正己烷中),并且在-78℃搅拌20min。然后在该温度加入N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(121g,382mmol)。将反应混合物自然温热至室温并且在该温度搅拌1h。将反应混合物用水(300mL)稀释并且用EtOAc(500mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:100%石油醚),以得到45.1g(62.1%)标题化合物,其为浅红色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=203。

[1038] 步骤3:5-氟萘-1-胺

[1039] 向N-(5-氟萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基甲硅烷基)硅烷胺(45.1g,148mmol)在MeOH(300mL)中的溶液中加入HCl水溶液(40mL,1M)并且在室温搅拌10min。然后将混合物在真空下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至65%乙腈的水(0.1% TFA)),以得到23.4g(产率98.4%)标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=162。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.69-7.55(m,2H),7.47-7.26(m,2H),7.20-7.11(m,1H),6.88-6.83(m,1H),4.20(s,2H)。

[1040] 步骤4:2,4-二溴-5-氟萘-1-胺

[1041] 在0℃向5-氟萘-1-胺(10.0g,62.0mmol)在HOAc(100mL)中的溶液中加入溴(21.4g,134mmol)在HOAc(100mL)中的溶液。然后将混合物在70℃搅拌3h。冷却至室温。通过过滤收集固体,并且用HOAc(300mL)洗涤。然后将该固体悬浮于NaOH(15%,200mL)中并且搅拌20min。通过过滤收集固体,并且用水(200mL)洗涤,在真空下干燥,以得到20.1g(粗品)标题化合物,其为黑色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=318。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.85(s,1H),7.65-7.59(m,1H),7.51-7.39(m,1H),7.32-7.22(m,1H),4.67(br s,2H)。

[1042] 步骤5:5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑

[1043] 在0℃向2,4-二溴-5-氟萘-1-胺(18.0g,56.4mmol)在丙酸(45.0mL,603mmol)和HOAc(360mL)中的溶液中加入$NaNO_2$(5.84g,84.6mmol)。然后将混合物在0℃搅拌50min,温热至20℃并且搅拌1.5h。通过过滤收集固体,用水(200mL)洗涤,在真空下干燥,以得到10.9g(粗品)标题化合物,其为棕色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=269。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.59-7.50(m,1H),7.20(s,1H),7.14-6.99(m,2H)。

[1044] 步骤6:4-溴-5-氟萘-2-醇

[1045] 在0℃向5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(10.9g,40.8mmol)在EtOH(150mL)和THF(75mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(3.15g,82.9mmol)。然后将混合物在室温搅拌1.5h并且用$NaHSO_4$(125mL,10%,在水中)淬灭。在真空下除去大部分EtOH。将残余反应混合物用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机相用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至55% EtOAc/石油醚),以得到5.10g(产率51.8%)标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=241。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.56-7.43(m,2H),7.42-7.33(m,1H),7.22-7.02(m,2H)。

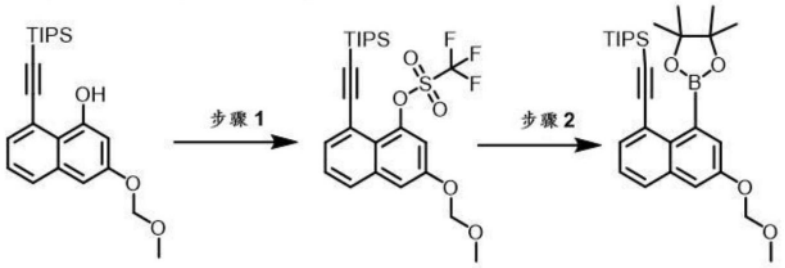
[1046] 步骤7:1-溴-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘

[1047] 在0℃向4-溴-5-氟萘-2-醇(4.11g,17.0mmol)在DCM(42.0mL)中的溶液中加入MOMBr(3.82g,30.6mmol)和DIPEA(5.52g,42.7mmol)。在0℃搅拌0.5h。将反应混合物用水(50mL)稀释并且用DCM(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(50mL),经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到4.12g(产率84.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=299。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.64-7.50(m,2H),7.45-7.34(m,2H),7.15-7.05(m,1H),5.29(s,2H),3.54(s,3H)。

[1048] 步骤8:2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1049] 在氮气下,将1-溴-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘(5.1g,17.9mmol)、Pin_2B_2(11.4g,44.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.38g,1.80mmol)和KOAc(5.28g,53.8mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的溶液在110℃搅拌4h。冷却至室温。将所得反应混合物分配在水与EtOAc之间。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至25% EtOAc/石油醚),以得到7.60g(含有45% Pin_2B_2)标题化合物,其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=333。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.54-7.49(m,1H),7.45-7.24(m,3H),7.07-6.99(m,1H),5.31(s,2H),3.52(s,3H),1.46(s,12H)。

[1050] 中间体26:三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷

[1051] 

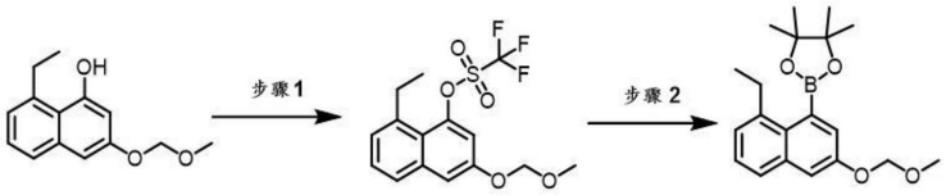
[1052] 步骤1:3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

[1053] 在0℃向3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-醇(1.00g,2.60mmol)和N-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(1.23g,3.13mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入NaH(114.6mg,2.86mmol,60%,在油中)。将反应混合物在室温搅拌1h。将所得反应混合物用水(30mL)稀释并且用EtOAc(150mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(1.41g,产率92.7%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=580。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.81-7.70(m,2H),7.51-7.39(m,2H),7.35-7.31(m,1H),5.31(s,2H),3.54(s,3H),1.27-1.13(m,21H)。

[1054] 步骤2:三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷

[1055] 在氮气下,将3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(1.12g,2.17mmol)、Pin_2B_2(1.65g,6.50mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(166.7mg,0.22mmol)和KOAc(745mg,7.59mmol)在甲苯(11mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将混合物分配在EtOAc与水之间。有机相在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%EtOAc/石油醚),以得到833mg(产率77.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=558。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.76-7.66(m,2H),7.49(d,J=2.6Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),5.30(s,2H),3.52(s,3H),1.45(s,12H),1.23-1.15(m,21H)。

[1056] 中间体27:2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1057] 

[1058] 步骤1:8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

[1059] 在氮气下,在-40℃向8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇(1.00g,4.31mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入DIPEA(2.22g,17.2mmol)和Tf_2O(1.82g,6.45mmol)。将所得溶液在-40℃搅拌1h并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15%EtOAc/石油醚),以得到1.41g(产率89.3%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=365。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.69-7.63(m,1H),7.50-7.39(m,2H),7.37-7.25(m,2H),5.32(s,2H),3.55(s,3H),3.32-3.22(m,2H),1.35-1.28(m,3H)。

[1060] 步骤2:2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂

环戊硼烷

[1061] 在氮气下,将8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(1.41g,3.87mmol)、Pin_2B_2(2.95g,11.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(298mg,0.390mmol)和KOAc(949mg,9.67mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将混合物分配在EtOAc与水之间。有机相在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到872mg(产率65.8%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=343。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.65-7.58(m,1H),7.46-7.34(m,3H),7.30-7.25(m,1H),5.31(s,2H),3.53(s,3H),3.26-3.16(m,2H),1.46(s,12H),1.42-1.34(m,3H)。

[1062] 中间体28:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1063] 

[1064] 步骤1:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1065] 在氮气下,在0℃向3-溴-5-甲基-苯胺(500mg,2.69mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入NaH(324mg,8.10mmol,60%,在矿物油中)。搅拌0.5小时。然后加入PMBCl(1.05g,6.69mmol)并且在室温搅拌12小时。将反应用NH_4Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(441mg,产率87.8%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=426/428。

[1066] 步骤2:3-溴-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1067] 在室温向3-溴-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-苯胺(2.00g,4.69mmol)在DMF(20mL)中的溶液中分批加入NIS(1.58g,7.03mmol)和TsOH(96.0mg,0.560mmol)。将所得溶液在室温搅拌20min,然后用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将溶液用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至18%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(1.58g,产率50.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=552/554。

[1068] 步骤3:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[1069] 在氮气下,将3-溴-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-苯胺(1.58g,2.86mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.82mL,14.3mmol)和CuI(547mg,2.86mmol)在DMF(15mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。将反应混合物分配在EtOAc与盐水之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(695mg,产率43.2%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=494/496。

[1070] 步骤4:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1071] 在氮气下,将3-溴-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(100mg,0.2mmol)、Pin_2B_2(153.6mg,0.600mmol)、$PdCl_2$(dppf)(15.0mg,0.0200mmol)和KOAc

(59.3mg,0.610mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在100℃搅拌3小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(33.0mg,产率22.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=542。

[1072] 中间体29:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1073] 

[1074] 步骤1:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1075] 在氮气下,在0℃向5-溴-2,3-二氟-苯胺(500mg,2.40mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(384mg,9.6mmol,60%,在矿物油中),并且将混合物在室温搅拌1小时。然后加入PMBCl(1.13g,7.21mmol)并且在室温搅拌4小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(900mg,产率84.6%),其为油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=448。

[1076] 步骤2:5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1077] 将5-溴-2,3-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(900mg,2.01mmol)和NIS(676mg,3.02mmol)在乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌2小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(800mg,产率69.4%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=574。

[1078] 步骤3:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1079] 在氮气下,在室温向5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(900mg,1.57mmol)和2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.50g,7.85mmol)在DMA(9mL)中的溶液中加入CuI(300mg,1.57mmol)。在90℃下,将该反应混合物搅拌4小时。将反应混合物分配在水与EtOAc之间。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(600mg,产率74.1%),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=516。

[1080] 步骤4:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1081] 在氮气下,将5-溴-2,3-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)苯胺(500mg,0.970mmol)、Pin_2B_2(739mg,2.91mmol)、$PdCl_2$(dppf)(71.0mg,0.100mmol)和KOAc(285mg,2.91mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在100℃搅拌4小时。将反应冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(260mg,产率47.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=564。

[1082] 中间体30:3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1083] 

[1084] 步骤1:3-溴-5-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1085] 向3-溴-5-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(600mg,1.39mmol)和NIS(484mg,2.16mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入TsOH(29.0mg,0.170mmol)。将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至25%乙酸乙酯/石油醚),以得到200mg(产率25.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=556。

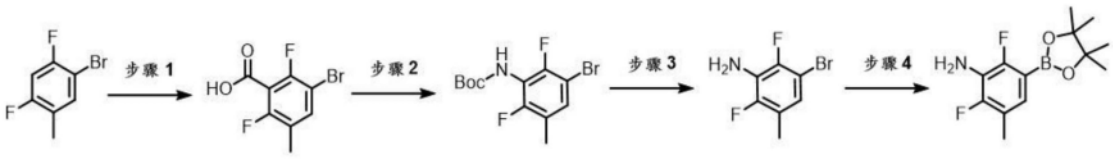
[1086] 步骤2:3-溴-5-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1087] 在氮气下,在室温向3-溴-5-氟-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(100mg,0.180mmol)和CuI(46.0mg,0.240mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.16mL,1.19mmol)。将所得溶液在90℃搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc稀释并且用盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至25%乙酸乙酯/石油醚),以得到125mg(粗品)标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=498。

[1088] 步骤3:3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1089] 在氮气下,将3-溴-5-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)苯胺(129mg,0.260mmol)、$PdCl_2$(dppf)(19.0mg,0.0300mmol)、KOAc(76.0mg,0.780mmol)和Pin_2B_2(198mg,0.780mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将所得溶液用EtOAc稀释并且用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残余物通过反相色谱纯化(溶剂梯度:含有0%至60% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到50mg(产率35.4%)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=546。

[1090] 中间体31:2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1091] 

[1092] 步骤1:3-溴-2,6-二氟-5-甲基苯甲酸

[1093] 在氮气下,在-85℃向1-溴-2,4-二氟-5-甲基苯(1.00g,4.83mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中加入LDA(3.14mL,6.28mmol,2mol/L,在THF中)。将溶液在-85℃搅拌2h。然后将反应混合物倒入干冰(250g)在THF(25mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用NH_4Cl溶液(100mL)淬灭。在减压下除去THF,并且将残余溶液用1mol/L HCl溶液酸化至pH=1。通过过滤收集固体,并且用H_2O洗涤,以得到标题化合物(980mg,产率80.8%),其为黄色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.14(s,1H),7.90-7.77(m,1H),2.23(s,3H)。

[1094] 步骤2:(3-溴-2,6-二氟-5-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1095] 将3-溴-2,6-二氟-5-甲基-苯甲酸(2.00g,7.97mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.28g,11.9mmol)和三乙胺(1.62g,16.0mmol)在2-甲基-2-丙醇(50mL)中的溶液在90℃搅拌过夜,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到(2.00g,产率77.9%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-H]^+$=320。

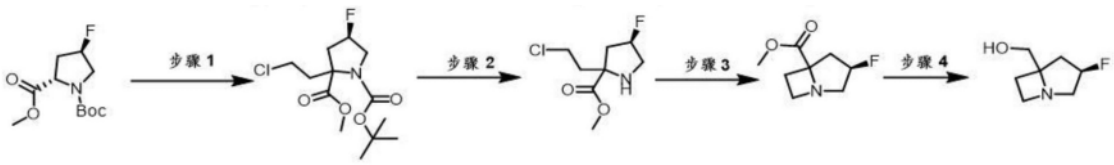
[1096] 步骤3:3-溴-2,6-二氟-5-甲基苯胺

[1097] 将N-(3-溴-2,6-二氟-5-甲基-苯基)氨基甲酸叔丁叔丁酯(2.00g,6.21mmol)和HCl(30mL,4mol/L,在二噁烷中)在二氯甲烷(30mL)中的溶液在室温搅拌5h。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物分配于饱和$NaHCO_3$(水溶液)与EtOAc之间。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%EtOAc/石油醚),以得到(1g,产率77.9%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+1+MeCN]^+$=263。

[1098] 步骤4:2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1099] 在氮气下,在室温向3-溴-2,6-二氟-5-甲基-苯胺(300mg,1.35mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(DME)(10mL)中的搅拌溶液中加入Pin_2B_2(515mg,2.03mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(98.9mg,0.140mmol)和KOAc(265mg,2.70mmol)。将所得溶液在90℃搅拌过夜。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(310mg,产率85.3%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+1+MeCN]^+$=311。

[1100] 中间体32:((3S)-3-氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[1101] 

[1102] 步骤1:(4R)-2-(2-氯乙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1103] 在氮气下,在-78℃向(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(5.00g,20.2mmol)和HMPA(10.9g,60.9mmol)在四氢呋喃(70mL)中的溶液中加入含有LiHMDS的THF(60.7mL,60.7mmol,1M)。将所得溶液在-78℃搅拌1h。然后加入1-溴-2-氯乙烷(8.36mL,100mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将混合物用NH_4Cl(水溶液)猝灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到1.26g(产率20.1%)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=310。

[1104] 步骤2:(4R)-2-(2-氯乙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1105] 向(4R)-2-(2-氯乙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(1.26g,3.87mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入TFA(5mL)。将所得溶液在室温搅拌30min。在真空下蒸发溶剂,以得到2g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=210。

[1106] 步骤3:(3S)-3-氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯

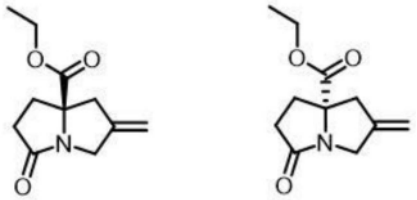
[1107] 将(4R)-2-(2-氯乙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.00g,3.82mmol)和K_2CO_3(1.60g,11.6mmol)在乙腈(30mL)中的溶液在85℃搅拌1h。滤出固体。将滤液在真空下浓缩,以得到2.9g(粗产物)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=174。

[1108] 步骤4:((3S)-3-氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇

[1109] 在氮气下,在0℃向(3S)-3-氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯(2.90g,16.7mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入含$LiAlH_4$的THF(16.7mL,16.7mmol,1M)。将所得溶液在0℃搅拌30min。将混合物用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并且过滤。将溶剂通过吹N_2去除(挥发物),以得到2g(粗品),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=146。

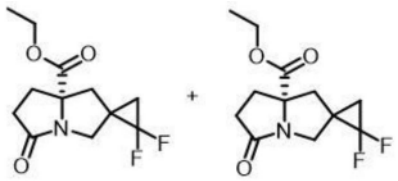
[1110] 中间体33:((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇。

[1111] 步骤1:(R)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯和(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯

[1112] 

[1113] 将2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(19.9g)通过手性SFC分离(柱:CHIRALPAK IH,50×250mm;流动相A:CO2,流动相B:EtOH;流速:150mL/min;梯度:26%B;220nm;RT1:4.8;RT2:6.43;进样体积:1.8ml;运行次数:122),以得到(R)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(7.61g,较快的峰)和(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(7.29g,较慢的峰)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=210。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.12-5.00(m,2H),4.32-4.28(m,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),3.73(d,J=15.7Hz,1H),3.06(d,J=15.7Hz,1H),2.85-2.72(m,1H),2.66-2.57(m,1H),2.53-2.41(m,2H),2.19-2.08(m,1H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。两种异构体的HNMR相同。

[1114] 步骤2:(7a'S)-2,2-二氟-5'-氧代二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲酸乙酯

[1115] 

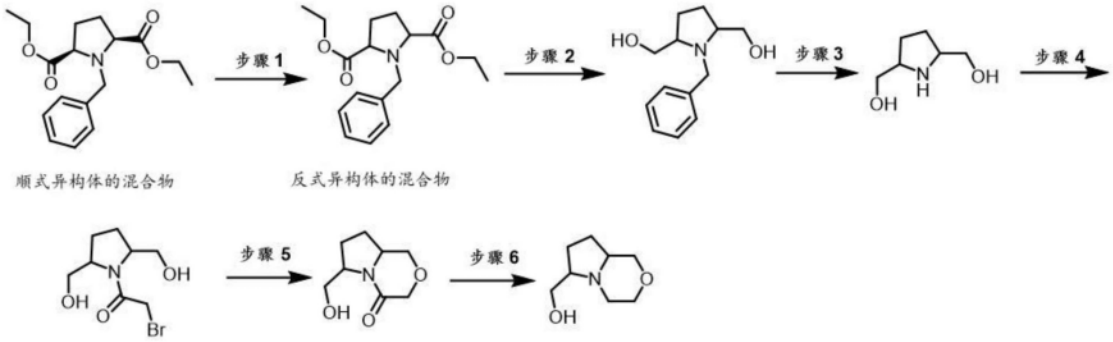
[1116] 在氮气下,在室温向(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(200mg,0.960mmol)和NaI(71.7mg,0.480mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入$TMSCF_3$(476mg,3.35mmol)。将所得溶液在65℃搅拌2.5h。将溶液用DCM稀释,用硫代硫酸钠溶液洗涤,并且用Na_2SO_4干燥。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至35%

乙酸乙酯/石油醚),以得到较快的峰95.0mg(产率38.3%)和(梯度:35%至90%乙酸乙酯/石油醚),以得到较慢的峰108mg(产率43.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=260。较快的峰:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ4.25-4.19(m,2H),3.80-3.70(m,1H),3.04(d,J=12.1,3.5Hz,1H),2.62-2.58(m,1H),2.51-2.12(m,5H),1.60(t,J=9.3Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)。较慢的峰:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ4.24-4.08(m,2H),3.61(d,J=11.7,2.7Hz,1H),3.11(d,J=11.6Hz,1H),2.72-2.54(m,1H),2.44-2.13(m,5H),1.79-1.58(m,2H),1.22(t,J=7.1Hz,3H)。

[1117] 步骤2:((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇

[1118] 在氮气下,向(7a'S)-2,2-二氟-5'-氧代二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲酸乙酯(95.0mg,0.370mmol,前一步骤的较快的峰)在THF(2.5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.1mL,1M,在THF中)。将溶液在65℃搅拌1小时。将反应冷却至室温并且用Na_2SO_4·$10H_2O$猝灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到42.0mg(产率56.4%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=204。

[1119] 中间体34:(六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇(反式异构体的混合物)

[1120] 

[1121] 步骤1:1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1122] 在-35℃向顺式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(8.60g,28.2mmol)在四氢呋喃(120mL)中的溶液中加入LiHMDS(43.4mL,56.4mmol)。1h后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15%乙酸乙酯/石油醚),以得到1.27g(产率14%)标题化合物,其为浅黄色油状物。回收顺式异构体(6.3g)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=306.2。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.32-7.20(m,5H),4.13-3.87(m,6H),3.75-3.60(m,3H),2.25-2.11(m,2H),1.91-1.75(m,2H),1.25-1.06(m,3H)。

[1123] 步骤2:(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(反式异构体的混合物)

[1124] 向氮气下的冰冷却的反式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(2.30g,7.53mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中分几批加入$LiAlH_4$(716mg,18.8mmol)。将反应温热至室温。2h后,将混合物用Na_2SO_4·$10H_2O$猝灭。过滤固体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到1.65g(产率99%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=222.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.38-7.15(m,5H),4.34(s,2H),3.95-3.82(m,2H),3.46-3.36(m,2H),3.28-3.20(m,2H),3.01-

2.90(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.71-1.58(m,2H)。

[1125] 步骤3:吡咯烷-2,5-二基二甲醇(反式异构体的混合物)

[1126] 在氢气下(1atm),将(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(0.60g,2.7mmol)和Pd/C(180mg,10%w/w)在甲醇(10mL)中的溶液在室温搅拌2h。过滤催化剂,并且将滤液浓缩,以得到405mg(粗品)标题化合物,其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=132.1。粗产物直接使用而不经进一步纯化。

[1127] 步骤4:1-(2,5-双(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-溴乙烷-1-酮(反式异构体的混合物)

[1128] 向冰冷却的吡咯烷-2,5-二基二甲醇(355mg,2.71mmol)和N-甲基吗啉(410mg,4.06mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入2-溴乙酰溴(539mg,2.67mmol)。1h后,将反应在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到130mg(产率19%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=252.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ5.03(s,1H),4.71(s,1H),4.24(d,J=11.4Hz,1H),4.09-3.99(m,1H),3.92-3.87(m,2H),3.69(s,2H),3.17(s,2H),2.04-1.72(m,4H)。

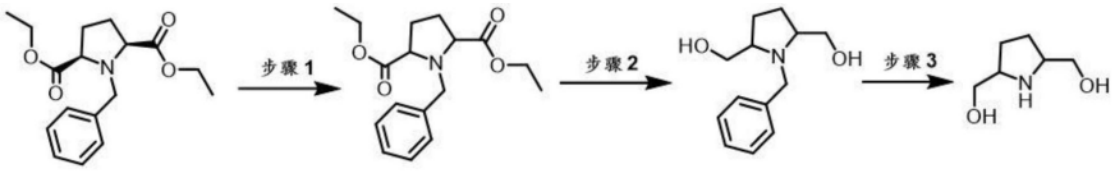
[1129] 步骤5:6-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮(反式异构体的混合物)

[1130] 向冰冷却的NaH(65.0mg,1.63mmol,60%,在矿物油中)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中加入含有1-(2,5-双(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-溴乙-1-酮(130mg,0.517mmol)的1mL THF。1h后,将所得溶液温热至室温持续3h。将反应用水稀释并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到标题化合物,其为油状物(37.0mg,产率42%)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ4.88-4.82(m,1H),4.14-3.97(m,3H),3.84(d,J=16Hz,1H),3.71-3.61(m,1H),3.59-3.48(m,2H),3.23-3.15(m,1H),2.03-1.87(m,2H),1.82-1.66(m,1H),1.39-1.19(m,1H)。

[1131] 步骤6:(六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇(反式异构体的混合物)

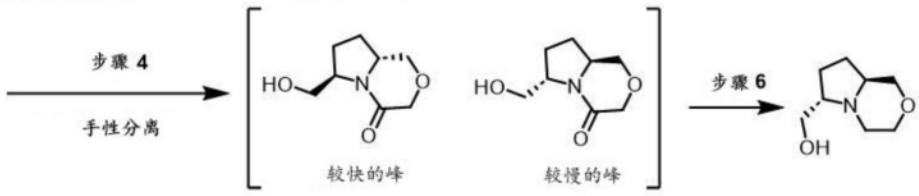
[1132] 向氮气下的冰冷的$LiAlH_4$(27.3mg,0.720mmol)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中加入含6-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮(60.0mg,0.350mmol)的0.5mL THF。将所得溶液温热至60℃持续2h。将反应冷却至室温并且用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$猝灭。过滤固体,并且将滤液浓缩,以得到标题化合物,其为浅黄色油状物(60mg,粗产物)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158.1。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。

[1133] 中间体34A:((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇



顺式异构体的混合物 反式异构体的混合物

[1134]



[1135] 步骤1:1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1136] 在-35℃向顺式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(8.60g,28.2mmol)在四氢呋喃(120mL)中的溶液中加入LiHMDS(43.4mL,56.4mmol)。1h后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15%乙酸乙酯/石油醚),以得到1.27g(产率14%)标题化合物,其为浅黄色油状物。回收顺式异构体(6.3g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=306.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.32-7.20(m,5H),4.13-3.87(m,6H),3.75-3.60(m,3H),2.25-2.11(m,2H),1.91-1.75(m,2H),1.25-1.06(m,3H)。

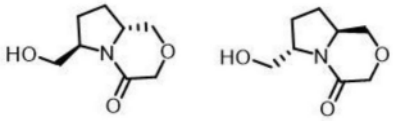
[1137] 步骤2:(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(反式异构体的混合物)

[1138] 向氮气下的冰冷却的反式-1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(2.30g,7.53mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中分几批加入$LiAlH_4$(716mg,18.8mmol)。将反应温热至室温。2h后,将混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$猝灭。过滤固体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到1.65g(产率99%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=222.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.38-7.15(m,5H),4.34(s,2H),3.95-3.82(m,2H),3.46-3.36(m,2H),3.28-3.20(m,2H),3.01-2.90(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.71-1.58(m,2H)。

[1139] 步骤3:吡咯烷-2,5-二基二甲醇(反式异构体的混合物)

[1140] 在氢气下(1atm),将(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(0.60g,2.7mmol)和Pd/C(180mg,10%w/w)在甲醇(10mL)中的溶液在室温搅拌2h。过滤催化剂,并且将滤液浓缩,以得到405mg(粗品)标题化合物,其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=132.1。粗产物直接使用而不经进一步纯化。

[1141] 步骤4:(6R,8aR)-6-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮和(6S,8aS)-6-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮

[1142] 

较快的峰 较慢的峰

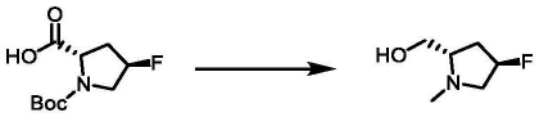
[1143] 在0℃向吡咯烷-2,5-二基二甲醇(7.9g,60.305mmol)在IPA(300.0mL)中的溶液中加入三甲基硅醇钾(16.98g,132.671mmol)。然后加入2-溴乙酰溴(13.27g,66.336mmol)。将溶液在0℃搅拌1min。将反应用MeOH(20mL)淬灭。滤出固体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/二氯甲烷),以得到3.9g(反式异构体的混合物)标题化合物,其为黄色油状物。将对映体通过手性SFC用以下条件分离(柱:CHIRAL ART Amylose-SA,3×25cm,5μm;流动相:CO_2(70%)和MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH)(30%)),以得到较快的峰1.98g和较慢的峰1.9g(期望的异构体),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。H-NMR-PH-GNE-VINT-073-0:^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.85(t,J=5.7Hz,1H),4.14-3.99(m,3H),3.84(d,J=16.5Hz,1H),3.67-3.56(m,1H),3.67-3.51(m,2H),3.23-3.16(m,1H),2.00-1.89(m,2H),1.80-1.69(m,1H),1.34-1.25(m,1H)。

[1144] 步骤5:((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇

[1145] 向氮气下冰冷却的$LiAlH_4$(27.3mg,0.720mmol)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中加

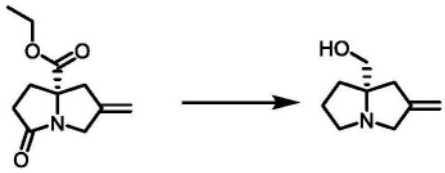
入含有(6S,8aS)-6-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮(60.0mg,0.350mmol)的0.5mL THF。将所得溶液温热至60℃持续2h。将反应冷却至室温并且用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$猝灭。过滤固体,并且将滤液浓缩,以得到标题化合物,其为浅黄色油状物(60mg,粗产物)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158.1。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。

[1146] 中间体35:((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1147] 

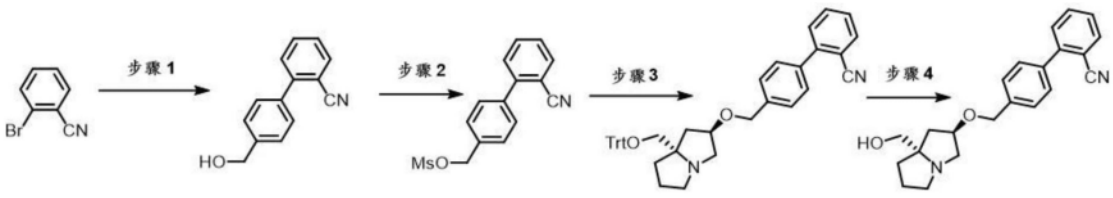
[1148] 在氮气下,在0℃向(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(60.0g,257mmol)在四氢呋喃(1000mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(19.6g,515mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后在60℃搅拌2h。将反应混合物在冰浴上冷却,并且缓慢加入水(20mL)以猝灭反应,然后加入20% NaOH水溶液(20mL)和20mL水。滤出固体并且将滤液在真空下浓缩。将残余物重新溶于DCM中,经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含0%至15% MeOH的DCM(0.1% TEA)),以得到12.4g(产率36%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=134。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ5.25-4.97(m,1H),4.44(dd,J=6.0,5.0Hz,1H),3.50-3.22(m,3H),2.57-2.50(m,1H),2.46-2.31(m,1H),2.30(s,3H),2.07-1.87(m,1H),1.87-1.60(m,1H)。

[1149] 中间体36:(R)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇和(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1150] 

[1151] 在氮气下,在0℃向(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(110mg,0.510mmol,中间体33,步骤1)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.1mL,1M,在THF中)。将混合物在70℃搅拌0.5小时。将混合物用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并且过滤。将溶剂通过吹氮去除(产物具有低沸点),以得到标题化合物(62.8mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=154。

[1152] 中间体37:4'-((((2R,7aS)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈

[1153] 

[1154] 步骤1:4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈

[1155] 在氮气下,将2-溴苄腈(1.25g,6.87mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(793mg,0.690mmol)、4-(羟基甲基)苯基硼酸(1.15g,7.55mmol)、K_2CO_3(1.90g,13.8mmol)和水(5mL)在1,2-二甲氧基乙烷(50mL)中的溶液在100℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃

取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(1.26g,产率87.7%),其为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.90(m,1H),7.85-7.75(m,1H),7.69-7.51(m,6H),5.75(s,1H),4.69(s,2H)。

[1156] 步骤2:甲磺酸(2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)甲酯

[1157] 在氮气下,在0℃向2-[4-(羟基甲基)苯基]苄腈(235mg,1.12mmol)]和N,N-二异丙基乙胺(0.58mL,3.36mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入甲磺酸酐(254mg,1.46mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h,用CH_2Cl_2稀释并且用盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(320mg,粗品),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+Na]^+$=310。

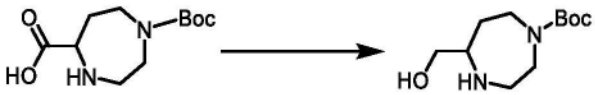
[1158] 步骤3:4'-((((2R,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈

[1159] 在氮气下,在0℃向(2R,8S)-8-(三苯甲基氧基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-2-醇(448mg,1.12mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入NaH(269mg,6.73mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后在室温加入含有甲磺酸[4-(2-氰基苯基)苯基]甲酯(322mg,1.12mmol)的四氢呋喃(4mL),并且在50℃搅拌12小时。将反应用饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭,并且用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(440mg,产率66.5%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=591。

[1160] 步骤4:4'-((((2R,7aS)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈

[1161] 将4'-((((2R,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氧基)甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈(440mg,0.740mmol)在2,2,2-三氟乙酸(5mL)中的溶液在室温搅拌1h,然后在真空下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙腈的水(0.05% TFA)),以得到标题化合物(220mg,产率84.8%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=349。

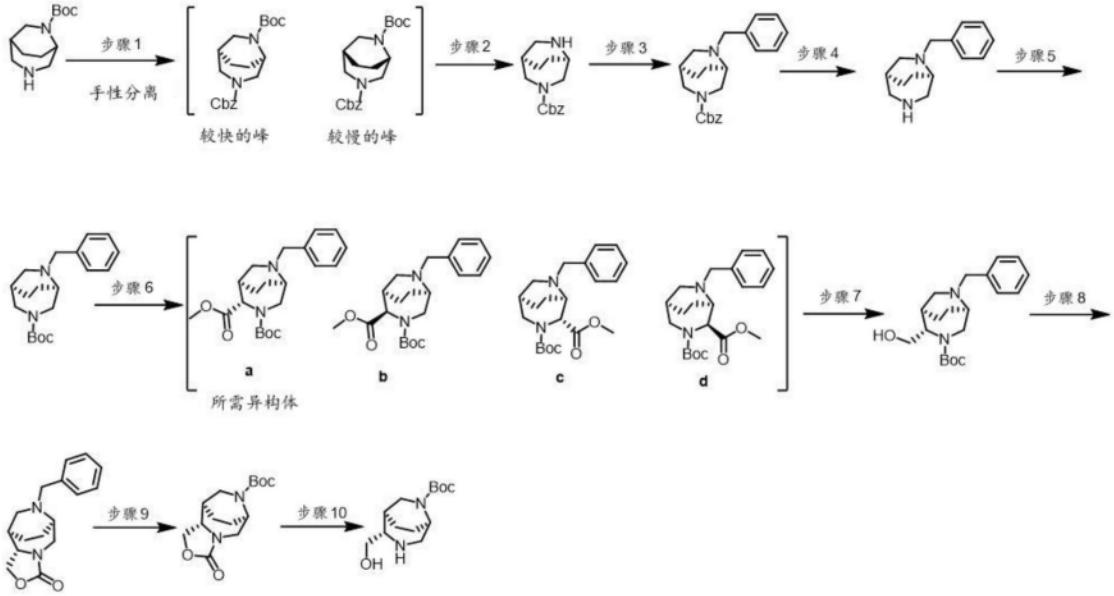
[1162] 中间体38:5-(羟基甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1163] 

[1164] 将1-叔丁氧基羰基-1,4-二氮杂环庚烷-5-甲酸(200mg,0.820mmol)和BH_3·THF(4.91mL,4.91mmol,1M,在THF中)在THF(5mL)中的溶液在40℃搅拌18小时。将反应系统用MeOH淬灭并且在真空下浓缩,以得到标题化合物130mg(粗品),其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=231。

[1165] 中间体39:(1R,2S,5R)-2-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[1166]



[1167] 步骤1:(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,6-二甲酸3-苄基6-(叔丁基)酯

[1168] 在氮气下,将3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(500mg,2.21mmol)、CbzCl(492mg,2.88mmol)和DIPEA(1.42g,11.1mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用DCM稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到800mg标题化合物,其为无色油状物。将两种对映体通过制备型SFC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA(0.5%2M NH_3-MeOH);流速:70mL/min;梯度:30% B;柱温:35℃;背压:100bar;215nm;RT1:6.86;RT2:7.89;进样体积:1.5ml;运行次数:20),以得到330mg较快的峰和340mg较慢的峰,其为白色油状物。较快的峰为所需异构体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=361。

[1169] 步骤2:(1R,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯

[1170] 将(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,6-二甲酸3-苄基6-(叔丁基)酯(10.0g,27.7mmol)在二氯甲烷(60mL)和4M HCl/二噁烷(20mL)中的溶液在室温搅拌2h。然后将混合物在真空下浓缩,以得到11.2g(粗品)标题化合物,其为黄色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=261。

[1171] 步骤3:(1R,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯

[1172] 将(1R,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯(11.4g,43.7mmol)、苄基溴(8.99g,52.5mmol)和DIPEA(11.3g,87.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液在80℃搅拌3小时。将反应混合物在EtOAc和水之间分配。有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含0%至40% EtOAc的石油醚),以得到8.30g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=351

[1173] 步骤4:(1S,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷(2,2,2-三氟乙酸盐)

[1174] 将(1R,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯(8.30g,23.6mmol)在TFA(60mL)中的溶液在70℃搅拌2小时,然后在真空下浓缩,以得到5.80g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=217。

[1175] 步骤5:(1R,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯

[1176] 将(1S,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷(2,2,2-三氟乙酸盐)(5.80g,粗品)、Boc_2O(8.60g,39.4mmol)和DIPEA(10.3g,79.8mmol)在二氯甲烷(120mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含0%至100%乙腈的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到6.30g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=317。

[1177] 步骤6:(1R,2S,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯

[1178] 在氮气下,在-78℃向(1R,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯(6.09g,19.2mmol)和TMEDA(2.72g,23.4mmol)在乙醚(46mL)中的溶液中加入s-BuLi(18.8mL,1.3M,在己烷中)。将所得溶液在-78℃搅拌1.5h。然后加入含有氯甲酸甲酯(1.77mL,22.8mmol)的乙醚(4.5mL)并且在室温搅拌2小时。将反应用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到两种级分:较快的峰:2.6g(不希望的位置异构体)以及较慢的峰:1.50g(期望的异构体,含有痕量内型异构体)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=375。

[1179] 步骤7:(1R,2S,5R)-6-苄基-2-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯

[1180] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5R)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯(580mg,1.54mmol,前一步骤的较慢的峰)中的溶液中加入$LiAlH_4$(3.2mL,1M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌2h并且用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。滤出固体,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含0%至100% EtOAc的石油醚),以得到520mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=347。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.16(m,5H),4.59(d,J=42.8Hz,1H),4.39-4.19(m,2H),3.74-3.56(m,2H),3.46(dt,J=28.9,10.3Hz,2H),2.84(s,1H),2.78-2.61(m,3H),2.21(s,1H),1.89(dq,J=29.0,15.0,13.0Hz,2H),1.46(s,11H)。

[1181] 步骤8:(6R,9R,9aS)-11-苄基六氢-1H,3H-6,9-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[1182] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5R)-6-苄基-2-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯(480mg,1.39mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入NaH(112mg,2.82mmol,60%,在矿物油中)。将反应在室温搅拌12h。加入NH_4Cl水溶液以猝灭反应。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含0%至60% EtOAc的石油醚),以得到360mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=273。

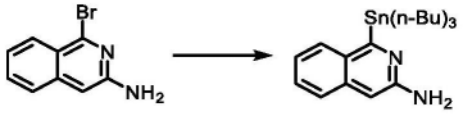
[1183] 步骤9:(6R,9R,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-11-甲酸叔丁酯

[1184] 在H_2下(3atm),将(6R,9R,9aS)-11-苄基六氢-1H,3H-6,9-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(330mg,1.20mmol)、10% Pd/C(99.0mg,干燥)和Boc_2O(530mg,2.45mmol)在甲醇(70mL)中的混合物在室温搅拌1小时。滤出催化剂,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(梯度:含0%至100% EtOAc的石油醚),以得到350mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=283。

[1185] 步骤10:(1R,2S,5R)-2-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

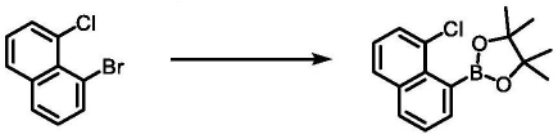
[1186] 将(6R,9R,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-6,9-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-11-甲酸叔丁酯(275mg,0.972mmol)和NaOH(585mg,14.6mmol)在乙醇(9mL)和水(3mL)中的溶液在80℃搅拌12小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含0%至100% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到250mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=257。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.60(br,1H),3.91-4.08(m,1H),3.40-3.01(m,4H),3.00-2.90(m,1H),2.60-2.45(m,2H),2.00(br,1H),1.95-1.85(m,1H),1.80-1.55(m,3H),1.35(s,9H),1.30-1.20(m,1H)。

[1187] 中间体40:1-(三丁基甲锡烷基)异喹啉-3-胺

[1188] 

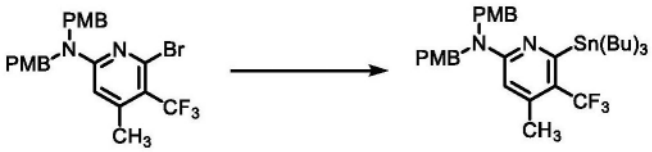
[1189] 在氮气下,将1-溴异喹啉-3-胺(100mg,0.450mmol)、$Sn_2(n\text{-}Bu)_6$(286mg,0.500mmol)、$Pd_2(dba)_3$(41.2mg,0.0500mmol)、PCy_3(25.3mg,0.0900mmol)和LiCl(94.6mg,2.25mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的溶液在115℃搅拌2小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过中性氧化铝快速色谱法(使用EtOAc/石油醚(0%至15%))纯化,以得到标题化合物(107mg,产率54.8%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=435。

[1190] 中间体41:2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1191] 

[1192] 在氮气下,将1-溴-8-氯萘(2.99g,12.4mmol)、Pin_2B_2(4.71g,18.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(908mg,1.24mmol)和KOAc(2.42g,24.7mmol)在DMF(35mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(100mL×4)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至20%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(3.01g,产率84.2%),其为黄色固体。^1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ8.04(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),7.96(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.70(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),7.58-7.48(m,1H),1.36(s,12H)

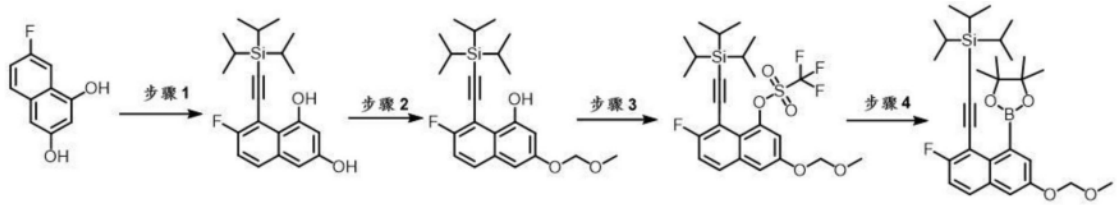
[1193] 中间体42:N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基甲锡烷基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1194] 

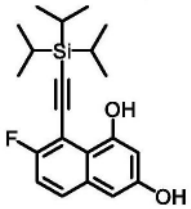
[1195] 在氮气下,将6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.51g,3.05mmol)、$Sn_2(n\text{-}Bu)_6$(2.65mg,4.57mmol)、$Pd_2(dba)_3$(279mg,0.300mmol)、PCy_3(170mg,0.610mmol)和LiCl(641mg,15.3mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在110℃搅拌2h。将所得反应混合物冷却至室温,用水(35mL)稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过中性Al_2O_3快速色谱法(用EtOAc/石油醚

(0%至8%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(1.01g,产率46.8%),其为黄色油状物。该产物不太稳定。其不适于长期储存。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=707。

[1196] 中间体43:((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷

[1197] 

[1198] 步骤1:7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇

[1199] 

[1200] 在氮气下,将7-氟萘-1,3-二醇(10.1g,56.7mmol)、2-溴乙炔基(三异丙基)硅烷(17.8g,68.1mmol)、二氯(对伞花烃)钌(II)二聚体(3.50g,5.72mmol)和KOAc(11.2g,114mmol)在1,4-二噁烷(110mL)中的溶液在110℃搅拌过夜,然后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至25%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(16.1g,产率79.2%),其为深棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=359。

[1201] 步骤2:7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-醇

[1202] 在0℃向7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(16.1g,44.9mmol)和DIPEA(17.5g,136mmol)在DCM(160mL)中的溶液中加入MOMBr(6.70g,54.0mmol)。将混合物在0℃搅拌30min并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至15%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(9.90g,产率54.8%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=403。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ9.01(s,1H),7.55(dd,J=9.1,5.7Hz,1H),7.07(t,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=2.5,0.9Hz,1H),5.14(s,2H),3.40(s,3H),1.18-0.98(m,21H)。

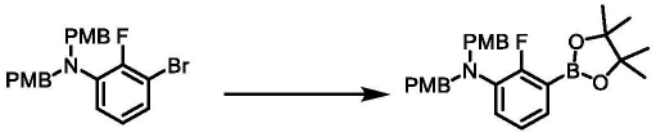
[1203] 步骤3:7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

[1204] 在氮气下,在0℃向7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-醇(5.01g,12.4mmol)和N-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(5.85g,14.9mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入NaH(547mg,13.7mmol,60%,在矿物油中)。将所得反应混合物在室温搅拌1h,用水(30mL)稀释并且用EtOAc(150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至8% EtOAc/石油醚),以得到5.11g(产率76.8%)标题化合物,其为黄色油状物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.81-7.65(m,1H),7.49-7.30(m,3H),5.30(s,2H),3.54(s,3H),1.35-1.01(m,21H)。

[1205] 步骤4:((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷

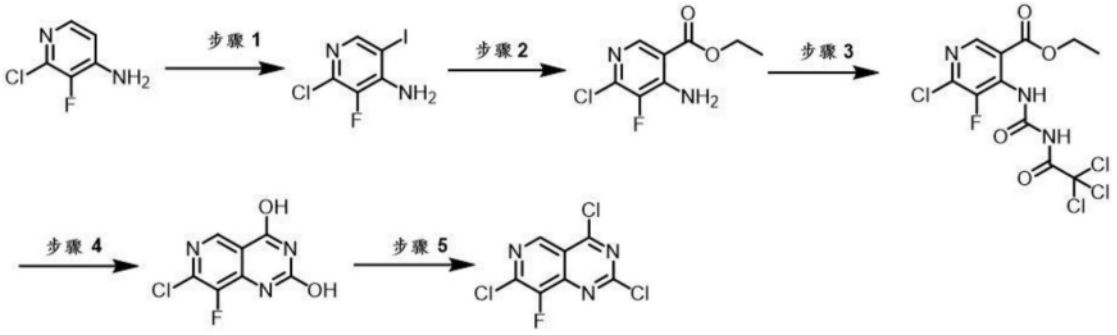
[1206] 在氮气下,将7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(1.51g,2.81mmol)、Pin_2B_2(1.43g,5.62mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(216mg,0.280mmol)和KOAc(826mg,8.43mmol)在甲苯(12mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将所得反应混合物冷却至室温,并且滤出固体。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到981mg(产率68.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=513。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.66(dd,J=9.0,5.6Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.40-7.35(m,1H),7.22(t,J=8.8Hz,1H),5.27(s,2H),3.50(s,3H),1.43(s,12H),1.19-1.12(m,21H)。

[1207] 中间体44:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1208] 

[1209] 在氮气下,将3-溴-2-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(12.6g,29.3mmol)、Pin_2B_2(22.4g,88.1mmol)、$PdCl_2$(dppf)(2.15g,2.94mmol)和KOAc(8.64g,88.1mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将所得溶液用水稀释并且用石油醚萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(10.4g,产率74.4%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=478。Z

[1210] 中间体45:2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1211] 

[1212] 步骤1:2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺

[1213] 向2-氯-3-氟吡啶-4-胺(20.0g,136mmol)和NIS(37.0g,164mmol)在CH_3CN(260mL)中的溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(1.30g,6.83mmol)。将溶液在70℃搅拌16小时。在真空下蒸发溶剂。将残余物用EtOAc(600mL)稀释,用饱和Na_2CO_3溶液(2×300mL)、饱和Na_2SO_3溶液(300mL)和盐水(300mL)洗涤。将有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至35%)洗脱)纯化,以得到37.0g(产率99.5%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=273。^{1}H-NMR:(400MHz,甲醇-d_4,ppm)δ8.08(s,1H)。

[1214] 步骤2:4-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯

[1215] 在室温向2-氯-3-氟-5-碘吡啶-4-胺(15.0g,55.1mmol)在EtOH(260mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3.87g,5.51mmol)和Et_3N(20.1g,199mmol)。将混合物在CO下(2atm)在80℃搅拌15小时,然后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/DCM(0%至

36%)洗脱)纯化,以得到13.6g(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=219。^{1}H-NMR:(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ8.37(s,1H),7.59(br,2H),4.32(q,J=7.2Hz,2H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。

[1216] 步骤3:6-氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)烟酸乙酯

[1217] 在氮气下,在25℃向4-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯(12.6g,57.5mmol)在THF(150mL)中的溶液中加入三氯乙酰异氰酸酯(10.3mL,86.3mmol)。将所得溶液在25℃搅拌20min。将混合物在真空下浓缩。将残余物用MTBE(250mL)洗涤。收集固体并且将其干燥,以得17.1g(粗品)标题化合物,其为浅粉色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=406。

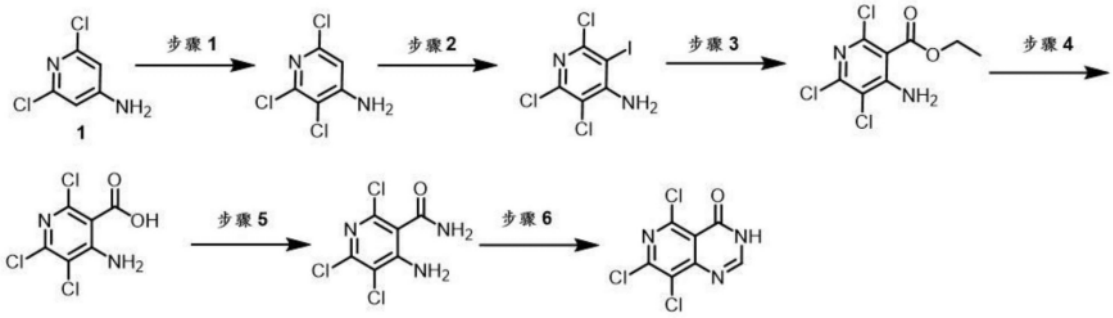
[1218] 步骤4:7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇

[1219] 向6-氯-5-氟-4-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)烟酸乙酯(16.1g,39.6mmol)在MeOH(160mL)中的溶液中加入氨MeOH溶液(29mL,7M)。将溶液在25℃搅拌1小时,然后在真空下浓缩。将残余物用MTBE(200mL)洗涤,以得到9.72g(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=216。^{1}H-NMR:(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ8.33(br,1H)。

[1220] 步骤5:2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

[1221] 在氮气下,将7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(7.01g,32.5mmol)和DIPEA(21.0g,162.8mmol)在$POCl_3$(70mL)中的溶液在100℃搅拌2h。将混合物缓慢加入冰水中,将该系统维持在<10℃。通过过滤收集固体,并且用水(300mL)洗涤。将固体在真空下干燥,以得到6.20g(粗品)标题化合物,其为红棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=252。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1222] 中间体46:5,7,8-三氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1223] 

[1224] 步骤1:2,3,6-三氯吡啶-4-胺

[1225] 将2,6-二氯吡啶-4-胺(20.0g,123mmol)和NCS(16.4g,123mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液在50℃搅拌24小时。将反应体系冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下蒸发。将残余物用石油醚:EtOAc=10:1浆化并且过滤,以得到21g标题化合物,其为白色固体(粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=197。

[1226] 步骤2:2,3,6-三氯-5-碘吡啶-4-胺

[1227] 在室温向2,3,6-三氯吡啶-4-胺(22.0g,111mmol)在ACN(200mL)中的溶液中加入NIS(30g,134mmol)和TsOH(2.18g,11mmol)。将溶液在70℃搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物用Na_2HSO_3水溶液稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机层用Na_2CO_3水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(梯度:0%至30%EtOAc/石油醚),以得到35g(产率97.1%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=323。

[1228] 步骤3:4-氨基-2,5,6-三氯烟酸乙酯

[1229] 在一氧化碳下,将2,3,6-三氯-5-碘-吡啶-4-胺(8.0g,24.7mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.74g,2.47mmol)和三乙胺(7.51g,74.2mmol)在乙醇(80mL)中的混合物在80℃搅拌48h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/DCM),以得到3.7g(产率55.5%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=269。

[1230] 步骤4:4-氨基-2,5,6-三氯烟酸

[1231] 向4-氨基-2,5,6-三氯-吡啶-3-甲酸乙酯(3.0g,11.3mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中加入NaOH(890mg,22.3mmol)和水(60mL)。将所得混合物在室温搅拌2h。过滤所得混合物。将滤液用HCl酸化至pH 3。通过过滤收集所沉淀的固体,并且将其在烘箱中干燥,以得到1.5g标题化合物(产率55.8%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=241。

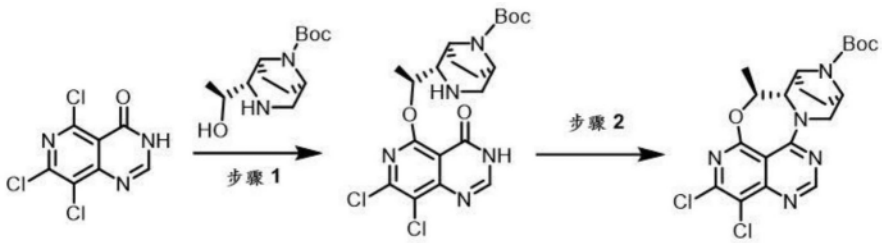
[1232] 步骤5:4-氨基-2,5,6-三氯烟酰胺

[1233] 将4-氨基-2,5,6-三氯-吡啶-3-甲酸(300mg,1.24mmol)、NH_4Cl(332mg,6.21mmol)、HATU(709mg,1.86mmol)和DIPEA(1.6g,12.4mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将所得溶液用EtOAc(8mL)稀释,用水洗涤。将所分离的有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5% MeOH/DCM),以得到200mg(产率66.9%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[1234] 步骤6:5,7,8-三氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[1235] 将4-氨基-2,5,6-三氯-吡啶-3-甲酰胺(200mg,0.83mmol)在三乙氧基甲烷(3mL)在140℃搅拌5小时。在真空下去除溶剂。将残余物用EtOAc/DCM(1/5,3mL)稀释。过滤后,收集固体并且在真空下干燥,以得到标题化合物(120mg,粗品),其为白色固体,不经进一步纯化即用于下一反应中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=250。

[1236] 中间体47:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1237] 

[1238] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7,8-二氯-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

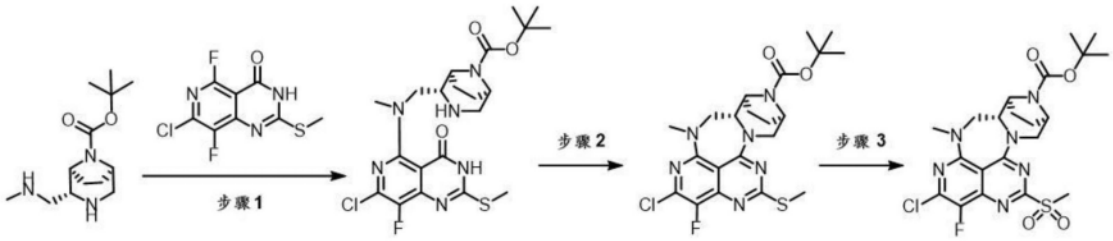
[1239] 在氮气下,在0℃向外消旋-(1S,2S,5R)-2-[外消旋-(1S)-1-羟基乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(112mg,0.44mmol,中间体4)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入NaH(69mg,1.74mmol,60%在油中的悬浮液)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后加入5,7,8-三氯-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-酮(120mg,0.480mmol,中间体46),并且将混合物在室温搅拌2h。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到155mg(产率68.8%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=470。

[1240] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,

10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1241] 在氮气下,将外消旋-(1S,2S,5R)-2-[外消旋-(1S)-1-[(7,8-二氯-4-氧代-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧]乙基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(20.0mg,0.04mmol)、BOPCl(32.5mg,0.130mmol)和DIPEA(32.9mg,0.260mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%MeOH/DCM),以得到15mg(产率78%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=452。

[1242] 中间体49:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-4-甲基-12-(甲基磺酰基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氢-3,4,10a,11,13,14-六氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1243] 

[1244] 步骤1:(1S,2R,5R)-2-(((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)(甲基)氨基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[1245] 在室温向(1R,2R,5S)-2-((甲基氨基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.25g,8.81mmol,中间体48)和5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(2.78g,9.93mmol,中间体2)在N,N-二甲基乙酰胺(30mL)中的溶液中加入DIPEA(1.71g,13.2mmol)。将溶液在80℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并且用水和盐水洗涤。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(2.16g,产率49.1%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=499。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ 4.78-4.53(m,1H),4.47-4.29(m,1H),4.08-3.87(m,1H),3.83-3.59(m,2H),3.59-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.67(s,3H),2.27-1.91(m,5H),1.49(d,J=10.1Hz,9H)。

[1246] 步骤2:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-4-甲基-12-(甲硫基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氢-3,4,10a,11,13,14-六氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

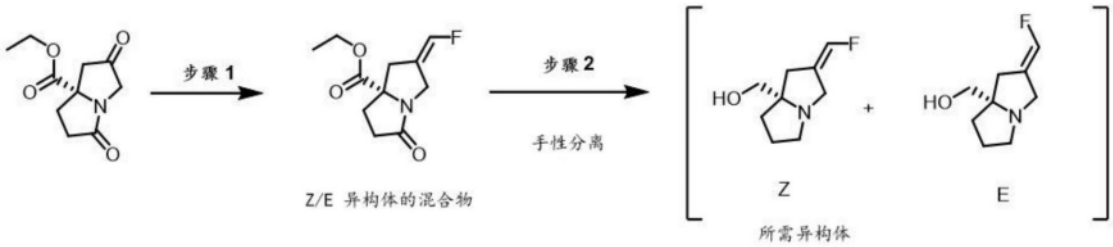
[1247] 在室温向(1S,2R,5R)-2-(((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)(甲基)氨基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.16g,4.33mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入BOPCl(4.41g,17.3mmol)和DIPEA(8.39g,64.9mmol)。将溶液在室温搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.70g,产率81.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=481。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ 5.07-4.93(m,1H),4.82-4.60(m,1H),4.58-4.27(m,2H),3.77-3.62(m,1H),3.49(d,J=15.4Hz,1H),3.29(s,3H),3.28-3.11(m,1H),2.61(s,3H),2.15-1.93(m,2H),1.78-1.58(m,2H),1.55(s,9H)。

[1248] 步骤3:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-4-甲基-12-(甲基磺酰基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八氢-3,4,10a,11,13,14-六氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1249] 在0℃向(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-4-甲基-12-(甲硫基)-4,5,5a,6,7,8,9,10-八

氢-3,4,10a,11,13,14-六氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.70g,3.53mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入m-CPBA(1.83g,10.6mmol)。将所得溶液在0℃搅拌3小时。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(937mg,产率51.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=513。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ5.07-4.93(m,1H),4.82-4.60(m,1H),4.58-4.27(m,2H),3.77-3.62(m,1H),3.49(d,J=15.4Hz,1H),3.29(s,3H),3.28-3.11(m,1H),2.61(s,3H),2.15-1.93(m,2H),1.78-1.58(m,2H),1.55(s,9H)。

[1250] 中间体50:(S,Z/E)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(Z/E的混合物)

[1251] 

[1252] 步骤1:(S,Z/E)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯

[1253] 在N_2下,在-78℃向2-((氟甲基)磺酰基)吡啶(177mg,1.01mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入KHMDS(1.2mL,1.20mmol)。将反应系统在-78℃搅拌30min,在-78℃缓慢加入含有(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(200mg,0.950mmol,中间体5,步骤1,较快的峰)的THF(5mL)。在-78℃搅拌3小时后,将反应系统温热至室温并且在室温再搅拌1小时。将反应依次用饱和氯化铵水溶液(1mL)和3M HCl(2mL)猝灭。将所得溶液在室温搅拌1小时。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30%乙酸乙酯/石油醚),以得到65.0mg(产率30%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ES,m/z):$[M+1]^+$=228.1。^1H NMR(400MHz,氯仿-d_1,ppm)δ6.75-6.65(m,1H),6.55-6.44(m,1H),4.45-4.32(m,2H),4.27-4.20(m,4H),3.90(d,J=16Hz,1H),3.73(d,J=16Hz,1H),3.32(d,J=16Hz,1H),3.04(d,J=16Hz,1H),2.89-2.75(m,2H),2.72-2.56(m,2H),2.53-2.35(m,4H),2.25-2.08(m,2H),1.33-1.28(m,6H)。(由于它是Z/E异构体的混合物,因此存在双重H)

[1254] 步骤2:(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇和(S,E)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1255] 在氮气下,在0℃向(S,Z/E)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(60.0mg,0.260mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入DIBAL-H(2.64mL,2.64mmol)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM(0.1% Et_3N)),以得到26.0mg(Z/E的混合物,正相柱上的两个峰,但一起收集)(产率57%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172.1。^1H NMR(300MHz,氯仿-d_1,ppm)δ6.79-6.38(m,2H),3.92-3.70(m,2H),3.61-3.20(m,8H),2.79-2.44(m,5H),2.36-2.26(m,1H),2.14-1.66(m,8H)。(由于它是Z/E异构体的混合物,因此存在双重H)。

[1256] 将两种异构体(Z/E)通过正相柱用如上所述的相同条件分离。按照如上所述的相同程序和纯化方法,由9.7g(S,Z/E)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯获得2.20g(Z,期望的异构体)和2.70g(E,不希望的异构体)。两者均为黄色油状物。

[1257] Z异构体:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d_1,ppm)δ6.64-6.29(m,1H),3.79-3.65(m,1H),3.48-3.37(m,1H),3.35-3.23(m,2H),3.14-3.03(m,1H),2.69-2.58(m,1H),2.46-2.35(m,1H),2.30-2.17(m,1H),2.03-1.59(m,4H)。

[1258] E异构体:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d_1,ppm)δ6.76-6.42(m,1H),3.75-3.65(m,1H),3.48-3.34(m,2H),3.33-3.18(m,2H),2.73-2.40(m,3H),2.09-1.65(m,4H)。

[1259] 中间体51:(S)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1260] 

[1261] 在0℃向(S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(300mg,1.13mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(107mg,2.82mmol),并且将混合物在60℃搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_20$猝灭。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至14% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(95.0mg,产率55.6%,异构体1),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=152。

[1262] 类似于如上所述的方法,由(R)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(300mg,1.13mmol)制备另一种对映体(R)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(96.6mg,产率56.5%)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=152。

[1263] 中间体52:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸

[1264] 

[1265] 步骤1:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1266] 在氮气下,在0℃向3-溴-5-甲基-苯胺(500mg,2.69mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入NaH(324mg,8.10mmol,60%,在矿物油中),并且将混合物搅拌0.5小时。然后加入PMBCl(1.05g,6.69mmol),并且将混合物在室温搅拌12小时。将反应用NH_4Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(441mg,产率87.8%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=426/428。

[1267] 步骤2:3-溴-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1268] 在室温向3-溴-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-苯胺(2.00g,4.69mmol)在DMF(20mL)中的溶液中分批加入NIS(1.58g,7.03mmol)和TsOH(96.0mg,0.560mmol)。将所得溶液在室温搅拌20min,然后用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将溶液用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至18%乙

酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(1.58g,产率50.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=552/554。

[1269] 步骤3:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[1270] 在氮气下,将3-溴-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-苯胺(1.58g,2.86mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.82mL,14.3mmol)和CuI(547mg,2.86mmol)在DMF(15mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。将反应混合物分配在EtOAc与盐水之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(695mg,产率43.2%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=494/496。

[1271] 步骤4:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸

[1272] 在氮气下,在-65℃向3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(2.43g,4.92mmol)和硼酸三异丙酯(1.39g,7.37mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液中加入n-BuLi(3.69mL,5.90mmol,1.6M,在己烷中)。将反应在-65℃搅拌1小时。然后将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至70%乙腈的水(0.5% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(1.16g,产率51.2%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=460。

[1273] 中间体53:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1274] 

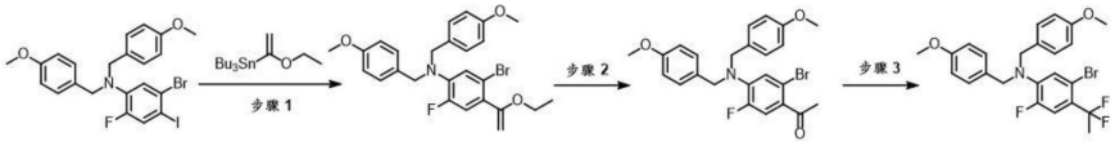
[1275] 步骤1:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1276] 在氮气下,在0℃向3-溴-4-(三氟甲基)苯胺(1.00g,2.52mmol)在DMF(14mL)中的溶液中加入NaH(0.500g,12.5mmol,60%)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后加入PMB-Cl(1.60g,10.2mmol),并且将溶液在室温搅拌过夜。将反应用冰水淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物2.20g(粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=480。

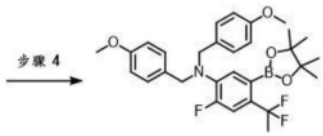
[1277] 步骤2:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[1278] 在氮气下,在室温向3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺(2.20g,4.58mmol)和Pin_2B_2(3.22g,12.7mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中加入KOAc(1.24g,12.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.620g,0.850mmol)。将所得溶液在110℃搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的石油醚),以得到900mg(产率37.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=528。

[1279] 中间体54:4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺



[1280]



[1281] 步骤1:5-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1282] 在氮气下,将5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(5.00g,8.99mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(4.57mL,13.5mmol)和$Pd(Ph_3)_2Cl_2$(0.500g,0.710mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液在80℃搅拌16小时。将反应冷却至室温,用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到7.0g粗制标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500/502。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1283] 步骤2:1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基)乙烷-1-酮在室温向5-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(7.0g,粗品)在DMF(10mL)中的溶液中加入浓盐酸(2.0mL,36%)。将溶液在室温搅拌1小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到3.0g(产率45%)标题化合物,其为浅棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=472474。

[1284] 步骤3:5-溴-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1285] 在氮气下,将1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基)乙烷-1-酮(970mg,2.05mmol)在BAST(5.0mL)中的溶液在60℃搅拌16小时。将反应冷却至室温,用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至3% EtOAc的石油醚),以得到150mg(产率24%)标题化合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=494/496。

[1286] 步骤4:4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1287] 在氮气下,将5-溴-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(415mg,0.840mmol)、$PdCl_2$(dppf)(122mg,0.170mmol)、Pin_2B_2(640mg,2.52mmol)和KOAc(247mg,2.52mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在110℃搅拌16小时。将反应冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到120mg(产率26%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=542。

[1288] 中间体55:4-氯-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1289] 

[1290] 步骤1:1-溴-2-氯-3-甲基-5-硝基苯

[1291] 向2-溴-6-甲基-4-硝基苯胺(500mg,2.16mmol)和$CuCl_2$(486mg,3.61mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入亚硝酸叔丁酯(0.510mL,4.33mmol)。将所得溶液在50℃搅拌12小时。将反应用硫代硫酸钠水溶液淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到530mg(产率97.8%)标题化合物,其为白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.82(d,J=2.4,0.6Hz,1H),6.68(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),2.22(s,3H)。

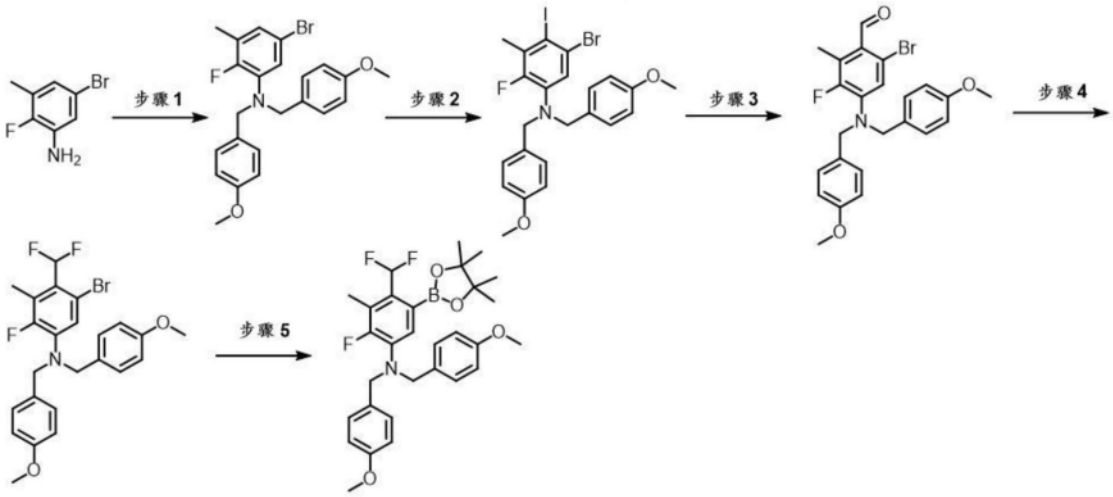
[1292] 步骤2:3-溴-4-氯-5-甲基苯胺

[1293] 在室温向1-溴-2-氯-3-甲基-5-硝基苯(500mg,2.00mmol)和铁粉(559mg,9.98mmol)在乙醇(14mL)和H_2O(6mL)中的混合物中加入NH_4Cl(1.07g,20.0mmol)。将所得溶液在氮气下在80℃搅拌2h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到338mg(产率76.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=220。

[1294] 步骤3:4-氯-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1295] 在氮气下,向3-溴-4-氯-5-甲基苯胺(600mg,2.72mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(2.07g,8.16mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(199mg,0.270mmol)和KOAc(800mg,8.16mmol)。将所得混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100%乙酸乙酯的石油醚),以得到556mg(产率76.4%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=268。

[1296] 中间体56:4-(二氟甲基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1297] 

[1298] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1299] 在氮气下,在0℃向5-溴-2-氟-3-甲基苯胺(5.00g,24.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的溶液中加入NaH(2.94g,73.5mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后在0℃加入PMB-Cl(8.06g,51.5mmol),将混合物在室温搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。向残余物中加入EtOH(30mL)。通过过滤收集固体,以得到10.1g(产率93%)标题化合物,其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=444446。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.21-7.17(m,4H),6.88-6.81(m,6H),4.21(s,4H),3.83(s,6H),2.27(s,3H)。

[1300] 步骤2:5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1301] 在室温向5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(7.00g,15.7mmol)在乙酸(70mL)中的溶液中加入NIS(4.15g,18.4mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。所得溶液用水稀释并用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到7.73g(产率64%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=570572。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.22-7.16(m,4H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.88-6.84(m,4H),4.21(s,4H),3.83(s,6H),2.50(s,3H)。

[1302] 步骤3:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛

[1303] 在氮气下,在-60℃向5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(6.93g,12.2mmol)在四氢呋喃(80mL)中的溶液中加入i-PrMgCl(6.80mL,13.6mmol,2M,在THF中)。将溶液在-60℃搅拌1小时。然后在-60℃加入DMF(8.89g,122mmol)。将溶液温热至室温,并且搅拌0.5小时。然后将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到2.12g(产率37%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=472474。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ10.30(s,1H),7.19-7.17(m,4H),6.98(d,J=7.8Hz,1H),6.91-6.87(m,4H),4.46(s,4H),3.82(s,6H),2.55(s,3H)。

[1304] 步骤4:5-溴-4-(二氟甲基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

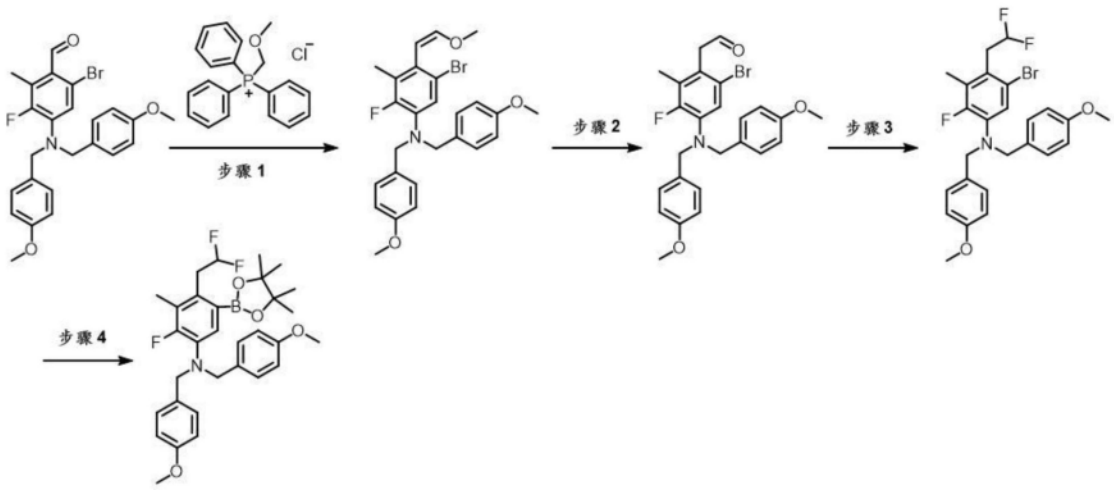
[1305] 在氮气下,在-15℃向4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛(700mg,1.48mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入DAST(4.80mL,39.2mmol)。将溶液在室温搅拌16小时。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至6% EtOAc的石油醚),以得到647mg(产率88%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=494496。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.22-7.17(m,4H),7.12-6.83(m,6H),4.34(s,4H),3.82(s,6H),2.46(s,3H)。

[1306] 步骤5:4-(二氟甲基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1307] 在氮气下,将5-溴-4-(二氟甲基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(647mg,1.31mmol)、$PdCl_2$(dppf)(180mg,0.230mmol)、Pin_2B_2(998mg,3.93mmol)和KOAc(385mg,3.92mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在90℃搅拌5小时。滤出固体。将滤液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱

(梯度:含有0%至11% EtOAc的石油醚),以得到412mg(产率58%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=542。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.52-7.26(m,6H),6.76(d,J=8.4Hz,4H),4.59-4.55(m,4H),3.74(s,6H),2.39(s,3H),1.29(s,12H)。

[1308] 中间体57:4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1309] 

[1310] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3-甲基苯胺

[1311] 在氮气下,在0℃向(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(2.04g,5.95mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入t-BuOK(7.40mL,7.40mmol,1M,在THF中)。将溶液在室温搅拌0.5小时。然后在0℃加入4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛(1.41g,2.99mmol,中间体56,步骤3)。将溶液在室温搅拌2小时。然后将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至11% EtOAc的石油醚),以得到1.44g(产率96%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500/502。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.26-7.22(m,4H),6.82(d,J=8.8Hz,4H),6.55(d,J=13.2Hz,1H),6.14(d,J=6.8Hz,0.5H),5.55(d,J=13.2Hz,1H),5.18(d,J=6.8Hz,0.5H),4.27-4.23(m,4H),3.78(s,6H),3.71-3.67(m,3H),2.28-2.21(m,3H)。

[1312] 步骤2:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯基)乙醛

[1313] 在-15℃向5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3-甲基苯胺(1.29g,2.58mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入浓盐酸(1.5mL,36%)。将溶液在-15℃搅拌1小时。然后将溶液在室温搅拌5小时。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至11% EtOAc的石油醚),以得到890mg(产率71%)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=486/488。

[1314] 步骤3:5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

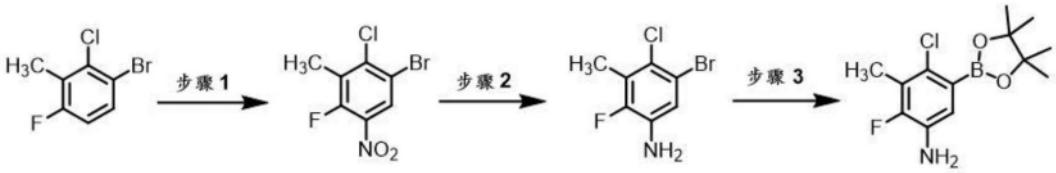
[1315] 在氮气下,在-10℃向2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯基)乙醛(500mg,1.03mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入DAST(3.20mL,26.2mmol)。将溶液在室温搅拌3小时。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至7%

EtOAc的石油醚),以得到518mg(产率99%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=508/510。

[1316] 步骤4:4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1317] 在氮气下,将5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(518mg,1.02mmol)、$PdCl_2$(dppf)(140mg,0.180mmol)、Pin_2B_2(712mg,2.80mmol)和KOAc(300mg,3.07mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的溶液在85℃搅拌7小时。滤出固体。将滤液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至5% EtOAc的石油醚),以得到504mg(产率89%)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=556。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.44-7.29(m,4H),6.81-6.76(m,4H),6.01-5.72(m,2H),4.47-4.26(m,4H),3.77(s,6H),3.50-3.43(m,2H),2.25(s,3H),1.27-2.26(m,12H)。

[1318] 中间体58:4-氯-2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1319] 

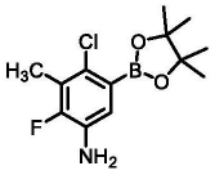
[1320] 步骤1:1-溴-2-氯-4-氟-3-甲基-5-硝基苯

[1321] 在0℃向1-溴-2-氯-4-氟-3-甲基苯(500mg,2.24mmol)在H_2SO_4(3.8mL)中的溶液中加入HNO_3(0.200mL,2.68mmol)。将溶液在室温搅拌2h。将反应用冰水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过TLC纯化(石油醚:EtOAc=5:1),以得到450mg(产率74.8%)标题化合物,其为黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ8.45(d,J=7.5Hz,1H),2.43(d,J=2.9Hz,3H)。

[1322] 步骤2:5-溴-4-氯-2-氟-3-甲基苯胺

[1323] 在室温向1-溴-2-氯-4-氟-3-甲基-5-硝基苯(450mg,1.68mmol)和铁粉(472mg,8.45mmol)在乙醇(4.8mL)和水(0.8mL)中的溶液中加入NH_4Cl(467mg,8.80mmol)。将溶液加热至80℃持续2h。将反应系统冷却至室温。滤出固体。将EtOH在真空下蒸发。将残余物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到277mg(产率69.3%)标题化合物,其为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.96(dd,J=13.8,7.8Hz,1H),5.47(d,J=30.8Hz,2H),2.24(t,J=2.8Hz,3H)。

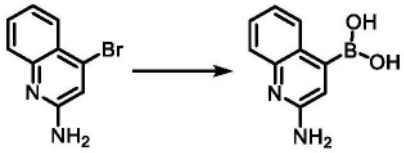
[1324] 步骤3:4-氯-2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1325] 

[1326] 在氮气下,将5-溴-4-氯-2-氟-3-甲基苯胺(277mg,1.16mmol)、Pin_2B_2(594mg,

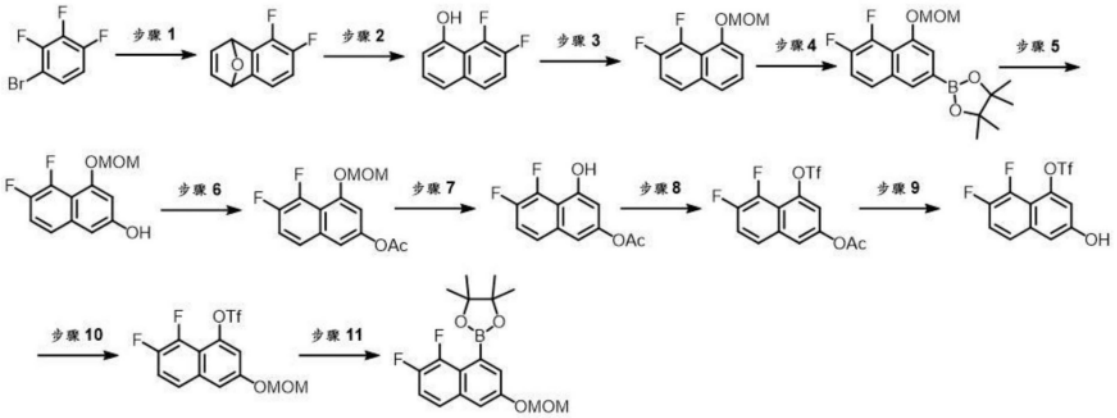
2.34mmol)、KOAc(229mg,2.34mmol)和$PdCl_2$(dppf)(85.4mg,0.120mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在110℃搅拌2h。将反应系统冷却至室温。滤出固体并且用EtOAc洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩,将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到120mg(产率36.2%)标题化合物,其为黄色固体。LCMS:(ESI):$[M+H]^+$=286。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.96(d,J=10.3Hz,1H),5.21(s,2H),2.18(d,J=2.6Hz,3H),1.29(s,12H)。

[1327] 中间体59:(2-氨基喹啉-4-基)硼酸

[1328] 

[1329] 在氮气下,将4-溴喹啉-2-胺(100mg,0.450mmol)、KOAc(132mg,1.34mmol)、Pd(dppf)Cl_2(32.7mg,0.0400mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(342mg,1.34mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在100℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到29.5mg(产率24.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=189。

[1330] 中间体60:2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1331] 

[1332] 步骤1:5,6-二氟-1,4-二氢-1,4-环氧萘

[1333] 在氮气下,在-15℃向1-溴-2,3,4-三氟苯(24.0g,113mmol)和呋喃(19.9g,293mmol)在甲苯(240mL)中的溶液中加入n-BuLi(54.8mL,2.5M,在己烷中)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭并且过滤。将滤液用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100% ACN的水(0.1% FA)),以得到6.1g(产率29.8%)标题化合物,其为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.16-7.02(m,2H),6.94(dd,J=7.7,3.4Hz,1H),6.84-6.64(m,1H),6.00(s,1H),5.74(s,1H)。

[1334] 步骤2:7,8-二氟萘-1-醇

[1335] 将5,6-二氟-1,4-二氢-1,4-环氧萘(6.01g,33.3mmol)和HCl(38.8mL,12M)在EtOH

(60mL)在80℃搅拌3h。将EtOH在真空下浓缩。将残余物用NaOH固体调节至pH为7并且用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。在室温将粗品用石油醚浆化1h。通过过滤收集固体,以得到4.50g(产率75%)标题化合物,其为粉色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.64-7.54(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.07-6.96(m,1H),6.67(d,1H)。

[1336] 步骤3:1,2-二氟-8-(甲氧基甲氧基)萘

[1337] 在0℃向7,8-二氟萘-1-醇(4.41g,24.4mmol)在DCM(45mL)中的溶液中加入DIPEA(9.46g,73.4mmol)和MOMBr(6.11g,48.9mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将混合物用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到4.51g(产率82.3%)标题化合物,其为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.59-7.51(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.20-7.13(m,1H),5.36(s,2H),3.59(s,3H)。

[1338] 步骤4:2-(5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1339] 在氮气下,向1,2-二氟-8-(甲氧基甲氧基)萘(1.01g,4.46mmol)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.43g,11.2mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入(Ir(OMe)(cod))$_2$(292mg,0.450mmol)和dtbbpy(144mg,0.540mmol)。将混合物在70℃搅拌2h。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到1.20g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。

[1340] 步骤5:5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇

[1341] 在0℃向2-(5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.41g,9.60mmol)在THF(85mL)中的溶液中加入HOAc(95mL)和H_2O_2(8.8mL,30%,在H_2O中)。将混合物在室温搅拌1h。将反应溶液用饱和$NaHSO_3$水溶液稀释并且用EtOAc萃取。将有机层通过无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到493mg(产率21.4%)标题化合物,其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.35-7.30(m,2H),7.16-7.09(m,1H),7.07-6.99(m,1H),5.37(s,2H),3.63(s,3H)。

[1342] 步骤6:5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基乙酸酯

[1343] 在0℃向5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇(494mg,2.06mmol)、Et_3N(415mg,4.11mmol)和DMAP(25.1mg,0.210mmol)在DCM(6.5mL)中的溶液中加入乙酰氯(320mg,4.08mmol)。将溶液在室温搅拌1h。将该溶液用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到543mg(产率93.6%)标题化合物,其为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.46-7.34(m,3H),7.21-7.11(m,1H),5.38(s,2H),3.59(s,3H),2.42(s,3H)。

[1344] 步骤7:5,6-二氟-4-羟基萘-2-基乙酸酯

[1345] 向5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基乙酸酯(523mg,1.85mmol)在EtOAc(6mL)中的溶液中加入HCl(2mL,4M,在1,4-二噁烷中),并且将混合物在-40℃搅拌0.5h。然后将溶液在0℃搅拌0.5h。将该溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机

层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到302mg(产率51.9%)标题化合物,其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.47-7.30(m,3H),7.00(m,1H),6.52(d,J=21.1Hz,1H),2.41(s,3H)。

[1346] 步骤8:5,6-二氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)萘-2-基乙酸酯

[1347] 在-78℃向5,6-二氟-4-羟基萘-2-基乙酸酯(250mg,1.05mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入DIPEA(407mg,3.15mmol)和Tf_2O(356mg,1.26mmol)。将溶液在-78℃搅拌1h。将该溶液温热至室温,用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至25%EtOAc/石油醚),以得到115mg(产率29.6%)标题化合物,其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.88-7.77(m,1H),7.62-7.47(m,3H),2.44(s,3H)。

[1348] 步骤9:7,8-二氟-3-羟基萘-1-基三氟甲磺酸酯

[1349] 在0℃向5,6-二氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)萘-2-基乙酸酯(120mg,0.320mmol)在THF(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入LiOH(9.4mg,0.390mmol)。将混合物在0℃搅拌1h。将该溶液用AcOH调节至pH为6。将溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到112mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1350] 步骤10:7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯

[1351] 在0℃向7,8-二氟-3-羟基萘-1-基三氟甲磺酸酯(105mg,0.320mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中加入DIPEA(124mg,0.960mmol)和MOMBr(80.1mg,0.640mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将溶液用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到96.6mg(产率81.0%)标题化合物,其为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.81-7.73(m,1H),7.52-7.34(m,3H),5.40(s,2H),3.59(s,3H)。

[1352] 步骤11:2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1353] 在氮气下,将7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(90.1mg,0.240mmol)、Pin_2B_2(122.9mg,0.4800mmol)、Pd(dppf)Cl_2(18.6mg,0.0200mmol)和KOAc(119mg,1.21mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到59.6mg(产率70.3%)标题化合物,其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82-7.71(m,1H),7.65-7.58(m,1H),7.52-7.41(m,1H),7.37-7.31(m,1H),5.37(s,2H),3.58(s,3H),1.46(s,12H)。

[1354] 中间体61:7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-胺

[1355] 

[1356] 步骤1:5-硝基-2,3-二氢-1H-茚

[1357] 在0℃向6-硝基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(3.00g,16.9mmol)在Et_3SiH(8mL)中的溶液中加入TFA(16mL)。将溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至7%EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.37g,产率49.1%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=164。

[1358] 步骤2:4-溴-6-硝基-2,3-二氢-1H-茚

[1359] 在室温向5-硝基-2,3-二氢-1H-茚(300mg,1.84mmol)在硫酸(3mL)和水(3mL)中的溶液中加入NBS(327mg,1.84mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将该混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到350mg标题化合物(粗品),其为棕色固体。将该粗产物直接用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=243。

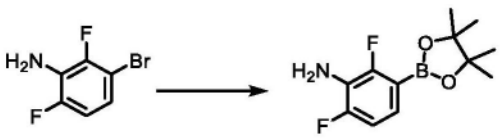
[1360] 步骤3:7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-胺

[1361] 将4-溴-6-硝基-2,3-二氢-1H-茚(350mg,1.45mmol)、NH_4Cl(781mg,14.6mmol)和铁粉(409mg,7.30mmol)在水(1.5mL)和EtOAc(3.5mL)中的混合物在80℃搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至6% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(300mg,产率63.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=222。

[1362] 步骤4:7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-胺

[1363] 在氮气下,将7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-胺(250mg,1.18mmol)、Pin_2B_2(902mg,3.55mmol)、$PdCl_2$(dppf)(86.7mg,0.120mmol)和KOAc(348mg,3.55mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在100℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至94%二氯甲烷的石油醚),以得到标题化合物(150mg,产率43.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=260。

[1364] 中间体62:2,6-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1365] 

[1366] 在氮气下,将3-溴-2,6-二氟苯胺(1.00g,4.81mmol)、B_2Pin_2(1.83g,7.21mmol)、Pd(dppf)Cl_2(703mg,0.960mmol)和KOAc(942mg,9.62mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(497mg,产率40.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=256。

[1367] 中间体63:6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1368] 

[1369] 步骤1:6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1370] 在氮气下,在0℃向6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.81g,7.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(18mL)中的溶液中加入NaH(902mg,22.6mmol,60%在油中的悬浮液)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后在0℃加入PMB-Cl(2932.1mg,18.8mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用EtOAc/石油醚(0%至15%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(3.56g,产率98.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=481。

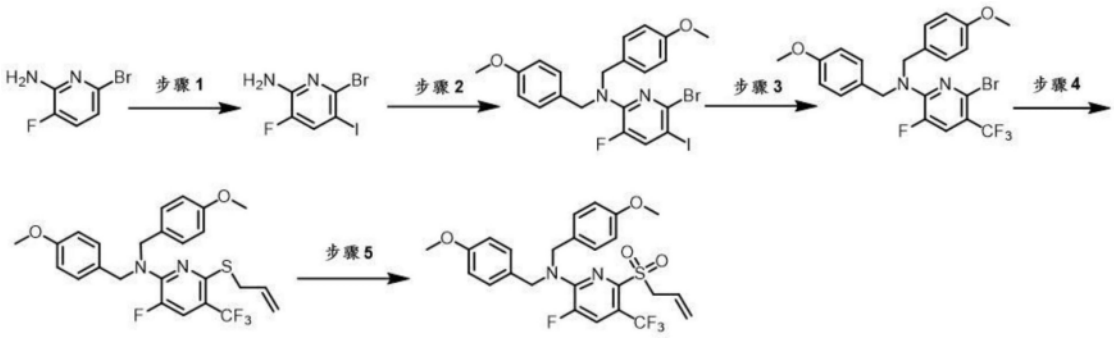
[1371] 步骤2:6-(烯丙基硫代)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1372] 向6-溴-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500mg,1.04mmol)、K_2CO_3(287mg,2.08mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入丙-2-烯-1-硫醇(0.41mL,5.19mmol)。将所得混合物在50℃搅拌过夜。将所得混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%EtOAc/石油醚),以得到350mg(产率70.4%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=475。

[1373] 步骤3:6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1374] 在氮气下,在0℃向6-烯丙基硫基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(165mg,0.35mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入m-CPBA(240mg,1.39mmol)。将溶液在25℃搅拌18小时。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经MgSO4干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到60mg(产率34.1%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=507。

[1375] 中间体64:6-(烯丙基磺酰基)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1376] 

[1377] 步骤1:6-溴-3-氟-5-碘吡啶-2-胺

[1378] 将6-溴-3-氟-吡啶-2-胺(200mg,1.05mmol)和NIS(282mg,1.26mmol)在AcOH

(10mL)中的溶液在25℃搅拌1小时。将所得混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(270mg,产率81.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=317/319。

[1379] 步骤2:6-溴-3-氟-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺

[1380] 在氮气下,在0℃向6-溴-3-氟-5-碘-吡啶-2-胺(100mg,0.320mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入NaH(50.5mg,1.26mmol,60%在油中的悬浮液)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后加入PMBCl(98.8mg,0.63mmol)。将溶液在25℃搅拌1小时。将所得混合物用NH_4Cl淬灭,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(145mg,产率82.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=557。

[1381] 步骤3:6-((2R,5aS,6R,9R)-3-氯-1-氟-13-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-15-(3-氟丙基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-9,6-(桥亚氨基甲桥)氮杂䓬并[2',1':3,4][1,4]氧氮杂䓬并[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1382] 在氮气下,在25℃向6-溴-3-氟-5-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺(2.0g,3.59mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(4.57mL,35.9mmol)和CuI(6.82g,35.9mmol)。将所得溶液在室温搅拌3h。将所得混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(1.7g,产率94.9%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=499。

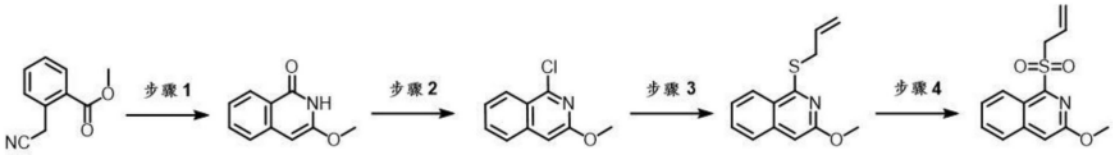
[1383] 步骤4:6-(烯丙基硫代)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1384] 在0℃向6-溴-3-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500mg,1.00mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁-氯化锂(1mL,1.3mmol)和烯丙基二硫化物(146mg,1.00mmol)。将溶液温热至室温并且搅拌过夜。将反应物用水稀释,然后用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至95%乙腈的水(0.1% NH_4HCO_3)),以得到350mg(产率71%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=493。

[1385] 步骤5:6-(烯丙基磺酰基)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1386] 在氮气下,在0℃向6-烯丙基硫基-3-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50.0mg,0.10mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入m-CPBA(52.6mg,0.30mmol)。将溶液在25℃搅拌18小时。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到20mg(产率37.6%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=525。

[1387] 中间体65:1-(烯丙基磺酰基)-3-甲氧基异喹啉

[1388] 

[1389] 步骤1:3-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

[1390] 在氮气下,在0℃向2-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(2.00g,11.4mmol)在甲醇(30mL)中的搅拌溶液中加入NaOMe(1.23g,22.8mmol)。将所得溶液在70℃搅拌3h。反应系统冷却至室温后,将混合物用1mol/L HCl酸化直至溶液从黄色变为绿色,然后冷却至0℃,直至沉淀出白色固体。通过过滤收集固体,用水洗涤,并且在烘箱中干燥,以得到标题化合物600mg(产率30.0%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=176。

[1391] 步骤2:1-氯-3-甲氧基异喹啉

[1392] 在氮气下,向3-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(450mg,2.57mmol)在乙腈(20mL)中的搅拌溶液中加入$POCl_3$(1.97mg,12.8mmol)。将所得溶液在80℃搅拌3h。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过饱和$NaHCO_3$溶液中和并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到240mg(产率48.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=194。

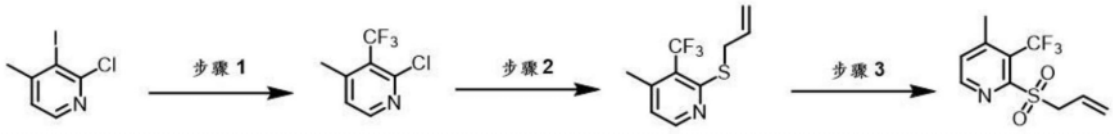
[1393] 步骤3:1-(烯丙基硫代)-3-甲氧基异喹啉

[1394] 向1-氯-3-甲氧基-异喹啉(200mg,1.03mmol)和K_2CO_3(286mg,2.07mmol)在DMF(2.5mL)中的搅拌溶液中加入丙-2-烯-1-硫醇(0.39mL,4.85mmol)。将所得溶液在25℃搅拌过夜。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100%乙腈的水(0.05% TFA)),以得到180mg(产率75.6%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=232。

[1395] 步骤4:1-(烯丙基磺酰基)-3-甲氧基异喹啉

[1396] 在0℃向1-(烯丙基硫代)-3-甲氧基异喹啉(211mg,0.912mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入m-CPBA(472mg,2.74mmol)。将所得溶液在室温搅拌3h。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用CH_2Cl_2萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到200mg(产率83.2%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。

[1397] 中间体66:2-(烯丙基磺酰基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶

[1398] 

[1399] 步骤1:2-氯-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶

[1400] 在氮气下,在0℃向2-氯-3-碘-4-甲基吡啶(1.00g,3.95mmol)和CuI(755mg,3.95mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(2.51mL,19.8mmol)。将混合物在90℃搅拌1h。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到300mg(产率38.8%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=196。

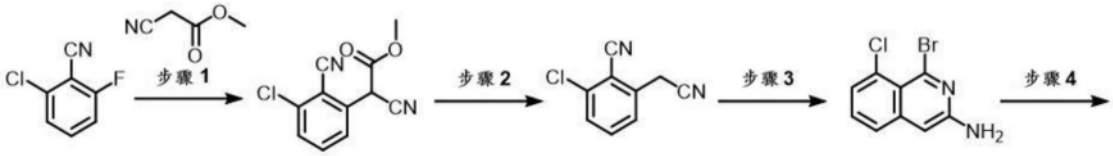
[1401] 步骤2:2-(烯丙基硫代)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶

[1402] 将丙-2-烯-1-硫醇(1.95mL,24.5mmol)、K_2CO_3(1.35g,9.81mmol)和2-氯-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(956mg,4.89mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5%乙酸乙酯的石油醚),以得到(1.02g,产率88.5%)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=234。

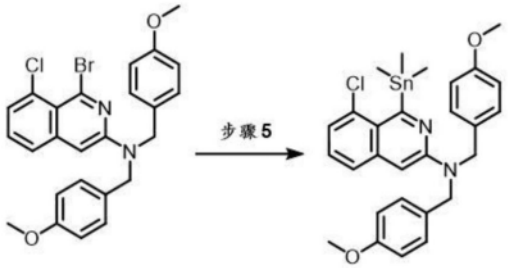
[1403] 步骤3:2-(烯丙基磺酰基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶

[1404] 在0℃向2-(烯丙基硫代)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(700mg,3.00mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入m-CPBA(1.56g,9.01mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将反应用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并且用二氯甲烷萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到(370mg,产率43.7%)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=266。

[1405] 中间体67:8-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(三甲基甲锡烷基)异喹啉-3-胺



[1406]



[1407] 步骤1:2-(3-氯-2-氰基苯基)-2-氰基乙酸甲酯

[1408] 将2-氯-6-氟苄腈(5.00g,32.1mmol)、K_2CO_3(8.87g,64.3mmol)和2-氰基乙酸甲酯(3.69mL,41.8mmol)在二甲基亚砜(50mL)中的溶液在50℃搅拌6小时。将溶液冷却至室温,用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品通过EtOAc/DCM(1:30)浆化并通过过滤收集固体,以得到标题化合物(3.30g,产率43.8%),其为黄色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.66-7.57(m,1H),7.21(dd,J=8.4,7.7Hz,1H),6.88(dd,J=7.8,1.0Hz,1H),3.45(s,3H)。

[1409] 步骤2:2-氯-6-(氰基甲基)苯甲腈

[1410] 向2-(3-氯-2-氰基苯基)-2-氰基乙酸甲酯(3.00g,12.8mmol)在二甲基亚砜(24mL)中的溶液中加入HCl(6.0mL,36.0mmol,6M,在水中)。将反应系统在70℃搅拌过夜。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将粗品通过DCM/石油醚(1:30)浆化,以得到标题化合物(1.64g,产率50.3%),其为绿色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.84-7.70(m,2H),7.70-7.58(m,1H),4.33(s,2H)。

[1411] 步骤3:1-溴-8-氯异喹啉-3-胺

[1412] 将2-氯-6-(氰基甲基)苯甲腈(1.54g,8.72mmol)在40% HBr/HOAc中的溶液在0℃搅拌1.5小时。将反应混合物用饱和Na_2CO_3溶液调节至pH为8。将反应混合物用水稀释,并且

用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至80% DCM的石油醚),以得到标题化合物(714mg,产率31.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=257。

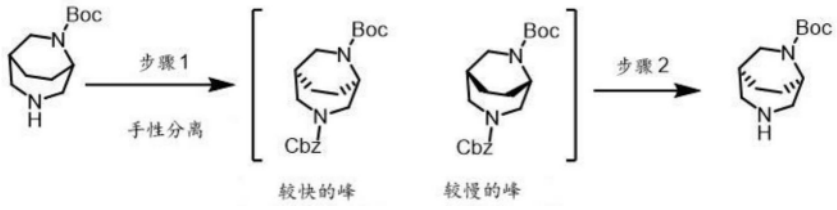
[1413] 步骤4:1-溴-8-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)异喹啉-3-胺

[1414] 在0℃向1-溴-8-氯异喹啉-3-胺(600mg,2.33mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(8mL)中的溶液中加入NaH(223mg,5.83mmol,60%在油中的悬浮液)。将混合物搅拌30min。加入PMBCl(804mg,5.13mmol),并且将混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物用水淬灭。在减压条件下浓缩滤液。将残余物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(388mg,产率32.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=497。

[1415] 步骤5:8-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-1-(三甲基甲锡烷基)异喹啉-3-胺

[1416] 在氮气下,将1-溴-8-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)异喹啉-3-胺(60.0mg,0.120mmol)、Sn_2Me_6(128mg,0.390mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(13.9mg,0.0100mmol)在甲苯(1mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且蒸发,以得到139mg粗产物,其为绿色油状物,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=583。

[1417] 中间体68:(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[1418] 

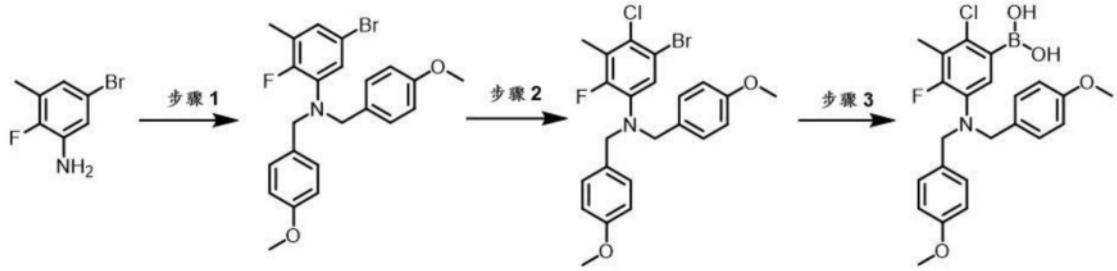
[1419] 步骤1:(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,6-二甲酸3-苄基6-(叔丁基)酯

[1420] 在氮气下,将3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(500mg,2.21mmol)、CbzCl(492mg,2.88mmol)和DIPEA(1.42g,11.1mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用DCM稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到800mg标题化合物,其为无色油状物。将两种对映体通过制备型SFC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA(0.5%2M NH_3-MeOH);流速:70mL/min;梯度:30% B;柱温:35℃;背压:100bar;215nm;RT1:6.86;RT2:7.89;进样体积:1.5ml;运行次数:20),以得到330mg较快的峰和340mg较慢的峰,其为白色油状物。较快的峰为所需异构体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=361。

[1421] 步骤2:(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[1422] 在氢气下,将(1S,5R)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,6-二甲酸3-苄基6-(叔丁基)酯(500mg,1.39mmol)和Pd/C(150.0mg,10%,湿)在甲醇(20mL)中的溶液在25℃搅拌过夜。过滤后,将滤液在真空下浓缩,以得到300mg(粗品)无色油状标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=227。

[1423] 中间体69:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯-4-氟-3-甲基苯基)硼酸

[1424] 

[1425] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1426] 在氮气下,在0℃向5-溴-2-氟-3-甲基-苯胺(1.00g,4.90mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入NaH(788mg,19.7mmol,60％油悬浮液)。将溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入PMBCl(1.92g,12.3mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将反应用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至20％ EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(2.15g,产率98.7％),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝444。

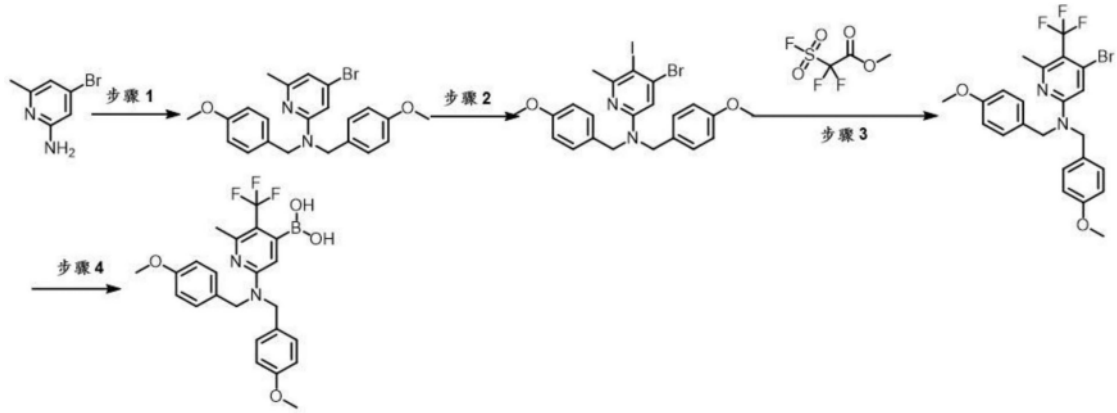
[1427] 步骤2:5-溴-4-氯-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1428] 将5-溴-2-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-苯胺(1.00g,2.25mmol)和NCS(300mg,2.26mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的溶液在60℃搅拌1h。加入EtOAc以稀释反应混合物,然后将其用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至20％ EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.01g,产率93.7％),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝478。

[1429] 步骤3:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯-4-氟-3-甲基苯基)硼酸

[1430] 在氮气下,在-78℃向5-溴-4-氯-2-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-苯胺(500mg,1.04mmol)和硼酸三异丙酯(985mg,5.24mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M,在Hex中)(0.63mL,1.58mmol)。将所得溶液在-78℃搅拌1h。在-78℃加入MeOH以淬灭反应。将溶剂在真空下蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至30％ EtOAC(0.01％ Et_3N)的石油醚(10％ DCM)),以得到标题化合物(244mg,产率52.7％),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+＝444。

[1431] 中间体70:(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[1432] 

[1433] 步骤1:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[1434] 在氮气下,在0℃向4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(1.0g,5.35mmol)中的溶液中加入NaH(535mg,13.4mmol,60％油悬浮液)。将混合物搅拌20min。加入PMBCl(1.85g,11.8mmol),并

且将混合物温热至室温并且额外搅拌1小时。用水使反应淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(2.20g,产率94.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=427。

[1435] 步骤2:4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[1436] 将4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(2.10g,4.91mmol)和NIS(1.11g,4.91mmol)在乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌30min。将反应用水淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(2.60g,产率88.9%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=553。

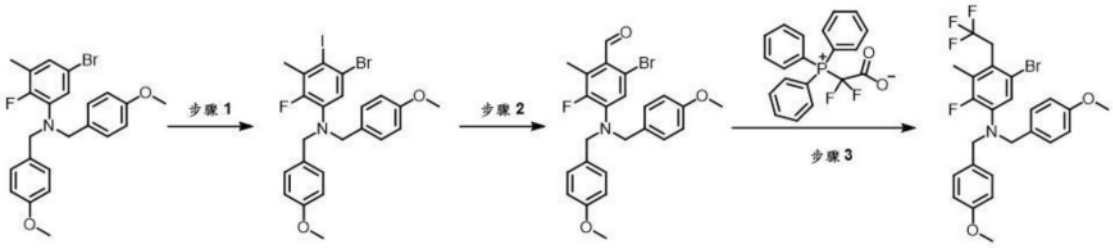
[1437] 步骤3:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1438] 在氮气下,将4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(2.58g,4.66mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(5.94mL,46.6mmol)和CuI(8.86g,46.6mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(25mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。将溶液冷却至室温。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗产物用EtOAc稀释,然后用水洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.92g,产率70.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=495。

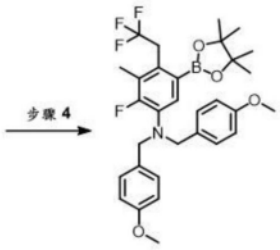
[1439] 步骤4:(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[1440] 在氮气下,在-78℃向4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.83g,3.69mmol)和硼酸三异丙酯(1.28mL,5.54mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入n-BuLi溶液(2.77mL,1.6M,在己烷中),并且将混合物在-78℃搅拌1小时。用水使反应淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(562mg,产率31.3%),其为白色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=461。

[1441] 中间体71:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺



[1442]



[1443] 步骤1:5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[1444] 将5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(4.11g,9.25mmol,中间体69,步骤1)和NIS(2.71g,12.0mmol)在乙酸(40mL)中的溶液在室温搅拌1小时。然后将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至8% EtOAc的石油醚),以得到4.22g(产率80%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=570572。

[1445] 步骤2:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛

[1446] 在氮气下,在-60℃向5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(4.17g,7.31mmol)在四氢呋喃(45mL)中的溶液中加入i-PrMgCl(4.10mL,2M,在THF中)。将溶液在-60℃搅拌1小时。然后在-60℃加入DMF(5.34g,73.2mmol)。将溶液温热至室温,并且搅拌0.5小时。然后将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到1.72g(产率50%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=472474。

[1447] 步骤3:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

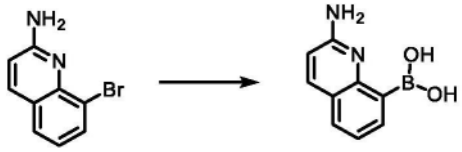
[1448] 将4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛(660mg,1.40mmol)和2,2-二氟-2-(三苯基膦)乙酸酯(998mg,2.80mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中的溶液在60℃搅拌2.5小时。向反应溶液中加入TBAF(12.0mL,1M,在THF中),并且将混合物在60℃搅拌3小时。将反应冷却至室温,用盐水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% EtOAc的石油醚),以得到424mg(产率58%)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=526/528。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.21(d,J=8.7Hz,4H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=8.7Hz,4H),4.25(s,4H),3.81-3.75(m,2H),3.72(s,6H),2.27(s,3H)。

[1449] 步骤4:2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

[1450] 在氮气下,将5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(510mg,0.970mmol)、$PdCl_2$(dppf)(149mg,0.190mmol)、Pin_2B_2(738mg,2.91mmol)和KOAc

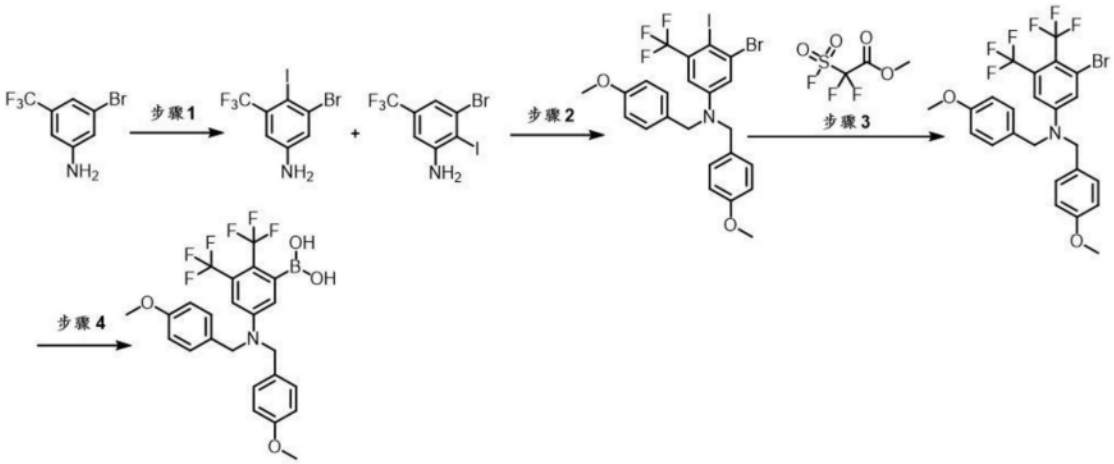
(286mg,2.91mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在110℃搅拌4小时。将反应系统冷却至室温,用盐水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至7% EtOAc的石油醚),以得到330mg(产率59%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=574。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.33-7.23(m,5H),6.84-6.81(m,4H),4.24(s,4H),3.93-3.86(m,2H),3.80(s,6H),2.27(s,3H),1.30(s,12H)。

[1451] 中间体72:(2-氨基喹啉-8-基)硼酸

[1452] 

[1453] 在氮气下,将8-溴喹啉-2-胺(100mg,0.450mmol)、Pin_2B_2(342mg,1.34mmol)、Pd(dppf)Cl_2(32.7mg,0.0400mmol)和KOAc(132mg,1.34mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至30% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到55.0mg(产率45.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=189。

[1454] 中间体73:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,3-双(三氟甲基)苯基)硼酸

[1455] 

[1456] 步骤1:3-溴-4-碘-5-(三氟甲基)苯胺及3-溴-2-碘-5-(三氟甲基)苯胺

[1457] 将3-溴-5-(三氟甲基)苯胺(1.00g,4.17mmol)和NIS(937mg,4.17mmol)在乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应用水淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物1(185mg,产率12.0%)(其为黄色固体)以及副产物2(980mg,产率63.1%)(其为黄色油状物)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=366。

[1458] 步骤2:3-溴-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)苯胺

[1459] 在0℃向3-溴-4-碘-5-(三氟甲基)苯胺(165mg,0.450mmol)中的溶液中加入NaH(45.1mg,1.13mmol)。将混合物搅拌20min。加入PMBCl(156mg,0.990mmol),并且将混合物温热至室温并且额外搅拌1min。将反应用水淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机

层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(238mg,产率81.0%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=606。

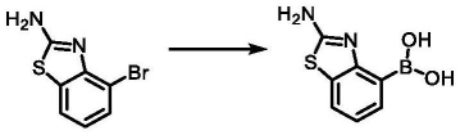
[1460] 步骤3:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4,5-双(三氟甲基)苯胺

[1461] 在氮气下,将3-溴-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)苯胺(200mg,0.330mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.42mL,3.30mmol)和CuI(627mg,3.30mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(3mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。将溶液冷却至室温。将所得混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤。将所分离的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(108mg,产率57.9%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=548。

[1462] 步骤4:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,3-双(三氟甲基)苯基)硼酸

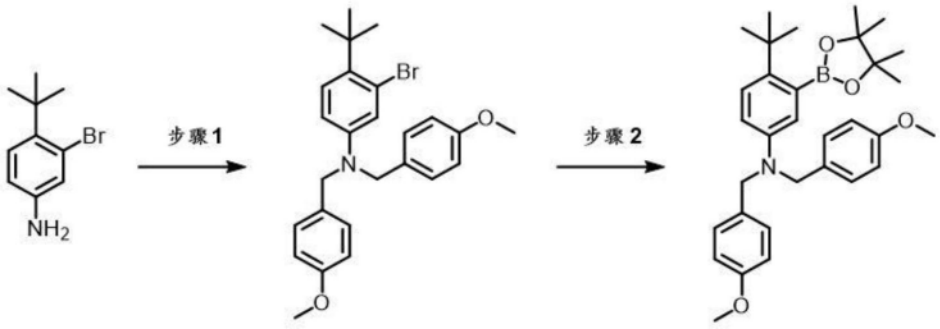
[1463] 在氮气下,在-78℃向3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4,5-双(三氟甲基)苯胺(95.0mg,0.170mmol)和硼酸三异丙酯(0.06mL,0.260mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入n-BuLi溶液(0.13mL,1.6M,在己烷中)。将反应在-78℃搅拌1小时。将反应用水淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(25.0mg,产率28.1%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=514。

[1464] 中间体74:(2-氨基苯并[d]噻唑-4-基)硼酸

[1465] 

[1466] 在氮气下,将4-溴苯并[d]噻唑-2-胺(200mg,0.873mmol)、Pin_2B_2(665mg,2.62mmol)、Pd(dppf)Cl_2(63.8mg,0.0873mmol)和KOAc(257mg,2.62mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的混合物在100℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至30% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到90.0mg(产率53.1%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=195。

[1467] 中间体75:4-(叔丁基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1468] 

[1469] 步骤1:3-溴-4-(叔丁基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[1470] 在氮气下,在0℃向3-溴-4-(叔丁基)苯胺(190mg,0.833mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入NaH(200mg,8.33mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加

入PMBCl(325mg,2.08mmol),并且将混合物在室温搅拌12小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至12%乙酸乙酯/石油醚),以得到标题化合物(290mg,产率74.4%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=470。

[1471] 步骤2:4-(叔丁基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1472] 在氮气下,将3-溴-4-(叔丁基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(280mg,0.598mmol)、Pin_2B_2(228mg,0.898mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(44.0mg,0.0600mmol)和KOAc(117mg,1.19mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在90℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物,其为黄色油状物(300mg,产率97%)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=516。

[1473] 中间体76:3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1474] 

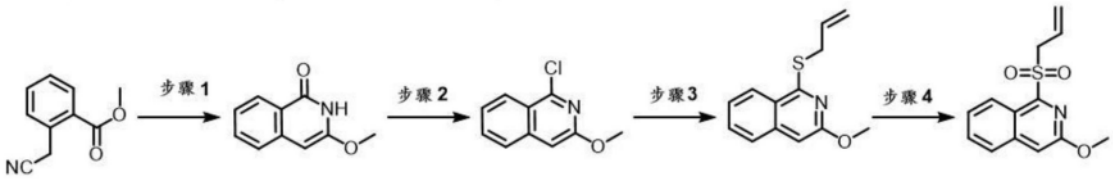
[1475] 步骤1:5-溴-3-氯-2-氟苯胺

[1476] 向5-溴-1-氯-2-氟-3-硝基苯(2.00g,7.86mmol)在乙醇(70mL)中的搅拌溶液中加入NH_4Cl(4.20g,78.6mmol)、Fe(2.19g,39.3mmol)和H_2O(30mL)。将所得溶液在80℃搅拌过夜。将反应系统冷却至室温并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到1.5g(产率85%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+MeCN]^+$=265。

[1477] 步骤2:3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1478] 在氮气下,将5-溴-3-氯-2-氟苯胺(200mg,0.890mmol)、Pin_2B_2(339mg,1.34mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(65.2mg,0.0900mmol)和KOAc(175mg,1.78mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(8mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到230mg(产率95.1%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=272。

[1479] 中间体77:1-(烯丙基磺酰基)-3-甲氧基异喹啉

[1480] 

[1481] 步骤1:3-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

[1482] 在氮气下,在0℃向2-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(2.00g,11.4mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入NaOMe(1.23g,22.8mmol)。将所得溶液在70℃搅拌3h。将混合物冷却至室温,并且用1mol/L HCl酸化,直至溶液从绿色变为黄色。然后将该溶液冷却至0℃,并且沉淀出

白色固体。通过过滤收集固体,并且在真空下干燥,以得到标题化合物600mg(产率30.0%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=176。

[1483] 步骤2:1-氯-3-甲氧基异喹啉

[1484] 在氮气下,向3-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(500mg,2.85mmol)在乙腈(50mL)中的搅拌溶液中加入$POCl_3$(1.31g,8.56mmol)。将所得溶液在80℃搅拌3h。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过CH_2Cl_2(50mL)溶解,并且将pH用饱和$NaHCO_3$调节至pH=7,并且将混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40%EtOAc的石油醚),以得到240mg(产率43.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=194。

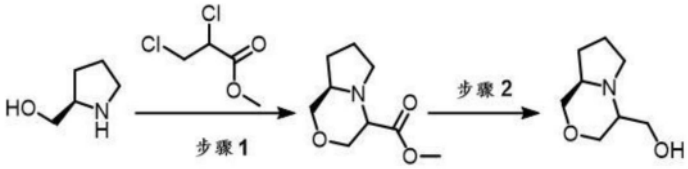
[1485] 步骤3:1-(烯丙基硫代)-3-甲氧基异喹啉

[1486] 在氮气下,向1-氯-3-甲氧基异喹啉(200mg,1.03mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中加入K_2CO_3(285mg,2.07mmol)和烯丙硫醇(0.39mL,4.85mmol)。将所得溶液在25℃搅拌过夜。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到200mg(产率83.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=232。

[1487] 步骤4:1-(烯丙基磺酰基)-3-甲氧基异喹啉

[1488] 在0℃在1h期间向1-(烯丙基硫代)-3-甲氧基异喹啉(211mg,0.910mmol)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中分批加入m-CPBA(472mg,2.74mmol)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将反应混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60% EtOAc的石油醚),以得到200mg(产率83.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。

[1489] 中间体78:((8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)甲醇

[1490] 

[1491] 步骤1:(8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-甲酸甲酯

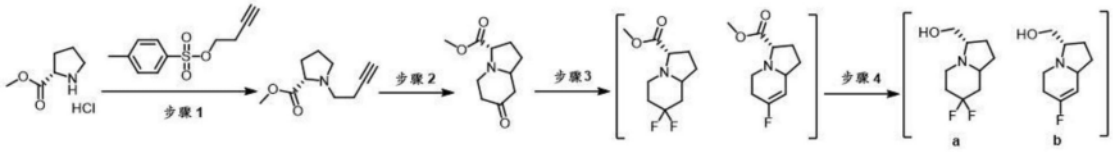
[1492] 在氮气下,在0℃向(R)-吡咯烷-2-基甲醇(1.01g,9.99mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入2,3-二氯丙酸甲酯(1.56g,9.94mmol)。将所得溶液在0℃搅拌2小时并且在室温搅拌1小时。将溶液冷却至0℃,并且加入NaH(1.04g,26.0mmol,60%,在矿物油中)。将溶液在40℃搅拌5小时。然后将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至70% EtOAc的石油醚),以得到871mg(产率47%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=186。

[1493] 步骤2:((8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-基)甲醇

[1494] 在氮气下,在0℃向(8aR)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-甲酸甲酯(125mg,0.680mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.30mL,1.30mmol,1M,在THF中)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应用Na_2SO_4-$10H_2O$淬灭。滤出固体。将滤液之溶剂通过氮

吹去除,以得到90mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=158。

[1495] 中间体79:((3S)-7,7-二氟八氢吲嗪-3-基)甲醇和((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲醇和((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲醇

[1496] 

[1497] 步骤1:丁-3-炔-1-基-L-脯氨酸甲酯

[1498] 向L-脯氨酸甲酯盐酸盐(3.99g,24.1mmol)在乙腈(500mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸丁-3-炔-1-基酯(13.6g,60.7mmol)、NaI(1.80g,12.0mmol)和Cs_2CO_3(54.9g,168mmol)。将溶液在80℃搅拌6小时。将该系统冷却至室温并且滤出固体。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到3.41g(产率78%)标题化合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=182。

[1499] 步骤2:(3S)-7-氧代八氢吲嗪-3-甲酸甲酯

[1500] 在氮气下,在0℃向丁-3-炔-1-基-L-脯氨酸甲酯(3.41g,18.8mmol)和4 ÅMS(10g)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入m-CPBA(4.35g,21.4mmol)。将溶液在0℃搅拌2小时。然后将所得溶液冷却至-78℃并且加入三苯基膦金(I)双(三氟甲磺酰基)亚胺盐(616mg,0.830mmol)。将溶液在-78℃搅拌5小时。将溶液用DCM稀释,用Na_2CO_3水溶液和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至60% EtOAc的石油醚),以得到1.73g(产率47%)标题化合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=198。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ3.93-3.88(m,1H),3.72(s,3H),3.39-3.23(m,2H),2.99-2.88(m,1H),2.62-2.44(m,2H),2.40-2.148(m,4H),2.09-1.97(m,1H),1.65-1.52(m,1H)。

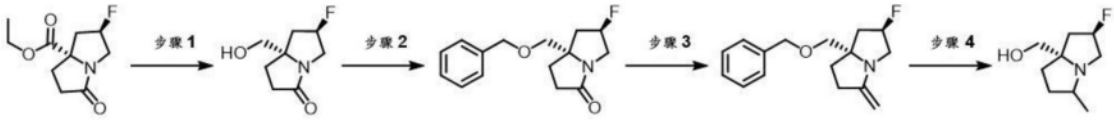
[1501] 步骤3:((3S)-7,7-二氟八氢吲嗪-3-基)甲醇和((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲醇和((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲醇

[1502] 在氮气下,在-5℃向(3S)-7-氧代八氢吲嗪-3-甲酸甲酯(1.73g,8.77mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入DAST(3.0mL,24.4mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至26% EtOAc的石油醚),以得到90mg(产率5%)两种标题化合物的混合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=220和200。

[1503] 步骤4:((3S)-7,7-二氟八氢吲嗪-3-基)甲醇和((3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-基)甲醇

[1504] 在氮气下,在0℃向(3S)-7,7-二氟八氢吲嗪-3-甲酸甲酯与(3S)-7-氟-1,2,3,5,6,8a-六氢吲嗪-3-甲酸甲酯(90.2mg,0.410mmol)的混合物在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.84mL,0.84mmol,1M,在THF中)。将溶液在室温搅拌2小时。然后将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。滤出固体。将滤液通过氮吹浓缩,以得到80mg标题化合物的混合物,其为粗制棕色油状物。将粗制混合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=192和172。

[1505] 中间体80:((2R,7aS)-2-氟-5-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(单一未知立体异构体)

[1506] 

[1507] 步骤1:(6R,7aS)-6-氟-7a-(羟基甲基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮

[1508] 在0℃向(2R,7aS)-2-氟-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(1.08g,5.02mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(284mg,7.50mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将溶剂在真空下浓缩。将残余物复溶于二氯甲烷中,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(636mg,产率73.2%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=174。

[1509] 步骤2:(6R,7aS)-7a-((苄氧基)甲基)-6-氟六氢-3H-吡咯嗪-3-酮

[1510] 在0℃向(6R,7aS)-6-氟-7a-(羟基甲基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,340mg,8.50mmol)。然后在0℃加入苄基溴(1.16g,6.80mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且将混合物在室温搅拌6小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(696mg,产率77.3%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.43-7.29(m,5H),5.44-5.16(m,1H),4.63-4.48(m,2H),4.23-4.02(m,1H),3.41(d,J=614.8Hz,2H),3.28-3.06(m,1H),2.88-2.70(m,1H),2.49-2.34(m,1H),2.33-2.14(m,1H),2.12-1.94(m,2H),1.60(s,1H)。

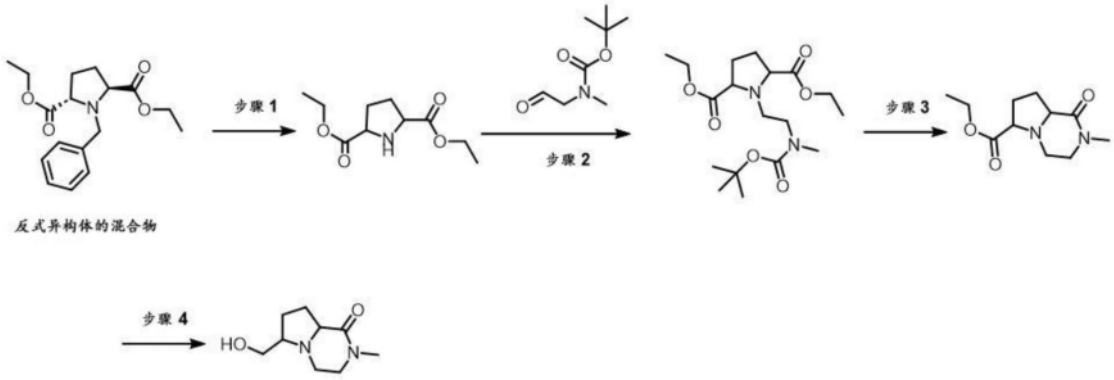
[1511] 步骤3:(2R,7aS)-7a-((苄氧基)甲基)-2-氟-5-亚甲基六氢-1H-吡咯嗪

[1512] 在氮气下,在-40℃在30分钟内向(6R,7aS)-7a-((苄氧基)甲基)-6-氟六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(298mg,1.13mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐滴加入Tebbe试剂(0.5M在甲苯中的溶液,6.60mL,3.30mmol)。将温度温热至室温,并且将混合物搅拌2小时。在0℃将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,直至停止起泡。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.06g,粗品),其为黄色油状物。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=262。

[1513] 步骤4:((2R,7aS)-2-氟-5-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(单一未知立体异构体)

[1514] 在氢气下,在室温向(2R,7aS)-7a-((苄氧基)甲基)-2-氟-5-亚甲基六氢-1H-吡咯嗪(261mg,1.00mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(106mg,湿)和20% $Pd(OH)_2/C$(140mg)。将溶液在50℃搅拌2小时。将所得混合物过滤,将滤饼用甲醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(单一未知立体异构体,140mg,粗品),其为橙色油状物。该粗产物不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=174。

[1515] 中间体81:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(反式异构体的混合物)

[1516] 

[1517] 步骤1:吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1518] 在氢气下,在室温向1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,730mg,2.39mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(255mg)和20% $Pd(OH)_2/C$(440mg)。将所得混合物在室温搅拌2小时。过滤所得混合物。将滤饼用甲醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(反式异构体的混合物,507mg,产率98.4%),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=216。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ4.21(q,J=7.1Hz,4H),4.06-3.93(m,2H),2.31-2.10(m,2H),2.04-1.88(m,2H),1.30(t,J=7.1Hz,6H)。

[1519] 步骤2:1-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1520] 在0℃向吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,300mg,1.39mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.21g,6.99mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液,并且将混合物搅拌30分钟。然后在0℃加入$NaBH(OAc)_3$(1.48g,6.98mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用水淬灭,并且用二氯甲烷进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,488mg,产率94.0%),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=373。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ4.19(q,J=7.1Hz,4H),3.97-3.89(m,2H),3.48-3.20(m,2H),3.04-2.93(m,2H),2.87(s,3H),2.43-2.21(m,2H),2.03-1.86(m,2H),1.47(s,9H),1.30(t,J=7.1Hz,6H)。

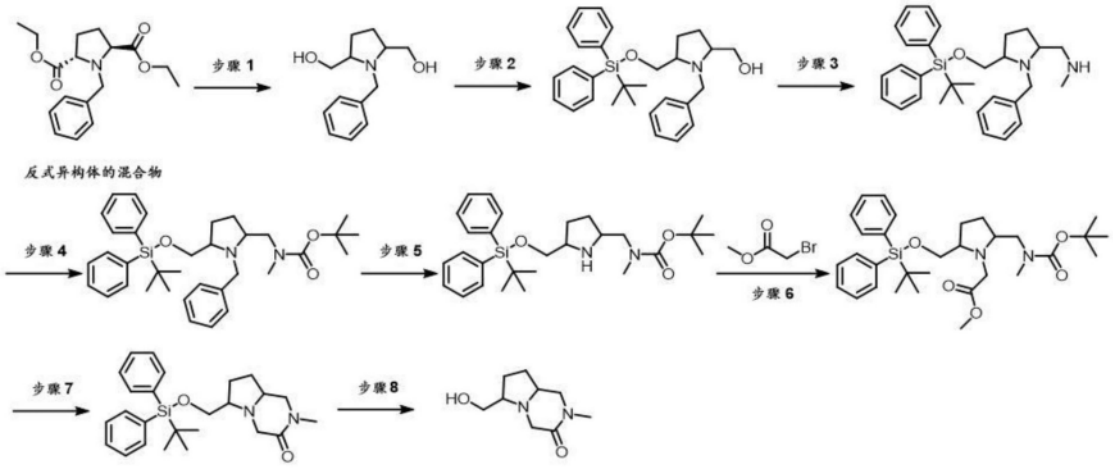
[1521] 步骤3:2-甲基-1-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯(反式异构体的混合物)

[1522] 在0℃向1-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,438mg,1.18mmol)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中的溶液,6mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物溶于甲醇中,并且加入DIPEA(2mL)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,157mg,产率58.8%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=227。

[1523] 步骤4:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(反式异构体的混合物)

[1524] 在氮气下,在室温向2-甲基-1-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯(反式异构体的混合物,134mg,0.592mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物中加入$LiBH_4$(64.5mg,2.96mmol)。将溶液在60℃搅拌6小时。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(反式异构体的混合物,84.9mg,粗品),其为无色固体。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=185。

[1525] 中间体82:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

[1526] 

[1527] 步骤1:(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(反式异构体的混合物)

[1528] 在氮气下,在0℃向1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,1.00g,3.28mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中加入$LiALH_4$(311mg,8.2mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至7%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,700mg,产率96.6%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=222。

[1529] 步骤2:(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(反式异构体的混合物)

[1530] 向(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(反式异构体的混合物,720mg,2.36mmol)和DMAP(40.0mg,0.330mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中加入TBDMSCl(896mg,3.26mmol)和DIPEA(841mg,6.52mmol)。将溶液在室温搅拌5小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至13% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,370mg,产率56.7%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=460。

[1531] 步骤3:1-(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲基甲胺(反式异构体的混合物)

[1532] 在氮气下,在-78℃向(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(反式异构体的混合物,370mg,0.806mmol)和DIPEA(208mg,1.61mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(364mg,1.29mmol)。将所得溶液在-78℃搅拌15分钟。然后在-78℃加入CH_3NH_2(1mL,2M在THF中的溶液)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,300mg,产率78.9%),其为浅黄色油状物。

LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=473。

[1533] 步骤4:((1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物)

[1534] 在0℃向1-(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲基甲胺(反式异构体的混合物,612mg,1.30mmol)和DIPEA(201mg,1.56mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入Boc_2O(311mg,1.43mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,270mg,产率36.5%),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=573。

[1535] 步骤5:((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物)

[1536] 在氢气下,在室温向((1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物,290mg,0.507mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(54.0mg)和20% $Pd(OH)_2/C$(71.0mg)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后过滤。将滤饼用甲醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到浅黄色油状标题化合物(反式异构体的混合物,210mg,粗品)。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=483。

[1537] 步骤6:2-(2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酸甲酯(反式异构体的混合物)

[1538] 在室温向((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物,200mg,0.415mmol)和K_2CO_3(170mg,1.23mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入2-溴乙酸甲酯(100mg,0.654mmol)。将溶液在50℃搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至18%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,215mg,产率93.5%),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=555。

[1539] 步骤7:6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

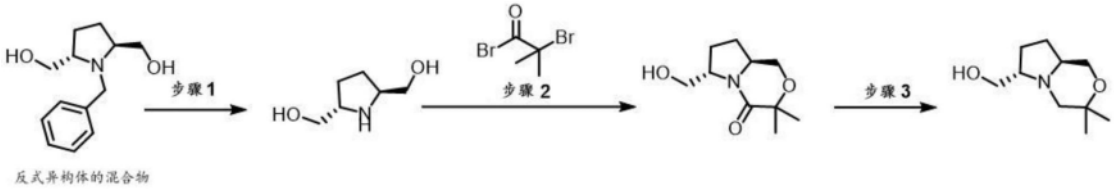
[1540] 在0℃向2-(2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酸甲酯(反式异构体的混合物,185mg,0.334mmol)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中加入氯化氢(6mL,4M在乙酸乙酯中的溶液)。将溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物溶于甲醇中,并且加入DIPEA(1mL,6.00mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(反式异构体的混合物,130mg,产率92.2%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=423。

[1541] 步骤8:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

[1542] 将6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物,100mg,0.237mmol)和氯化氢(1mL,4M在甲醇中的溶液)在甲

醇(10mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(反式异构体的混合物,35.0mg,粗品),其为无色固体。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=185。

[1543] 中间体83:((6S,8aS)-3,3-二甲基六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇

[1544] 

反式异构体的混合物

[1545] 步骤1:((2S,5S)-吡咯烷-2,5-二基)二甲醇

[1546] 在氢气下,在室温向((2S,5S)-1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(305mg,1.38mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入10% Pd/C(200mg)。将所得溶液在室温搅拌3小时。过滤所得混合物。将滤液在减压下浓缩,以得到194mg(粗品)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=132。

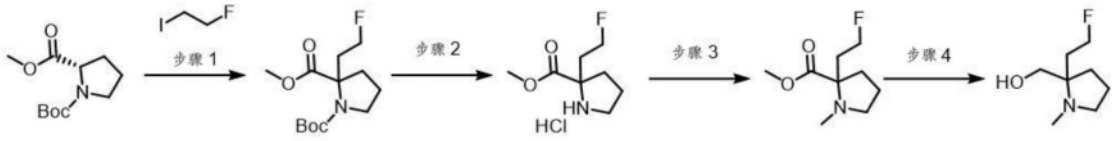
[1547] 步骤2:(6S,8aS)-6-(羟基甲基)-3,3-二甲基四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮

[1548] 在氮气下,在0℃向((2S,5S)-吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(180mg,1.37mmol)和TMSOK(351mg,2.74mmol)在IPA(5mL)中的溶液中加入2-溴-2-甲基丙酰溴(0.2mL,1.65mmol)。将所得溶液在0℃搅拌0.5小时。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物(67mg,产率24.5%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=200。

[1549] 步骤3:((6S,8aS)-3,3-二甲基六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇

[1550] 在氮气下,在0℃向(6S,8aS)-6-(羟基甲基)-3,3-二甲基四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4(3H)-酮(57.0mg,0.290mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$在THF中的溶液(0.29mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在70℃搅拌0.5小时。然后在0℃加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$。过滤固体并且用四氢呋喃洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到65mg(粗品)标题化合物,其为白色油状物。将粗品不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=186。

[1551] 中间体84:(2-(2-氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1552] 

[1553] 步骤1:吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲2-(2-氟乙基)酯

[1554] 在氮气下,在-15℃向(S)-吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(1.0g,4.36mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M,在THF中,9mL)。将溶液在-15℃搅拌1小时。然后加入1-氟-2-碘乙烷(1.89g,10.9mmol),并且将溶液在-15℃额外搅拌0.5小时。然后将混合物温热至室温并且搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到1.01g标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:

(ESI,m/z):[M+H]$^+$=276。

[1555] 步骤2:2-(2-氟乙基)吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐

[1556] 向吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基2-(2-氟乙基)酯(750mg,2.72mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入HCl(4M,在1,4-二噁烷中,6mL)。将溶液在室温搅拌1小时。然后将溶液在真空下浓缩,以得到561mg(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=176。

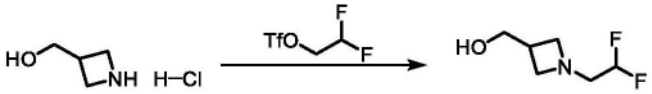
[1557] 步骤3:2-(2-氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1558] 将吡咯烷-2-甲酸甲基2-(2-氟乙基)酯盐酸盐(560mg,2.65mmol)、(HCHO)n(676mg,22.5mmol)和NaOAc(440mg,5.37mmol)在二氯甲烷(10mL)和甲醇(5mL)中的溶液在室温搅拌2小时。然后加入$NaBH(OAc)_3$(1.13g,5.33mmol)。将溶液在室温搅拌16小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物用盐水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至35%EtOAc/石油醚),以得到421mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=190。

[1559] 步骤4:(2-(2-氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

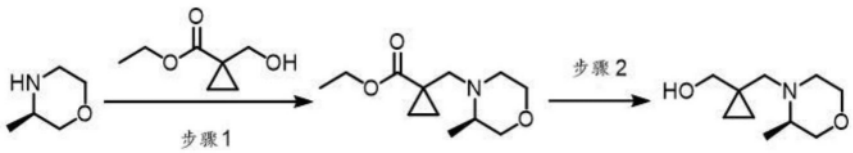
[1560] 在氮气下,在0℃向2-(2-氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(470mg,2.48mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1M,在THF中,5mL)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。滤出固体。将滤液在真空下浓缩,以得到390mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=162。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1561] 中间体85:(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇

[1562] 

[1563] 在室温向氮杂环丁烷-3-基甲醇盐酸盐(500mg,4.05mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入DIPEA(1.57g,12.2mmol),并且将混合物搅拌30分钟。然后加入三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(870mg,4.06mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(2.00g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=152。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1564] 中间体86:(R)-(1-((3-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲醇

[1565] 

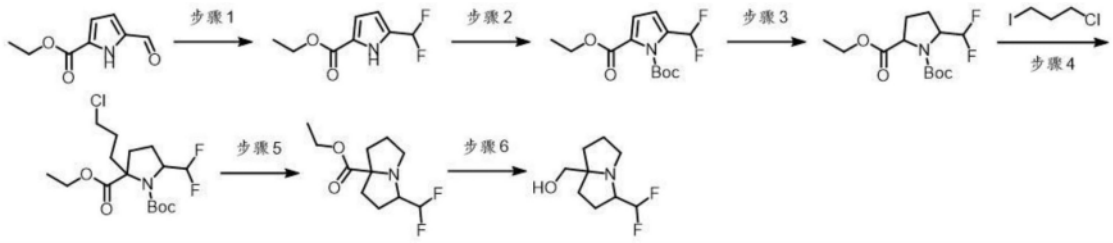
[1566] 步骤1:(R)-1-((3-甲基吗啉代)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1567] 在氮气下,在-10℃向1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(500mg,3.47mmol)和DIPEA(1.84mL,10.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(1.2mL,7.1mmol),并且将溶液搅拌5分钟。然后在-10℃加入(R)-3-甲基吗啉(351mg,3.47mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.80g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=228。

[1568] 步骤2:(R)-(1-((3-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲醇

[1569] 在氮气下,在0℃向(R)-1-((3-甲基吗啉代)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.80g,粗品)在THF(20mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(600mg,15.8mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(714mg,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=186。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1570] 中间体87:(3-(二氟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1571] 

[1572] 步骤1:5-(二氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[1573] 在氮气下,将5-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00g,29.9mmol)和BAST(19.9g,89.7mmol)在1,2-二氯苯(300mL)中的溶液在80℃搅拌2小时。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(5.00g),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=190。

[1574] 步骤2:5-(二氟甲基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯

[1575] 在0℃向5-(二氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00g,26.3mmol)、DMAP(650mg,5.30mmol)和DIPEA(10.2g,79.0mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中逐滴加入$(Boc)_2O$(46.2g,212mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(5.40g),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-56+H]^+$=234。

[1576] 步骤3:5-(二氟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯

[1577] 在氢气下(1atm),将5-(二氟甲基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯(5.40g,18.7mmol)和10% Pd/C(2.45g)在乙醇(100mL)中的溶液在室温搅拌1小时。过滤所得混合物。将滤饼用乙醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(4.6g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=194。

[1578] 步骤4:2-(3-氯丙基)-5-(二氟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯

[1579] 在氮气下,在-78℃向5-(二氟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯(3.80g,13.0mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中逐滴加入LDA(2M在四氢呋喃中的溶液,32.5mL),并且将混合物在-78℃搅拌1h。然后在-78℃逐滴加入1-氯-3-碘丙烷(18.6g,91.0mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液,并且将该溶液温热至室温,并且额外搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(2.54g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=270。

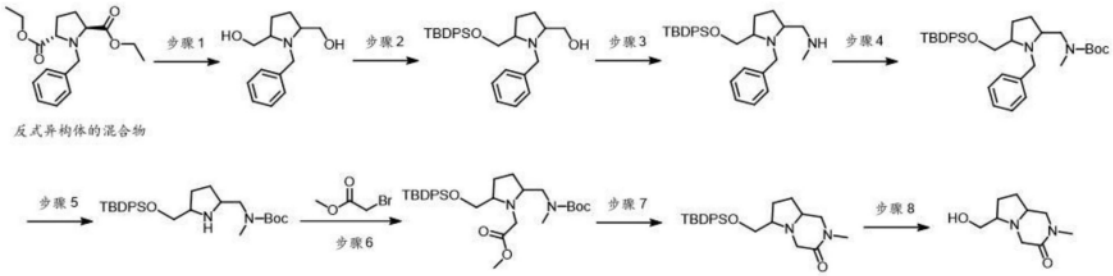
[1580] 步骤5:四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙基3-(二氟甲基)酯

[1581] 在室温向吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙基2-(3-氯丙基)-5-(二氟甲基)酯(2.54g,6.88mmol)在HFIP(100mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(5mL),并且将混合物搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物复溶在乙醇(100mL)中,并且用K_2CO_3(2.85g,20.6mmol)和KI(114mg,0.688mmol)处理。将所得混合物在40℃搅拌1小时。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(3.20g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=234。

[1582] 步骤6:(3-(二氟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1583] 在氮气下,在0℃向四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙基3-(二氟甲基)酯(3.20g,粗品)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(779mg,20.5mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(600mg,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=192。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1584] 中间体88:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

[1585] 

[1586] 步骤1:(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(反式异构体的混合物)

[1587] 在氮气下,在0℃向1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,1.00g,3.28mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中缓慢加入$LiAlH_4$(311mg,8.18mmol),并且在室温搅拌2小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(700mg,反式异构体的混合物),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=222。

[1588] 步骤2:(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(反式异构体的混合物)

[1589] 在室温向(1-苄基吡咯烷-2,5-二基)二甲醇(700mg,3.17mmol)、DIPEA(818mg,6.34mmol)和DMAP(38.7mg,0.317mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入TBDPSCl(959mg,3.49mmol)。将溶液在室温搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(370mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=460。

[1590] 步骤3:1-(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲基甲胺(反式异构体的混合物)

[1591] 在氮气下,在-78℃向(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(370mg,0.806mmol)和DIPEA(208mg,1.61mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加

入三氟甲磺酸酐(364mg,1.29mmol),并且将混合物搅拌15分钟。然后在-78℃加入CH_3NH_2(2M在THF中的溶液,1mL),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(300mg),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=473。

[1592] 步骤4:((1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物)

[1593] 在0℃向1-(1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)-N-甲基甲胺(300mg,0.634mmol)和DIPEA(98.2mg,0.761mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入$(Boc)_20$(152mg,0.697mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(270mg),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=573。

[1594] 步骤5:((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(反式异构体的混合物)

[1595] 在氢气下(1atm),在室温向((1-苄基-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(270mg,0.471mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(49.9mg)和20% $Pd(OH)_2/C$(含有61.7%水,87.9mg)。将所得混合物在室温搅拌2小时。过滤所得混合物。将滤饼用甲醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(210mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=483。

[1596] 步骤6:2-(2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酸甲酯(反式异构体的混合物)

[1597] 将((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-基)-甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.414mmol)、2-溴乙酸甲酯(95.2mg,0.623mmol)和K_2CO_3(172mg,1.23mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在50℃搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(215mg),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=555。

[1598] 步骤7:6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

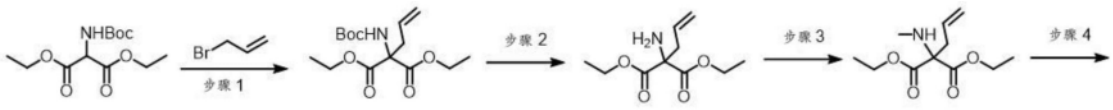
[1599] 在0℃向2-(2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酸甲酯(185mg,0.334mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中的溶液,6mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物复溶于甲醇中并且用DIPEA(1mL)处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(130mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=423。

[1600] 步骤8:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(反式异构体的混合物)

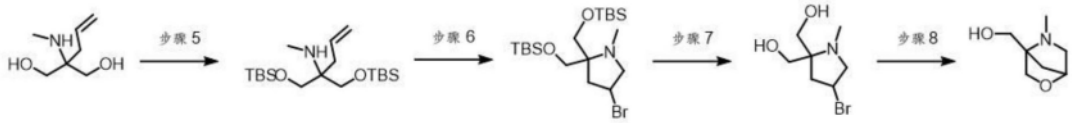
[1601] 在氮气下,在室温向6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-3(4H)-酮(100mg,0.237mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入氯化氢(4M在

甲醇中的溶液,1mL,4.00mmol),并且将混合物在60℃搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(65.0mg,粗品),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=185。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1602] 中间体89:(5-甲基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)甲醇



[1603]



[1604] 步骤1:2-烯丙基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙二酸二乙酯

[1605] 在氮气下,在0℃向2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙二酸二乙酯(10.0g,36.3mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中加入NaH(2.90g,72.5mmol,60%,在矿物油中)和3-溴丙-1-烯(5.18g,43.2mmol)。将所得溶液在80℃搅拌2h。然后冷却至室温,用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到5.18g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=316。

[1606] 步骤2:2-烯丙基-2-氨基丙二酸二乙酯

[1607] 向2-烯丙基-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙二酸二乙酯(4.68g,14.8mmol)在二氯甲烷(27.9mL)中的溶液中加入TFA(9.30mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。在真空下蒸发溶剂,以得到6.5g(粗品)标题化合物(TFA盐),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=216。

[1608] 步骤3:2-烯丙基-2-(甲基氨基)丙二酸二乙酯

[1609] 将来自步骤2的2-烯丙基-2-氨基丙二酸二乙酯(6.5g)、甲醛(1.11g,14.8mmol,40%,在水中)和NaOAc(2.44g,29.8mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液在室温搅拌2h。然后在室温加入$NaBH(OAc)_3$(6.30g,29.7mmol),并且将混合物搅拌1h。加入水以淬灭反应,用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到1.09g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=230。

[1610] 步骤4:2-烯丙基-2-(甲基氨基)丙烷-1,3-二醇

[1611] 在氮气下,在0℃向2-烯丙基-2-(甲基氨基)丙二酸二乙酯(990mg,4.32mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(3.46mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌30min,将反应通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并且过滤。在真空下蒸发溶剂,以得到491mg(粗品)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=146。

[1612] 步骤5:6-烯丙基-N,2,2,3,3,9,9,10,10-九甲基-4,8-二氧杂-3,9-二硅杂十一烷-6-胺

[1613] 在0℃向2-烯丙基-2-(甲基氨基)丙烷-1,3-二醇(491mg,3.38mmol)和三乙胺(1.71g,16.9mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入叔丁基氯二甲基硅烷(1.52g,10.1mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:

0％至50％EtOAc/石油醚),以得到960mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝374。

[1614] 步骤6:4-溴-2,2-双(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷

[1615] 在室温向6-烯丙基-N,2,2,3,3,9,9,10,10-九甲基-4,8-二氧杂-3,9-二硅杂十一烷-6-胺(760mg,2.03mmol)在乙腈(10.0mL)中的溶液中加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(361mg,2.04mmol)。将所得溶液在室温搅拌15min。在真空下蒸发溶剂,以得到240mg(粗品)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝452。

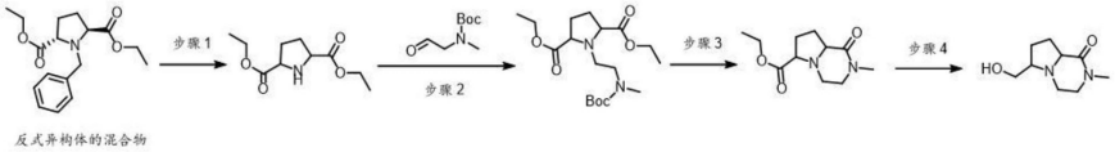
[1616] 步骤7:(4-溴-1-甲基吡咯烷-2,2-二基)二甲醇

[1617] 向4-溴-2,2-双(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷(240mg,0.530mmol)在甲醇(2.00mL)和四氢呋喃(2.00mL)中的溶液中加入HCl(6.00mL,4M,在水中)。将所得溶液在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂,以得到200mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝224。

[1618] 步骤8:(5-甲基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)甲醇

[1619] 在氮气下,在0℃向(4-溴-1-甲基吡咯烷-2,2-二基)二甲醇(200mg,0.890mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入NaH(71.4mg,1.79mmol,60％,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌2h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将溶剂在真空下蒸发。将残余物通过DCM洗涤并且过滤。在真空下蒸发溶剂,以得到90mg黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝144。

[1620] 中间体90:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(反式异构体的混合物)

[1621] 

[1622] 步骤1:吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1623] 在氮气下,在室温向1-苄基吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物,730mg,2.39mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入10％ Pd/C(255mg)和20％ $Pd(OH)_2/C$(含有61.7％水,440mg)。将烧瓶抽真空并且用氢气回充三次。将所得混合物在氢气下(1atm)在室温搅拌2小时。所得混合物经硅藻土过滤,并且将滤饼用乙醇洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(507mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝216。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ4.21(q,J＝7.1Hz,4H),4.06-3.93(m,2H),2.31-2.10(m,2H),2.04-1.88(m,2H),1.30(t,J＝7.1Hz,6H)。

[1624] 步骤2:1-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(反式异构体的混合物)

[1625] 在0℃向吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(300mg,1.39mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.21g,6.99mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液,并且将混合物搅拌30分钟。然后在0℃加入$NaBH(OAc)_3$(1.48g,6.98mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用水淬灭,并且用二氯甲烷进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至30％乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(488mg),其为浅黄色油状物。LC-MS:

(ESI,m/z):[M+H]$^+$=373。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ4.19(q,J=7.1Hz,4H),3.97-3.89(m,2H),3.48-3.20(m,2H),3.04-2.93(m,2H),2.87(s,3H),2.43-2.21(m,2H),2.03-1.86(m,2H),1.47(s,9H),1.30(t,J=7.1Hz,6H)。

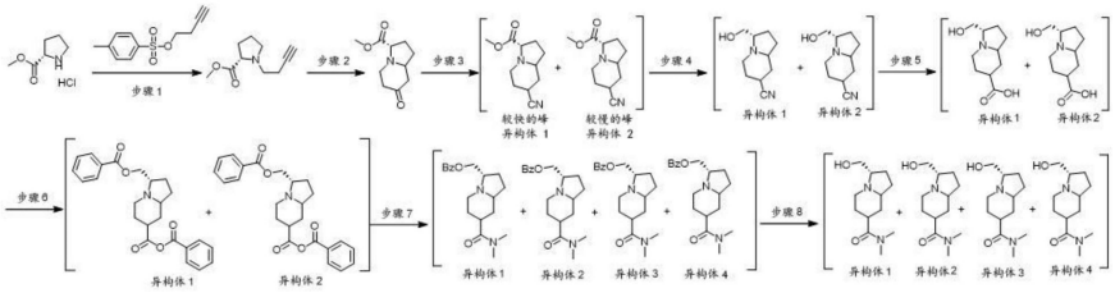
[1626] 步骤3:2-甲基-1-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯(反式异构体的混合物)

[1627] 在0℃向1-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2,5-二甲酸二乙酯(438mg,1.18mmol)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中的溶液,6mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物复溶于乙醇(20mL)中,并且用DIPEA(2mL,12.0mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(157mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=227。

[1628] 步骤4:6-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(反式异构体的混合物)

[1629] 在室温向2-甲基-1-氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯(134mg,0.592mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入$LiBH_4$(64.5mg,2.96mmol),并且将混合物在60℃搅拌6小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(84.9mg,粗品),其为无色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=185。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1630] 中间体91:(3S)-3-(羟基甲基)-N,N-二甲基八氢吲嗪-7-甲酰胺(四种异构体)

[1631] 

[1632] 步骤1:丁-3-炔-1-基-L-脯氨酸甲酯

[1633] 将L-脯氨酸甲酯盐酸盐(10.1g,60.7mmol)、4-甲基苯磺酸丁-3-炔-1-基酯(32.4g,145mmol)、NaI(4.58g,30.5mmol)和$NaHCO_3$(20.5g,243mmol)在乙腈(500mL)中的溶液在80℃搅拌16小时。滤出固体。将滤液在真空下浓缩。将残余物用DCM稀释,用NaOH水溶液(5%)、水和盐水洗涤。有机相在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到11.1g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=182。

[1634] 步骤2:(3S)-7-氧代八氢吲嗪-3-甲酸甲酯

[1635] 在氮气下,在0℃向丁-3-炔-1-基-L-脯氨酸甲酯(9.48g,52.3mmol)和4 Å MS(10g)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中加入m-CPBA(12.9g,63.3mmol)。将溶液在0℃搅拌2小时。然后将溶液冷却至-78℃,在-78℃加入PPh_3AuNTf_2(1.95g,2.64mmol)在DCM中的溶液。将溶液在-78℃搅拌5小时。将溶液用DCM稀释,并且滤出分子筛。将滤液用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯

度:0%至60% EtOAc/石油醚),以得到5.58g标题化合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。

[1636] 步骤3:(3S)-7-氰基八氢吲嗪-3-甲酸甲酯(两种异构体)

[1637] 在氮气下,在0℃向(3S)-7-氧代八氢吲嗪-3-甲酸甲酯(2.01g,10.2mmol)和1-((异氰基甲基)磺酰基)-4-甲基苯(3.3g,16.9mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(100mL)和甲醇(0.4mL)中的溶液中加入t-BuOK(1M,在THF中,25mL)。将溶液在室温搅拌3小时。滤出固体。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至60% EtOAc/石油醚),以得到361mg较快的峰(异构体1)和362mg较慢的峰(异构体2),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=209。

[1638] 步骤4:(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲腈(两种异构体)

[1639] 在氮气下,在0℃向(3S)-7-氰基八氢吲嗪-3-甲酸甲酯(500mg,2.4mmol)(上一步骤的异构体1)在四氢呋喃(14mL)中的溶液中加入$LiBH_4$(2M,在THF中,2.5mL)。将溶液在室温搅拌16小时。将反应通过EtOAc淬灭。将溶液通过离子交换树脂(Si-丙基磺酸)纯化并且在真空下浓缩,以得到433mg(粗品)标题化合物(异构体1),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=181。

[1640] 类似于如上所述的方法,由(3S)-7-氰基八氢吲嗪-3-甲酸甲酯(800mg,3.84mmol)(上一步骤的异构体2)制备其他异构体(异构体2)441mg(粗品),其为粗制棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=181。

[1641] 步骤5:(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲酸(两种异构体)

[1642] 将(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲腈(181mg,1mmol)(上一步骤的异构体1)在盐酸(6mL,12M)中的溶液在80℃搅拌2小时。将溶液在真空下浓缩,以得到270mg(粗品)标题化合物(异构体1),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=200。

[1643] 类似于如上所述的方法,由(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲腈(440mg,2.44mmol)(上一步骤的异构体2)制备其他异构体(异构体2)1.03g(粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=200。

[1644] 步骤6:苯甲酸(3S)-3-((苯甲酰基氧基)甲基)八氢吲嗪-7-甲酸酐(两种异构体)

[1645] 在0℃向(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲酸(271mg,粗品)(上一步骤的异构体1)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入DIPEA(1.19g,9.22mmol)和苯甲酰氯(585mg,4.16mmol)。将溶液在室温搅拌16小时。将溶液通过水淬灭,用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到810mg(粗品)标题化合物(异构体1),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=408。

[1646] 类似于如上所述的方法,由(3S)-3-(羟基甲基)八氢吲嗪-7-甲酸(1.03g,粗品)(上一步骤的异构体2)制备其他异构体(异构体2)4.31g(粗品),其为粗制棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=408。

[1647] 步骤7:苯甲酸((3S)-7-(二甲基氨基甲酰基)八氢吲嗪-3-基)甲基酯(四种异构体)

[1648] 将苯甲酸(3S)-3-((苯甲酰基氧基)甲基)八氢吲嗪-7-甲酸酐(810mg,粗品)(上一步骤的异构体1)和二甲胺(2M,在THF中,12mL)在室温搅拌4小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至40% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到95mg

较快的峰(异构体1)和67mg较慢的峰(异构体2),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=331。

[1649] 类似于如上所述的方法,由(3S)-3-((苯甲酰基氧基)甲基)八氢吲嗪-7-甲酸酐(4.31g,粗品,2.44mmol)(上一步骤的异构体2)制备其他异构体(异构体3与异构体4的混合物)277mg,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=331。

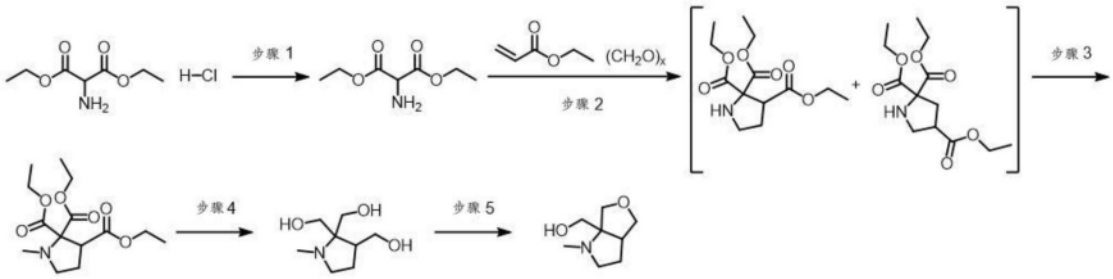
[1650] 步骤8:(3S)-3-(羟基甲基)-N,N-二甲基八氢吲嗪-7-甲酰胺(四种异构体)

[1651] 向((3S)-7-(二甲基氨基甲酰基)八氢吲嗪-3-基)甲基苯甲酸酯(65.1mg,0.200mmol)(上一步骤的异构体1)在乙醇(1.5mL)中的溶液中加入NaOH(24.8mg,0.620mmol)在水(0.5mL)中的溶液。将溶液在室温搅拌2小时。将反应溶液用2N HCl水溶液调节至pH=7。然后将溶液通过离子交换树脂(Si-丙基磺酸)纯化并且在真空下浓缩,以得到43mg(粗品)标题化合物(异构体1),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=227。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1652] 类似于如上所述的方法,由((3S)-7-(二甲基氨基甲酰基)八氢吲嗪-3-基)甲基苯甲酸酯(66.5mg,0.200mmol)(上一步骤的异构体2)制备其他异构体(异构体2)46mg(粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=227。

[1653] 类似于如上所述的方法,由((3S)-7-(二甲基氨基甲酰基)八氢吲嗪-3-基)甲基苯甲酸酯(277mg,0.840mmol)(异构体3与异构体4的混合物)制备其他异构体(异构体3与异构体4的混合物)145mg(粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=227。这两种异构物在目标化合物处分离。

[1654] 中间体92:(1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-6a(6H)-基)甲醇

[1655] 

[1656] 步骤1:2-氨基丙二酸二乙酯

[1657] 在室温向2-氨基丙二酸二乙酯盐酸盐(25.0g,118mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中分批加入$NaHCO_3$(19.8g,236mmol),并且将混合物搅拌1小时。将所得混合物过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(20.0g,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=176。

[1658] 步骤2:吡咯烷-2,2,3-三甲酸三乙酯和吡咯烷-2,2,4-三甲酸三乙酯(约3:1混合物)

[1659] 将2-氨基丙二酸二乙酯(20.0g,114mmol)、丙烯酸乙酯(11.4g,114mmol)和聚甲醛(3.42g,38.0mmol)在甲苯(500mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(25.0g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=288。

[1660] 步骤3:1-甲基吡咯烷-2,2,3-三甲酸三乙酯

[1661] 在室温向吡咯烷-2,2,3-三甲酸三乙酯和吡咯烷-2,2,4-三甲酸三乙酯(约3:1混

合物,25.0g,87.1mmol)和聚甲醛(13.1g,145mmol)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中分批加入$NaBH(OAc)_3$(92.3g,436mmol),并且将混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭在0℃并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(15.7g),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=302。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ 4.33-4.07(m,6H),3.72-3.61(m,1H),3.16-3.05(m,1H),2.95-2.82(m,1H),2.54(s,3H),2.36-2.11(m,2H),1.36-1.20(m,9H)。

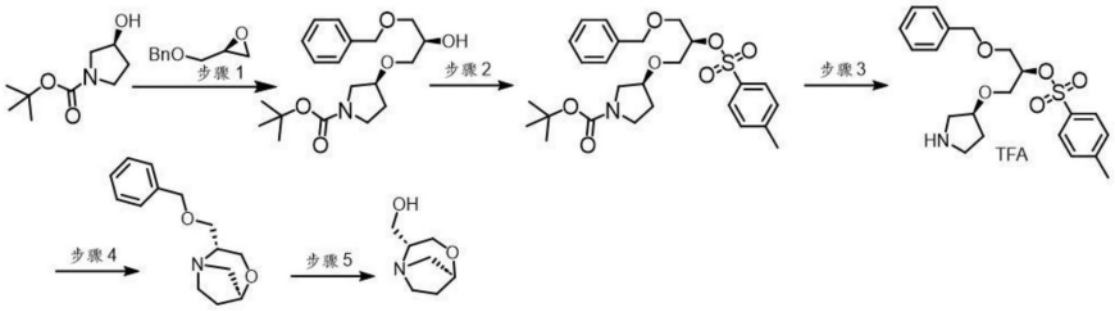
[1662] 步骤4:(1-甲基吡咯烷-2,2,3-三基)三甲醇

[1663] 在氮气下,在0℃向1-甲基吡咯烷-2,2,3-三甲酸三乙酯(9.00g,30.0mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中逐滴加入$LiAlH_4$(2M在四氢呋喃中的溶液,30mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(5.10g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=176。

[1664] 步骤5:(1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-6a(6H)-基)甲醇

[1665] 在氮气下,在-10℃向(1-甲基吡咯烷-2,2,3-三基)三甲醇(175mg,1.00mmol)和TEA(0.4mL)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(0.3mL,1.78mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(300mg,粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1666] 中间体93:((2R,5S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲醇

[1667] 

[1668] 步骤1:(S)-3-((R)-3-(苄氧基)-2-羟基丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1669] 在氮气下,在0℃向(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.00g,26.7mmol)在THF(80mL)中的溶液中加入NaH(2.67g,66.7mmol)。将所得溶液在0℃搅拌20min。然后加入(S)-2-((苄氧基)甲基)氧杂环丙烷(4.38g,26.7mmol)。将溶液在50℃搅拌过夜。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至60% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(2.55g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=352。

[1670] 步骤2:(S)-3-((R)-3-(苄氧基)-2-(甲苯磺酰基氧基)丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1671] 在0℃向(S)-3-((R)-3-(苄氧基)-2-羟基丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.65g,7.54mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入Et_3N(2.84g,28.0mmol)、TsCl(1.75g,9.18mmol)和4-DMAP(46.0mg,0.38mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭,用0.1M HCl和盐水洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(2.57g),其为黄色油

状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=506。

[1672] 步骤3:(R)-1-(苄氧基)-3-(((S)-吡咯烷-3-基)氧基)丙-2-基4-甲基苯磺酸酯(TFA盐)

[1673] 将(S)-3-((R)-3-(苄氧基)-2-(甲苯磺酰基氧基)丙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.57g,5.08mmol)在2,2,2-三氟乙酸(3mL)和二氯甲烷(9mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,以得到粗产物(3.30g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=406。

[1674] 步骤4:(2R,5S)-2-((苄氧基)甲基)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷

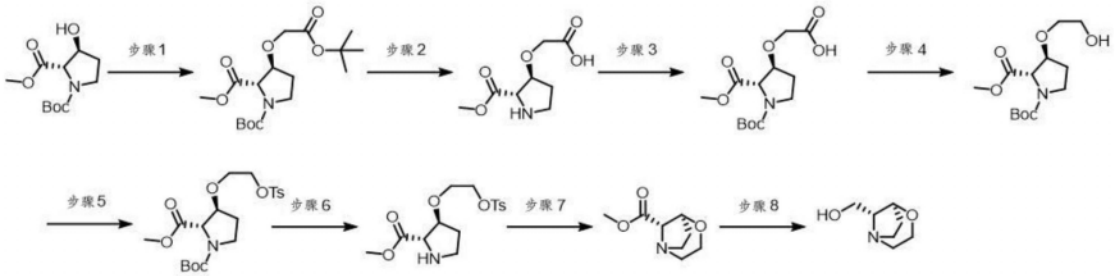
[1675] 将(R)-1-(苄氧基)-3-(((S)-吡咯烷-3-基)氧基)丙-2-基4-甲基苯磺酸酯(TFA盐)(3.30g,6.35mmol)和K_2CO_3(3.37g,24.4mmol)在乙腈(30mL)中的溶液在70℃搅拌过夜。将所得混合物在减压条件下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100%ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(890mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=234。

[1676] 步骤5:((2R,5S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲醇

[1677] 在氢气下(1atm),将((2R,5S)-2-((苄氧基)甲基)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷(139mg,0.600mmol)和10% Pd/C(180mg)在甲醇(4mL)中的溶液在室温搅拌过夜。过滤所得混合物。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(51mg粗品),其为白色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=144。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1678] 中间体94:((5S,8R)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲醇

[1679]



[1680] 步骤1:(2S,3S)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1681] 在氮气下,在0℃向(2S,3S)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(1.01g,4.12mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入NaH(247mg,6.18mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌0.5小时。然后加入2-氯乙酸叔丁酯(1.22mL,8.25mmol),并且将混合物在0℃搅拌1小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含0%至20%EtOAc的石油醚),以得到351mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=360。

[1682] 步骤2:2-(((2S,3S)-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)乙酸

[1683] 向(2S,3S)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(351mg,0.970mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入HCl/1,4-二噁烷(1mL,4mol/L),并且将混合物在室温搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到298mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=204。

[1684] 步骤3:2-(((2S,3S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)乙酸

[1685] 向2-(((2S,3S)-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)乙酸(261mg,1.28mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DIPEA(1.30g,10.1mmol)和$(Boc)_2O$(837mg,3.84mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将所得混合物用DCM稀释并且用水和盐水洗涤。将有机层在真空下浓缩,以得到319mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=304。

[1686] 步骤4:(2S,3S)-3-(2-羟基乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1687] 在氮气下,在0℃向2-(((2S,3S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-基)氧基)乙酸(262mg,0.860mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入BH_3(1.6mL,1M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌3小时。将反应用MeOH淬灭。将反应混合物在真空下浓缩,以得到349mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=290。

[1688] 步骤5:(2S,3S)-3-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1689] 在氮气下,在室温向(2S,3S)-3-(2-羟基乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(301mg,1.04mmol)、Et_3N(207mg,2.05mmol)和4-DMAP(12.7mg,0.100mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TsCl(217mg,1.14mmol)。将溶液在室温搅拌8小时。将所得混合物用EtOAc稀释并且用水和盐水洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到128mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=444。

[1690] 步骤6:(2S,3S)-3-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1691] 向(2S,3S)-3-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(111mg,0.250mmol)在乙腈(4.5mL)中的溶液中加入HCl/1,4-二噁烷(1.5mL,4mol/L),并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到103mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=344。

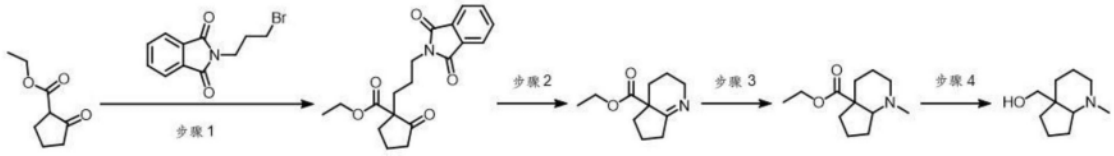
[1692] 步骤7:(5S,8S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯

[1693] 向(2S,3S)-3-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(103mg,0.300mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(227mg,1.64mmol),并且将混合物在70℃搅拌3小时。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到110mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。

[1694] 步骤8:((5S,8R)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲醇

[1695] 在氮气下,在0℃向(5S,8S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯(110mg,粗品)在THF(3mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.3mL,1M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将反应通过$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到63.1mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=144。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1696] 中间体95:(1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇

[1697] 

[1698] 步骤1:1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-2-氧代环戊烷-1-甲酸乙酯

[1699] 在0℃向2-氧代环戊烷-1-甲酸乙酯(10.0g,64.1mmol)在四氢呋喃(50mL)和DMF(50mL)中的溶液中分3批加入NaH(60%,分散于矿物油中,3.08g,76.9mmol),并且将混合物搅拌30分钟。然后在0℃加入含有2-(3-溴丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(18.9g,70.5mmol)的四氢呋喃(50mL),并且将混合物在65℃搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(13.5g),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=344。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.88-7.77(m,2H),7.76-7.65(m,2H),4.23-4.04(m,2H),3.88-3.56(m,2H),2.60-2.13(m,4H),2.06-1.70(m,4H),1.70-1.50(m,2H),1.32-1.15(m,3H)。

[1700] 步骤2:2,3,4,5,6,7-六氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯

[1701] 在室温向1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-2-氧代环戊烷-1-甲酸乙酯(13.5g,39.2mmol)在乙醇(200mL)中的溶液中加入水合肼(80%,7.2mL),并且将混合物在80℃搅拌1小时。将混合物冷却至室温,并且过滤固体。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(4.40g,粗品),其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=196。

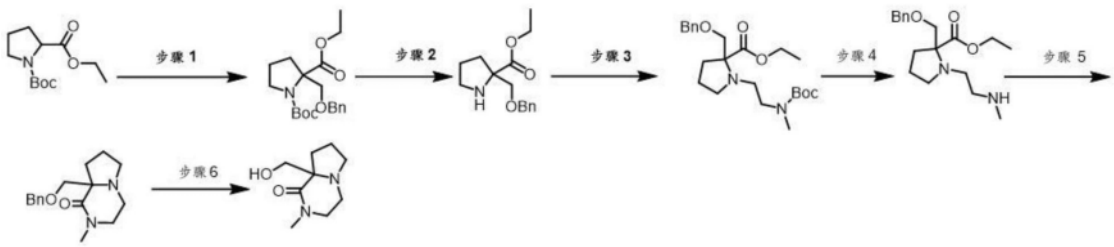
[1702] 步骤3:1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯

[1703] 在室温向2,3,4,5,6,7-六氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(4.40g,22.4mmol)和聚甲醛(3.36g,37.3mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中分批加入$NaBH(OAc)_3$(23.7g,112mmol),并且将混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭在0℃并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.50g),其为浅无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=212。

[1704] 步骤4:(1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇

[1705] 在0℃向1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(1.50g,7.08mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中逐滴加入$LiAlH_4$(2M在四氢呋喃中的溶液,7.1mL),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(600mg粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=170。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1706] 中间体96:8a-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮

[1707] 

[1708] 步骤1:2-((苄氧基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯

[1709] 在氮气下,在-40℃向吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯(10.0g,41.1mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M,在THF中,100mL,100mmol)。将所得溶液在-40℃搅拌30min。然后在-40℃加入BOMCl(9.62g,61.7mmol)。将溶液在25℃搅拌1小时。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到12g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=364。

[1710] 步骤2:2-((苄氧基)甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯

[1711] 将2-(苄氧基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙酯(5.0g,13.8mmol)在二氯甲烷(50mL)和TFA(20mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物在减压条件下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到3.4g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。

[1712] 步骤3:2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2-甲酸乙酯

[1713] 在0℃向2-(苄氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯(2.5g,9.49mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(8.2g,47.5mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液,并且将混合物搅拌30分钟。然后在0℃加入$NaBH(OAc)_3$(10g,48mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用水淬灭,并且用二氯甲烷进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到3.9g浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=421。

[1714] 步骤4:2-((苄氧基)甲基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)吡咯烷-2-甲酸乙酯

[1715] 将2-(苄氧基甲基)-1-[2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]乙基]吡咯烷-2-甲酸乙酯(100mg,0.24mmol)在HCl(1M)的EtOAc水溶液(1.5mL)和二氯甲烷(3mL)中的水溶液在25℃搅拌4小时。将所得混合物在减压下浓缩,以得到50mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=321。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

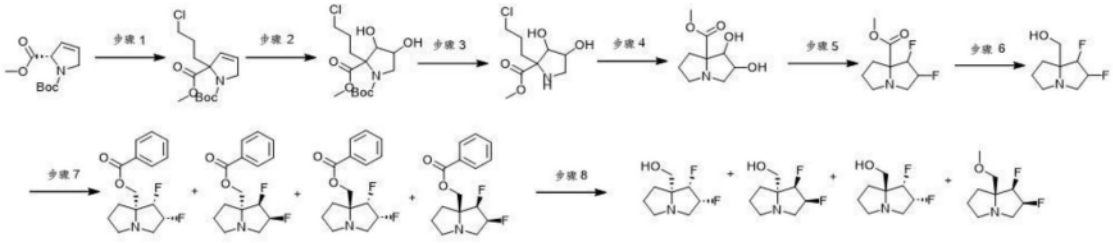
[1716] 步骤5:8a-((苄氧基)甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮

[1717] 将2-(苄氧基甲基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]吡咯烷-2-甲酸乙酯(1.0g,3.12mmol)和DIPEA(4.02g,31.2mmol)在MeOH中的溶液在25℃搅拌72小时。所得混合物用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到200mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=275。

[1718] 步骤6:8a-(羟基甲基)-2-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮

[1719] 在氮气下,在25℃向8a-(苄氧基甲基)-2-甲基-4,6,7,8-四氢-3H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮(300mg,1.09mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,20.0mg)。将所得溶液在室温搅拌18h。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到250mg粗制标题化合物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=185。将该粗产物用于下一步,而不经进一步纯化。

[1720] 中间体97:(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1721] 

[1722] 步骤1:2-(3-氯丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1723] 在氮气下,在-30℃向(S)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(10.8g,47.5mmol)在THF(50mL)中的溶液中逐滴加入LiHMDS(95.3mL,1M,在THF中),并且将混合物在-30℃搅拌1小时。然后于-30℃逐滴加入1-溴-3-氯丙烷(22.4g,142mmol),并且将混合物搅拌30min。将混合物温热至室温并且搅拌1.5h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到10.7g标题化合物,其为浅黄色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=304。

[1724] 步骤2:2-(3-氯丙基)-3,4-二羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1725] 将2-(3-氯丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(10.7g,35.2mmol)、NMMO(10.2g,88.3mmol)和$K_2OsO_2(OH)_4$(1.62g,4.40mmol)在丙酮(60mL)和水(40mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至4%MeOH/DCM),以得到10.4g标题化合物,其为棕色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=338。

[1726] 步骤3:2-(3-氯丙基)-3,4-二羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1727] 将2-(3-氯丙基)-3,4-二羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(10.4g,30.7mmol)和TFA(25mL)在DCM(75mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到8.26g粗制标题化合物,其为棕色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=238。

[1728] 步骤4:1,2-二羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1729] 将2-(3-氯丙基)-3,4-二羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(8.26g,34.8mmol)和K_2CO_3(14.2g,103mmol)在乙腈(60mL)中的溶液在室温搅拌1.5小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至70% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到13.0g(粗品)黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=202。

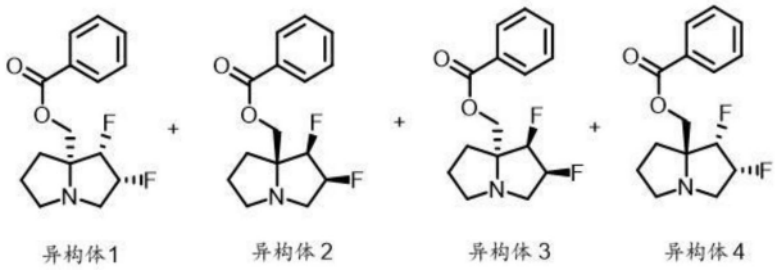
[1730] 步骤5:1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1731] 在氮气下,将1,2-二羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(13.0g,64.7mmol)(粗品)在DAST(65mL)中的溶液在40℃搅拌2天,通过$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物用CH_3OH(30mL)溶解。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到3.91g粗制标题化合物,其为棕色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=206。

[1732] 步骤6:(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1733] 在氮气下,在0℃向1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(2.65g,粗品)在THF(20mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(8.1mL,2.4M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到1.19g粗制标题化合物,其为棕色糖浆。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。

[1734] 步骤7:(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲基苯甲酸酯

[1735] 

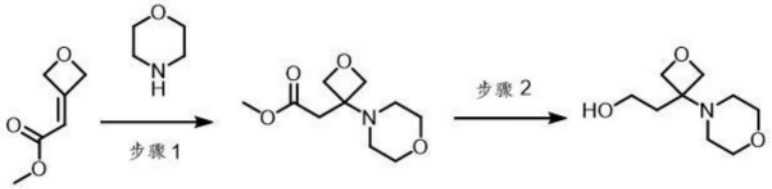
[1736] 在0℃向(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.19g,6.72mmol)和Et_3N(1.36g,13.5mmol)在DCM(12mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(1.42g,10.1mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至4% MeOH/DCM),以得到混合物产物。将该混合物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至60% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到633.3mg异构体1与异构体2的混合物(较快的峰)(其为黄色糖浆)以及295.1mg异构体3与异构体4的混合物(较慢的峰)(其为黄色糖浆)。将异构体1与异构体2通过手性制备型HPLC分离(条件:柱:CHIRAL ART Cellulose-SC,2×25cm,5μm;流动相A:-(0.5%2M NH_3-MeOH)---C,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在15min内,30B至30B;220/254nm;R_{T1}:8.505;R_{T2}:10.259),以得到229mg异构体1(单一顺式异构体,未确定完整构型)(其为无色糖浆)和223mg异构体2(单一顺式异构体,未确定完整构型)(其为无色糖浆)。将异构体3与异构体4通过手性制备型HPLC分离(条件:柱:LUX 5μm Cellulose-2,2.12×25cm;流动相A:-x(0.5%2M NH_3-MeOH)--H-,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在15min内,5B至5B;220/254nm;R_{T1}:9.533;R_{T2}:13.438),以得到117mg异构体3(单一反式异构体,确切结构不确定)(其为无色糖浆)和108mg异构体4(单一反式异构体,确切结构不确定)(其为无色糖浆)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=282。

[1737] 步骤8:(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1738] 将(1,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲基苯甲酸酯(50.3mg,0.180mmol)(来自上一步骤的异构体1)和$LiOH \cdot H_2O$(45.3mg,1.08mmol)在THF(1mL)和水(0.25mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将溶液用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到30.6mg(粗品)黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。

[1739] 类似于如上所述的方法,制备另外3种异构体。

[1740] 中间体100:2-(3吗啉代氧杂环丁烷-3-基)乙烷-1-醇

[1741] 

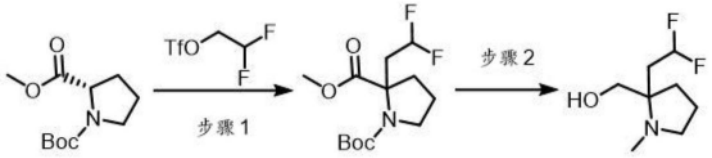
[1742] 步骤1:2-(3吗啉代氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯

[1743] 将2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸甲酯(1.01g,7.11mmol)与吗啉(2.25g,25.8mmol)的混合物在室温搅拌3小时。将溶液用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到1.01g标题化合物,其为浅棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=216。

[1744] 步骤2:2-(3吗啉代氧杂环丁烷-3-基)乙烷-1-醇

[1745] 在氮气下,在0℃向2-(3吗啉代氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯(600mg,2.79mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(2mL,2.5M,在THF中)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且滤出固体。将滤液在真空下浓缩,以得到487mg(粗品)标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=188。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1746] 中间体103:(2-(2,2-二氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1747] 

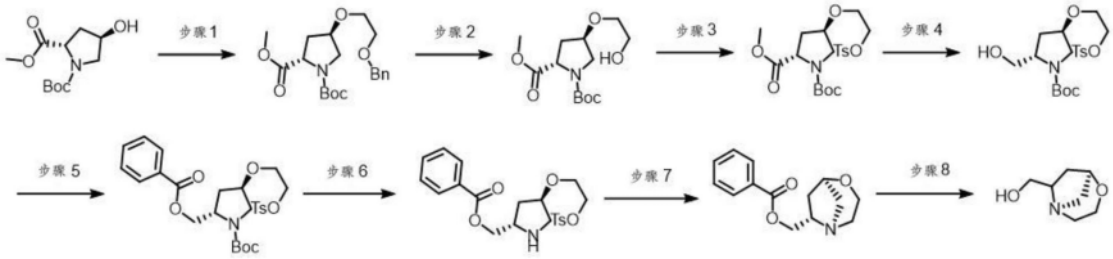
[1748] 步骤1:2-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1749] 在-40℃向(S)-吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(2.50g,10.9mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中逐滴加入LiHMDS(1M,在THF中,22mL),并且将混合物搅拌1小时。然后在-40℃逐滴加入三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(3.50g,16.4mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液,并且将混合物在室温额外搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(1.50g),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=294。

[1750] 步骤2:(2-(2,2-二氟乙基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1751] 在0℃向2-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(1.50g,5.11mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(389mg,10.3mmol),并且将混合物在60℃搅拌2小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$猝灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(700mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=180。

[1752] 中间体104:((1R,5R)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-7-基)甲醇

[1753] 

[1754] 步骤1:(2S,4R)-4-(2-(苄氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1755] 在氮气下,在0℃向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(20.0g,81.6mmol)在DMF(200mL)中的溶液中加入NaI(1.22g,8.16mmol)和NaH(3.92g,98.0mmol,60%,分散于矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌20min。然后加入((2-溴乙氧基)甲基)苯(19.2g,89.4mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将反应通过NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到12.8g标题化合物,其为无色油状

物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=280。

[1756] 步骤2:(2S,4R)-4-(2-羟基乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1757] 在氢气下(1atm),将Pd/C(1.68g,10%)和(2S,4R)-4-(2-(苄氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(6.70g,17.7mmol)在MeOH(700mL)中的悬浮液在室温搅拌2天。将溶液过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到4.89g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=190。

[1758] 步骤3:(2S,4R)-4-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1759] 在0℃向(2S,4R)-4-(2-羟基乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(5.01g,17.3mmol)、DIPEA(2.46g,19.0mmol)和4-DMAP(211mg,1.73mmol)在DCM(55mL)中的溶液中加入TsCl(3.64g,19.0mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液分配在水与DCM之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50%EtOAc/石油醚),以得到4.76g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=344。

[1760] 步骤4:(2S,4R)-2-(羟基甲基)-4-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1761] 在氮气下,在0℃向(2S,4R)-4-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(9.46g,21.3mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(8.54mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。将溶液在0℃用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将溶剂在真空下浓缩,以得到7.50g(粗品)标题化合物,其为黄色粗制油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=316。

[1762] 步骤5:(2S,4R)-2-((苯甲酰基氧基)甲基)-4-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1763] 在0℃向(2S,4R)-2-(羟基甲基)-4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.50g,18.1mmol)和Et_3N(48g,54.2mmol)在DCM(80mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(3.82g,27.2mmol)。将所得溶液在室温搅拌3h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至60%EtOAc/石油醚),以得到5.84g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=420。

[1764] 步骤6:((2S,4R)-4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)吡咯烷-2-基)甲基苯甲酸酯

[1765] 将(2S,4R)-2-((苯甲酰基氧基)甲基)-4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.70g,12.9mmol)在DCM(80mL)和TFA(40mL)中的溶液在室温搅拌0.5h。将溶液在真空下浓缩,以得到9.40g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=420。

[1766] 步骤7:((1R,5R,7S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-7-基)甲基苯甲酸酯

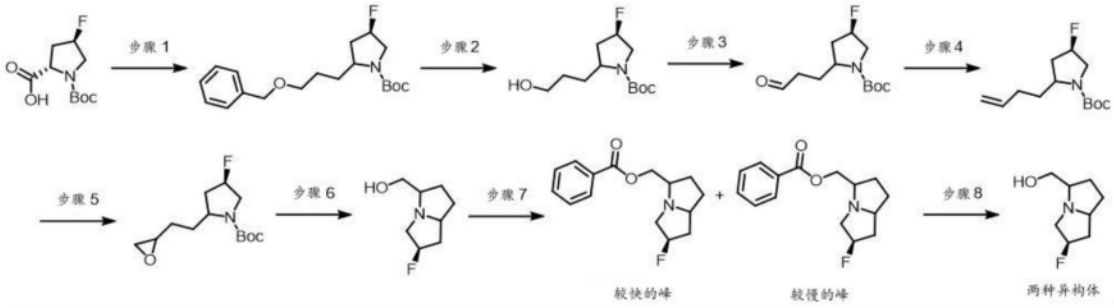
[1767] 向((2S,4R)-4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)吡咯烷-2-基)甲基苯甲酸酯(9.40g,22.4mmol)在DMA(285mL)中的溶液中加入K_2CO_3(21.7g,157mmol)。将溶液在40℃搅拌过夜。过滤后,将溶液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到1.80g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$

=248。

[1768] 步骤8:((1R,5R)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-7-基)甲醇

[1769] 在氮气下,在0℃向((1R,5R,7S)-4-氧杂-1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-7-基)甲基苯甲酸酯(500mg,2.02mmol)在THF(5.5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(3.04mL,1M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌1h。将溶液在0℃用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到188mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=144。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1770] 中间体105:((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇

[1771] 

[1772] 步骤1:(4R)-2-(3-(苄氧基)丙基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1773] 在氮气下,在0℃向(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(1.53g,6.56mmol)、(Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6(89.0mg,0.0900mmol)、4,4-dOMe-bpy(94.0mg,0.430mmol)、$NiCl_2$-乙二醇二甲醚(96.1mg,0.431mmol)和K_2CO_3(1.19g,8.70mmol)在ACN(2.5mL)中的溶液中加入((3-溴丙氧基)甲基)苯(1.00g,4.36mmol)和H_2O(1.58mL)。将所得溶液在蓝色LED灯照射下在室温搅拌过夜。过滤后,将滤液用水稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到525mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M-100+H]^+$=238。

[1774] 步骤2:(4R)-4-氟-2-(3-羟基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1775] 在氮气下(1atm),在室温向(4R)-2-(3-(苄氧基)丙基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.60g,7.71mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中加入Pd/C(801mg,10%)。在室温,将所得溶液搅拌过夜。过滤后,将滤液在真空下浓缩,以得到2.01g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=248。

[1776] 步骤3:(4R)-4-氟-2-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1777] 在0℃向(4R)-4-氟-2-(3-羟基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.62mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入Dess-Martin(1.03g,2.43mmol),并且将混合物在室温搅拌3h。过滤后,将滤液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到132mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=246。

[1778] 步骤4:(4R)-2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1779] 在氮气下,在0℃向甲基三苯基溴化膦(2.71g,7.60mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入t-BuOK(9.53mL,1M,在THF中),并且将混合物在室温搅拌30min,然后在0℃加入含有(4R)-4-氟-2-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(934mg,3.81mmol)的THF(8mL)。将混合物溶液在室温搅拌2h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水

硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至10％EtOAc/石油醚),以得到792mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=244。

[1780] 步骤5:(4R)-4-氟-2-(2-(氧杂环丙烷-2-基)乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1781] 在0℃向(4R)-2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(792mg,3.26mmol)在DCM(9mL)中的溶液中加入m-CPBA(959mg,5.54mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至50％ EtOAc/石油醚),以得到781mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M-56+H]$^+$=204。

[1782] 步骤6:((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇

[1783] 将(4R)-4-氟-2-(2-(氧杂环丙烷-2-基)乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.93mmol)在TFA(1.5mL)和DCM(6mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩,以得到568mg(粗品)标题化合物,其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=160。

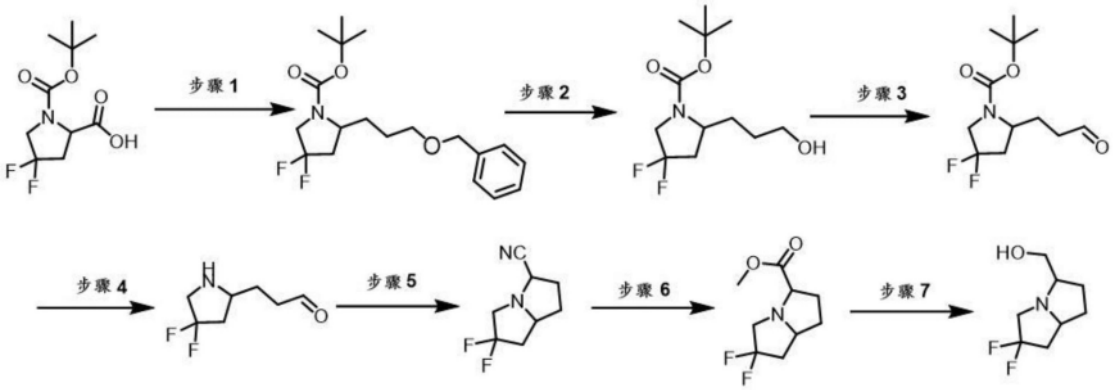
[1784] 步骤7:((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基苯甲酸酯

[1785] 在0℃向((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(200mg,1.26mmol)和Et_3N(381mg,3.77mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入BzCl(213mg,1.51mmol)。将溶液在室温搅拌1.5h。将该溶液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0％至50％ ACN的水(0.05％NH_4HCO_3)),以得到35.2mg较快的峰和49.3mg较慢的峰,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=264。

[1786] 步骤8:((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇

[1787] 在氮气下,在0℃向((6R)-6-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基苯甲酸酯(35.1mg,0.130mmol)(来自上一步骤的较快的峰)在THF(1.5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.2mL,1M,在THF中)。将溶液在室温搅拌1h。将混合物通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将溶剂通过氮吹去除,以得到27.1mg(粗品)标题化合物,其为黄色粗制油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=160。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1788] 中间体106:(6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇

[1789] 

[1790] 步骤1:2-(3-(苄氧基)丙基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1791] 在氮气下,将(2S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟-2-吡咯烷甲酸(164mg,0.65mmol)、$NiCl_2$-乙二醇二甲醚(9.59mg,0.04mmol)、4,4-dOMe-bpy(9.44mg,0.04mmol)、((3-溴丙氧基)甲基)苯(0.08mL,0.44mmol)、(Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6(8.83mg,

0.01mmol)、K_2CO_3(120mg,0.87mmol)、水(0.16mL,8.73mmol)和乙腈(5mL)的溶液在用34W蓝色LED照射下搅拌48h。用EtOAc对所得混合物进行萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至20％EtOAc/石油醚),以得到23mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=356。

[1792] 步骤2:4,4-二氟-2-(3-羟基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1793] 在氢气下(1atm),在25℃向2-(3-苄氧基)-4,4-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.9g,5.35mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入10％ Pd/C(200mg)。将所得溶液在室温搅拌24小时。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到粗产物1.09g。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=266。

[1794] 步骤3:4,4-二氟-2-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1795] 在-78℃向DMSO(2.12g,27.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入草酰氯(2M,在DCM中,11.3mL,22.6mmol)。搅拌10min后,加入溶于CH_2Cl_2(5mL)中的4,4-二氟-2-(3-羟基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g,4.52mmol),并且将混合物在-78℃搅拌45min。然后逐滴加入Et_3N(4.58g,45.2mmol)。将溶液在-78℃搅拌15min,然后在30min内温热至室温。将所得混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到0.83g粗产物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=264。

[1796] 步骤4:3-(4,4-二氟吡咯烷-2-基)丙醛

[1797] 在氮气下,在0℃向4,4-二氟-2-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.38mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中加入TMSI(380mg,1.9mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物在减压条件下浓缩。将粗产物53mg不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=164。

[1798] 步骤5:6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-甲腈

[1799] 在0℃向3-(4,4-二氟吡咯烷-2-基)丙醛(100mg,0.61mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中加入TMSCN(303mg,3.06mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应物用水稀释,然后用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物91mg(粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=173。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

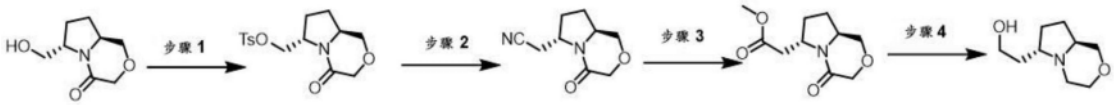
[1800] 步骤6:6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-甲酸甲酯

[1801] 将6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-甲腈(150mg,0.87mmol)在盐酸溶液(2mL)和甲醇(2mL)中的溶液在40℃搅拌18小时。将所得混合物在减压下浓缩,以得到粗产物129mg。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=206。

[1802] 步骤7:(6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇

[1803] 在氮气下,在0℃向6,6-二氟六氢-1H-吡咯嗪-3-甲酸甲酯(50.0mg,0.24mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.32mL,1.5M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到粗产物30mg,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1804] 中间体107:2-((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)乙烷-1-醇

[1805] 

[1806] 步骤1:((6S,8aS)-4-氧代六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

[1807] 在0℃向外消旋-(6S,8aS)-6-(羟基甲基)-6,7,8,8a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-酮(500mg,2.92mmol)、Et_3N(886mg,8.76mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入TsCl(835mg,4.38mmol)和DMAP(17.8mg,0.15mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物用水稀释,用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到650mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=326。

[1808] 步骤2:2-((6S,8aS)-4-氧代六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)乙腈

[1809] 在0℃向[外消旋-(6S,8aS)-4-氧代-6,7,8,8a-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基]甲基4-甲基苯磺酸酯(50.0mg,0.15mmol)、TBAF(161mg,0.61mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入TMSCN(91mg,0.92mmol)。将所得溶液在80℃搅拌6h。用EtOAc对所得混合物进行萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到20mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=181。

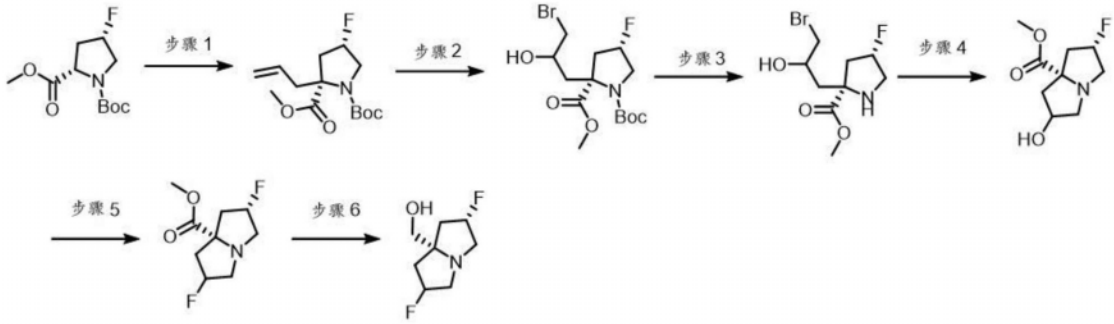
[1810] 步骤3:2-((6S,8aS)-4-氧代六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)乙酸甲酯

[1811] 将2-[外消旋-(6S,8aS)-4-氧代六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基]乙腈(50mg,0.3mmol)在甲醇(1mL)和盐酸溶液(1ml)中的溶液在40℃搅拌72小时。将所得混合物在减压下浓缩,以得到40mg标题化合物,其为黄色固体,不经进一步纯化即使用。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=214。

[1812] 步骤4:2-((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)乙烷-1-醇

[1813] 在氮气下,在0℃向2-[外消旋(6S,8aS)-4-氧代六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基]乙酸甲酯(100mg,0.47mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.5M,在THF中,0.46mL)。将所得溶液在60℃搅拌1h。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并且过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到60mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1814] 中间体108:((2S)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1815] 

[1816] 步骤1:(2S,4S)-2-烯丙基-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1817] 在氮气下,在-78℃向(2S,4S)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

(5.00g,20.2mmol)在四氢呋喃(45.0mL)中的溶液中加入LHMDS(40.5mL,1M,在THF中),并且将混合物在-50℃搅拌1小时。然后加入烯丙基溴(4.90g,40.5mmol),并且将混合物在-50℃搅拌。将混合物温热至25℃并且搅拌1小时。将反应通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至25% EtOAc/石油醚),以得到5.30g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=288。

[1818] 步骤2:(2S,4S)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1819] 向(2S,4S)-2-烯丙基-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(4.07g,14.2mmol)在DMSO(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入NBS(5.83g,32.9mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至75% ACN的水(0.1%TFA)),以得到1.29g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=384。

[1820] 步骤3:(2S,4S)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1821] 将(2S,4S)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(730mg,1.90mmol)在DCM(10mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩,以得到1.11g(粗品)标题化合物,其为红色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=284。

[1822] 步骤4:(2S,7aS)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1823] 向(2S,4S)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.11g,3.89mmol)]在ACN(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(2.69g,19.5mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至8% MeOH/DCM),以得到307mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=204。

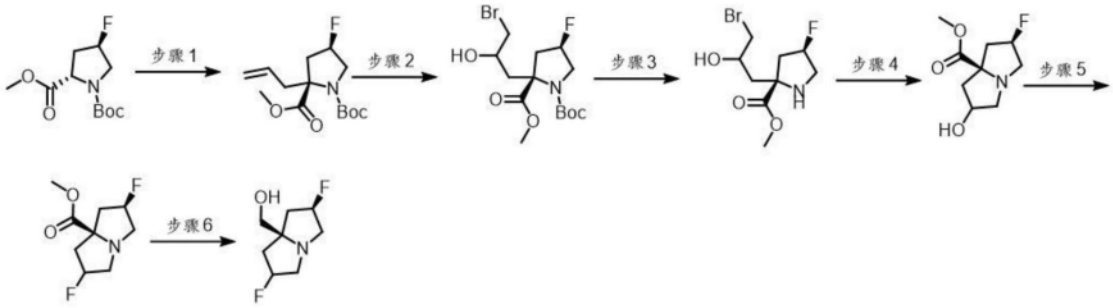
[1824] 步骤5:(2S)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1825] 在氮气下,在-20℃向(2S,7aS)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(307mg,1.51mmol)在DCM(6mL)中的溶液中加入DAST(365mg,2.27mmol)。将溶液在-20℃搅拌1h。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到165mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=206。

[1826] 步骤6:((2S)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1827] 在氮气下,在0℃向(2S)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(165mg,0.800mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.32mL,2.5M,在THF中),并且将混合物在室温搅拌0.5h。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到70.1mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1828] 中间体109:((2R,7aR)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1829] 

[1830] 步骤1:(2R,4R)-2-烯丙基-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1831] 在氮气下,在-30℃向(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(10.0g,40.4mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入LHMDS(80.8mL,1M,在THF中)。将所得溶液在-30℃搅拌1小时。然后加入3-溴丙-1-烯(7.0mL,80.8mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至60% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(5.27g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=288。

[1832] 步骤2:(2R,4R)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1833] 在室温向(2R,4R)-2-烯丙基-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(5.27g,18.3mmol)在二甲基亚砜(21mL)和水(6mL)中的溶液中加入NBS(6.53g,36.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将粗品通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(1.46g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=384。

[1834] 步骤3:(2R,4R)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1835] 将(2R,4R)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(1.46g,3.8mmol)在2,2,2-三氟乙酸(7.5mL)和二氯甲烷(7.5mL)中的溶液在室温搅拌0.5小时。将溶液在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.88g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=284。

[1836] 步骤4:(2R,7aR)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1837] 将(2R,4R)-2-(3-溴-2-羟基丙基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.88g,6.62mmol)和K_2CO_3(4.56g,33.1mmol)在乙腈(15mL)中的溶液在室温搅拌过夜。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至10% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(673mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=204。

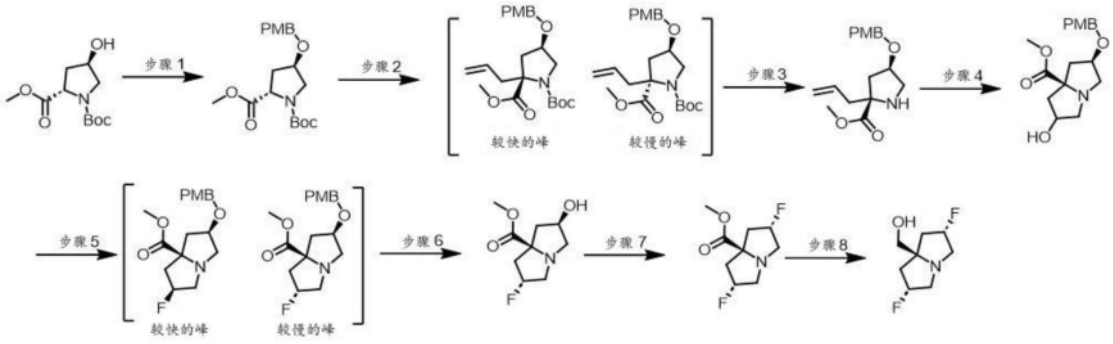
[1838] 步骤5:(2R,7aR)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1839] 在-20℃向(2R,7aR)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(600mg,2.95mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中加入DAST(950mg,5.91mmol),并且在室温搅拌过夜。将反应通过MeOH淬灭。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至2%MeOH的DCM(0.1%7M NH_3/MeOH)),以得到标题化合物(120mg),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=206。

[1840] 步骤6:((2R,7aR)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1841] 在氮气下,在0℃向(2R,7aR)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(90.0mg,0.440mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.18mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌1小时。然后加入200mg $Na_2SO_4.10H_2O$,并且将混合物在室温搅拌10min。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(80mg,粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

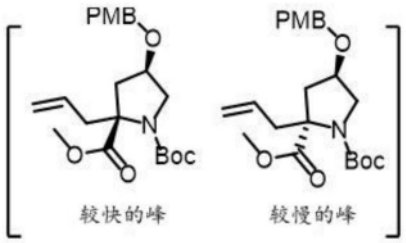
[1842] 中间体110:((2R,6S,7aS)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1843] 

[1844] 步骤1:(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1845] 在0℃向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(20g,81.6mmol)中的溶液中加入NaH(3.92g,98.0mmol,60%,分散于矿物油中)。将混合物在0℃搅拌30min。加入PMBCl(14.1g,89.8mmol),并且将混合物温热至室温并且搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(11.0g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=366。

[1846] 步骤2:(2S,4R)-2-烯丙基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1847] 

[1848] 在氮气下,在-78℃向(2S,4R)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(18g,49.3mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入LHMDS(98.6mL,1M,在THF中)。将所得溶液在-78℃搅拌1小时。然后加入3-溴丙-1-烯(11.8g,98.6mmol),并且将混合物在-78℃搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭。在真空下去除有机溶剂。将残余物用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% EtOAc/石油醚),以得到18.4g两种异构体的混合物,其为黄色油状物。将异构体通过制备型手性SFC用以下条件分离:(柱:流动相A:CO_2,流动相B:IPA;流速:100mL/min;梯度:等度10% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;R_{T1}(min):4.37;R_{T2}(min):5.73),以得到较快的峰(12.6g)和较慢的峰(6.06g),其为黄色油状物(LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=406)。

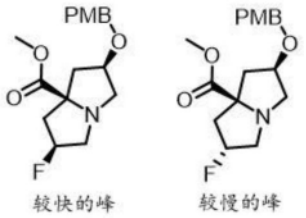
[1849] 步骤3:(2R,4R)-2-烯丙基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1850] 在氮气下,在室温向(2S,4R)-2-烯丙基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(12.0g,29.6mmol,上一步骤的较快的峰)和2,6-二-叔丁基吡啶(13.3mL,59.3mmol)在二氯甲烷(120mL)中的溶液中加入TMSOTf(13.2g,59.3mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至60%ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(5.1g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=306。

[1851] 步骤4:(6R,7aR)-2-羟基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1852] 将(2R,4R)-2-烯丙基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(3.5g,11.5mmol)、TFA(1.44g,12.6mmol)和NBS(2.45mg,13.7mmol)在丙酮(28mL)和水(7mL)中的溶液在室温搅拌2小时。然后加入K_2CO_3(1.58mg,11.4mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至25% ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(1.99g),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=322。

[1853] 步骤5:(2R,6R,7aS)-2-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1854] 

[1855] 在氮气下,在-40℃向(6R,7aR)-2-羟基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(1.99g,6.19mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入DAST(1.50g,9.29mmol)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将反应用MeOH淬灭。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至25% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到较快的峰(253mg)和较慢的峰(425mg),其为黄色油状物(LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=324。

[1856] 步骤6:(2R,6R,7aS)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1857] 将(2R,6R,7aS)-2-氟-6-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(420mg,1.30mmol,上一步骤的较慢的峰)在二氯甲烷(1mL)和2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至4% MeOH的DCM(0.1%7M NH_3/MeOH)),以得到标题化合物(182mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=204。

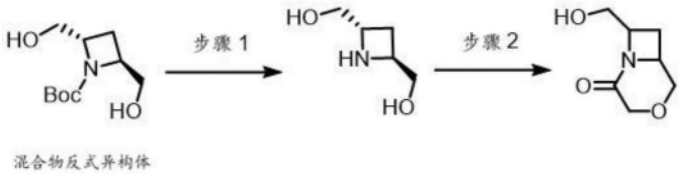
[1858] 步骤7:(2R,6S,7as)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

[1859] 在氮气下,在-30℃向(2R,6R,7aS)-2-氟-6-羟基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(182mg,0.900mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入DAST(288mg,1.79mmol)。将所得溶液在室温搅拌3小时。将反应用MeOH淬灭。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至2% MeOH的DCM(0.1% NH_3-MeOH)),以得到标题化合物(61mg),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=206。

[1860] 步骤8:((2R,6S,7aS)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

[1861] 在氮气下,在0℃向(2R,6S,7as)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(60mg,0.292mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(0.12mL,2.4M,在THF中)。将所得溶液在室温搅拌1小时。然后加入$Na_2SO_4.10H_2O$,并且将混合物在室温搅拌5min。过滤后,将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(65mg,粗品),其为棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=178。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1862] 中间体111:8-(羟基甲基)-4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-酮(反式异构体的混合物)

[1863] 

混合物反式异构体

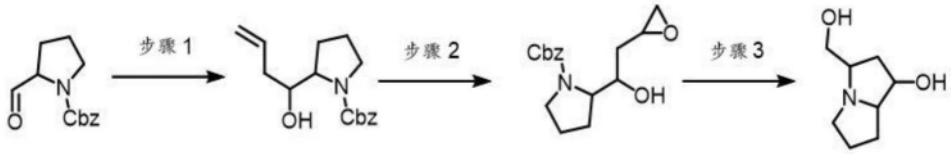
[1864] 步骤1:((2S,4S)-氮杂环丁烷-2,4-二基)二甲醇

[1865] 在氮气下,在室温向外消旋-(2S,4S)-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,3.22mmol)在DCM(3.2mL)中的溶液中加入TFA(0.8mL),并且将混合物搅拌1h。将所得溶液在真空下浓缩,以得到1.20g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=118。

[1866] 步骤2:8-(羟基甲基)-4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-酮

[1867] 在0℃向((2S,4S)-氮杂环丁烷-2,4-二基)二甲醇(1.20g,10.2mmol)在i-PrOH(60mL)中的溶液中加入TMSOK(9.81g,76.4mmol)和氯乙酰氯(3.17mL,39.84mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%MeOH/DCM),以得到210mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。

[1868] 中间体112:3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-1-醇

[1869] 

[1870] 步骤1:2-(1-羟基丁-3-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

[1871] 在氮气下,在0℃向2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯(6.50g,27.9mmol)在THF(65mL)中的溶液中加入烯丙基溴化镁(44.7mL,1M,在Et_2O中),并且将混合物在0℃搅拌3h。将反应用水淬灭,并且用EtOAc进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到4.20g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=276。

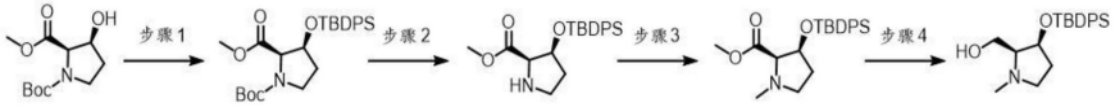
[1872] 步骤2:2-(1-羟基-2-(氧杂环丙烷-2-基)乙基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

[1873] 在0℃向2-(1-羟基丁-3-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(4.11g,14.9mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入m-CPBA(4.4g,25.43mmol),并且将混合物在室温搅拌3h。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至35% EtOAc/石油醚),以得到2.60g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=292。

[1874] 步骤3:3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-1-醇

[1875] 在氢气下(1atm),向2-(1-羟基-2-(氧杂环丙烷-2-基)乙基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(2.60g,8.92mmol)在MeOH(25mL)中的溶液中加入Pd/C(780mg,10%),并且将混合物在室温搅拌3h。过滤后,将滤液在真空下浓缩,以得到1.41g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1876] 中间体113:((2S,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1877] 

[1878] 步骤1:(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯

[1879] 在室温向(2R,3S)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(2.10g,8.56mmol)和咪唑(1.75g,25.7mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的溶液中加入TBDPSCl(4.71g,17.1mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。剩余一些起始材料。然后加入额外的咪唑(1.75g,25.7mmol)和TBDPSCl(4.71g,17.1mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% DCM/石油醚),以得到标题化合物(2.74g),其为粉色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=484。

[1880] 步骤2:(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1881] 将(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(2.74g,5.67mmol)在二氯甲烷(15mL)和2,2,2-三氟乙酸(5mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物用$NaHCO_3$水溶液调节至pH为8。将所得溶液用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(2.39g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=384。

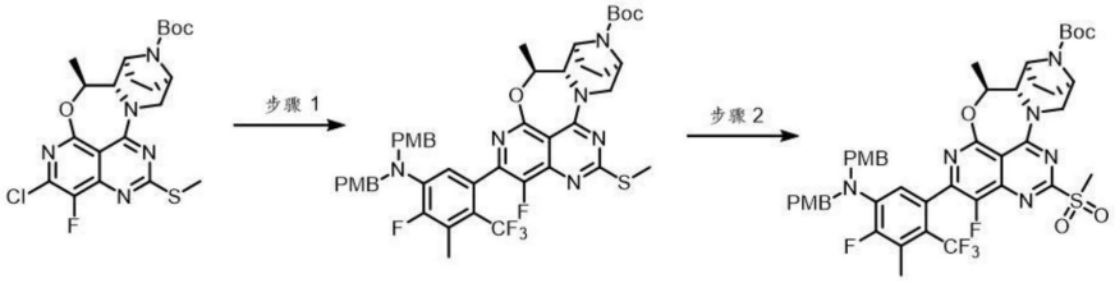
[1882] 步骤3:(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯

[1883] 将(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.39g,6.23mmol)、多聚甲醛(935mg,31.2mmol)和AcOH(374mg,6.23mmol)在甲醇(21mL)中的溶液在室温搅拌1小时。然后加入$NaBH_3CN$(1.57g,24.9mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(2.71g,粗品),其为白色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=398。

[1884] 步骤4:((2S,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇

[1885] 将(2R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(900mg,2.26mmol)、KBH_4(733mg,13.5mmol)和$ZnCl_2$(924mg,6.79mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在100℃搅拌2小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05% TFA)),以得到标题化合物(515mg),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=370。

[1886] 中间体114:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1887] 

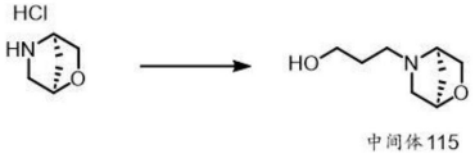
[1888] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1889] 在氮气下,在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(701mg,1.45mmol)和(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.73g,3.63mmol)在THF(9mL)中的溶液中加入cataCXium A Pd G_3(317mg,0.440mmol)和K_3PO_4(1.8mL,1.5M,在H_2O中)。将所得溶液在60℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到941mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=879。

[1890] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

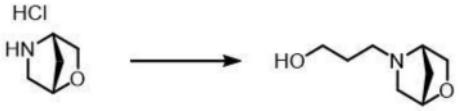
[1891] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(910mg,1.04mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入m-CPBA(537mg,3.11mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h。将溶液用$NaHCO_3$溶液稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至51%EtOAc的石油醚),以得到378mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=911。

[1892] 中间体115和116:3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙烷-1-醇和3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙烷-1-醇



中间体115

[1893]



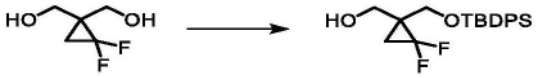
中间体116

[1894] 在氮气下,将(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(100mg,0.740mmol)、3-碘丙烷-1-醇(276mg,1.48mmol)和K_2CO_3(287mg,2.08mmol)在ACN(1.5mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将该溶液冷却至室温,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过SCX-2柱(离子交换树脂)纯化,以得到15mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。

[1895] 类似于如上所述的方法,制备3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙烷-1-醇。

[1896] 中间体117:(1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲醇

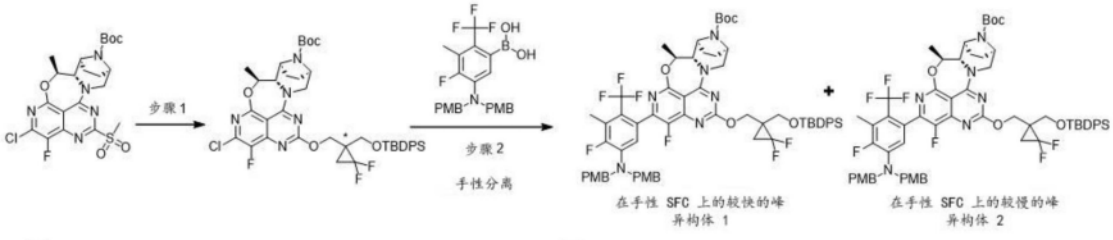
[1897]

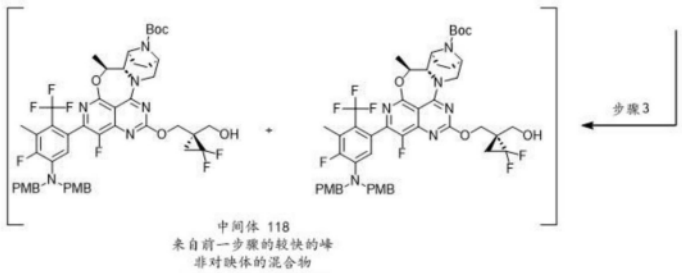


[1898] 在0℃向(2,2-二氟环丙烷-1,1-二基)二甲醇(200mg,1.45mmol)和咪唑(197mg,2.90mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入TBDPSCl(398mg,1.45mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(320mg),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=377。

[1899] 中间体118:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((2,2-二氟-1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[1900]





[1901] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二

氟环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1902] 在0℃向(1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲醇(800mg,2.12mmol,中间体117)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,424mg,10.6mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(546mg,1.06mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(566mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=811。

[1903] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

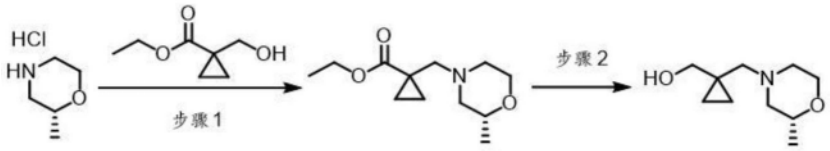
[1904] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.70g,2.10mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.01g,6.30mmol)、K_3PO_4(1.5M水溶液,7mL,10.5mmol)和cataCXium A Pd G3(320mg,0.440mmol)在四氢呋喃(35mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到异构体的混合物(2.40g),其为黄色固体。将两种非对映体通过手性制备型SFC用以下条件分离:(柱:(S,S)-Whelk-O 1 5μm Kromasil 3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA(0.1%2M NH_3-MEOH);流速:100mL/min;梯度:等度50% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):5.53;RT2(min):6.6;样品溶剂:ACN;进样体积:1.9mL;运行次数:7),以得到异构体1(1.10g,较快的峰)和异构体2(1.04g,较慢的峰),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1208。

[1905] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((2,2-二氟-1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[1906] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.10g,0.911mmol,上一步骤的异构体1)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入TBAF(1M在四氢呋喃中的溶液,3mL,3.00mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc

的石油醚),以得到标题化合物(810mg,中间体118),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=969。看来异构化发生在TBDPS脱保护步骤中,以得到关于二氟环丙基部分的立体异构中心的标题化合物的非对映体的混合物。将该混合物原样用于以下步骤中。

[1907] 中间体119:(R)-(1-((2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲醇

[1908] 

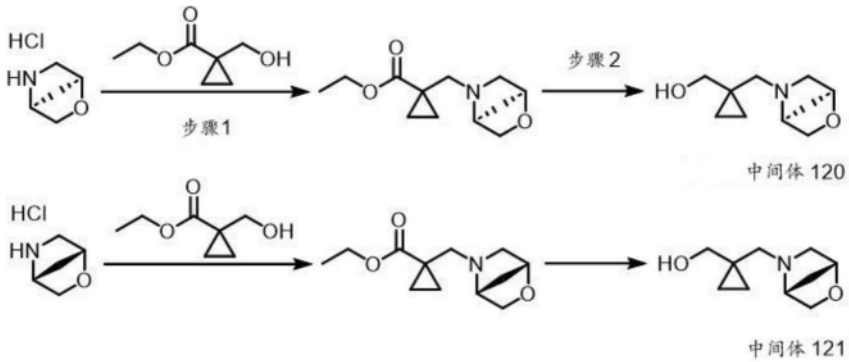
[1909] 步骤1:(R)-1-((2-甲基吗啉代)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1910] 在氮气下,在-10℃向1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(500mg,3.47mmol)和DIPEA(1.84mL,10.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(1.2mL,6.94mmol),并且将混合物搅拌5分钟。然后在-10℃加入(R)-2-甲基吗啉在二氯甲烷(5mL)(用DIPEA(1.23mL,6.94mmol)预处理的(R)-2-甲基吗啉盐酸盐(477mg,3.47mmol))中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.90g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=228。

[1911] 步骤2:(R)-(1-((2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲醇

[1912] 在0℃向(R)-1-((2-甲基吗啉代)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.90g,粗品)在THF(20mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(600mg,15.8mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(1.00g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=186。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[1913] 中间体120和121:(1-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲醇和(1-(((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲醇

[1914] 

[1915] 步骤1:1-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[1916] 在氮气下,在-10℃向1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(500mg,3.47mmol)和DIPEA(1.84mL,10.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(1.2mL,6.94mmol),并且将混合物搅拌5分钟。然后在-10℃加入(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷于二氯甲烷(5mL)(用DIPEA(1.23mL,6.94mmol)预处理的(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(490mg,3.47mmol))中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.50g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=226。

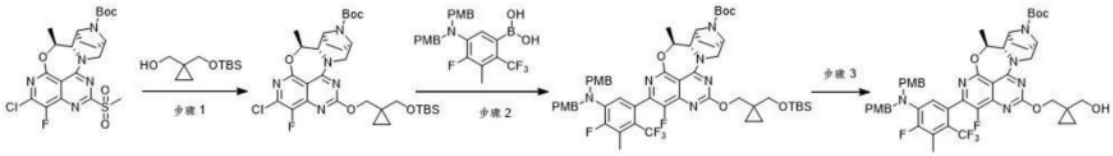
[1917] 类似于如上所述的方法,由(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(490mg,3.47mmol)制备对映体(1.30g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=226。

[1918] 步骤2:(1-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙基)甲醇

[1919] 在0℃向1-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.50g,粗品)在THF(20mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(505mg,13.3mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(2.50g,粗品,中间体120),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=184。

[1920] 类似于如上所述的方法,由1-(((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.30g,粗品)制备其他异构体中间体121(2.40g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=184。

[1921] 中间体122:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1922] 

[1923] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1924] 在0℃向(1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲醇(842mg,3.89mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中分3批加入NaH(60%,分散于矿物油中,390mg,9.75mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.00g,1.95mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(800mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。

[1925] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1926] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(800mg,1.23mmol)、(5-(双(4-甲

氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.17g,2.45mmol)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,4mL,6.00mmol)和cataCXium A Pd G3(179mg,0.246mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(1.20g),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1047。

[1927] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[1928] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.20g,1.15mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入TBAF(1M在四氢呋喃中的溶液,2.3mL),并且将混合物搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(1.00g),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=933。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 7.16(d,J=8.0Hz,4H),6.86(d,J=8.1Hz,4H),6.78-6.46(m,1H),5.15(d,J=13.1Hz,1H),4.71-4.48(m,2H),4.48-4.20(m,5H),4.19-3.85(m,3H),3.71(s,6H),3.49-3.34(m,2H),3.05(d,J=13.3Hz,1H),2.35(s,3H),1.96-1.61(m,4H),1.54-1.39(m,12H),0.62-0.40(m,4H)。

[1929] 中间体123:5-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑

[1930] 

[1931] 步骤1:4-溴-5-氯-6-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑

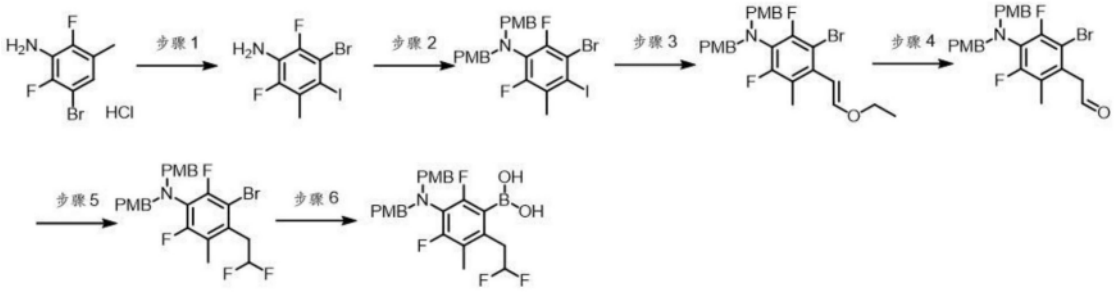
[1932] 在氮气下,在0℃向4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吲唑(300mg,1.22mmol)在DMF(3.00mL)中的溶液中加入NaH(59.0mg,1.48mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入SEMCl(266mg,1.60mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将混合物冷却至0℃,用水淬灭并且用EtOAc萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到317mg标题化合物,其为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=375。

[1933] 步骤2:5-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑

[1934] 在氮气下,将4-溴-5-氯-6-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(267mg,0.714mmol)、Pd(dppf)Cl_2。DCM(58.3mg,0.0710mmol)、Pin_2B_2(274mg,1.08mmol)和KOAc(212mg,2.16mmol)在1,4-二噁烷(3.00mL)中的溶液在100℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,并且用EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶

快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到166mg标题化合物,其为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=423。

[1935] 中间体124:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2,4-二氟-5-甲基苯基)硼酸

[1936] 

[1937] 步骤1:3-溴-2,6-二氟-4-碘-5-甲基苯胺

[1938] 将3-溴-2,6-二氟-5-甲基-苯胺(2.01g,9.02mmol)和NIS(2.42g,10.8mmol)在AcOH(10mL)中的溶液在室温搅拌30min。将溶液通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6% EtOAc/石油醚),以得到2.15g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=348。

[1939] 步骤2:3-溴-2,6-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1940] 在氮气下,在0℃向3-溴-2,6-二氟-4-碘-5-甲基苯胺(2.13g,6.13mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(0.980g,24.5mmol)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后加入PMB-Cl(2.39g,15.3mmol),并且将混合物在室温搅拌2h。将溶液用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至8% EtOAc/石油醚),以得到3.73g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=588。

[1941] 步骤3:(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2,6-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[1942] 在氮气下,将3-溴-2,6-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(3.77g,6.41mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.40g,7.05mmol)、Pd(dppf)Cl_2(0.980g,1.28mmol)和K_2CO_3(1.77g,12.8mmol)在1,4-二噁烷(38mL)和水(7.6mL)中的溶液在90℃搅拌5h。将所得反应冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到1.62g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=532。

[1943] 步骤4:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-3,5-二氟-6-甲基苯基)乙醛

[1944] 在氮气下,向(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2,6-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(1.61g,3.01mmol)在THF(16mL)中的溶液中加入HCl(3.2mL,36%),并且在室温搅拌2h。将溶液通过$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到1.51g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=504。

[1945] 步骤5:3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2,6-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

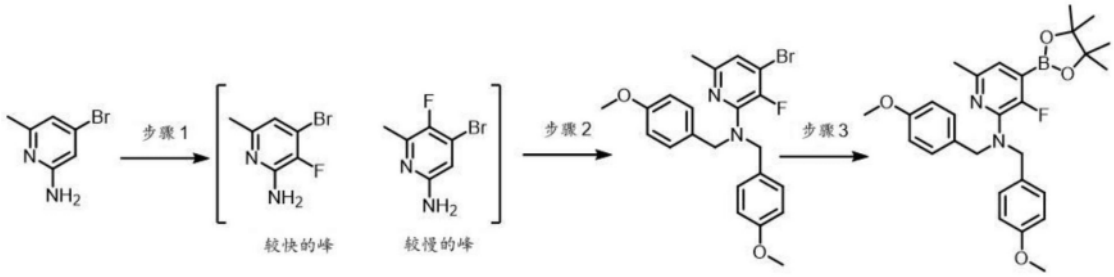
[1946] 在氮气下,在-10℃向2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-3,5-二氟-6-甲基苯

基)乙醛(1.51g,2.99mmol)在DCM(16mL)中的溶液中加入DAST(4.83g,29.9mmol),并且将混合物在室温搅拌2h。将溶液用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至9% EtOAc/石油醚),以得到1.01g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=526。

[1947] 步骤6:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2,4-二氟-5-甲基苯基)硼酸

[1948] 在氮气下,在-60℃向3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2,6-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(500mg,0.950mmol)和硼酸三异丙酯(893mg,4.75mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入n-BuLi(1.9mL,2.5M,在THF中),并且将混合物在-60℃搅拌2h。将溶液通过MeOH淬灭并且将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至29%EtOAc(0.1% TEA)/石油醚(10% DCM)),以得到201mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=492。

[1949] 中间体125:3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[1950] 

[1951] 步骤1:4-溴-3-氟-6-甲基吡啶-2-胺

[1952] 

[1953] 在室温向4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(1.00g,5.35mmol)在$CHCl_3$(6mL)和水(6mL)中的溶液中加入SelectFluor(946mg,2.67mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。加入EtOAc并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),以得到较快的峰(112mg)和较慢的峰(215mg),其为黄色固体。

[1954] 较快的峰:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=205。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.64(d,J=3.7Hz,1H),6.40(s,2H),2.21(d,J=1.2Hz,3H)。

[1955] 较慢的峰:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=205。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.54(d,J=3.8Hz,1H),5.99(s,2H),2.25(d,J=3.2Hz,3H)。

[1956] 步骤2:4-溴-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[1957] 在0℃向4-溴-3-氟-6-甲基吡啶-2-胺(110mg,0.540mmol,上一步骤的较快的峰)在DMF(1mL)中的溶液中加入NaH(53.6mg,1.34mmol,60%,分散于矿物油中)。将混合物在0℃搅拌20min。加入PMBCl(185mg,1.18mmol),并且将混合物温热至室温并且搅拌1小时。将

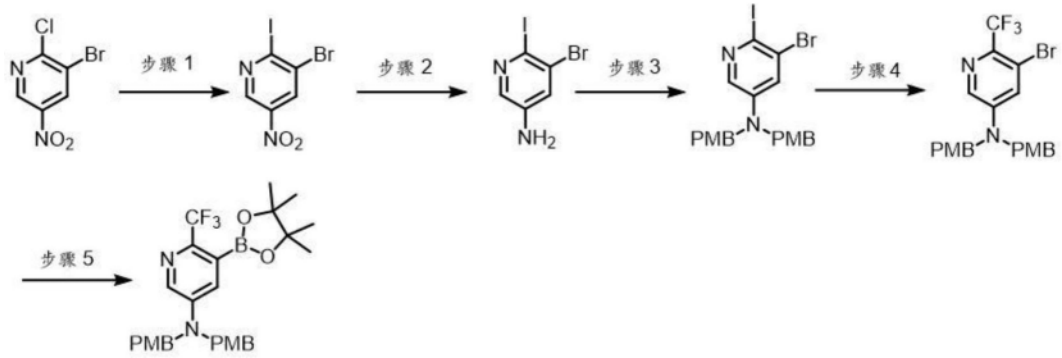
反应通过水淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(175mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=445。

[1958] 步骤3:3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[1959] 在氮气下,将4-溴-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(150mg,0.340mmol),B_2Pin_2(128mg,0.510mmol)、Pd(dppf)Cl_2(49.3mg,0.0700mmol)和KOAc(66.0mg,0.670mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在80℃搅拌4小时。将溶液冷却至室温。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% MeOH的DCM),以得到标题化合物,其为黄色油状物(150mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=411(有机硼酸的质量数)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.20-7.11(m,4H),6.91-6.80(m,4H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),4.50(s,4H),3.70(s,6H),2.27(s,3H),1.26(s,12H)。

[1960] 中间体126:N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[1961]



[1962] 步骤1:3-溴-2-碘-5-硝基吡啶

[1963] 将3-溴-2-氯-5-硝基吡啶(2.0g,8.42mmol)和NaI(12.9g,86mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌24小时。将反应通过$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到990mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=329;331。

[1964] 步骤2:5-溴-6-碘吡啶-3-胺

[1965] 将3-溴-2-碘-5-硝基吡啶(700mg,2.13mmol),NH_4Cl(577mg,10.9mmol)和铁粉(605mg,10.8mmol)在乙醇(30mL)和水(10mL)中的溶液在80℃搅拌2.5小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物用盐水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到570mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=299;301。

[1966] 步骤3:5-溴-6-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺

[1967] 在氮气下,在0℃向5-溴-6-碘吡啶-3-胺(570mg,1.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺

(18mL)中的溶液中加入NaH(392mg,9.81mmol,60%,分散于矿物油中)。将溶液在室温搅拌0.5小时。然后加入PMB-Cl(906mg,5.78mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到925mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=539;541。

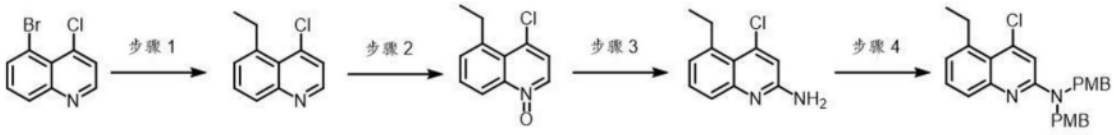
[1968] 步骤4:5-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[1969] 将5-溴-6-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺(1.05g,1.95mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.89g,9.84mmol)和CuI(1.97g,10.4mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(14mL)中的溶液在70℃搅拌7小时。将该溶液用盐水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到802mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=481;483。

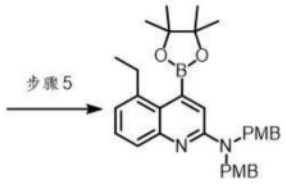
[1970] 步骤5:N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[1971] 在氮气下,将5-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(800mg,1.66mmol)、Pin_2B_2(1.28g,5.04mmol)、$PdCl_2$(dppf)(263mg,0.359mmol)和KOAc(498mg,5.08mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液在110℃搅拌6小时。向该溶液中加入盐水,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到392mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=529。

[1972] 中间体127:5-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-胺



[1973]



[1974] 步骤1:4-氯-5-乙基喹啉

[1975] 在氮气下,将5-溴-4-氯-喹啉(2.01g,8.29mmol)、乙基硼酸(798mg,10.8mmol)、二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)氧杂蒽]钯(II)(603mg,0.800mmol)和Cs_2CO_3(5.69g,17.5mmol)在甲苯(64mL)和水(8mL)中的溶液在100℃搅拌16小时。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到1.12g标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=192。

[1976] 步骤2:4-氯-5-乙基喹啉1-氧化物

[1977] 在氮气下,在0℃向4-氯-5-乙基喹啉(1.11g,5.79mmol)在二氯甲烷(35mL)中的溶液中加入m-CPBA(2.12g,12.3mmol)。将溶液在室温搅拌5小时。将反应用饱和NaS_2O_3水溶液

淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到1.21g(粗品)标题化合物,其为粗制棕色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=208。

[1978] 步骤3:4-氯-5-乙基喹啉-2-胺

[1979] 将4-氯-5-乙基喹啉1-氧化物(1.21g,5.83mmol)和TsCl(1.86g,9.76mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液在室温搅拌1小时。然后将上述溶液加入Et_3N(9.89g,97.9mmol)和NH_4Cl(5.27g,98.5mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌16小时。滤出固体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至45% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到520mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=207。

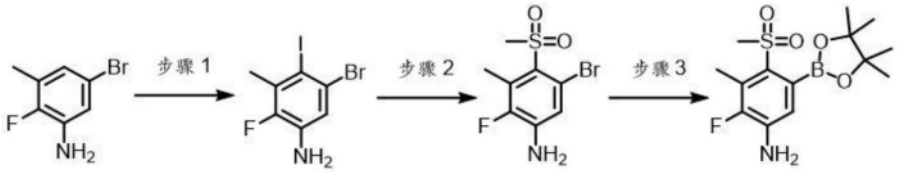
[1980] 步骤4:4-氯-5-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)喹啉-2-胺

[1981] 在氮气下,在0℃向4-氯-5-乙基喹啉-2-胺(520mg,2.52mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中的溶液中加入NaH(401mg,10.0mmol,60%,分散于矿物油中)。将溶液在室温搅拌0.5小时。然后加入PMB-Cl(1.17g,7.45mmol),并且将溶液在室温搅拌3小时。将反应用NH_4Cl水溶液猝灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5% EtOAc/石油醚),以得到993mg标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=447。

[1982] 步骤5:5-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-胺

[1983] 在氮气下,将4-氯-5-乙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)喹啉-2-胺(990mg,2.22mmol)、Pin_2B_2(1.72g,6.77mmol)、$PdCl_2$(dppf)(345mg,0.472mmol)和KOAc(659mg,6.72mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液在110℃搅拌3小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到651mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=539。

[1984] 中间体128:2-氟-3-甲基-4-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1985] 

[1986] 步骤1:5-溴-2-氟-4-碘-3-甲基苯胺

[1987] 将5-溴-2-氟-3-甲基苯胺(2.00g,9.80mmol)和NIS(2.65g,11.8mmol)在AcOH(50mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶液用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.90g),其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=330。

[1988] 步骤2:5-溴-2-氟-3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯胺

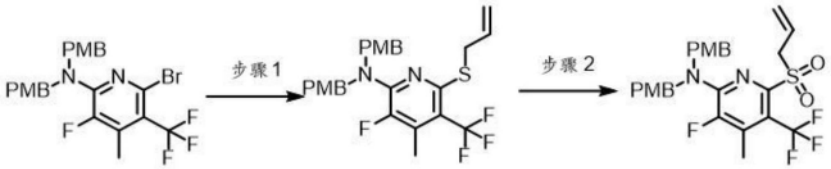
[1989] 在氮气下,将5-溴-2-氟-4-碘-3-甲基苯胺(1.90g,5.76mmol)、甲烷亚磺酸钠(705mg,6.91mmol)、L-脯氨酸钠盐(158mg,1.15mmol)和CuI(110mg,0.578mmol)在DMSO(30mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有

机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(320mg),其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=282。

[1990] 步骤3:2-氟-3-甲基-4-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1991] 在氮气下,将5-溴-2-氟-3-甲基-4-(甲基磺酰基)苯胺(320mg,1.13mmol)、B_2Pin_2(432mg,1.70mmol)、KOAc(334mg,3.40mmol)和Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(277mg,0.342mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液在90℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(140mg),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=330。

[1992] 中间体129:6-(烯丙基磺酰基)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1993] 

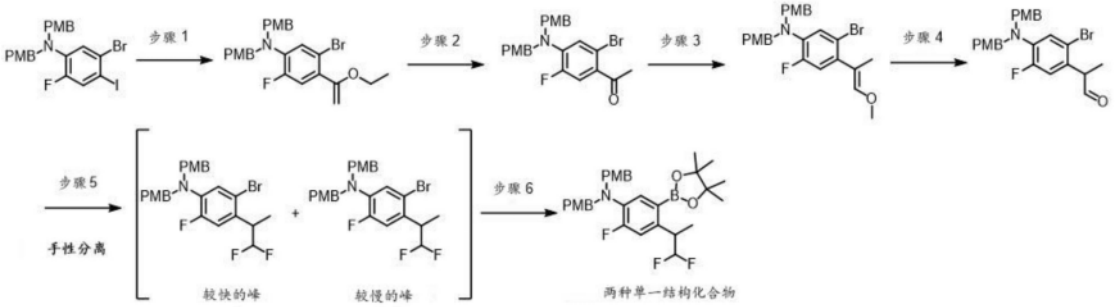
[1994] 步骤1:6-(烯丙基硫代)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1995] 在室温向丙-2-烯-1-硫醇(0.190mL,2.44mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(134mg,0.970mmol)和6-溴-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(250mg,0.490mmol)。在室温,将所得溶液搅拌过夜。将所得反应用EtOAc稀释,用水洗涤。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至16% EtOAc/石油醚),以得到234mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=507。

[1996] 步骤2:6-(烯丙基磺酰基)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1997] 在氮气下,将6-(烯丙基硫代)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(234mg,0.460mmol)和m-CPBA(240mg,1.39mmol)在DCM(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至43% EtOAc/石油醚),以得到99.7mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=539。

[1998] 中间体130:4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[1999] 

[2000] 步骤1:5-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2001] 在氮气下,将5-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(3.01g,5.41mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.74mL,8.11mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(406mg,0.578mmol)在DMF(15mL)中的溶液在80℃搅拌6小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机层在真空下浓缩,以得到2.98g(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500。

[2002] 步骤2:1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基)乙烷-1-酮

[2003] 向5-溴-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(2.98g,5.96mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入HCl(3mL,12M),并且将混合物在室温搅拌2h。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到1.71g标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=472。

[2004] 步骤3:(E)-5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲氧基丙-1-烯-2-基)苯胺

[2005] 在氮气下,在0℃向1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基)乙烷-1-酮(1.69g,3.58mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入t-BuOK(10.6mL,1M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌0.5h。然后加入(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(4.01g,11.7mmol),并且将混合物在0℃搅拌1.5h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到1.31g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500。

[2006] 步骤4:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基丙醛

[2007] 向(E)-5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(1-甲氧基丙-1-烯-2-基)苯胺(1.31g,2.62mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入HCl(1mL,12M),并且将混合物在室温搅拌2h。将溶剂在真空下浓缩。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至70% EtOAc/石油醚),以得到763mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=486。

[2008] 步骤5:5-溴-4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2009] 在氮气下,在0℃向2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-5-氟苯基)丙醛(763mg,1.56mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入DAST(1.26g,7.83mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到716mg标题化合物,其为黄色固体。将混合产物通过手性制备型HPLC纯化(柱:Lux 5um Celluloes-3,5×25cm,5μm;流动相-Hex(0.1%2M NH_3-MeOH)--H-,流动相B:

EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度;波长:220/254nm;R_{T1}(min):14.182;R_{T2}(min):20-;样品溶剂:EtOH--HPLC),得到191mg较快的峰和175mg较慢的峰,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=508。

[2010] 步骤6:4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2011] 在氮气下,将5-溴-4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(171mg,0.340mmol,来自上一步骤的较快的峰)、Pin_2B_2(256mg,1.01mmol)、KOAc(99.2mg,1.01mmol)和Pd(dppf)Cl_2(49.6mg,0.0700mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在100℃搅拌3h。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将所分离的有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到132mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=556。

[2012] 类似于如上所述的方法,由5-溴-4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(来自上一步骤的较慢的峰)制备对映体113mg。

[2013] 中间体131:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)苯基)硼酸。

[2014] 

[2015] 步骤1:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-3-氟-6-甲基苯甲醛

[2016] 在氮气下,在-20℃向3-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(500mg,0.880mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入含有2M iPrMgCl的THF(1.32mL,2.63mmol)。将所得溶液在-20℃搅拌1小时。然后加入DMF(640mg,8.77mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(202mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=472。

[2017] 步骤2:3-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

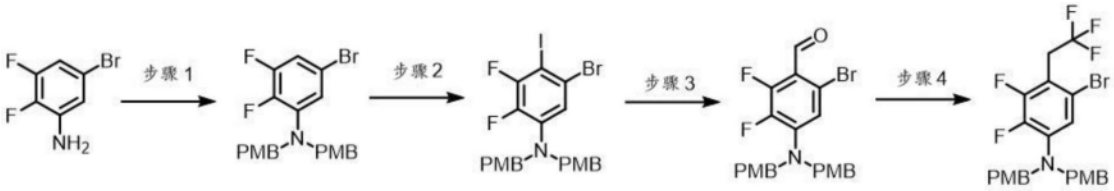
[2018] 在氮气下,在室温向4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-3-氟-6-甲基苯甲醛(200mg,0.420mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(三苯基膦)乙酸酯(301mg,0.850mmol)。将所得溶液在60℃搅拌过夜。然后加入TBAF(6.35mL,6.35mmol),并且将混合物在60℃搅拌3小时。将所得溶液用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(85mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=526。

[2019] 步骤3:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)苯基)硼酸

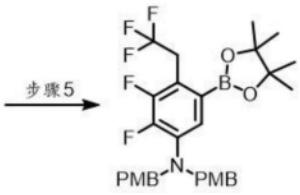
[2020] 在氮气下,在-78℃向3-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(65.0mg,0.123mmol)和硼酸三异丙酯(0.04mL,0.190mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入n-BuLi(1.6M,在己烷中,0.09mL,0.150mmol)。将溶液在-78℃搅拌1小时。将

反应通过MeOH淬灭并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至25% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(23mg),其为白色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=492。

[2021] 中间体132:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺



[2022]



[2023] 步骤1:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2024] 在氮气下,在0℃向5-溴-2,3-二氟苯胺(5.01g,24.1mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入NaH(3.69g,92.3mmol,60%,分散于矿物油中)。将溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入PMB-Cl(9.39g,60.2mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将溶液通过饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5% EtOAc/石油醚),以得到9.70g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=448。

[2025] 步骤2:5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2026] 向5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(4.51g,10.1mmol)在AcOH(45mL)中的溶液中加入NIS(3.37g,15.1mmol),并且将混合物在室温搅拌30min。将反应通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6% EtOAc/石油醚),以得到4.74g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=574。

[2027] 步骤3:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯甲醛

[2028] 在氮气下,在-60℃向5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(2.62g,4.56mmol)在THF(26mL)中的溶液中加入含有2M iPr-MgCl(2.74mL,5.48mmol)的THF。将所得溶液在-60℃搅拌1h。然后在-60℃加入DMF(3.33g,45.6mmol),并且将混合物在室温搅拌30min。将反应通过NH_4Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%EtOAc/石油醚),以得到1.11g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=476;478。

[2029] 步骤4:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

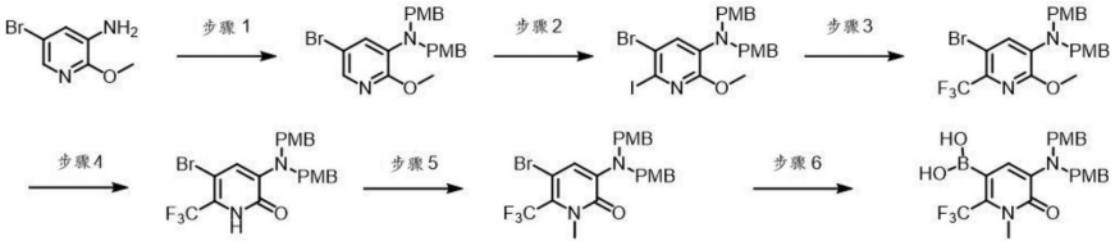
[2030] 在氮气下,将4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯甲醛(1.41g,2.95mmol)和2,2-二氟-2-三苯基鏻根离子乙酸盐(2.10g,5.91mmol)在DMF(18mL)在60℃搅拌2.5h。然后加入TBAF(26.6mL,1M,在THF中),并且将混合物在60℃搅拌3h。将所得反应用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱

法纯化(梯度:0%至10% EtOAc/石油醚),以得到940mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=530。

[2031] 步骤5:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

[2032] 在氮气下,将5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(810mg,1.53mmol)、Pin_2B_2(776mg,3.06mmol)、KOAc(449mg,4.58mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(234mg,0.310mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液在90℃搅拌8小时。将溶液冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到741mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=578。

[2033] 中间体133:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-甲基-6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸

[2034] 

[2035] 步骤1:5-溴-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺

[2036] 在氮气下,在0℃向5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(2.01g,9.90mmol)在DMF(25mL)中的溶液中加入NaH(1.19g,29.7mmol)。30min后,加入PMBCl(3.86g,24.7mmol),并且将反应混合物在1.5h内温热至室温。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且用EtOAc萃取。合并的有机层萃取物无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),得到标题化合物(4.81g),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=443。

[2037] 步骤2:5-溴-6-碘-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺

[2038] 在室温向5-溴-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺(2.47g,5.57mmol)在AcOH(15mL)中的溶液中加入NIS(2.51g,11.1mmol)。1.5h后,将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水和盐水洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到2.21g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=569。

[2039] 步骤3:5-溴-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[2040] 在氮气下,在0℃向5-溴-6-碘-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺(2.01g,3.53mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(14.6g,35.0mmol)和Cu粉(2.25g,35.2mmol)中的混合物中加入DMF(20mL),并且将混合物在室温搅拌1.5h。将反应用乙酸乙酯稀释,并且将所得混合物用水和盐水洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到1.35g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=511。

[2041] 步骤4:3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[2042] 将5-溴-2-甲氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1.21g,2.35mmol)、LiCl(492mg,11.7mmol)和PTSA(2.13g,12.4mmol)在DMF(5mL)中的溶液在120℃

加热16h。将反应用乙酸乙酯稀释,并且将所得混合物用水和盐水洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到570mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=497。

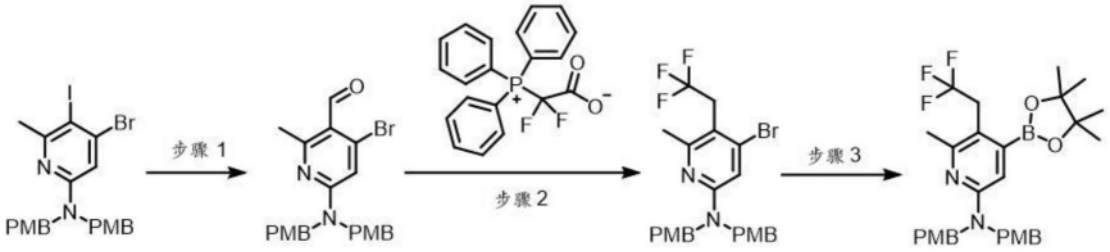
[2043] 步骤5:3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-1-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮

[2044] 将3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(516mg,1.04mmol)、CH_3I(728mg,5.13mmol)和K_2CO_3(732mg,5.30mmol)在MeOH(8mL)中的溶液在65℃搅拌2h。将反应冷却至室温,并且将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80%ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到136mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=511。

[2045] 步骤6:(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-甲基-6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸

[2046] 在氮气下,在-78℃向3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-1-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(136mg,0.270mmol)和硼酸三异丙酯(249mg,1.32mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入n-BuLi(0.5mL,1.25mmol)。将所得溶液在-78℃搅拌1h。将反应在-78℃用MeOH淬灭并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:0%至30% EtOAc(0.1% Et_3N)/石油醚(10% DCM)),得到标题化合物,其为黄色油状物(32.1mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=476。

[2047] 中间体134:N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺

[2048] 

[2049] 步骤1:6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-溴-2-甲基烟醛

[2050] 在氮气下,向-15℃的4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(1.00g,1.80mmol,中间体138,步骤2)在THF(10.0mL)中的溶液中加入iPrMgCl(2.72mL,2M,在THF中)。1h后,加入DMF(2.00mL),并且将反应混合物在1h内温热至室温。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚)纯化,得到标题化合物(576mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=509。

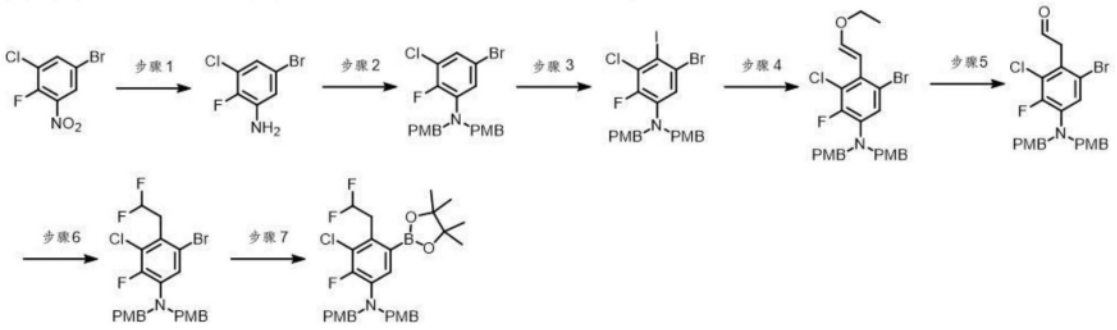
[2051] 步骤2:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺

[2052] 将2,2-二氟-2-(三苯基膦)乙酸盐(530mg,1.49mmol)和6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-溴-2-甲基烟醛(339mg,0.740mmol)在DMF(3.00mL)在氮气气氛下在室温搅拌2.5h。然后加入TBAF(11.2mL,1M,在THF中),并且将所得混合物在60℃加热。12h后,将反应冷却至室温,并且加入EtOAc。用水洗涤所得溶液。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50%EtOAc的石油醚)纯化,得到标题化合物(506mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=509。

[2053] 步骤3:N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺

[2054] 将4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺(100mg,0.200mmol)、双(频哪醇)二硼(149mg,0.590mmol)、$PdCl_2$(dppf)(28.5mg,0.0400mmol)和KOAc(57.7mg,0.590mmol)在1,4-二噁烷(1.00mL)中的溶液在氮气下在90℃加热。18h后,将反应在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到标题化合物(97.8mg),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=557。

[2055] 中间体135:3-氯-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2056] 

[2057] 步骤1:5-溴-3-氯-2-氟苯胺

[2058] 将5-溴-1-氯-2-氟-3-硝基苯(10.1g,39.7mmol)、Fe(11.1g,198mmol)和NH_4Cl(21.2g,399mmol)在EtOH(70mL)和水(30mL)中的溶液在80℃加热2h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色固体(7.22g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=224。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.92-6.85(m,1H),6.85-6.78(m,1H),5.82(s,2H)。

[2059] 步骤2:5-溴-3-氯-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2060] 向冰冷却的5-溴-3-氯-2-氟苯胺(7.81g,34.8mmol)在DMF(80mL)中的溶液中加入NaH(4.20g,105mmol)。30min后,在0℃加入PMBCl(11.5g,73.5mmol),并且将混合物在2h内温热至室温。将反应通过加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚)纯化,得到标题化合物(14.3g),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=464。

[2061] 步骤3:5-溴-3-氯-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2062] 在室温向5-5-溴-3-氯-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(13.1g,28.1mmol)在AcOH(150mL)中的溶液中加入NIS(7.31g,32.5mmol)。2h后,将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色油状物(11.0g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=590。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.29-7.13(m,5H),6.94-6.82(m,4H),4.31(s,4H),3.72(s,6H)。

[2063] 步骤4:(E)-5-溴-3-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2064] 将5-溴-3-氯-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(4.01g,6.77mmol)、(E)-2-

(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.69g,13.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.04g,1.36mmol)和K_2CO_3(2.81g,20.4mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和水(8mL)中的溶液在氮气下在60℃加热。48h后,将所得溶液分配在水与EtOAc之间。收集的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至30% DCM的石油醚),得到标题化合物,其为黄色油状物(976mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=534。

[2065] 步骤5:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2-氯-3-氟苯基)乙醛

[2066] 在室温向(E)-5-溴-3-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(1.22g,2.28mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入HCl水溶液(1.5mL,12M)。3h后,将溶液冷却至0℃,并且将pH用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至7。将所得混合物分配在水与EtOAc之间。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色油状物(568mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=506。

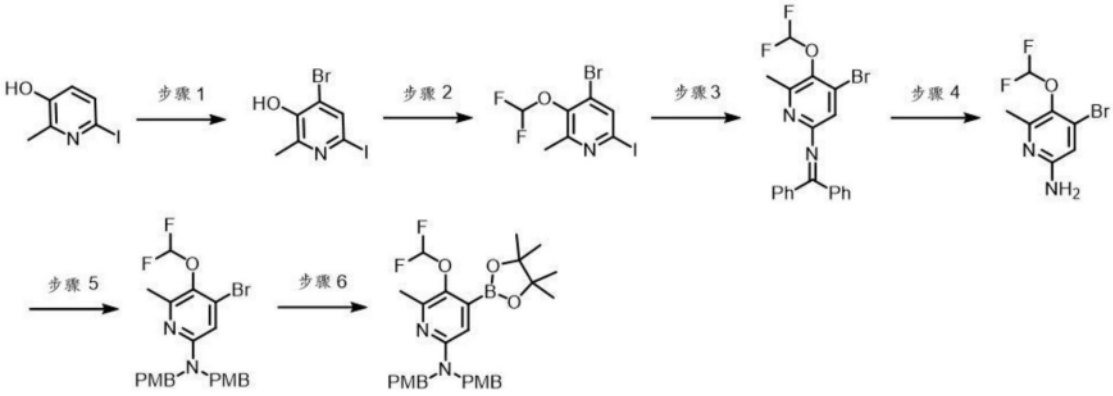
[2067] 步骤6:5-溴-3-氯-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2068] 在-10℃向2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2-氯-3-氟苯基)乙醛(558mg,1.10mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入DAST(3.56g,22.1mmol)。将反应混合物在2.5h内温热至室温。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并且将所得混合物用DCM萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至15% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色油状物(542mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=528。

[2069] 步骤7:3-氯-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2070] 将5-溴-3-氯-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(1.42g,3.19mmol)、双(频哪醇)二硼(1.22g,4.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(491mg,0.640mmol)和KOAc(614mg,6.4mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的溶液在氮气下在80℃加热过夜。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至80% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色油状物(1.73g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=576。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ7.29-7.11(m,5H),6.96-6.78(m,4H),6.35-5.85(m,1H),4.24(s,4H),3.71(s,6H),3.65-3.44(m,2H),1.26(s,12H)。

[2071] 中间体136:5-(二氟甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2072] 

[2073] 步骤1:4-溴-6-碘-2-甲基吡啶-3-醇

[2074] 在室温向6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(1.90g,8.09mmol)在ACN(20mL)中的溶液中加入NBS(2.16g,12.1mmol)。2h后,将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到标题化合物,其为黄色固体(1.35g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=314。

[2075] 步骤2:4-溴-3-(二氟甲氧基)-6-碘-2-甲基吡啶

[2076] 将4-溴-6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(600mg,1.91mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(728mg,4.78mmol)和Cs_2CO_3(1.56g,4.79mmol)在DMF(8mL)中的溶液在氮气下在100℃加热2h。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到白色固体(583mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=364。

[2077] 步骤3:N-(4-溴-5-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亚胺

[2078] 将4-溴-3-(二氟甲氧基)-6-碘-2-甲基吡啶(500mg,1.37mmol)、二苯基甲亚胺(274mg,1.51mmol)、Xantphos(160mg,0.280mmol)、$Pd_2(dba)_3$(126mg,0.140mmol)和Cs_2CO_3(1.23g,3.76mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液在氮气下在80℃加热过夜。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。收集的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到黄色油状物(138mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=417。

[2079] 步骤4:4-溴-5-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-2-胺

[2080] 在室温向N-(4-溴-5-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲亚胺(613mg,1.47mmol)在DCM(6mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。1h后,将溶液在真空下浓缩。将所得混合物冷却至0℃,并且加入饱和$NaHCO_3$水溶液,直至所测量的pH为7。将所得溶液分配在水与DCM之间。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到白色固体(191mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=253。

[2081] 步骤5:4-溴-5-(二氟甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

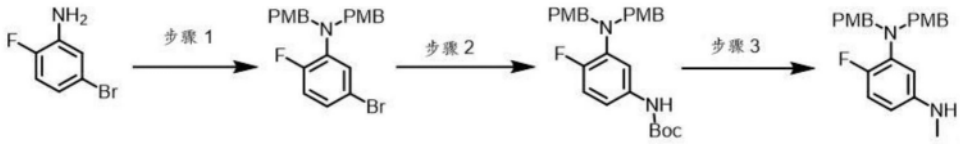
[2082] 在氮气下向冰冷却的4-溴-5-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-2-胺(207mg,0.820mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入NaH(82.2mg,2.06mmol)。30min后,在0℃加入PMBCl(219mg,1.40mmol),并且将悬浮液在室温搅拌1.5h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用

EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至15% EtOAc的石油醚),得到黄色固体(313mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=493。

[2083] 步骤6:5-(二氟甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2084] 将4-溴-5-(二氟甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(319mg,0.650mmol)、双(频哪醇)二硼(823mg,3.24mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(99.6mg,0.130mmol)和KOAc(190mg,1.94mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中溶液在氮气下在100℃加热过夜。将反应冷却至室温并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至25% EtOAc的石油醚),得到黄色固体(211mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=541。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.23-6.44(m,10H),4.63(s,4H),3.70(s,6H),2.30(s,3H),1.22(s,12H)。

[2085] 中间体137:4-氟-N^3,N^3-双(4-甲氧基苄基)-N^1-甲基苯-1,3-二胺

[2086] 

[2087] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2088] 向冰冷却的5-溴-2-氟苯胺(2.00g,10.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中分批加入NaH(2.11g,52.6mmol,60%,分散于矿物油中)。将悬浮液温热至室温。30min后,加入PMBCl(4.11g,26.3mmol)。再经过一小时后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用水稀释。将混合物用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),得到黄色油状物(3.40g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=430。

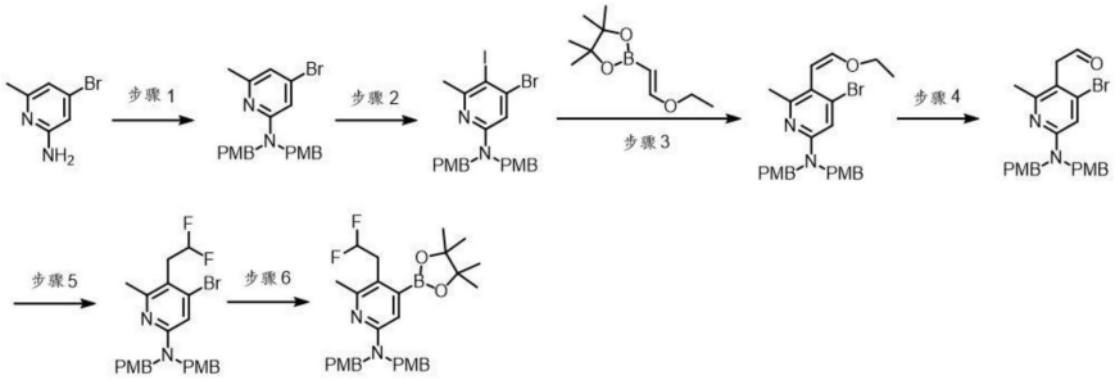
[2089] 步骤2:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯

[2090] 在氮气下,将5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(1.00g,2.33mmol)、$BocNH_2$(760mg,6.50mmol)、Cs_2CO_3(3.04g,9.32mmol)、$Pd(OAc)_2$(125mg,0.560mmol)和Xantphos(269mg,0.466mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在110℃加热2小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),得到黄色固体(570mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=467。

[2091] 步骤3:4-氟-N^3,N^3-双(4-甲氧基苄基)-N^1-甲基苯-1,3-二胺

[2092] 向冰冷却的(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.550g,1.18mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(112mg,2.95mmol)。将悬浮液加热至60℃持续1h。将反应冷却至室温并且用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭。过滤后,收集滤液并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(490mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=381。将粗料直接使用而不经进一步纯化。

[2093] 中间体138:5-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2094] 

[2095] 步骤1:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[2096] 在氮气下,向冰冷却的4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(4.00g,21.4mmol)在DMF(40.0mL)中的溶液中加入NaH(2.57g,64.1mmol,60%,在矿物油中)。将所得悬浮液温热至室温。30min后,加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(7.03g,44.9mmol)。经过额外2h后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到白色固体(8.00g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=427。

[2097] 步骤2:4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[2098] 在氮气下,在室温向4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(6.80g,15.9mmol)在AcOH(68.0mL)中的溶液中加入NIS(3.58g,15.9mmol)。30min后,将反应用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。所收集的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到白色固体(7.20g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=553。

[2099] 步骤3:(Z)-4-溴-5-(2-乙氧基乙烯基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

[2100] 将4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(1.30g,2.35mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.470g,2.35mmol)、Cs_2CO_3(1.53g,4.70mmol)和$PdCl_2$(dppf)(170mg,0.23mmol)在1,4-二噁烷(6mL)和H_2O(0.6mL)中的溶液在氮气下在72℃加热4h。将反应冷却至室温并且用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,并且经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到无色油状物(408mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=497。

[2101] 步骤4:2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-溴-2-甲基吡啶-3-基)乙醛

[2102] 在室温向(Z)-4-溴-5-(2-乙氧基乙烯基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(0.400g,0.800mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入HCl水溶液(1.00mL,12M,在水中)。3h后,将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液中和并且用EtOAc萃取。收集有机萃取物,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50%EtOAc的石油醚),得到白色固体(218mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=469。

[2103] 步骤5:4-溴-5-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

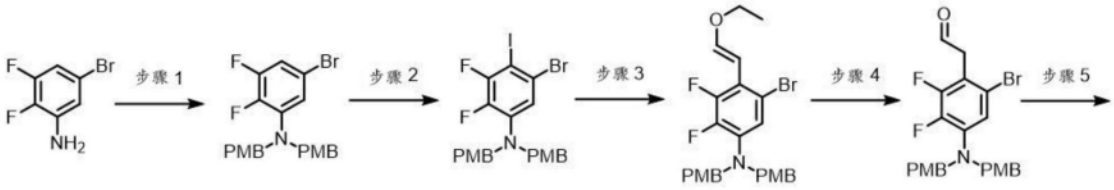
[2104] 在室温向2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-溴-2-甲基吡啶-3-基)乙醛(218mg,0.470mmol)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入DAST(764mg,4.75mmol)。2h后,将反应用EtOH淬灭,并且分配在水与EtOAc之间。收集的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓

缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到白色固体(215mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=491。

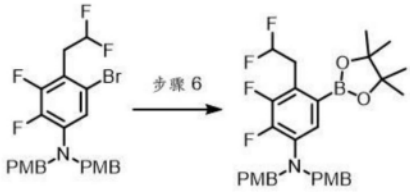
[2105] 步骤6:5-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2106] 将4-溴-5-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(215mg,0.440mmol)、双(频哪醇)二硼(333mg,1.31mmol)、$PdCl_2$(dppf)(63.5mg,0.0900mmol)和KOAc(128mg,1.31mmol)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的溶液在氮气下在90℃加热12h。将所得溶液冷却至室温并且分配在水与EtOAc之间。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚)纯化,得到无色油状物(0.10g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=539。

[2107] 中间体139:4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺



[2108]



[2109] 步骤1:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2110] 向冰冷却的5-溴-2,3-二氟苯胺(5.01g,24.1mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入NaH(3.69g,96.3mmol)。30min后,加入PMB-Cl(9.39g,60.2mmol),并且将反应在1h内逐渐温热至室温。将过量氢化钠通过缓慢加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至5% EtOAc的石油醚)纯化,得到黄色固体(9.70g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=448。

[2111] 步骤2:5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2112] 在室温向5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(4.51g,10.1mmol)在AcOH(45mL)中的溶液中加入NIS(3.37g,15.1mmol)。30min后,将过量NIS通过饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至6% EtOAc的石油醚)纯化,得到黄色固体(4.74g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=574。

[2113] 步骤3:(E)-5-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2114] 将5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(2.01g,3.48mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.38g,6.97mmol)、Pd(dppf)Cl_2(535mg,0.700mmol)和K_2CO_3(961mg,6.97mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液

在氮气下在60℃加热。4h后,将所得溶液冷却至室温并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至37% DCM的石油醚)纯化,得到黄色固体(1.23g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=518。

[2115] 步骤4:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯基)乙醛

[2116] 在室温向(E)-5-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(1.23g,2.55mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入HCl水溶液(2.00mL,12M)。2h后,将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液中和,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),得到黄色油状物(0.20g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=490。

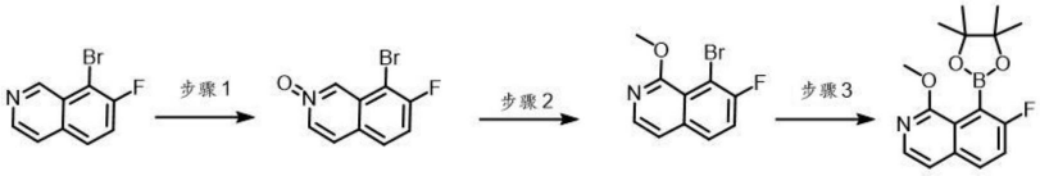
[2117] 步骤5:5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2118] 在氮气下,在-10℃向2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-2,3-二氟苯基)乙醛(190mg,0.390mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入DAST(1.25g,7.75mmol)。将反应在2h内逐渐温热至室温。将该反应用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,并且将所得混合物用DCM萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至13% EtOAc的石油醚)纯化,得到黄色油状物(130mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=512。

[2119] 步骤6:4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2120] 将5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺(110mg,0.21mmol)、双(频哪醇)二硼(109mg,0.430mmol)、KOAc(63.2mg,0.640mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(33mg,0.040mmol)在1,4-二噁烷(1.2mL)中的溶液在氮气下在90℃加热。2h后,将反应冷却至室温并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至18% EtOAc的石油醚)纯化,得到黄色油状物(60.1mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=560。

[2121] 中间体140:7-氟-1-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉

[2122] 

[2123] 步骤1:8-溴-7-氟异喹啉2-氧化物

[2124] 将3-氯过氧苯甲酸(839mg,4.87mmol)和8-溴-7-氟异喹啉(1.00g,4.42mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应用DCM稀释并且用盐水洗涤。将收集的有机相在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.89g,粗品),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=242。

[2125] 步骤2:8-溴-7-氟-1-甲氧基异喹啉

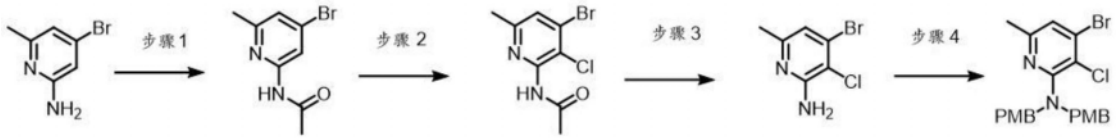
[2126] 在室温向8-溴-7-氟异喹啉2-氧化物(2.20g,9.09mmol)和Et_3N(1.73g,17.1mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(1.3mL,13.6mmol)。在室温,将所得溶液搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到白色固体

(586mg)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=256。

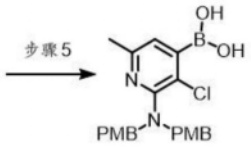
[2127] 步骤3:7-氟-1-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉

[2128] 将8-溴-7-氟-1-甲氧基异喹啉(0.450g,1.76mmol)、双(频哪醇)二硼(669mg,2.64mmol)、Pd(dppf)Cl_2(257mg,0.350mmol)和KOAc(344mg,3.51mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在氮气下在80℃加热。2h后,将混合物冷却至室温并且过滤。将滤液在真空中浓缩。将所得残余物用EtOAc稀释并且用水洗涤。所收集的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到白色固体(270mg)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=304。

[2129] 中间体141:(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基吡啶-4-基)硼酸



[2130]



[2131] 步骤1:N-(4-溴-6-甲基吡啶-2-基)乙酰胺

[2132] 将4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(5.01g,26.9mmol)、乙酸酐(7.50mL,72.7mmol)和Et_3N(2.99g,29.6mmol)在THF(30mL)中的溶液在65℃加热。15h后,将混合物冷却至室温。通过过滤收集所沉淀的固体,并且用石油醚冲洗,以得到白色固体(5.41g,粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=229。

[2133] 步骤2:N-(4-溴-3-氯-6-甲基吡啶-2-基)乙酰胺

[2134] 在氮气下,将N-(4-溴-6-甲基吡啶-2-基)乙酰胺(2.08g,7.89mmol)、NaCl(1.01g,17.3mmol)和单过硫酸氢钾(oxone)(6.91g,11.2mmol)在H_2O(4.0mL)和ACN(28mL)中的溶液在室温搅拌15h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所收集的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05%甲酸)),以得到白色固体(502mg)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=263。

[2135] 步骤3:4-溴-3-氯-6-甲基吡啶-2-胺

[2136] 将N-(4-溴-3-氯-6-甲基吡啶-2-基)乙酰胺(0.800g,3.04mmol)和NaOH(1.22g,30.5mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在氮气下在60℃加热。50min后,将溶液冷却至室温并且在真空中浓缩。将所得残余物分配在水与EtOAc之间。所收集的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到白色固体(650mg,粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=221。

[2137] 步骤4:4-溴-3-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

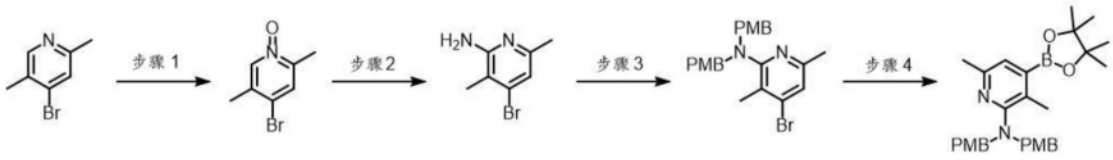
[2138] 向冰冷却的4-溴-3-氯-6-甲基吡啶-2-胺(0.600g,2.71mmol)在DMF(8mL)中的溶液中加入NaH(273mg,6.82mmol)。将反应温热至室温。0.5h后,将反应冷却至0℃,然后加入PMBCl(936mg,6.00mmol)。将反应在3h内再次温热至室温。将过量NaH通过加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将混合物用DCM萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真

空下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),得到白色固体(1.21g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=461。

[2139] 步骤5:(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基吡啶-4-基)硼酸

[2140] 在-78℃向4-溴-3-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(0.300g,0.650mmol)和硼酸三异丙酯(613mg,3.31mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入n-BuLi(1.1mL,2.5M,在THF中)。1h后,将反应用MeOH淬灭并且在真空下浓缩,以得到黄色油状物(672mg,粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=427。粗产物直接使用而不经进一步纯化。

[2141] 中间体142:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2142] 

[2143] 步骤1:4-溴-2,5-二甲基吡啶1-氧化物

[2144] 向冰冷却的4-溴-2,5-二甲基吡啶(1.01g,5.43mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(1.88g,10.8mmol)。将反应逐渐在2h内温热至室温。将过量3-氯过氧苯甲酸用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到黄色固体(932mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=202。

[2145] 步骤2:4-溴-3,6-二甲基吡啶-2-胺

[2146] 向4-溴-2,5-二甲基吡啶1-氧化物(491mg,2.43mmol)和吡啶(962mg,12.2mmol)在ACN(15mL)中的溶液中加入TFAA(1.02g,4.86mmol)。将所得溶液在70℃加热1.5h,然后加入NH_2-NH_2·H_2O(1.23g,24.6mmol)。2h后,将所得混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并且用水洗涤。将所收集的有机相在真空下浓缩,以得到黄色固体(359mg,粗品)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=201。

[2147] 步骤3:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3,6-二甲基吡啶-2-胺

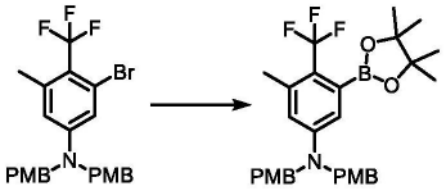
[2148] 向冰冷却的4-溴-3,6-二甲基吡啶-2-胺(341mg,1.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(205mg,5.13mmol,60%)。将悬浮液在0.5h内温热至室温。将PMBCl(559mg,3.58mmol)加入反应中。经过额外1.5h后,将过量氢化钠用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至45% EtOAc的石油醚),得到黄色固体(507mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=441。

[2149] 步骤4:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2150] 在氮气下,将4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3,6-二甲基吡啶-2-胺(507mg,1.15mmol)、双(频哪醇)二硼(875mg,3.44mmol)、KOAc(338mg,3.45mmol)和Pd(dppf)Cl_2(168mg,0.230mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在80℃加热。4h后,将所得混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至60% EtOAc的石油醚),得到黄

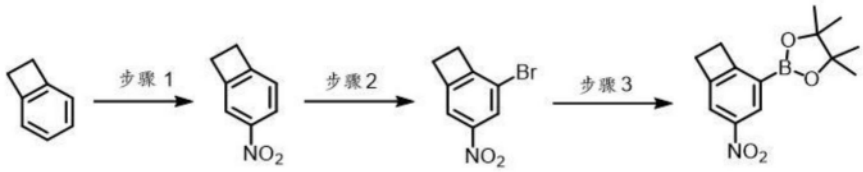
色固体(417mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=489。

[2151] 中间体143:N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[2152] 

[2153] 将3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(1.50g,3.03mmol)、双(频哪醇)二硼(1.16g,4.56mmol)、KOAc(895mg,9.13mmol)和$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(497mg,0.610mmol)在1,4-二噁烷(50mL)在氮气下在110℃加热。4h后,将反应混合物冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。所收集的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至20%二氯甲烷的石油醚),以得到黄色油状物(0.50mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=542。

[2154] 中间体144:4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[2155] 

[2156] 步骤1:3-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯

[2157] 在5℃至10℃向预冷却的H_2SO_4(3.00mL,98.0%)与HNO_3(3.78mL,68.0%)混合物中加入双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯(3.00g,28.8mmol)。将混合物在10℃搅拌2h。将溶液倒入冰水中并且用水萃取。将合并的有机萃取物用5% $NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到黄色油状物(1.50g)。

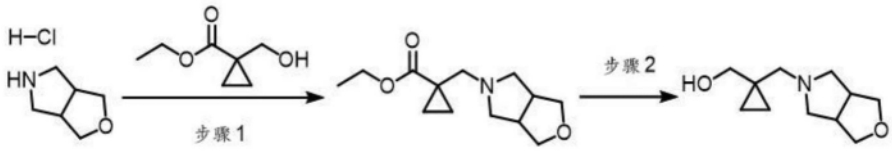
[2158] 步骤2:2-溴-4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯

[2159] 向3-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯(1.00g,6.70mmol)在H_2SO_4(10mL,98%)和H_2O(10mL)中的溶液中加入NBS(1.19g,6.70mmol)。将所得溶液在室温搅拌12h。将反应用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到黄色油状物(0.50g)。

[2160] 步骤3:4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[2161] 将2-溴-4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯(0.500g,2.19mmol)、双(频哪醇)二硼(835mg,3.28mmol)、$PdCl_2(dppf)$(168mg,0.218mmol)和KOAc(644mg,6.56mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在氮气下在100℃加热。2h后,将反应冷却至室温,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物,其为黄色油状物(87.5mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=276。

[2162] 中间体145:(1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲醇

[2163] 

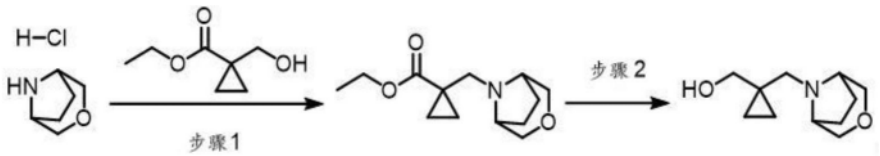
[2164] 步骤1:1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[2165] 在-10℃向氮气下的1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(0.300g,2.08mmol)和DIPEA(1.03mL,6.24mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(0.70mL,4.16mmol)。5min后,在-10℃加入六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯(311mg,2.08mmol)和DIPEA(0.74mL,4.16mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并且将反应温热至室温。一小时后,将溶剂在真空下浓缩,以得到粗制标题化合物(1.00g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[2166] 步骤2:(1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲醇

[2167] 向冰冷却的1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.00g,粗品)在THF(40mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(336g,8.85mmol),并且将反应温热至室温。一小时后,加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$,并且将所得悬浮液过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(1.50g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。将粗料直接使用而不经进一步纯化。

[2168] 中间体146:(1-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)环丙基)甲醇

[2169] 

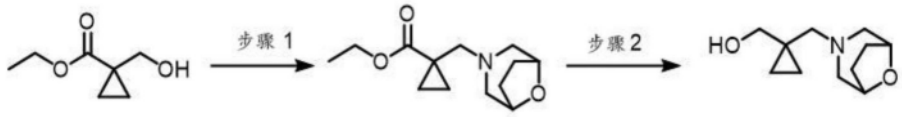
[2170] 步骤1:1-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[2171] 在-10℃向氮气下的1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(0.500g,3.47mmol)和DIPEA(1.84mL,10.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(1.2mL,6.94mmol)。5min后,在-10℃加入3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(518mg,3.47mmol)和DIPEA(1.23mL,6.94mmol)在二氯甲烷(5mL))中的溶液,并且将反应混合物温热至室温。1h后,将溶剂在真空下浓缩,以得到标题化合物(3g,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[2172] 步骤2:(1-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)环丙基)甲醇

[2173] 向冰冷却的1-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(3.0g,粗品)在THF(40mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(1.00g,25.0mmol),并且将反应温热至室温。1h后,加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$,并且将所得悬浮液过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(2g,粗品),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。粗物质直接使用而不经进一步纯化。

[2174] 中间体147:(1-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)环丙基)甲醇

[2175] 

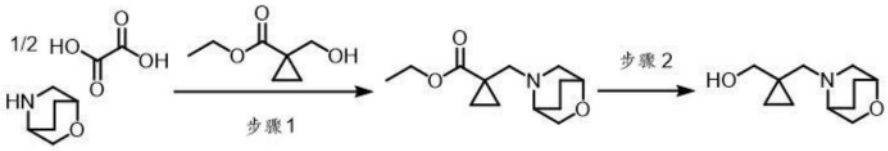
[2176] 步骤1:1-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基环丙烷-1-甲酸乙酯

[2177] 在-78℃向氮气下的1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(0.600g,4.16mmol)和DIPEA(1.61g,12.5mmol)在DCM(6.0mL)中的溶液中加入Tf_2O(1.76g,6.24mmol)。5min后,在-78℃加入8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(621mg,4.15mmol)。1h后,将反应逐渐温热至室温并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(4g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[2178] 步骤2:(1-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)环丙基)甲醇

[2179] 向冰冷却的1-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.0g,4.2mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.67mL,2.5M,在THF中),并且将反应温热至室温。1h后,加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$,并且将所得悬浮液过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物,其为无色油状物(0.9g,粗品),不经进一步纯化即使用。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。

[2180] 中间体148:(1-((2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)甲基)环丙基)甲醇

[2181] 

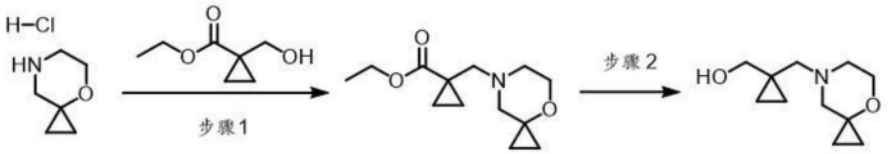
[2182] 步骤1:1-((2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[2183] 在-10℃向氮气下的1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(0.500g,3.47mmol)和DIPEA(1.84mL,10.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(1.2mL,6.9mmol)。5min后,加入2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷(393mg,3.47mmol)在二氯甲烷(5mL)(用离子交换树脂柱预处理2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷半草酸酯以去除草酸)中的溶液,并且将反应温热至室温。1h后,将反应在真空下浓缩,以得到粗制标题化合物(2g),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[2184] 步骤2:(1-((2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基)甲基)环丙基)甲醇

[2185] 向冰冷却的1-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基甲基)环丙烷甲酸乙酯(2g,粗品)在THF(30mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(627mg,16.5mmol)。将反应在1h内温热至室温。将$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$加入反应中,并且将所得悬浮液过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到粗制标题化合物(580mg),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。粗产物直接使用而不经进一步纯化。

[2186] 中间体149:(1-((4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)环丙基)甲醇

[2187] 

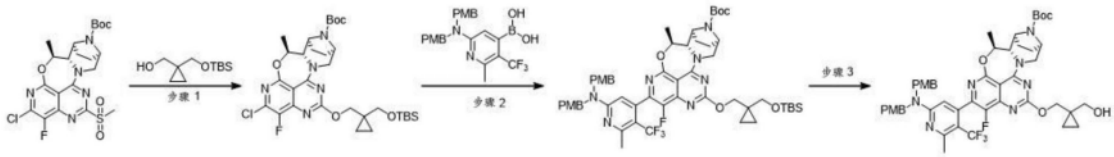
[2188] 步骤1:1-((4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯

[2189] 在-10℃向氮气下的1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(300mg,2.08mmol)和DIPEA(1.03mL,6.24mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入Tf_2O(0.70mL,4.16mmol)。5min后,加入4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(311mg,2.08mmol)和DIPEA(0.74mL,4.16mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并且将反应温热至室温。1h后,将溶剂在真空下浓缩,以得到粗制标题化合物(1g),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=240。

[2190] 步骤2:(1-((4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)环丙基)甲醇

[2191] 向冰冷却的1-((4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1g,粗品)在THF(40mL)中的溶液中分批加入$LiAlH_4$(316g,8.85mmol)。将反应混合物在1h内温热至室温。将$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$加入反应中,并且将所得悬浮液过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到粗产物,其为黄色油状物(1.4g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=198。粗物质直接使用而不经进一步纯化。

[2192] 中间体150:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2193] 

[2194] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2195] 向冰冷却的(1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲醇(784mg,3.63mmol)在四氢呋喃(12.5mL)中的溶液中加入NaH(435mg,10.9mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液温热至室温。30min后,加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(931mg,1.81mmol)。经过额外一小时后,将过量NaH用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到产物,其为白色固体(826mg)。LCMS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。

[2196] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

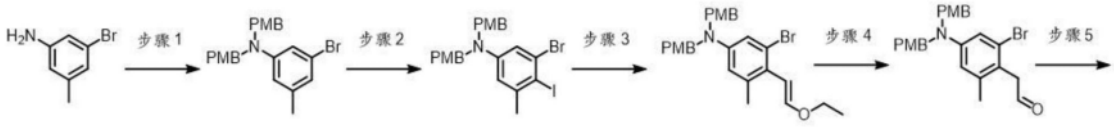
[2197] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(826mg,1.27mmol)、(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(1.56g,3.39mmol)、cataCXium A Pd G_3(185mg,0.254mmol)和K_3PO_4(2.54mL,1.5M,在水中)在四氢呋喃(12.7mL)中的溶液在氮气下在60℃加热。1h后,将反应冷却至室温,并且将溶液分配在水与EtOAc之间。所收集的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至20% MeOH的DCM),得到产物,其为棕色固体(1.30g)。LCMS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1030。

[2198] 步骤3::(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-

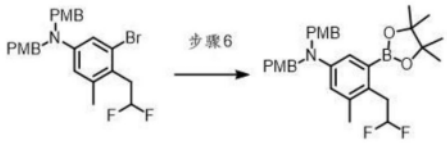
4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2199] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.30g,1.27mmol)在四氢呋喃(12.0mL)中的溶液中加入TBAF(2.60mL,1M,在THF中)。5h后,将反应在真空中浓缩,并且将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:0%至55% EtOAc/石油醚),以得到产物,其为黄褐色固体(926mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=916。

[2200] 中间体151:4-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺



[2201]



[2202] 步骤1:3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2203] 在氮气下,向冰冷却的3-溴-5-甲基苯胺(3.51g,18.8mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入NaH(2.27g,56.7mmol,60%,在矿物油中)。0.5h后,加入PMBCl(6.23g,39.6mmol),并且将所得混合物在3h内温热至室温。将过量NaH用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到产物,其为黄色固体(3.81g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=426。

[2204] 步骤2:3-溴-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2205] 将3-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(3.81g,8.96mmol)和NIS(2.11g,9.33mmol)在AcOH(30mL)中的溶液在室温搅拌1h。将过量NIS用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且将混合物用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到产物(2.61g),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=552。

[2206] 步骤3:(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2207] 将(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.87g,9.44mmol)、K_2CO_3(1.31g,9.49mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(351mg,0.480mmol)和3-溴-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-苯胺(2.61g,4.71mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液在氮气下在90℃加热。2h后,将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,并且用水洗涤。有机层在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到产物(893mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=496。

[2208] 步骤4:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-6-甲基苯基)乙醛

[2209] 在室温向(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

(891mg,1.79mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入HCl水溶液(1.4mL,12M)。1h后,加入$NaHCO_3$溶液,直至溶液达到中性pH。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到产物,其为黄色固体(311mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=468。

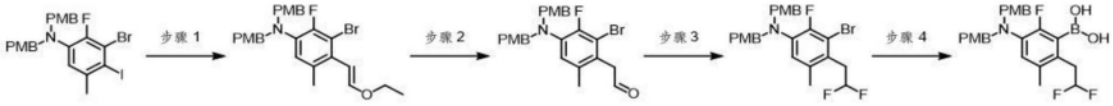
[2210] 步骤5:3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2211] 向冰冷却的2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-6-甲基苯基)乙醛(450mg,0.960mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入DAST(1.24g,7.70mmol)。在0℃反应1h后,加入饱和$NaHCO_3$水溶液,并且将所得混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至15% EtOAc的石油醚),以得到产物,其为黄色固体(215mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=490。

[2212] 步骤6:4-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2213] 将3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(215mg,0.440mmol)、Pin_2B_2(224mg,0.880mmol)、Pd(dppf)Cl_2(32.3mg,0.0400mmol)和K_2CO_3(129mg,1.32mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液在氮气下在110℃加热。3h后,将反应冷却至室温并且用EtOAc稀释。将所得混合物用水洗涤。有机层在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚)纯化,得到产物,其为黄色固体(168mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=538。

[2214] 中间体152:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-甲基苯基)硼酸

[2215] 

[2216] 步骤1:(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2217] 将3-溴-2-氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(5.03g,8.82mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.37g,22.1mmol)、K_2CO_3(2.42g,17.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(642mg,0.880mmol)在1,4-二噁烷(50mL)和水(10mL)中的溶液在氮气下在90℃加热。4h后,将反应冷却至室温并且用EtOAc稀释。将混合物用水洗涤,并且将有机相在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% EtOAc的石油醚),得到产物,其为黄色固体(3.36g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=514。

[2218] 步骤2:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-溴-3-氟-6-甲基苯基)乙醛

[2219] 向氮气下的冰冷却的(E)-3-溴-4-(2-乙氧基乙烯基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(2.12g,4.12mmol)在THF(12mL)中的溶液中加入HCl水溶液(3mL,12M)。将反应在2h内温热至室温。将所得混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),得到产物,其为黄色油状物(667mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=486。

[2220] 步骤3:3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺

[2221] 向氮气下的冰冷却的2-[4-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-溴-3-氟-6-甲基-苯基]乙醛(667mg,1.37mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入DAST(1.55g,9.63mmol)。将反应在30min内温热至室温。加入饱和NH_4Cl水溶液,并且将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),得到产物,其为黄色油状物(574mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=508。

[2222] 步骤4:(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-甲基苯基)硼酸

[2223] 在-60℃向3-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺(1.21g,2.38mmol)和$(iPrO)_3B$(2.23g,11.8mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入n-BuLi(4.84mL,12.1mmol)。30min后,加入MeOH,并且将反应温热至室温。将混合物在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),得到产物,其为黄色固体(821mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=474。

[2224] 中间体153:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[2225] 

[2226] 步骤1:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2227] 向冰冷却的5-溴-2,3-二氟-苯胺(0.50g,2.4mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(384mg,9.6mmol,60%,在矿物油中)。将溶液在1h内温热至室温。然后加入PMBCl(1.13g,7.21mmol)。4h后,将过量NaH通过加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并且将所得混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至5%乙酸乙酯的石油醚),得到产物,其为油状物(0.90g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=448。

[2228] 步骤2:5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯胺

[2229] 将5-溴-2,3-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(0.90g,2.0mmol)和NIS(676mg,3.02mmol)在乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将反应在真空下浓缩,并且将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度:含有0%至5%乙酸乙酯的石油醚),以得到黄色油状物(0.80g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=574。

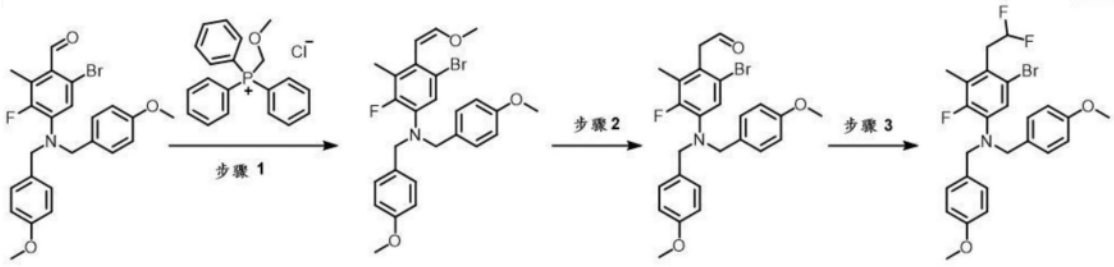
[2230] 步骤3:5-溴-2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)苯胺

[2231] 在氮气下,在室温向5-溴-2,3-二氟-4-碘-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(0.900g,1.57mmol)和2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.50g,7.85mmol)在DMA(9mL)中的溶液中加入CuI(0.30g,1.6mmol)。将反应加热至90℃持续4小时。将反应混合物冷却至室温,并且分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的石油醚),得到产物,其为棕色油状物(0.60g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=516。

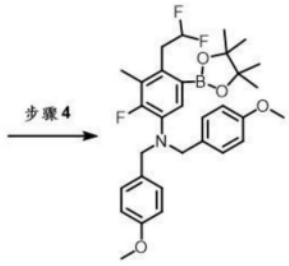
[2232] 步骤4:2,3-二氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[2233] 将5-溴-2,3-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(三氟甲基)苯胺(0.50mg,0.97mmol)、Pin_2B_2(739mg,2.91mmol)、$PdCl_2$(dppf)(71mg,0.10mmol)和KOAc(285mg,2.91mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在氮气下在100℃加热4小时。将反应冷却至室温,用水稀释,并且用EtOAc萃取。有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10%乙酸乙酯的于石油醚),得到产物,其为白色固体(260mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=564。

[2234] 中间体154:4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺



[2235]



[2236] 步骤1:5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3-甲基苯胺

[2237] 向冰冷却的(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(2.04g,5.95mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入t-BuOK(7.40mL,7.40mmol,1M,在THF中)。将反应在0.5小时内温热至室温。将反应冷却至0℃,然后加入4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯甲醛(1.41g,2.99mmol,中间体114,步骤3)。然后将溶液在2小时内温热至室温。加入饱和NH_4Cl水溶液,并且将所得混合物用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至11% EtOAc的石油醚),得到产物,其为黄色油状物(1.44g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=500/502。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ 7.26-7.22(m,4H),6.82(d,J=8.8Hz,4H),6.55(d,J=13.2Hz,1H),6.14(d,J=6.8Hz,0.5H),5.55(d,J=13.2Hz,1H),5.18(d,-=6.8Hz,0.5H),4.27-4.23(m,4H),3.78(s,6H),3.71-3.67(m,3H),2.28-2.21(m,3H)。

[2238] 步骤2:2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯基)乙醛

[2239] 在-15℃向5-溴-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3-甲基苯胺(1.29g,2.58mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入浓盐酸(1.5mL,36%)。1h后,将溶液在5h内温热至室温。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至11% EtOAc的石油醚),得到产物,其为无色油状物(890mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=486/488。

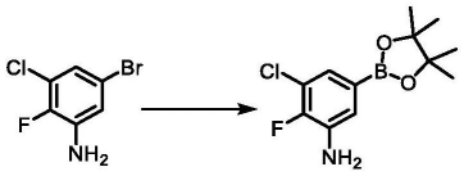
[2240] 步骤3:5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺

[2241] 在-10℃向氮气下的2-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-溴-3-氟-2-甲基苯基)乙醛(0.50g,1.0mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入DAST(3.20mL,26.2mmol)。将溶液在3h内温热至室温。加入饱和$NaHCO_3$水溶液,并且将所得混合物用DCM萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至7% EtOAc的石油醚)纯化,得到产物,其为白色固体(518mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=508/510。

[2242] 步骤4:4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

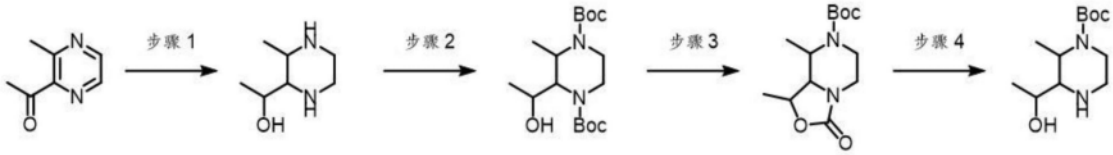
[2243] 在氮气下,将5-溴-4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯胺(518mg,1.02mmol)、$PdCl_2$(dppf)(140mg,0.18mmol)、Pin_2B_2(712mg,2.80mmol)和KOAc(0.30g,3.1mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的溶液在85℃搅拌。7h后,将反应冷却至室温并过滤。将滤液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法洗脱(梯度:含有0%至5% EtOAc的石油醚)纯化,得到产物,其为无色油状物(504mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=556。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,ppm)δ7.44-7.29(m,4H),6.81-6.76(m,4H),6.-1-5.72(m,2H),4.47-4.26(m,4H),3.77(s,6H),3.50-3.43(m,2H),2.25(s,3H),1.27-2.26(m,12H)。

[2244] 中间体155:3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺

[2245] 

[2246] 在氮气下,将5-溴-3-氯-2-氟苯胺(0.20g,0.89mmol,中间体135,步骤1)、Pin_2B_2(339mg,1.34mmol)、Pd(dppf)Cl_2(65mg,0.090mmol)和KOAc(175mg,1.78mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(8mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),得到产物(230mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=272。

[2247] 中间体156:3-(1-羟基乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2248] 

[2249] 步骤1:1-(3-甲基哌嗪-2-基)乙烷-1-醇

[2250] 在氢气下(20atm),将1-(3-甲基吡嗪-2-基)乙烷-1-酮(10.0g,73.5mmol)和PtO_2(3.34g,14.7mmol)在甲醇(150mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并且经硅藻土过滤。将滤饼用甲醇洗涤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到浅粗制标题化合物,其为黄色油状物(10g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=145。

[2251] 步骤2:2-(1-羟基乙基)-3-甲基哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯

[2252] 向冰冷却的1-(3-甲基哌嗪-2-基)乙烷-1-醇(10.0g,69.4mmol)和DIPEA(57.2mL,

347mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中逐滴加入(Boc)$_2$0(45.4g,208mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液。将溶液在2小时内温热至室温。将反应混合物用水稀释,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),得到产物,其为浅黄色油状物(15g)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=345。

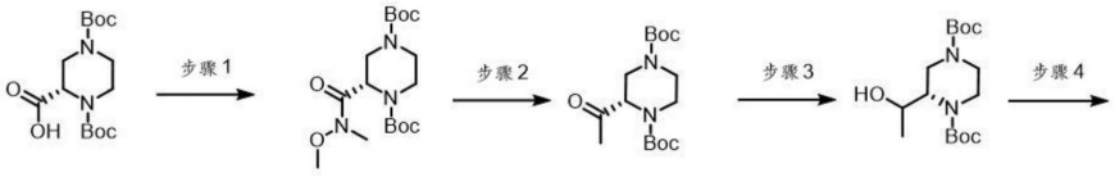
[2253] 步骤3:1,8-二甲基-3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-甲酸叔丁酯

[2254] 向冰冷却的2-(1-羟基乙基)-3-甲基哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯(5.00g,14.5mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中分3批加入NaH(1.16g,29.0mmol,60%,分散于矿物油中)。将反应温热至室温。3h后,加入饱和NH_4Cl水溶液。将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。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,以得到粗产物,其为棕色固体(3.5g)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=271。

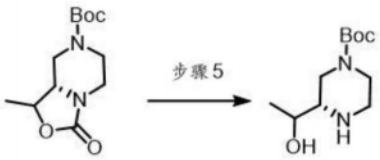
[2255] 步骤4:3-(1-羟基乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2256] 在室温向1,8-二甲基-3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-甲酸叔丁酯(3.5g,粗品)在乙醇(60mL)中的溶液中加入NaOH(2.60g,65.0mmol)在水(20mL)中的溶液。将反应在80℃加热3h。在减压下去除乙醇,并且将所得残余物用水稀释。将溶液用HCl(1M)中和至pH=8,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空下浓缩,以得到粗产物,其为灰白色固体(2.6g)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=245。

[2257] 中间体157:(S)-3-((S)-1-羟基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[2258]



[2259] 步骤1:(S)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌嗪-1,4-二甲酸而-叔丁酯

[2260] 在氮气下,将(S)-1,4-双(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸(5.01g,15.2mmol)、N,O-二甲基羟胺(1.63g,16.7mmol)、HATU(7.50g,19.7mmol)和DIPEA(3.91g,30.3mmol)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将饱和NH_4Cl水溶液加入反应中,并且将所得混合物用DCM萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至70% EtOAc的石油醚),得到产物,其为白色固体(5.41g)。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=374。

[2261] 步骤2:(S)-2-乙酰基哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯

[2262] 在氮气下,向冰冷却的(S)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯(5.41g,14.5mmol)在Et_2O(50mL)中的溶液中加入MeMgBr(24.2mL,3M,在Et_2O中)。2h后,将反应通过饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50%EtOAc的石

油醚),得到产物,其为白色固体(2.24g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=329。

[2263] 步骤3:(S)-2-((R)-1-羟基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯

[2264] 向冰冷却的(S)-2-乙酰基哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯(2.21g,6.70mmol)在CH_3OH(22mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(380mg,10.1mmol)。将反应在1h内温热至室温。将水加入反应中,并且将反应在真空下浓缩以去除CH_3OH。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法进行纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物,其为白色固体(2.21g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=331。

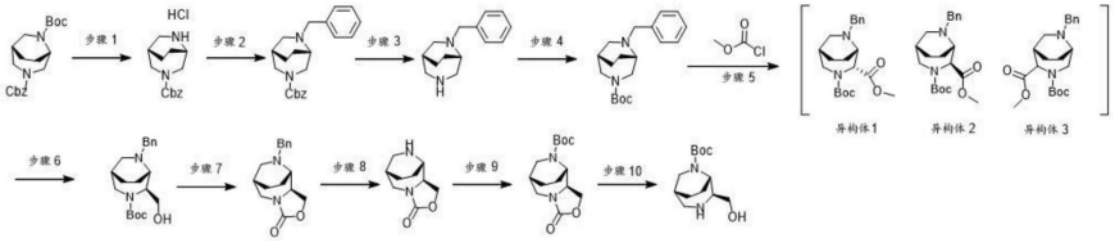
[2265] 步骤4:(1S,8aS)-1-甲基-3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-甲酸叔丁酯

[2266] 在氮气下,向冰冷却的(S)-2-((R)-1-羟基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸二-叔丁酯(2.28g,6.90mmol)在THF(25mL)中的溶液中加入NaH(553mg,13.8mmol)。将溶液在1h内温热至室温,然后加入饱和NH_4Cl水溶液并且用EtOAc萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至60% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物,其为白色固体(1.46g)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=201。

[2267] 步骤5:(3S)-3-(1-羟基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2268] 将(1S,8aS)-1-甲基-3-氧代四氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-甲酸叔丁酯(1.45g,5.67mmol)和NaOH(2.27g,56.8mmol)在EtOH(15mL)和水(3mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应冷却至室温,并且将所得溶液在真空下浓缩,并且过滤。将固体用DCM洗涤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到粗产物,其为白色油状物(1.48g),不经进一步纯化即使用。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=231。

[2269] 中间体158:(1R,4S,5S)-4-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[2270] 

[2271] 步骤1:(1S,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯盐酸盐

[2272] 向(1R,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,6-二甲酸3-苄基6-(叔丁基)酯(40.0g,111mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入HCl(40mL,4M,在1,4-二噁烷中)。将所得溶液在室温搅拌3h。将溶剂在真空下浓缩,以得到43g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=261。

[2273] 步骤2:(1S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯

[2274] 将(1S,5S)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯盐酸盐(43g,146mmol)、苄基溴(23.6mL,198mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(42.0g,326mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液在80℃搅拌1h。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至

50％EtOAc/石油醚),以得到50g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝351。

[2275] 步骤3:(1R,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷

[2276] 将(1S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸苄酯(30.0g,85.6mmol)在TFA(300mL)中的溶液在70℃搅拌3h。将溶剂在真空下浓缩,以得到27g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝217。

[2277] 步骤4:(1S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯

[2278] 向(1R,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷(27g,125mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(95.2g,437mmol)在二氯甲烷(270mL)中的溶液中加入(Boc)$_2$O(24.2g,187mmol)。将所得溶液在室温搅拌30min。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至50％EtOAc/石油醚),以得到16g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝317。

[2279] 步骤5:(1S,4S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,4-二甲酸3-(叔丁基)4-甲酯、(1S,4R,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,4-二甲酸3-(叔丁基)4-甲酯和(1S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-2,3-二甲酸3-(叔丁基)2-甲酯(两种异构体的混合物)

[2280] 

[2281] 在氮气下,在-78℃向(1S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯(15g,47mmol)和N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(11.0g,94.9mmol)在乙醚(150mL)中的溶液中加入s-BuLi(73.1mL,1.3M,在cHex中)。将所得溶液在-55℃搅拌1.5h。将反应系统重新冷却至-78℃并且加入含有氯甲酸甲酯(11.2g,118mmol)的乙醚(100mL)。将反应在室温搅拌过夜。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至10％ EtOAc/石油醚),以得到1.2g异构体1(第一峰)、1.7g异构体2(第二峰)和2.0g异构体3(第三峰),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝375。

[2282] 异构体1:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.01(m,5H),4.82-4.66(m,1H),4.25-3.95(m,1H),3.71-3.57(m,5H),3.52-3.47(m,1H),3.24-3.12(m,1H),2.61-2.49(m,1H),2.20-1.98(m,2H),1.99-1.94(m,1H),1.77-1.43(m,3H),1.37(d,J＝15.0Hz,9H)。

[2283] 异构体2:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.52-7.09(m,5H),5.13-4.94(m,1H),4.28-4.13(m,1H),3.76-3.70(m,1H),3.64-3.52(m,4H),3.30-3.25(m,1H),3.15-2.99(m,1H),2.84-2.80(m,1H),2.46-2.38(m,1H),2.22-2.16(m,1H),2.02-1.84(m,1H),1.59-1.46(m,3H),1.41(d,J＝7.1Hz,9H)。

[2284] 异构体3:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.41-7.12(m,5H),4.99-4.65(m,1H),4.19-3.80(m,1H),3.77-3.68(m,1H),3.67-3.57(m,4H),3.52-3.29(m,1H),3.06-2.60(m,3H),2.55-2.40(m,1H),1.93-1.50(m,4H),1.45-1.34(m,9H)。

[2285] 步骤6:(1S,4S,5S)-6-苄基-4-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯

[2286] 在氮气下,在0℃向(1S,4S,5S)-6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3,4-二甲酸3-(叔丁基)4-甲酯(异构体2,1.6g,4.3mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.7mL,2.5M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。将混合物通过$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭并且过滤。将滤液在真空下蒸发,以得到1.4g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=347。

[2287] 步骤7:(6S,9S,9aS)-10-苄基六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[2288] 在氮气下,在0℃向(1S,4S,5S)-6-苄基-4-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-甲酸叔丁酯(1.4g,4.0mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入NaH(324mg,8.09mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌2h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到781mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=273。

[2289] 步骤8:(6S,9S,9aS)-六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮

[2290] 在氢气下(1atm),向(6S,9S,9aS)-10-苄基六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(680mg,2.50mmol)在甲醇(20.0mL)中的溶液中加入Pd/C(136mg)。将所得溶液在室温搅拌1h。过滤固体。在真空下蒸发溶剂,以得到475mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LCMS:(ESI):$[M+H]^+$=183。

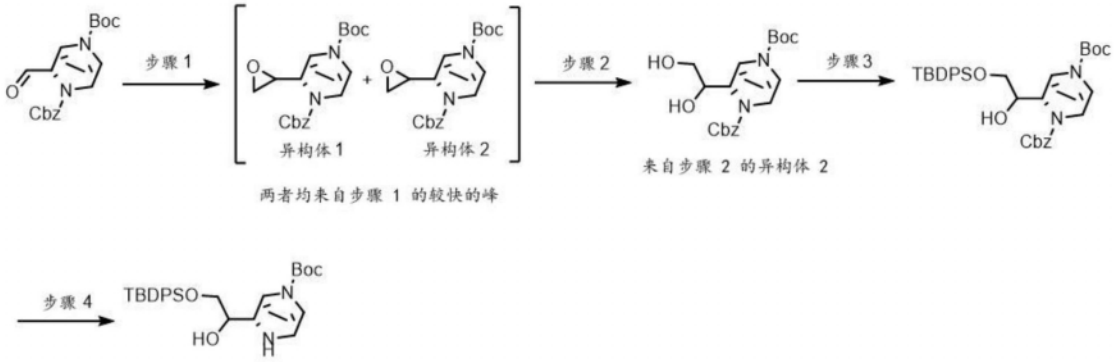
[2291] 步骤9:(6S,9S,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯

[2292] 将(6S,9S,9aS)-六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-3-酮(475mg,2.61mmol)、$(Boc)_2O$(853mg,3.91mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(1.01g,7.83mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌30min。将反应用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到706mg(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=283。

[2293] 步骤10:(1R,4S,5S)-4-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[2294] 向(6S,9S,9aS)-3-氧代六氢-1H,3H-9,6-(桥亚氨基甲桥)噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯(173mg,0.610mmol)在乙醇(5.0mL)中的溶液中加入含有NaOH(244mg,6.10mmol)的水(1.0mL)。将所得溶液在80℃搅拌1h。将溶剂在真空下蒸发。将固体用DCM洗涤若干次。将合并的DCM层在真空下蒸发,以得到85mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=257。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[2295] 中间体159:(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2296] 

[2297] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-(氧杂环丙烷-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(两种异构体)

[2298] 在室温向三甲基碘化锍(12.0g,58.9mmol)在二甲基亚砜(100mL)和四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入NaH(2.17g,54.3mmol,60%,在矿物油中)。将溶液在室温搅拌1小时。然后在室温加入(1S,2S,5R)-2-甲酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(5.01g,13.4mmol,中间体163,步骤2的较快的峰)在四氢呋喃(20mL)中的溶液,并且将混合物额外搅拌2小时。将反应通过NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到0.83g异构体1(较快的峰)和2.01g异构体2(较慢的峰),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=389。

[2299] 步骤2:(1S,2S,5R)-2-(1,2-二羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(异构体2)

[2300] 向(1S,2S,5R)-2-(氧杂环丙烷-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(1.96g,5.05mmol)(上一步骤的异构体2)在四氢呋喃(18mL)中的溶液中加入H_2SO_4水溶液(10%,2mL)。将溶液在50℃搅拌16小时。将溶液冷却至室温,并且通过NaOH水溶液(10%)调节至pH为约10。然后加入DIPEA(2.31g,17.9mmol)和$(Boc)_2O$(1.64g,7.59mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至4% MeOH/DCM),以得到1.52g标题化合物,其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=407。

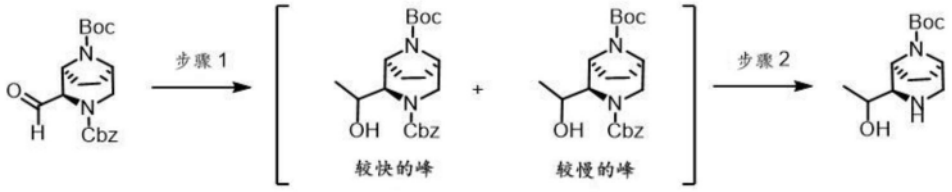
[2301] 步骤3:(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(异构体2)

[2302] 向(1S,2S,5R)-2-(1,2-二羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(1.51g,3.71mmol)、DMAP(0.91g,7.46mmol)和DIPEA(2.45g,19.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入叔丁基氯二苯基硅烷(2.24g,8.15mmol)。将溶液在室温搅拌16小时。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至25% EtOAc/石油醚),以得到2.22g标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=645。

[2303] 步骤4:(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2304] 在氢气下(1atm),将(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(2.22g,3.44mmol)和Pd/C(10%,517mg,0.490mmol)在甲醇(50mL)中的溶液在室温搅拌1.5小时。将反应过滤,并且将滤液在真空下浓缩,以得到1.57g(粗品)标题化合物,其为粗制白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=511。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[2305] 中间体160:(1R,2R,5S)-2-(1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2306] 

[2307] 步骤1:(1R,2R,5S)-2-(1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯

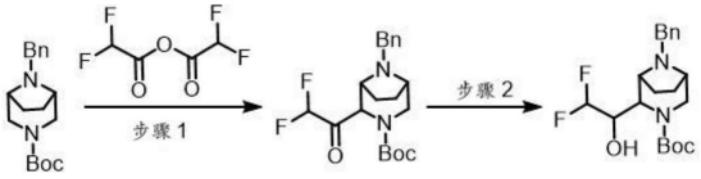
[2308] 在氮气下,在-40℃向(1R,2R,5S)-2-甲酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(1.51g,4.01mmol,中间体159,步骤1,较慢的峰)在THF(15mL)中的溶液中加入MeMgBr(10mL,3M,在Et_2O中),并且将混合物在-40℃搅拌2h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至45% EtOAc/石油醚),以得到780mg较快的峰和488mg较慢的峰,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=391。

[2309] 步骤2:(1R,2R,5S)-2-(1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2310] 在氢气下,向(1R,2R,5S)-2-(1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(2.74g,7.02mmol)(来自上一步骤的较快的峰)在MeOH(18mL)中的溶液中加入Pd/C(880mg,10%),并且将混合物在室温搅拌2.5h。过滤后,将滤液在真空下浓缩,以得到1.64g(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=257。

[2311] 类似于如上所述的方法,由步骤1的较慢的峰来制备其他异构物。

[2312] 中间体161:(1R,5S)-8-苄基-2-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[2313] 

[2314] 步骤1:(1R,5S)-8-苄基-2-(2,2-二氟乙酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

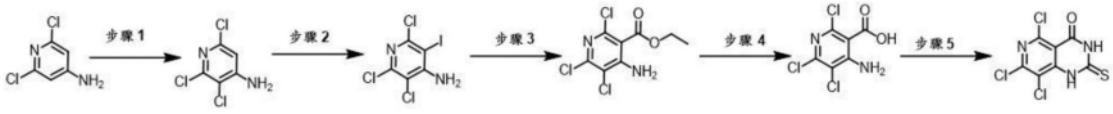
[2315] 在氮气下,在-78℃向(1R,5S)-8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.00g,6.61mmol)和TMEDA(1.54g,13.3mmol)在乙醚(20.0mL)中的溶液中加入s-BuLi(10.2mL,1.3M,在Hex中)。将所得溶液在-78℃搅拌1.5h。然后在-78℃加入含有2,2-二氟乙酸酐(2.88g,16.5mmol)的乙醚(5.00mL),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余

物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚),以得到1.3g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=381。

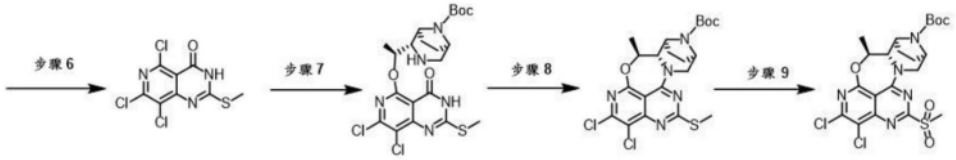
[2316] 步骤2:(1R,5S)-8-苄基-2-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[2317] 在氮气下,在0℃向(1R,5S)-8-苄基-2-(2,2-二氟乙酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(6.0g,15.7mmol)在四氢呋喃(60mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(4.7mL,1M,在THF中)。将所得溶液在0℃搅拌1h。将混合物通过$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭,并且过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到4.6g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$M+H]^+$=383。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[2318] 中间体162:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯



[2319]



[2320] 步骤1:2,3,6-三氯吡啶-4-胺

[2321] 将2,6-二氯吡啶-4-胺(20.0g,123mmol)和NCS(16.4g,123mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液在50℃搅拌24小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物用水稀释,并且将所得溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将粗品用醚/EtOAc(10:1)浆化,并且过滤,以得到21g标题化合物(粗品),其为灰白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=197。

[2322] 步骤2:2,3,6-三氯-5-碘吡啶-4-胺

[2323] 在室温向2,3,6-三氯吡啶-4-胺(22g,111mmol)在ACN(200mL)中的搅拌混合物中加入NIS(30g,134mmol)和TsOH(2.18g,11mmol)。将溶液在70℃搅拌2h。将反应系统冷却至室温,用Na_2HSO_3水溶液稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到35g标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=323。

[2324] 步骤3:4-氨基-2,5,6-三氯烟酸乙酯

[2325] 在一氧化碳气氛下,将2,3,6-三氯-5-碘-吡啶-4-胺(8.0g,24.7mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.74g,2.47mmol)和三乙胺(7.51g,74.2mmol)在乙醇(80mL)中的溶液在80℃搅拌48h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/DCM),以得到3.7g标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=269。

[2326] 步骤4:4-氨基-2,5,6-三氯烟酸

[2327] 将4-氨基-2,5,6-三氯-吡啶-3-甲酸乙酯(3.0g,11mmol)和NaOH(890mg,22mmol)在EtOH(20mL)和水(60mL)中的溶液在室温搅拌2h。过滤所得混合物。将滤液用HCl酸化至pH约3。通过过滤收集所沉淀的固体,以得到1.5g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=241。

[2328] 步骤5:5,7,8-三氯-2-硫代-2,3-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(1H)-酮

[2329] 向4-氨基-2,5,6-三氯吡啶-3-甲酸(8.5g,35mmol)和吡啶(20mL)在ACN(100mL)中的溶液中加入异硫氰酸乙氧基羰基酯(18.5g,141mmol)。将溶液在室温搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物用水稀释,并且通过过滤收集所沉淀的固体,以得到8.7g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=282。

[2330] 步骤6:5,7,8-三氯-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[2331] 在0℃向5,7,8-三氯-2-氢亚硫基-1H,3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-酮(8.7g,31mmol)和NaOMe(4.99g,92.4mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液中逐滴加入CH_3I(3.06g,21.6mmol)。将溶液在室温搅拌2h。将所得混合物用水稀释,并且将所得溶液用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层在真空下浓缩,以得到6.3g(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=296。

[2332] 步骤7:(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7,8-二氯-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2333] 在氮气下,在0℃向(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(156mg,0.610mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入NaH(81mg,2.02mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后加入5,7,8-三氯-2-甲基硫基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-酮(0.20g,0.67mmol),并且将混合物在室温搅拌2h。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至60% EA/PE),以得到180mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=516。

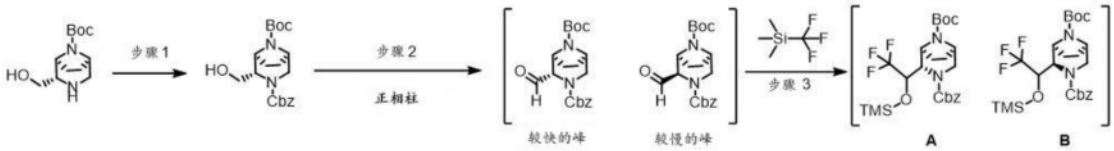
[2334] 步骤8:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2335] 在室温向(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7,8-二氯-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.0g,3.87mmol)和DIPEA(2.5g,19mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入BOPCl(2.95g,11.6mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%EtOAc/石油醚),以得到1.5g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=498。

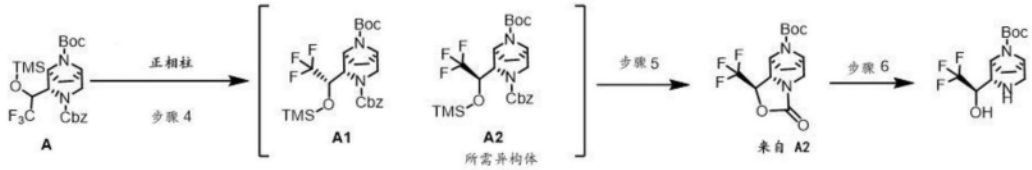
[2336] 步骤9:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2337] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(0.050g,0.10mmol)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液中加入m-CPBA(17.3mg,0.10mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到45mg黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=530。

[2338] 中间体163:(1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



[2339]

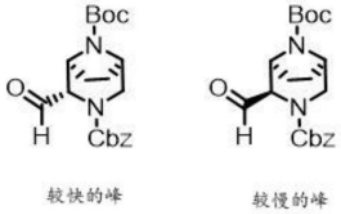


[2340] 步骤1:(1R,2S,5S)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯

[2341] 在0℃向(1R,2S,5S)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(5.00g,20.6mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(5.33g,41.3mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入CbzCl(4.57g,26.9mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用水淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到7.7g标题化合物,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=377。

[2342] 步骤2:(1R,2S,5S)-2-甲酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯和(1R,2R,5S)-2-甲酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯

[2343]



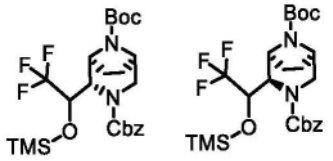
[2344] 在氮气下,在-78℃向草酰氯(18.4mL,2M,在DCM中)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入含有DMSO(5.73g,73.5mmol)的二氯甲烷(10.0mL)。将所得溶液在-78℃搅拌30min。然后在-78℃加入含有(1R,2S,5S)-2-(羟基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(6.9g,18mmol)的二氯甲烷(70mL),并且将混合物搅拌1h。在-78℃加入三乙胺(11.1g,110mmol)。将反应系统温热至室温,并且再搅拌1h。将反应用水稀释并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到1.46g较快的峰和2.9g较慢的峰,其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=375。注:粗品未差向异构化。

[2345] 较快的峰:^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.43(d-J=3.8Hz,1H),7.38-736(s,5H),5.12(s,2H),4.23(s,1H),4.08(s,1H),3.78(s,1H),3.57(d,J=12.1Hz,1H),3.16-3.20(m,1H),2.00-1.86(m,2H),1.79-1.73(m,2H),1.42(s,9H)。

[2346] 较慢的峰:^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),7.45-7.23(m,5H),5.15-5.00(m,2H),4.76(t,J=8.1Hz,1H),4.60 -4.64(m,1H),4.22-3.98(m,1H),3.75-3.58(m,1H),3.18-3.06(m,1H),2.09-1.80(m,2H),1.82-1.52(m,2H),1.36(s,9H)。

[2347] 步骤3:(1R,2S,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮

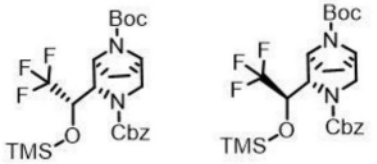
杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯和(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯

[2348] 

[2349] 将(1R,2S,5S)-2-甲酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(步骤2的较快的峰)(1.46g,3.90mmol)、三甲基(三氟甲基)硅烷(1.11g,7.82mmol)和LiOAc(258mg,3.90mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15.0mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到2g(粗品)化合物A,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=517。

[2350] 类似于如上所述的方法,由2.80g步骤2的较慢的峰制备3.80g粗制化合物B。

[2351] 步骤4:(1R,2S,5S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯和(1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯

[2352] 

[2353] 将(1R,2S,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯的非对映体的混合物(6.5g粗品,上一步骤的化合物A)通过硅胶快速色谱法分离(梯度:含有0%至15% EtOAc的石油醚),以得到3.2g化合物A1(较快的峰)和810mg化合物A2(较慢的峰,期望的异构体),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=517。

[2354] 化合物A1:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.11(m,5H),5.07(s,2H),4.87(s,1H),4.38(d,J=46.1Hz,1H),4.24-3.93(m,3H),3.17-2.83(m,1H),2.43(d,J=8.9Hz,1H),1.86(s,2H),1.56(s,1H),1.33(s,9H),0.09(s,9H)。

[2355] 化合物A2:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.49-7.19(m,5H),4.99(d,J=8.0Hz,2H),4.70(d,J=29.2Hz,2H),4.28(d,J=16.8Hz,1H),4.11(s,2H),2.69(d,J=16.1Hz,1H),2.02(d,J=13.2Hz,1H),1.88(d,J=27.8Hz,2H),1.54(d,J=10.9Hz,1H),1.31(d,J=9.6Hz,9H),0.07(s,9H)。

[2356] 步骤5:(1R,6S,9R,9aS)-3-氧代-1-(三氟甲基)六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯

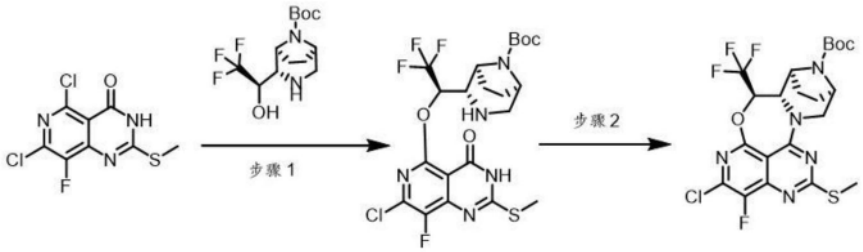
[2357] 将(1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(上一步骤的化合物A2)(0.80g,

1.6mmol)和TBAF(1.60mL,1M,在THF中)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应系统用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到480mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=337。

[2358] 步骤6:(1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2359] 向(1R,6S,9R,9aS)-3-氧代-1-(三氟甲基)六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯(480mg,1.4mmol)在乙醇(5.0mL)中的溶液中加入含有NaOH(571mg,14.3mmol)的水(1.0mL)。将所得溶液在80℃搅拌1h。将溶剂在真空下蒸发。将残余物溶于DCM中,并且将悬浮液过滤。在真空下蒸发溶剂,以得到460mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=311。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.95(br,2H),3.67(br,1H),2.90-2.80(br,1H),2.80-2.70(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.25(br,1H),1.95-1.85(m,1H),1.82-1.52(m,3H),1.40(s,9H)。

[2360] 中间体164:(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2361] 

[2362] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

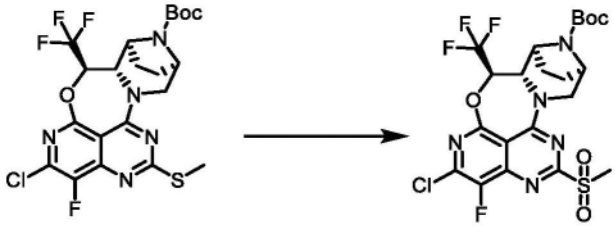
[2363] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(460mg,1.5mmol,中间体163)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入NaH(356mg,8.90mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(621mg,2.22mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将混合物用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到1.10g(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=554。

[2364] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2365] 将(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.70g,1.3mmol)、BOPCl(1.2g,5.06mmol)和DIPEA(2.46g,19.0mmol)在二氯甲烷(15.0mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯

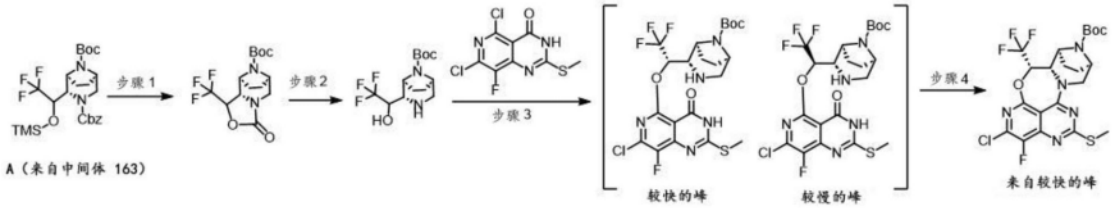
度:含有0％至25％ EtOAc的石油醚),以得到548mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=536。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ5.74-5.69(m,1H),5.24(d,J=13.3Hz,1H),4.44(d,J=10.0Hz,1H),4.31(d,J=18.1Hz,2H),3.20(d,J=13.3Hz,1H),2.58(s,3H),1.89(s,4H),1.46(s,9H)。

[2366] 中间体165:(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2367] 

[2368] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.0mg,0.150mmol,中间体164)在乙酸乙酯(2.0mL)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(77.2mg,0.450mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将溶液用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0％至50％ EtOAc/石油醚),以得到51.0mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=568。

[2369] 中间体166:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2370] 

[2371] 步骤1:(6S,9R,9aS)-3-氧代-1-(三氟甲基)六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]氮杂䓬-10-甲酸叔丁酯

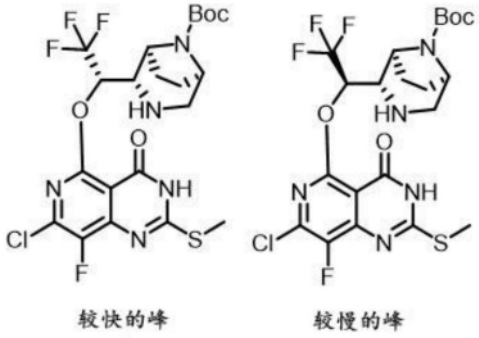
[2372] 在室温向(1R,2S,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(2.00g,3.87mmol,中间体163,步骤3,化合物A)在四氢呋喃(15.0mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(3.90mL,1M,在THF中)。在室温,将所得溶液搅拌过夜。将反应系统用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0％至100％MeOH的水(0.05％NH_4HCO_3)),以得到1.80g(少量TBAF污染物)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=337。

[2373] 步骤2:(1R,2S,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2374] 将(6S,9R,9aS)-3-氧代-1-(三氟甲基)六氢-1H,3H-6,9-桥亚氨基噁唑并[3,4-a]

氮杂萘-10-甲酸叔丁酯(1.70g,5.05mmol)和NaOH(2.01g,50.2mmol)在乙醇(25.0mL)和水(5.0mL)中的溶液在80℃搅拌1h。过滤固体,并且将滤液在真空下蒸发,以得到850mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=311。将粗品不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[2375] 步骤3:(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯和(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2376] 

[2377] 在氮气下,在0℃向(1R,2S,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.30g,0.97mmol)在四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中加入NaH(232mg,5.81mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(405mg,1.45mmol),并且将混合物在室温搅拌3h,将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚,然后使用10% MeOH/DCM),以得到0.40g较快的峰(EtOAc/石油醚级分)和0.17g较慢的峰(MeOH/DCM级分),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=554。

[2378] 较快的峰:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ5.41(s,1H),4.15-3.91(m,3H),3.28(s,1H),2.81(s,1H),2.64-2.58(m,1H),2.39(d,J=4.7Hz,3H),1.75-1.64(m,4H),1.43(s,9H)。

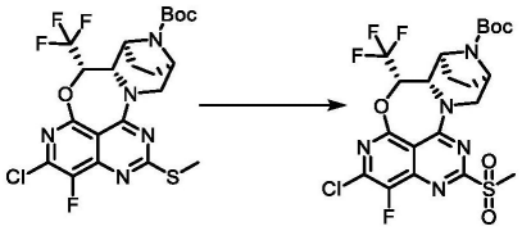
[2379] 较慢的峰:^1H NMR(3-0MHz,DMSO-d_6)δ6.06-5.63(m,1H),4.13-3.94(m,3H),3.17(s,2H),2.87-2.75(m,1H),2.59(d,J=2.7Hz,3H),2.28-2.05(m,1H),1.85-1.61(m,3H),1.41(d,J=9.7Hz,9H)。

[2380] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2381] 将(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯和(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(上一步骤的较快的峰)(400mg,0.724mmol)、双(2-氧代噁唑啶-3-基)氯化膦(735mg,2.89mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(1.40g,10.8mmol)在1,2-二氯乙烷(10.0mL)中的溶液在60℃搅拌8h。过滤固体,并且将滤液在真空下蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至

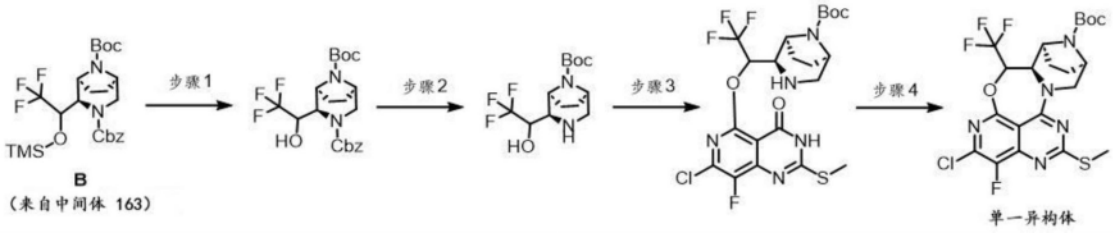
30% EtOAc/石油醚),以得到0.080g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=536。

[2382] 中间体167:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2383] 

[2384] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(0.080g,0.15mmol)在乙酸乙酯(2.0mL)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(77.2mg,0.450mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到51.0mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=568。

[2385] 中间体168:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2386] 

[2387] 步骤1:(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(两种异构体的混合物,通过FNMR确定为约1:15)

[2388] 在室温向(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(中间体163,步骤3,化合物B)(3.80g,7.36mmol)在四氢呋喃(40.0mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(7.4mL,1M,在THF中)。将溶液在室温搅拌过夜。将反应系统用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到2.4g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=445。

[2389] 步骤2:(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2390] 在氢气下(1atm),向(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸3-苄基8-(叔丁基)酯(2.35g,5.29mmol)在甲醇(30.0mL)中的溶液中加入Pd/C(522mg,10%)。将所得溶液在室温搅拌1h。过滤固体,并且将滤液在真空下蒸发,以得到1.6g(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=311。

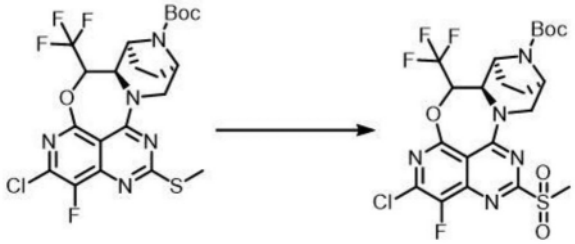
[2391] 步骤3:(1S,2R,5R)-2-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[2392] 在氮气下,在0℃向(1R,2R,5S)-2-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.0g,3.2mmol)在四氢呋喃(20.0mL)中的溶液中加入NaH(774mg,19.4mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(1.35g,4.82mmol),并且将混合物在室温搅拌3h。将反应系统用NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到1.5g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=554。

[2393] 步骤4:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

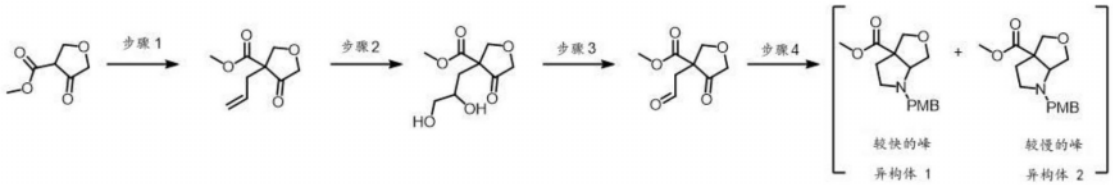
[2394] 将(1S,2R,5R)-2-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.5g,2.7mmol)、双(2-氧代噁唑啶-3-基)氯化膦(2.76g,10.9mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(5.25g,40.7mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到764mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=536。注:仅获得一种异构体。

[2395] 中间体169:(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

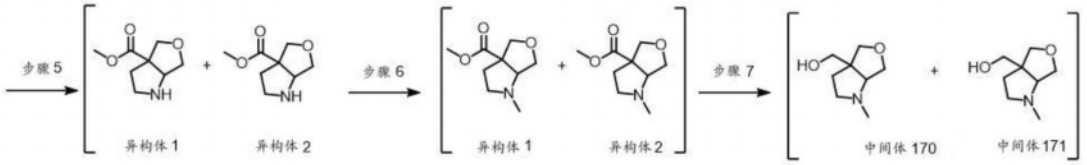
[2396] 

[2397] 在氮气下,在0℃向(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(0.70g,1.3mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(679mg,3.93mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到430mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=568。

[2398] 中间体170和171:(1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲醇(两种异构体)



[2399]



[2400] 步骤1:3-烯丙基-4-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯

[2401] 在氮气下,将4-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯(25.0g,173mmol)、3-溴丙-1-烯(45.0mL,520mmol)和K_2CO_3(47.9g,347mmol)在四氢呋喃(600mL)中的混合物在60℃搅拌过夜。将所得混合物过滤并且在真空下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(20.3g,产率63.5%),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=185。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.80-5.61(m,1H),5.18-5.03(m,2H),4.48(d,J=9.6Hz,1H),4.16-3.95(m,3H),3.67(s,3H),2.69-2.56(m,1H),2.48-2.37(m,1H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d6,ppm)δ210.45,169.08,132.80,119.79,73.40,70.75,59.20,53.17,36.08。

[2402] 步骤2:3-(2,3-二羟基丙基)-4-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯

[2403] 在0℃向3-烯丙基-4-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯(5.00g,27.2mmol)和NMO(6.36g,54.3mmol)在丙酮(40mL)和水(5mL)中的溶液中加入$K_20s0_4.2H_20$(500mg,1.36mmol),并且将混合物在室温搅拌6小时。将反应用固体$Na_2S_20_3$淬灭。将所得混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(6.50g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=219。

[2404] 步骤3:4-氧代-3-(2-氧代乙基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯

[2405] 在0℃向3-(2,3-二羟基丙基)-4-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯(6.50g,粗品)在丙酮(54mL)和水(6mL)中的混合物中加入$NaIO_4$(8.82g,41.2mmol),并且在50℃搅拌3小时。将所得混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物复溶于二氯甲烷中,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(4.20g,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=187。

[2406] 步骤4:1-(4-甲氧基苄基)四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸甲酯(两种异构体)

[2407] 在0℃向4-氧代-3-(2-氧代乙基)四氢呋喃-3-甲酸甲酯(2.00g,粗品)和(4-甲氧基苯基)甲胺(1.47g,10.7mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中分批加入$NaBH_3CN$(2.03g,32.2mmol)并且在室温搅拌1小时。将反应用水淬灭,并且用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到无色油状异构体的混合物(990mg,产率31.7%)。将两种异构体通过手性制备型HPLC用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IH,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.1% DEA)-H-C,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度

70;波长:220/254nm;RT1(min):6.443;RT2(min):8.6-;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:0.5mL;运行次数:21),以得到异构体1(340mg,产率10.9%,较快的峰)和异构体2(300mg,产率9.60%,较慢的峰),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=292。

[2408] 步骤5:四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸甲酯(两种异构体)

[2409] 在氢气下,将1-(4-甲氧基苄基)四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸甲酯(340mg,1.16mmol,上一步骤的异构体1)和10% Pd/C(124.mg,0.120mmol)在甲醇(30mL)中的混合物在室温搅拌过夜。所得混合物经硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(230mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。

[2410] 类似于如上所述的方法,由上一步骤的异构体2(300mg,1.03mmol)制备异构体2(200mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=172。

[2411] 步骤6:1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸甲酯(两种异构体)

[2412] 在0℃向四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸甲酯(100mg,粗品,上一步骤的异构体1)和聚甲醛(87.2mg,0.968mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中分批加入$NaBH(OAc)_3$(618mg,2.92mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到标题化合物(140mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=186。

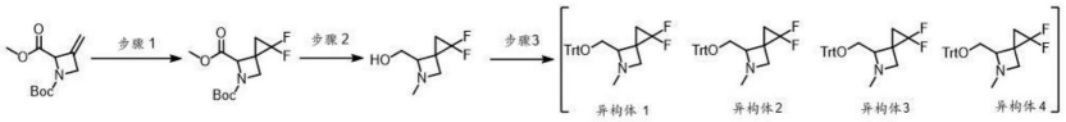
[2413] 类似于如上所述的方法,由上一步骤的异构体2(100mg,粗品)制备异构体2(150mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=186。

[2414] 步骤7:(1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲醇(两种异构体)

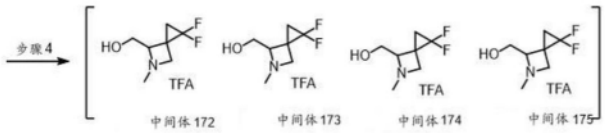
[2415] 在0℃向甲基-1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-甲酸酯(140mg,粗物,上一步骤的异构体1)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(2.5M在四氢呋喃中的溶液,0.3mL,0.750mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且经硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到中间体170(90.0mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。

[2416] 类似于如上所述的方法,由上一步骤的异构体2(150mg,粗品)制备中间体171(100mg,粗品),其为浅黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=158。

[2417] 中间体172、173、174和175:(1,1-二氟-5-甲基-5-氮杂螺[2.3]己烷-4-基)甲醇(4种异构体)



[2418]



[2419] 步骤1:1,1-二氟-5-氮杂螺[2.3]己烷-4,5-二甲酸5-(叔丁基)4-甲酯

[2420] 将3-亚甲基氮杂环丁烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲酯(750mg,3.30mmol)、

$TMSCF_3$(1.88g,13.2mmol)和NaI(248mg,1.65mmol)在四氢呋喃(5.00mL)中的溶液在70℃搅拌过夜。将反应冷却至室温,用水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到541mg(产率59.1%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=278。

[2421] 步骤2:(1,1-二氟-5-甲基-5-氮杂螺[2.3]己烷-4-基)甲醇

[2422] 在氮气下,在0℃向1,1-二氟-5-氮杂螺[2.3]己烷-4,5-二甲酸5-(叔丁基)4-甲酯(541mg,1.95mmol)在四氢呋喃(5.00mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(1.9mL,1M,在THF中)。将所得溶液在60℃搅拌2h。将混合物通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并且过滤。将溶剂通过吹N_2去除,以得到259mg(产率81.3%)标题化合物,其为黄色粗制油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=164。

[2423] 步骤3:1,1-二氟-5-甲基-4-((三苯甲基氧基)甲基)-5-氮杂螺[2.3]己烷

[2424] 向(1,1-二氟-5-甲基-5-氮杂螺[2.3]己烷-4-基)甲醇(259mg,1.59mmol)和Et_3N(482mg,4.77mmol)在二氯甲烷(5.00mL)中的溶液中加入(氯甲烷三基)三苯(663mg,2.38mmol)。在室温,将所得溶液搅拌过夜。将反应用水稀释,并且用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到61.0mg较快的峰(两种异构体的混合物)和326mg较慢的峰(两种异构体的混合物),其为黄色固体。将较快的峰通过手性制备型HPLC分离(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;流动相-Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)--HP-,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度99;波长:220/254nm;RT1(min):5.907;RT2(min):6.8-;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:0.3mL;运行次数:24),以得到20.0mg(产率3.10%)异构体1和23mg(产率3.60%)异构体2。将较慢的峰通过手性制备型HPLC分离(柱:SB 2cm Hex(0.05% DEA):IPA=1000:1;流动相A:Hex(0.1%DEA)--H-C,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度1000:1;波长:220/254nm;RT1(min):12.27;RT2(min):16.-;样品溶剂:EtOH--HPLC;运行次数:10),以得到113mg(产率17.6%)异构体3和105mg(产率16.3%)异构体4。

[2425] 异构体1:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.42-7.36(m,6H),7.35-7.33(m,6H),7.30-7.23(m,3H),3.51(s,1H),3.44(d,J=7.4Hz,1H),3.15(t,J=9.0Hz,1H),2.97(t,J=7.3Hz,1H),2.90-2.83(m,1H),2.53(s,3H),1.47-1.42(m,2H)。

[2426] 异构体2:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.41-7.37(m,6H),7.35-7.33(m,6H),7.30-7.23(m,3H),3.51(s,1H),3.44(d,J=7.4Hz,1H),3.15(t,J=9.0Hz,1H),2.97(t,J=7.3Hz,1H),2.90-2.84(m,1H),2.53(s,3H),1.47-1.42(m,2H)。

[2427] 异构体3:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.40-7.32(m,12H),7.32-7.24(m,3H),3.39(t,J=6.0Hz,1H),3.35-3.29(m,1H),3.16-3.12(m,1H),3.08(d,J=7.6Hz,1H),2.84-2.81(m,1H),2.36(s,3H),1.40-1.33(m,2H)。

[2428] 异构体4:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6,ppm)δ7.40-7.32(m,12H),7.32-7.24(m,3H),3.39(t,J=6.1Hz,1H),3.34(s,1H),3.16-3.12(m,1H),3.08(d,J=7.6Hz,1H),2.84-2.81(m,1H),2.36(s,3H),1.42-1.29(m,2H)。

[2429] 步骤4:(1,1-二氟-5-甲基-5-氮杂螺[2.3]己烷-4-基)甲醇

[2430] 向1,1-二氟-5-甲基-4-((三苯甲基氧)甲基)-5-氮杂螺[2.3]己烷(20.0mg,0.0500mmol)(步骤3的异构体1)在二氯甲烷(1.50mL)中的溶液中加入TFA(0.500mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。在真空下蒸发溶剂,以得到44.0mg(粗品)中间体172,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=164。将该粗制品用于下一步,而不经进一步纯化。

[2431] 类似于如上所述的方法,分别由步骤3的异构体2、3和4制备中间体173、174和175。

[2432] 中间体176:6-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2433] 

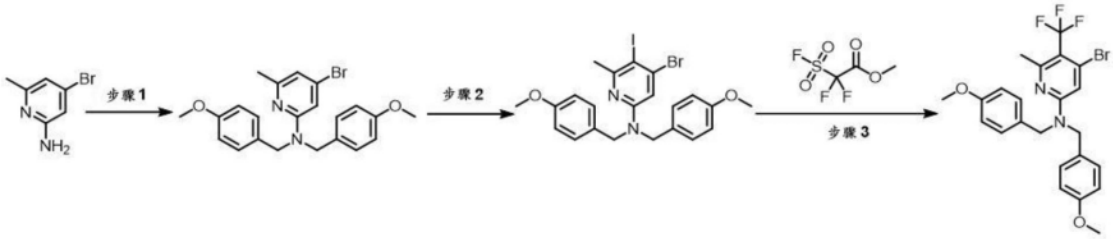
[2434] 步骤1:6-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺

[2435] 在0℃向6-(二氟甲基)吡啶-2-胺(200mg,1.39mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中分批加入NaH(60%,分散于矿物油中,278mg,6.94mmol),并且在室温搅拌30分钟。然后加入PMBCl(541mg,3.47mmol),并且在室温搅拌2小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(500mg,产率93.7%),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=385。

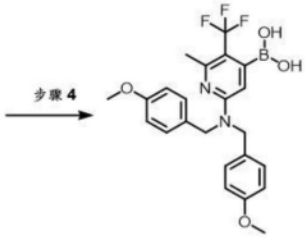
[2436] 步骤2:6-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

[2437] 在氮气下,将Pin_2B_2(661mg,2.60mmol)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(69.8mg,0.260mmol)和甲氧基(环辛二烯)铱(I)二聚体(86.2mg,0.130mmol)在己烷(30mL)中的溶液在50℃搅拌10分钟,以得到深红色溶液。然后加入6-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(500mg,1.3mmol)在己烷(10mL)中的悬浮液,并且将混合物在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(370mg,产率55.7%),其为无色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=511。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.23-7.12(m,4H),7.02(s,1H),6.98-6.55(m,6H),4.70(s,4H),3.72(s,6H),1.26(s,12H)。

[2438] 中间体177:(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

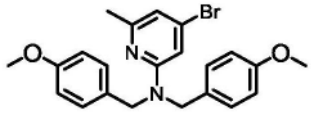


[2439]



[2440] 步骤1:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

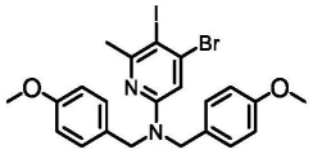
[2441]



[2442] 在氮气下,在0℃向4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(1.0g,5.35mmol)中的溶液中加入NaH(535mg,13.4mmol,60%油悬浮液)。将混合物搅拌20min。加入PMBCl(1.85g,11.8mmol),并且将混合物温热至室温,并且额外搅拌1小时。用水使反应淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(2.20g,产率94.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=427。

[2443] 步骤2:4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺

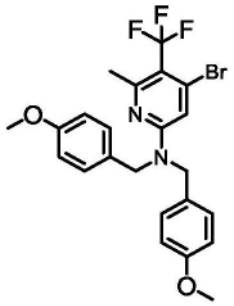
[2444]



[2445] 将4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(2.10g,4.91mmol)和NIS(1.11g,4.91mmol)在乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌30min。将反应通过水淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(2.60g,产率89%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=553。

[2446] 步骤3:4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

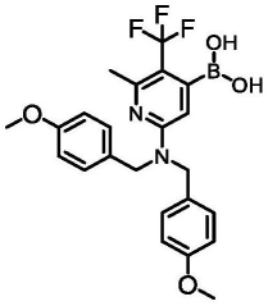
[2447]



[2448] 在氮气下,将4-溴-5-碘-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(2.58g,

4.66mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(5.94mL,46.6mmol)和CuI(8.86g,46.6mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(25mL)中的溶液在90℃搅拌1小时。将溶液冷却至室温。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水Na_2SO_4干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(1.92g,产率71%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=495。

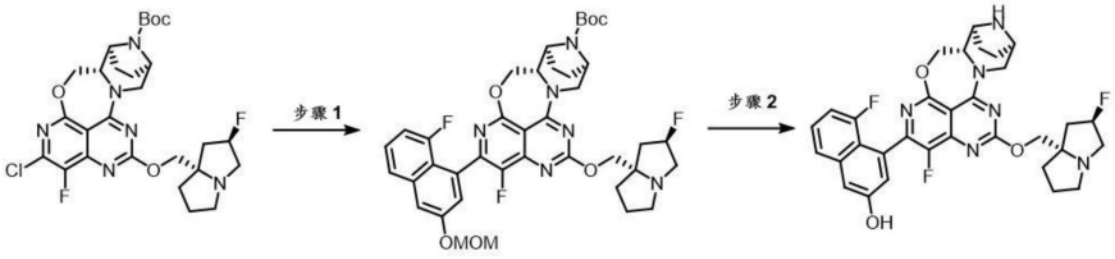
[2449] 步骤4:(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[2450] 

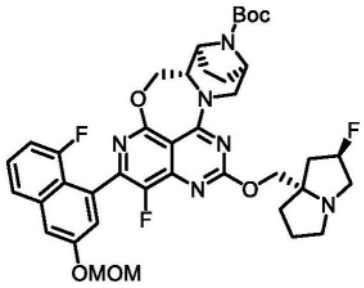
[2451] 在氮气下,在-78℃向4-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.83g,3.69mmol)和硼酸三异丙酯(1.28mL,5.54mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入n-BuLi溶液(2.77mL,1.6M,在己烷中),并且将混合物在-78℃搅拌1小时。用水使反应淬灭。用EtOAc对所得混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(562mg,产率31.3%),其为白色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=461。

[2452] 化合物

[2453] 实例1:化合物1

[2454] 

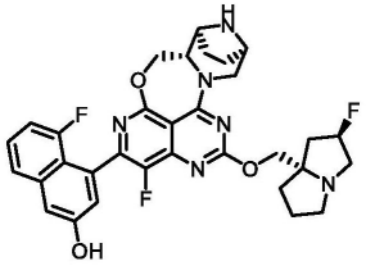
[2455] 步骤1:(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2456] 

[2457] 在氮气下,将(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘

并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(40.6mg,0.0700mmol,中间体9)、$Pd(PPh_3)_4$(39.5mg,0.0300mmol)、2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(34.1mg,0.100mmol,中间体25)、Cs_2CO_3(66.9mg,0.210mmol)和H_2O(0.5mL)在1.4-二噁烷(5mL)中的溶液在95℃搅拌1.5h。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(40.6mg,77.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=750。

[2458] 步骤2:5-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(化合物1)

[2459] 

[2460] 将(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(40.6mg,0.0542mmol)在TFA(1mL)和DCM(4mL)中的溶液在室温搅拌1.5小时,然后在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,14B至48B;254nm;R_{T1}:6.7),以得到标题化合物(12.3mg,产率37.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=604。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ10.18(s,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.49-7.30(m,2H),7.22-6.86(m,2H),5.50-5.08(m,1H),4.86-4.76(m,1H),4.53(d,J=13.0Hz,1H),4.46-4.34(m,1H),4.16-4.06(m,1H),4.05-3.95(m,2H),3.61(d,J=5.9Hz,1H),3.55-3.49(m,1H),3.16-2.99(m,4H),2.88-2.89(m,2H),2.17-2.10(m,1H),2.11-1.94(m,2H),1.93-1.49(m,7H)。

[2461] 下表中的每种化合物按照如针对实例1所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

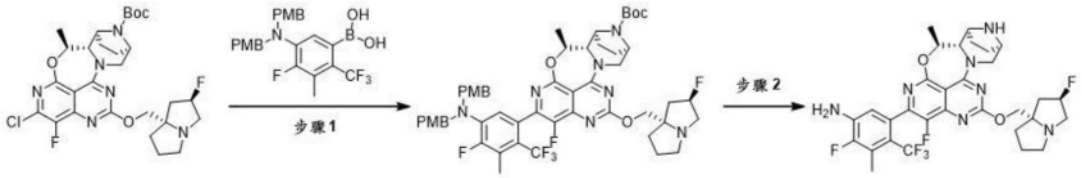
[2462]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.48 (m, 4H), 5.28 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.31(m, 2H), 4.16 – 3.96 (m, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 4H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.50 (m, 7H)。	606
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.12 (s, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 39.0, 2.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.09 (m, 1H), 4.94 – 4.73 (m, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (d, J = 46.7 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 4H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 3H), 1.83 – 1.51 (m, 7H)。	611

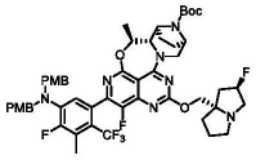
[2463]

4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 5.27 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 4.01 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.51 – 3.59 (m, 3H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.82 (q, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.92– 1.66 (m, 7H)。	593
5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 9.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.78 - 4.28 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.94-1.65 (m, 7H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)。	615

[2464] 实例6:化合物6

[2465] 

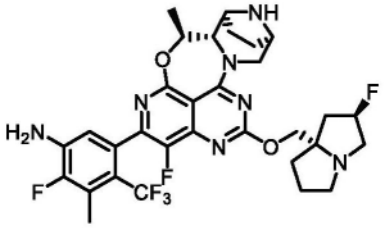
[2466] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2467] 

[2468] 在氮气下,将(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(161mg,0.338mmol,中间体20)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.2mg,0.131mmol,中间

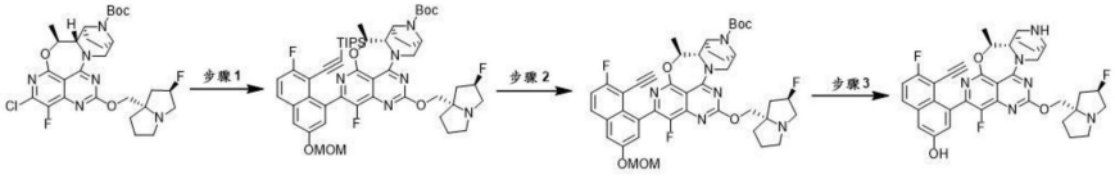
体12)、K_3PO_4(1.6mL,1.5M,在水中)和cataCXium A Pd G3(19.9mg,0.0300mmol)在THF(8mL)中的溶液在60℃搅拌6小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用MeOH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到130mg(产率77.9%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=990。

[2469] 步骤2:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物6)

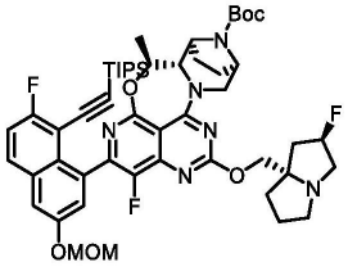
[2470] 

[2471] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(130mg,0.130mmol)在TFA(4mL)中的溶液在50℃搅拌3小时,然后在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(色谱条件如下:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由33%增加至59%,保持59% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):7.35),以得到29.1mg(产率33.4%)标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.59(d,J=3.0Hz,1H),6.02(s,2H),5.28(d,J=55.5Hz,1H),5.08(d,J=12.6Hz,1H),4.51(t,J=7.6Hz,1H),4.10-3.93(m,3H),3.56(s,1H),3.44(d,J=4.8Hz,1H),3.08-2.99(m,4H),2.88-2.81(m,1H),2.31(s,3H),2.13(s,1H),2.07-1.94(m,2H),1.85-1.76(m,4H),1.70-1.50(m,3H),1.42(d,J=6.2Hz,3H)。

[2472] 实例7:化合物7

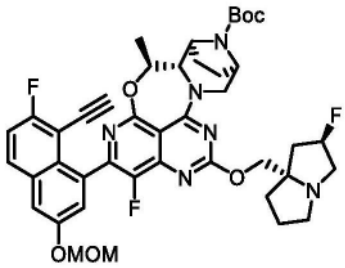
[2473] 

[2474] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2475] 

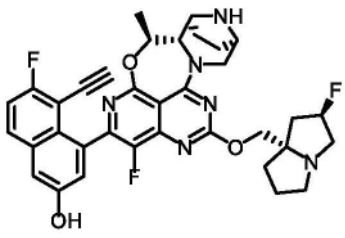
[2476] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(280mg,0.470mmol,中间体12)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(363mg,0.710mmol,中间体43)、cataCXium A Pd G3(68.9mg,0.0900mmol)和K_3PO_4(0.6mL,1.5M,在H_2O中)在THF(5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将反应混合物用水(15mL)稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至7%MeOH/DCM),以得到315mg(产率70.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=943。

[2477] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2478] 

[2479] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(315mg,0.334mmol)和CsF(257mg,1.69mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将所得溶液用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到标题化合物(320mg,粗品),其为黄色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=787。

[2480] 步骤3:5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(化合物7)

[2481] 

[2482] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(311mg,0.390mmol)和HCl/1,4-二噁烷(1.0mL,4M)在ACN(3mL)中的溶液在0℃搅拌2小时。将反应混合物用固体$NaHCO_3$调节至pH为约8。滤出固体,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0％至70％ CH_3OH的水(0.05％ NH_4HCO_3)),以得到116.1mg(产率45.9%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=643。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ10.13(s,1H),8.01-7.97(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.37(s,1H),7.19(d,J=2.5Hz,1H),5.38(s,1H),5.23-5.09(m,1H),4.48-4.41(m,1H),4.25(d,J=1.1Hz,1H),4.14-4.09(m,1H),4.04-3.93(m,2H),3.60(s,1H),3.46(s,1H),3.15-3.09(m,2H),3.05-2.85(m,2H),2.95-2.83(m,1H),2.15(s,1H),2.03-1.98(m,2H),1.96-1.77(m,5H),1.69-1.57(m,3H),1.53-1.41(m,3H)。

[2483] 下表中的每种化合物按照如针对实例6和7所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

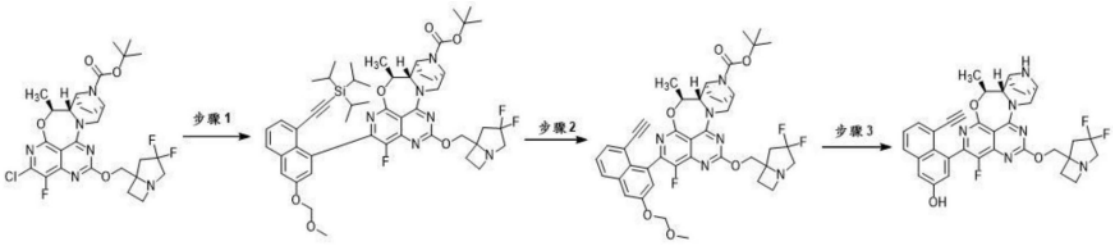
[2484]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.47 (m, 4H), 5.43 – 5.05 (m, 2H), 4.64 – 4.64 (m, 1H), 4.17 – 3.91 (m, 3H), 3.65 – 3.41 (m, 2H), 3.19 – 2.93 (m, 4H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.24 – 1.92 (m, 3H), 1.92 – 1.34 (m, 5H)。	619
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.22 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.47- 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 6.91 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.81 (dd, *J* = 22.8, 11.2 Hz, 4H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.44 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 3H)。	
10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.95 – 9.79 (m, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 7.03 – 6.78 (m, 1H), 5.45 – 5.00 (m, 2H), 4.64 – 4.39 (m, 1H), 4.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.63 – 3.40 (m, 2H), 3.16 – 2.94 (m, 4H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.49 (m, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 1H), 0.86 – 0.71 (m, 2H)。	629
11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.11 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 6.95 (m, 1H), 5.39 – 5.08 (m, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.16 – 2.95 (m, 4H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.19 – 1.94 (m, 3H), 1.90 – 1.51 (m, 7H), 1.49 – 1.37 (m, 3H)。	625
12	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 5.56-5.27 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 4H),2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 3H),1.88 – 1.72 (m, 4H), 1.79 -1.61 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	568
13	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.19 (m, 3H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	582

[2485]

14	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.36- 5.18 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 – 2.96 (m, 4H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.72 – 1.50 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	636
15	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.67 – 6.48 (m, 3H), 5.37 – 5.19 (m, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 3H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 4H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 2.16 – 1.90 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 4H), 1.68 – 1.50 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)	654
16	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.57 (s, 1H), 6.41 – 6.16 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.41 – 5.16 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.13 – 3.86 (m, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.16 – 2.93 (m, 4H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 – 1.90 (m, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 4H), 1.69 – 1.49 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	632
17	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.45 – 6.30 (m, 3H), 5.41 – 5.29 (m, 1H), 5.12 – 5.03 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.51 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	636
18	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.53 – 6.30 (m, 1H), 5.45 – 5.15 (m, 3H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 4H), 2.92 – 2.67 (m, 2H), 2.32 – 2.11 (m, 4H), 2.07 –2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	600

[2486] 实例19:化合物19

[2487] 

[2488] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2489] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.250mmol,中间体13,较快的峰)、三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(311mg,0.630mmol,中间体26)、cataCXium A Pd G3(36.6mg,0.0500mmol)和K_3PO_4(0.5mL,1.5M,在水中)在THF(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。滤出固

体,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到215mg(产率92.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=929。

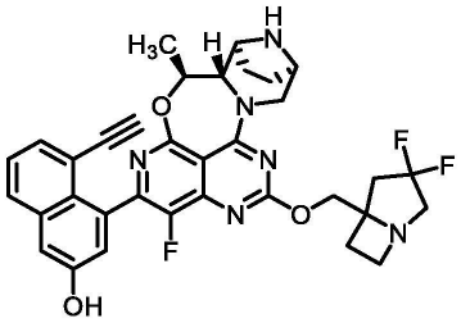
[2490] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2491] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(215mg,0.230mmol)和CsF(341mg,2.24mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌1.5h。将所得反应混合物直接通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到181mg(产率96.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=773。

[2492] 步骤3:4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-醇(化合物19)

[2493] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.220mmol)在HCl/1,4-二噁烷(0.8mL,4M)和ACN(2.5mL)中的溶液在0℃搅拌1h,然后在0℃在真空下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到83.1mg(产率59.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=629。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ10.09(s,1H),7.90-7.81(m,1H),7.51-7.36(m,2H),7.30(d,J=2.6Hz,1H),7.16-6.95(m,1H),5.14(d,J=12.7Hz,1H),4.57-4.40(m,1H),4.39-4.24(m,2H),4.01-3.92(m,1H),3.75(d,J=87.3Hz,1H),3.59-3.41(m,3H),3.27-2.76(m,5H),2.74-2.52(m,1H),2.46-2.23(m,3H),1.92-1.49(m,4H),1.43(t,J=6.0Hz,3H)。

[2494] 实例20:化合物20

[2495] 

[2496] 类似于针对实例19所述的方法,由(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.250mmol,中间体13,较慢的峰)制备84.4mg实例20。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=629。^1H NMR(400MHz,

DMSO-d_6,ppm)δ10.10(s,1H),7.91-7.81(m,1H),7.51-7.35(m,2H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),7.15-6.97(m,1H),5.21-5.10(m,1H),4.58-4.41(m,1H),4.40-4.22(m,2H),3.98(d,J=8.7Hz,1H),3.90-3.59(m,2H),3.59-3.42(m,2H),3.27-2.97(m,4H),2.74-2.52(m,1H),2.46-2.23(m,3H),1.95-1.50(m,4H),1.43(t,J=6.0Hz,3H)。

[2497] 下表中的每种化合物按照如针对实例19和20所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

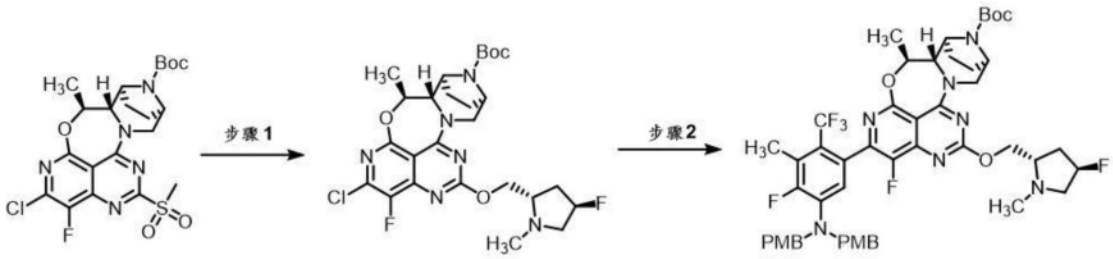
[2498]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
21（异构体1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.23 – 8.14 (m, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.47 (m, 4H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 4.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 3.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 3.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.24 (m, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H)。	623
21（异构体2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.23 – 8.14 (m, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.77 – 7.47 (m, 4H), 5.22 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.57 (m, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.28 – 2.99 (m, 4H), 2.75 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.24 (m, 3H), 2.05 – 1.62 (m, 4H), 1.46 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H)。	623
22	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.29 – 8.14 (m, 2H), 7.74 – 7.50 (m, 3H), 5.21 – 5.11 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.24 (m, 2H), 4.08 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 22.5, 15.5 Hz, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H),2.72-2.61 (m, 2H),2.43 – 2.30 (m, 3H), 1.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 3H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	630
23	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.69 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.11 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 2H), 3.49 – 3.16 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 2H), 2.31-2.29(m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.60 (dd, J = 23.7, 8.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	586
23	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.69 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.11 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 5.4, 4.2 Hz, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.74 – 2.52 (m, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.2-2.1 (m, 3H),1.85-1.74 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 23.7, 8.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	586
24	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 8.25 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.03 (d, J = 14.3 Hz, 4H), 2.71 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 4H), 1.81 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	654

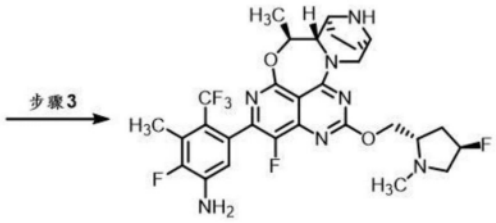
[2499]

25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*): δ 9.95 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12 Hz, J =4 Hz, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 2H), 3.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 3H), 1.84 (m 1H), 1.67 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	605

[2500] 实例26:化合物26



[2501]



[2502] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2503] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.190mmol,中间体11)和((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(31.1mg,0.230mmol,中间体35)在甲苯(1mL)中的溶液中加入t-BuONa(37.4mg,0.390mmol)。将反应在室温搅拌1小时。加入水,并且将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4洗涤。将溶剂在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至4% MeOH的DCM),以得到112mg(产率85.7%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=567。

[2504] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2505] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(25.3mg,0.0400mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(50.0mg,0.105mmol,中间体20)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,0.2mL)和cataCXium A Pd G3(6.5mg,0.0100mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物

在60℃搅拌1小时。加入水,并且将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100% EtOAc/石油醚),以得到12mg(产率23.8%)标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=965。

[2506] 步骤3:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物26)

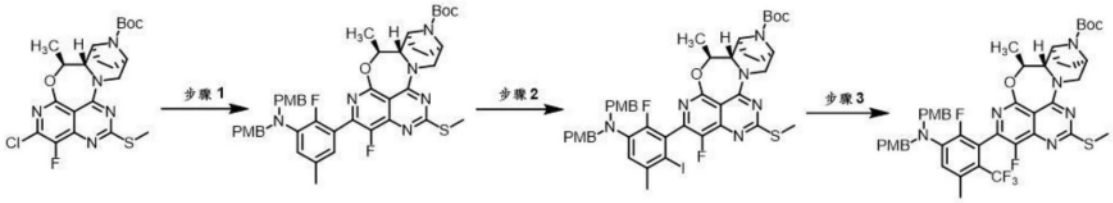
[2507] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(12.0mg,0.0100mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内,31% B至53% B;53% B;波长:254/220nm;R_T(min):8),以得到2.5mg(产率32.2%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=624。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.54(m,1H),6.02(s,2H),5.32-5.07(m,2H),4.54(m,1H),4.44(m,1H),4.29(m,1H),3.95(m,1H),3.59-3.50(m,1H),3.49-3.36(m,2H),3.03(m,1H),2.93(m,1H),2.77(s,1H),2.41(s,3H),2.32(s,3H),2.22-1.92(m,2H),1.92-1.75(m,2H),1.59(m,3H),1.44(m,3H)。

[2508] 下表中的每种化合物按照如针对实例26所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

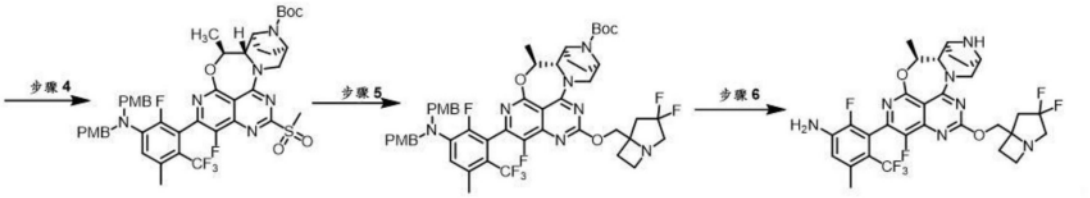
[2509]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.22 – 8.15 (m, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.76 – 7.47 (m, 4H), 5.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 13.8, 7.7, 6.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 6H), 1.44-1.26 (m, 4H)。	663
28	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 9.88 (s, 1H), 7.63 – 7.63 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.66 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.54 – 4.51 (m, 2H), 3.96 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.04 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.32 – 2.04 (m, 1H), 1.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.56 – 1.36 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。	585
29	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.61 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.28 – 2.06 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.44 (dd, J = 6.3 Hz, 3H)。	636
30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.46 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 1H), 7.90 – 7.71 (m, 3H), 5.21 – 5.07 (m, 1H), 4.68 – 4.54 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.73 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.88 – 1.54 (m, 8H), 1.53 – 1.42 (m, 4H)。	630
31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 6.60 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.61 (m. 6H), 3.50 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H)。	648
32	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 – 6.40 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.16 – 5.00 (m, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 3H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 6H), 1.70-1.51 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	839

[2510] 实例33:化合物33



[2511]



[2512] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2513] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.620mmol,中间体10)、2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(612mg,0.124mmol,中间体19)、K_3PO_4(0.5mL,1.5M,在H_2O中)和cataCXium A Pd G3(90.8mg,0.120mmol)在THF(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到219mg(产率43.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=811。

[2514] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2515] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(206mg,0.250mmol)在AcOH(2.5mL)中的溶液中加入NIS(63.9mg,0.280mmol)。将溶液在室温搅拌1.5小时,用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到203mg(产率85.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=937。

[2516] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2517] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(195mg,0.210mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(1.30g,3.12mmol)和Cu粉(200mg,3.14mmol)在90℃搅拌30min。将所得混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓

缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到149mg(产率81.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=879。

[2518] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2519] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(129mg,0.150mmol)和m-CPBA(76.1mg,0.440mmol)在EtOAc(3mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到120mg(产率89.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=911。

[2520] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

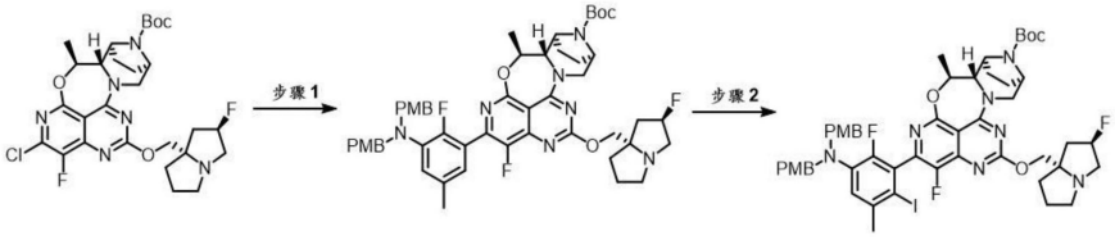
[2521] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(101mg,0.110mmol)和((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇(21.0mg,0.130mmol,中间体6)在PhMe(2.5mL)中的溶液中加入t-BuONa(21.0mg,0.220mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。向所得溶液中加入水(10mL),用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至7%MeOH/DCM),以得到88.0mg(产率80.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=994。

[2522] 步骤6:3-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物33)

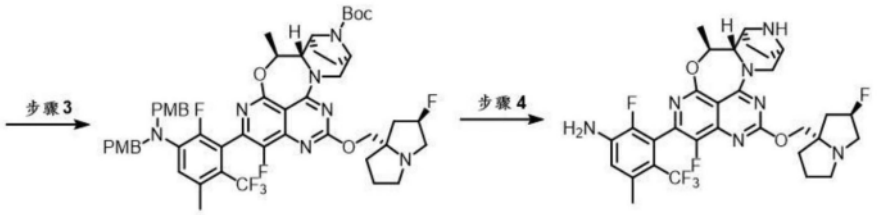
[2523] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(88.0mg,0.0900mmol)在TFA(2.5mL)中的溶液在50℃搅拌3.5小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至90% ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到23.5mg(产率40.6%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=654。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.82(d,J=8.8Hz,1H),5.99(d,J=11.6Hz,2H),5.19-5.07(m,1H),4.69-4.58(m,1H),4.45-4.31(m,2H),4.00(t,J=8.1Hz,1H),3.72-3.63(m,1H),3.53(d,J=5.9,5.3Hz,2H),3.23-3.07(m,4H),2.73-2.52(m,1H),2.50-2.24(m,6H),1.85(s,1H),1.72-1.67(m,3H),1.57-1.44(m,3H)

[2524] 该化合物经评估为非对映体的混合物。

[2525] 实例34:化合物34



[2526]



[2527] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2528] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(410mg,0.690mmol,中间体12)、2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(680mg,1.39mmol,中间体19)、K_3PO_4水溶液(0.5mL,1.5M,在H_2O中)和cata CXium A Pd G3(102mg,0.140mmol)在THF(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将所得溶液冷却至室温,用水(10mL)稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到383mg(产率59.7%)标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=922。

[2529] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2530] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(371mg,0.400mmol)和NIS(90.7mg,0.400mmol)在乙酸(2.5mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将所得溶液用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至9% MeOH/DCM),以得到144mg(产率34.2%)标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1048。

[2531] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2532] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(133mg,0.130mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(794mg,1.90mmol)和Cu(123mg,1.92mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液在90℃搅拌30min。将所得溶液冷却至室温,用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。残余物通过反相色谱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到86.0mg(产率68.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=990。

[2533] 步骤4:2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物34)

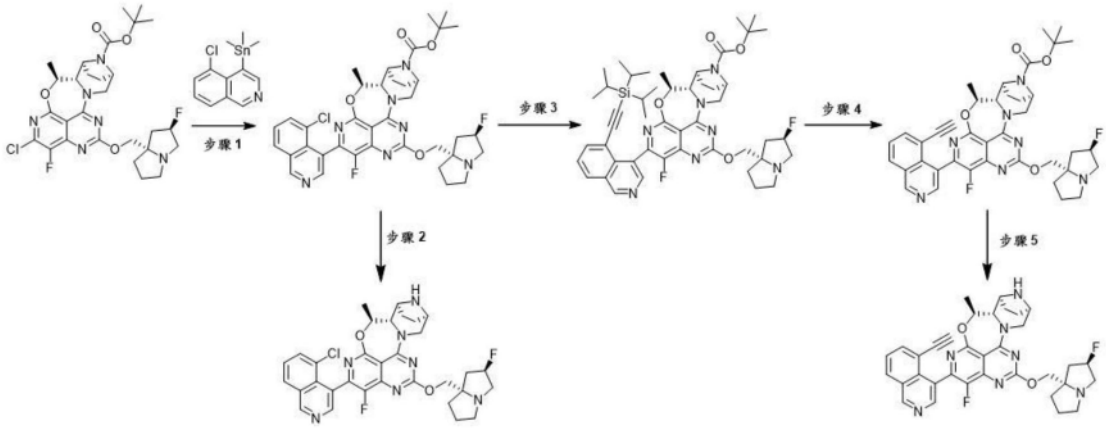
[2534] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(72.1mg,0.0729mmol)在TFA(3.5mL)中的溶液在50℃搅拌4小时,然后在真空下浓缩。残余物通过反相色谱纯化(溶剂梯度:含有0%至40% MeOH的水(0.1% FA)),以得到1.2mg(产率2.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ8.22(s,2H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),5.97(d,J=11.3Hz,2H),5.36(s,1H),5.18-5.05(m,1H),4.60-4.47(m,1H),4.09(dd,J=10.3,4.7Hz,1H),4.05-3.90(m,1H),3.59(s,1H),3.46(s,1H),3.12-3.02(m,4H),2.99(s,1H),2.35-2.31(m,3H),2.13(s,1H),2.00(d,J=16.1Hz,2H),1.88-1.46(m,7H),1.42(d,J=6.3Hz,3H)。

[2535] 下表中的每种化合物按照如针对实例34所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2536]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 7.37 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 – 3.96 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 3H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H),2.29 – 2.23 (m, 1H),2.01 (s, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 3H)。	636
36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 2H), 4.44 – 4.11 (m, 5H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 2.07 – 1.75 (m, 8H)。	636

[2537] 实例38和39:化合物38和39

[2538] 

[2539] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氯异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2540] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.250mmol,中间体12)、5-氯-4-(三甲基甲锡烷基)异喹啉(301mg,0.920mmol,中间体21)、BINAP(31.6mg,0.0500mmol)、CuI(14.4mg,0.0800mmol)和Pd(dppf)Cl_2(19.5mg,0.0300mmol)在甲苯(2mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。将所得反应混合物用EtOAc(20mL)萃取,用水(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100% ACN的水(0.1% FA)),以得到145mg(产率79.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=720。

[2541] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氯异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(化合物38)

[2542] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氯异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(20.0mg,0.0300mmol)在HCl/1,4-二噁烷(0.3mL,4M)和ACN(1mL)中的溶液在0℃搅拌1.5h。然后将混合物在0℃在真空下浓缩。将残余物用$NaHCO_3$(水溶液)调节至pH为约8,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到7.4mg(产率42.3%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=620。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ9.53(d,J=3.6Hz,1H),8.50(d,J=36.9Hz,1H),8.33-8.26(m,1H),7.97-7.88(m,1H),7.80-7.70(m,1H),5.41-5.03(m,2H),4.64-4.44(m,1H),4.09(d,J=10.3Hz,1H),4.05-3.90(m,2H),3.70-3.53(m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.16-2.91(m,4H),2.89-2.75(m,1H),2.22-2.09(m,1H),2.08-1.92(m,2H),1.90-1.50(m,7H),1.43(t,J=5.7Hz,3H)。

[2543] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)异喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁

酯

[2544] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氯异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(110mg,0.150mmol,来自步骤1)、乙炔基三异丙基硅烷(139mg,0.760mmol)、$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$(7.90mg,0.0300mmol)、X-Phos(43.8mg,0.0900mmol)和Cs_2CO_3(99.7mg,0.310mmol)在ACN(2mL)中的溶液在95℃搅拌过夜,然后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至18% MeOH/DCM),以得到40.0mg(产率30.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=866。

[2545] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-乙炔基异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2546] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)异喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(37.1mg,0.0400mmol)和CsF(64.9mg,0.424mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物直接通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物29.2mg(产率74.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=710。

[2547] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-乙炔基异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(化合物39)

[2548] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-乙炔基异喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(21.3mg,0.0300mmol)在HCl/1,4-二噁烷(0.5mL,4M)和ACN(1.5mL)中的溶液在0℃搅拌1.5h。然后将混合物在0℃在真空下浓缩。将混合物用$NaHCO_3$(水溶液)调节至pH为约8,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并,且在真空下浓缩。将粗品通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至50% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到7.9mg(产率42.7%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=610。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ9.49(s,1H),8.49(d,J=29.7Hz,1H),8.36-8.28(m,1H),8.03-7.92(m,1H),7.84-7.70(m,1H),5.46-5.00(m,2H),4.61-4.37(m,1H),4.16-3.80(m,4H),3.58(s,1H),3.45(s,1H),3.25-2.94(m,4H),2.90-2.69(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.09-1.92(m,2H),1.91-1.50(m,7H),1.43(t,J=6.1Hz,3H)。

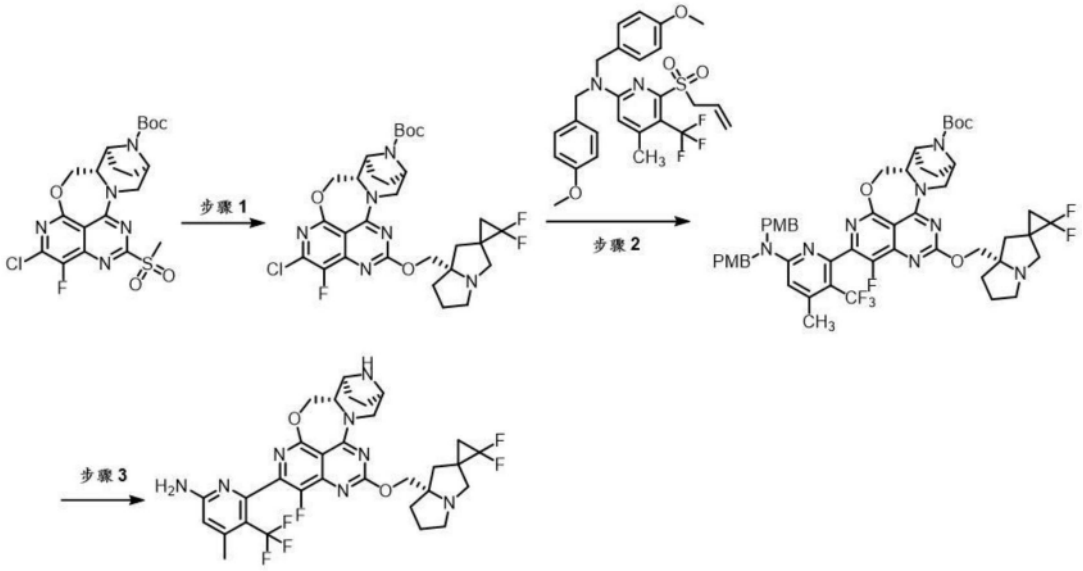
[2549] 下表中的每种化合物按照如针对实例38和39所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2550]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 29.7 Hz, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 1H), 8.04 – 7.91 (m, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.64 – 4.43 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 4.12 – 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.22 – 2.96 (m, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.14 – 1.49 (m, 12H), 1.48 – 1.37 (m, 3H)。	654
41	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.45 – 5.04 (m, 2H), 4.64 – 4.47 (m, 1H), 4.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.64 – 3.42 (m, 2H), 3.11 -3.05 (m, 3H), 3.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.48 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	601

[2551] 实例42:化合物42

[2552]



[2553] 步骤1:(5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2554] 在0℃向((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(163mg,0.800mmol,中间体33)、(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸三级-丁酯(201mg,0.400mmol,中间体8)在甲苯(2mL)中的溶液中加入t-BuONa(77.1mg,0.800mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,用水(20mL)稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(301mg,粗品),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=624。

[2555] 步骤2:(5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并

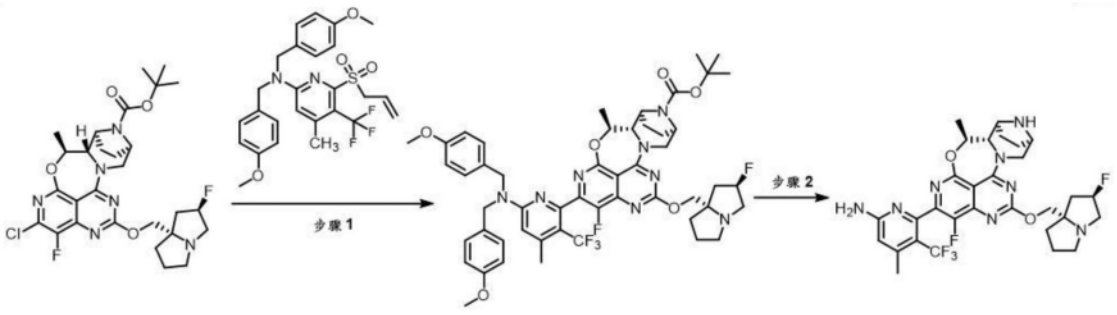
[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2556] 在氮气下,将6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(501mg,0.0300mmol,中间体17)、$Pd(OAc)_2$(5.60mg,0.0250mmol)、$Pt\text{-}Bu_2MeHBF_4$(35.6mg,0.144mmol)、Cs_2CO_3(357mg,0.0400mmol)和(5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(301mg,0.0200mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(206mg,产率48.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1003。

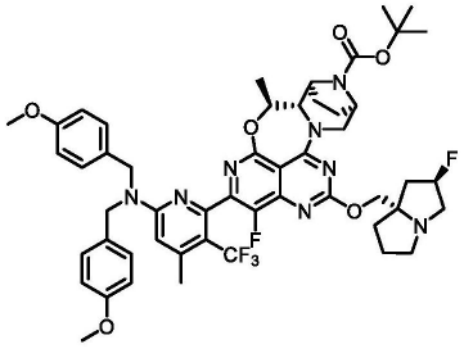
[2557] 步骤3:6-((5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(化合物42)

[2558] 将(5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(70.6mg,0.0700mmol)在TFA(3mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,14B至47B;254nm;R_{T1}:6.8),以得到标题化合物(21.5mg,产率46.1%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=663。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.76(s,2H),6.46(s,1H),4.77(dd,J=13.1,2.2Hz,1H),4.49(dd,J=13.3,2.0Hz,1H),4.33(dd,J=13.3,7.6Hz,1H),4.15(d,J=1.8Hz,2H),3.97(d,J=7.2Hz,1H),3.58(d,J=5.6Hz,1H),3.54-3.45(m,1H),3.14-2.93(m,3H),2.75-2.65(m,2H),2.59-2.50(m,1H),2.33(d,J=2.2Hz,3H),2.12-1.38(m,11H)。

[2559] 实例43:6化合物43

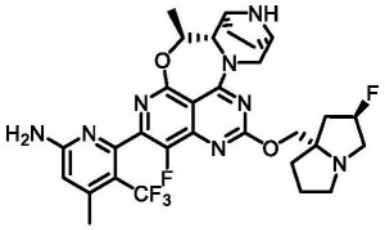
[2560] 

[2561] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2562] 

[2563] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.510mmol,中间体12)、6-(烯丙基磺酰基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(395mg,0.760mmol,中间体17)、$Pd(OAc)_2$(11.4mg,0.0500mmol)、$P(t\text{-}Bu)_2MeHBF_4$(25.1mg,0.100mmol)和Cs_2CO_3(330mg,1.01mmol)在1,4-二噁烷(3.5mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到158mg(产率32.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=973。

[2564] 步骤2:6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(化合物43)

[2565] 

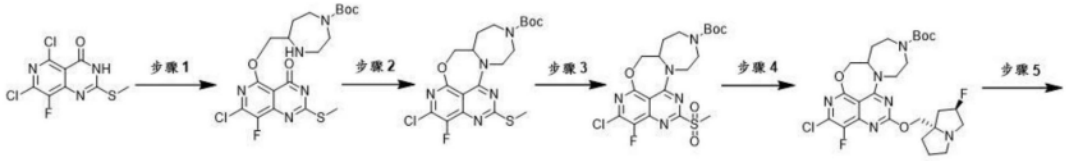
[2566] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(153mg,0.160mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌4h。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,23% B至48% B,48% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到58.8mg(产率56.9百分之)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=633。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.82(s,2H),6.48(s,1H),5.29(d,J=54.4Hz,1H),5.15-5.03(m,1H),4.56-4.43(m,1H),4.09(d,J=10.3Hz,1H),4.04-3.90(m,2H),3.57(s,1H),3.49-3.41(m,1H),3.17-3.03(m,3H),3.00(s,1H),2.92-2.75(m,1H),2.40-2.31(m,3H),2.18-2.12(m,1H),2.08-1.97(m,2H),1.93-1.72(m,4H),1.71-1.51(m,3H),1.43(d,J=6.3Hz,3H)。

[2567] 下表中的每种化合物按照如针对实例42和43所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

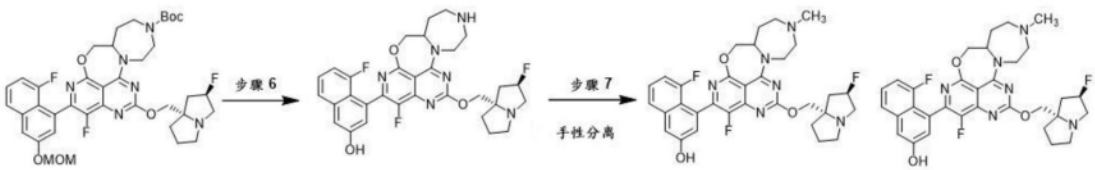
[2568]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.79 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.39 – 5.18 (m, 1H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 4H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 3H), 2.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.87 – 1.51 (m, 7H)。	619
45（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.68 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.78 – 2.86 (m, 1H), 2.62 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.16 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 1H) 1.68-1.58 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	637
45（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.86 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 3.33-3.02 (m, 4H), 2.78 – 2.86 (m, 1H), 2.52 – 2.30 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 1H) 1.78-1.58 (m, 3H), 1.46-1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	637
47	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.80 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 3H), 2.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.72 - 1.51 (m, 6H), 1.59 – 1.40 (m, 3H)。	677
48	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.80 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.88-1.57 (m, 7H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	627

[2569] 实例49:化合物49(两种未知单一异构体)



[2570]



[2571] 步骤1:5-(((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-4-吡啶并[3,4-e]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[2572] 在氮气下,在0℃向5-(羟基甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(280mg,1.22mmol,中间体38)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入NaH(316mg,4.86mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在室温搅拌0.5h。然后加入5,7-二氯-8-氟-2-甲基硫基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-酮(409mg,1.46mmol,中间体2)。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到480mg(产率83.6%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=473。

[2573] 步骤2:2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5,5a,6,7,9,10-六氢-8H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-8-甲酸叔丁酯

[2574] 将外消旋-(5S)-5-[(7-氯-8-氟-2-甲基硫基-4-氧代-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧甲基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.210mmol)、BOPCl(80.6mg,0.320mmol)和DIEPA(136mg,1.05mmol)在DCE(2mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以得到120mg(粗品),其为棕色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=456。

[2575] 步骤3:2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,9,10-六氢-8H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-8-甲酸叔丁酯

[2576] 在0℃向13-氯-14-氟-17-甲基硫基-10-氧杂-2,5,12,16,18-五氮杂四环[9.7.1.02,8.015,19]十九-1(18),11(19),12,14,16-五烯-5-甲酸叔丁酯(104mg,0.230mmol)在EtOAc(3mL)中的溶液中加入m-CPBA(118mg,0.680mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到61mg(产率54%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=488。

[2577] 步骤4:2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,9,10-六氢-8H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-8-甲酸叔丁酯

[2578] 在0℃向13-氯-14-氟-17-甲基磺酰基-10-氧杂-2,5,12,16,18-五氮杂四环[9.7.1.02,8.015,19]十九-1(18),11(19),12,14,16-五烯-5-甲酸叔丁酯(105mg,0.220mmol)、[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(68.5mg,0.430mmol,中间体5)在甲苯(3mL)中的溶液中加入t-BuONa(41.4mg,0.430mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到40mg(产率32.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=567。

[2579] 步骤5:1-氟-2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,5a,6,7,9,10-六氢-8H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-8-甲酸叔丁酯

[2580] 将13-氯-14-氟-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,5,12,16,18-五氮杂四环[9.7.1.02,8.015,19]十九-1(18),11(19),12,14,16-五烯-5-甲酸叔丁酯(50mg,0.09mmol)、2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(44mg,0.13mmol,中间体25)、Cs_2CO_3(86.2mg,0.260mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(51mg,0.040mmol)在1.4-二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的溶液在95℃搅拌3小时。将反应混合物分配在水与EtOAc之间。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到45mg(产率69.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=737。

[2581] 步骤6:5-氟-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

[2582] 将14-氟-13-[8-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,5,12,16,18-五氮杂四环[9.7.1.02,8.015,19]十九-1(18),11(19),12,14,16-五烯-5-甲酸叔丁酯(80mg,0.110mmol)和HCl(1mL,4M,在二噁烷中)在DCE(2mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将所得混合物在减压下浓缩,以得到60mg(粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=593。

[2583] 步骤7:5-氟-4-(1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,8,10a,11,13-五氮杂萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(两种未知单一异构体)

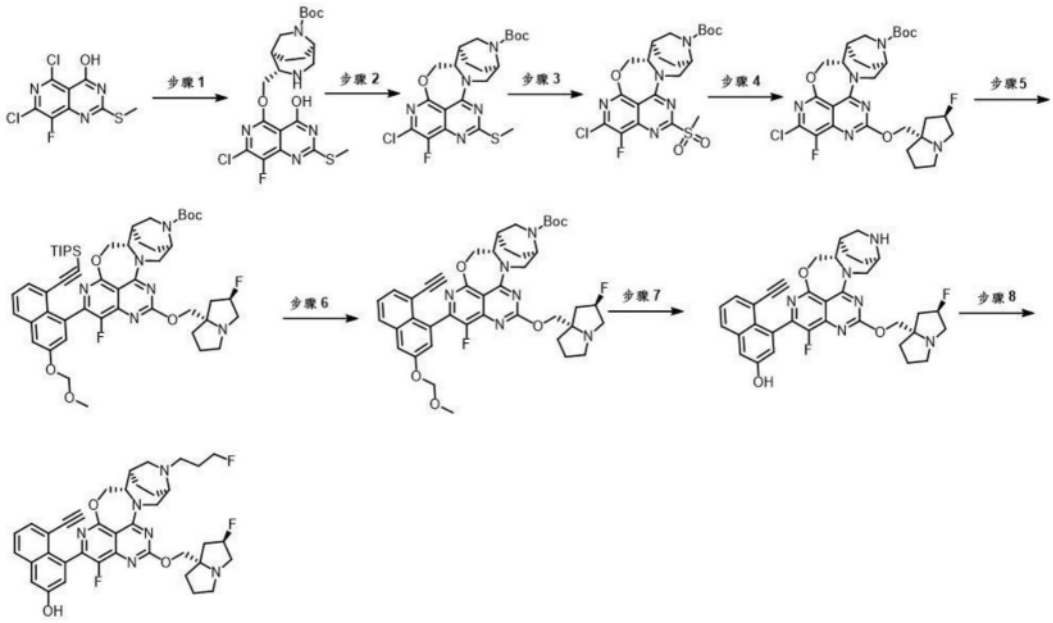
[2584] 将5-氟-4-[14-氟-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,5,12,16,18-五氮杂四环[9.7.1.02,8.015,19]十九-1(18),11(19),12,14,16-五烯-13-基]萘-2-醇(60.0mg,0.1mmol)、HCHO(0.1mL,40%,在水中)和NaOAc(8.3mg,0.1mmol)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。然后加入$NaBH(AcO)_3$(32.2mg,0.150mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物分配在水与DCM之间。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品通过制备型手性HPLC使用以下条件分离:(柱:CHIRAL ART Cellulose-SC,2×25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在21min内,15% B至15% B;波长:220/254nm;RT1(min):12.52;RT2(min):17.38;样品溶剂:EtOH-HPLC;进样体积:1mL;运行次数:1),以得到5.7mg(产率9.3%)化合物49a和7.8mg(产率12.7%)化合物49b,其为白色固体。

[2585] 化合物49a:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=607。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ 10.22(d,J=9.4Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.44(m,1H),7.34(d,J=2.2Hz,1H),7.14(m,1H),7.02(m,1H),5.29(d,J=54.5Hz,1H),4.84(t,J=12.6Hz,1H),4.52(m,2H),4.15(m,2H),4.02(m,1H),3.54-3.41(m,1H),3.10(d,J=6.7Hz,2H),3.01(s,1H),2.82(t,J=8.1Hz,2H),2.67(d,J=11.5Hz,3H),2.30(d,J=2.3Hz,3H),2.15(d,J=6.7Hz,1H),2.10-1.93(m,3H),1.93-1.63(m,4H)。

[2586] 化合物49b:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=607。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ 10.22(d,J=9.1Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.43(m,1H),7.34(d,J=2.2Hz,1H),7.18

(d,J＝2.4Hz,1H),7.02(m,1H),5.28(d,J＝54.3Hz,1H),4.93-4.80(m,1H),4.65-4.41(m,2H),4.26-4.09(m,2H),4.04(d,J＝10.6Hz,1H),3.54-3.41(m,1H),3.10(s,2H),3.00(s,1H),2.89-2.75(m,2H),2.69(s,3H),2.30(s,3H),2.14(s,1H),2.06-1.89(m,3H),1.89-1.61(m,4H)。

[2587] 50的实例:化合物50

[2588] 

[2589] 步骤1:(1R,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-羟基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯

[2590] 在0℃向(1R,2S,5R)-2-(羟基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(460mg,1.79mmol,中间体39)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入NaH(431mg,10.8mmol,60%,在矿物油中)。将混合物在室温搅拌20min。然后加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(600mg,2.15mmol,中间体2),并且将混合物温热至室温并且在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭。通过过滤收集所沉淀的固体,将其用水洗涤并且在烘箱中干燥,以得到1.20g(粗品)标题化合物,其为黄色固体,不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝500。

[2591] 步骤2:(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2592] 将(1R,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-羟基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(1.17g,2.34mmol)、BOPCl(2.97g,11.7mmol)和DIPEA(3.02g,23.4mmol)在DCE(12mL)中的溶液在室温搅拌4小时。将所得混合物分配在水与EtOAc之间。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到600mg(产率46.9%)标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝482

[2593] 步骤3:(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2594] 在0℃向(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(430mg,

0.894mmol)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液中分批加入mCPBA(308mg,1.79mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到422mg(产率92.0%)标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=514。

[2595] 步骤4:(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2596] 在0℃向(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(400mg,0.780mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(149mg,0.930mmol,中间体5)在甲苯(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(149mg,1.56mmol)。将反应在室温搅拌1小时。将所得混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% MeOH的DCM),以得到370mg(产率78.4%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=593。

[2597] 步骤5:(5aS,6R,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2598] 在氮气下,将(5aS,6R,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(180mg,0.300mmol)、三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(300mg,0.610mmol)、K_3PO_4(1.5M,在水中,0.4ml)和cataCXium A Pd G3(44.2mg,0.0600mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。滤出固体,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物分配在水与EtOAc之间。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5%MeOH的DCM),以得到259mg(产率91.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=926。

[2599] 步骤6:(5aS,6R,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2600] 将(5aS,6R,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(249mg,0.270mmol)和CsF(409mg,2.69mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(2mL)中的溶液在室温搅拌2小时。滤出固体。将滤液通过反相色谱法在预填充的C18柱上纯化(溶剂梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到198mg(产率95.7%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=769。

[2601] 步骤7:5-乙炔基-4-((5aS,6R,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇

[2602] 在0℃向(5aS,6R,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(188mg,0.250mmol)在乙腈(1.5mL)中的溶液中加入4M HCl/二噁烷(0.5mL)。将反应在0℃搅拌3小时并且在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法在预填充的C18柱上纯化(溶剂梯度:含0%至50% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到147mg(产率89.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=625。

[2603] 步骤8:5-乙炔基-4-((5aS,6R,9R)-1-氟-14-(3-氟丙基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(化合物50)

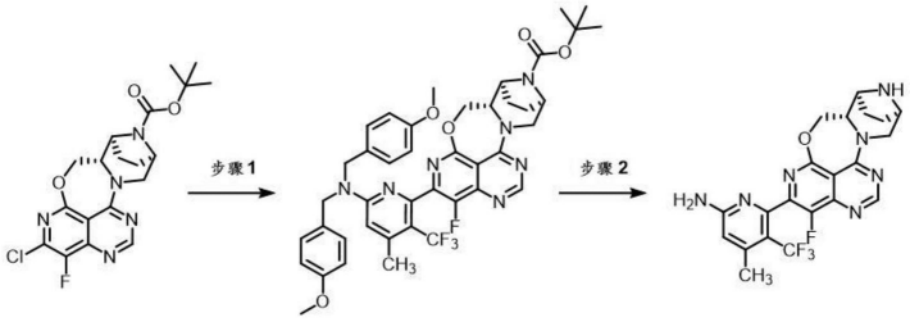
[2604] 将5-乙炔基-4-((5aS,6R,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-乙桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(75.0mg,0.120mmol)、1-碘-3-氟丙烷(45.1mg,0.240mmol)和DIPEA(77.4mg,0.600mmol)在乙腈(1.5mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。然后将混合物在真空下浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化(XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,32% B至57% B;57% B;波长:254/220nm;R_T(min):7.9),以得到24.4mg(产率29.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=685。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.12(m,1H),7.87(m,1H),7.51-7.35(m,2H),7.31(m,1H),7.10(m,1H),5.28(m,1H),5.10-4.93(m,1H),4.66-4.41(m,4H),4.24(s,1H),4.13(m,1H),3.97(m,1H),3.49(s,1H),3.25(m,1H),3.07(m,5H),2.88-2.69(m,3H),2.56(m,1H),2.38(s,1H),2.17-1.96(m,3H),1.83(m,6H),1.51(m,3H)。

[2605] 下表中的化合物按照如针对实例49和50所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2606]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
51	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.10 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.56 – 4.37 (m, 2H), 4.28 m, 2H), 4.24 – 4.05 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.24 – 2.67 (m, 10H), 2.35 (s, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.30 (m, 3H)。	695

[2607] 实例52:化合物52

[2608] 

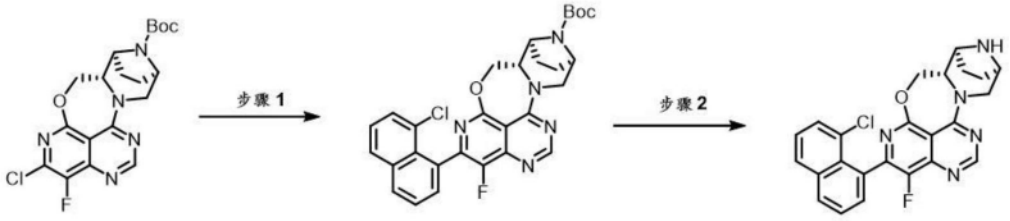
[2609] 步骤1:(5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2610] 在氮气下,将(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(55.1mg,0.130mmol,中间体14)、N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基甲锡烷基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(168mg,0.240mmol,中间体42)、$Pd(PPh_3)_4$(30.1mg,0.0300mmol)、LiCl(14.1mg,0.340mmol)和CuI(3.20mg,0.0200mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液在110℃搅拌2天。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用EtOAc/石油醚(0%至65%)洗脱),以得到标题化合物(63.9mg,产率42.7%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=802。

[2611] 步骤2:6-((5aS,6S,9R)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(化合物52)

[2612] 将(5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(63.9mg,0.0558mmol)在TFA(3mL)中的溶液在50℃搅拌4小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,12B至42B;254nm;R_{T1}:6.5),以得到标题化合物(9.7mg,产率26.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=462。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ8.63(s,1H),6.81(s,2H),6.47(s,1H),4.91(dd,J=13.1,2.2Hz,1H),4.52(dd,J=13.3,2.1Hz,1H),4.39(dd,J=13.3,7.7Hz,1H),4.00(d,J=7.4Hz,1H),3.56(d,J=5.3Hz,1H),3.50(d,J=5.7Hz,1H),3.03(d,J=12.3Hz,1H),2.37-2.30(m,3H),1.67(d,J=10.5Hz,2H),1.64-1.41(m,2H)。

[2613] 实例53:化合物53

[2614] 

[2615] 步骤1:(5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-

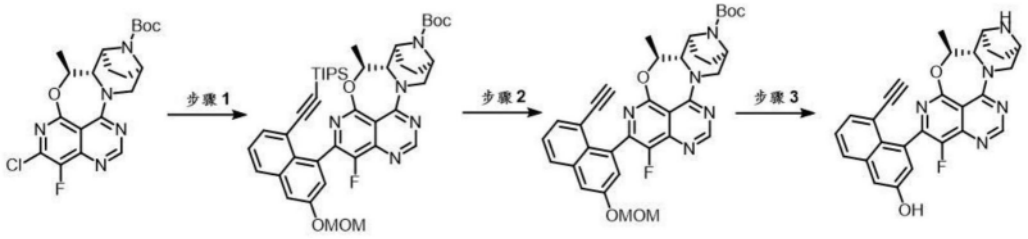
3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2616] 在氮气下,将(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.2mg,0.140mmol,中间体14)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(103mg,0.360mmol,中间体41)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(20.1mg,0.0300mmol)和KF(24.8mg,0.430mmol)在乙腈(1.5mL)和水(0.3mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用EtOAc/石油醚(0%至75%)洗脱),以得到标题化合物(37.3mg,产率47.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=548。

[2617] 步骤2:(5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(化合物53)

[2618] 将(5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(37.3mg,0.0700mmol)和TFA(0.5mL)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,19×250,5μm;流动相A:水(0.05% FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在9min内,3B至20B;254nm;R_{T1}:7.55),以得到标题化合物(11.3mg,产率33.6%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=448。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.25-8.14(m,1H),8.10(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),7.79-7.50(m,4H),5.04-4.94(m,1H),4.63-4.37(m,2H),4.08(t,J=9.5Hz,1H),3.64(s,1H),3.57(s,1H),3.16-3.03(m,1H),1.80-1.54(m,4H)。

[2619] 实例54:化合物54

[2620] 

[2621] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2622] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(90.6mg,0.210mmol,中间体15)、Pd(dppf)Cl_2(15.9mg,0.0200mmol)、三异丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(133mg,0.270mmol,中间体26)和Cs_2CO_3(230mg,0.710mmol)在1.4-二噁烷(1.5mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液在95℃搅拌1.5h。将反应混合物分配在水与EtOAc之间。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用EtOAc/石油醚(0%至65%)洗脱),以得到标题化合物(131mg,产率81.8%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=768。

[2623] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并

环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2624] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(111mg,0.140mmol)和CsF(219mg,1.44mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释并且用H_2O洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用EtOAc/石油醚(0%至75%)洗脱),以得到标题化合物(80.6mg,产率91.5%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=612。

[2625] 步骤3:5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)萘-2-醇(化合物54)

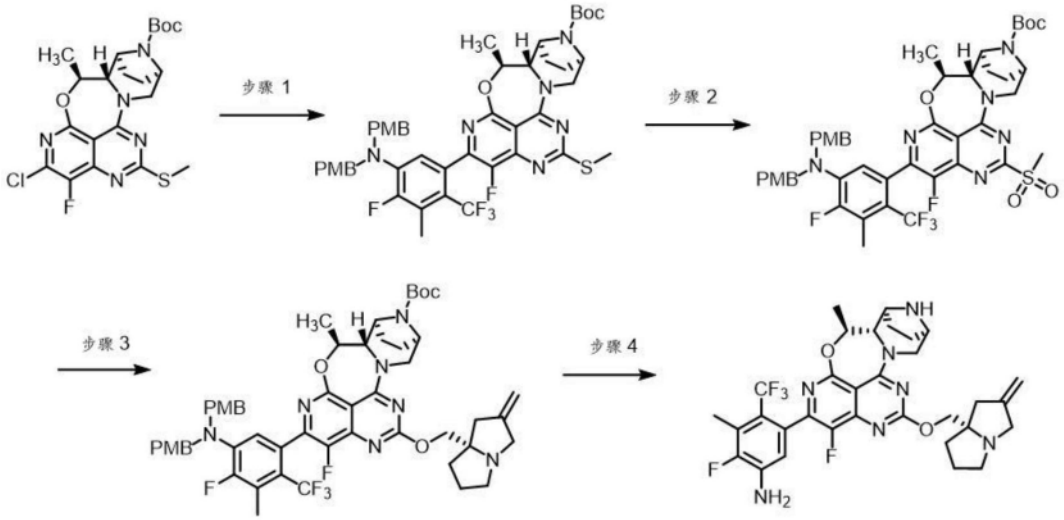
[2626] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.6mg,0.130mmol)在ACN(2mL)中的溶液中加入HCl(1mL,4M,在二噁烷中)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。然后将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由10%增加至40%,保持40% B;波长:220/254nm;R_{T1}(min):11.93),以得到标题化合物(14.1mg,产率22.9%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=468。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ10.14(s,1H),8.67(s,1H),7.88-7.86(m,1H),7.53-7.37(m,2H),7.33(t,J=2.1Hz,1H),7.10(dd,J=54.9,2.6Hz,1H),5.29-5.27(m,1H),4.60-4.46(m,1H),4.04-3.96(m,1H),3.72(d,J=136.1Hz,2H),3.46(t,J=6.8Hz,1H),3.04(t,J=11.7Hz,1H),2.82(s,1H),1.84-1.80(m,1H),1.78-1.62(m,2H),1.62-1.51(m,1H),1.45(dd,J=8.0,6.3Hz,3H)。

[2627] 下表中的每种化合物按照如针对实例53和54所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2628]

化合物编号	^1H NMR	MS $(M+H)^+$
55	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.66 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 13.3, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.4, 2.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 1H), 1.85 – 1.48 (m, 4H)。	454
56	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.69 (s, 1H), 8.28 – 8.15 (m, 2H), 7.73 – 7.52 (m, 3H), 5.31 – 5.21 (m, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.36 – 3.91 (m, 2H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 1.91 – 1.51 (m, 4H), 1.46 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 3H)。	470

[2629] 实例57:化合物57

[2630] 

[2631] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2632] 在氮气下,在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(701mg,1.45mmol,中间体46)和(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.73g,3.63mmol,中间体20)在THF(9mL)中的溶液中加入cataCXium A Pd G_3(317mg,0.440mmol)和K_3PO_4(1.8mL,1.5M,在H_2O中)。将所得溶液在60℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到941mg(产率73.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=879。

[2633] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2634] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(910mg,1.04mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入m-CPBA(537mg,3.11mmol)。将所得溶液在室温搅拌2h。将溶液用$NaHCO_3$溶液稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至51%EtOAc的石油醚),以得到378mg(产率33.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=911。

[2635] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

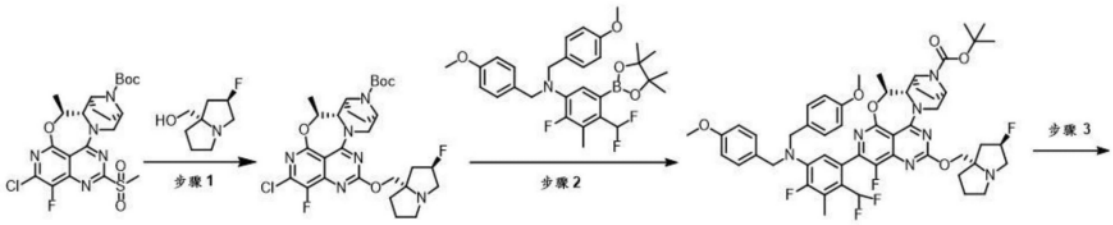
[2636] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧

杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.110mmol)和(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(20.2mg,0.130mmol,中间体36)在甲苯(1.5mL)中的溶液中加入t-BuONa(21.1mg,0.220mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。用水稀释溶液,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至8%MeOH的DCM),以得到91mg(产率84.1%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=984。

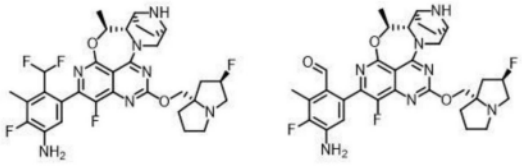
[2637] 步骤4:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物57)

[2638] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(90.8mg,0.0900mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌3h。将所得溶液在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由30%增加至55%,保持55% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.6),以得到20.1mg(产率33.1%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=634。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.61(s,1H),6.02(s,2H),5.10(dd,J=13.1,2.5Hz,1H),4.93(s,2H),4.58-4.52(m,1H),4.03-3.94(m,3H),3.66-3.55(m,3H),3.23(s,1H),3.11-2.98(m,2H),2.67-2.56(m,2H),2.41(s,1H),2.32(s,3H),1.98-1.33(m,8H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2639] 实例58和59:化合物58和59



[2640]



[2641] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

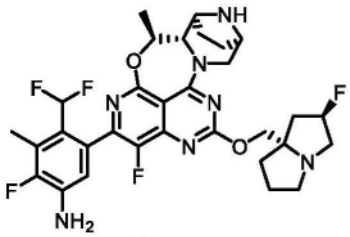
[2642] 在氮气下,在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(37.5mg,0.240mmol,中间体5)和(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.6mg,0.120mmol,中间体11)在甲苯(1.5mL)中的溶液中加入t-BuONa

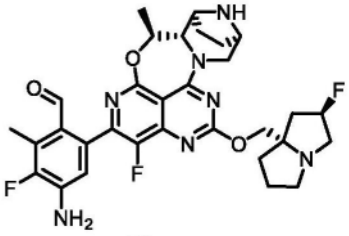
(22.6mg,0.240mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,用水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(40.6mg,产率58.1%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=593。

[2643] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-4-氟-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2644] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.170mmol)、4-(二氟甲基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(201mg,0.370mmol,中间体56)、cataCXium A Pd G3(28.7mg,0.0400mmol)和K_3PO_4(313mg,1.47mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中加入水(1mL),并且在60℃搅拌3小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至7% MeOH的DCM),以得到136mg(产率83%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=972。

[2645] 步骤3:4-(二氟甲基)-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺(化合物58)和4-氨基-3-氟-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-甲基苯甲醛(化合物59)

[2646] 
58


59

[2647] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-4-氟-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.3mg,0.0800mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶液在真空下在冷水中浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至55%CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3))纯化。将含有期望的产物(化合物58)的级分用DCM萃取,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩(在冷水中),以得到10.2mg(产率20%)标题化合物,其为浅黄色固体。

[2648] 当溶剂在反相柱后直接在减压下浓缩时,化合物58水解为59。

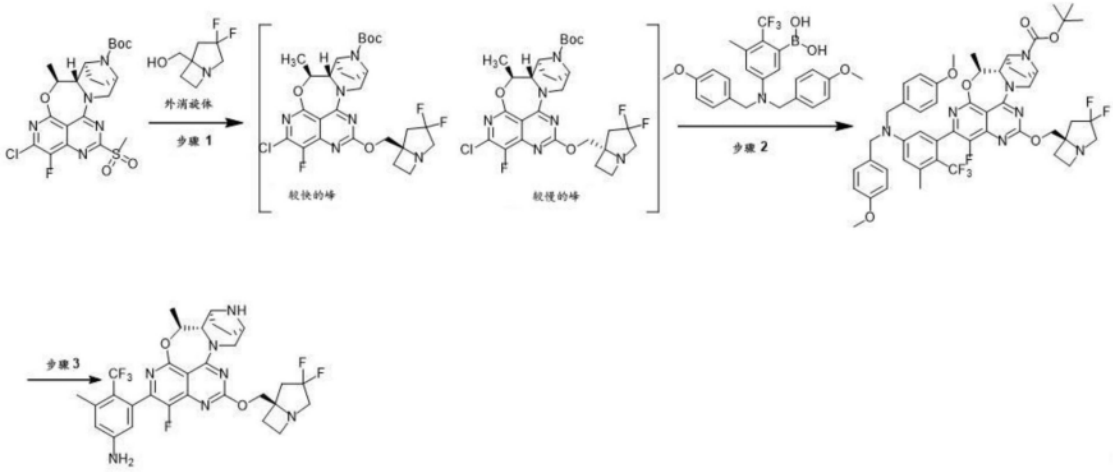
[2649] 58:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=632。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.71-6.45(m,

2H),5.78(s,2H),5.29(d,J＝54.0Hz,1H),5.13-5.10(m,1H),4.56-4.52(m,1H),4.13-3.97(m,3H),3.66-3.51(m,2H),3.18-3.02(m,4H),2.90-2.83(m,1H),2.35(s,3H),2.17-2.00(m,3H),1.88-1.61(m,7H),1.46-1.44(m,3H)。

[2650] 59:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝610。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ9.63(s,1H),6.70(d,J＝8.4Hz,1H),6.41(s,2H),5.27(d,J＝54.0Hz,1H),5.11-5.08(m,1H),4.54-4.51(m,1H),4.13-3.94(m,3H),3.58-3.44(m,2H),3.16-3.00(m,4H),2.90-2.78(m,2H),2.49(s,3H),2.16-2.00(m,3H),1.91-1.58(m,7H),1.48-1.46(m,3H)。

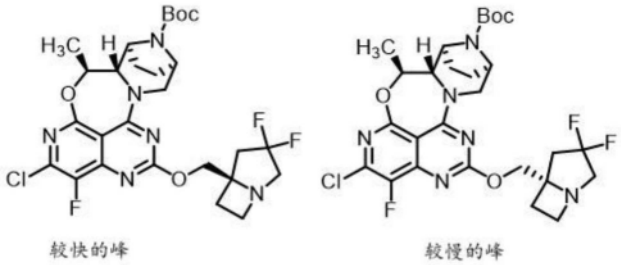
[2651] 实例60:化合物60

[2652]



[2653] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2654]



[2655] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(3.50g,6.81mmol,中间体11)和(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇(1.30g,7.97mmol,中间体6A)在甲苯(35mL)中的溶液中加入t-BuONa(1.30g,13.5mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h,将反应用水淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至6% MeOH/DCM),以得到两种非对映体的混合物,其为白色固体2.06g(产率50.7%)。将非对映体通过手性制备型HPLC分离(柱:CHIRALPAK IE-3,4.6×50mm,3μm;流动相A:Hex(0.1% DEA):EtOH＝50:50;流速:1mL/min;梯度:0% B至0% B;进样体积:5ul mL),以得到643mg较快的峰和676mg较慢的峰,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝597。

[2656] 较快的峰(期望的异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ5.18(d,J＝13.2Hz,1H),4.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.44-4.29(m,3H),4.16(s,1H),3.99(d,J＝9.0Hz,1H),3.54

(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H),3.33-3.15(m,1H),3.15(d,J＝4.4Hz,1H),3.13-2.98(m,2H),2.75-2.52(m,1H),2.50-2.38(m,1H),2.41-2.25(m,1H),1.87(s,3H),1.73(s,1H),1.50(d,J＝6.3Hz,3H),1.47(s,9H)。

[2657] 较慢的峰:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ5.18(d,J＝13.2Hz,1H),4.64(t,J＝7.6Hz,1H),4.44-4.29(m,3H),4.16(s,1H),3.99(d,J＝9.0Hz,1H),3.54(dd,J＝9.0,4.7Hz,1H),3.33-3.15(m,1H),3.15(d,J＝4.4Hz,1H),3.13-2.98(m,2H),2.75-2.52(m,1H),2.50-2.38(m,1H),2.41-2.25(m,1H),1.87(s,3H),1.73(s,1H),1.50(d,J＝6.3Hz,3H),1.47(s,9H)。

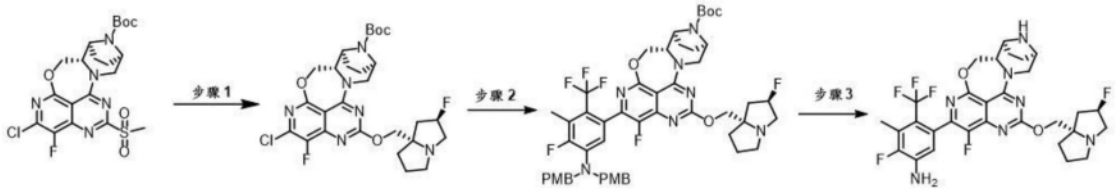
[2658] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2659] 在氮气下,将(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(84.6mg,0.180mmol,中间体52)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(55.0mg,0.0900mmol,来自步骤1的较快的峰)、cataCXium A Pd G_3(13.4mg,0.0200mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中)(0.2mL)在四氢呋喃(2mL)中的溶液在60℃搅拌1小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至90% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(75mg,产率82.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝976。

[2660] 步骤3:3-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物60)

[2661] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(75.0mg,0.0800mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将粗品通过制备型HPLC用以下条件纯化:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由26%增加至51%,保持51% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.18),以得到标题化合物(28.1mg,产率57.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝636。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ6.60(d,J＝2.2Hz,1H),6.30(d,J＝43.8Hz,1H),5.89(s,2H),5.13(d,J＝13.0Hz,1H),4.56(dd,J＝8.6,6.3Hz,1H),4.48-4.24(m,2H),4.00(d,J＝8.7Hz,1H),3.67(s,1H),3.54(d,J＝5.5Hz,2H),3.23(d,J＝8.8Hz,1H),3.20-3.03(m,3H),2.78-2.56(m,2H),2.39(d,J＝23.0Hz,6H),1.84(d,J＝10.7Hz,1H),1.80-1.55(m,3H),1.45(d,J＝6.3Hz,3H)。

[2662] 实例61:化合物61

[2663] 

[2664] 步骤1:(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2665] 在氮气下,在0℃向(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(201mg,0.401mmol,中间体11)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(128mg,0.802mmol,中间体5)在甲苯(2mL)中的混合物中加入t-BuONa(77.1mg,0.802mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应系统用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用CH_3OH/DCM(0%至10%)洗脱)纯化,以得到标题化合物(151mg,产率64.8%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=579。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.29(d,J=54.2Hz,1H),4.89(d,J=13.4Hz,1H),4.72-4.62(m,1H),4.48(dd,J=13.3,7.3Hz,1H),4.40-4.25(m,2H),4.19-3.95(m,3H),3.15-2.97(m,4H),2.89-2.76(m,1H),2.17-2.11(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.62(m,8H),1.45(s,9H)。

[2666] 步骤2:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

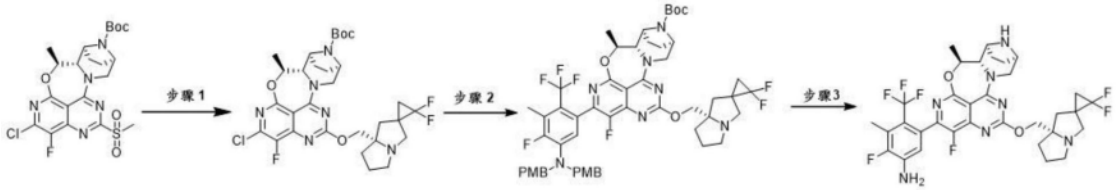
[2667] 在氮气下,将(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.260mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(371mg,0.780mmol,中间体20)、cataCXium A Pd G3(37.8mg,0.0500mmol)和K_3PO_4(0.4mL,1.5M,在水中)在THF(2mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将溶剂在真空下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100%乙腈的水(0.1% FA)),以得到202mg(产率79.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=956。

[2668] 步骤3:2-氟-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物61)

[2669] 将(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(201mg,0.210mmol)在TFA(9.5mL)中的溶液在50℃搅拌4h。将反应混合物在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由27%增加至45%,

保持45% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到50.3mg(产率37.7%)标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=636。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.57(s,1H),5.99(s,2H),5.44-5.11(m,1H),4.78(d,J=12.9Hz,1H),4.59-4.44(m,1H),4.42-4.27(m,1H),4.08(d,J=10.4Hz,1H),3.97(d,J=10.3Hz,2H),3.65-3.54(m,1H),3.54-3.43(m,1H),3.18-2.93(m,4H),2.90-2.68(m,2H),2.39-2.23(m,3H),2.19-2.08(m,1H),2.07-1.91(m,2H),1.90-1.40(m,7H)。

[2670] 实例62:化合物62

[2671] 

[2672] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2673] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(301mg,0.590mmol,中间体11)和[外消旋-(8S)-1',1'-二氟螺[2,3,5,7-四氢-1H-吡咯嗪-6,2'-环丙烷]-8-基]甲醇(238mg,1.17mmol,中间体33)在甲苯(3mL)中的溶液中加入t-BuONa(111mg,1.16mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。用水稀释溶液,并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到231mg(产率61.9%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=637。

[2674] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2675] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(121mg,0.190mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(217mg,0.450mmol,中间体20)、cataCXium A Pd G3(29.2mg,0.0400mmol)和K_3PO_4(0.4mL,1.5M,在H_2O中)在THF(2mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到141mg(产率71.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1034。

[2676] 步骤3:5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物62)

[2677] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(141mg,0.140mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌4小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由39%增加至59%,保持59% B;波长:254/220nm;RT1(min):10.0),以得到17.8mg(产率18.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=694。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.53(d,J=56.7Hz,1H),6.01(s,2H),5.13-5.03(m,1H),4.59-4.47(m,1H),4.22-4.10(m,2H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.56(d,J=5.5Hz,1H),3.44(d,J=6.1Hz,1H),3.09(s,1H),3.01(s,2H),2.72(d,J=11.9Hz,1H),2.55(d,J=8.6Hz,1H),2.32(d,J=3.3Hz,3H),2.11-2.03(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.90(d,J=13.3Hz,1H),1.86-1.71(m,3H),1.70-1.51(m,5H),1.50-1.39(m,4H)。

[2678] 下表中的各化合物按照如针对实例60、61和62所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2679]

化合物编号	^1H NMR	MS $(M+H)^+$

[2680]

64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.86 – 6.39 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.14 – 5.00 (m, 1H), 4.54 – 4.51 (m, 1H), 4.13 – 3.89 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.52 (m, 7H), 1.43 (m, 3H)。	662
65	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.70 – 6.37 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.18 – 5.01 (m, 1H), 4.60 – 4.28 (m, 3H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 2.29 – 2.07 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (d, 3H)。	642
66	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.53 (d, J = 58.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.47 – 4.29 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.27 – 2.12 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.48 (m, 3H), 1.43 (d, 3H)。	642
67	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.57 (s, 1H), 6.35-6.16 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61-.40 (m, 6H), 3.13 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.06-2.81 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.83-1.50 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35-1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 1H)。	630
68	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.63 – 6.56 (s, 1H), 6.37-6.23 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.09 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 3H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.15 – 1.85 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 6H), 1.58 – 1.40 (m, 4H)。	676
69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.64 – 6.51 (m, 1H), 6.28 (d, J = 45.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.16 – 4.99 (m, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.17 – 2.96 (m, 3H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.46 – 2.22 (m, 5H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.50 (m, 7H), 1.48 – 1.36 (m, 3H)。	650
70	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65-3.40 (m, 6H), 3.13 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.06-2.83 (m, 4H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.84-1.52 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34-1.22 (m, 1H)。	634

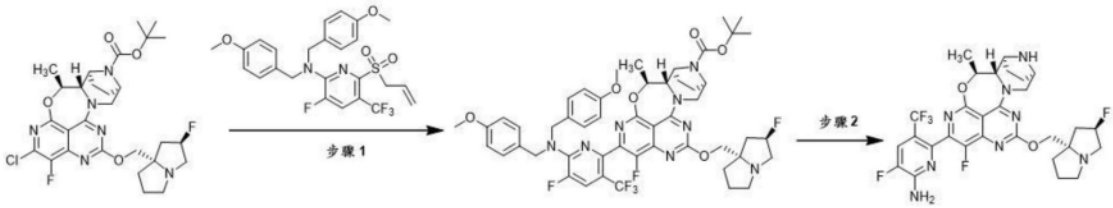
[2681]

71	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 4.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.54 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.75 – 2.56 (m, 2H), 2.47 – 2.22 (m, 3H), 1.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.77 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	640
72	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7.50 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.46 – 5.35 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.41 – 4.14 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.8 – 3.53 (m, 2H), 3.46 – 3.17 (m, 3H), 3.16 – 2.93 (m, 2H), 2.43 – 2.13 (m, 3H), 2.11 – 1.87 (m, 4H), 1.85 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6Hz, 3H)。	618
73	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.40 – 5.15 (m, 2H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.27 - 3.09 (m, 6H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.19 – 1.69 (m, 9H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 2H)。	632
74	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.40 – 5.17 (m, 3H), 5.08 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.14 – 3.91 (m, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	598
75	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.65 - 6.62 (m, 1H), 6.30 - 5.92 (m, 1H), 5.38 - 5.09 (m, 4H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 6H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.60 (m, 7H), 1.45 - 1.43 (m, 3H)。	646
76	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 14.4, 4.9 Hz, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 4H), 1.73 – 1.50 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	616
77	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.55 (d, J = 14.3, 1H), 6.37 (s, 3H), 5.09 (dd, J = 12.9, 2.6 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.41 (m, 6H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.08 – 2.78 (m, 4H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.37-1.24 (m, 1H)。	634

[2682]

78	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	608
79	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.15(m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.19 – 5.08 (m, 1H), 4.66 – 4.52 (m, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.51 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	605
80	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.56 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.29 – 2.09 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.43 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H),0.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。	623
81	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 10.15 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 54 Hz,1H), 4.83 (dd, J = 18.4, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 14.2, 12.1 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.03 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.90 – 1.61 (m, 7H)。	629
82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.19 (m, 2H), 5.29 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.51 (m, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 3H)。	637
83	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.57 (s, 2H), 5.27 (d, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.60 – 4.43 (m, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.72 (m, 4H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.73 (m, 6H), 1.72 – 1.51 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	590

[2683] 实例84:化合物84

[2684] 

[2685] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5氟-3-(三氟甲基)吡

啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2686] 在氮气下,将外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-氯-14-氟-9-甲基-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(10.0mg,0.02mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.89mg,0.01mmol,实例58,步骤1)、6-烯丙基磺酰基-3-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(13.3mg,0.03mmol,中间体64)、$P(t\text{-}Bu)_2Me.HBF_4$(0.42mg)和Cs_2CO_3(10.9mg,0.03mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5% MeOH/DCM),以得到12mg(产率72.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=977。

[2687] 步骤2:3-氟-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(化合物84)

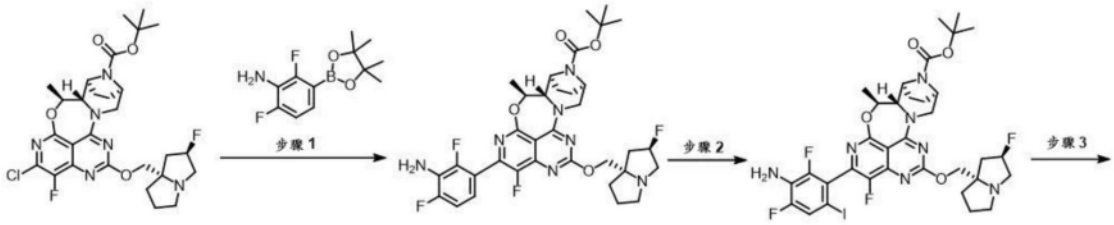
[2688] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(12.0mg,0.01mmol)在TFA(2mL)中的溶液在50℃搅拌4小时。将溶剂在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(条件:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,12B至42B;254nm;RT1:6.5),以得到标题化合物(1.5mg,产率19.2%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=637。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.86(m,1H),7.26(s,2H),5.34(s,1H),5.17-5.06(m,1H),4.50(m,1H),4.09(m,1H),4.05-3.89(m,2H),3.56(s,2H),3.09(s,2H),3.02(d,J=13.2Hz,2H),2.82(d,J=7.9Hz,2H),2.25-1.94(m,3H),1.81(m,4H),1.64(s,2H),1.55(s,1H),1.43(m,3H)。

[2689] 下表中的每种化合物按照如针对实例84所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

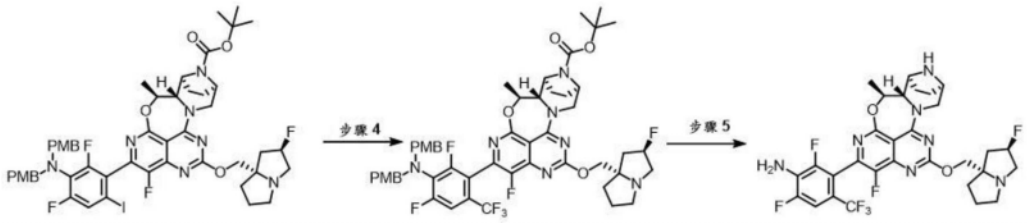
[2690]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.43 – 5.19 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	619
86	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.87-7.78 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.74-1.71(m, 1H), 1.66-1.45 (m, 5H), 1.48-1.45 (d, J = 6.3 Hz, 4H)。	681
87	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.35 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.25- 3.17 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 3H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	641
88	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.79 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.06 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35 (q, J = 11.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.23 – 3.03 (m, 3H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.59 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.48 – 2.26 (m, 2H), 1.99 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 4H), 1.45 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 3H)。	622
89	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.29 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.53 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 – 3.90 (m, 4H), 3.60 – 3.45 (m, 4H), 3.26 – 3.00 (m, 4H), 2.82 – 2.59 (m, 2H), 2.42 – 2.25 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	620

[2691] 实例90:化合物90



[2692]



[2693] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2694] 在氮气下,将2,6-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(305mg,1.19mmol,中间体62)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(354mg,0.597mmol,实例58,步骤1)、cataCXium A Pd G_3(86.9mg,0.120mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中)(1.2mL)在四氢呋喃(6mL)中的溶液在60℃搅拌1小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% MeOH的DCM),以得到标题化合物(390mg,产率95.3%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=686。

[2695] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2696] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(390mg,0.570mmol)、NIS(384mg,1.71mmol)和TsOH(78.3mg,0.460mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(6mL)中的溶液在室温搅拌过夜。加入额外的NIS(384mg,1.71mmol)和TsOH(78.3mg,0.460mmol),并且将混合物在室温再搅拌1小时。将溶液直接上样至反相柱上,并且用含有0%至90%乙腈的水(0.5% NH_4HCO_3)洗脱,以得到标题化合物(486mg,产率94.1%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=812。

[2697] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2698] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,

7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(580mg,0.710mmol)中的溶液中加入NaH(71.5mg,1.79mmol,60％在油中的悬浮液)。将混合物搅拌15min,然后加入PMBCl(247mg,1.57mmol)。使混合物升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物用水淬灭,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至5％ MeOH的DCM),以得到标题化合物(320mg,产率39.4％),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=1052。

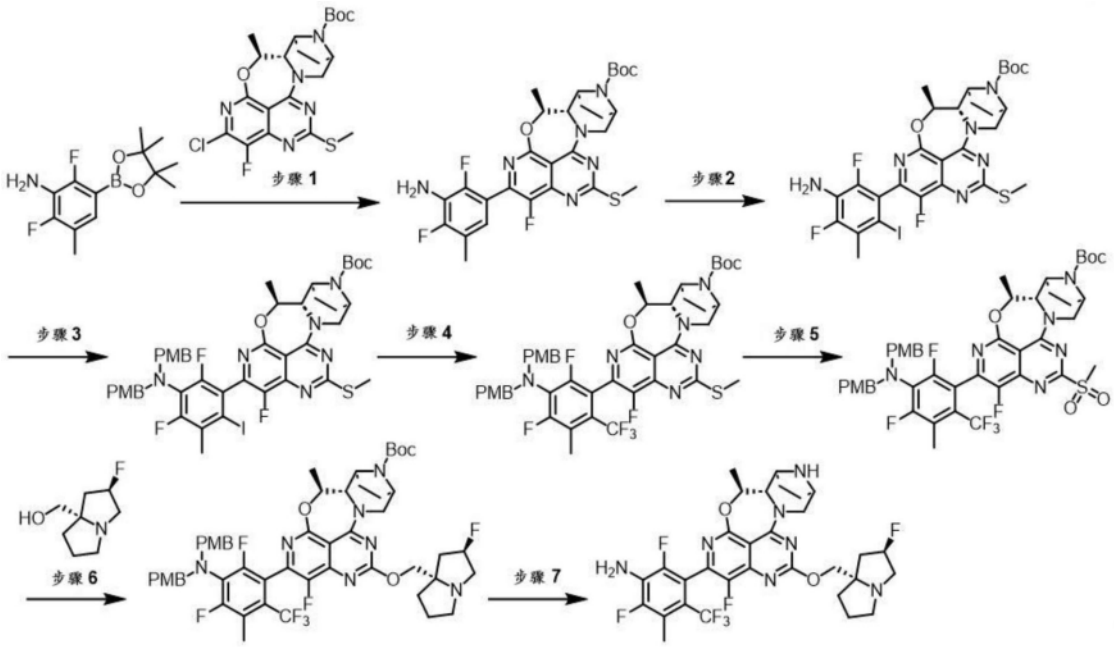
[2699] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2700] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(320mg,0.300mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸铜(1.90g,4.56mmol)和Cu(292mg,4.56mmol)。将反应在90℃搅拌30min。将溶液冷却至室温。将反应混合物用EtOAc萃取并且用水洗涤。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至5％ MeOH的DCM),以得到标题化合物(200mg,产率58.7％),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=994。

[2701] 步骤5:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(化合物90)

[2702] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(120mg,0.120mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1.5mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将粗品通过制备型HPLC用以下条件纯化:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeOH;流速:25mL/min;梯度:B在9min内由60％增加至85％,保持85％ B;波长:220/254nm;R_{T1}(min):9.03),以得到标题化合物(24.1mg,产率30.5％),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=654。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.55-7.39(m,1H),6.23(d,J=9.3Hz,2H),5.27(d,J=54.4Hz,1H),5.14-5.00(m,1H),4.62-4.46(m,1H),4.14-3.90(m,3H),3.56(s,1H),3.43(d,J=5.9Hz,1H),3.16-2.92(m,4H),2.92-2.67(m,2H),2.28-1.93(m,3H),1.93-1.48(m,7H),1.42(dd,J=6.4,3.1Hz,3H)。

[2703] 实例91:化合物91

[2704] 

[2705] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2706] 在氮气下,在室温向2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(280mg,1.04mmol,中间体31)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(501mg,1.04mmol,中间体46)和cataCXium A Pd G3(75.7mg,0.100mmol)在四氢呋喃(5.4mL)及水(1.1mL)中的溶液中加入K_3PO_4(1.5M在H_2O中的溶液,1.1mL,1.65mmol)。将所得混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至26% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(260mg,产率42.5%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=589。

[2707] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2708] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(260mg,0.440mmol)、TsOH(9.2mg,0.0500mmol)和NIS(130mg,0.580mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至14% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(320mg,产率98.3%),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=715。

[2709] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2710] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-

甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(320mg,0.448mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入NaH(90.0mg,2.25mmol,60％在油中的悬浮液),并且将混合物在0℃搅拌30分钟。然后加入PMBCl(175mg,1.12mmol),并且将混合物在室温搅拌5小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至14％ EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(400mg,产率65.5％),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝955。

[2711] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2712] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(370mg,0.390mmol)和CuI(74.0mg,0.390mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.25mL,1.93mmol)。将所得溶液在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至30％ EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(280mg,产率74.9％),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝897。

[2713] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2714] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.330mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中加入m-CPBA(174mg,1.01mmol)。将溶液在室温搅拌3小时。将反应用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用含有0％至54％ EtOAc的石油醚洗脱),以得到标题化合物(192mg,产率49.4％),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝929。

[2715] 步骤6:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2716] 在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(42.8mg,0.270mmol,中间体14)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入NaH(30.0mg,0.75mmol,60％在油中的悬浮液),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(192mg,0.210mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应系统用NH_4Cl水溶液淬灭并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0％至55％

EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(120mg,产率57.6%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1008。

[2717] 步骤7:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2718] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(120mg,0.120mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由30%增加至55%,保持55% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.8),以得到标题化合物(18.2mg,产率22.6%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=668。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.16(d,J=10.7Hz,2H),5.29(d,J=54.3Hz,1H),5.16-5.01(m,1H),4.66-4.50(m,1H),4.18-3.94(m,3H),3.71-3.46(m,2H),3.07(dd,J=24.1,9.1Hz,4H),2.92-2.71(m,1H),2.30(s,3H),2.23-2.12(m,1H),2.11-1.94(m,2H),1.93-1.52(m,7H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

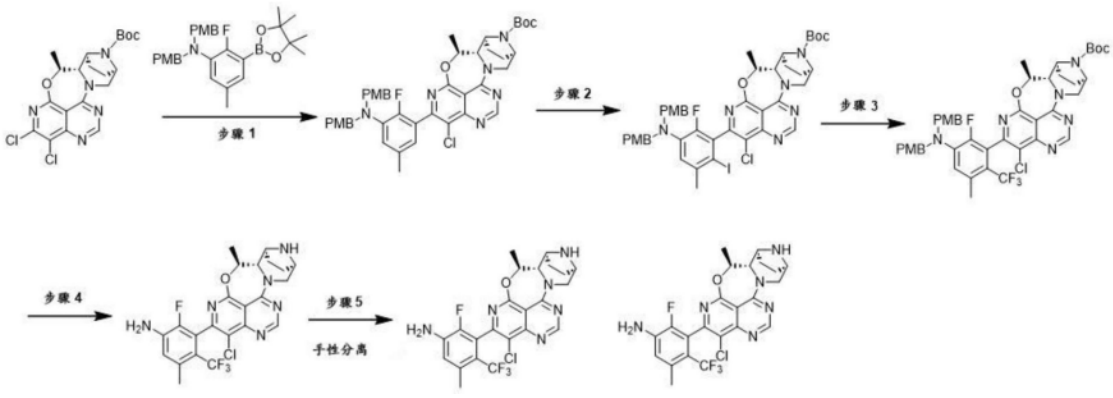
[2719] 下表中的每种化合物按照如针对实例91所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2720]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
92(异构体1)	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD-*d6, ppm*) δ 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.63-3.55 (s, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.79 – 2.49 (m, 4H), 2.53 – 2.38 (m, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.59 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 1H)	654
92(异构体2)	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD-*d6, ppm*) δ 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 3H), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.74-2.46 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.98 -1.73 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 3H), 1.31 (s, 1H)。	654

[2721] 实例93、94和95:化合物93、94和95

[2722]



[2723] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2724] 在氮气下,将2-氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(217mg,0.44mmol,中间体19)、外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13,14-二氯-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(100mg,0.22mmol,中间体47)、Cs_2CO_3(216mg,0.66mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(128mg,0.11mmol)在二噁烷及水(0.5mL)中的溶液在95℃搅拌1h。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到160mg(产率92.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=781。

[2725] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2726] 向外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氟-5-甲基-苯基]-14-氯-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(200mg,0.26mmol)在乙酸(3mL)中的溶液中加入NIS(57.6mg,0.26mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。将反应系统用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到165mg(产率71.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=907。

[2727] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

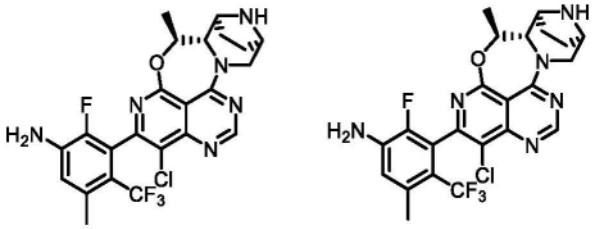
[2728] 在氮气下,在0℃向2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.1g,26.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氟-6-碘-5-甲基-苯基]-14-氯-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(160mg,0.18mmol)和CuI(34.2mg,0.18mmol)。将所得溶液在90℃搅拌30min。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙腈的水(0.1%NH_4HCO_3)),以得到120mg(产率80.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=849。

[2729] 步骤4:3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种阻转异构体的混合物)(化合物93)

[2730] 将外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-14-氯-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.04mmol)在TFA(1.5mL)中的溶液在50℃搅拌4小时。将溶剂在真空下浓缩,并且将残余物通过制备型

HPLC纯化((柱:XSelect CSH Fluoro Phenyl,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9.5min内由30%增加至55%,保持55% B;波长:254/220nm;RT1(min):7.98;运行次数:0),以得到8.2mg(产率45.6%)化合物93(阻转异构体的混合物),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=509。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ8.71(s,1H),6.89-6.64(m,1H),5.95(d,J=13.0Hz,2H),5.24-5.08(m,1H),4.75-4.51(m,1H),4.00(t,J=8.3Hz,1H),3.54(s,1H),3.43(s,1H),3.02(d,J=12.7Hz,1H),2.76(s,1H),2.38-2.21(m,3H),1.79(d,J=8.9Hz,1H),1.65(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2731] 步骤5:3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种单一阻转异构体)

[2732] 

94

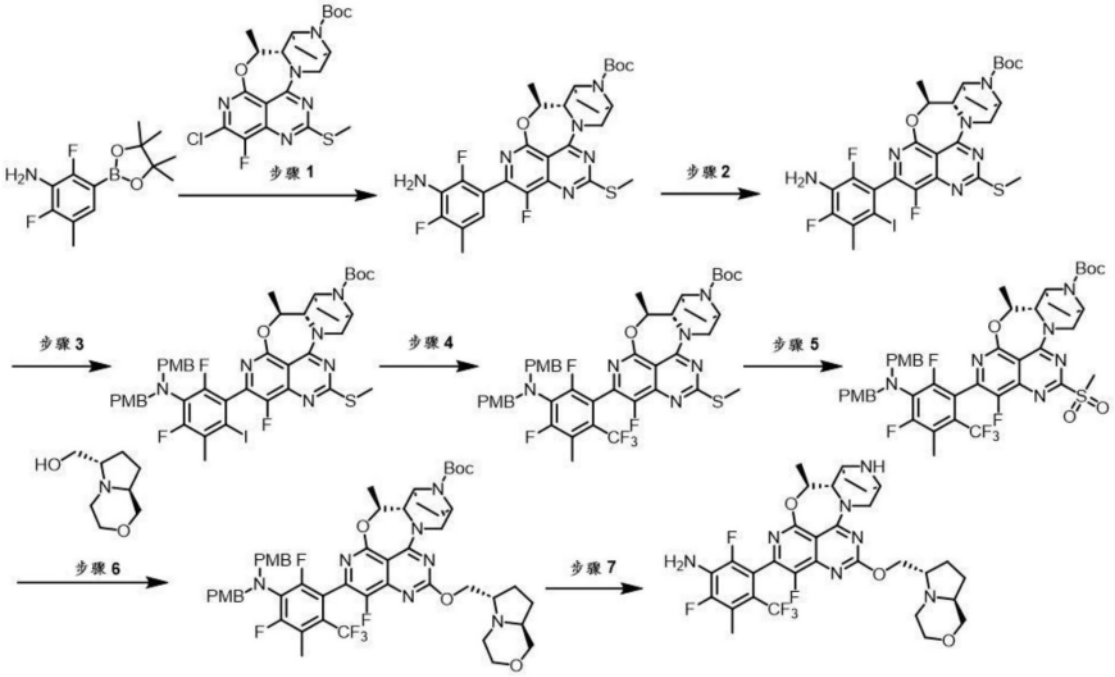
95

[2733] 将60mg来自步骤4的产物通过手性制备型HPLC柱:(CHIRALPAK ID,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在20min内,30% B至30% B;波长:220/254nm;RT1(min):10.613;RT2(min):16.407;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:0.8mL;运行次数:4)分离,以得到18.5mg(产率17.2%)较快的峰和20.5mg(产率19%)较慢的峰,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=509。

[2734] 94:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ8.73(s,1H),6.80(m,1H),5.97(d,J=17.4Hz,2H),5.22(m,1H),4.66(m,1H),4.02(t,J=9.6Hz,1H),3.64-3.42(m,2H),3.05(d,J=12.5Hz,1H),2.34(m,3H),1.84(m,1H),1.79-1.51(m,3H),1.45(d,J=6.3Hz,3H)。

[2735] 95:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ8.73(s,1H),6.80(d,J=8.8Hz,1H),5.95(s,2H),5.21(m,1H),4.65(m,1H),4.00(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),3.51(m,5.9Hz,2H),3.04(d,J=12.7Hz,1H),2.82(s,1H),2.36(m,3H),1.93-1.79(m,1H),1.74-1.51(m,3H),1.45(d,J=6.4Hz,3H)。

[2736] 实例96:化合物96

[2737] 

[2738] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2739] 在氮气下,向2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(280mg,1.04mmol)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(501mg,1.04mmol)和cataCXium A Pd G3(75.7mg,0.100mmol)在四氢呋喃(5.4mL)和水(1.1mL)中的混合物中加入K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,1.1mL)。将所得混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至26% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(260mg,产率42.5%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=589。

[2740] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2741] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(260mg,0.440mmol)、TsOH(9.2mg,0.0500mmol)和NIS(130mg,0.580mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至14% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(320mg,产率98.3%),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=715。

[2742] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2743] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(320mg,0.448mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入NaH(90.0mg,2.25mmol,60%在矿物油中的悬浮液),并且将混合物在0℃搅拌30分钟。然后加入PMBCl(175mg,1.12mmol),并且将混合物在室温搅拌5小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至14% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(400mg,产率65.5%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=955。

[2744] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2745] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(370mg,0.390mmol)和CuI(74.0mg,0.390mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.25mL,1.93mmol),并且将混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(280mg,产率74.9%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=897。

[2746] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2747] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.330mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中分批加入m-CPBA(174mg,1.01mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至54% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(192mg,产率49.4%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=929。

[2748] 步骤6:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

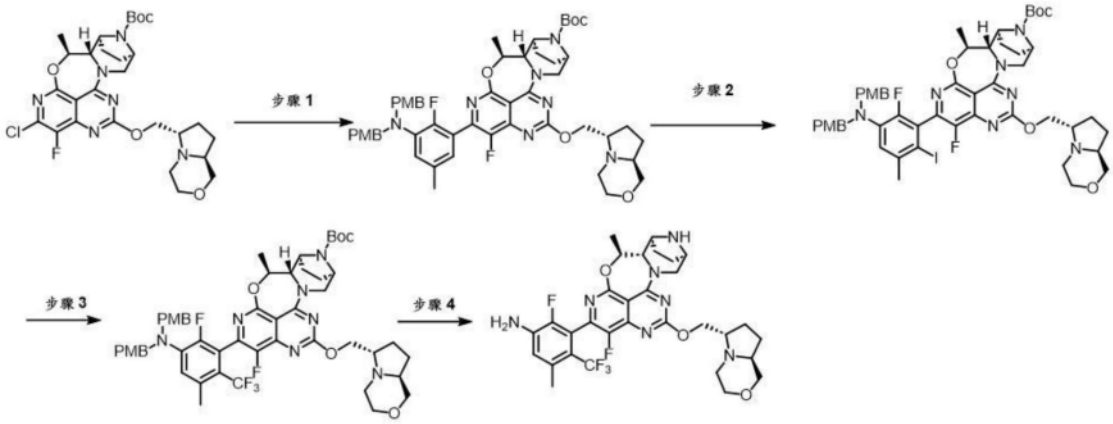
[2749] 在氮气下,在0℃向((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇(55.0mg,0.350mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入NaH(65.0mg,1.63mmol,60%在矿物油中的悬浮液)。将溶液在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三

烯-14-甲酸叔丁酯(192mg,0.210mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至55% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(190mg,产率37.9%),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1009。

[2750] 步骤7:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物96)

[2751] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(190mg,0.120mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌2小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到标题化合物(32.5mg,产率30.2%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=668。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ6.14(d,J=10.6Hz,2H),5.13-5.01(m,1H),4.61-4.47(m,1H),4.45-4.34(m,1H),4.18-4.08(m,1H),4.00-3.90(m,1H),3.65-3.38(m,6H),3.19-2.64(m,6H),2.30(s,3H),2.14-1.97(m,1H),1.87-1.48(m,6H),1.42(d,J=6.3Hz,3H),1.36-1.17(m,1H)。

[2752] 实例97:化合物97

[2753] 

[2754] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2755] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(700mg,1.18mmol)、2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.16g,2.37mmol)、cataCXium A Pd G3(173mg,0.240mmol)和K_3PO_4(2.5mL,1.5M,在水中)在THF(10mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。

将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到1.18g(产率93.1%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=920。

[2756] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2757] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.08g,1.01mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入NIS(239mg,1.06mmol)。将混合物在室温搅拌0.5h。将溶液冷却至0℃并且用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭。将溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到845mg(产率71.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1046。

[2758] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

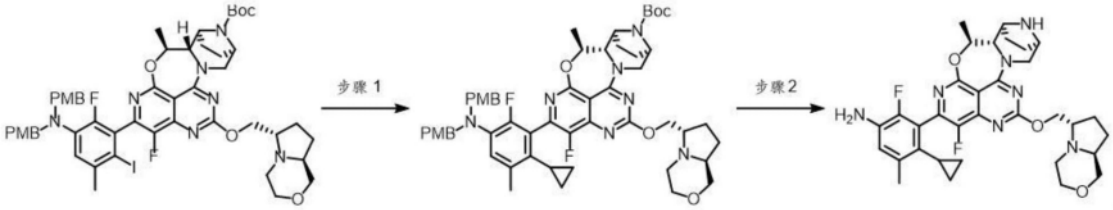
[2759] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.140mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(898mg,1.46mmol)和Cu(138mg,2.15mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将粗产物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05%酸式碳酸铵)),以得到129mg(产率91%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=988。

[2760] 步骤4:2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物97)

[2761] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(129mg,0.130mmol)在TFA(5.5mL)中的溶液在50℃搅拌4h。将该溶液在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:Xselect CSH C18 OBD柱30×150mm 5μm,n;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在8min内由7%增加至20%,保持20% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8;运行次数:0),以得到37.7mg(产率44.3%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=648。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.80(d,J=8.8Hz,1H),5.97(d,J=11.3Hz,2H),5.17-4.98(m,1H),4.64-

4.46(m,1H),4.45-4.32(m,1H),4.19-4.06(m,1H),4.01-3.88(m,1H),3.68-3.38(m,6H),3.13(t,J＝10.4Hz,1H),3.08-2.91(m,2H),2.90-2.77(m,2H),2.39-2.28(m,3H),2.15-1.98(m,1H),1.88-1.48(m,6H),1.42(d,J＝6.3Hz,3H),1.37-1.24(m,1H)。

[2762] 实例98:化合物98

[2763] 

[2764] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-环丙基-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

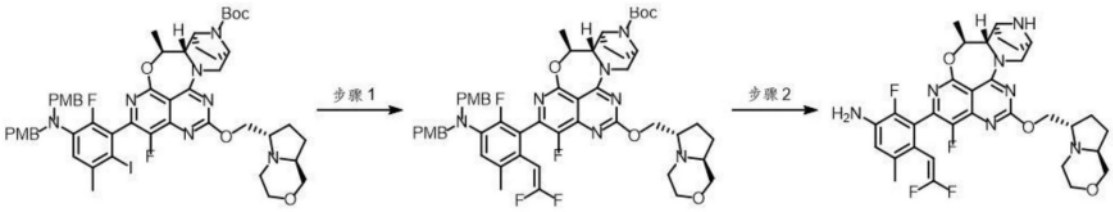
[2765] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(112mg,0.110mmol,实例97,步骤2)、2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(26.6mg,0.160mmol)、K_2CO_3(14.6mg,0.110mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3.9mg,0.0100mmol)在1,4-二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的溶液在90℃搅拌16小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到43.1mg(产率25.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝960。

[2766] 步骤2:4-环丙基-2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺(化合物98)

[2767] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-环丙基-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(34.8mg,0.0100mmol)在TFA(4mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到2.8mg(产率12.4%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝620。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.67(d,J＝9.2Hz,1H),5.12(d,J＝12.6Hz,1H),5.01(d,J＝9.1Hz,2H),4.65-4.31(m,2H),4.15-4.13(m,1H),3.97(d,J＝9.0Hz,1H),3.64-3.82(m,1H),3.54(d,J＝12.7Hz,3H),3.45(t,J＝5.5Hz,2H),3.15(t,J＝10.4Hz,1H),3.09-2.79(m,5H),2.28(d,J＝6.7Hz,3H),2.08(s,1H),1.91-1.74(m,2H),1.72-1.48(m,5H),1.44(d,J＝6.2Hz,3H),1.31-1.24(m,1H),0.53(t,J＝8.2Hz,1H),0.40-0.18(m,1H),0.17-0.01(m,

1H),-0.18(d,J＝5.5Hz,1H)。

[2768] 实例99:化合物99

[2769] 

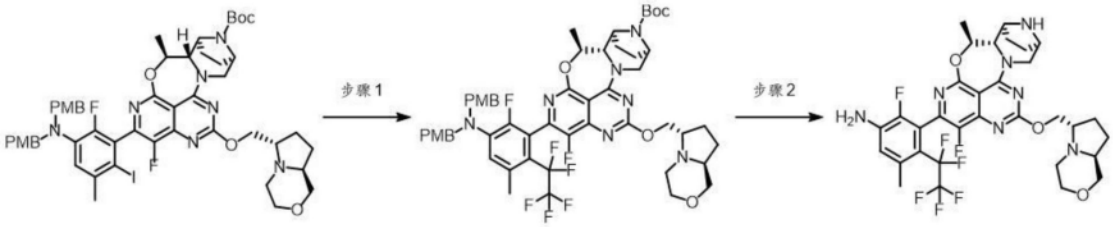
[2770] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙烯基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2771] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(112mg,0.110mmol,实例97,步骤2)、2-(2,2-二氟乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(40.6mg,0.210mmol)、K_2CO_3(29.6mg,0.210mmol)和Pd(dppf)Cl_2(7.83mg,0.0100mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)和水(0.2mL)中的溶液在90℃搅拌2小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物104mg(产率85.1%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝982。

[2772] 步骤2:4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺(化合物99)

[2773] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙烯基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30.1mg,0.0305mmol)在TFA(4mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeOH--HPLC;流速:25mL/min;梯度:B在7min内由40%增加至70%,保持70% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):6.5),以得到4.6mg(产率23.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝642。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.76-6.73(m,1H),5.48-5.27(m,3H),5.10(d,J＝12.9Hz,1H),4.57(d,J＝28.9Hz,1H),4.41-4.39(m,1H),4.15-4.12(m,1H),3.97(d,J＝8.3Hz,1H),3.67-3.59(m,1H),3.55(s,2H),3.52(d,J＝3.2Hz,1H),3.49-3.40(m,2H),3.15(t,J＝10.4Hz,1H),3.07-2.94(m,2H),2.88(d,J＝14.1Hz,2H),2.36-2.18(m,1H),2.14(d,J＝8.3Hz,4H),1.78-1.73(m,2H),1.64(d,J＝7.8Hz,4H),1.51-1.39(m,3H),1.38-1.20(m,1H)。

[2774] 实例100:化合物100

[2775] 

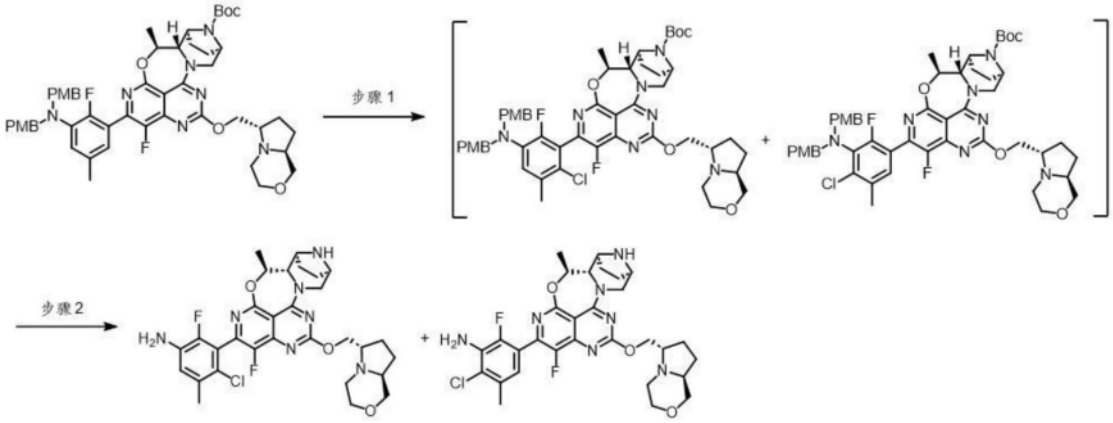
[2776] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(全氟乙基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2777] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(143mg,0.140mmol,实例97,步骤2)、三甲基(全氟乙基)硅烷(525mg,2.73mmol)、KF(15.9mg,0.270mmol)和CuI(143mg,0.750mmol)在DMF(5mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶液冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15% MeOH的DCM),以得到152mg(产率84.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1038。

[2778] 步骤2:2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(全氟乙基)苯胺(化合物100)

[2779] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基-6-(全氟乙基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(136mg,0.130mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由32%增加至44%,保持44% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):10),以得到11.2mg(产率12.3%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=698。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.82(d,J=9.1Hz,1H),6.04(d,J=10.3Hz,2H),5.09(t,J=10.8Hz,1H),4.69-4.30(m,2H),4.14(s,1H),3.96(d,J=8.5Hz,1H),3.59-3.50(m,6H),3.22-2.78(m,6H),2.33(s,3H),2.08(s,1H),1.91-1.49(m,6H),1.50-1.36(m,3H),1.31(s,1H)。

[2780] 实例101和102:化合物101和102

[2781] 

[2782] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2783] (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2784] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.110mmol,实例97,步骤1)在AcOH(1.5mL)中的溶液中加入NCS(17.5mg,0.130mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将溶液冷却至0℃并且用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭。将溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到78.9mg(产率76.1%)混合物标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=955。

[2785] 步骤2:4-氯-2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺(化合物101)和2-氯-6-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺(化合物102)

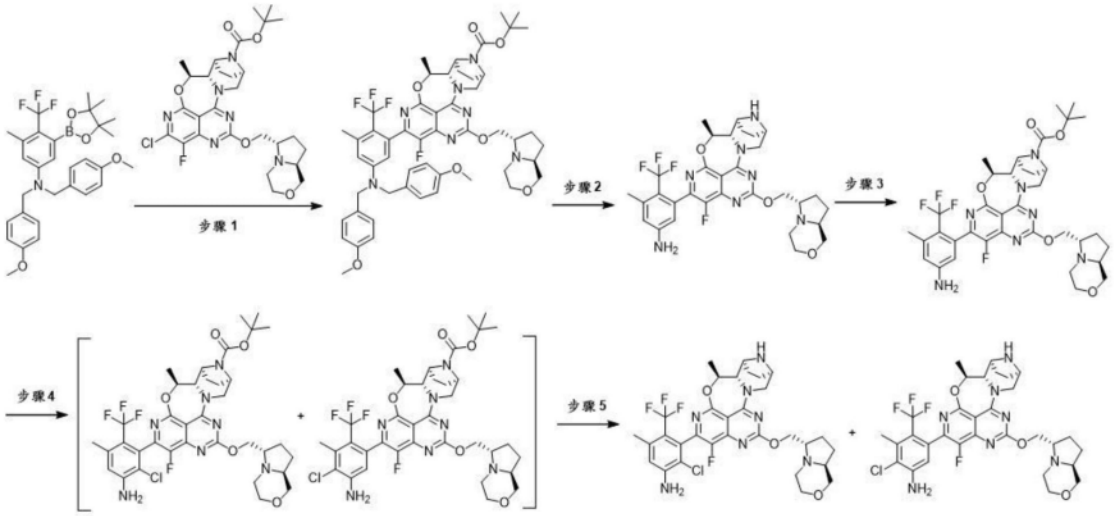
[2786] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯和(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯混合物(78.9mg,0.0827mmol)在TFA(3.5mL)中的溶液在50℃搅拌4h。将该溶

液在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到14.5mg(产率28.5%)101和1.0mg(产率1.7%)101,其为白色固体。

[2787] 101:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=614。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.84(d,J=9.4Hz,1H),5.37(d,J=8.7Hz,2H),5.20-5.01(m,1H),4.67-4.52(m,1H),4.50-4.33(m,1H),4.24-4.08(m,1H),4.03-3.91(m,1H),3.70-3.39(m,6H),3.15(t,J=10.3Hz,1H),3.08-2.92(m,2H),2.92-2.78(m,2H),2.24(d,J=8.6Hz,3H),2.16-1.99(m,1H),1.91-1.50(m,6H),1.45(d,J=6.3Hz,3H),1.38-1.26(m,1H)。

[2788] 102:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=614。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.70(d,J=6.9Hz,1H),5.49(s,2H),5.17-5.03(m,1H),4.68-4.49(m,1H),4.48-4.37(m,1H),4.22-4.07(m,1H),4.03-3.92(m,1H),3.68-3.41(m,6H),3.15(t,J=10.3Hz,1H),3.09-2.93(m,2H),2.93-2.80(m,2H),2.30(s,3H),2.17-1.97(m,1H),1.90-1.52(m,6H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),1.39-1.26(m,1H)。

[2789] 实例103:化合物103

[2790] 

[2791] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2792] 在氮气下,将N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(90.0mg,0.170mmol)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(39.3mg,0.0700mmol)、cataCXium A Pd G3(9.70mg,0.0100mmol)和K_3PO_4(70.6mg,0.330mmol)在四氢呋喃(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在60℃搅拌1小时。所得溶液用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20%乙酸乙酯的石油醚),以得到70.5mg(产率42.8%)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=970。

[2793] 步骤2:3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2794] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.5mg,0.0600mmol)在2,2,2-三氟乙酸(5mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过饱和$NaHCO_3$水溶液中和,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到33.5mg(产率76.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=630。

[2795] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2796] 将3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(33.5mg,0.0500mmol)、Boc_2O(13.9mg,0.0600mmol)和DIPEA(13.7mg,0.110mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到25.0mg(产率64.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=730。

[2797] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯和(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2798] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(14.6mg,0.0200mmol)和NCS(4.0mg,0.0300mmol)在乙酸(1mL)中的溶液在室温搅拌36小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。所得溶液用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到12.9mg(混合物,产率85.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=764。

[2799] 步骤5:2-氯-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺和2-氯-5-

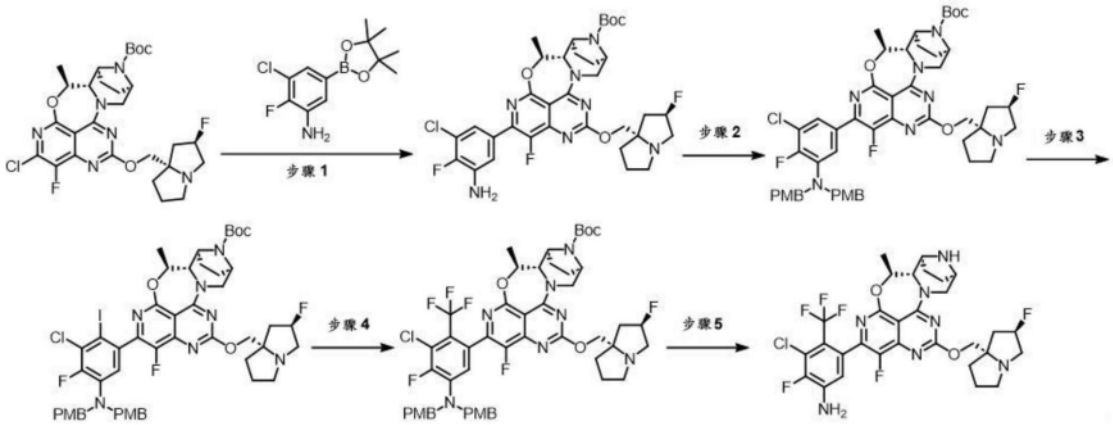
((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2800] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯和(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(混合物,12.9mg,0.0169mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(0.2mL)。将所得溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过饱和$NaHCO_3$水溶液中和,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9;RT2(min):9.0),以得到1.2mg(产率10.7%,较快的峰)103a和1.2mg(产率10.7%,较慢的峰)103b,其为白色固体。

[2801] 103a:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=664。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm,)δ6.86(s,1H),6.16(d,J=9.9Hz,2H),5.09(d,J=12.4Hz,1H),4.53(t,J=6.2Hz,1H),4.46-4.37(m,1H),4.18-4.10(m,1H),3.96(d,J=8.7Hz,1H),3.64-3.59(m,1H),3.57-3.45(m,4H),3.15(t,J=10.3Hz,2H),3.07-2.94(m,2H),2.87(d,J=12.5Hz,2H),2.74(s,1H),2.44-2.30(m,3H),2.14-2.02(m,1H),1.82-1.57(m,5H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.38-1.27(m,1H),1.24(s,1H)。

[2802] 103b:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=664。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm,)δ6.68-6.53(m,1H),6.22(s,2H),5.09(d,J=11.5Hz,1H),4.58-4.48(m,1H),4.45-4.35(m,1H),4.18-4.09(m,1H),3.96(d,J=8.7Hz,1H),3.64-3.44(m,5H),3.20-3.09(m,2H),3.07-2.95(m,2H),2.89(s,2H),2.46(s,3H),2.08(s,1H),1.78(t,J=7.9Hz,2H),1.62(d,J=12.6Hz,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.37-1.29(m,1H),1.24(s,1H)。

[2803] 实例104:化合物104

[2804] 

[2805] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,

11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2806] 在氮气下,将3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(220mg,0.810mmol,中间体76)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(400mg,0.670mmol)、catacxium A Pd G_3(98.2mg,0.130mmol)和K_3PO_4水溶液(2.25mL,1.5mol/L,在水中)在四氢呋喃(11.2mL)中的搅拌溶液在60℃搅拌过夜。将反应体系冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% MeOH的CH_2Cl_2),以得到250mg(产率52.8%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=702。

[2807] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2808] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.360mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中加入NaH(42.7mg,1.78mmol,60%在矿物油中的悬浮液)。将溶液在25℃搅拌0.5小时,然后加入PMB-Cl(126mg,0.800mmol),并且将所得溶液在25℃搅拌5h。将所得溶液用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到标题化合物170mg(产率50.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=942。

[2809] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2810] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.180mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中加入I_2(183mg,0.720mmol)和AgOAc(120mg,0.720mmol)。将溶液在25℃搅拌1h。将所得溶液用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到标题化合物88.0mg(产率45.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1068。

[2811] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-

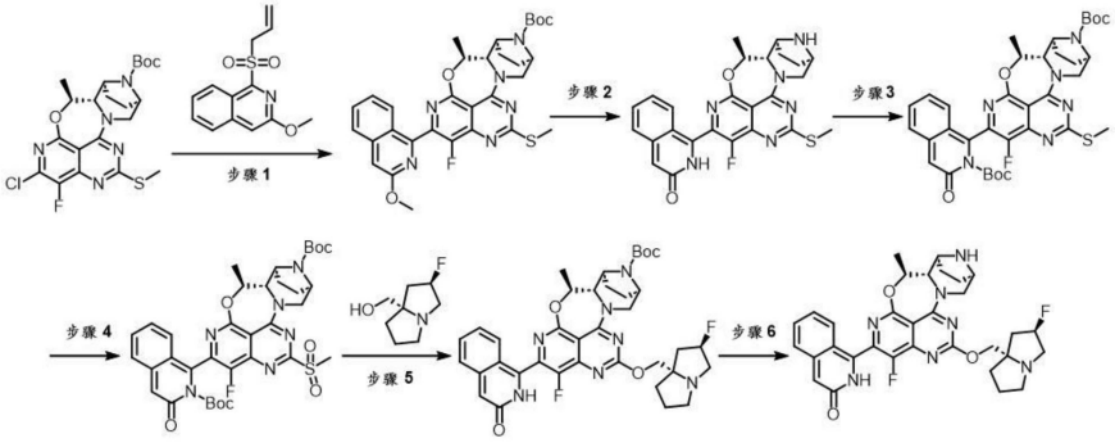
14-甲酸叔丁酯

[2812] 在氮气下,在0℃向Cu(FSO$_2$CF$_2$COO)$_2$(297mg,1.24mmol)、Cu(78.5mg,1.24mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的搅拌溶液中加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(88.0mg,0.0800mmol)。将溶液在25℃搅拌1h。将所得溶液用H_2O稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05%TFA)),以得到标题化合物32.0mg(产率38.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1010。

[2813] 步骤5:3-氯-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(化合物104)

[2814] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(32.0mg,0.0300mmol)在2,2,2-三氟乙酸(3mL)中的溶液在25℃搅拌1h。将混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,11% B至41% B,41% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):5.72),以得到4.7mg(产率22.1%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=670。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.66(d,J=39.8Hz,1H),6.47(s,2H),5.28(d,J=54.3Hz,1H),5.07(d,J=12.7Hz,1H),4.53(m,1H),4.17-3.86(m,3H),3.57(s,1H),3.44(s,1H),3.16-2.95(m,4H),2.90-2.55(m,2H),2.15(d,J=4.9Hz,1H),2.02(d,J=13.5Hz,2H),1.90-1.70(m,4H),1.69-1.5(m,3H),1.43(d,J=6.3Hz,3H)。

[2815] 实例105:化合物105

[2816] 

[2817] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(3-甲氧基异喹啉-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2818] 在氮气下,将1-(烯丙基磺酰基)-3-甲氧基异喹啉(82.0mg,0.310mmol,中间体77)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.210mmol)、$Pd(OAc)_2$(4.7mg,0.0200mmol)、$P(t\text{-}Bu)_2Me.HBF_4$(10.3mg,0.0400mmol)、Cs_2CO_3(135mg,0.410mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在120℃搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%EtOAc的石油醚),以得到58.0mg(产率46.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=605。

[2819] 步骤2:1-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-3(2H)-酮

[2820] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(3-甲氧基异喹啉-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.332mmol)在HBr/AcOH(8mL,36%,在AcOH中)中的搅拌溶液在80℃搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% TFA)),以得到110mg(产率67.9%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=491。

[2821] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2822] 在氮气下,在0℃向1-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-3(2H)-酮(90.0mg,0.183mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入DMAP(2.3mg,0.0180mmol)和二碳酸二-叔丁酯(80.1mg,0.365mmol)。将所得溶液在25℃搅拌5h。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至40% EtOAc的石油醚),以得到120mg(产率87.4%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=691。

[2823] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2824] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.169mmol)在CH_2Cl_2(8mL)中的溶液中分批加入m-CPBA(87.6mg,0.507mmol)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将反应混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%EtOAc的石油醚),以得到90mg(产率85.4%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=723。

[2825] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,

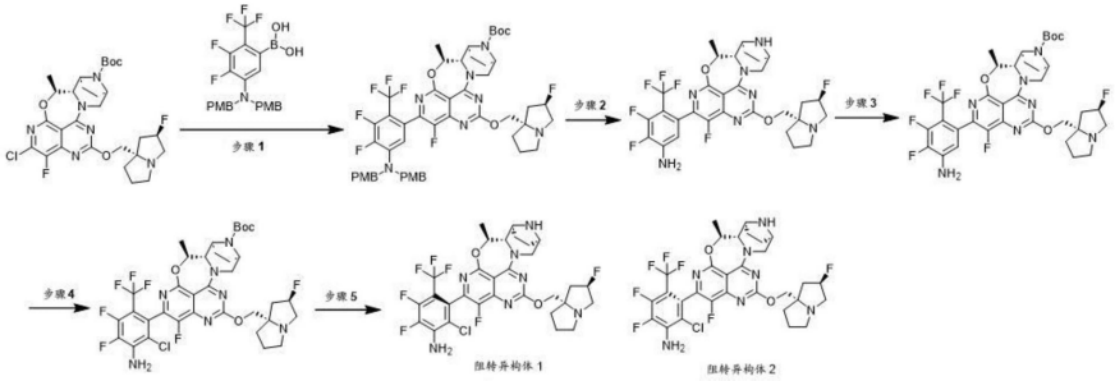
10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2826] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(叔丁氧基羰基)-3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(75.0mg,0.104mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(19.9mg,0.208mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(24.8mg,0.156mmol)。将所得溶液在25℃搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60% MeOH的CH_2Cl_2),以得到82.0mg(产率95.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=702。

[2827] 步骤6:1-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-3(2H)-酮(化合物105)

[2828] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(3-氧代-2,3-二氢异喹啉-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(82.0mg,0.117mmol)在CH_2Cl_2(3mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.6mL)。将所得溶液在25℃搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,30×100mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,30% B至60% B,60%B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):7.5),以得到9.4mg(产率0.120%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=602。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ11.5-10.5(m,1H),7.92-7.78(m,1H),7.62(dd,J=8.3,6.5Hz,2H),7.39-7.21(m,1H),7.08(s,1H),5.45-5.03(m,2H),4.66-4.49(m,1H),4.13(d,J=10.3Hz,1H),4.09-3.86(m,2H),3.59(s,1H),3.46(d,J=5.6Hz,1H),3.19-2.96(m,4H),2.92-2.79(m,1H),2.16(d,J=5.4Hz,1H),2.13-1.97(m,2H),1.97-1.75(m,4H),1.75-1.54(m,3H),1.45(d,J=6.3Hz,3H)。

[2829] 实例106:化合物106

[2830] 

[2831] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2832] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-

6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(308mg,0.520mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(500mg,1.04mmol)、cataCXium A Pd G_3(75.7mg,0.100mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中)(1.1mL,1.65mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在60℃搅拌2h。将该溶液在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3),以得到标题化合物(299mg,产率57.9%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=994。

[2833] 步骤2:2,3-二氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[2834] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.200mmol)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)中的溶液在50℃搅拌1.5h。在真空下蒸发溶剂,以得到标题化合物(150mg,粗品),其为黄色固体。该粗产物不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=654。

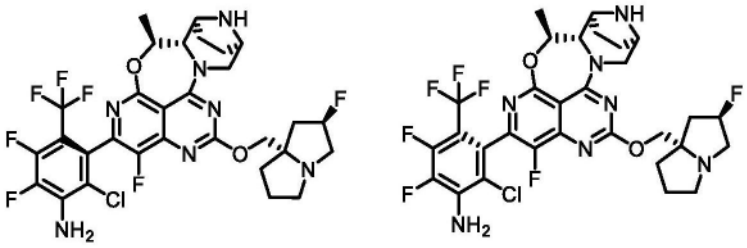
[2835] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2836] 将2,3-二氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(150mg,0.230mmol)、Boc_2O(75.0mg,0.340mmol)和DIPEA(88.9mg,0.690mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100%MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(75.0mg,产率43.4%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=754。

[2837] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-4,5-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2838] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.0700mmol)和NCS(53.0mg,0.400mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将所得混合物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100%MeOH的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(49.0mg,产率93.7%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=788。

[2839] 步骤5:2-氯-5,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

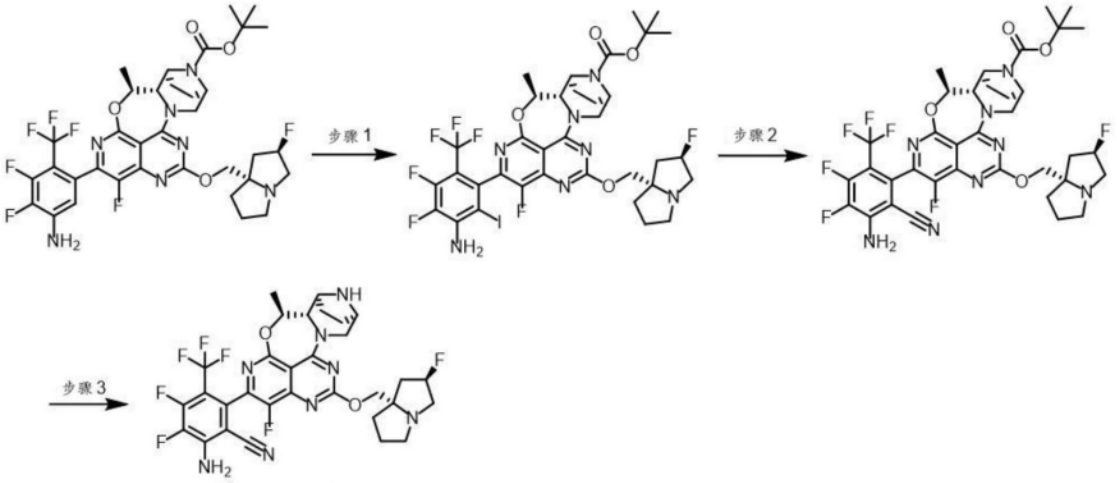
[2840] 

[2841] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-4,5-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(49.0mg,0.0600mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中加入TFA(0.5mL)。将溶液在室温搅拌30min。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC用以下条件纯化:(柱:XBridge BEH130 Prep C18 OBD柱,19×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,33% B至50% B;波长:254nm;R_{T1}(min):8.4,R_{T2}(min):9.1;运行次数:2),以得到106a(7.30mg,产率17.1%)(较快的峰,阻转异构体1)和106b(5.00mg,产率11.7%)(较慢的峰,阻转异构体2),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=688。

[2842] 106a:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.86(s,2H),5.28(d,J=54Hz,1H),5.09-5.05(m,1H),4.57-4.53(m,1H),4.14-3.89(m,3H),3.58(d,J=5.6Hz,1H),3.45(d,J=6.2Hz,1H),3.20-2.99(m,4H),2.84-2.82(m,1H),2.76(s,1H),2.20-1.93(m,3H),1.91-1.73(m,4H),1.74-1.64(m,2H),1.56-1.53(m,1H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2843] 106b:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.83(s,2H),5.28(d,J=54Hz,1H),5.09-5.06(m,1H),4.57-4.53(m,1H),4.14-3.92(m,3H),3.58-3.44(m,2H),3.16-2.97(m,4H),2.84-2.80(m,1H),2.76(s,1H),2.19-1.95(m,3H),1.90-1.73(m,4H),1.75-1.61(m,2H),1.61-1.49(m,1H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2844] 实例107:化合物107

[2845] 

[2846] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-4,5-二氟-2-碘-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2847] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,

7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.200mmol,实例97,步骤1)和NIS(537.8mg,2.39mmol)在乙酸(2mL)中的溶液中在室温搅拌过夜。将混合物倒入水中。将产物用DCM萃取,并且将合并的有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物(91.0mg,产率52%),其为黄色固体。LC-MS(ESI,m/z):$[M+H]^+$=880。

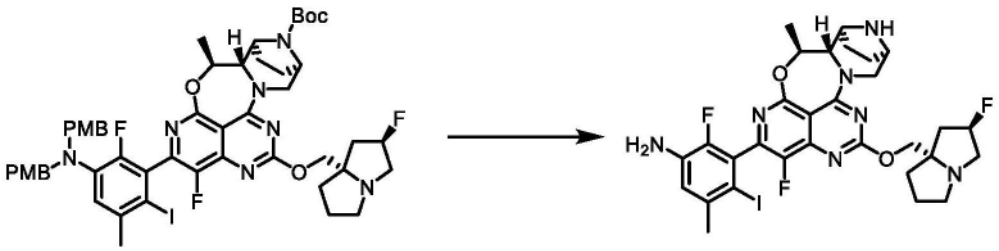
[2848] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氰基-4,5-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2849] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-4,5-二氟-2-碘-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.0mg,0.0900mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(1.5mL)中的溶液中加入$Zn(CN)_2$(46.4mg,0.400mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(20.1mg,0.0200mmol)。将溶液在微波照射下在100℃反应2h。将所得混合物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(46.0mg,产率64.9%),其为白色固体。LC-MS(ESI,m/z):$[M+H]^+$=779。

[2850] 步骤3:2-氨基-3,4-二氟-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲腈

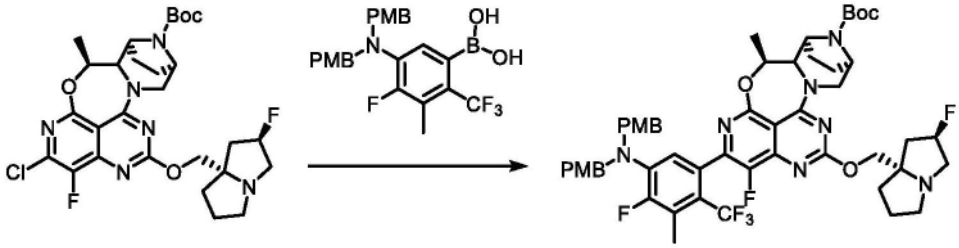
[2851] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氰基-4,5-二氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(46.0mg,0.0600mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将溶液在室温搅拌1h。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(5.80mg,产率14.5%),其为白色固体。LC-MS(ESI,m/z):$[M+H]^+$=679。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(s,2H),5.28(d,J=54.3Hz,1H),5.08(d,J=12.9Hz,1H),4.58(s,1H),4.18-3.88(m,3H),3.57(s,1H),3.45(s,1H),3.04(d,J=24.9Hz,4H),2.83(s,1H),2.15(s,1H),2.04(s,2H),1.79-1.53(m,7H),1.44(s,3H)。

[2852] 实例108:化合物108

[2853] 

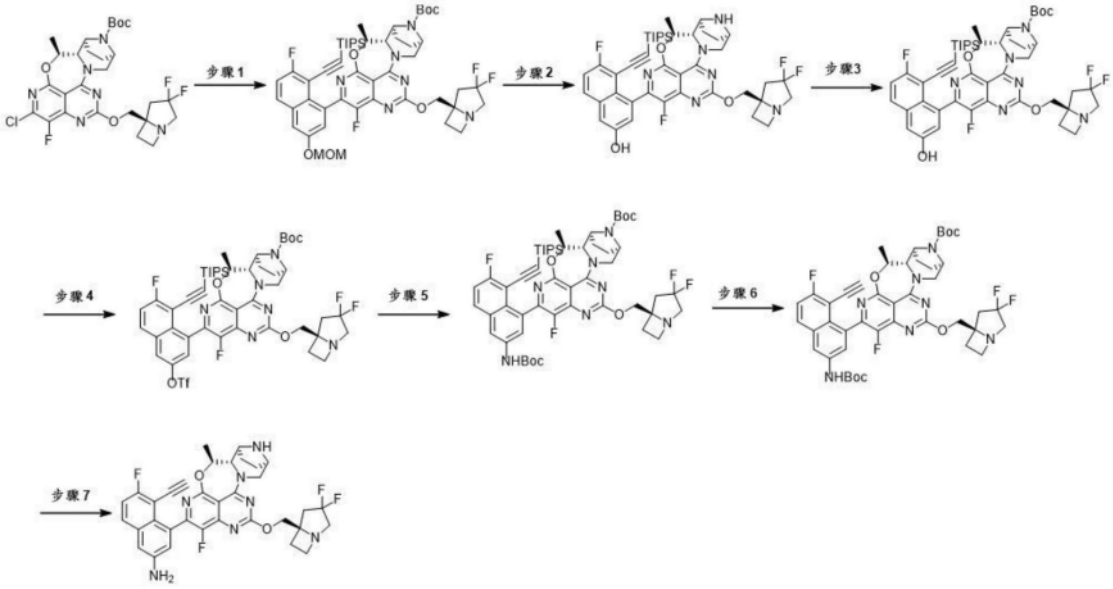
[2854] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(71.0mg,0.0700mmol)在TFA(2.5mL)中的溶液在50℃搅拌4小时。将反应在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min内由27%增加至47%,保持47% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):9.13),以得到17.0mg(产率35.5%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=623。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.89(d,J=8.8Hz,1H),5.39(d,J=11.3Hz,2H),5.36(s,1H),5.18-5.02(m,1H),4.60-4.47(m,1H),4.15-3.95(m,3H),3.59(s,1H),3.46(s,1H),3.19-3.02(m,4H),2.99-2.82(m,2H),2.32(d,J=2.7Hz,3H),2.13(s,1H),2.05(d,J=16.1Hz,2H),1.89-1.75(m,4H),1.71-1.52(m,3H),1.42(d,J=6.3Hz)。

[2855] 实例109:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2856] 

[2857] 在氮气下,向(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(130.5mg,0.274mmol)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.7mg,0.136mmol)和cataCXium A Pd G3(20.1mg,0.0276mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入K_3PO_4(1.6mL,1.5M,在水中)。将所得溶液在60℃搅拌4小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至95%乙腈的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到118mg(产率87.5%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]+=990。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.16(d,J=8.1Hz,4H),6.86(d,J=8.1Hz,4H),6.71(d,J=29.2Hz,1H),5.44-5.04(m,2H),4.56(s,1H),4.33(d,J=19.3Hz,5H),4.17-3.98(m,3H),3.94(s,1H),3.71(s,6H),-3.16-2.92(m,4H),2.88-2.75(m,1H),2.35(s,3H),2.16-2.09(m,1H),2.07-1.94(m,2H),1.92-1.62(m,7H),1.45(s,12H)。

[2858] 实例110:化合物110

[2859] 

[2860] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2861] 在氮气下,在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.168mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(215mg,0.420mmol)和cataCXium A Pd G3(24.1mg,0.0331mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入K_3PO_4(0.4mL,1.5M,在H_2O中)。将所得溶液在60℃搅拌16小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物141mg(产率88.9%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=947。

[2862] 步骤2:4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-醇

[2863] 向(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(141mg,0.149mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入含有HCl的1,4-二噁烷(1mL,4M),并且将混合物在室温搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至80%乙腈的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物102mg(产率85.9%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=803。

[2864] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-羟基-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,

8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2865] 在0℃向4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-醇(102mg,0.125mmol)和DIPEA(48.1mg,0.372mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入$(Boc)_2O$(41.2mg,0.190mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将溶液用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至70% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物81.0mg(产率72.0%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=903。

[2866] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2867] 在-60℃向(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-羟基-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.2mg,0.0554mmol)和DIPEA(42.6mg,0.222mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入Tf_2O(15.6mg,0.0554mmol),并且将混合物在-60℃搅拌1小时。将溶液温热至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%MeOH的DCM),以得到标题化合物23.4mg(产率40.1%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1035。

[2868] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2869] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(21.5mg,0.0208mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.5mg,0.546μmol)、Xantphos(1.0mg,1.73μmol)、Cs_2CO_3(20.3mg,0.0623mmol)和$BocNH_2$(3.7mg,0.0316mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在100℃搅拌3小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到15.3mg(产率73.5%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1002。

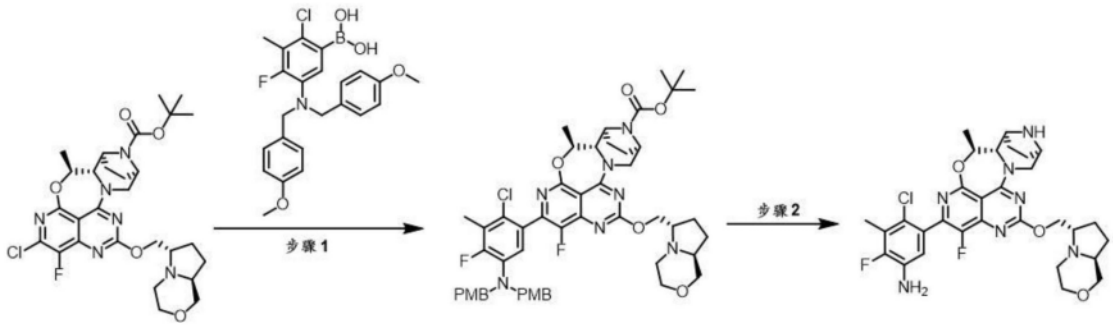
[2870] 步骤6:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2871] 向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(15.3mg,0.0153mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入CsF(11.3mg,0.0745mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将溶液用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将所分离之有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到标题化合物11mg(粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=846。

[2872] 步骤7:4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-胺(化合物110)

[2873] 向TFA(0.05mL)在HFIP(1mL)中的溶液中加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-12-(((R)-3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(9.1mg,0.0106mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9.5min内,23% B至48% B,48% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.2),以得到标题化合物4.9mg(产率69.6%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=646。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.72(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.11-6.90(m,2H),5.63(d,J=12.1Hz,2H),5.17-5.13(m,1H),4.49-4.43(m,1H),4.40-4.27(m,2H),4.20-3.87(m,2H),3.56(d,J=15.7Hz,2H),3.46(t,J=6.2Hz,1H),3.32-3.21(m,1H),3.17-3.00(m,3H),2.81(s,1H),2.71-2.59(m,1H),2.48-2.28(m,3H),1.84(t,J=10.1Hz,1H),1.79-1.52(m,3H),1.45(t,J=6.9Hz,3H)。

[2874] 实例111:化合物111

[2875] 

[2876] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2877] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.250mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯-4-氟-3-甲基苯基)硼酸(224mg,0.500mmol,中间体69)、

cataCXium A Pd G_3(36.8mg,0.0500mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中)(0.5mL,0.750mmol)在四氢呋喃(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌1.5h。将溶剂在真空下浓缩。将粗品通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到290mg标题化合物(纯度60%)。将粗产物通过硅胶快速色谱法再纯化(梯度:含有0%至50% EtOAc的石油醚,含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物(180mg,产率74.3%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=954。

[2878] 步骤2:4-氯-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基苯胺(化合物111)

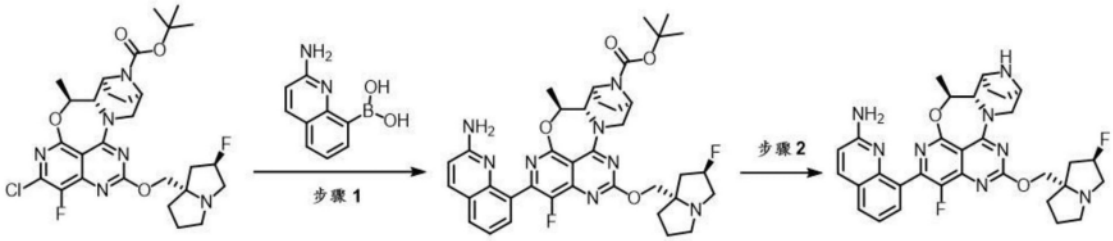
[2879] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(175mg,0.180mmol)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)中的溶液在50℃搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge BEH C18 OBD Prep柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeOH--HPLC;流速:25mL/min;梯度:B在7min内由50%增加至80%,保持80% B;波长:254/220nm;R_T(min):6.4),以得到标题化合物(19.3mg,产率17.1%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=614。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.70(d,J=9.3Hz,1H),5.40(s,2H),5.10-5.06(m,1H),4.63-4.48(m,1H),4.43-4.38(m,1H),4.16-4.10(m,1H),3.94(d,J=8.7Hz,1H),3.64-3.60(m,1H),3.59-3.43(m,5H),3.14(t,J=10.4Hz,1H),3.04-2.86(m,5H),2.26(d,J=2.4Hz,3H),2.17-1.99(m,1H),1.90-1.70(m,2H),1.64-1.58(m,4H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.37-1.24(m,1H)。

[2880] 下表中的每种化合物按照如针对实例111所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2881]

化合物编号	^1H NMR	MS $(M+H)^+$
112	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.82 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 3H), 2.19 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35-1.20 (m, 1H)。	631
113	^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (br, 2H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.54 – 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.43 (m, 8H), 3.19 - 2.86 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.83 - 1.55 (m, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.40 - 1.33 (m, 1H)。	662

[2882] 实例114:化合物114

[2883] 

[2884] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-氨基喹啉-8-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2885] 在氮气下,在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(62.7mg,0.110mmol)、(2-氨基喹啉-8-基)硼酸(40.0mg,0.210mmol,中间体72)和cataCXium A Pd G3(15.4mg,0.0200mmol)在四氢呋喃(2.5mL)中的混合物中加入K_3PO_4(67.4mg,0.320mmol)在水(0.5mL)中的溶液。将溶液在60℃搅拌5小时。所得溶液用水稀释并用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法在预填充的C18柱上纯化(梯度:含有0%至70% CH_3CN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到21.0mg(产率28.3%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=701。

[2886] 步骤2:8-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)喹啉-2-胺(化合物114)

[2887] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-氨基喹啉-8-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(20.0mg,0.0500mmol)在二氯甲烷中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(3mL)。将溶液搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内,20% B至45% B;波长:254nm;RT1(min):8.3;运行次数:2),以得到4.4mg(产率25.7%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=601。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.96(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.70(m,1H),7.51-7.43(m,1H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),6.78(d,J=8.9Hz,1H),6.32(s,2H),5.29(d,J=54.4Hz,1H),5.18-5.06(m,1H),4.58-4.45(m,1H),4.13(d,J=10.3Hz,1H),4.06-3.93(m,2H),3.59(s,1H),3.46(d,J=5.6Hz,1H),3.15-2.98(m,4H),2.84(d,J=6.7Hz,1H),2.21-2.12(m,1H),2.10-1.97(m,2H),1.89-1.59(m,7H),1.46(d,J=6.3Hz,3H),1.24(s,1H)。

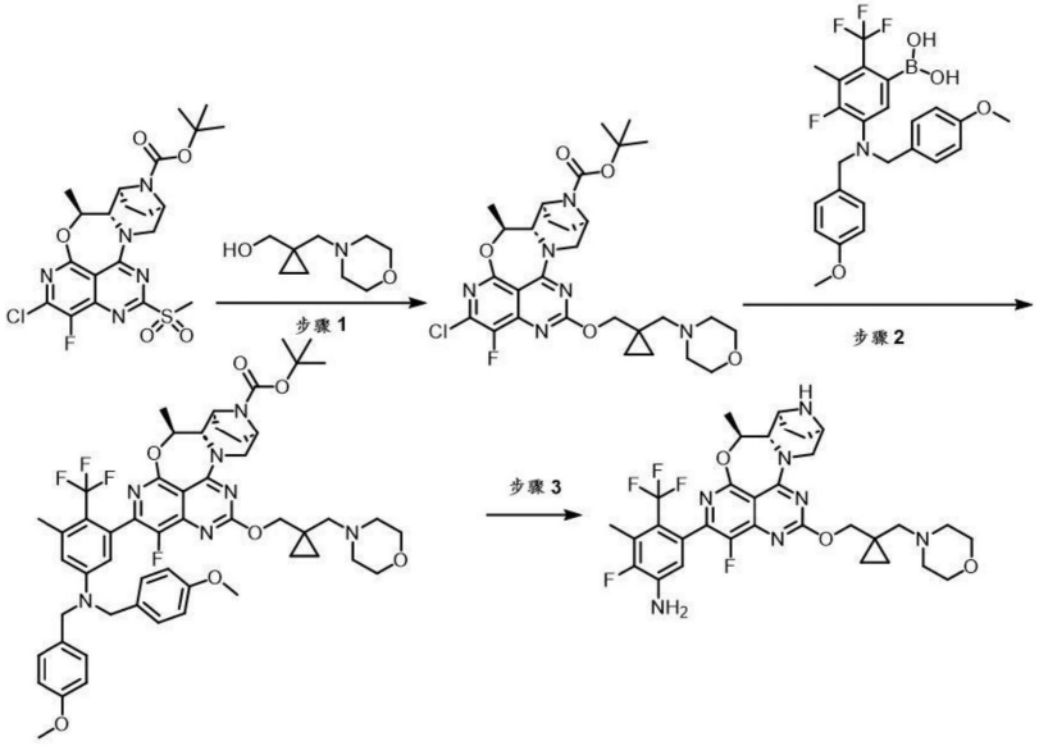
[2888] 下表中的每种化合物按照如针对实例114所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
115	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.18 – 2.89 (m, 4H), 2.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.95 – 1.44 (m, 7H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	686
116	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.39 – 5.20 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 4H), 1.70 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	607
117	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.36 – 6.09 (m, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 1H), 5.24 – 4.92 (m, 3H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.19 – 2.95 (m, 4H), 2.92 – 2.71 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.51 (m, 6H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.04 (s, 9H)。	606

[2889]

[2890] 实例118:化合物118

[2891]



[2892] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2893] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-

六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.389mmol)和(1-(吗啉代甲基)环丙基)甲醇(80.0mg,0.467mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入叔丁氧基钠(75.0mg,0.780mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到176mg(产率74.7%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=605。

[2894] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2895] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(136mg,0.225mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(214mg,0.449mmol)和cataCXium A Pd G3(32.8mg,0.0451mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入K_3PO_4(143mg,0.674mmol)在水(0.8mL)中的溶液。将该溶液在60℃搅拌5小时。所得溶液用水稀释并用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到186mg(产率82.6%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1002。

[2896] 步骤3:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(化合物118)

[2897] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.170mmol)在2,2,2-三氟乙酸(5mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.5),以得到47.7mg(产率42.5%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=662。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.64-6.40(m,1H),6.00(s,2H),5.11-5.04(m,1H),4.58-4.43(m,1H),4.34-4.18(m,2H),3.93(d,J=8.7Hz,1H),3.63-3.39(m,6H),3.00(d,J=12.8Hz,1H),2.75(s,1H),2.44-2.20(m,9H),1.80(s,1H),1.57(d,J=26.3Hz,3H),1.42(d,J=6.3Hz,3H),0.63(d,J=5.2Hz,2H),0.41(t,J=2.9Hz,2H)。

[2898] 下表中的每种化合物按照如针对实例118所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

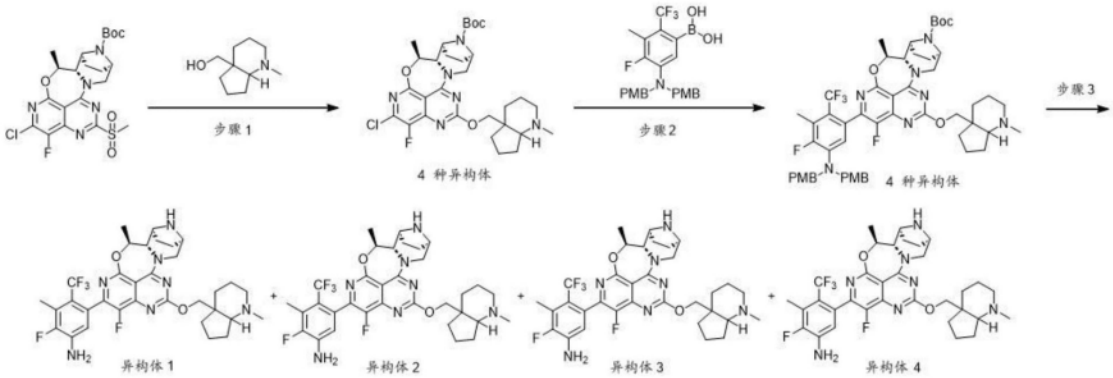
[2899]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
119（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.45 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 – 1.53 (m, 11H), 1.45 - 1.39 (m, 4H)。	682
119（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.45 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16 – 1.45 (m, 12H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	682
120	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.46 (m, 1H), 6.01 (br, 2H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.18 (m, 6H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 – 1.94 (m, 4H), 1.82 - 1.46 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	662
121（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.61 – 6.47 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.55 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.54 (m, 7H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 1H)。	648
121（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.65 – 6.44 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.10 - 5.07 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.44 - 3.43 (m, 1H), 3.03 – 2.77 (m, 4H), 2.37 - 2.32 (m, 4H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.55 (m, 7H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 1H)。	648
122	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.40 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.36 – 4.99 (m, 2H), 4.61 – 4.44 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 – 3.41 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 3H), 2.46 – 2.25 (m, 5H), 1.99 – 1.71 (m, 4H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。	664
123	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.74 – 6.37 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.19 – 5.00 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 1.76 (m, 4H), 1.74 – 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	67

[2900]

124	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.39 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.09 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.19 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 3H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 3.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.48 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	675
125	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.54 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.32 (m, 2H), 4.23 – 4.07 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.39 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.86 – 2.65 (m, 3H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.19 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H)。	662

[2901] 实例126:化合物126(四种异构体)

[2902] 

[2903] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[2904] 在0℃向(1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇(0.60g,3.5mmol,中间体95)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,425mg,10.6mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后在室温加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(907mg,1.77mmol),并且将混合物搅拌2小时。将反应用NH_4Cl溶液淬灭。所得溶液用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到两种黄色固体状级分。较快的峰(80mg,异构体1与异构体2的混合物)。较慢的峰(380mg,异构体3与异构体4的混合物)。将异构体1与异构体2通过手性制备型HPLC用以下条件分离(柱:CHI-LPAK ID,2×25cm,5μm,流动相A:Hex(0.1%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度15;波长:220/254nm;RT1(min):13.88;RT2(min):17.661;进样体积:0.4mL;运行次数:11),以得到异构体1(35mg,较快的峰)和异构体2(30mg,较慢的峰),其为白色固体。将异构体3和异构体4通过手性制备型HPLC使用以下条件分离:(柱:CHI-LPAK ID,2×25cm,5μm,流动相A:Hex(0.1%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度10;波长:220/254nm;RT1(min):12.978;RT2(min):15.578;进样体积:0.8mL;运行次数:16),以得到异构体3(150mg,较快的峰)和异构

体4(150mg,较慢的峰),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=603。

[2905] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[2906] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(35mg,0.058mmol,上一步骤的异构体1)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(55.4mg,0.116mmol)、K_3PO_4(1.5M水溶液,0.2mL,0.300mmol)和cataCXium A Pd G3(8.50mg,0.0116mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(31mg,53%,异构体1),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1000。

[2907] 类似于如上所述的方法,获得异构体2(42mg)、异构体3(185mg)和异构体4(180mg),其为棕色固体。

[2908] 步骤3:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(四种异构体)

[2909] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(31mg,0.031mmol,上一步骤的异构体1)在TFA(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,43% B至67% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8),以得到异构体1(6.4mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=660。

[2910] 类似于如上所述的方法,获得异构体2(5.9mg)、异构体3(116mg)和异构体4(62.9mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=660。

[2911] 异构体1:^1H NMR(300MHz,CD_3OD,ppm)δ6.74-6.47(m,1H),5.68-5.53(m,1H),4.81-4.69(m,1H),4.64(d,J=11.1Hz,1H),4.52(d,J=11.0Hz,1H),4.43-4.30(m,3H),4.30-4.20(m,1H),3.58-3.40(m,2H),3.30-3.15(m,1H),2.99-2.83(m,3H),2.41(s,3H),2.37-2.28(m,1H),2.27-2.02(m,6H),2.02-1.83(m,5H),1.83-1.70(m,2H),1.63(d,J=6.3Hz,3H)。

[2912] 异构体2:^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.71-6.38(m,1H),6.02(s,2H),5.08(d,J=12.9,2.5Hz,1H),4.63-4.48(m,1H),4.40(d,J=10.7Hz,1H),4.15(d,J=10.7Hz,1H),3.95(d,J=8.6Hz,1H),3.61-3.50(m,1H),3.45(d,J=5.7Hz,1H),3.03(d,J=12.8Hz,1H),2.71-2.60(m,1H),2.48-2.40(m,2H),2.32(s,3H),2.29-2.11(s,4H),1.90-1.75(m,2H),1.74-1.47(m,10H),1.47-1.33(m,4H)。

[2913] 异构体3:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.67-6.41(m,1H),6.02(s,2H),5.08(d,J＝12.8Hz,1H),4.80-4.62(m,1H),4.60-4.45(m,1H),4.20-3.99(m,1H),3.94(d,J＝8.6Hz,1H),3.63-3.50(m,1H),3.50-3.40(m,1H),3.02(d,J＝12.8Hz,1H),2.97-2.76(m,2H),2.33(s,3H),2.17-2.01(m,4H),1.98-1.88(m,1H),1.87-1.51(m,10H),1.51-1.32(m,5H),1.28-1.09(m,1H),1.08-0.91(m,1H)。

[2914] 异构体4:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.71-6.38(m,1H),6.02(s,2H),5.16-4.99(m,1H),4.70-4.48(m,2H),4.13(d,J＝11.2Hz,1H),3.94(d,J＝8.6Hz,1H),3.62-3.40(m,2H),3.11-2.76(m,3H),2.32(s,3H),2.19-2.02(m,4H),1.99-1.87(m,1H),1.87-1.51(m,10H),1.51-1.32(m,5H),1.29-0.91(m,2H)。

[2915] 下表中的每种化合物按照如针对实例126所述的类似的试验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2916]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
127（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.65 – 6.44 (m, 1H), 6.04 (br, 2H), 5.12 – 5.08 (m, 1H), 4.72 – 4.51 (m, 3H), 4.27 – 4.25 (m, 2H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.62 –3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.34 – 2.32 (m, 6H), 2.03 – 1.58 (m, 10H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	652
127（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.65 – 6.43 (m, 1H), 6.04 (br, 2H), 5.13 – 5.08 (m, 1H), 4.72 – 4.51 (m, 3H), 4.29 – 4.27 (m, 2H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.34 – 2.32 (m, 6H), 2.03 – 1.60 (m, 10H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	652
128	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.70 – 6.40 (m, 1H), 6.30 – 5.79 (m, 3H), 5.15 – 4.94 (m, 1H), 4.64 – 4.33 (m, 3H), 4.33 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.69 – 3.48 (m, 3H), 3.16 – 2.99 (m, 3H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 – 1.56 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	642
129	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.43 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.17 – 5.06 (m, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 4H), 2.37 – 2.21 (m, 4H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.73 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.72 – 0.63 (m, 1H), 0.60 – 0.45 (m, 2H), 0.40 – 0.30 (m, 1H)。	676
130（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.76 – 6.38 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.77 – 5.52 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.08 – 2.88 (m, 3H), 2.77 – 2.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 5H), 1.74 – 1.50 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	682

[2917]

130（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.69 – 6.38 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.78 – 5.51 (m, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 5H), 1.73 – 1.51 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	682
131（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.71 – 6.38 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 3H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 3H), 3.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	675
131（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.42 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.14 – 5.03 (m, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 3H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 3.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	675
131（异构体 3）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.70 – 6.38 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.08 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 1H), 3.69 – 3.50 (m, 3H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.22 – 2.96 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 3H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	675
131（异构体 4）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.74 – 6.37 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.22 – 5.00 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.35 (m, 5H), 3.22 – 2.97 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.50 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	675
132	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.52 (d, *J* = 40.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 3H), 3.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)	634

[2918]

133（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.72 – 6.46 (m, 1H), 6.03 (br, 2H), 5.11 – 5.07 (m, 1H), 4.55 – 4.53 (m, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.97 – 3.95 (m, 1H), 3.58 – 3.57 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.13 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.66 – 1.33 (m, 8H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 1H)。	717
133（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.71 – 6.46 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.11 – 5.08 (m, 1H), 4.55 – 4.53 (m, 1H), 4.40 – 4.38 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.58 – 3.57 (m, 1H), 3.44 – 3.43 (m, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 3.13 – 3.11 (m, 1H), 3.04 – 3.02 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.50 (m, 10H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 2H)。	717
133（异构体 3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.66 – 6.42 (m, 1H), 6.05 (br, 2H), 5.11 – 5.09 (m, 1H), 4.55 – 4.53 (m, 1H), 4.39 – 4.37 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 3.97 – 3.95 (m, 1H), 3.57 – 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.45 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.83 – 2.79 (m, 4H), 2.65 – 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.46 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 4H), 1.88 – 1.51 (m, 10H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 1.26 – 1.22 (m, 1H)。	717
133（异构体 4）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.64 – 6.46 (m, 1H), 6.02 (br, 2H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.55 – 4.53 (m, 1H), 4.36 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 4.03 (m, 1H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.55 – 3.53 (m, 1H), 3.44 – 3.42 (m, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 4H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.43 (m, 11H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。	717
134（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.73 – 6.34 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.16 – 5.01 (m, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 2H), 4.30 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.76 (m, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.35 (m, 3H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 5H), 1.96 – 1.72 (m, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。	648
134（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.69 – 6.36 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.08 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.24 (m, 3H), 4.01 – 3.73 (m, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 3H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 6H), 2.00 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.45 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	648

[2919]

135	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.52 (d, J = 39.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.37 (m, 3H), 4.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.23 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.48 (m, 5H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	634
136	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.52 (d, *J* = 39.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 3H), 3.1– – 2.85 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 32.3 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	634
137（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.70 – 6.39 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.15 – 5.01 (m, 1H), 4.61 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 5H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.78 – 1.51 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	675
137（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.72 – 6.42 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 4.61– 4.55 (m, 2H), 4.25 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 5H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (m, 3H), 1.78 – 1.52 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	675
138	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.68 – 6.32 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.16 – 5.04 (m, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 5H), 3.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.71 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	636
139	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.54 (d, *J* = 60.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H),3.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 5H), 2.05 (dd, *J* = 14.7, 4.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。	668

[2920]

140	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.54 (d, J = 40.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.35 (d, J = 18.0 Hz, 4H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.72 – 1.49 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
141	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.53 (d, J = 60.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.55 – 5.25 (m 2H), 5.20 – 5.01 (m, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.67 (s,1H), 2.43 – 2.25 (m, 4H), 2.19 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.59 (d, J = 40.5 Hz, 3H), 1.43 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 3H)。	668
142	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.53 (d, J = 38.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 3H), 2.32 (s, 4H), 2.22 (d, J = 22.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H)。	668
143（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.50 – 5.19 (m, 1H), 5.19 – 4.80 (m, 2H), 4.71 – 4.49 (m, 1H), 4.35 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.07 (m, 2H), 3.08-2.84 (m, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.72 – 1.50 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
143（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 40.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.55 – 5.04 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 4H), 1.75 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
143（异构体 3）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 40.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.53 – 5.01 (m, 3H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 1H), 2.30 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 2.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.51 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668

[2921]

144	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.80 – 6.25 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.16 – 5.00 (m, 1H), 4.93 – 4.69 (m, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.57 – 4.36 (m, 3H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.87 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	666
145	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.37 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.06 (d, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 – 4.67 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H) , 2.30 (s, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	666
146	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) 6.67 – 6.37 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.95 – 4.68 (m, 1H), 4.66 – 4.35 (m, 5H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 6H), 3.09 – 2.91 (m, 5H), 2.86 – 2.65 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.49 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	684
149	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.67 – 6.46 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 5H), 4.36 – 4.35 (m, 2H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.60 – 3.43 (m, 6H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 2.76 – 2.75 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 5H), 1.88 – 1.84 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。	678
150（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.38 (m, 1H), 6.37 – 6.15 (m, 1H), 6.14 – 5.91 (m, 2H), 5.17 – 5.03 (m, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 4.39 – 4.20 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.64 (m, 3H), 2.41 – 2.27 (m, 6H), 2.24 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.49 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	670
150（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.40 (m, 1H), 6.38 – 6.13 (m, 1H), 6.09 – 5.91 (m, 2H), 5.16 – 4.99 (m, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 4.39 – 4.17 (m, 2H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.66 (m, 3H), 2.41 – 2.23 (m, 6H), 2.21 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.48 (m, 8H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	670
151（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 57.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 4H), 3.11 – 2.92 (m, 3H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 2.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.51 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	634

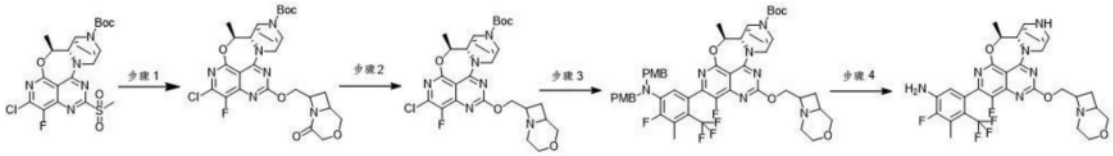
[2922]

151（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.52 (d, J = 40.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.43 (m, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 2H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.08 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	634
152（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 56.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.40 – 5.17 (m, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 4.64 – 4.37 (m, 3H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 3H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	650
152（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 58.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.39 – 5.15 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 4H), 1.71 – 1.50 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	650
153（异构体 1）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.53 (d, J = 57.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 3H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 4H), 2.23 – 2.01 (m, 3H), 1.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.49 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
153（异构体 2）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.55 (d, J = 57.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.31 – 3.15 (m, 3H), 3.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 4H), 2.23 – 2.02 (m, 3H), 1.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.47 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
153（异构体 3）	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.54 (d, J = 40.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.65 – 4.32 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.41 (m, 2H), 3.32 – 3.15 (m, 2H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.30 (d, J = 13.6 Hz, 4H), 2.15 – 1.98 (m, 3H), 1.97 – 1.72 (m, 4H), 1.80 – 1.47 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
154	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.53 (d, J = 55.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 3.32 – 3.13 (m, 3H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.32 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.48 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35 – 1.17 (m, 3H)。	662

[2923]

155	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.58 (d, J = 20.7 Hz, 3H), 5.11 – 5.08 (m, 1H), 4.64 – 4.48 (m, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.21(m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.49 – 2.26 (m, 3H), 1.80 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.74 – 1.52 (m, 3H),.1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	658
156	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.70 – 6.55 (m, 1H), 6.28 – 5.83 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.05 – 5.17 (m, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 6H), 3.13 – 2.91 (m, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 4H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.52 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 – 0.59 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H)。	658
157	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.62 – 6.50 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.66 – 3.39 (m, 5H), 3.14 – 2.80 (m, 3H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.15 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.47 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。	662
158	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.78 – 6.58 (m, 1H), 6.41 – 5.91 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.41 (m, 7H), 3.22 – 2.93 (m, 5H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.20 – 1.99 (m, 1H), 1.94 – 1.52 (m, 6H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.39 – 1.20 (m, 1H)。	648

[2924] 实例159:化合物159(两种非对映体)

[2925] 

[2926] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((2-氧代-4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2927] 在氮气下,在0℃向外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-氯-14-氟-9-甲基-17-甲基磺酰基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(300mg,0.580mmol)和8-(羟基甲基)-4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-酮(175mg,1.11mmol,中间体111)在甲苯(3mL)中的溶液中加入t-BuONa(112mg,1.17mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得溶液用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6% MeOH/DCM),以得到257mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=591。

[2928] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2929] 在氮气下,在-20℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((2-氧代-4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(257mg,0.430mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入DIBAL-H(6.0mL,1M,在THF中)。将所得溶液缓慢温热至室温并且在室温搅拌1h。将反应通过$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至6% MeOH/DCM),以得到83.0mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=577。

[2930] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2931] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(83.0mg,0.140mmol)、[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]硼酸(137mg,0.290mmol)、cataCXium A Pd G3(21.0mg,0.0300mmol)和K_3PO_4(0.5mL,1.5M,在H_2O)在THF(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将所得溶液用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将所得残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至70%ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到94.1mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=974。

[2932] 步骤4:5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种非对映体)

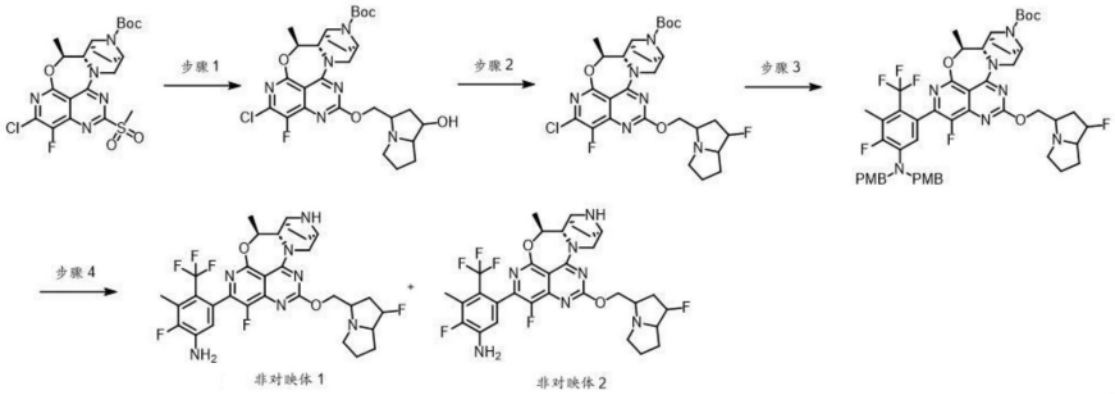
[2933] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-((4-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(94.1mg,0.100mmol)在TFA(3.5mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10.5min内,21% B至41% B;波长:220nm;R_{T1}(min):10),以得到产物18.1mg(两种非对映体的混合物),其为白色固体。将两种非对映体通过手性制备型HPLC分离(条件:柱:CHIR-PAK IE,2×25cm,5μm;流动相A:MtBE(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;25% B;波长:220/-4nm;R_{T1}(min):9.377;R_{T2}(min):11.805;样品溶剂:EtOH--HPLC),以得到3.1mg 159(非对映体1)和2.8mg 159(非对映体2),其为白色固体。

[2934] 159(非对映体1):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=634。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.60(s,1H),6.02(s,2H),5.09(d,J=12.7Hz,1H),4.53(dd,J=8.7,6.3Hz,1H),4.40-4.17(m,3H),3.96(d,J=8.6Hz,1H),3.80-3.74(m,1H),3.74-3.57(m,2H),3.57-3.42(m,4H),3.02(d,J=12.8Hz,1H),2.83-2.67(m,2H),2.32(d,J=2.8Hz,3H),2.10(dt,J=10.5,7.2Hz,1H),1.81(s,1H),1.75-1.44(m,8H)。

[2935] 159(非对映体2):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=634。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):

δ6.61(s,1H),6.03(s,2H),5.09(d,J＝12.7Hz,1H),4.54(dd,J＝8.7,6.3Hz,1H),4.41-4.18(m,3H),3.97(d,J＝8.6Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.74-3.41(m,6H),3.01(d,J＝12.8Hz,1H),2.81-2.68(m,2H),2.31(d,J＝2.8Hz,3H),2.10(dt,J＝10.5,7.2Hz,1H),1.80(s,1H),1.74-1.43(m,8H)。

[2936] 实例160:化合物160(两种非对映体)

[2937] 

[2938] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((1-羟基六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2939] 在氮气下,在0℃向3-(羟基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吡咯嗪-1-醇(459mg,2.92mmol,中间体112)在THF(15mL)中的溶液中加入NaH(312mg,7.80mmol),并且将混合物在0℃搅拌30min。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.00g,1.95mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至20%MeOH/DCM),以得到246mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝591

[2940] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((1-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2941] 在氮气下,在-78℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((1-羟基六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(246mg,0.420mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液中加入DAST(408mg,2.53mmol)。将所得溶液缓慢温热至室温并且在室温搅拌2h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至95% MeOH的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到54.2mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝592。

[2942] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2943] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((1-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(54.2mg,0.0900mmol)、[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]硼酸(87.5mg,0.180mmol)、cataCXium A Pd G3(13.4mg,0.0200mmol)和K_3PO_4(0.2mL,1.5M,在H_2O中)在THF(0.5mL)中的溶液在60℃搅拌1.5h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%MeOH/DCM),以得到63.3mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=990。

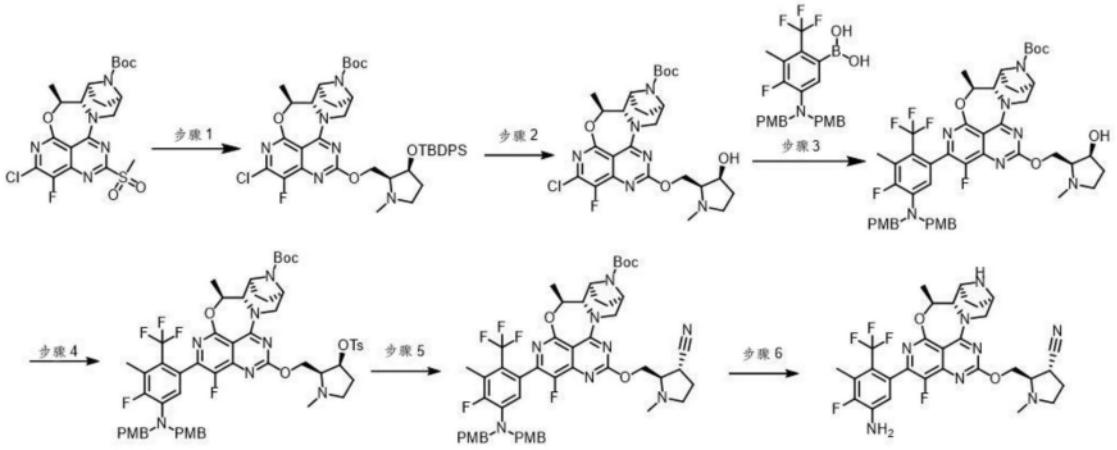
[2944] 步骤7:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种非对映体)

[2945] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-氟六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(63.3mg,0.0600mmol)在TFA(2.5mL)中的溶液在室温搅拌40min。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至85% CH_3OH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到35.6mg两种非对映体的混合物。将非对映体混合物通过手性制备型HPLC分离(条件:柱:CHIRALPAK IE,-25cm,5μm;流动相-Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;在24min时,20%;波长:220/2-nm;R_{T1}(min):16.594;R_{T2}(min):19.762;样品溶剂:EtOH--HPLC),以得到6.9mg 160(非对映体1)和6.8mg 160(非对映体2),其为白色固体。

[2946] 160(非对映体1):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.51(d,J=41.4Hz,1H),6.01(s,2H),5.18-4.77(m,2H),4.60-4.46(m,1H),4.39-4.28(m,1H),4.12-4.01(m,1H),3.9-(d,J=8.8Hz,1H),3.56(s,1H),3.52-3.40(m,2H),3.25-3.11(m,1H),3.02(d,J=12.8Hz,1H),2.95-2.83(m,1H),2.79-2.66(m,1H),2.30(s,4H),1.99-1.76(m,3H),1.74-1.49(m,5H),1.51-1.30(m,4H)。

[2947] 160(非对映体2):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=650。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.52(d,J=40.4Hz,1H),6.01(s,2H),5.16-4.80(m,2H),4.61-4.43(m,1H),4.43-4.27(m,1H),4.17-4.03(m,1H),3.94(d,J=8.8Hz,1H),3.57-3.46(m,1H),3.48-3.37-(m,2H),3.23-3.09(m,1H),3.01(d,J=12.7Hz,1H),2.94-2.82(m,1H),2.84-2.63(m,1H),2.44-2.19(m,4H),1.99-1.73(m,3H),1.73-1.48(m,5H),1.50-1.29(m,4H)。

[2948] 实例161:化合物161

[2949] 

[2950] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-(((2S,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2951] 在氮气下,在0℃向((2S,3S)-3-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(400mg,1.08mmol,中间体113)和(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(463mg,0.900mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中加入t-BuONa(173mg,1.80mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下浓缩。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至80% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(413mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=803。

[2952] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2S,3S)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2953] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-(((2S,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(390mg,0.490mmol)和TBAF(2.43mL,2.43mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应通过水淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至5% MeOH/DCM),以得到标题化合物(190mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=565。

[2954] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,3S)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2955] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2S,3S)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.300mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(287.18mg,0.6000mmol)、cataCXium A Pd

G_3(43.8mg,0.0600mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中)(0.1mL)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10% MeOH的DCM),以得到标题化合物(224mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=962。

[2956] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((2S,3S)-1-甲基-3-(甲苯磺酰基氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2957] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,3S)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(180mg,0.190mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入Et_3N(56.7mg,0.560mmol)、TsCl(39.1mg,0.210mmol)和4-DMAP(1.1mg,0.0090mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭,并且用EtOAc进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% MeOH的DCM),以得到标题化合物(126mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1116。

[2958] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((2R,3R)-3-氰基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

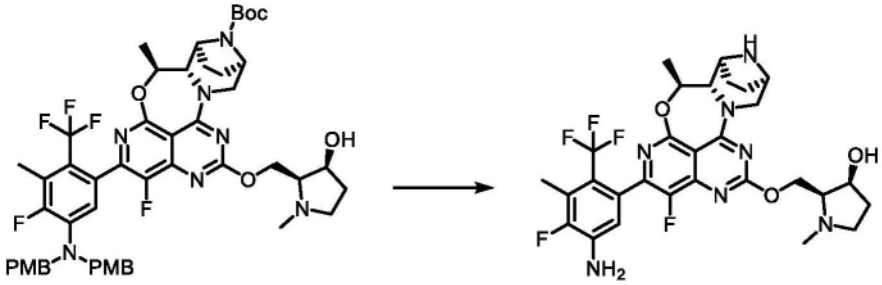
[2959] 在氮气下,在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((2S,3S)-1-甲基-3-(甲苯磺酰基氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.103mmol)在二甲基亚砜(1mL)中的溶液中加入NaCN(21.9mg,0.450mmol)。将所得溶液在55℃搅拌2小时。然后加入额外的NaCN(219mg,4.50mmol),并且将混合物在55℃搅拌过夜。将反应用水淬灭,用Et_20萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至70% EtOAc/石油醚),以得到标题化合物(28mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=971。

[2960] 步骤6:(2R,3R)-2-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-12-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-3-甲腈

[2961] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((2R,3R)-3-氰基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(31.0mg,0.0300mmol)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Xselect CSH F-Phenyl OBD柱,30×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在10min

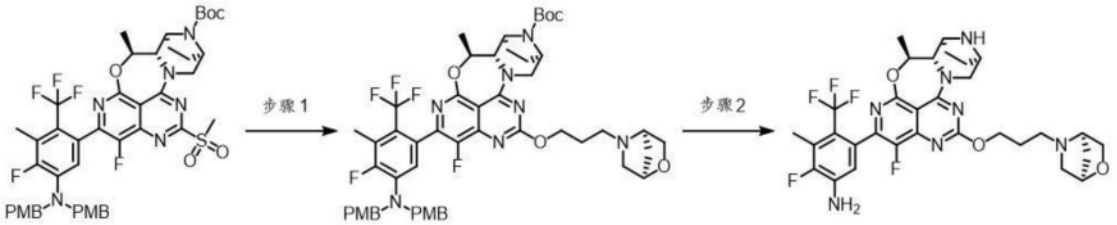
内由39％增加至61％,保持61％ B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.5),以得到标题化合物(3.8mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=631。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ6.55(d,J=37.2Hz,1H),6.02(s,2H),5.11(d,J=12.3Hz,1H),4.59-4.29(m,3H),3.97(d,J=8.8Hz,1H),3.71(s,1H),3.45(d,J=5.6Hz,1H),3.25(s,2H),3.10-2.99(m,2H),2.85(d,J=5.2Hz,1H),2.39(s,4H),2.32(s,3H),2.24-2.08(m,1H),2.05-1.90(m,1H),1.82(s,1H),1.62(d,J=12.2Hz,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2962] 实例162:化合物162

[2963] 

[2964] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,3S)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(20.0mg,0.0208mmol,来自化合物161)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由26％增加至42％,保持42％ B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到标题化合物(1.2mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=622。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ6.54(d,J=40.0Hz,1H),6.03(s,2H),5.20-5.05(m,1H),4.81(d,J=6.1Hz,1H),4.62-4.47(m,2H),4.35-4.18(m,2H),3.96(d,J=8.8Hz,1H),3.53(d,J=10.0Hz,1H),3.44(d,J=5.7Hz,1H),3.09-2.93(m,2H),2.76(s,1H),2.46-2.37(m,1H),2.32(d,J=3.7Hz,6H),2.16-1.98(m,2H),1.82(s,1H),1.74-1.51(m,4H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2965] 实例163:化合物163

[2966] 

[2967] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-(3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2968] 在氮气下,在0℃向3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙烷-1-醇(62.1mg,0.400mmol,中间体114)在THF(2.5mL)中的溶液中加入NaH(35.2mg,0.880mmol),并且将混合物搅拌20min。然后在0℃加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,

7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.1mg,0.0900mmol,中间体113),并且将混合物在室温搅拌1h。将反应系统用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到52.5mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=988。

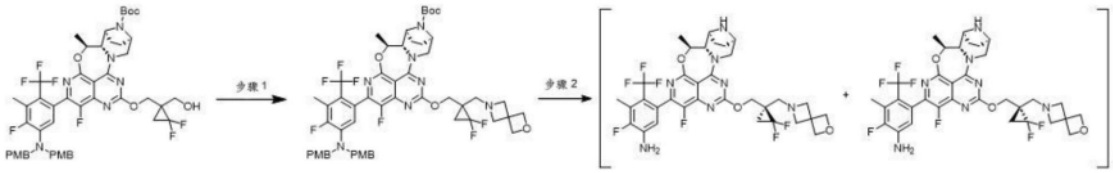
[2969] 步骤2:5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2970] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-(3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)丙氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(52.5mg,0.0500mmol)在TFA(2.5mL)中的溶液在室温搅拌1h。然后将该溶液在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由26%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):9),以得到10.4mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=648。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.52(d,J=38.2Hz,1H),6.00(s,2H),5.17-5.01(m,1H),4.59-4.44(m,1H),4.38(t,J=6.5Hz,2H),4.33-4.26(m,1H),3.93(d,J=8.8Hz,1H),3.81(d,J=7.4Hz,1H),3.53(s,1H),3.49-3.39(m,3H),3.00(d,J=12.7Hz,1H),2.84-2.70(m,2H),2.70-2.54(m,2H),2.37(d,J=9.8Hz,1H),2.31(s,3H),1.90-1.49(m,8H),1.42(d,J=6.3Hz,3H)。

[2971] 实例164:化合物164按照如针对实例163所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2972] 164:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm):δ6.54(d,J=40.3Hz,1H),6.02(s,2H),5.19-5.03(m,1H),4.67-4.48(m,1H),4.46-4.26(m,3H),3.97(d,J=8.8Hz,1H),3.84(d,J=7.4Hz,1H),3.58(s,1H),3.55-3.45(m,3H),3.04(d,J=12.9Hz,1H),2.81(d,J=9.8Hz,1H),2.77-2.58(m,2H),2.44(d,J=9.9Hz,1H),2.37-2.28(m,3H),1.93-1.78(m,3H),1.77-1.50(m,5H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2973] 实例165:化合物165(混合物以及两种单独的非对映体)

[2974] 

[2975] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[2976] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((2,2-二氟-1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲

酸叔丁酯(240mg,0.248mmol,中间体118)和NMO(58.0mg,0.496mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TPAP(43.6mg,0.124mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物过滤,并且将滤饼用二氯甲烷洗涤。在室温向合并的滤液中加入NaOAc(305mg,3.72mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(369mg,3.72mmol),并且将混合物在60℃搅拌1小时。然后将混合物冷却至环境温度并且加入$NaBH_3CN$(234mg,3.72mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭,并且用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(200mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1050。

[2977] 步骤2:((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种异构体)

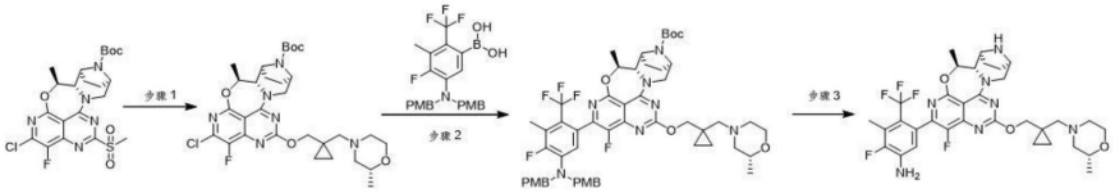
[2978] 将(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.190mmol,非对映体的混合物)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌30分钟。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42%B;波长:254nm/220nm;RT1(min):9.6),以得到165(关于二氟环丙基立体异构中心的非对映体的混合物)(25.1mg)。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=710。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.68-6.37(m,1H),6.04(s,2H),5.14-5.02(m,1H),4.70-4.42(m,6H),4.32-4.21(m,1H),3.96(d,J=8.6Hz,1H),3.56(d,J=5.6Hz,1H),3.45(d,J=6.1Hz,1H),3.38-3.35(m,1H),3.33-3.30(m,1H),3.03(d,J=12.8Hz,1H),2.91-2.69(m,1H),2.67-2.52(m,3H),2.32(s,3H),1.85-1.75(m,1H),1.75-1.58(m,3H),1.58-1.47(m,2H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[2979] 下表中的每种化合物按照如针对实例165所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2980]

化合物编号	^1H NMR	MS $(M+H)^+$
166	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 39.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.17 – 5.02 (m, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.42 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 3H), 3.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.92 – 2.68 (m, 3H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90 – 1.48 (m, 8H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	710
167	^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.54 (d, J = 59.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.72 – 4.35 (m, 3H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.44 (m, 6H), 3.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 8H), 1.88 – 1.49 (m, 6H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	698

[2981] 实例168:化合物168

[2982] 

[2983] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2984] 在0℃向(R)-(1-((3-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲醇(360mg,粗品)在THF(5mL)中的溶液中分批加入NaH(60%,分散于矿物油中,156mg,3.90mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.390mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(139mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=619。

[2985] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2986] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(139mg,0.225mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(215mg,0.450mmol)、K_3PO_4(1.5M水溶液,0.8mL,1.20mmol)和cataCXium A Pd G3(32.8mg,0.0450mmol)在THF(4mL)中的溶液在60℃搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(210mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1016。

[2987] 步骤3:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2988] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(210mg,0.207mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌30分钟。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeOH--HPLC;流速:25mL/min;梯度:B在9min内由62%增加至84%,保持84% B;波长:220/254nm;RT1(min):6.77),以得到标题化合物

(20.0mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=676。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 6.64-6.38(m,1H),6.01(s,2H),5.16-4.99(m,1H),4.56-4.44(m,1H),4.26(s,2H),3.93(d,J=8.7Hz,1H),3.73-3.63(m,1H),3.57-3.50(m,1H),3.50-3.39(m,4H),3.00(d,J=12.7Hz,1H),2.84-2.68(m,2H),2.35-2.17(m,5H),1.97-1.85(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.69-1.50(m,4H),1.42(d,J=6.3Hz,3H),0.99(d,J=6.2Hz,3H),0.70-0.54(m,2H),0.51-0.29(m,2H)。

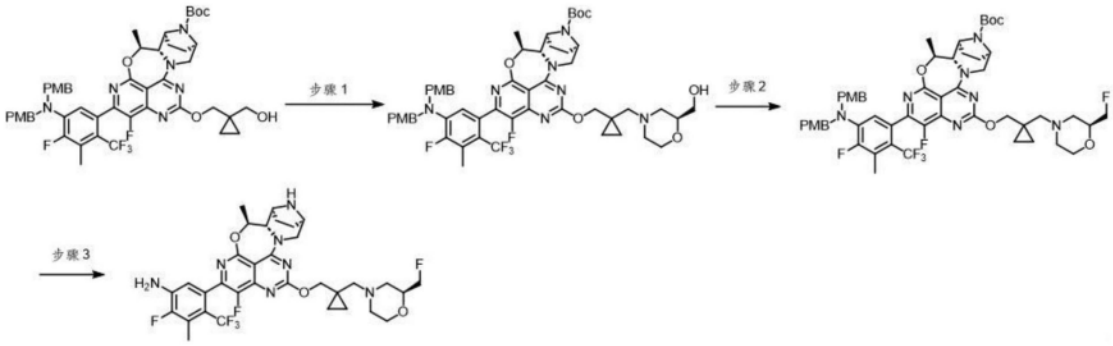
[2989] 下表中的每种化合物按照如针对实例168所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[2990]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
169	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.68 – 6.41 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.09 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 3.52 – 3.40 (m, 3H), 3.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 2H), 2.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.91 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.50 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.66 – 0.54 (m, 2H), 0.54 – 0.34 (m, 2H)。	674
170	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.75 – 6.30 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.13 – 5.02 (m, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 1H), 4.38 – 4.10 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 3.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.48 (m, 5H), 1.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 0.65 – 0.50 (m, 2H), 0.50 – 0.34 (m, 2H)。	674

[2991] 实例171:化合物171

[2992]



[2993] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2994] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.214mmol,中间体122)和NMO(50.2mg,0.428mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加

入TPAP(37.6mg,0.107mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物过滤,并且将滤饼用二氯甲烷洗涤。在室温向合并的滤液中加入NaOAc(264mg,3.22mmol)、以及(S)-吗啉-2-基甲醇在二氯甲烷(4mL)中的溶液,并且将混合物搅拌1小时。然后在室温加入$NaBH_3CN$(202mg,3.22mmol),并且将混合物搅拌过夜。将反应用水淬灭,并且用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷)和反相快速色谱法在预填充的C18柱上(梯度:含有0%至50% CH_3CN的水(0.05%NH_4HCO_3))纯化,以得到标题化合物(85.0mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1032。

[2995] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(((S)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[2996] 在氮气下,在-60℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(85.0mg,0.0824mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中逐滴加入DAST(66.4mg,0.412mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应在0℃通过饱和$NaHCO_3$溶液淬灭。将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷)和反相快速色谱法在预填充的C18柱上(梯度:含有0%至50% CH_3CN的水(0.05% NH_4HCO_3))纯化,以得到标题化合物(32.0mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1034。

[2997] 步骤3:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((S)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[2998] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-((1-(((S)-2-(氟甲基)吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(32.0mg,0.0309mmol)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):9),以得到标题化合物(7.0mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=694。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.70-6.40(m,1H),6.03(s,2H),5.09(d,J=12.9Hz,1H),4.56-4.49(m,1H),4.49-4.43(m,1H),4.34-4.22(m,3H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.78(d,J=11.1Hz,1H),3.70-3.59(m,1H),3.59-3.48(m,2H),3.48-3.40(m,2H),3.02(d,J=12.9Hz,1H),2.92-2.76(m,2H),2.30-2.23(m,5H),2.06-1.93(m,1H),1.90-1.74(m,2H),1.73-1.52(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),0.72-0.61(m,2H),0.48-0.38(m,2H)。

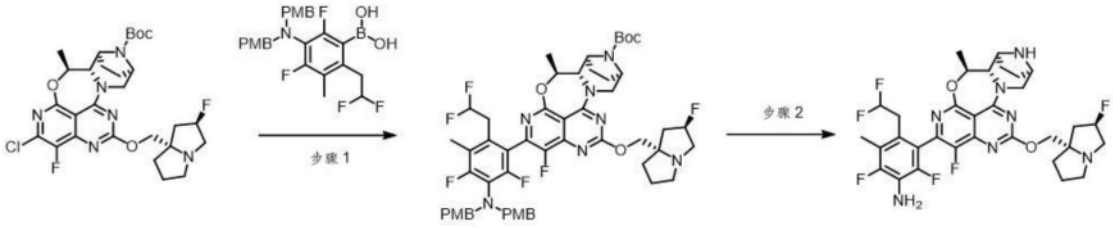
[2999] 下表中的每种化合物按照如针对实例171所述的类似的实验程序(使用适当取代

的试剂)进行制备。

[3000]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
172	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.71 – 6.39 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.09 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 3H), 3.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.40 (m, 5H), 3.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 5H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H)。	694
173	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.68 – 6.38 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.36 – 4.94 (m, 2H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.49 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.60 – 0.39 (m, 4H)。	650
174	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.70 – 6.34 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.06 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.41 (m, 6H), 4.14 (s, 2H), 3.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 3.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.99 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 5H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.48 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.55 – 0.46 (m, 2H), 0.44 – 0.35 (m, 2H)。	674

[3001] 实例175:化合物175

[3002] 

[3003] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3004] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(75.1mg,0.130mmol)、(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2,4-二氟-5-甲基苯基)硼酸(155mg,0.321mmol,中间体124)、K_3PO_4(0.19mL,1.5M,在H_2O中)和Xphos Pd G3(21.4mg,0.0300mmol)在2-甲基-2-丁醇(1mL)中的溶液在室温搅拌3h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到84.1mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=764。

[3005] 步骤2:4-(2,2-二氟乙基)-2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,

10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

[3006] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.1mg,0.0800mmol)在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌30min。将所得溶液在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到40.5mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=664。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ 5.80-6.47(m,1H),5.41-5.21(m,3H),5.16-5.07(m,1H),4.78-4.57(m,1H),4.18-3.92(m,3H),3.62-3.54(m,1H),3.45(d,J=5.8Hz,1H),3.25-3.04(m,4H),3.03-2.98(m,2H),2.85-2.73(m,2H),2.25-2.17(m,3H),2.12-2.09(m,1H),2.02-1.94(m,2H),1.92-1.74(m,4H),1.69-1.54(m,3H),1.52-1.44(m,3H)。

[3007] 下表中的每种化合物按照如针对实例175所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3008]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
176	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 13.30 (s, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 54.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.87 -2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 4H), 1.77 – 1.51 (m, 3H), 1.46 (s, 3H)。	623
177	^{1} H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.29 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 18.2, 9.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 4H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 – 1.93 (m, 3H), 1.93 – 1.72 (m, 4H), 1.58 (dd, J = 25.2, 7.1 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	583
178	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 1H), 4.56 – 4.52 (m, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.57 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 4H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.54 (m, 7H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。	619
179	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.44 – 7.42 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 5.14 – 5.11 (m, 1H), 4.57 – 4.55 (m, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 3H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 4H), 2.84 – 2.82 (m, 1H), 2.38 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 4H), 1.87 – 1.56 (m, 7H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H)。	629

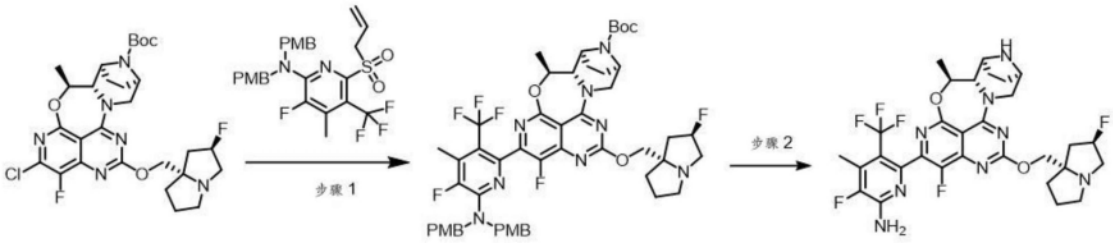
[3009]

180	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6.73 – 6.46 (m, 1H), 6.38 – 6.18 (m, 2H), 5.29 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 5.02 – 5.18 (m, 1H), 4.60 – 4.31 (m, 1H), 4.19 – 3.86 (m, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 – 2.95 (m, 4H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.70 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.36 (m, 3H)。	660
181（异构体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.66 (m, 1H), 6.06 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.20 (s, 3H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 5H), 2.82 (s, 2H), 2.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.51 –1.49 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27– 1.15 (m, 3H)。	646
181（异构体 2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.66 (m, 1H), 6.06 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.20 (s, 3H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 3.14 – 2.92 (m, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 4H), 1.62 –1.49 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27– 1.15 (m, 3H)。	646
182	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.75 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 5.44 – 5.18 (m, 3H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 1H), 4.15 – 3.92 (m, 3H), 3.66 – 3.43 (m, 4H), 3.14 – 2.97 (m, 4H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 5.3 Hz, 4H), 1.70 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 3H)。	664
183	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.36-5.21 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.73-3.54 (m, 3H), 3.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.14-2.99 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 4H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	668
184	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.28 (d, J = 35.8 Hz, 3H), 5.29 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 3.02 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 4H), 1.71 – 1.50 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	649

185	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.32 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.30 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.19 – 3.98 (m, 3H), 3.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.54 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.91 – 1.70 (m, 7H), 1.68 – 1.42 (m, 3H)。	647
186	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.84 – 6.69 (m 1H), 6.37 – 5.83 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.48 – 5.08 (m, 2H), 4.74 – 4.57 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.60 (m, 7H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	666
187	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 7.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 1H), 6.43 – 5.82 (m, 1H), 5.62 – 5.16 (m, 4H), 4.84 – 4.60 (m, 1H), 4.47 – 4.16 (m, 4H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 4H), 3.15 – 2.81 (m, 3H), 2.42 – 2.11 (m, 3H), 2.09 – 1.69 (m, 8H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	632
188	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.67 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.29 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.19 – 2.97 (m, 4H), 2.92 – 2.70 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 2.93 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.51 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	631
189	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.12 – 5.81 (m, 3H), 5.43 – 5.14 (m, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 4H), 3.03 – 2.86 (m, 3H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 4H), 1.62 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	629
190	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.71-6.62 (m, 1H), 6.36-5.95 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.36-5.18 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 3H), 3.13-2.92 (m, 6H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.71-1.49 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	650

[3010]

[3011] 实例191:化合物191

[3012] 

[3013] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并

环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3014] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.2mg,0.100mmol)、6-(烯丙基磺酰基)-3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(82.0mg,0.150mmol,中间体129)、$Pd(OAc)_2$(1.14mg,0.010mmol)、$P(t\text{-}Bu)_2MeHBF_4$(2.52mg,0.0100mmol)和Cs_2CO_3(66.2mg,0.200mmol)在1,4-二噁烷(1mL)在120℃搅拌2h。将所得反应冷却至室温并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至90%ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到35.1mg标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=991。

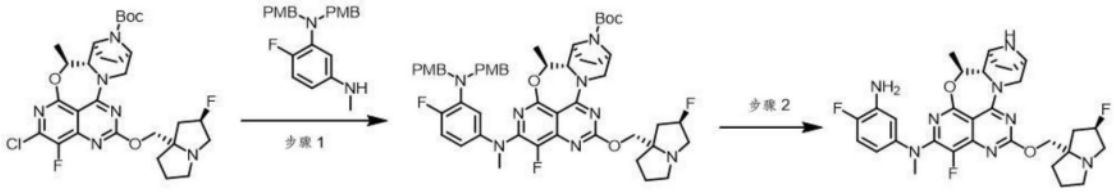
[3015] 步骤2:3-氟-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3016] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(35.1mg,0.0400mmol)在TFA(2mL)中的溶液在50℃搅拌4h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8.5min内,31% B至47% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):6.5),以得到9.30mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=651。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.15(s,2H),5.36-5.18(m,1H),5.07(d,J=12.7Hz,1H),4.53-4.46(m,1H),4.07-3.96(m,3H),3.55-3.42(m,2H),3.12-3.01(m,4H),2.80-2.71(m,2H),2.35-2.26(m,3H),2.13-2.07(m,1H),2.04-1.96(m,2H),1.95-1.76(m,4H),1.69-1.59(m,3H),1.41(d,J=6.3Hz,3H)。

[3017] 实例192:化合物192按照如针对实例191所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3018] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm):δ7.18(s,2H),5.15-5.07(m,1H),4.54-4.45(m,1H),4.21-4.13(m,2H),3.96(d,J=8.7Hz,1H),3.58-3.55(m,1H),3.44(d,J=6.1Hz,1H),3.10-2.97(m,3H),2.83-2.85(m,1H),2.72(d,J=11.9Hz,1H),2.45-2.23(m,3H),2.13-2.03(m,1H),2.01-1.97(m,1H),1.90(d,J=13.3Hz,1H),1.85-1.73(m,3H),1.78-1.56(m,5H),1.48-1.38(m,4H)。MS(M+H)$^+$695。

[3019] 实例193:化合物193

[3020] 

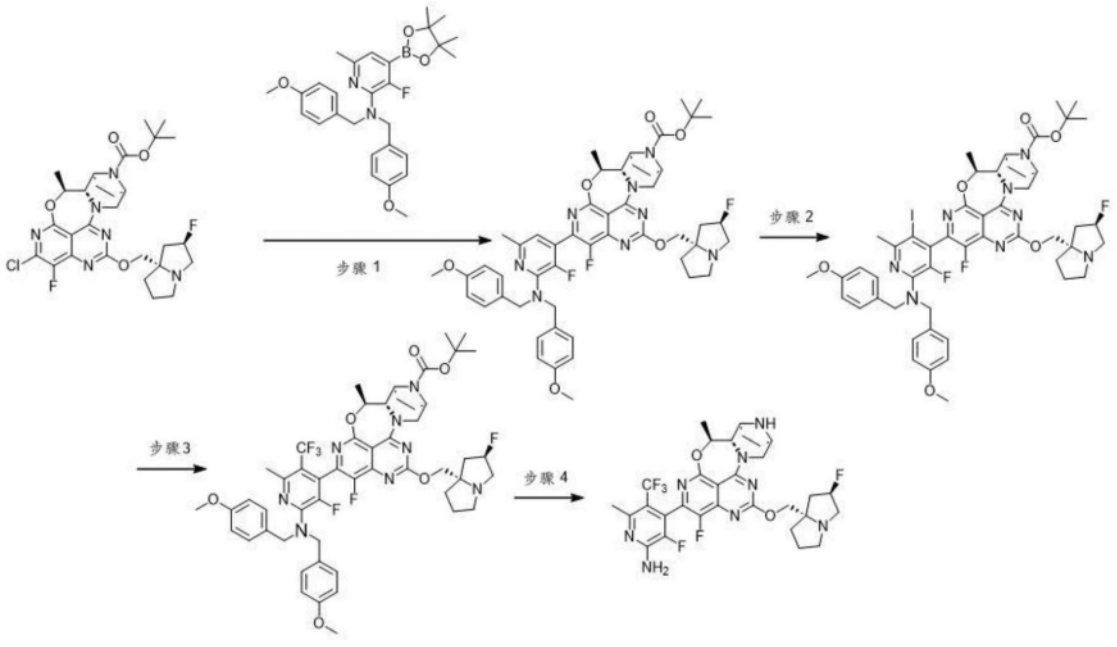
[3021] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-((3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟苯基)(甲基)氨基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3022] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.250mmol)、4-氟-N^3,N^3-双(4-甲氧基苄基)-N^1-甲基苯-1,3-二胺(190mg,粗品,中间体137)、Cs_2CO_3(326mg,1.00mmol)、$Pd(OAc)_2$(28.0mg,0.125mmol)和Xantphos(57.8mg,0.100mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在110℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(110mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=938。

[3023] 步骤2:4-氟-N^1-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-N^1-甲基苯-1,3-二胺

[3024] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-((3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟苯基)(甲基)氨基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.110mmol)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.9),以得到标题化合物(23.3mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=597。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.04-6.82(m,1H),6.58-6.41(m,1H),6.38-6.26(m,1H),5.35(d,J=53.5Hz,1H),5.16(s,2H),5.07-4.96(m,1H),4.53-4.41(m,1H),4.07-3.84(m,3H),3.62-3.54(m,1H),3.54-3.45(m,1H),3.30(s,3H),3.14-3.02(m,2H),3.01-2.92(m,2H),2.87-2.73(m,1H),2.15-2.04(m,1H),2.04-1.92(m,2H),1.88-1.69(m,4H),1.68-1.51(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3025] 实例194:化合物194

[3026] 

[3027] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3028] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(93.9mg,0.160mmol)、3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(130mg,0.263mmol,中间体125)、cataCXium A Pd G_3(23.1mg,0.0300mmol)和K_3PO_4(1.5M,在水中,0.3mL)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(180mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=923。

[3029] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3030] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.180mmol)和NIS(41.4mg,0.180mmol)在乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5% MeOH的DCM),以得到标题化合物(141mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1049。

[3031] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

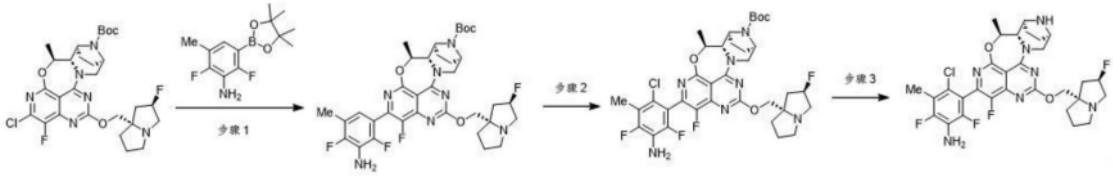
[3032] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(120mg,0.110mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸铜(II)(716mg,1.72mmol)和Cu(110mg,1.72mmol)的溶液中加入N,N-二甲基乙酰胺(2mL)。将反应在室温搅拌1小时。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将粗品用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(75mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=991。

[3033] 步骤4:3-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,

9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3034] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(70.0mg,0.0700mmol)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,22% B至42% B;波长:220nm;R_{T1}(min):9.7),以得到标题化合物(17.1mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=651。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.18(d,J=10.9Hz,2H),5.27(d,J=54.4Hz,1H),5.11-5.03(m,1H),4.63-4.50(m,1H),4.16-3.88(m,3H),3.53(d,J=17.8Hz,1H),3.43(s,1H),3.16-2.92(m,4H),2.86-2.76(m,1H),2.46-2.38(m,3H),2.14(d,J=5.2Hz,1H),2.01(d,J=11.8Hz,2H),1.92-1.48(m,7H),1.42(d,J=6.3Hz,3H)。

[3035] 实例195:化合物195

[3036] 

[3037] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3038] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.169mmol)、2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(68.1mg,0.253mmol)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,0.6mL,0.900mmol)和cataCXium A Pd G3(24.6mg,0.0338mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(77.0mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=700。

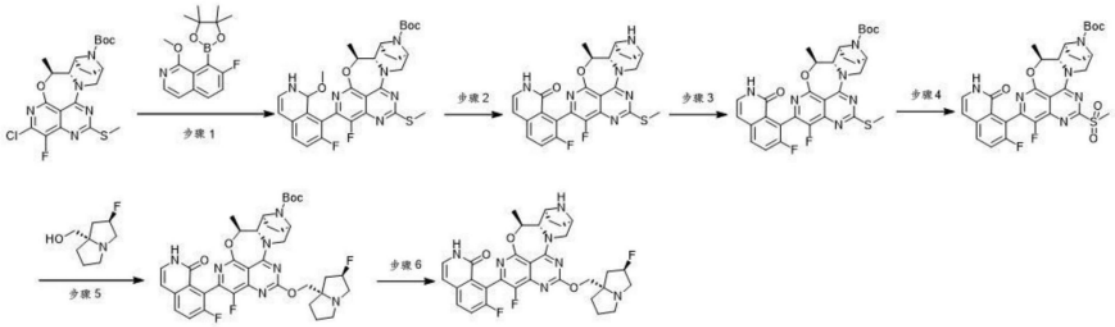
[3039] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-6-氯-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3040] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(110mg,0.157mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入NCS(41.9mg,0.314mmol),并且将溶液在室温搅拌24小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(110mg),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=734。

[3041] 步骤3:4-氯-2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

[3042] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-6-氯-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(110mg,0.149mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(2mL),并且将混合物搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9),以得到标题化合物(29.5mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=635。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 5.52(d,J=8.2Hz,2H),5.29(d,J=54.3Hz,1H),5.08(d,J=12.6Hz,1H),4.67-4.50(m,1H),4.17-3.91(m,3H),3.63-3.41(m,2H),3.18-2.94(m,4H),2.91-2.68(m,2H),2.32-2.19(m,3H),2.19-2.12(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.91-1.73(m,4H),1.73-1.51(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3043] 实例196:化合物196

[3044] 

[3045] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-甲氧基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3046] 在氮气下,将7-氟-1-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉(269mg,0.890mmol,中间体140)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(357mg,0.740mmol)和cataCXium A Pd G_3(107mg,0.150mmol)在四氢呋喃(7.5mL)和K_3PO_4(1.5M,在水中,1.5mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。过滤所得混合物。在减压条件下浓缩滤液。将残余物溶于EtOAc中,用水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至70% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(255mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=623。

[3047] 步骤2:7-氟-8-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-1-醇

[3048] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-甲氧基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并

环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(255mg,0.410mmol)在40% HBr/AcOH(5mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。蒸发溶剂,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% MeOH的DCM),以得到标题化合物(175mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=509。

[3049] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-羟基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3050] 将7-氟-8-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-1-醇(230mg,0.450mmol)、Boc_2O(197mg,0.900mmol)和DIPEA(875mg,6.78mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将所得混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100%EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(148mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=609。

[3051] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-羟基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3052] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-羟基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(135mg,0.220mmol)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液中加入含有3-氯过氧苯甲酸(38.3mg,0.220mmol)的EtOAc(0.5ml)。将所得溶液在室温搅拌3h。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚)纯化,得到标题化合物(136mg),其为粉色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=641。

[3053] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

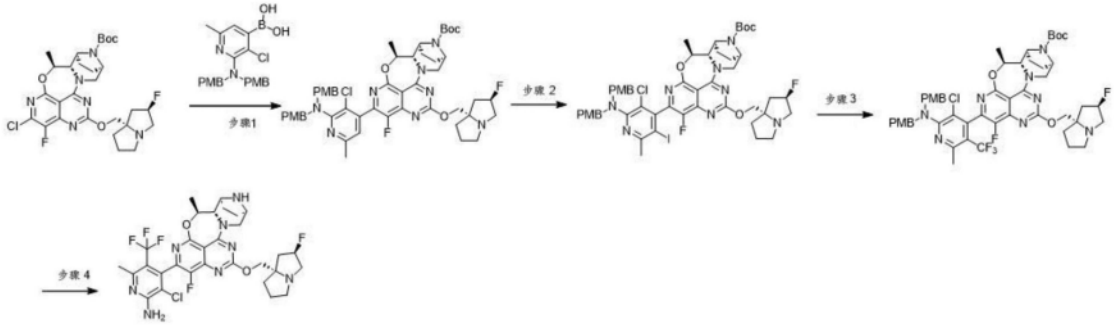
[3054] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-羟基异喹啉-8-基)-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(125mg,0.200mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(37.2mg,0.230mmol)在甲苯(1.5mL)中的溶液中加入t-BuONa(37.4mg,0.390mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。然后蒸发溶剂,并且将残余物通过C18柱(溶剂梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(62mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=720。

[3055] 步骤6:7-氟-8-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮

[3056] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(62.0mg,

0.0900mmol)在2,2,2-三氟乙酸(2mL)和DCM(4mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9),以得到标题化合物(19.9mg),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=620。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.18-11.04(m,1H),7.88(dd,J=8.9,5.4Hz,1H),7.79-7.61(m,1H),7.24-7.09(m,1H),6.64(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),5.38-5.02(m,2H),4.57-4.41(m,1H),4.18-3.86(m,3H),3.57(s,1H),3.44(t,J=6.6Hz,1H),3.21-2.93(m,4H),2.81(q,J=8.0Hz,2H),2.16(dd,J=12.2,8.2Hz,1H),2.10-1.95(m,2H),1.99-1.46(m,7H),1.41(t,J=6.3Hz,3H)。

[3057] 实例197:化合物197

[3058] 

[3059] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3060] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.620mmol)、(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基吡啶-4-基)硼酸(1.01g,2.34mmol,中间体141)、K_3PO_4(1.0mL,1.5M,在H_2O中)和cataCXium A Pd G3(50.1mg,0.0700mmol)在THF(5mL)中的溶液在60℃搅拌1.5h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至12% MeOH/DCM),以得到280mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=939。

[3061] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3062] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(270mg,0.290mmol)和NIS(97.0mg,0.430mmol)在AcOH(3mL)中的溶液在室温搅拌25min。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至13%MeOH/DCM),

以得到281mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1065。

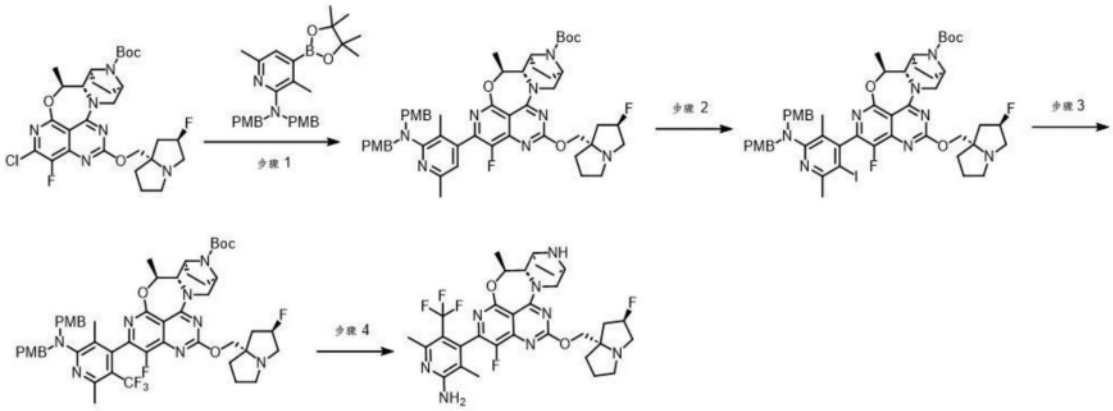
[3063] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3064] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(270mg,0.250mmol)、Cu粉(162mg,2.53mmol)和$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(1.06g,2.54mmol)中的混合物中加入DMF(4mL),并且将混合物在室温搅拌1h。将所得混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至13% MeOH/DCM),以得到196mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1007。

[3065] 步骤4:3-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3066] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(180mg,0.180mmol)在TFA(4mL)中的溶液在50℃搅拌1.5h。将溶剂在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(条件:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到11.1mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=668。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=668。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.28(s,2H),5.29(d,J=54.5Hz,1H),5.15-4.91(m,1H),4.55(d,J=2.1Hz,1H),4.10(d,J=10.2Hz,1H),4.01(d,J=10.4Hz,2H),3.51(d,J=53.3Hz,2H),3.29-2.91(m,4H),2.83(d,J=8.1Hz,2H),2.48(d,J=2.5Hz,2H),2.09(d,J=30.1Hz,2H),2.00(d,J=6.3Hz,1H),1.93-1.69(m,4H),1.61(d,J=54.3Hz,2H),1.52-1.46(m,1H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3067] 实例198:化合物198

[3068] 

[3069] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,6-二甲基吡啶-4-

基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3070] 在氮气下,将N,N-双(4-甲氧基苄基)-3,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(417mg,0.850mmol,中间体142)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(251mg,0.420mmol)、cataCXium A Pd G3(69.2mg,0.0900mmol)和K_3PO_4(3mL,1.5M,在H_2O中)在THF(15mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15% MeOH/DCM),以得到286mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=919。

[3071] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-碘-3,6-二甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3072] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,6-二甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(356mg,0.390mmol)和NIS(123mg,0.550mmol)在AcOH(3mL)中的溶液在室温搅拌0.5h。将溶液通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15%MeOH/DCM),以得到382mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1045。

[3073] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,6-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3074] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-碘-3,6-二甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(305mg,0.290mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(608mg,1.46mmol)和Cu粉(149mg,2.33mmol)中的混合物中加入DMF(15mL),并且将混合物在室温搅拌1.5h。将所得反应用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(使用含有0%至70% EtOAc的石油醚,然后使用0%至15% MeOH/DCM),以得到289mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=987。

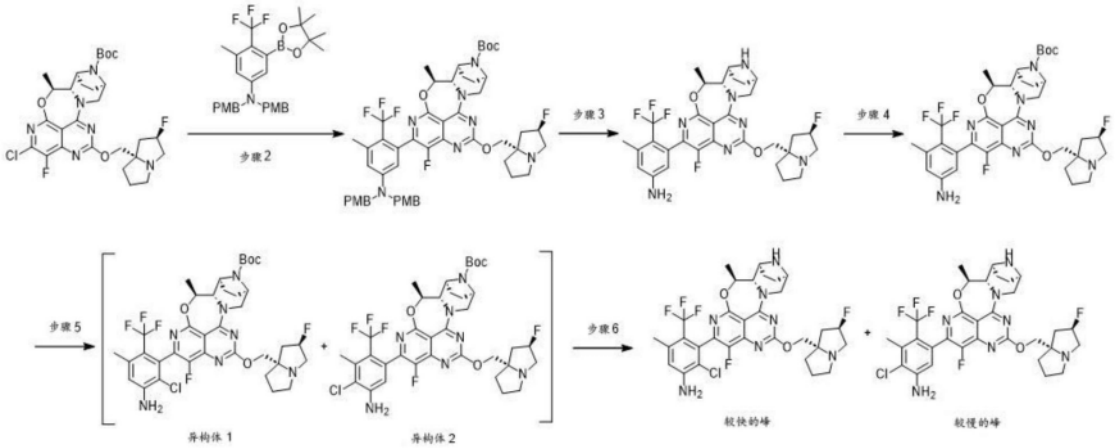
[3075] 步骤4:4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3,6-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3076] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3,6-二甲基-5-(三氟甲基)

吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(286mg,0.290mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌3h。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,23% B至48% B;波长:254nm/220nm;R_{T1}(min):8.7),以得到25.8mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=647。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.63(d,J=13.2Hz,2H),5.42-5.18(m,1H),5.12-5.04(m,1H),4.54-4.49(m,1H),4.13-4.07(m,1H),4.06-3.87(m,2H),3.58(d,J=5.6Hz,1H),3.45(d,J=6.1Hz,1H),3.16-2.98(m,4H),2.89-2.77(m,2H),2.45-2.37(m,3H),2.18-1.93(m,3H),1.91-1.85(m,3H),1.79(d,J=22.4Hz,3H),1.71-1.60(m,2H),1.57(s,2H),1.43(d,J=6.3Hz,3H)。

[3077] 实例199和200:化合物199和200

[3078]



[3079] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3080] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(190mg,0.320mmol)、N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(434mg,0.800mmol,中间体143)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,1.1mL,1.65mmol)和cataCXium A Pd G3(46.6mg,0.0640mmol)在四氢呋喃(5.5mL)中的混合物于60℃搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(354mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=972。

[3081] 步骤2:3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3082] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯

基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(354mg,0.364mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过饱和$NaHCO_3$水溶液中和,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(240mg,粗品),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=632。

[3083] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3084] 在0℃向3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(220mg,0.350mmol)和DIPEA(90.0mg,0.700mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入$(Boc)_2O$(91.3mg,0.420mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(181mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=732。

[3085] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(异构体1)与(异构体2)的混合物

[3086] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(160mg,0.220mmol)在乙酸(2mL)中的溶液中加入NCS(35.1mg,0.260mmol),并且将混合物在室温搅拌48小时。将反应通过饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(136mg,异构体1与异构体2的混合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=766。

[3087] 步骤5:2-氯-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(199)和2-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(200)

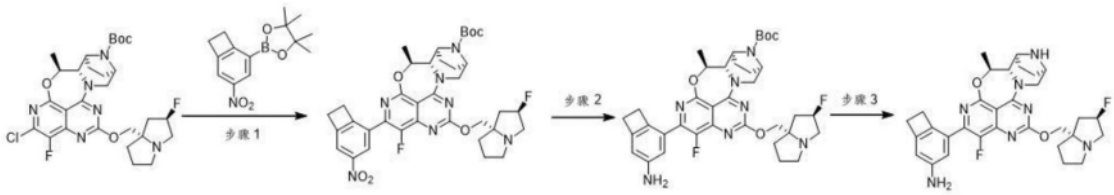
[3088] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯与(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-

2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(136mg,0.177mmol)的混合物在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL),并且将混合物搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9;RT2(min):9.0),以得到199(19.0mg,较快的峰)和200(24.2mg,较慢的峰),其为白色固体。

[3089] 199:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=666。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.86(s,1H),6.18(d,J=10.0Hz,2H),5.30(d,J=54.4Hz,1H),5.11(d,J=13.0Hz,1H),4.69-4.49(m,1H),4.14-3.99(m,3H),3.72-3.68(m,1H),3.59-3.53(m,1H),3.15-3.05(m,3H),3.04-2.99(m,1H),2.92-2.77(m,2H),2.42-2.32(m,3H),2.20-2.15(m,1H),2.10-2.00(m,2H),1.96-1.56(m,7H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3090] 200:LC-MS(ESI,m/z):$[M+H]^+$=666。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.71-6.50(m,1H),6.24(s,2H),5.29(d,J=54.5Hz,1H),5.15-5.03(m,1H),4.59-4.49(m,1H),4.15-3.91(m,3H),3.61-3.54(m,1H),3.48-3.42(m,1H),3.18-2.98(m,4H),2.90-2.71(m,2H),2.46(s,3H),2.23-2.11(m,1H),2.11-1.94(m,2H),1.93-1.73(m,4H),1.73-1.51(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3091] 实例201:化合物201

[3092] 

[3093] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3094] 在氮气下,将4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(87.5mg,0.324mmol,中间体144)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(76.3mg,0.131mmol)、K_3PO_4(0.254mL,1.5M,在水中)和cataCXium A Pd G_3(18.6mg,0.0260mmol)在THF(1.27mL)中的溶液在60℃搅拌1小时。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到114mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=706。

[3095] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-氨基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

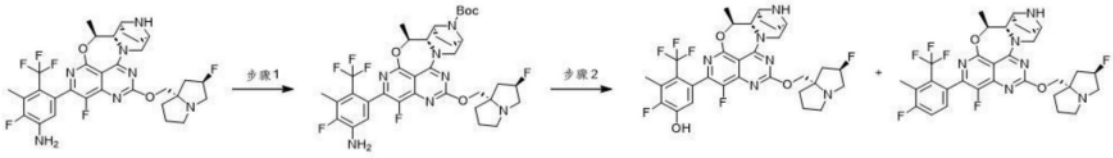
[3096] 将(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(4-硝基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-

4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.0700mmol)、Fe(19.8mg,0.350mmol)和NH_4Cl(37.5mg,0.710mmol)在EtOH(1.40mL)和H_2O(0.600mL)中的溶液在80℃搅拌1h。过滤后,将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到40.0mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=676。

[3097] 步骤3:5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-3-胺

[3098] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-氨基双环[4.2.0]八-1(6),2,4-三烯-2-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.0400mmol)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):9.6),以得到3.10mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=576。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.07(d,J=1.8Hz,1H),6.45(d,J=1.8Hz,1H),5.29(d,J=54.9Hz,2H),5.06(s,2H),4.52(p,J=6.3Hz,1H),4.11(d,J=10.3Hz,1H),4.01(d,J=10.3Hz,1H),3.93(d,J=8.7Hz,1H),3.57(s,1H),3.45(d,J=5.5Hz,1H),3.19-3.07(m,4H),3.00(d,J=9.3Hz,5H),2.84(q,J=8.4,7.9Hz,1H),2.16(d,J=5.4Hz,1H),2.03(d,J=10.3Hz,2H),1.80(dd,J=12.0,7.2Hz,4H),1.60(q,J=15.9,12.7Hz,3H),1.46(d,J=6.3Hz,3H)。

[3099] 实例202和203:化合物202和203

[3100] 

[3101] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3102] 将2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(200mg,0.310mmol,实例6)、二碳酸二叔丁酯(100mg,0.460mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(119mg,0.920mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液在室温搅拌30min。在真空下蒸发溶剂,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到181mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=750。

[3103] 步骤2:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)酚和(5S,5aS,6S,9R)-1-

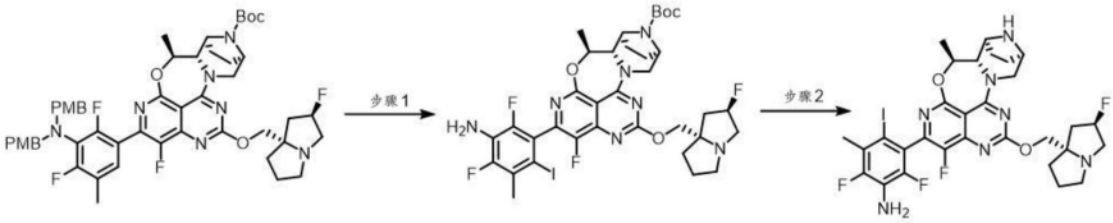
氟-2-(4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

[3104] 在-5℃至0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.200mmol)和35% H_2SO_4(2.50mL)在水(1.76mL)中的溶液中加入$NaNO_2$(15.2mg,0.220mmol)。然后加入含有$Cu(NO_3)_2.3H_2O$(676mg,2.80mmol)的水(1.80mL)以及Cu_2O(34.4mg,0.240mmol),并且将混合物在室温搅拌15min。将反应通过$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge BEH C18 OBD Prep柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:MeOH--HPLC;流速:25mL/min;梯度:B在10min内由20%增加至54%,保持54% B;波长:254/220nm;RT1(min):9.68),以得到202(4.50mg)和203(5.30mg),其为白色固体。

[3105] 202:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=651。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.80(d,J=31.5Hz,1H),5.29(d,J=54.3Hz,1H),5.09(d,J=12.7Hz,1H),4.55(s,1H),4.19-3.88(m,3H),3.72-3.49(m,2H),3.20-2.91(m,5H),2.90-2.79(m,1H),2.38(s,3H),2.15(d,J=4.9Hz,1H),2.08-1.98(m,2H),1.94-1.73(m,4H),1.65(s,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3106] 203:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=635。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(t,J=8.9Hz,1H),7.36(d,J=40.8Hz,1H),5.29(d,J=54.2Hz,1H),5.08(d,J=12.6Hz,1H),4.54(s,1H),4.10(d,J=10.4Hz,1H),4.06-3.80(m,2H),3.58(s,1H),3.45(s,1H),3.17-2.95(m,5H),2.83(m,1H),2.46-2.39(m,3H),2.15(d,J=4.9Hz,1H),2.12-1.97(m,2H),1.90-1.72(m,4H),1.63(d,J=14.4Hz,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3107] 实例204:化合物204

[3108] 

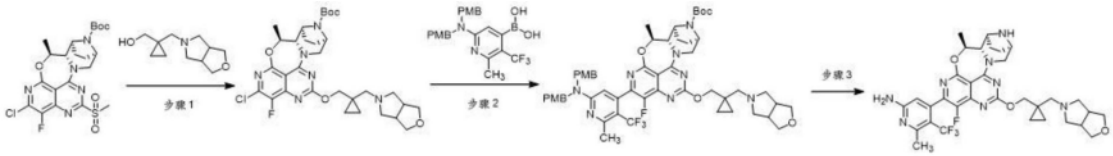
[3109] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3110] 将(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,4-二氟-5-甲基-苯基]-14-氟-17-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(90.5mg,0.100mmol)和NIS(109mg,0.480mmol)在AcOH(1.5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到66.1mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=826。

[3111] 步骤2:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-碘-5-甲基苯胺

[3112] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(66.2mg,0.0800mmol)和TFA(1mL)在DCM(4mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(条件:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.9),以得到26.2mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=726。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ5.56-5.47(m,1H),5.29(d,J=54.4Hz,1H),5.16-5.03(m,1H),4.66-4.49(m,1H),4.21-3.94(m,3H),3.61(s,1H),3.48(d,J=5.5Hz,1H),3.17-2.97(m,4H),2.91-2.79(m,1H),2.32-2.25(m,3H),2.20-2.13(m,1H),2.09-1.95(m,2H),1.92-1.57(m,7H),1.45(d,J=6.2Hz,3H)。

[3113] 实例205:化合物205

[3114] 

[3115] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯在0℃向(1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲醇(360mg,粗品,中间体145)在THF(5mL)中的溶液中分批加入NaH(60%,分散于矿物油中,156mg,3.90mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。加入(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.390mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至90%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(100mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=632。

[3116] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3117] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.158mmol)、(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(190mg,0.412mmol)、K_3PO_4(1.5M水溶液,0.5mL,0.75mmol)和cataCXium A Pd G3(23.0mg,0.0316mmol)在THF

(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(140mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1011。

[3118] 步骤3:4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3119] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(140mg,0.138mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化(梯度:含有0%至50%乙腈的水(0.05%NH_4HCO_3))和制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254/220nm;RT1(min):9),以得到标题化合物(8.20mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=671。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.83(s,2H),6.23(s,1H),5.17-5.02(m,1H),4.60-4.46(m,1H),4.36-4.20(m,2H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.72(t,J=7.4Hz,2H),3.62-3.51(m,1H),3.49-3.36(m,2H),3.02(d,J=12.7Hz,1H),3.71-3.58(m,3H),2.48-2.43(m,5H),2.41-2.25(m,4H),1.88-1.73(m,1H),1.71-1.49(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),0.69-0.57(m,2H),0.48-0.32(m,2H)。

[3120] 下表中的每种化合物按照如针对实例205所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3121]

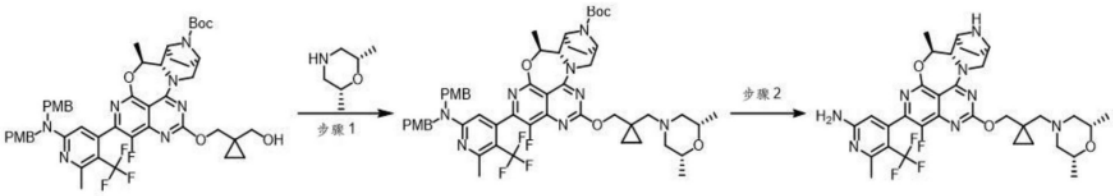
化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
206	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.83 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 6H), 3.18 – 2.92 (m, 4H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 8H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.66 – 0.55 (m, 2H), 0.50 – 0.41 (m, 2H)。	671

[3122]

207	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.83 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.11 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.40 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.52 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H),2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 3H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.61 (s, 4H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.61 (s, 2H), 0.38 (s, 2H)。	671
208	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.83 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 4H), 3.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 5H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 – 0.52 (m, 2H), 0.52 – 0.36 (m, 2H)。	657
209	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.84 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.19 – 4.97 (m, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 3H), 3.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 3H), 3.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.62 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 4H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.45 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 – 0.53 (m, 2H), 0.51 – 0.45 (m, 1H), 0.45 – 0.37 (m, 1H)。	657
210	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.84 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.44 (m, 6H), 3.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.39 (s, 4H), 2.30 (s, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.51 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 – 0.60 (m, 2H), 0.48 – 0.37 (m, 2H)。	645
211	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6.83 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.28 – 3.49 (m, 1H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 3H), 1.70 – 1.52 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.52 – 0.38 (m, 2H)。	671
212	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6.83 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 3H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.61 – 0.54 (m, 2H), 0.48 – 0.36 (m, 4H)。	671

[3123]	213	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 6.84 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.67 (m, 3H), 2.47 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 0.43 (d, J = 4.5 Hz, 2H)。	659
	214	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.84 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.36 (d, J = 33.4 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 28.5, 8.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	637
	215	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.81 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.27 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.08 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.8, 9.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 – 2.89 (m, 4H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.46 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	633
	216	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 6.84 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.16 – 4.99 (m, 1H), 4.63 – 4.45 (m, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.18 – 2.94 (m, 3H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.47 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.74 – 1.49 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	677
	217	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6.84 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 4H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	651

[3124] 实例218:化合物218

[3125] 

[3126] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((1-(((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

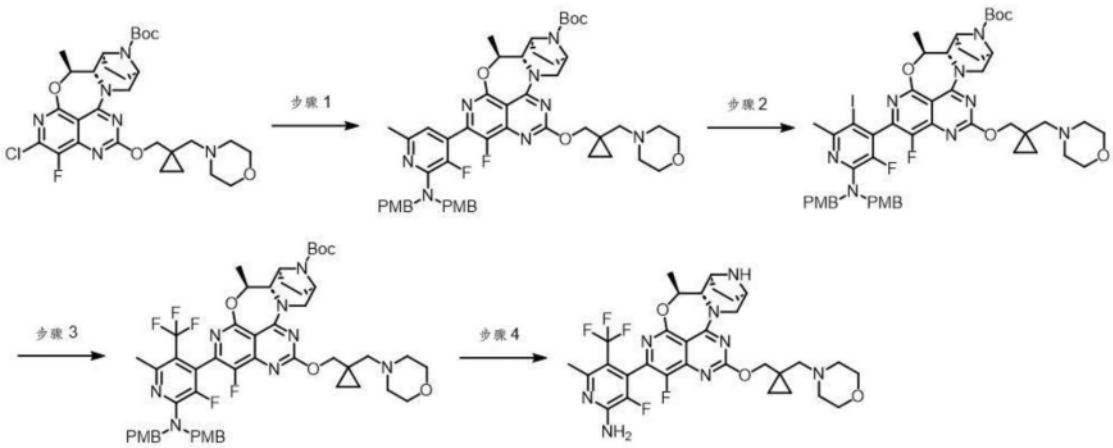
[3127] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-((1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,

10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.274mmol,中间体150)在DCM(3.00mL)中的溶液中加入含有NMO(64.0mg,0.548mmol)的DCM(1.00mL)以及含有TPAP(48.0mg,0.550mmol)的DCM C(1.00mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。过滤后,在室温向滤液中加入(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(472mg,4.10mmol)和NaOAc(336mg,4.10mmol),并且将混合物搅拌30min。然后加入$NaBH_3CN$(257mg,4.10mmol)并且将溶液搅拌过夜。将所得溶液用水淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到144mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1013。

[3128] 步骤2:4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3129] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((1-(((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(63.4mg,0.0626mmol)在TFA(0.300mL)中的溶液在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到2.6mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=673。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.84(s,2H),6.23(s,1H),5.09(d,J=12.3Hz,1H),4.60-4.44(m,1H),4.27(q,J=10.9Hz,2H),3.95(d,J=8.8Hz,1H),3.60-3.38(m,5H),3.01(d,J=12.7Hz,1H),2.87-2.69(m,3H),2.49-2.44(m,3H),2.27(s,2H),1.81(s,1H),1.63(s,1H),1.55(t,J=10.7Hz,2H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.24(s,1H),1.02(d,J=6.2Hz,5H),0.64(d,J=4.5Hz,2H),0.41(d,J=5.2Hz,2H)。

[3130] 实例219:化合物219

[3131] 

[3132] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3133] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-

ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(150mg,0.263mmol,来自化合物210)、3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(245mg,0.500mmol)、cataCXium A Pd G3(36.1mg,0.0500mmol)和K_3PO_4(0.5mL,1.5M,在水中)在THF(2.5mL)中的溶液在60℃搅拌2h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至100% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到159mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=935。

[3134] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3135] 在氮气下,向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(147mg,0.157mmol)在AcOH(1.5mL)中的溶液中加入NIS(38.9mg,0.170mmol),并且将溶液在室温搅拌30min。将所得溶液通过$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到142mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1061。

[3136] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3137] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(130.1mg,0.123mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(511mg,1.23mmol)和Cu粉(78.5mg,1.23mmol)中的混合物中加入DMF(3mL),并且将混合物在室温搅拌1h。将所得反应用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至90% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到116mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1003。

[3138] 步骤4:3-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3139] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(115mg,0.115mmol)在TFA(6mL)中的溶液在50℃搅拌4h。然后将该溶液在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由26%增加至45%,保

持45% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):8.8),以得到27.8mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=663。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.31-7.01(m,2H),5.15-4.97(m,1H),4.64-4.43(m,1H),4.39-4.13(m,2H),3.95(t,J=8.2Hz,1H),3.62-3.39(m,6H),3.01(d,J=12.8Hz,1H),2.82(s,1H),2.47-2.41(m,3H),2.36(s,4H),2.29(s,2H),1.89-1.72(m,1H),1.71-1.48(m,3H),1.42(d,J=6.2Hz,3H),0.69-0.57(m,2H),0.45-0.35(m,2H)。

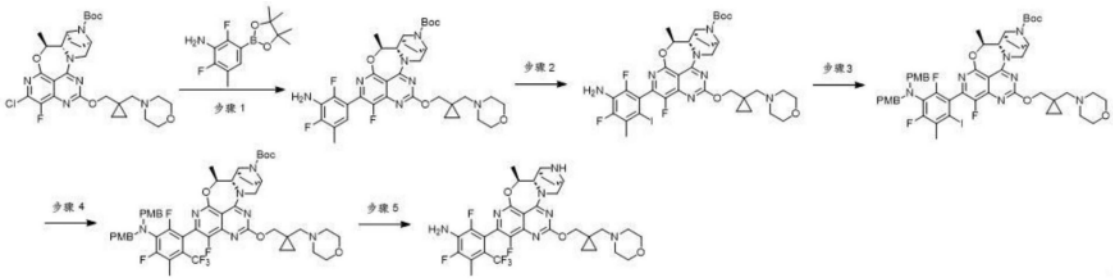
[3140] 下表中的每种化合物按照如针对实例219所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3141]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
220	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 7.32 – 7.08 (m, 2H), 5.17 – 4.98 (m, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 3H), 3.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.15 – 2.97 (m, 3H), 2.73 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.24 (m, 6H), 1.71 (m, 4H), 1.92 – 1.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	655
221	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 7.19 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.69 – 4.44 (m, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 40.1 Hz, 2H), 3.16 – 2.92 (m, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 3H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.87 – 1.45 (m, 9H), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	695
222	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.32 – 7.02 (m, 2H), 5.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.42 (m, 1H), 4.39 – 4.12 (m, 3H), 4.02 – 3.87 (m, 1H), 3.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 3H), 3.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.47 – 2.22 (m, 5H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.62 – 0.34 (m, 4H)。	675
223	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7.33 – 7.07 (m, 2H), 5.18 – 5.00 (m, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 4.40 – 4.18 (m, 3H), 3.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 3.04 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.49 – 2.30 (m, 4H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.66 – 0.53 (m, 2H), 0.53 – 0.37 (m, 2H)。	675

[3142] 实例224:化合物224

[3143]



[3144] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3145] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.496mmol,来自化合物210)、2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(266.8mg,0.990mmol)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,2mL,0.600mmol)和cataCXium A Pd G3(72.2mg,0.100mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(250mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=712。

[3146] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3147] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.352mmol)在乙酸(10mL)中的溶液中加入NIS(94.8mg,0.420mmol)。在室温,将混合物搅拌1小时。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(180mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=838。

[3148] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3149] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(180mg,0.215mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,43.0mg,1.08mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入PMBCl(86.5mg,0.550mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(150mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1078。

[3150] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3151] 在氮气下,在0℃向$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(551mg,1.32mmol)与铜(84.3mg,1.32mmol)中的混合物中加入经冰冷却的(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔

丁酯(142mg,0.132mmol)在DMF(10mL)中的溶液,并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(105mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1020。

[3152] 步骤5:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3153] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.098mmol)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由26%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9),以得到标题化合物(9.5mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=680。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.28-6.10(m,2H),5.10(d,J=13.3Hz,1H),4.60-4.50(m,1H),4.37-4.19(m,2H),4.01-3.90(m,1H),3.61-3.49(m,5H),3.48-3.41(m,2H),3.03(d,J=12.8Hz,1H),2.90-2.75(m,1H),2.42-2.32(m,5H),2.31(s,3H),1.90-1.74(m,1H),1.72-1.51(m,3H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),0.72-0.59(m,2H),0.47-0.32(m,2H)。

[3154] 下表中的每种化合物按照如针对实例224所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

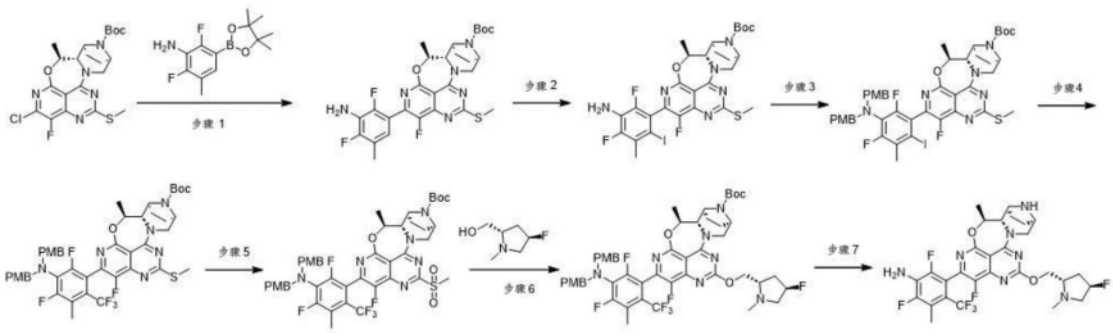
[3155]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
225	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.18 – 6.14 (m, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 3H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.19 – 3.03 (m, 3H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 4H), 2.10 – 1.46 (m, 15H)。	712
226	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.17 – 4.96 (m, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 5H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 9H), 1.89 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.47 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.47 – 0.32 (m, 2H)。	662

[3156]

227	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54-5.38 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.37-4.23 (m, 2H), 4.09-3.91 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.73-3.42 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 2H)。	694

[3157] 实例228:化合物228

[3158] 

[3159] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3160] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(501mg,1.04mmol)、2,6-二氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(280mg,1.04mmol)、K_3PO_4(1.5M,在H_2O中,1.1mL)和cataCXium A Pd G3(75.7mg,0.100mmol)在四氢呋喃(5.5mL)中的溶液在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(260mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=589。

[3161] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3162] 在室温向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(260mg,0.441mmol)和TsOH·H_2O(9.2mg,0.050mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中加入NIS(130mg,0.580mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(320mg),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=715。

[3163] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3164] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(320mg,0.447mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,90.0mg,2.25mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入PMBCl(175mg,1.12mmol),并且将混合物在室温搅拌5小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至20% EtOAc的石油醚),以得到标题化

合物(400mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=955。

[3165] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3166] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-6-碘-5-甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(370mg,0.387mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.25mL,1.93mmol)和CuI(74.0mg,0.390mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液在90℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至30% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(280mg),其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=897。

[3167] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3168] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.334mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中分3批加入mCPBA(174mg,1.01mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至60% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(192mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=929。

[3169] 步骤6:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3170] 在0℃向((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(21.6mg,0.162mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,25.9mg,0.648mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.108mmol),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(100mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=982。

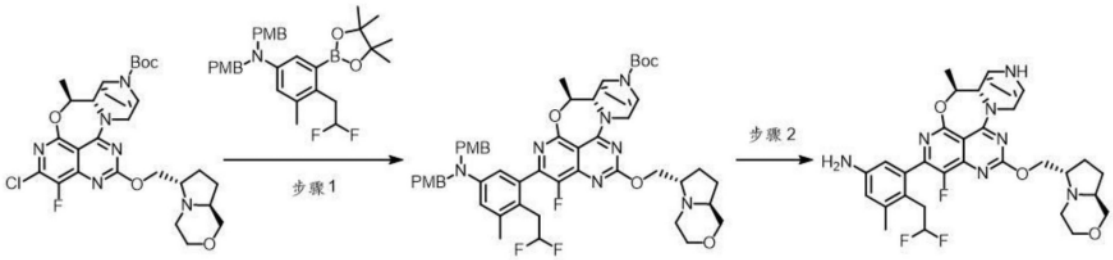
[3171] 步骤7:2,6-二氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3172] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2,4-二氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.102mmol)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17%B至42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8),以得到标题化合物(8.9mg),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=642。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.56-6.11(m,2H),5.38-4.70(m,2H),4.49-4.25(m,1H),4.25-4.10(m,1H),4.09-3.87(m,1H),3.84-3.61(m,1H),3.59-3.34(m,4H),3.06-2.70(m,2H),2.42-2.35(m,3H),2.32(s,3H),2.26-2.00(m,2H),2.00-1.89(m,1H),1.89-1.75(m,1H),1.75-1.50(m,2H),1.39-1.13(m,3H)。

[3173] 实例229:化合物229按照如针对实例228所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3174] 229:^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.76(d,J=86.0Hz,1H),6.18-6.15(m,2H),5.09-5.06(m,1H),4.57-4.54(m,1H),4.08-3.96(m,3H),3.72-3.69(m,1H),3.57-3.55(m,1H),3.45-3.43(m,1H),3.27-3.25(m,1H),3.05-2.99(m,2H),2.58-2.54(m,2H),2.34-2.30(m,4H),1.96-1.54(m,8H),1.43(d,J=6.4Hz,3H)。MS(M+H)$^+$:680

[3175] 实例230:化合物230

[3176] 

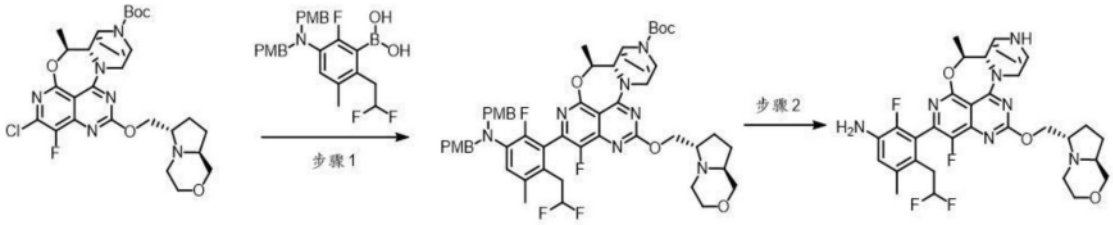
[3177] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3178] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(261mg,0.440mmol)、4-(2,2-二氟乙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(220mg,0.372mmol,中间体151)、cataCXium A Pd G3(60.1mg,0.0800mmol)和K_3PO_4(1mL,1.5M,在H2O中)在THF(5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将所得混合物用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至15%MeOH/DCM),以得到315mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=996。

[3179] 步骤2:4-(2,2-二氟乙基)-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

[3180] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2,2-二氟乙基)-3-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(20.1mg,0.0208mmol)在TFA(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至90% ACN的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到9.8mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=626。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.60-6.47(m,1H),6.42(s,1H),6.26-5.79(m,1H),5.29-5.00(m,3H),4.63-4.47(m,1H),4.42(dd,J=11.0,5.3Hz,1H),4.14(dd,J=10.9,5.9Hz,1H),3.97(d,J=9.0Hz,1H),3.63(dd,J=11.0,3.6Hz,1H),3.59-3.48(m,3H),3.45(t,J=5.2Hz,2H),3.15(t,J=10.5Hz,1H),3.01(dd,J=19.2,9.7Hz,4H),2.95-2.80(m,3H),2.25(s,3H),2.14-1.97(m,1H),1.90-1.71(m,2H),1.70-1.50(m,4H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.37-1.19(m,1H)。

[3181] 实例231:化合物231

[3182] 

[3183] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

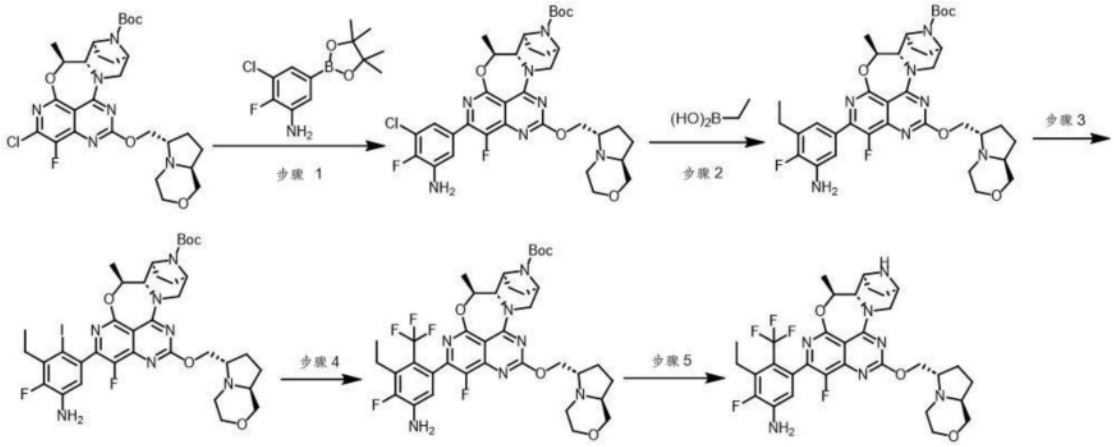
[3184] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(20.2mg,0.0342mmol)、(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-甲基苯基)硼酸(120mg,0.203mmol,中间体152)、cataCXiun A Pd G3(5.1mg,0.00700mmol)和K_3PO_4(0.3mL,1.5M,在H_2O中)在THF(1.5mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至15% MeOH/DCM),以得到28.0mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=984。

[3185] 步骤2:4-(2,2-二氟乙基)-2-氟-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基苯胺

[3186] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(2,2-二氟乙基)-2-氟-5-甲基苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(28.0mg,0.0285mmol)在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌1.5h。将溶剂在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯

度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;R_{T1}(min):9),以得到4.7mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=644。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 6.74(d,J=9.2Hz,1H),6.40-5.74(m,1H),5.23(s,2H),5.11(dd,J=12.9,2.6Hz,1H),4.64-4.52(m,1H),4.50-4.36(m,1H),4.14(dd,J=10.9,5.8Hz,1H),3.98(d,J=9.1Hz,1H),3.70-3.39(m,6H),3.23-2.67(m,8H),2.23(d,J=7.5Hz,3H),2.18-1.94(m,1H),1.93-1.51(m,6H),1.44(dd,J=6.4,2.1Hz,3H),1.39-1.25(m,1H)。

[3187] 实例232:化合物232

[3188] 

[3189] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3190] 在氮气下,将3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(55.0mg,0.200mmol,中间体155)、(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(120mg,0.203mmol)、K_3PO_4(水溶液,1mL,1.5mmol)和cataCXium A Pd G3(15.0mg,0.020mmol)在THF(2mL)中的溶液在60℃搅拌两小时。将反应系统冷却至室温,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。在减压下浓缩合并的有机层。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至12%甲醇的二氯甲烷),以得到130mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=700。

[3191] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-乙基-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3192] 在氮气下,将乙基硼酸(264.0mg,3.57mmol)、(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(500mg,0.714mmol)、BI-DIME(47.0mg,0.140mmol)、$Pd_2(dba)_3$(66.0mg,0.070mmol)和K_3PO_4(1.52g,7.14mmol)在甲苯(8mL)中的溶液在110℃搅拌两小时。将溶剂在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至12%甲醇的二氯甲烷),以得到537mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=694。

[3193] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-乙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3194] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-乙基-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(119.0mg,0.170mmol)和NIS(42.0mg,0.190mmol)在乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌两小时。将反应用$Na_2S_2O_3$淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。在减压下浓缩合并的有机层。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到30mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=820。

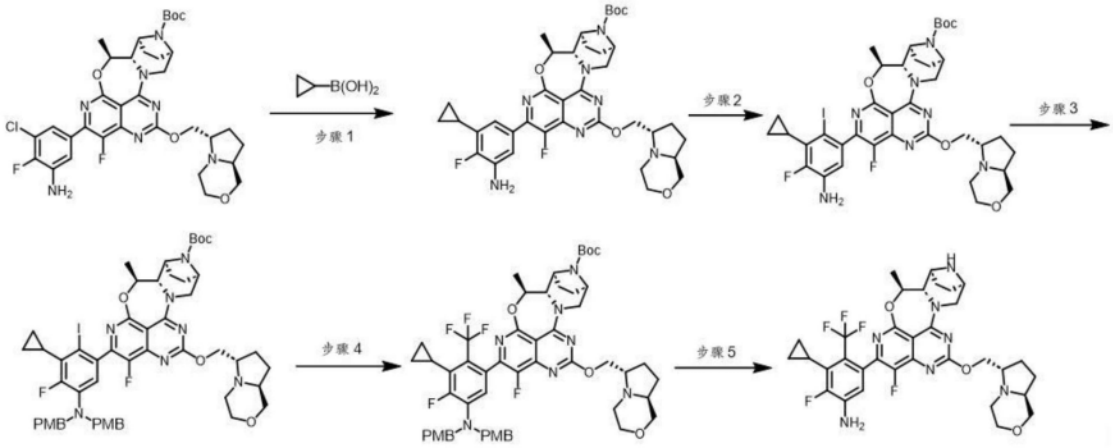
[3195] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-乙基-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3196] 在氮气下,在-78℃向2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸铜(II)(81.0mg,0.190mmol)和Cu(12.0mg,0.190mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-乙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.0366mmol)。将反应温热至室温并且额外搅拌1h。将溶液上样至C18柱上,并且用乙腈和含有0.05%NH_4HCO_3的水(梯度:含有0%至70% ACN的水)洗脱,以得到30mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=762。

[3197] 步骤5:3-乙基-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[3198] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-乙基-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.0394mmol)在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌10分钟。在真空下去除溶剂。将残余物通过反相色谱法(用乙腈和含有0.05% NH_4HCO_3的水(0%至60%)洗脱)纯化,以得到30mg粗产物。将该粗品通过制备型HPLC进一步纯化,以得到1mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=662。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:6.69-6.39(m,1H),6.01(s,2H),5.06(d,J=12.9Hz,1H),4.58-4.42(m,1H),4.43-4.31(m,1H),4.17-4.04(m,1H),3.93(d,J=8.9Hz,1H),3.71-3.63(m,2H),3.64-3.59(m,2H),3.59-3.55(m,1H),3.55-3.50(m,1H),3.50-3.45(m,1H),3.13(t,J=10.4Hz,1H),3.07-2.88(m,2H),2.89-2.79(m,2H),2.79-2.66(m,2H),2.16-1.94(m,2H),1.87-1.69(m,2H),1.68-1.49(m,4H),1.48-1.37(m,3H),1.19-1.17(m,3H)。

[3199] 实例233:化合物233

[3200] 

[3201] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-环丙基-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3202] 在氮气下,将环丙基硼酸(307mg,3.57mmol)、(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-氯-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(500mg,0.714mmol,来自实例235,步骤1)、BI-DIME(47.0mg,0.140mmol)、$Pd_2(dba)_3$(66.0mg,0.070mmol)和K_3PO_4(1.52g,7.14mmol)在甲苯(8mL)中的溶液在110℃搅拌两小时。将溶液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至15%甲醇的二氯甲烷),以得到491mg(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=706。

[3203] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-环丙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3204] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-5-环丙基-4-氟苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(490mg,0.694mmol)、NIS(187.7mg,0.830mmol)在乙酸(2.5mL)中的溶液在室温搅拌两小时。将反应用$Na_2S_2O_3$淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。在减压下浓缩合并的有机层。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至9%甲醇的二氯甲烷),以得到280mg粗产物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=832。

[3205] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-环丙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3206] 在氮气下,在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-环丙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(220.4mg,0.312mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中加入NaH(80.0mg,

3.33mmol)。将溶液在0℃搅拌30min,然后加入PMBCl(230.0mg,1.47mmol)。将溶液在室温额外搅拌1h。将反应用冰水淬灭,并且用乙酸乙酯萃取。将浓缩的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至9%甲醇的二氯甲烷),以得到230mg粗产物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1072。

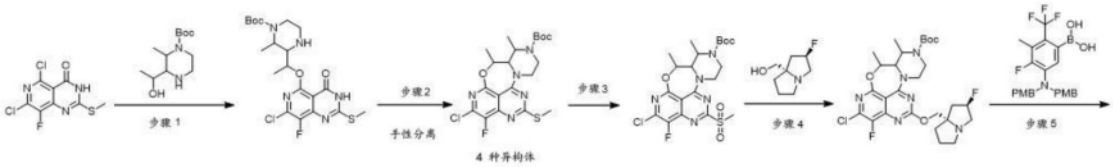
[3207] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-环丙基-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3208] 在氮气下,在-78℃向2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸铜(II)(1.06g,2.54mmol)和Cu(156.8mg,2.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-环丙基-4-氟-2-碘苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(230.0mg,0.214mmol)。将反应温热至室温,并且额外搅拌1h。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到220mg粗产物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1014。

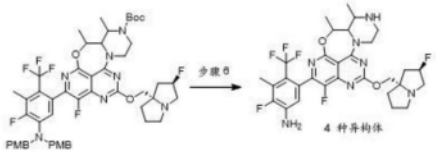
[3209] 步骤5:3-环丙基-2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺

[3210] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-环丙基-4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(220.0mg,0.217mmol)在2,2,2-三氟乙酸(5mL)中的溶液在室温搅拌一小时。将反应在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到10.3mg产物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=674。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d6)δ:6.11(s,1H),5.70(s,2H),5.07(dd,J=12.8,2.5Hz,1H),4.49(s,1H),4.39(dd,J=10.9,5.4Hz,1H),4.12(dd,J=10.9,5.9Hz,1H),3.94(d,J=8.7Hz,1H),3.62(dd,J=10.9,3.5Hz,1H),3.58-3.47(m,3H),3.47-3.38(m,1H),3.14(t,J=10.3Hz,1H),3.07-2.76(m,5H),2.23-1.94(m,2H),1.91-1.50(m,6H),1.43(d,J=6.3Hz,3H),1.39-1.15(m,2H),1.01(d,J=8.4Hz,2H),0.73(s,2H)。

[3211] 实例234:化合物234(四种异构体)



[3212]



[3213] 步骤1:3-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3214] 在0℃向3-(1-羟基乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.30g,粗品,中间体156)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中分3批加入NaH(60%,分散于矿物油中,1.28g,32.0mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后在室温加入5,7-二氯-8-氟-2-甲基硫基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-酮(2.24g,8.00mmol),并且将混合物搅拌2小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,以得到标题化合物(1.65g,粗品),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=488。

[3215] 步骤2:2-氯-1-氟-5,6-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[3216] 在室温向3-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.65g,粗品)和DIPEA(9.00mL,54.5mmol)在二氯甲烷(150mL)中的混合物中加入BOPCl(3.44g,13.5mmol),并且将混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:含有0%至50%乙酸乙酯的石油醚),以得到130mg较快的峰(异构体1与异构体2的混合物)和700mg较慢的峰(异构体3与异构体4的混合物),其为黄色固体。将异构体1和异构体2通过手性制备型HPLC使用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在21min内,20% B至20% B;波长:220/254nm;RT1(min):10.91;RT2(min):15.006;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:0.8mL;运行次数:9),以得到异构体1(50.0mg,较快的峰)和异构体2(50.0mg,较慢的峰),其为白色固体。将异构体3和异构体4通过手性制备型HPLC使用以下条件分离:(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在16min内,15% B至15% B;波长:220/254nm;RT1(min):9.282;RT2(min):10.762;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:0.3mL;运行次数:54),以得到异构体3(230mg,较快的峰)和异构体4(150mg,较慢的峰),其为白色固体。

[3217] 异构体1:LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=470。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)δ5.39-5.14(m,1H),4.93-4.52(m,2H),4.17-3.87(m,1H),3.85-3.61(m,1H),3.21-2.88(m,2H),2.61(s,3H),1.75-1.59(m,3H),1.50(d,J=4.9Hz,9H),1.24(d,J=6.4Hz,3H)。

[3218] 异构体2:LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=470。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,ppm)5.44-5.11(m,1H),4.95-4.48(m,2H),4.21-3.90(m,1H),3.86-3.58(m,1H),3.04(s,2H),2.61(s,3H),1.72-1.57(m,3H),1.50(s,9H),1.25(d,J=6.4Hz,3H)。

[3219] 异构体3:LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=470.^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.19-5.00(m,1H),4.90-4.76(m,1H),4.68-4.46(m,1H),4.09-3.98(m,1H),3.98-3.76(m,1H),3.16-2.90(m,2H),2.54(s,3H),1.48(d,J=6.6Hz,3H),1.42(s,9H),1.16-1.02(m,3H)。

[3220] 异构体4:LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=470。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ5.21-5.01(m,1H),4.93-4.76(m,1H),4.70-4.44(m,1H),4.09-3.97(m,1H),3.97-3.75(m,1H),3.17-2.88(m,2H),2.54(s,3H),1.48(d,J=6.6Hz,3H),1.42(s,9H),1.18-0.99(m,3H)。

[3221] 步骤3:2-氯-1-氟-5,6-二甲基-11-(甲基磺酰基)-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[3222] 在0℃向2-氯-1-氟-5,6-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.106mmol,上一步骤的异构体1)在乙酸乙酯(3mL)中的溶液中加入mCPBA(纯度85%,64.6mg,0.318mmol),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭,用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法用以下条件洗脱来纯化(梯度:含有0%至60%乙酸乙酯的石油醚),以得到标题化合物(52.0mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=503。

[3223] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备另外3种异构体。

[3224] 步骤4:2-氯-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[3225] 在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(32.9mg,0.207mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,24.7mg,0.618mmol),并且在室温搅拌30分钟。然后在室温加入2-氯-1-氟-5,6-二甲基-11-(甲基磺酰基)-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(52.0mg,0.103mmol,上一步骤的第一异构体),并且搅拌2小时。将反应用NH_4Cl溶液淬灭。所得溶液用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(55.0mg),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=581。

[3226] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备另外3种异构体。

[3227] 步骤5:2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(四种异构体)

[3228] 在氮气下,将2-氯-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(55.0mg,0.0947mmol,上一步骤的第一异构体)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(90.8mg,0.190mmol)、K_3PO_4(1.5M水

溶液,0.3mL,0.450mmol)和cataCXium A Pd G3(13.8mg,0.0189mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(35.0mg),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=978。

[3229] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备另外3种异构体。

[3230] 步骤6:2-氟-5-(1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(四种异构体)

[3231] 将2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-11-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二甲基-5a,6,8,9-四氢-4-氧杂-3,7,9a,10,12-五氮杂苯并[4,5]环庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-甲酸叔丁酯(35.0mg,0.0358mmol,上一步骤的第一异构体)在TFA(10mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由15%增加至45%,保持45% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.6),以得到234(异构体1)(2.0mg),其为白色固体。

[3232] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备另外3种异构体。

[3233] 234(异构体1):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=638。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 6.72-6.44(m,1H),6.01(s,2H),5.28(d,J=54.3Hz,1H),5.04(d,J=12.2Hz,1H),4.80-4.70(m,1H),4.15-3.95(m,3H),3.60-3.49(m,1H),3.20-2.91(m,4H),2.90-2.71(m,3H),2.31(s,3H),2.19-2.12(m,1H),2.10-1.94(m,2H),1.92-1.70(m,2H),1.46(d,J=6.6Hz,3H),1.27-1.22(m,1H),1.13(d,J=6.6Hz,3H)。

[3234] 234(异构体2):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=638。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 6.70-6.43(m,1H),6.01(s,2H),5.28(d,J=54.3Hz,1H),5.03(d,J=12.2Hz,1H),4.79-4.68(m,1H),4.11(d,J=10.3Hz,1H),4.04-3.93(m,2H),3.58-3.46(m,1H),3.19-2.98(m,4H),2.98-2.69(m,3H),2.32(s,3H),2.21-2.12(m,1H),2.07-1.93(m,2H),1.92-1.69(m,2H),1.46(d,J=6.6Hz,3H),1.28-1.22(m,1H),1.12(d,J=6.6Hz,3H)。

[3235] 234(异构体3):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=638。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 6.66-6.46(m,1H),5.99(s,2H),5.46-4.77(m,2H),4.77-4.62(m,1H),4.14-3.93(m,2H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.16-2.74(m,7H),2.71-2.57(m,1H),2.51-2.50(m,1H),2.31(s,3H),2.15-2.07(m,1H),2.07-1.90(m,2H),1.89-1.66(m,3H),1.61-1.40(m,3H),1.19(d,J=6.2Hz,3H)。

[3236] 234(异构体4):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=638。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ 6.70-6.41(m,1H),6.01(s,2H),5.49-4.83(m,2H),4.78-4.62(m,1H),4.12(d,J=10.4Hz,1H),3.98(d,J=10.4Hz,1H),3.56(d,J=9.0Hz,1H),3.18-2.76(m,7H),2.70-2.52(m,2H),2.34(s,3H),2.21-2.11(m,1H),2.10-1.92(m,2H),1.92-1.66(m,3H),1.60-1.39(m,3H),1.21(d,J=6.2Hz,3H)。

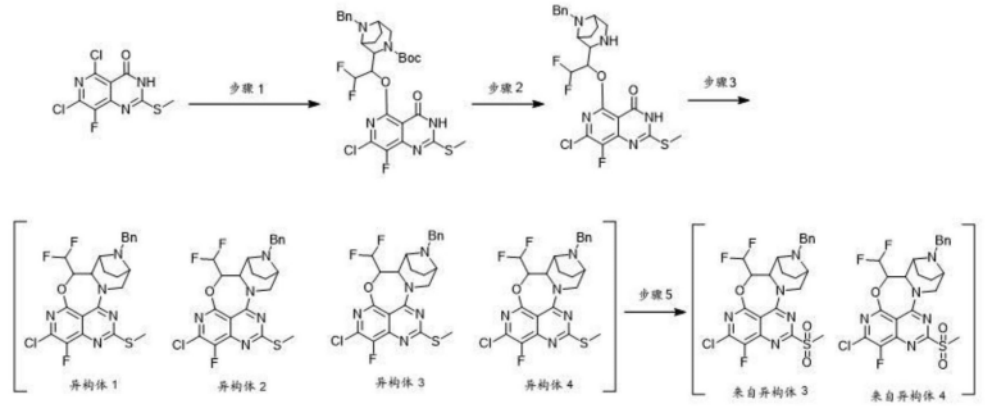
[3237] 下表中的每种化合物按照如针对实例234所述的类似的实验程序(使用适当取代

的试剂)进行制备。

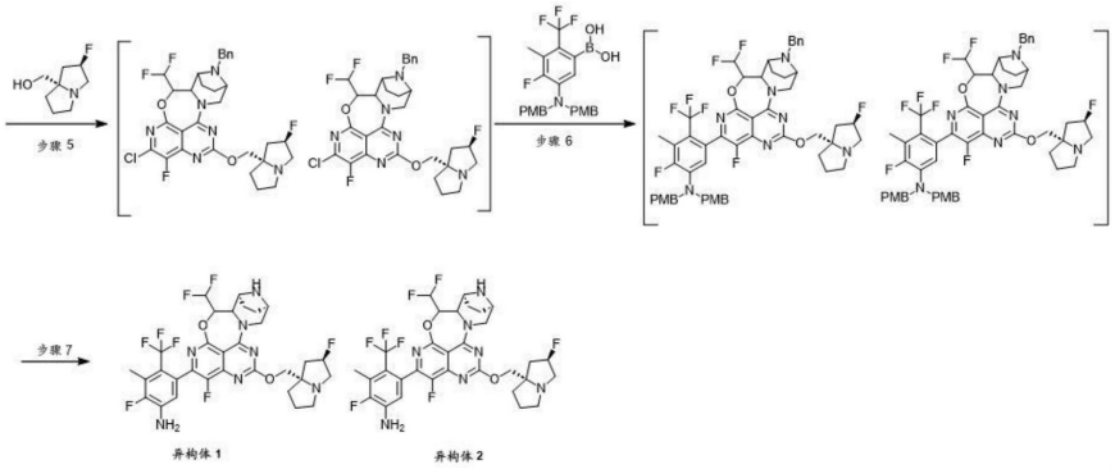
[3238]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
235(异构体1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.54 (d, J = 30.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.26 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.17 – 2.90 (m, 5H), 2.89 – 2.57 (m, 3H), 2.35 – 2.27 (m, 3H), 2.16 – 2.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。	624
235(异构体2)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.56 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.27 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.17 – 2.92 (m, 6H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 3H), 2.17 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.67 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	624
236	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.57 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.44 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 2.92 (m, 5H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 4H), 1.62 – 1.46 (m, 2H), 1.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H)。	650
237(异构体1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.55 (d, J = 50.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.44 – 5.14 (m, 1H), 4.97 – 4.52 (m, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 3H), 3.41 (dd, J = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.32 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.6 (m, 7H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。	650
237(异构体2)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.55 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.45 – 5.09 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.63 (m, 7H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	650

[3239] 实例238:化合物238(两种异构体)



[3240]



[3241] 步骤1:8-苄基-2-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

[3242] 在氮气下,在0℃向(1R,5S)-8-苄基-2-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(4.60g,12.0mmol,中间体161)在四氢呋喃(50.0mL)中的溶液中加入NaH(2.89g,72.2mmol,60%,在矿物油中)。将所得溶液在0℃搅拌30min。然后在0℃加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(4.60g,12.0mmol)。将溶液在室温搅拌3h。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到2.90g标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=626。

[3243] 步骤2:5-(1-(8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)-2,2-二氟乙氧基)-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮

[3244] 向8-苄基-2-(1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.90g,4.63mmol)在二氯甲烷(60.0mL)中的溶液中加入TFA(20.0mL)。将所得溶液在室温搅拌30min。在真空下蒸发溶剂。将残余物溶于DCM中,用$NaHCO_3$水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到2.60g(粗品)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=526。

[3245] 步骤3:14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

[3246] 将5-(1-(8-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)-2,2-二氟乙氧基)-7-氯-

8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(2.60g,4.94mmol)、双(2-氧代噁唑啶-3-基)氯化膦(5.04g,19.8mmol)和DIPEA(9.60g,74.4mmol)在1,2-二氯乙烷(30.0mL)中的溶液在60℃搅拌2h。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至30% EtOAc/石油醚),以得到230mg较快的峰和610mg较慢的峰,其为黄色固体。将较快的峰通过制备型SFC(柱:Lux 3μCellulose-4 4.6×50mm,3μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH:ACN=1:1;流速:100mL/min;梯度:等度50% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):3.42;RT2(min):4.43;样品溶剂:MeOH;进样体积:4mL)分离,以得到174.0mg异构体1和92.0mg异构体2。将较慢的峰通过制备型SFC(柱:CHIRALPAK IG 3×25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH:ACN=2:1;流速:100mL/min;梯度:等度40% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):3.87;RT2(min):5.27;样品溶剂:MeOH;进样体积:1.5mL;运行次数:22)分离,以得到312mg异构体3和310mg异构体4。

[3247] 步骤4:14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯

[3248] 在0℃向14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(上一步骤的异构体3)(265mg,0.522mmol)在EtOAc(2.00mL)中的溶液中加入m-CPBA(269mg,1.57mmol)。将所得溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2O_3S_2$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到501mg(粗品)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=540。

[3249] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的异构体4来制备另一种异构体。

[3250] 步骤5:14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(两种异构体)

[3251] 在0℃向14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(501mg,0.930mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(178mg,1.86mmol)在甲苯(5.00mL)中的溶液中加入t-BuONa(178mg,1.86mmol)。将所得溶液在室温搅拌30min。将溶剂在0℃在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至20%MeOH/DCM),以得到225mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=619。

[3252] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备其他异构体。

[3253] 步骤6:5-(14-苄基-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种异构体)

[3254] 在氮气下,将14-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯(256mg,0.414mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(493mg,1.03mmol)、K_3PO_4(0.830mL,1.5M,在水中)和cataCXium A Pd G_3(60.2mg,0.0800mmol)在THF(4.00mL)中的溶液在60℃搅拌1h。将所得

溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到306mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1016。

[3255] 类似于如上所述的方法,用上一步骤的对应异构体来制备其他异构体。

[3256] 步骤7:5-((6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种异构体)

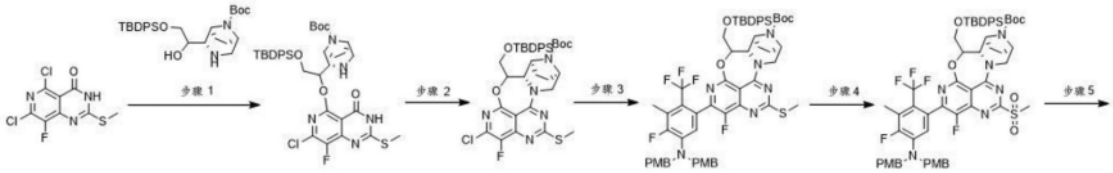
[3257] 向5-(14-苄基-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(240mg,0.236mmol)在MeOH(30.0mL)中的溶液中加入10%Pd/C(240mg)和HCl(0.300ml,12M,在水中)。将所得溶液在室温搅拌1h。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18,柱,30×150mm:5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:CAN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,39% B至56% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.6),以得到21.2mg 238(异构体1)(来自步骤3的异构体3的上部),其为白色固体。

[3258] 类似于如上所述的方法,制备其他异构体238(异构体2)(来自步骤3的异构体4的上部)。

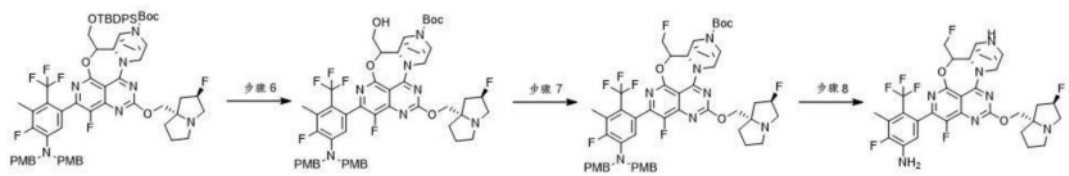
[3259] 238(异构体1):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=686。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.06(t,J=53.2Hz,1H),6.69-6.63(m,1H),6.01(s,2H),5.54-5.07(m,2H),4.38(d,J=13.2Hz,1H),4.12(d,J=10.4Hz,1H),4.07(s,1H),3.98(d,J=10.4Hz,1H),3.91(s,1H),3.73(s,1H),3.10(d,J=8.2Hz,2H),3.00(s,1H),2.90(s,1H),2.82(d,J=6.8Hz,1H),2.37-2.31(m,3H),2.14(d,J=7.8Hz,1H),2.03(s,1H),1.99(s,1H),1.93-1.53(m,7H)。

[3260] 238(异构体2):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=686。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.08(t,J=53.1Hz,1H),6.80-6.47(m,1H),5.31(d,J=53.9Hz,1H),5.11(dd,J=20.5,9.8Hz,1H),4.57(d,J=13.4Hz,1H),4.26(d,J=1.7Hz,2H),4.08(d,J=5.4Hz,1H),3.93(d,J=6.2Hz,1H),3.81(s,1H),3.50(d,J=13.4Hz,1H),3.28-3.10(m,3H),3.09-2.90(m,1H),2.55-2.31(m,3H),2.29-2.19(m,3H),2.13-1.99(m,3H),1.99-1.70(m,4H)。

[3261] 实例239:化合物239



[3262]



[3263] 步骤1:(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-((7-氯-8-氟-2-

(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[3264] 在氮气下,在0℃向(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.56g,3.05mmol,中间体159)在四氢呋喃(35mL)中的溶液中加入NaH(60%)(1.03g,25.8mmol)。将溶液在室温搅拌0.5小时。然后加入5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(2.11g,7.53mmol),并且将溶液在室温搅拌16小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至7% MeOH/DCM),以得到1.44g标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=754。

[3265] 步骤2:(5aS,6S,9R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3266] 将(1S,2S,5R)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.44g,1.98mmol)、BOPCl(1.11g,4.35mmol)和DIPEA(1.49g,11.6mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液在室温搅拌16小时。将反应用水淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到1.14g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=736。

[3267] 步骤3:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3268] 在氮气下,将(5aS,6S,9R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(400mg,0.543mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(674mg,1.41mmol)、cataCxium A Pd G3(115mg,0.160mmol)和K_3PO_4(2mL,1.5M,在H_2O)在四氢呋喃(10mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将溶液用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% EtOAc/石油醚),以得到497mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1133。

[3269] 步骤4:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3270] 在氮气下,在0℃向(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(497mg,0.439mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入m-CPBA(232mg,

1.34mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到383mg标题化合物,其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1165。

[3271] 步骤5:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3272] 在氮气下,在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(95.3mg,0.600mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中加入NaH(60%)(76.2mg,1.91mmol)并且在室温搅拌0.5小时。然后加入(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(370mg,0.318mmol)。将溶液在室温搅拌2小时。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至4% MeOH/DCM),以得到251mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1244。

[3273] 步骤6:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(羟基甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3274] 向(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.201mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中加入TBAF(1M,在THF中,1.5mL),并且将溶液在室温搅拌2小时。然后将反应用水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至5% MeOH/DCM),以得到170mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1006。

[3275] 步骤7:(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

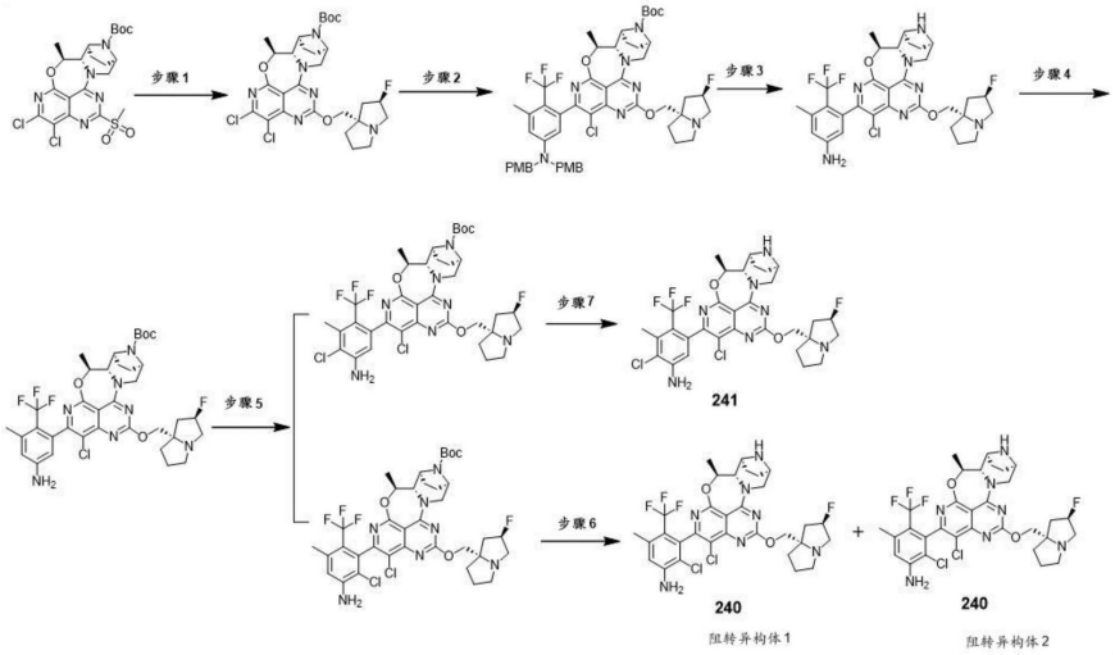
[3276] 在氮气下,在0℃向(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(羟基甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(170mg,0.169mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入DAST(854mg,5.30mmol)。将溶液在室温搅拌16小时。将反应用$NaHCO_3$水溶液淬灭并且用DCM萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法

纯化(梯度:0％至6％ MeOH/DCM),以得到80mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=1008。

[3277] 步骤8:2-氟-5-((5aS,6S,9R)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3278] 将(5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(75.1mg,0.0745mmol)在2,2,2-三氟乙酸(4mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(色谱条件如下:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,36％ B至55％ B;波长:254/220nm;RT1(min):8.2;运行次数:2),以得到22.6mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$=668。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.56(d,J=50.4Hz,1H),6.01(s,2H),5.27(d,J=54.0Hz,1H),5.08-4.80(m,3H),4.45-4.42(m,1H),4.13-4.11(m,1H),3.98-3.96(m,1H),3.77-3.61(m,3H),3.38-3.35(m,1H),3.13-3.01(m,3H),2.85-2.75(m,2H),2.33(s,3H),2.14-1.95(m,3H),1.87-1.65(m,7H)。

[3279] 实例240和241:化合物240(两种阻转异构体)和241

[3280] 

[3281] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-1,2-二氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3282] 在氮气下,在0℃向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(225mg,1.41mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入60％ NaH(189mg,4.71mmol)。将所得溶液在室温搅拌30min。然后加入外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13,14-二氯-9-甲基-17-甲基磺酰基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,

16-五烯-20-甲酸叔丁基酯(500mg,0.94mmol,中间体162)。将溶液在25℃搅拌2小时。将反应混合物分配在饱和NH_4Cl水溶液与EtOAc之间。将分离的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%MeOH/DCM),以得到400mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=609。

[3283] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3284] 在氮气下,将外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13,14-二氯-9-甲基-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(257mg,0.42mmol)、[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]硼酸(490mg,0.53mmol)、cataCxium A Pd G3(61.4mg,0.08mmol)和K_3PO_4(1mL,1.5M,在H_2O中)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将残余物通过硅快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到380mg黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=988。

[3285] 步骤3:3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3286] 将外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]-14-氯-9-甲基-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(260mg,0.30mmol)在TFA(2.5mL)中的溶液在25℃搅拌4小时。将所得混合物在减压条件下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20% MeOH/DCM),以得到100mg标题化合物,其为黄色液体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=648。

[3287] 步骤4:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3288] 在氮气下,向3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(10mg,0.02mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入DIPEA(9.95mg,0.08mmol)和$(Boc)_2O$(6.73mg,0.03mmol)。将所得混合物在室温搅拌2h。将溶液用水稀释,用DCM萃取。合并的有机层以无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%MeOH/DCM),以得到11mg标题化合物,其为黄色液体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=748。

[3289] 步骤5:(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯和

(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[3290] 将外消旋-(4R,7S,8S,9S)-13-[5-氨基-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]-14-氯-9-甲基-17-[[外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(160mg,0.21mmol)和NCS(34mg,0.26mmol)在乙酸(2mL)中的溶液在25℃搅拌36小时。蒸发溶剂,并且将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至20%MeOH/DCM),以得到110mg(异构体1)和25mg(异构体2),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=782。

[3291] 步骤6:2-氯-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种阻转异构体)

[3292] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30mg,0.05mmol)在TFA(3mL)中的溶液在25℃搅拌1小时。将残余物通过制备型HPLC纯化((柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在7min内由52%增加至82%,保持82% B;波长:254nm;RT1(min):6.5),以得到2.3mg 240(阻转异构体1)和3.0mg 240(阻转异构体2),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=682。

[3293] 240(阻转异构体1):^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.84(s,1H),6.15(s,2H),5.41-4.96(m,2H),4.64-4.46(m,1H),4.21-3.93(m,3H),3.51(m,2H),3.21-2.93(m,5H),2.34(m,3H),2.21-1.95(m,3H),1.94-1.52(m,7H),1.52-1.43(m,3H)。

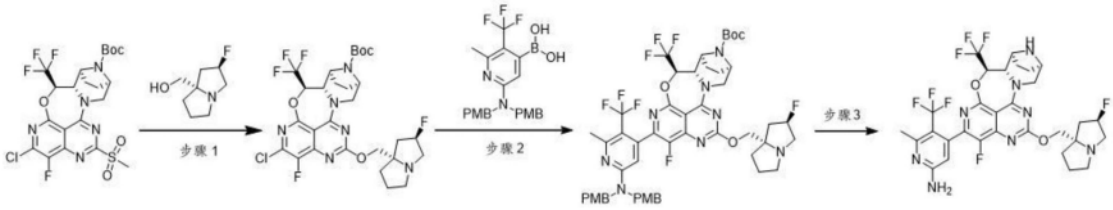
[3294] 240(阻转异构体2):^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.84(s,1H),6.16(s,2H),5.45-4.97(m,2H),4.64-4.40(m,1H),4.25-3.90(m,3H),3.53(m,2H),3.24-2.94(m,5H),2.37(m,3H),2.21-1.94(m,2H),1.93-1.55(m,8H),1.54-1.41(m,3H)。

[3295] 步骤7:2-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3296] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-4-氯-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氯-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(25mg,0.03mmol)在TFA(3mL)中的溶液在25℃搅拌1小时。在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化((柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在7min内由52%增加至82%,保持82% B;波长:254nm;RT1(min):6.5),以得到3.0mg化合物241,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=682。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.56(s,1H),6.30(d,J=41.4Hz,2H),5.42-4.99(m,3H),4.70-4.50(m,1H),4.22-3.90(m,2H),3.62(d,J=5.2Hz,1H),3.50(t,J=5.5Hz,1H),3.19-2.77(m,5H),2.48-2.39(m,4H),2.24-1.96(m,3H),1.95-1.53(m,7H),1.44(d,J

=6.3Hz,3H)。

[3297] 实例242:化合物242

[3298] 

[3299] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3300] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(40.0mg,0.0704mmol,中间体165)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(12.3mg,0.0800mmol)在甲苯(1.00mL)中的溶液中加入t-BuONa(13.5mg,0.140mmol)。将所得溶液在室温搅拌20min。将溶剂在真空下在0℃蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到25.0mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=674。

[3301] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3302] 在氮气下,将(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(73.0mg,0.112mmol)、(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(104mg,0.230mmol)、cataCXium A Pd G_3(16.4mg,0.0200mmol)和K_3PO_4(0.230mL,1.5M,在水中)在四氢呋喃(1.10mL)中的溶液在60℃搅拌1h。将溶剂在真空下蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到89.0mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1027。

[3303] 步骤3:4-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3304] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(85.0mg,0.0828mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1.00mL)中的溶液在50℃搅拌3h。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:B在9min内由17%增加至42%,保持42% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.9),以得到16.2mg标

题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=687。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.88(s,2H),6.22(s,1H),5.66-5.61(m,1H),5.38(s,1H),5.20-5.13(m,1H),4.39(d,J=9.6Hz,1H),4.15-4.03(m,2H),3.60-3.52(m,2H),3.17-3.01(m,5H),2.87-2.82(m,1H),2.48(d,J=2.3Hz,3H),2.15(s,1H),2.05-1.96(m,2H),1.92-1.75(m,5H),1.75-1.52(m,2H)。

[3305] 下表中的每种化合物按照如针对实例242所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

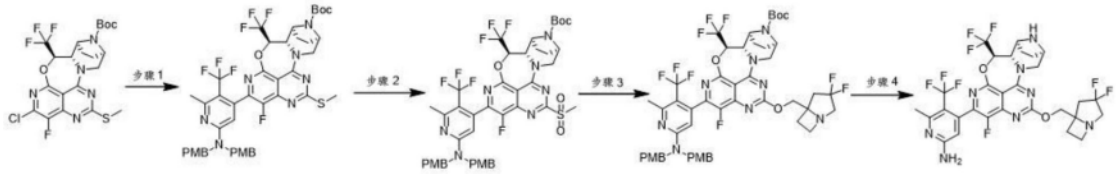
[3306]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
243	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.87 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.25 – 3.99 (m, 3H), 3.67 – 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.16 – 3.00 (m, 4H), 2.84 – 2.82 (m, 1H), 2.48 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.62 (m, 6H), 1.40 (t, J = 9.5 Hz, 1H)	687
244	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.70 – 6.43 (m, 1H), 6.25 – 5.93 (m, 2H), 5.80 – 5.58 (m, 1H), 5.19 (d, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 3H), 3.66 – 3.49 (m, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 2H)。	708
245	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.56 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.70 – 3.39 (m, 6H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.19 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.48 (m, 3H), 1.40 – 1.19 (m, 1H)。	702
246	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.60 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.28 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.14 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 6H), 1.42 – 1.39 (s, 1H)。	704

[3307]

247	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.55 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.37 – 5.13 (m, 2H), 4.37 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.14 – 3.05 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)。	704
248	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.57 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.67 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.11 – 3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.83 – 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.56 (m, 7H)。	704
249	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.56 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.25 – 5.08 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.64 – 3.47 (m, 6H), 3.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.45 – 2.20 (m, 9H), 1.86 (s, 2H), 1.73 – 1.49 (m, 2H), 0.73 – 0.55 (m, 2H), 0.49 – 0.33 (m, 2H)。	716
250	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.73 – 6.56 (m, 1H), 6.31 – 5.82 (m, 1H), 5.79-5.61 (m, 1H), 5.43 – 5.09 (m, 4H), 4.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.96 (m, 2H), 3.56 (d, J = 25.2 Hz, 2H), 3.32 – 2.92 (m, 7H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.23 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.69 – 1.45 (m,2H)。	700
251	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.17 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 1H), 5.66 – 5.19 (m, 3H), 4.40 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 4.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.58 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 3.17 – 2.99 (m, 5H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.64 (m, 7H)。	679

[3308] 实例252:化合物252(两种异构体)

[3309] 

[3310] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3311] 在氮气下,将(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(2.00g,3.73mmol,中间体164)、[6-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-甲基-3-(三氟甲基)-4-吡啶基]硼酸(3.11g,6.74mmol)、cataCXium A Pd G3(544mg,0.750mmol)和K_3PO_4(7.5mL,1.5M,在H_2O中)在THF(37.4mL)中的溶液在60℃搅拌1h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到2.80g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=916。

[3312] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)

吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3313] 在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(1.60g,1.75mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液中加入m-CPBA(900mg,5.24mmol),并且在室温搅拌1h。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至55% EtOAc/石油醚),以得到1.29g标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=948。

[3314] 步骤3:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3315] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9I)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(120mg,0.130mmol)和(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲醇(42.0mg,0.260mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(24.0mg,0.250mmol),并且将混合物在室温搅拌1h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至89% MeOH的水(0.05% NH_4HCO_3)),以得到102mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1031。

[3316] 步骤4:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3317] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(90.0mg,0.0900mmol)在TFA(5mL)中的溶液在50℃搅拌3.5h。将溶剂在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:CHIRALPAK SB 2×25cm,5μm;流动相A:HEX(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:ETOH;流速:20mL/min;梯度:等度20;波长:220/254nm;R_{T1}(min):10.427;R_{T2}(min):12.233;样品溶剂:EtOH),以得到252(异构体1)(10.4mg,较快的峰)和252(异构体2)(9.8mg,较慢的峰),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=691。

[3318] 252(异构体1):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.88(s,2H),6.23(s,1H),5.65(t,J=8.2Hz,1H),5.19(d,J=12.7Hz,1H),4.53-4.23(m,3H),3.67-3.47(m,3H),3.30-3.18(m,1H),3.18-3.00(m,3H),2.80-2.58(m,1H),2.48-2.41(m,3H),2.35(dd,J=10.8,6.2Hz,2H),2.30-2.15(m,1H),1.88(d,J=19.6Hz,2H),1.77-1.46(m,2H)。

[3319] 252(异构体2):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.87(s,2H),6.22(s,1H),6.01-5.63(m,1H),5.18(dd,J=12.9,2.6Hz,1H),4.50-4.20(m,3H),3.72-3.43(m,3H),3.22(d,J=

8.7Hz,1H),3.15(d,J＝4.3Hz,2H),3.08(t,J＝5.3Hz,1H),2.85-2.65(m,1H),2.51-2.29(m,6H),1.96-1.75(m,2H),1.62(dd,J＝15.2,7.3Hz,2H)。

[3320] 下表中的每种化合物按照如针对实例252所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3321]

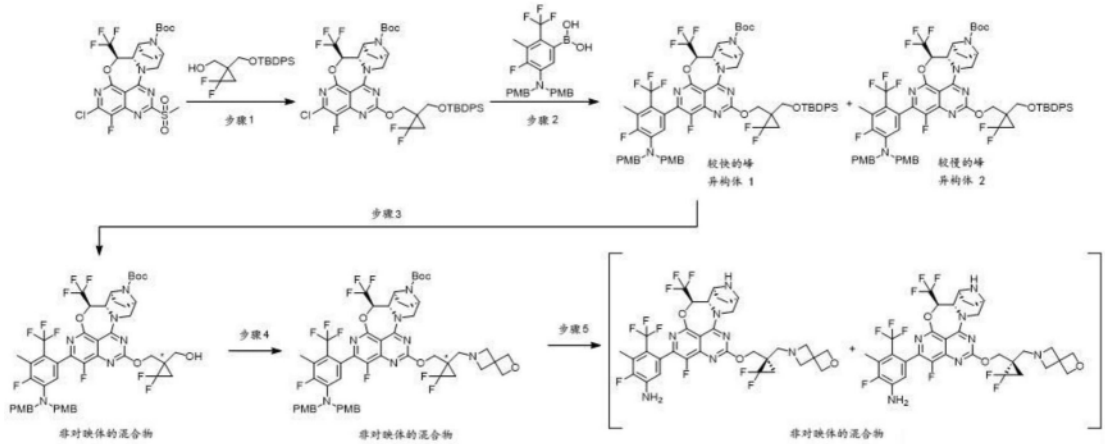
化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
253	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.87 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 1H)。	685

[3322]

254	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 6.87 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.75 – 5.53 (m, 1H), 5.24 – 5.08 (m, 1H), 4.39 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 2H), 3.67 – 3.46 (m, 2H), 3.20 – 2.94 (m, 3H), 2.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 3H), 1.54 – 1.41 (m, 1H)。	731

[3323] 实例255:化合物255(混合物以及两种单独的非对映体)

[3324]



[3325] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3326] 在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(500mg,0.880mmol,中间体165)和(1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲醇(497mg,1.32mmol,中间体117)在甲苯(3mL)中的溶液中加入tBuONa(169mg,1.76mmol),并且将溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% EtOAc的石油醚),以得到标题化合物(640mg),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):[M+H]$^+$＝865。

[3327] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟

甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[3328] 在氮气下,将(5R,5aS,6S,9R)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-氯-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(640mg,0.740mmol)、(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸(530mg,1.11mmol)、K_3PO_4(1.5M水溶液,2.5mL,3.75mmol)和cataCXium A Pd G3(108mg,0.148mmol)在THF(12.5mL)中的溶液在60℃搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷)化,以得到两种非对映体的混合物(840mg),其为浅棕色固体。将两种非对映体通过手性制备型SFC用以下条件分离:(柱:(S,S)-WHELK-O1-Kromasil,5×25cm,10μm;流动相A:CO_2,流动相B:IPA;流速:90mL/min;梯度:等度35% B;柱温(℃):35;反压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):18.95;RT2(min):21.17;样品溶剂:MEOH;进样体积:1mL;运行次数:40),以得到异构体1(270mg,较快的峰)和异构体2(250mg,较慢的峰),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1262。

[3329] 步骤3:(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((2,2-二氟-1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[3330] 向(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(200mg,0.158mmol,上一步骤的异构体1)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入TBAF(1M在四氢呋喃中的溶液,0.5mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(120mg),其为浅棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1023。看来异构化发生在TBDPS脱保护步骤中,以得到关于二氟环丙基部分的立体异构中心的标题化合物的非对映体的混合物。将该混合物原样用于以下步骤中。

[3331] 步骤4:(5R,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(非对映体的混合物)

[3332] 在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((2,2-二氟-1-(羟基甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.0489mmol,非对映体的混合物)和NMO(11.5mg,0.0978mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TPAP(3.44mg,0.00978mmol),并且将溶液在室温搅拌1小时。

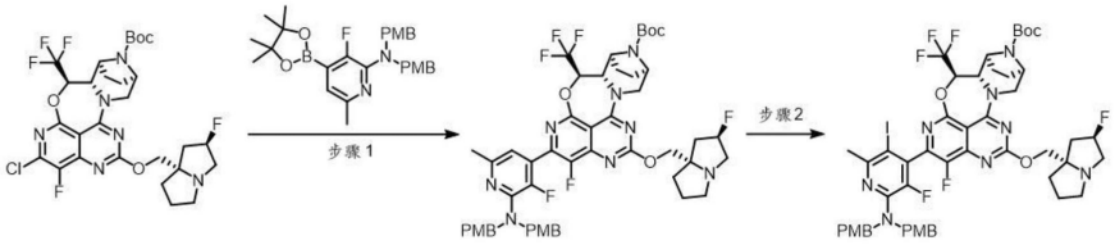
将所得混合物过滤,并且将滤饼用二氯甲烷洗涤。在室温向合并的滤液中加入NaOAc(60.2mg,0.734mmol)和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(72.8mg,0.734mmol),并且将溶液在60℃搅拌1小时。然后将混合物冷却至环境温度并且加入$NaBH_3CN$(46.1mg,0.734mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭,并且用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物在预填充的C18柱上通过反相快速色谱法纯化(梯度:含有0%至100% CH_3CN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到标题化合物(30.0mg),其为关于二氟环丙基部分的立体异构中心的非对映体的混合物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1105。

[3333] 步骤5:5-((5R,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

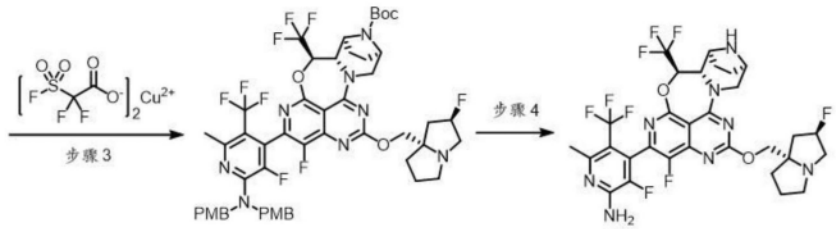
[3334] 将(5R,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.0271mmol,非对映体的混合物)在TFA(10mL)中的溶液在室温搅拌30分钟。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,42% B至56% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.5),以得到255(非对映体的混合物)(3.00mg)。

[3335] 255(非对映体的混合物):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=764。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.69-6.40(m,1H),6.08(s,2H),5.78-5.53(m,1H),5.17(d,J=12.8Hz,1H),4.67-4.47(m,5H),4.40(d,J=9.6Hz,1H),4.36-4.22(m,1H),3.66-3.48(m,2H),3.43-3.37(m,1H),3.13(d,J=12.9Hz,1H),2.66-2.55(m,1H),2.53(s,4H),2.33(s,3H),1.92-1.79(m,2H),1.79-1.41(m,4H)。

[3336] 实例256:化合物256



[3337]



[3338] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3339] 在氮气下,将(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.155mmol,实例245,步骤1)、3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(153mg,0.312mmol)、cataCxium A Pd G_3(22.5mg,0.0309mmol)和K_3PO_4(0.310mL,1.5M,在水中)在四氢呋喃(1.55mL)中的溶液在60℃搅拌1h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。所分离的有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50%0%至10% MeOH/DCM),以得到140mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=977。

[3340] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3341] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(140mg,0.140mmol)和1-碘吡咯烷-2,5-二酮(32.3mg,0.140mmol)在乙酸(2.00mL)中的溶液在室温搅拌1h。在真空下蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10%MeOH/DCM),以得到150mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1103。

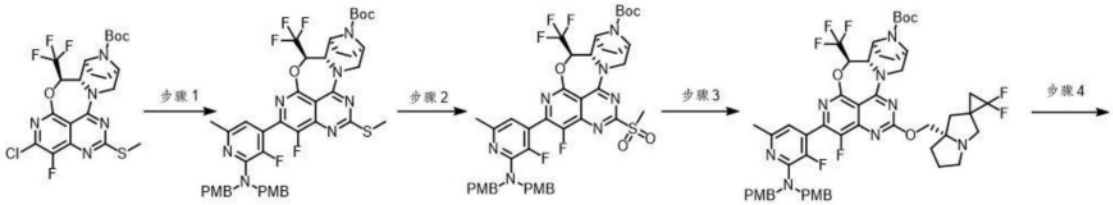
[3342] 步骤3:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3343] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(184mg,0.170mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(1.05g,2.51mmol)和铜(160mg,2.50mmol)中的混合物中加入N,N-二甲基乙酰胺(5.00mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至100%EtOAc/石油醚),以得到90.0mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1045。

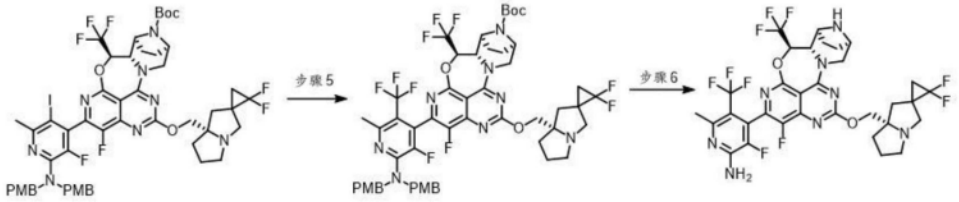
[3344] 步骤4:3-氟-4-((5R,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3345] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(85.0mg,0.0800mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1.00mL)中的溶液在50℃搅拌1h。将溶剂在真空下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,17% B至42% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.6),以得到23.4mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=705。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.23(d,J=13.1Hz,2H),5.68-5.65(m,1H),5.38-5.13(m,2H),4.39(t,J=9.9Hz,1H),4.16-4.03(m,2H),3.59-3.51(m,2H),3.15-3.00(m,5H),2.84-2.82(m,1H),2.46(s,3H),2.15(s,1H),2.07-1.86(m,2H),1.83-1.77(m,5H),1.68-1.56(m,2H)。

[3346] 实例257:化合物257



[3347]



[3348] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3349] 在氮气下,将(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.470mmol,中间体164)、3-氟-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(575mg,1.17mmol)、cataCXium A Pd G3(68.1mg,0.0900mmol)和K_3PO_4(1mL,1.5M,在H_2O中)在THF(5mL)中的溶液在60℃搅拌2h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至50% EtOAc/石油醚),以得到568mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=866。

[3350] 步骤2:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3351] 在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,

14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(558mg,0.623mmol)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液中加入m-CPBA(335mg,1.94mmol)。将溶液在室温搅拌1h。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至40% EtOAc/石油醚),以得到355mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=898。

[3352] 步骤3:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3353] 在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(343mg,0.382mmol)和((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(93.1mg,0.460mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(73.4mg,0.760mmol)。将混合物在0℃搅拌0.5h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至80% ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到163mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1021。

[3354] 步骤4:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3355] 向(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(139mg,0.136mmol)在AcOH(1.5mL)中的溶液中加入NIS(30.6mg,0.140mmol)。将溶液在室温搅拌20min。将反应用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:0%至10% MeOH/DCM),以得到128mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1147。

[3356] 步骤5:(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3357] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-5-碘-6-甲基吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(115mg,0.100mmol)、$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(419mg,1.00mmol)和Cu(64.2mg,1.00mmol)中的混合物中加入DMF(2.5mL)。将溶液在室温搅拌1h。将所得反应用EtOAc稀释并且用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并

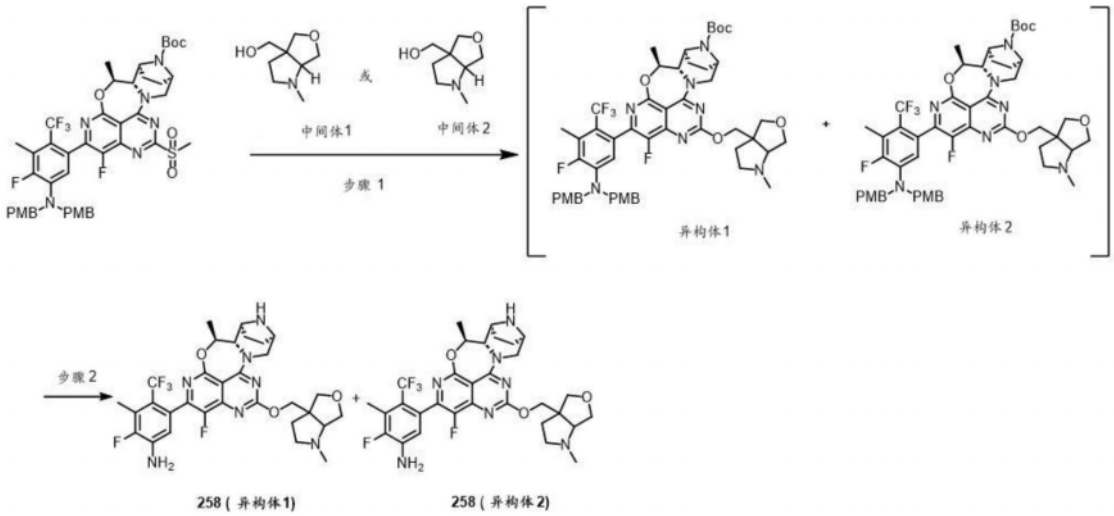
真空浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0％至80％ MeOH的水(0.05％ NH_4HCO_3)),以得到135mg标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1088。

[3358] 步骤6:4-((5R,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂[6,9]甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3359] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氟-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-(((7a'S)-2,2-二氟二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(116mg,0.107mmol)在TFA(6mL)中的溶液在50℃搅拌3h。然后将该溶液在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,31％ B至53％ B;波长:254nm/220nm;R_{T1}(min):8),以得到54.4mg标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=749。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ7.24(d,J=22.4Hz,2H),5.78-5.63(m,1H),5.25-5.11(m,1H),4.50-4.33(m,1H),4.29-4.15(m,2H),3.65-3.57(m,1H),3.56-3.49(m,1H),3.20-3.07(m,2H),3.06-2.98(m,1H),2.96(s,1H),2.72(d,J=11.8Hz,1H),2.58-2.52(m,1H),2.49-2.44(m,2.6Hz,3H),2.14-2.04(m,1H),2.03-1.96(m,1H),1.91(d,J=13.3Hz,1H),1.88-1.79(m,3H),1.78-1.53(m,5H),1.54-1.44(m,1H)。

[3360] 实例258:化合物258(两种异构体)

[3361]



[3362] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(两种异构体)

[3363] 在0℃向(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.0659mmol,程序已包括在先前的版本中)和(1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲醇

(90.0mg,粗品,中间体170)在甲苯(2mL)中的溶液中加入tBuONa(12.7mg,0.132mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(60.0mg,产率92.2%,异构体1),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=989。

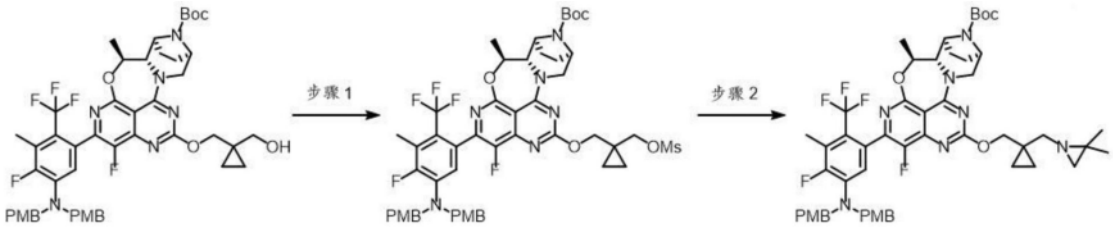
[3364] 类似于如上所述的方法,由(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺酰基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.0659mmol)和中间体171(100mg,粗品)制备异构体2(35.0mg,产率53.8%),其为浅黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=989。

[3365] 步骤2:2-氟-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(两种异构体)。

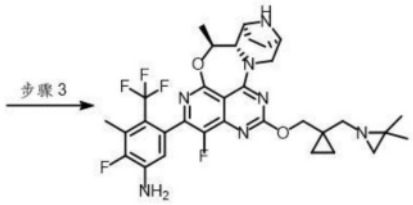
[3366] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-甲基四氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-3a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.0607mmol,上一步骤的异构体1)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)中的溶液在室温搅拌30分钟。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,27% B至50% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.6),以得到258(异构体1)(18.3mg,产率46.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=648。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.67-6.41(m,1H),6.03(s,2H),5.09(d,J=12.6Hz,1H),4.59-4.48(m,1H),4.43-4.27(m,2H),3.95(d,J=8.6Hz,1H),3.80-3.67(m,2H),3.59-3.53(m,2H),3.54-3.40(m,2H),3.03(d,J=12.9Hz,1H),2.96-2.86(m,1H),2.75-2.68(m,1H),2.47-2.37(m,1H),2.32(s,3H),2.27(s,3H),2.01-1.91(m,1H),1.87-1.51(m,5H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3367] 类似于如上所述的方法,258(异构体2)(10.1mg,产率44.0%)由(35.0mg,0.0354mmol,上一步骤的异构体2)通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,27% B至50% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.1)后制备为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=648。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.68-6.43(m,1H),6.02(s,2H),5.09(d,J=12.7Hz,1H),4.60-4.48(m,1H),4.45-4.25(m,2H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.73(d,J=9.1Hz,2H),3.62-3.43(m,4H),3.03(d,J=12.8Hz,1H),2.96-2.87(m,1H),2.76-2.68(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.32(s,3H),2.27(s,3H),2.00-1.90(m,1H),1.83-1.53(m,5H),1.44(d,J=6.3Hz,3H)。

[3368] 实例259:化合物259



[3369]



[3370] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3371] 在氮气下,在室温向(4R,7S,8S,9S)-13-[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]-14-氟-17-[[1-(羟基甲基)环丙基]甲氧基]-9-甲基-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(80.4mg,0.0900mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入DIPEA(55.3mg,0.430mmol)。然后在0℃加入Ms_2O(29.8mg,0.170mmol),并且在室温搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩,以得到80.1mg(粗品)标题化合物,其为黄色油状物。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1011。

[3372] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((1-((2,2-二甲基氮丙啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

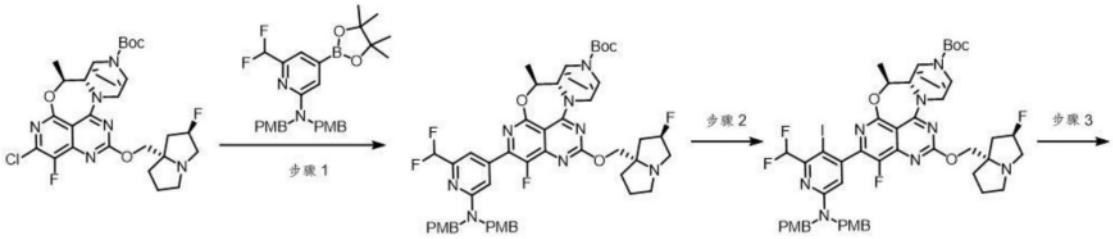
[3373] 将(4R,7S,8S,9S)-13-[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]-14-氟-9-甲基-17-[[1-(甲基磺酰氧基甲基)环丙基]甲氧基]-10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(80.1mg,0.0800mmol)、2,2-二甲基氮丙啶(123mg,1.74mmol)和K_2CO_3(32.7mg,0.240mmol)在DMF(3mL)中的溶液在70℃搅拌12h。将所得溶液分配在水与EtOAc之间。有机层经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化洗脱(梯度:0%至15% MeOH/DCM),以得到44.7mg(产率57.2%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=986。

[3374] 步骤3:5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2,2-二甲基氮丙啶-1-基)甲基)环丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

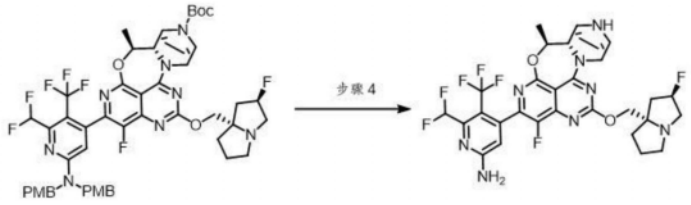
[3375] 将(4R,7S,8S,9S)-13-[5-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基]-17-[[1-[(2,2-二甲基氮丙啶-1-基)甲基]环丙基]甲氧基]-14-氟-9-甲基-

10-氧杂-2,12,16,18,20-五氮杂五环[9.7.1.14,7.02,8.015,19]二十-1(18),11(19),12,14,16-五烯-20-甲酸叔丁酯(41.3mg,0.0400mmol)在TFA(1.5mL)中的溶液在室温搅拌0.5h。将溶剂在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件纯化:(柱:XSelect CSH Fluoro Phenyl 30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,14% B至38% B;波长:254nm/220nm;R_{T1}(min):9.3),以得到1.4mg(产率5.17%)标题化合物,其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=646。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm)δ6.73-6.36(m,1H),6.02(s,2H),5.10(d,J=12.7Hz,1H),4.62-4.47(m,1H),4.45-4.32(m,1H),4.31-4.15(m,1H),3.95(d,J=8.7Hz,1H),3.55(s,1H),3.52(s,1H),3.48-3.41(m,1H),3.02(d,J=12.9Hz,1H),2.82-2.64(m,1H),2.32(s,3H),2.22-2.06(m,1H),1.82(s,1H),1.75-1.51(m,4H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.14(s,3H),1.08(s,1H),1.04(s,3H),0.65-0.40(m,4H)。

[3376] 实例260:化合物260



[3377]



[3378] 步骤1:(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3379] 在氮气下,将(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(390mg,0.724mmol)、6-(二氟甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(370mg,0.724mmol,中间体7)、K_3PO_4(1.5M在H_2O中的溶液,2.4mL,3.60mmol)和cataCXium A Pd G3(105mg,0.145mmol)在四氢呋喃(12mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(400mg,产率58.7%),其为棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=941。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.38(s,1H),7.31-7.13(m,5H),7.10-6.66(m,5H),5.44-5.03(m,2H),4.77(s,4H),4.67-4.52(m,1H),4.28(d,J=9.8Hz,1H),4.19-3.91(m,4H),3.72(s,6H),3.17-2.93(m,4H),2.90-2.75(m,1H),2.27-1.60(m,10H),1.57-1.37(m,12H)。

[3380] 步骤2:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-3-碘吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3381] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(100mg,0.106mmol)和NIS(47.7mg,0.212mmol)在乙酸(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭。将反应系统用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至5%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(80.0mg,产率70.6%),其为浅棕色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1067。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ7.20(d,J=8.3Hz,4H),7.12-6.71(m,6H),5.43-5.05(m,2H),4.86-4.65(m,4H),4.65-4.48(m,1H),4.36-4.27(m,1H),4.22-3.90(m,4H),3.72(s,6H),3.20-2.97(m,4H),2.90-2.77(m,1H),2.20-2.11(m,1H),2.07-1.96(m,2H),1.96-1.65(m,7H),1.55-1.37(m,12H)。

[3382] 步骤3:(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

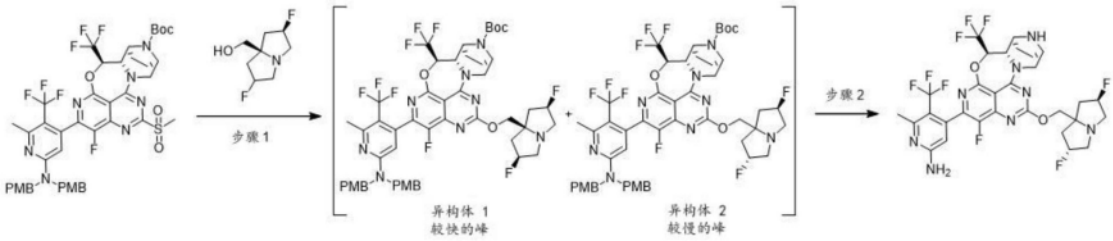
[3383] 在氮气下,在0℃向$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$(313mg,0.750mmol)与Cu粉(47.7mg,0.750mmol)的固体混合物中加入冰冷的(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-3-碘吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(80.0mg,0.0750mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液,并且在室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠使有机层干燥,并且在真空下进行浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至10%甲醇的二氯甲烷),以得到标题化合物(50.0mg,产率66.1%),其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1009

[3384] 步骤4:6-(二氟甲基)-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3385] 将(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(二氟甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.0496mmol)在2,2,2-三氟乙酸(10mL)中的溶液在50℃搅拌1小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,27% B至50% B;波长:254nm;RT1(min):8.6),以得到标题化合物(8.20mg,产率24.7%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=669。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ

7.36(s,2H),6.98(t,J＝53.4Hz,1H),6.58(s,1H),5.29(d,J＝54.4Hz,1H),5.08(d,J＝12.7Hz,1H),4.63-4.45(m,1H),4.17-3.99(m,2H),3.99-3.90(m,1H),3.63-3.53(m,1H),3.45(d,J＝5.7Hz,1H),3.17-3.08(m,2H),3.07-2.96(m,2H),2.93-2.76(m,1H),2.20-2.11(m,1H),2.08-1.94(m,2H),1.91-1.73(m,4H),1.73-1.52(m,4H),1.44(d,J＝6.3Hz,3H)。

[3386] 实例261:化合物261

[3387] 

[3388] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-(((2R,6S,7ar)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯和(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-(((2R,6R)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3389] 在0℃向((2R,7aR)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(120mg,0.677mmol,程序已包括在先前的版本中)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入NaH(60%,分散于矿物油中,52.8mg,1.32mmol),并且将混合物在室温搅拌30分钟。然后加入(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(250mg,0.264mmol),并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(梯度:含有0%至50%乙酸乙酯的石油醚),以得到非对映体的混合物(90.0mg,产率32.6%),其为黄色固体。将两种非对映体通过手性制备型HPLC使用以下条件分离:(柱:CHIRALPAK ID,2×25cm,5μm;流动相A:Hex(0.1% TFA)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度20;波长:220/254nm;RT1(min):8.461;RT2(min):10.449;样品溶剂:EtOH--HPLC;进样体积:1.0mL;运行次数:6),以得到异构体1(9.00mg,3.26%,产率,较快的峰)和异构体2(50.0mg,产率18.1%,较慢的峰),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$＝1045。

[3390] 步骤2:4-((5R,5aS,6S,9R)-12-(((2R,6R)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[3391] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-12-(((2R,6R)-2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.0478mmol,上一步骤的异构体2)在2,2,2-三氟乙酸

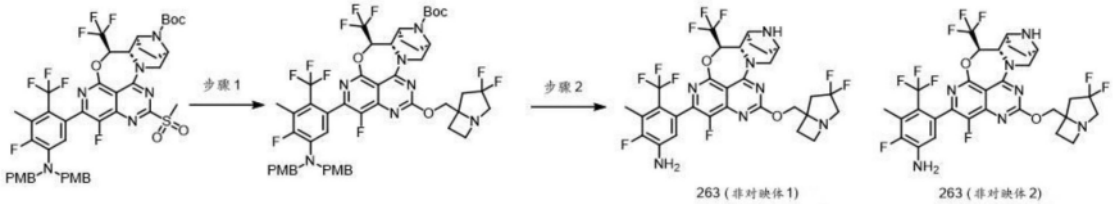
(10mL)中的溶液在50℃搅拌3小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内,28% B至51%B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8),以得到标题化合物(12.3mg,产率36.5%),其为白色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=705。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6,ppm)δ6.87(s,2H),6.23(s,1H),5.73-5.56(m,1H),5.51-5.41(m,1H),5.33-5.23(m,1H),5.23-5.11(m,1H),4.40(d,J=9.7Hz,1H),4.30-4.12(m,2H),3.64-3.49(m,2H),3.49-3.34(m,1H),3.26-2.93(m,5H),2.48(s,3H),2.44-2.29(m,1H),2.29-2.13(m,2H),2.11-2.00(m,1H),1.91-1.76(m,2H),1.74-1.49(m,2H)。

[3392] 下表中的每种化合物按照如针对实例261所述的类似的实验程序(使用适当取代的试剂)进行制备。

[3393]

化合物编号	^{1}H NMR	MS $(M+H)^+$
262(异构体1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.88 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.70 – 5.61 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 3H), 3.75 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.52 (m, 4H)。	691
262(异构体2)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.88 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.70 – 5.61 (m, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 3H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.52 (m, 4H)。	691
262(异构体3)	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.86 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 3H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.81 – 1.49 (m, 4H)。	691
262(异构体4)	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 6.86 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.47 – 4.29 (m, 3H), 3.65 – 3.47 (m, 3H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.90 – 1.48 (m, 6H)。	691

[3394] 实例263:化合物263(两种非对映体)

[3395] 

[3396] 步骤1:(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯

[3397] 在氮气下,在0℃向(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-

4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(300mg,0.310mmol,程序已包括在先前的版本中)和(3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲醇(127mg,0.780mmol,程序已包括在先前的版本中)在甲苯(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(74.7mg,0.780mmol)。将混合物在0℃搅拌1h。然后将溶液用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过C18柱纯化(溶剂梯度:含有0%至95% ACN的水(0.05%NH_4HCO_3)),以得到198mg(产率41.6%)标题化合物,其为黄色固体。LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=1048。

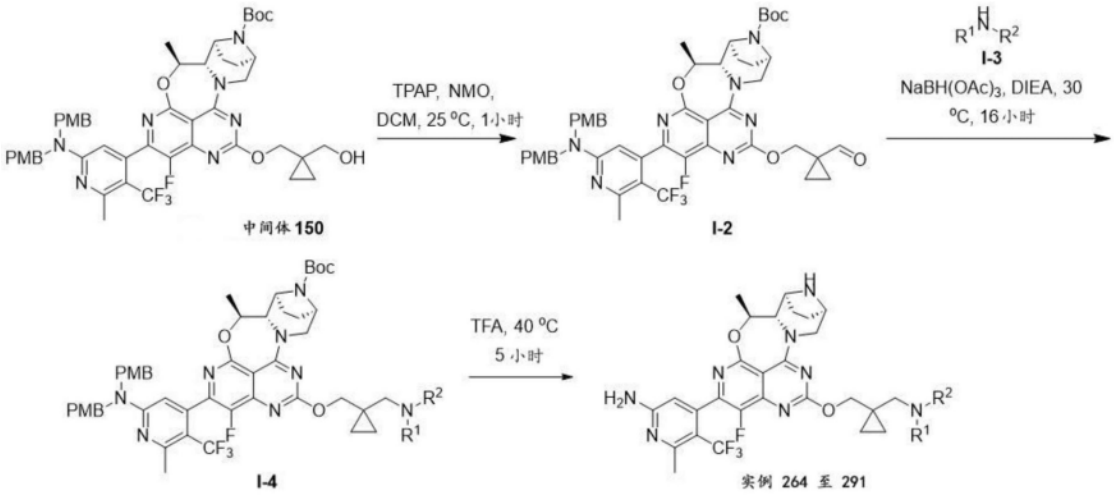
[3398] 步骤2:5-((5R,5aS,6S,9R)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-2-基)-2-氟-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

[3399] 将(5R,5aS,6S,9R)-2-(5-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-12-((3,3-二氟-1-氮杂双环[3.2.0]庚-5-基)甲氧基)-1-氟-5-(三氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氢-5H-4-氧杂-3,10a,11,13,14-五氮杂-6,9-甲桥萘并[1,8-ab]并环庚三烯-14-甲酸叔丁酯(364mg,0.230mmol)在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空下浓缩,并且将粗品通过制备型HPLC纯化(柱:XSelect CSH Fluoro Phenyl 30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内,29% B至54% B;波长:254nm/220nm;R_{T1}(min):8.6),以得到83.2mg混合物产物,其为白色固体。将该混合物产物通过手性制备型HPLC纯化(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(0.5%2M NH_3-MeOH)--HPLC,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度5;波长:220/254nm;R_{T1}(min):13.123;R_{T2}(min):18.513;样品溶剂:EtOH--HPLC),以得到25.3mg(产率15.6%)263(非对映体1)和26.4mg(产率16.3%)263(非对映体2),其为白色固体。

[3400] 263(非对映体1):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=708。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.54(s,1H),6.08(s,2H),5.65(s,1H),5.28-5.09(m,1H),4.51-4.24(m,3H),3.67-3.42(m,3H),3.29-3.18(m,1H),3.14(s,2H),3.12-2.95(m,2H),2.77-2.58(m,1H),2.46-2.37(m,2H),2.37-2.25(m,4H),1.95-1.76(m,2H),1.75-1.51(m,2H)。

[3401] 263(非对映体2):LC-MS:(ESI,m/z):$[M+H]^+$=708。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm):δ6.54(s,1H),6.08(s,2H),5.65(s,1H),5.31-5.08(m,1H),4.53-4.26(m,3H),3.70-3.45(m,3H),3.29-3.19(m,1H),3.19-3.06(m,3H),3.05-2.83(m,1H)2.76-2.57(m,1H),2.48-2.37(m,2H),2.36-2.25(m,4H),1.95-1.76(m,2H),1.75-1.48(m,2H)。

[3402] 实例264至291:化合物264至291

[3403] 

[3404] 一般程序

[3405] 步骤1:在氮气下向含有中间体150(0.050mmol,1.0eq)在DCM(0.50mL)中的溶液的小瓶中加入TPAP(0.030mmol,0.50eq)和NMO(0.10mmol,2.0eq)。将该小瓶加盖并且在25℃搅拌1小时。将溶液直接用于下一步骤中(溶液A)。

[3406] 步骤2:向溶液A中加入胺I-3(0.50mmol,10eq)、N,N-二异丙基乙胺(0.35mmol,7.0eq)和$NaBH(OAc)_3$(0.25mmol,5.0eq)。然后将反应在30℃搅拌16h。将溶剂在氮气流下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(PE:EA=2:1,Rf=2/3),以得到经保护的还原胺化产物I-4,其直接用于下一步骤中。

[3407] 步骤3:向含有I-4的残余物(0.030mmol,1.0eq)的小瓶中加入TFA(0.15mL)。将反应混合物在40℃搅拌5小时。将溶液在氮气流下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到最终产物I-5,其为TFA盐(实例264至291)。

[3408]

化合物编号	^{1}H NMR	MS (M+H)$^+$
264	N/A	691
265	N/A	657
266	N/A	721
267	N/A	713
268	N/A	671
269	N/A	679
270	N/A	691
271	N/A	695
272	N/A	677
273	^{1}H NMR（甲醇-d4，400 MHz）δ 6.5-6.6 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 7H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.60 (d, 3H, J=2.0 Hz), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.3-1.4 (m, 3H), 0.90 (br s, 4H)	659
274	^{1}H NMR（甲醇-d4，400 MHz）δ 6.5-6.7 (m, 1H), 6.0-6.4 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.1-4.5 (m, 8H), 3.4-3.5 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.61 (d, 3H, J=6.4 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-0.9 (m, 4H)	665
275	N/A	691
276	N/A	679
277	N/A	677
278	N/A	657
279	N/A	691
280	N/A	671
281	N/A	671
282	N/A	685
283	N/A	647
284	N/A	647
285	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.0-10.3 (m, 1H), 9.3-9.5 (m, 2H), 6.9-6.9 (m, 1H), 6.1-6.3 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.49 (br dd, 1H, J=6.3, 11.3 Hz), 4.1-4.3 (m, 7H), 3.3-3.4 (m, 6H), 2.47 (br d, 4H, J=2.0 Hz), 1.8-2.2 (m, 6H), 1.4-1.5 (m, 3H), 0.6-0.9 (m, 4H)	691
286	N/A	685
287	N/A	685

[3409]

288	N/A	665
289	N/A	647
290	N/A	677
291	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.1-10.3 (m, 1H), 9.2-9.5 (m, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 6.2-6.3 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.0-4.3 (m, 8H), 3.38 (br s, 5H), 2.46 (br d, 5H, J=2.0 Hz), 1.8-2.1 (m, 5H), 1.5-1.5 (m, 3H), 1.0-1.1 (m, 1H), 0.7-1.0 (m, 4H)	677

[3410] 实例500:KRAS G12D LoEnz生化测定,BODIPY-GDP交换TR-FRET。通过评估KRAS G12D中SOS1介导的核苷酸交换的抑制来评定生化化合物效力。在该测定中,利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)监测SOS1促进的荧光标记的GDP(BOPIDY-GDP)的交换。将溶于DMSO中的化合物作为浓度系列分配到384孔白色测定板中。加入在10μL/孔测定缓冲液

(20mM HEPES,pH 7.5,50mM NaCl,10mM $MgCl_2$、0.01％吐温-20和1mM二硫苏糖醇)中制备的生物素标记的重组人KRAS(0.06nM突变G12D)与0.06nM铽标记的链霉抗生物素蛋白(CisBIO)的预先形成的复合物,并且在室温孵育10分钟。通过在测定缓冲液中添加5μL 300nM重组人SOS1和300nM BODIPY-GDP来引发反应。孵育120分钟后,在337nm激发波长以及490nm和520nm发射波长下测量荧光。将TR-FRET比率确定为520nm处的荧光除以490nm处的荧光乘以10,000。基于对照样品将结果归一化为抑制百分比:DMSO(0％抑制)和处于完全抑制(100％抑制)浓度的对照化合物。将归一化的TR-FRET结果相对于化合物浓度作图,并且将数据拟合至4参数Hill方程以确定IC_{50}值。

[3411] 实例501:KRAS WT生化测定,BODIPY-GDP交换TR-FRET。通过评估KRAS WT中SOS1介导的核苷酸交换的抑制来评定生化化合物效力。在该测定中,利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)监测SOS1促进的荧光标记的GDP(BOPIDY-GDP)的交换。将溶于DMSO中的化合物作为浓度系列分配到384孔白色测定板中,并且在临测定开始前加入5uL测定缓冲液(20mM HEPES(pH 7.5)、50mM NaCl、10mM $MgCl_2$、0.01％吐温-20和1mM二硫苏糖醇)。加入在5uL/孔测定缓冲液中制备的预先形成的3nM生物素标记的重组人KRAS WT与0.3nM铽标记的链霉抗生物素蛋白(CisBIO)的复合物,并且在室温孵育10分钟。通过在测定缓冲液中添加5μL 3nM重组人SOS1和300nM BODIPY-GDP来引发反应。孵育60分钟后,在337nm激发波长以及490nm和520nm发射波长下测量荧光。将TR-FRET比率确定为520nm处的荧光除以490nm处的荧光乘以10,000。基于对照样品将结果归一化为抑制百分比:DMSO(0％抑制)和处于完全抑制(100％抑制)浓度的对照化合物。将归一化的TR-FRET结果相对于化合物浓度作图,并且将数据拟合至4参数Hill方程以确定IC_{50}值。

[3412] 实例502:KRAS WT生化测定,BODIPY-GDP交换TR-FRET。通过评估KRAS WT中SOS1介导的核苷酸交换的抑制来评定生化化合物效力。在该测定中,利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)监测SOS1促进的荧光标记的GDP(BOPIDY-GDP)的交换。将溶于DMSO中的化合物作为浓度系列分配到384孔白色测定板中。加入在10μL/孔测定缓冲液(20mM HEPES,pH 7.5,50mM NaCl,10mM $MgCl_2$、0.01％吐温-20和1mM二硫苏糖醇)中制备的0.06nM生物素标记的重组人KRAS WT、15nM GDP与0.06nM铽标记的链霉抗生物素蛋白(CisBIO)的预先形成的复合物,并且在室温孵育10分钟。通过在测定缓冲液中添加5μL 300nM重组人SOS1和300nM BODIPY-GDP来引发反应。孵育120分钟后,在337nm激发波长以及490nm和520nm发射波长下测量荧光。将TR-FRET比率确定为520nm处的荧光除以490nm处的荧光乘以10,000。基于对照样品将结果归一化为抑制百分比:DMSO(0％抑制)和处于完全抑制(100％抑制)浓度的对照化合物。将归一化的TR-FRET结果相对于化合物浓度作图,并且将数据拟合至4参数Hill方程以确定IC_{50}值。

[3413] 实例503:KRAS 3D细胞增殖测定。通过评估纯合突变KRAS G12D人胰腺细胞系(AsPC-1和HPAC)相比于KRAS野生型人肺腺癌细胞系(PC-9和/或H1975)的3D培养物中对增殖的抑制来评定化合物的细胞效力。将细胞接种到384孔黑色圆底、超低附着测定板中的50μL细胞生长培养基(RPMI-1640,包含10％胎牛血清和2mM L-谷氨酰胺)。在37℃和5％ CO_2下孵育过夜后,将溶于DMSO中的化合物作为稀释系列加入孔中,总体积为150nL(最终浓度为0.3％ DMSO)。将细胞在37℃和5％CO_2下孵育7天。通过加入40μL/孔的CellTiter-GloÒ 3D(Promega)来定量细胞增殖,并且使用液体处理自动化工作站(Bravo,带384孔头)将孔内

容物高速混合20次,并且以1500rpm离心2分钟以消除气泡。该试剂与机械破碎相结合,释放出细胞ATP,以促进基于荧光素酶的酶/底物化学发光检测系统的活性。在环境条件下振荡孵育30分钟后并且在不振荡的情况下额外孵育10分钟后,在酶标仪(例如,EnVision[PerkinElmer])上读取发光。基于以下对照样品将结果归一化为抑制百分比:DMSO(0%抑制)和1μM星形孢菌素(100%抑制)。将归一化的发光结果相对于化合物浓度作图,并且将数据拟合至4参数Hill方程以确定IC_{50}值。

[3414] 示例性化合物功效表。

[3415]

化合物编号	KRas(wt) GDP HTRF IC50	KRas (G12D) GDP HTRF IC50	增殖 PC9 3D ATP IC50	增殖 AsPC-1 3D ATP IC50	KRas HTRF IC50 [uM]	增殖 HPAC 3D ATP IC50 [uM]	增殖 H1975 3D ATP IC50 [uM]
1	0.008120	0.000120	16.900000	0.226000	NT	NT	NT
2	0.922000	0.015200	4.680000	0.565000	NT	NT	NT
3	0.000517	0.000058	20.000000	0.006720	0.000757	0.0112000	0.2020
4	9.570000	0.899000	13.300000	9.750000	NT	NT	NT
5	0.002120	0.000060	9.050000	0.006280	NT	0.0070600	1.4000
6	0.000480	0.000074	4.210000	0.000561	0.000548	0.0002470	0.6920
7	0.000296	0.000059	10.200000	0.001920	0.000288	0.0013600	0.1300
8	0.146000	0.001780	3.920000	0.072000	NT	0.0873000	4.3100
9	0.006510	0.000057	7.790000	0.019300	NT	0.0116000	2.0200
10	0.006460	0.000082	6.670000	0.004930	0.013300	0.0059600	2.2700
11	0.000380	0.000060	20.000000	0.002300	NT	0.0024100	0.1690
12	37.400000	0.379000	13.900000	16.600000	NT	NT	NT
13	1.540000	0.030700	3.530000	1.870000	1.770000	NT	NT
14	0.006580	0.000260	6.210000	0.005620	NT	0.0113000	2.5100
15	0.000448	0.000070	2.900000	0.001570	NT	NT	NT
16	0.000668	0.000138	20.000000	0.001300	0.000484	0.0007000	0.2550

[3416]

17	0.000559	0.000133	7.910000	0.001710	0.001050	0.0006200	1.3400
18	7.850000	0.175000	7.910000	5.590000	NT	5.2200000	20.0000
19	0.001830	0.000080	8.800000	0.005050	NT	0.0033100	0.2170
20	0.006550	0.000120	8.680000	0.028700	NT	0.0077800	2.2200
21	3.890000	0.069900	7.700000	1.090000	NT	0.6980000	12.2000
21	1.400000	0.020300	8.130000	0.330000	NT	NT	NT
22	0.145000	0.002990	7.410000	0.060300	NT	0.1390000	20.0000
23	39.500000	0.725000	9.400000	14.000000	NT	NT	NT
23	94.500000	2.500000	20.000000	20.000000	NT	NT	NT
24	0.003280	0.000290	7.870000	0.004290	NT	0.0018900	6.7100
25	0.126000	0.002040	11.000000	0.464000	NT	0.0788000	10.7000
26	0.006010	0.000260	7.640000	0.005190	NT	0.0032400	1.5400
27	0.065200	0.000720	2.780000	0.032100	NT	0.0681000	2.3900
28	0.751000	0.009380	11.000000	0.363000	NT	0.2570000	20.0000
29	0.002930	0.000086	8.190000	0.004980	NT	0.0077600	6.1100
30	0.598000	0.019400	3.810000	0.166000	NT	0.1540000	2.8900
31	0.001550	0.000087	3.790000	0.001640	0.007110	0.0008080	0.4230
32	0.000579	0.000200	0.821000	0.003380	NT	NT	NT
33	0.007530	0.000230	3.920000	0.003720	NT	0.0012900	1.8500
34	0.002130	0.000235	6.950000	0.000692	0.004290	0.0005400	0.3400
35	0.015800	0.000570	9.170000	0.010600	NT	0.0074000	5.8700
36	0.046500	0.000980	6.110000	0.052400	NT	0.0314000	1.1300
38	0.697000	0.013900	7.380000	0.270000	NT	0.0961000	2.8300

[3417]

39	0.076100	0.001780	20.000000	0.055800	NT	0.0358000	3.9700
40	0.086800	0.001300	15.700000	0.027700	NT	0.0360000	20.0000
41	0.296000	0.006350	20.000000	0.980000	NT	NT	NT
42	0.045200	0.000470	7.040000	0.122000	NT	NT	NT
43	0.016600	0.000598	20.000000	0.043400	NT	0.0168000	4.2900
44	0.059000	0.000680	20.000000	0.337000	NT	NT	NT
45	0.069400	0.000730	20.000000	0.112000	NT	NT	NT
45	0.319000	0.003160	20.000000	0.345000	NT	NT	NT
47	0.004430	0.000443	8.840000	0.003970	NT	0.0029500	1.5300
48	0.010500	0.000491	20.000000	0.008240	0.028500	0.0055200	5.7600
49	0.561000	0.808000	2.370000	20.000000	NT	NT	NT
49	0.331000	3.460000	4.240000	20.000000	NT	NT	NT
50	0.001690	0.000240	4.910000	0.013000	NT	0.0258000	0.4550
51	0.005600	0.000300	19.500000	0.051200	NT	0.0730000	1.8200
52	194.00000	2.140000	NT	NT	NT	NT	NT
53	200.00000	22.20000	NT	NT	NT	NT	NT
54	1.980000	0.017800	20.000000	2.090000	NT	3.4200000	20.0000
55	200.00000	22.20000	12.800000	20.000000	NT	NT	NT
56	46.500000	0.942000	20.000000	5.740000	NT	NT	NT
57	NT	0.000160	3.110000	0.000361	0.000633	0.0025900	0.2510
59	NT	0.000310	NT	NT	0.051400	0.1170000	10.5000
60	NT	0.000180	16.500000	0.003480	0.004550	0.0025900	0.7200
61	NT	0.000210	NT	0.044500	0.030500	0.0213000	2.6100
62	NT	0.000083	NT	0.000300	0.000290	0.0002610	0.1110
63	NT	0.000150	NT	NT	0.021700	0.0824000	20.8000
64	NT	0.000120	NT	0.000900	0.000738	0.0004600	0.2350
65	NT	0.001720	7.530000	0.064300	0.377000	0.0196000	7.9600

[3418]

66	NT	0.002290	4.780000	0.041400	0.274000	0.0276000	7.1500
67	NT	0.000170	NT	NT	0.007530	0.0027900	0.6390
68	NT	0.000070	NT	NT	0.000112	0.0002050	0.1460
69	NT	0.000310	NT	0.021300	0.040900	0.0064200	1.2800
70	NT	0.000710	NT	0.044100	0.169000	0.0110000	1.7000
71	NT	0.003510	20.000000	0.132000	0.313000	NT	NT
72	NT	0.000280	NT	NT	0.012900	0.0031600	1.0600
73	NT	0.002600	NT	NT	0.036300	0.0163000	4.0900
74	NT	0.000330	NT	NT	0.030800	0.0057000	2.0400
75	NT	0.000130	NT	0.005200	0.011800	0.0027700	0.7970
76	NT	0.000130	5.710000	0.014100	0.014300	0.0046200	0.2480
77	NT	0.000240	NT	0.011900	0.021100	0.0027900	0.3580
78	NT	0.867000	20.000000	15.900000	200.0000	NT	NT
79	0.954000	0.022700	20.000000	4.040000	1.530000	NT	NT
80	0.003390	0.000068	4.050000	0.005080	0.003480	0.0027600	0.9240
81	NT	0.000085	20.000000	0.014700	0.000448	0.0124000	4.7800
82	NT	0.360000	NT	NT	23.50000	20.000000	20.0000
83	NT	0.001150	NT	NT	0.123000	0.0237000	2.2300
84	NT	0.024900	20.000000	1.160000	4.310000	NT	NT
85	NT	0.003280	20.000000	0.975000	0.678000	NT	NT
86	NT	0.004670	8.750000	0.144000	0.248000	0.1260000	5.4300
87	NT	0.068900	20.000000	4.030000	16.10000	1.4000000	20.0000
88	NT	1.470000	20.000000	20.000000	1.620000	NT	NT
89	NT	0.912000	NT	NT	1.650000	NT	NT
90	NT	0.000470	NT	0.018900	0.071600	0.0073000	1.1400
91	NT	0.000182	NT	0.001300	0.005710	0.0012500	0.9530
92	NT	0.001010	8.130000	0.017300	0.148000	0.0126000	20.0000
92	NT	0.000760	11.200000	0.006040	0.034900	0.0031000	0.3830
93	NT	0.073400	NT	NT	14.40000	0.8360000	20.0000
94	NT	2.300000	NT	NT	200.0000	2.2300000	15.2000
95	NT	0.026600	NT	0.200000	3.570000	0.2470000	6.7000
96	NT	0.000433	NT	0.005800	0.075800	0.0036900	0.9820
97	NT	0.000370	NT	0.010100	0.043700	0.0032100	0.5730
98	NT	0.004250	NT	NT	0.553000	0.0262000	2.7500
99	NT	0.002090	NT	NT	0.506000	0.0400000	5.0600
100	NT	0.001490	NT	NT	0.495000	0.0218000	3.9700
101	NT	0.003190	NT	NT	0.906000	0.0415000	8.4900
103	NT	0.000860	NT	NT	0.224000	0.0092900	3.4600
104	NT	0.000050	NT	0.001400	0.000710	0.0006500	0.2210
105	NT	0.141000	NT	NT	9.700000	2.0000000	20.0000
106	NT	0.001890	NT	NT	0.210000	0.0314000	0.7700
106	NT	0.000180	NT	0.005400	0.031100	0.0041900	0.6220

[3419]

107	NT	0.001390	NT	NT	0.167000	0.0435000	4.8700
108	NT	0.000325	NT	NT	0.037600	0.0028500	0.7720
110	NT	0.000150	NT	NT	0.007750	0.0025800	0.5870
111	NT	0.000310	NT	NT	0.108000	0.0141000	1.8400
112	NT	0.000480	NT	0.031600	0.062800	0.0075900	1.4700
113	NT	0.000310	NT	NT	0.065600	0.0029100	1.1700
114	NT	0.135000	NT	NT	36.70000	2.0000000	20.0000
115	NT	0.000390	NT	NT	0.034100	0.0157000	2.7100
116	NT	0.002410	NT	NT	0.213000	0.5130000	20.0000
117	NT	0.004840	NT	NT	0.638000	0.1480000	4.7400
118	NT	0.000090	NT	0.000600	0.001760	0.0004300	0.5190
119（异构体 1）	NT	0.004380	NT	NT	0.787000	0.0767000	3.1500
119（异构体 2）	NT	0.000370	NT	NT	0.075000	0.0079500	1.7000
120	NT	0.000240	NT	NT	0.044500	0.0106000	1.5300
121（异构体 1）	NT	0.000680	NT	NT	0.108000	0.0125000	1.3400
121（异构体 2）	NT	0.000270	NT	0.041000	0.049300	0.0175000	0.5330
122	NT	0.000110	NT	NT	0.003720	0.0018400	0.4870
123	NT	0.000700	NT	NT	0.181000	0.0630000	13.9000
124	NT	0.001740	NT	NT	0.619000	0.2930000	12.2000
125	NT	0.000230	NT	0.010200	0.014700	0.0021400	1.2200
126（异构体 1）	NT	0.000100	NT	0.000600	0.000420	0.0005100	0.7700
126（异构体 2）	NT	0.000090	NT	NT	0.008080	0.0051500	1.7700
126（异构体 3）	NT	0.000090	NT	NT	0.006310	0.0032800	1.4300
126（异构体 4）	NT	0.000370	NT	NT	0.090300	0.0249000	2.2500
127（异构体 1）	NT	0.000140	NT	NT	0.017900	0.0501000	6.0800

[3420]

127（异构体 2）	NT	0.000190	NT	NT	0.037700	0.0575000	7.9700
128	NT	0.000480	NT	NT	0.156000	0.0515000	5.0600
129	NT	0.000180	NT	0.001000	0.003870	0.0011000	1.1500
130（异构体 1）	NT	0.002260	NT	NT	0.460000	0.0447000	2.8300
130（异构体 2）	NT	0.000920	NT	NT	0.174000	0.0158000	2.9000
131（异构体 1）	NT	0.013900	NT	NT	2.530000	1.4300000	20.0000
131（异构体 2）	NT	0.001310	NT	NT	0.293000	0.3420000	20.0000
131（异构体 3）	NT	0.002070	NT	NT	0.249000	0.0774000	8.8500
131（异构体 4）	NT	0.001140	NT	NT	0.195000	0.0900000	6.8100
132	NT	0.001470	NT	NT	0.291000	0.0704000	14.2000
133（异构体 1）	NT	0.000120	NT	NT	0.013600	0.0267000	2.6300
133（异构体 2）	NT	0.000150	NT	NT	0.014400	0.0224000	1.6000
133（异构体 3）	NT	0.000140	NT	NT	0.023300	0.0363000	0.6590
133（异构体 4）	NT	0.000080	NT	NT	0.002300	0.0141000	2.0800
134（异构体 1）	NT	0.000190	NT	NT	0.039400	0.0085900	2.5500
134（异构体 2）	NT	0.000190	NT	NT	0.038100	0.0074500	1.9400
135	NT	0.000710	NT	NT	0.143000	0.0956000	20.0000
136	NT	0.000380	NT	0.200000	0.090800	0.0675000	12.3000

[3421]

137（异构体 1）	NT	0.002310	NT	NT	0.283000	0.1270000	20.0000
137（异构体 2）	NT	0.002340	NT	NT	0.454000	0.1930000	20.0000
138	NT	0.000420	NT	NT	0.115000	0.0151000	2.5500
139	NT	0.002410	NT	NT	0.780000	0.1180000	8.5700
140	NT	0.000140	NT	0.004400	0.018400	0.0025300	2.0600
141	NT	0.000260	NT	NT	0.085000	0.0069200	6.2400
142	NT	0.000200	NT	NT	0.033200	0.0054500	3.5600
143（异构体 1）	NT	0.000220	NT	NT	0.028100	0.0047200	0.9720
143（异构体 2）	NT	0.000260	NT	0.004100	0.033500	0.0035200	1.1300
143（异构体 3）	NT	0.000430	NT	NT	0.047300	0.0047700	1.0900
144	NT	0.000500	NT	NT	0.099500	0.0212000	7.5100
145	NT	0.000670	NT	NT	0.171000	0.0687000	5.1200
146	NT	0.000760	NT	NT	0.114000	1.7400000	20.0000
149	NT	0.018400	NT	NT	5.450000	0.1860000	20.0000
150（异构体 1）	NT	0.000180	NT	NT	0.027500	0.0137000	3.7700
150（异构体 2）	NT	0.000250	NT	NT	0.064500	0.0239000	2.8500
151（异构体 1）	NT	0.001840	NT	NT	0.398000	0.3230000	20.0000
151（异构体 2）	NT	0.000120	NT	NT	0.025500	0.0080400	1.6900
152（异构体 1）	NT	0.000100	NT	NT	0.015700	0.0174000	0.7870
152（异构体 2）	NT	0.003230	NT	NT	0.526000	0.2990000	6.3300

[3422]

153（异构体 1）	NT	0.000370	NT	NT	0.090900	0.0190000	4.7400
153（异构体 2）	NT	0.000320	NT	NT	0.087600	0.0134000	4.1800
153（异构体 3）	NT	0.000550	NT	NT	0.125000	0.0329000	4.4900
154	NT	0.000470	NT	NT	0.118000	0.0205000	4.1000
155	NT	0.000220	NT	NT	0.031500	0.0088400	4.7500
156	NT	NT	NT	0.009400	NT	0.0029400	0.7760
157	NT	0.000550	NT	NT	0.045600	0.0128000	2.1400
158	NT	0.003390	NT	NT	0.121000	0.0099400	13.8000
159（非对映体 1）	NT	0.000280	NT	NT	0.064000	0.0369000	4.3100
159（非对映体 2）	NT	0.000230	NT	NT	0.048100	0.0238000	1.2400
159（混合物）	NT	0.000230	NT	NT	0.045200	0.0179000	3.7400
160（非对映体 1）	NT	0.000140	NT	NT	0.031300	0.0080700	1.0000
160（非对映体 2）	NT	0.000120	NT	NT	0.022500	0.0069700	0.7550
161	NT	0.007610	NT	NT	1.330000	0.0689000	13.0000
162	NT	0.000130	NT	0.200000	0.041300	0.0487000	9.4500
163	NT	0.000110	NT	NT	0.019600	0.0102000	1.1400
164	NT	0.000150	NT	NT	0.030600	0.0438000	7.1100
165a	NT	0.000080	NT	0.000600	0.001140	0.0006300	0.3740
165 b	NT	0.000100	NT	0.000849	0.001430	0.0006600	0.4990
165 c	NT	0.000090	NT	0.001100	0.002190	0.0010900	0.4810
166a	NT	0.000100	NT	NT	0.003680	0.0014400	1.2700
166 b	NT	0.000150	NT	NT	0.005380	0.0014900	0.4020
167a	NT	0.000170	NT	NT	0.013600	0.0015800	1.1400
167 b	NT	0.000190	NT	NT	0.013800	0.0018200	1.0600

[3423]

168	NT	0.000120	NT	0.000700	0.001680	0.0004720	0.6560
169	NT	0.000100	NT	NT	0.002310	0.0009200	0.4540
170	NT	0.000090	NT	0.000800	0.002160	0.0009200	0.5060
171	NT	0.000253	NT	NT	0.013700	0.0013300	0.9040
172	NT	0.000240	NT	NT	0.011100	0.0017200	0.8640
173	NT	0.000080	NT	NT	0.005950	0.0013300	0.9170
174	NT	0.003390	NT	0.001300	0.003040	0.0038600	0.2270
175	NT	0.003390	NT	NT	0.108000	0.0196000	2.3400
176	NT	0.002800	NT	0.200000	0.809000	0.1680000	15.2000
177	NT	0.126000	NT	NT	11.70000	4.4500000	20.0000
178	NT	NT	NT	NT	NT	0.1330000	9.2800
179	NT	0.006640	NT	NT	0.659000	0.2940000	8.4100
180	NT	0.017400	NT	NT	2.740000	2.0000000	20.0000
181（异构体 1）	NT	0.159000	NT	NT	10.90000	2.0000000	12.3000
181（异构体 2）	NT	0.050400	NT	NT	3.030000	0.9030000	7.2600
182	NT	0.000269	NT	0.008300	0.033900	0.0041200	1.9100
183	NT	0.000210	NT	0.004200	0.004460	0.0023200	0.8520
184	NT	0.001980	NT	NT	0.393000	0.1470000	20.0000
185	NT	0.001100	NT	NT	0.107000	0.0320000	4.9300
186	NT	0.000100	NT	0.008900	0.005610	0.0025800	1.0900
187	NT	0.000510	NT	NT	0.163000	0.0348000	18.9000
188	NT	0.001260	NT	NT	0.225000	0.0660000	10.1000
189	NT	0.002310	NT	NT	0.252000	0.0954000	20.0000
190	NT	0.000110	NT	0.012600	0.010100	0.0022000	1.5600
191	NT	0.000460	NT	NT	0.091100	0.0296000	1.4100
192	NT	NT	NT	NT	NT	0.0071700	1.2800
193	NT	32.80000	NT	NT	128.0000	2.0000000	20.0000
194	NT	0.000420	NT	0.002700	0.028900	0.0049900	0.9190
195	NT	0.000440	NT	NT	0.108000	0.0221000	1.3400
196	NT	0.248000	NT	NT	20.10000	20.000000	20.0000
197	NT	0.000460	NT	NT	0.059800	0.0097900	0.4680
198	NT	0.000620	NT	NT	0.085800	0.0130000	3.7200
199	NT	0.000170	NT	0.004060	0.009630	0.0009800	1.0500
200	NT	0.000100	NT	NT	0.006700	0.0068300	0.5930
201	NT	0.009190	NT	NT	1.620000	0.4070000	10.6000
202	NT	0.001980	NT	NT	0.214000	2.0000000	20.0000
203	NT	0.026800	NT	NT	1.590000	0.5200000	20.0000
204	NT	0.000385	NT	NT	0.069100	0.0189000	1.4200
205	NT	0.003390	NT	NT	0.008610	0.0033500	1.1300
206	NT	0.000170	NT	0.003600	0.024200	0.0031600	2.8400

[3424]

207	NT	0.000360	NT	NT	0.043100	0.0023600	1.4200
208	NT	0.000310	NT	NT	0.024700	0.0048900	3.6300
209	NT	0.000240	NT	NT	0.018500	0.0034700	0.2820
210	NT	NT	NT	0.003600	NT	0.0018100	0.8680
211	NT	0.000210	NT	NT	0.017800	0.0014500	1.1500
212	NT	0.000560	NT	NT	0.039100	0.0016400	0.3890
213	NT	0.000310	NT	NT	0.013600	0.0012500	0.2950
214	NT	0.000420	NT	0.025400	0.055700	0.0080400	7.0300
215	NT	0.000210	NT	0.007800	0.007100	0.0025000	0.8310
216	NT	NT	NT	0.000600	NT	0.0008930	0.1610
217	NT	0.003390	NT	NT	0.242000	0.0388000	12.6000
218	NT	0.000290	NT	NT	0.014100	0.0013600	0.3840
219	NT	0.000460	NT	NT	0.047300	0.0036700	8.2800
220	NT	0.000920	NT	NT	0.149000	0.0118000	20.0000
221	NT	0.000390	NT	0.001200	0.009950	0.0014500	0.4980
222	NT	0.003390	NT	NT	0.045700	0.0057600	1.4800
223	NT	0.003390	NT	NT	0.051300	0.0064600	1.2300
224	NT	0.000180	NT	0.003500	0.012000	0.0027200	0.7110
225	NT	0.000250	NT	0.002900	0.004200	0.0011900	0.5610
226	NT	0.000400	NT	0.001200	0.008110	0.0008600	0.5680
227	NT	0.000210	NT	NT	0.000938	0.0005160	0.6790
228	NT	0.370000	NT	NT	4.880000	2.0000000	20.0000
229	NT	0.000360	NT	NT	0.012000	0.0018200	0.6390
230	NT	0.001130	NT	NT	0.213000	0.0284000	5.8400
231	NT	0.004600	NT	NT	1.240000	0.0398000	13.2000
232	NT	0.002860	NT	NT	0.277000	0.0770000	10.5000
233	NT	NT	NT	NT	NT	2.0000000	5.4000
234（异构体 1）	NT	1.330000	NT	NT	23.30000	2.0000000	8.5700
234（异构体 2）	NT	0.209000	NT	NT	0.513000	2.0000000	9.7500
234（异构体 3）	NT	4.810000	NT	NT	4.570000	2.0000000	16.6000
234（异构体 4）	NT	0.589000	NT	NT	0.510000	2.0000000	8.5000
235（异构体 1）	NT	0.065800	NT	NT	0.143000	2.4200000	4.3400

[3425]

235（异构体2）	NT	0.000480	NT	NT	0.002630	0.1360000	0.2620
236	NT	0.068000	NT	NT	0.830000	2.0000000	14.5000
237（异构体1）	NT	1.910000	NT	NT	1.020000	NT	NT
237（异构体2）	NT	0.000150	NT	0.200000	0.000350	0.0036300	1.0400
238（异构体1）	NT	7.700000	NT	NT	3.810000	2.0000000	13.5000
238（异构体2）	NT	13.00000	NT	NT	4.800000	2.0000000	20.0000
239	NT	0.000580	NT	NT	0.000940	0.0334000	0.5690
240（阻转异构体1）	NT	0.044900	NT	NT	1.080000	0.5940000	6.4800
240（阻转异构体2）	NT	0.000140	NT	0.001500	0.015100	0.0018800	1.0600
241	NT	0.000130	NT	NT	0.015400	0.0162000	1.2000
242	NT	0.000330	NT	0.007800	0.005290	0.0051100	1.0400
243	NT	0.581000	NT	NT	3.960000	2.0000000	20.0000
244	NT	0.000520	NT	NT	0.011900	0.0061400	0.2580
245	NT	0.000249	NT	0.003600	0.007440	0.0041300	0.7390
246	NT	0.311000	NT	NT	1.200000	2.0000000	20.0000
247	NT	0.000210	NT	0.001000	0.000959	0.0016400	0.6430
248	NT	0.001100	NT	0.027900	0.000522	0.0125000	0.2440
249	NT	0.000220	NT	0.001100	0.001370	0.0013700	0.4170
250	NT	0.000390	NT	NT	0.013600	0.0169000	0.9940
251	NT	0.000160	NT	0.001900	0.001050	0.0023000	0.2340
252（异构体1）	NT	0.001170	NT	NT	0.025000	0.0204000	7.7100
252（异构体2）	NT	0.005890	NT	NT	0.159000	0.1190000	20.0000
253	NT	0.001030	NT	0.064600	0.037100	0.0198000	5.0800
254	NT	0.000490	NT	0.002500	0.001250	0.0018600	0.1390

[3426]

255a	NT	0.000410	NT	0.006600	0.001390	0.0016600	0.1200
255 b	NT	0.000270	NT	0.004700	0.001170	0.0042100	0.3080
256	NT	0.000820	NT	NT	0.017000	0.0139000	0.0934
257	NT	0.000890	NT	0.008000	0.008410	0.0083700	5.0200
258（异构体 1）	NT	0.000090	NT	0.008100	0.014900	0.0050000	1.5600
258（异构体 2）	NT	0.000070	NT	0.006900	0.011000	0.0026800	1.5500
259	NT	0.000160	NT	NT	0.009710	0.0123000	1.9700
260	NT	0.000280	NT	NT	0.026200	0.0415000	3.2500
261	NT	0.002760	NT	NT	0.097100	0.1070000	6.1000
262（异构体 1）	NT	0.031900	NT	NT	0.668000	0.4750000	20.0000
262（异构体 2）	NT	0.007020	NT	NT	0.186000	0.1230000	20.0000
262（异构体 3）	NT	0.041100	NT	NT	1.080000	0.9710000	20.0000
262（异构体 4）	NT	0.001140	NT	NT	0.035100	0.0434000	4.3800
263（非对映体 1）	NT	0.000260	NT	0.007100	0.005490	0.0061400	0.7890
263（非对映体 2）	NT	0.000530	NT	NT	0.015400	0.0154000	0.3360
264	NT	0.000330	NT	NT	0.019200	0.0055600	11.0000
265	NT	0.000280	NT	NT	0.014100	0.0022400	6.2400
266	NT	0.003050	NT	NT	1.100000	NT	NT
267	NT	0.002980	NT	NT	0.609000	NT	NT
268	NT	0.000290	NT	NT	0.011900	0.0021700	1.7000
269	NT	0.000420	NT	NT	0.105000	NT	NT
270	NT	0.000260	NT	NT	0.010700	0.0025200	2.4800
271	NT	0.000510	NT	NT	0.056400	0.0044900	10.9000
272	NT	0.000380	NT	NT	0.024400	0.0045800	5.4800
273	NT	0.000290	NT	NT	0.017100	0.0065300	3.1900
274	NT	0.000340	NT	NT	0.025700	0.0075500	1.0700

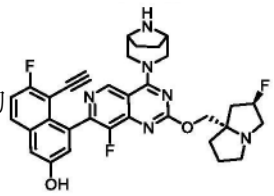
[3427]

275	NT	0.000480	NT	NT	0.023300	0.0032900	5.1800
276	NT	0.000260	NT	NT	0.008910	0.0018200	1.6200
277	NT	NT	NT	NT	NT	0.0020900	0.9740
278	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
279	NT	NT	NT	NT	NT	0.0020200	1.2700
280	NT	NT	NT	NT	NT	0.0017700	1.3400
281	NT	NT	NT	NT	NT	0.0086000	2.4300
282	NT	NT	NT	NT	NT	0.0039600	2.4500
283	NT	NT	NT	NT	NT	0.0015800	0.5770
284	NT	NT	NT	NT	NT	0.0012300	0.4900
285	NT	NT	NT	NT	NT	0.0030500	0.6080
286	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
287	NT	NT	NT	NT	NT	0.0057200	1.3800
288	NT	NT	NT	NT	NT	0.0188000	9.8100
289	NT	NT	NT	NT	NT	0.0031500	0.5730
290	NT	NT	NT	NT	NT	0.0025300	2.7800
291	NT	NT	NT	NT	NT	0.0040900	12.2000

[3428] NT＝未测试

[3429] 实例504:药代动力学分析。

[3430] 使用平行研究设计,在雌性CD-1小鼠或雄性Sprague Dawley大鼠中以0.5mg/kg至1mg/kg的剂量单次静脉推注(IV)溶液以及以5mg/kg至30mg/kg的剂量经口施用(PO)溶液后评估化合物6的药代动力学。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时和8小时采集小鼠IV剂量组的血液样品,并且在给药后8小时采集同组的血浆样品。在给药后0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、8小时和24小时采集小鼠PO剂量组的血液样品。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠IV剂量组的血液和血浆样品。在给药后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠PO剂量组的血液和血浆样品。用于IV剂量组的媒介物为10％ DMSO、35％ PEG400、55％水,并且用于PO组的媒介物为80％ PEG400/20％ EtOH。在Wuxi Inc.使用未经验证的LC/MS/MS方法对血浆和血液浓度进行定量。血液测定的定量下限(LLOQ)为0.0079μM,并且血浆测定的LLOQ为0.0016μM。如Gibaldi和Perrier所述(Gibaldi和Perrier,1982),使用Phoenix® WinNonlin®版本8.3.4(Certara L.P.),通过非房室方法来计算药代动力学参数。PO给药后,通过将每个PO剂量后获得的外推至无穷大时的剂量归一化血浆和血液浓度-时间曲线下面积(AUCinf)除以接受IV注射给药的动物的平均剂量归一化AUCinf,确定每只动物的生物利用度百分比(％F)。所有PK参数均以平均值±标准差(SD)表示。

[3431] 使用平行研究设计,在雌性CD-1小鼠或雄性Sprague Dawley大鼠中以1mg/kg的剂量单次静脉推注(IV)溶液以及以5mg/kg至30mg/kg的剂量经口施用(PO)溶液后评估对比物化合物  的药代动力学。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5

小时、1小时、3小时和8小时采集小鼠IV剂量组的血液样品,并且在给药后8小时采集同组的血浆样品。在给药后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、8小时和24小时采集小鼠PO剂量组的血液样品。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠IV剂量组的血液和血浆样品。在给药后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠PO剂量组的血液和血浆样品。对于大鼠的IV组,在给药后0小时至8小时以及8小时至24小时从每只动物收集尿液。用于IV剂量组的媒介物为10％ DMSO、35％ PEG400、55％水,并且用于PO组的媒介物为80％PEG400/20％ EtOH。在Wuxi Inc.使用未经验证的LC/MS/MS方法对血浆和血液浓度进行定量。血液测定的定量下限(LLOQ)为0.0085μM,血浆测定(小鼠的IV组以及大鼠的PO组)的LLOQ为0.0017μM,血浆测定(大鼠的IV组)的LLOQ为0.0051μM,并且尿液测定的LLOQ为0.017μM。如Gibaldi和Perrier所述(Gibaldi和Perrier,1982),使用Phoenix® WinNonlin®版本8.3.4(Certara L.P.),通过非房室方法来计算药代动力学参数。PO给药后,通过将每个PO剂量后获得的外推至无穷大时的剂量归一化血浆和血液浓度-时间曲线下面积(AUCinf)除以接受IV注射给药的动物的平均剂量归一化AUCinf,确定每只动物的生物利用度百分比(％F)。所有PK参数均以平均值±标准差(SD)表示。

[3432] 使用平行研究设计,在雌性CD-1小鼠大鼠中以0.5mg/kg的剂量单次静脉推注(IV)溶液以及以5mg/kg的剂量经口施用(PO)溶液后评估化合物81的药代动力学。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时和8小时采集IV剂量组的血液样品,并且在给药后8小时采集同组的血浆样品。在给药后0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、8小时和24小时采集PO剂量组的血液样品。用于IV剂量组的媒介物为10％ DMSO、35％ PEG400、55％水,并且用于PO组的媒介物为80％ PEG400/20％ EtOH。在Wuxi Inc.使用未经验证的LC/MS/MS方法对血浆和血液浓度进行定量。血液测定的定量下限(LLOQ)为0.0081μM,并且血浆测定的LLOQ为0.0049μM。如Gibaldi和Perrier所述(Gibaldi和Perrier,1982),使用Phoenix® WinNonlin®版本8.3.4(Certara L.P.),通过非房室方法来计算药代动力学参数。PO给药后,通过将每个PO剂量后获得的外推至无穷大时的剂量归一化血液浓度-时间曲线下面积(AUCinf)除以接受IV注射给药的动物的平均剂量归一化AUCinf,确定每只动物的生物利用度百分比(％F)。所有PK参数均以平均值±标准差(SD)表示。

[3433] 使用平行研究设计,在雌性CD-1小鼠或雄性Sprague Dawley大鼠中以0.5mg/kg至1mg/kg的剂量单次静脉推注(IV)溶液以及以5mg/kg至30mg/kg的剂量经口施用(PO)溶液后评估化合物7的药代动力学。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时和8小时采集小鼠IV剂量组的血液样品,并且在给药后8小时采集同组的血浆样品。在给药后0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、8小时和24小时采集小鼠PO剂量组的血液样品。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠IV剂量组的血液和血浆样品。在给药后0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠PO剂量组的血液和血浆样品。用于IV剂量组的媒介物为10％ DMSO、35％ PEG400、55％水,并且用于PO组的媒介物为80％ PEG400/20％ EtOH。在Wuxi Inc.使用未经验证的LC/MS/MS方法对血浆和血液浓度进行定量。血液测定的定量下限(LLOQ)为0.0079μM,并且血浆测定的LLOQ为0.0016μM。如Gibaldi和Perrier所述(Gibaldi和Perrier,1982),使用Phoenix® WinNonlin®版本8.3.4(Certara L.P.),通

过非房室方法来计算药代动力学参数。PO给药后,通过将每个PO剂量后获得的外推至无穷大时的剂量归一化血浆和血液浓度-时间曲线下面积(AUCinf)除以接受IV注射给药的动物的平均剂量归一化AUCinf,确定每只动物的生物利用度百分比(%F)。所有PK参数均以平均值±标准差(SD)表示。

[3434] 使用平行研究设计,在雌性CD-1小鼠或雄性Sprague Dawley大鼠中以0.5mg/kg的剂量单次静脉推注(IV)溶液以及以5mg/kg至30mg/kg的剂量经口施用(PO)溶液后评估化合物194的药代动力学。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时和8小时采集小鼠IV剂量组的血液样品,并且在给药后8小时采集同组的血浆样品。在给药后0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、8小时和24小时采集小鼠PO剂量组的血液样品。在给药后0.033小时、0.083小时、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时和24小时采集大鼠IV和PO剂量组的血液和血浆样品。用于IV剂量组的媒介物为10% DMSO、35%PEG400、55%水,并且用于PO组的媒介物为80% PEG400/20% EtOH。在Pharmaron Inc.使用未经验证的LC/MS/MS方法对血浆和血液浓度进行定量。小鼠和大鼠血液测定的定量下限(LLOQ)分别为0.0078μM和0.0039μM,并且小鼠和大鼠血浆测定的LLOQ分别为0.0016μM和0.00078μM。如Gibaldi和Perrier所述(Gibaldi和Perrier,1982),使用Phoenix® WinNonlin®版本8.3.4(Certara L.P.),通过非房室方法来计算药代动力学参数。PO给药后,通过将每个PO剂量后获得的外推至无穷大时的剂量归一化血浆和血液浓度-时间曲线下面积(AUCinf)除以接受IV注射给药的动物的平均剂量归一化AUCinf,确定每只动物的生物利用度百分比(%F)。所有PK参数均以平均值±标准差(SD)表示。

[3435] 化合物6、7、81和194以及对比物化合物的药代动力学如图1所示。

	化合物 6	对比物 化合物	化合物 7	化合物 81	化合物 194
G12D GDP HTRF IC50 (nM) （选择型 与 WT）	**0.0736 (7 x)**	**0.0700 (7 x)**	**0.0588 (5 x)**	**0.0849 (5 x)**	**0.420 (69 x)**
HPAC IC50 (nM) （选择型 与 H1975）	**0.25 (2798 x)**	**9.0 (33 x)**	**1.4 (95 x)**	**12 (385 x)**	**5.0 (184 x)**
小鼠 **血液：CL / Vss / t1/2 (IV, 0.5 mpk)** **B/P，在 8h 时** **%F (PO, 5 mpk)**	**13 / 6.7 / 6.7** **11** **15%**	**19 / 6.0 / 5.4** **5.6** **0.62%**	**26 / 4.1 / 3.1** **7.5** **无法测量[a]**	**32 / 0.61 / 0.66** 无法测量 无法测量	**31 / 6.5 / 2.6** **3.4** **19 %**
大鼠 **血液：CL, Vss, t1/2 (IV, 0.5 mpk)** **%F (PO, 30 mpk)** **血浆：CL, Vss, t1/2 (IV, 0.5 mpk)** **%F (PO, 30 mpk)**	**17 / 18 / 14** **19%** **194 / 68 / 16** **19%**	**14 / 6.2 / 28** **0.085%** **140 / 0.74 / 0.19** **0.14%**	**17 / 15 / 15** **0.029%** **104 / 9.0 / 3.9** **0.031%**	- - - -	**20 / 18 / 12** **1.4%** **192 / 88 / 6.7** **1.3%**

无法测量 = 浓度低于定量下限（LLOQ：对于化合物 7 为 0.0079 μM；对于化合物 81 为 0.0081 μM）。

由于可检测浓度不足，因此无法确定 %F。

图1