(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677749 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380058300.2
(22)申请日 2023.06.13
(30)优先权数据
63/352,496 2022.06.15 US
63/438,715 2023.01.12 US
63/459,559 2023.04.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/025214 2023.06.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/244615 EN 2023.12.21
(71)申请人 米拉蒂治疗股份有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 王晓仑 S·库利克 J·D·劳森 M·A·马克斯 C·R·史密斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 487/06(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书58页 说明书593页

(54)发明名称

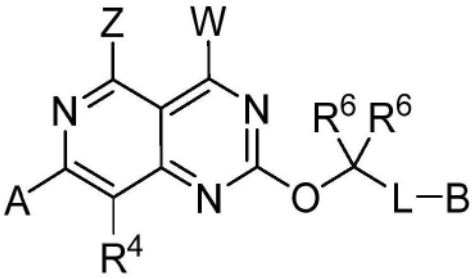
氮杂喹唑啉泛KRas抑制剂

(57)摘要

本发明涉及抑制KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的至少一种的化合物，包含这些化合物的药物组合物及其使用方法。

CN 119677749 A

1.一种具有式(I)的化合物：



式 (I)

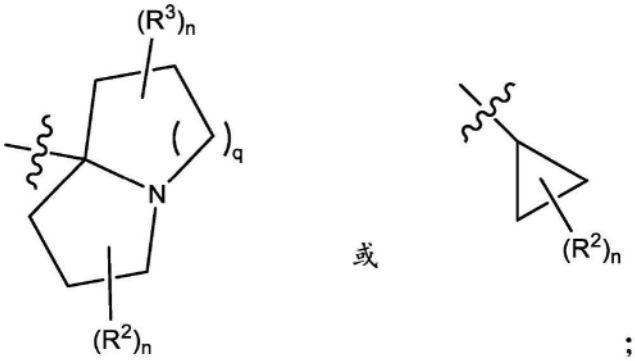
或其药学上可接受的盐,其中：

W是：



A是芳基或杂芳基,其中该芳基或该杂芳基可选地被1-4个R^1取代；

B是：

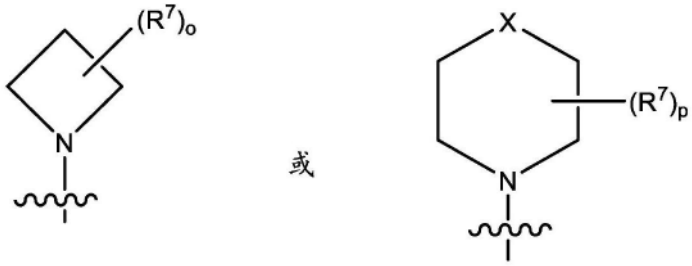


；

Y^1是氢、可选地被1-4个R^8取代的L-羟基、可选地被1-4个R^8取代的L-烷氧基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、L-C(O)-NH_2、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个R^8取代的L-杂环；

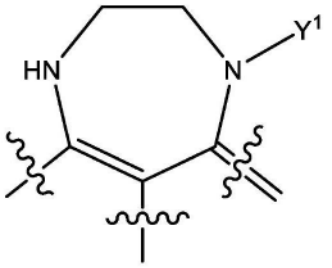
Y^2是氢或C1-C4烷基；

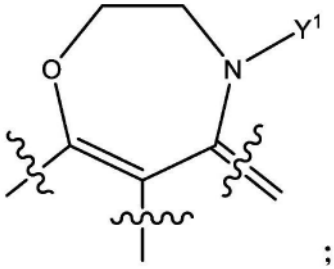
或者Y^1和Y^2连接形成：



其中X选自:键、-S-、-O-、键合至稠环的-N<、-CH_2-、-CH_2-N-、-CH_2-N-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-；

或者Y^2和Z连接形成V,其中V是:

可选地被1-4个R^8取代的

或

;

Z是氢或与Y^2连接;

每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、$-CH_2C(=O)N(R^5)_2$、-C3-C4炔基$(NR^5)_2$、$-N(R^5)_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代;

每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-$N(R^5)_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、$-CO_2R^5$、$-CO_2N(R^5)_2$、$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-$N(R^5)_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、$-CO_2R^5$、$-CO_2N(R^5)_2$、$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

其中如果V不存在,则R^2和R^3中的至少一个是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$;

每个R^4独立地是氢、卤素或C1-C3烷基;

每个R^5独立地是氢或C1-C3烷基,或者两个R^5连接形成环烷基或杂环;

每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,

或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环;

每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、C2烯基、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、-L-NH_2、

-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、L-O-(C1-C3烷基)、L-O-(C1-C3烷基)-OR^5、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、L-C(O)$N(R^{10})_2$、-NHC(O)H、-CN、芳基、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$、-NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$、-O-$S(O)_2N(R^{10})_2$、$S(O)_2R^{10}$、$-P(O)(R^5)_2$或可选独立地被1-2个独立地选自C1-C3烷基、-CN和$C(O)NH_2$的取代基取代的L-杂芳基或L-杂环,

在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-4个独立地选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基、氰基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环,并且

非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥;

每个R^8独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、-N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)N(R10)$_2$、杂芳基、杂环或-CN;

每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$或-CN;

每个R^{10}独立地是氢、卤素、C1-C3烷基、可选地被1-2个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的C3-C4环烷基,或者两个R^{10}连接形成可选地被1-2个C1-C3烷基取代的环烷基或杂环;

每个R^{11}独立地是卤素或甲基;

每个L独立地是键、-O-、-C1-C4烷基-、-C1-C4烷基-NH-、-NH-、-N(C1-C3烷基)-或环丙基-CH_2-;

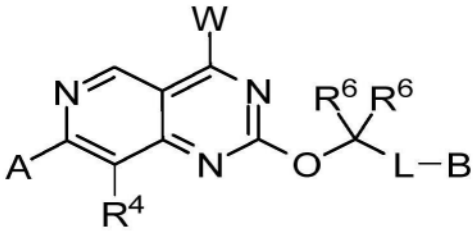
每个n是0-3;

o是1-6;

p是1-8;并且

q是1-2。

2.一种具有式(IA)的化合物:



式 (IA)

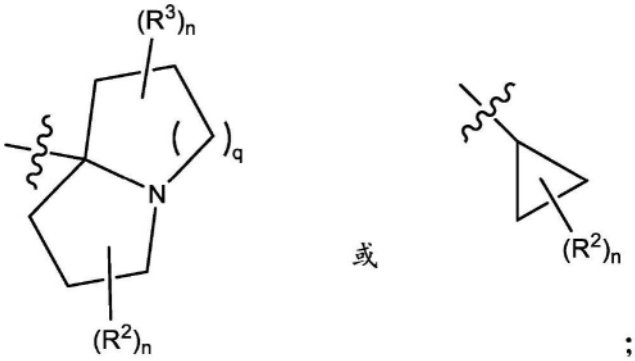
或其药学上可接受的盐,其中:

W是:



A是芳基或杂芳基,其中该芳基或该杂芳基可选地被1-4个R^1取代;

B是:

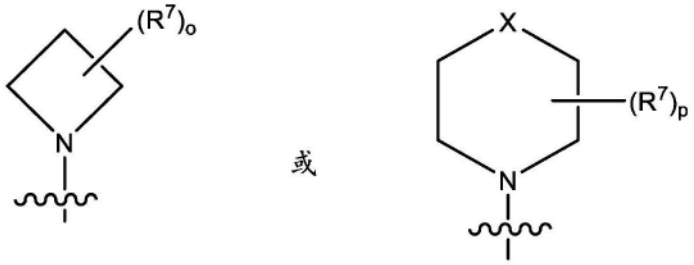


;

Y^1是氢、可选地被1-4个R^8取代的L-羟基、可选地被1-4个R^8取代的L-烷氧基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、L-C(O)-NH_2、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个R^8取代的L-杂环;

Y^2是氢或C1-C4烷基;

或者Y^1和Y^2连接形成:



其中X选自:键、-S-、-O-、键合至稠环的-N<、-CH_2-、-CH_2-N-、-CH_2-N-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-;

每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH_2C(=O)N(R^5)$_2$、-C3-C4炔基(NR^5)$_2$、-N(R^5)$_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代;

每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-N(R^5)$_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-N(R^5)$_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

每个R^4独立地是氢、卤素或C1-C3烷基;

每个R^5独立地是氢或C1-C3烷基,或者两个R^5连接形成环烷基或杂环;

每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基，

或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环；

每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、C2烯基、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、-L-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、L-O-(C1-C3烷基)、L-O-(C1-C3烷基)-OR^5、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、L-C(O)N$(R^{10})_2$、-NHC(O)H、-CN、芳基、-$(CH_2)_{1-2}$S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、-NH-S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、-O-S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、S(O)$_2R^{10}$、-P(O)$(R^5)_2$或可选独立地被1-2个独立地选自C1-C3烷基、-CN和C(O)NH_2的取代基取代的L-杂芳基或L-杂环，

在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环，其中所述螺环可选地被1-4个独立地选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基、氰基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代，

相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环，该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环，并且

非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥；

每个R^8独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、-N$(R^{10})_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)N$(R^{10})_2$、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)N(R10)$_2$、杂芳基、杂环或-CN；

每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$或-CN；

每个R^{10}独立地是氢、卤素、C1-C3烷基、可选地被1-2个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的C3-C4环烷基，或者两个R^{10}连接形成可选地被1-2个C1-C3烷基取代的环烷基或杂环；

每个R^{11}独立地是卤素或甲基；

每个L独立地是键、-O-、-C1-C4烷基-、-C1-C4烷基-NH-、-NH-、-N(C1-C3烷基)-或环丙基-CH_2-；

每个n是0-3；

o是1-6；

p是1-8；并且

q是1-2。

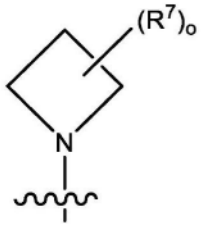
3.如权利要求2所述的化合物或盐，其中，每个R^1独立地选自卤素、羟基、C1-C3烷氧基和C1-C4烷基。

4.如权利要求2所述的化合物或盐，其中，每个R^2--如果存在的话--选自=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$，并且其中，每个R3--如果存在的话--选自=CH_2、=CHR^{11}或=C$(R^{11})_2$。

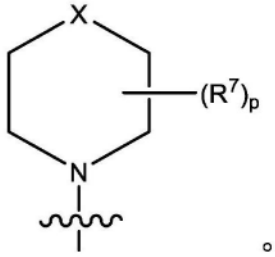
5.如权利要求2所述的化合物或盐，其中，每个R^7独立地选自氢、C1-C4烷基、羟基、C1-C3烷氧基，并且其中，非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥。

6.如权利要求2所述的化合物或盐，其中，每个R^6独立地是氢或羟基。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐，其中，Y^1和Y^2连接形成：

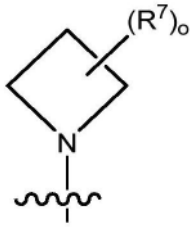


或



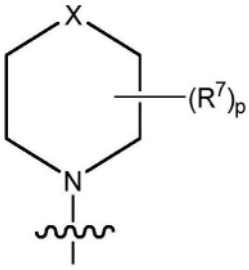
。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1和Y^2连接形成:



。

9.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1和Y^2连接形成:



。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或盐,其中,A是萘基。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^1是C1-C4烷基。

12.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^1是卤素。

13.如权利要求12所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

14.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^1是羟基。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$。

16.如权利要求15所述的化合物或盐,其中,R^{11}是氟。

17.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是卤素。

18.如权利要求16所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

19.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^2是羟基。

20.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^3是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$。

21.如权利要求20所述的化合物或盐,其中,R^{11}是氟。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^3是C1-C4烷基。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^3是卤素。

24.如权利要求23所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

25.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^3是羟基。

26.如权利要求1-25中任一项所述的化合物或盐,其中,R^4是卤素。

27.如权利要求26所述的化合物或盐,其中,所述卤素是氟。

28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^5是C1-C4烷基。

29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^5是氢。

30.如权利要求1-29中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^6是C1-C4烷基。

31.如权利要求1-29中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^6是氢。

32.如权利要求1-29中任一项所述的化合物或盐,其中,两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环。

33.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-C3-C6环烷基、L-杂芳基、L-芳基或L-杂环,其中L是键、C1-C4烷基、NH或N(C1-C3)烷基。

34.如权利要求33所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-杂芳基,其中所述杂芳基是硫杂环丁烷二氧化物、异噻唑烷二氧化物、咪唑并吡嗪、吡啶或嘧啶。

35.如权利要求33所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-C3-C6环烷基。

36.如权利要求35所述的化合物或盐,其中,所述环烷基是环丁烷、环戊烷、环已烷或环庚烷。

37.如权利要求33所述的化合物或盐,其中,Y^1是L-杂环。

38.如权利要求37所述的化合物或盐,其中,所述杂环是吡咯烷酮。

39.如权利要求1所述的化合物或盐,其中,Y^2是氢。

40.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^2是C1-C4烷基。

41.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是C1-C4烷基。

42.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是羟基或C1-C3烷基-羟基。

43.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^8是氧代基(=O)。

44.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是芳基或杂芳基。

45.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是C(O)OH。

46.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

47.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^8是-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$。

49.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是C1-C4烷基。

50.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是羟基或C1-C3烷基-羟基。

51.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,一个或两个R^9是氧代基(=O)。

52.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是芳基或杂芳基。

53.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是C(O)OH。

54.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,至少一个R^9是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

55.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,Y^1和Y^2连接形成哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、硫氮杂卓、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、经由氮键合至稠环的哌嗪、或硫代吗啉。

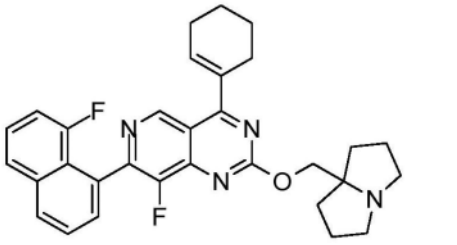
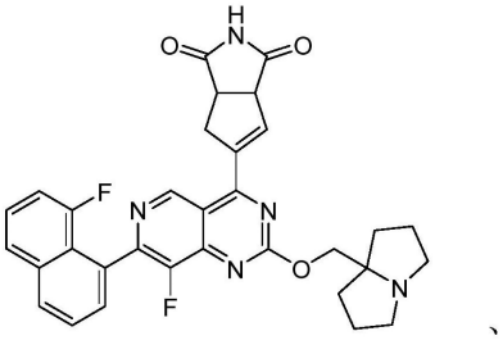
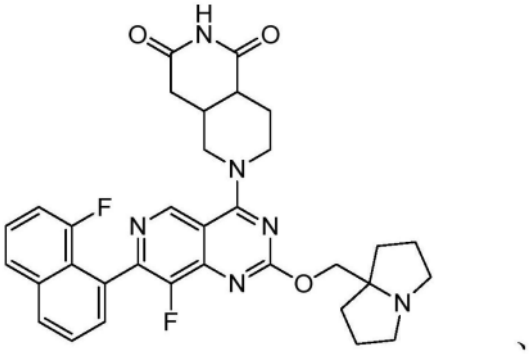
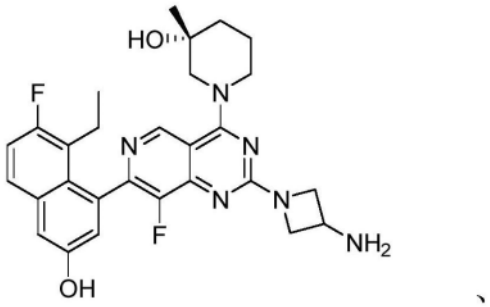
56.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,在同一原子上的两个R^7连接形成

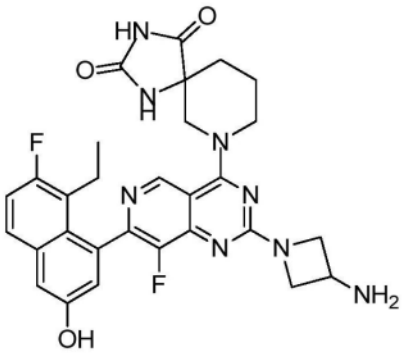
选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被一个或多个选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代。

57.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,相邻原子上的两个R^7连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环。

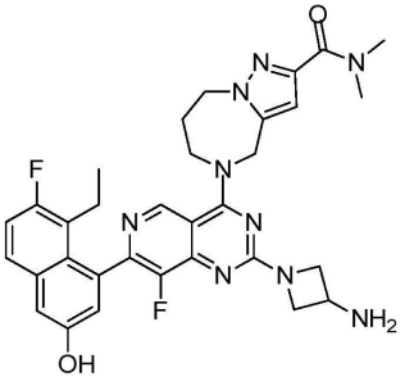
58.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或盐,其中,非相邻原子上的两个R^7连接形成1-2个碳桥。

59.一种化合物,其选自:

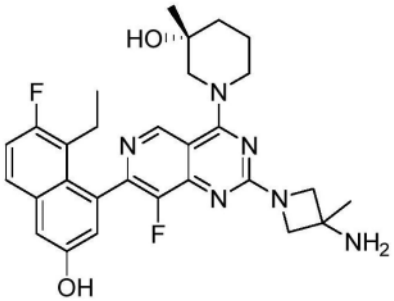

、

、

、

、



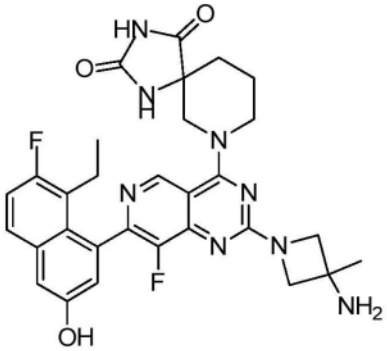
、



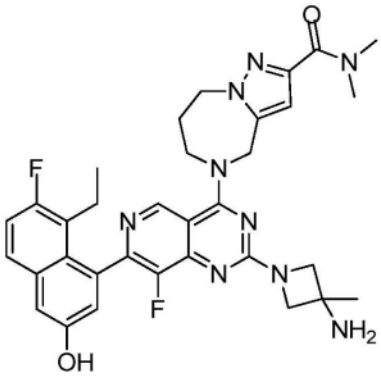
、



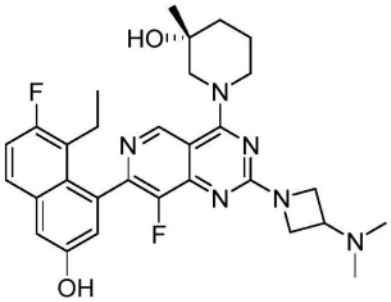
、



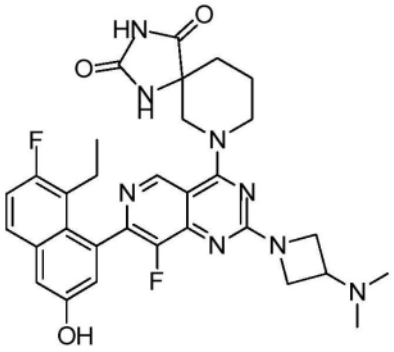
、



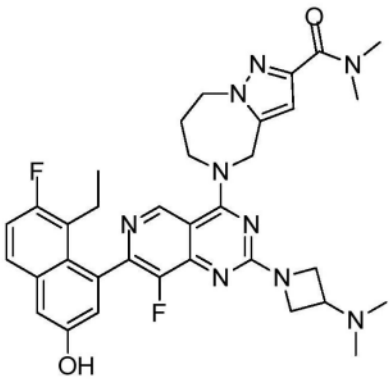
、



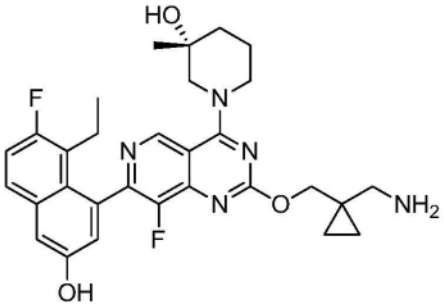
、



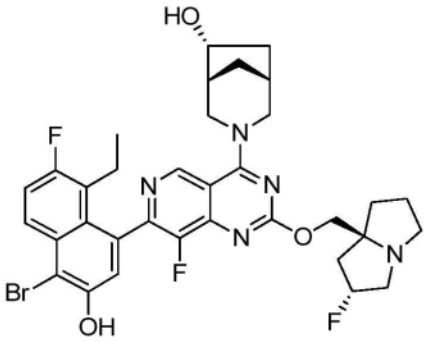
、



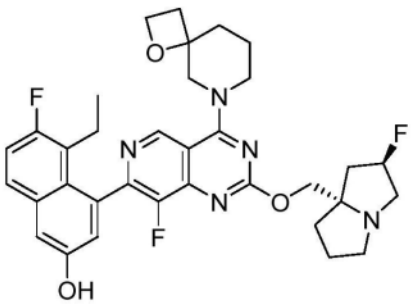
、



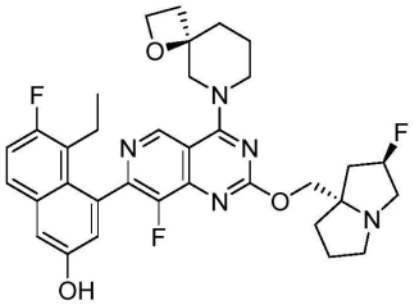
、



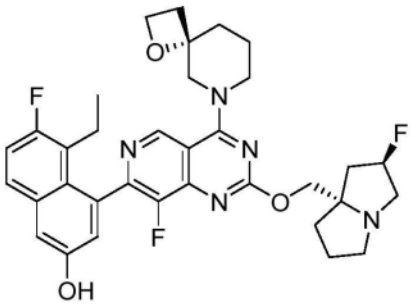
、



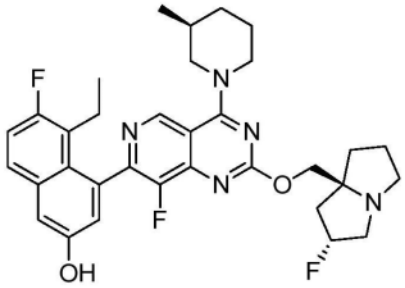
、



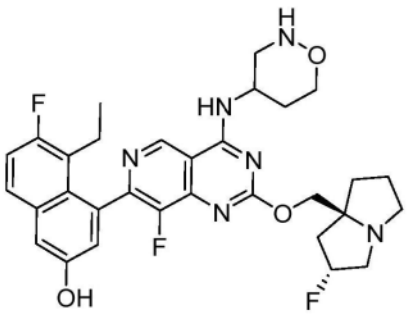
、



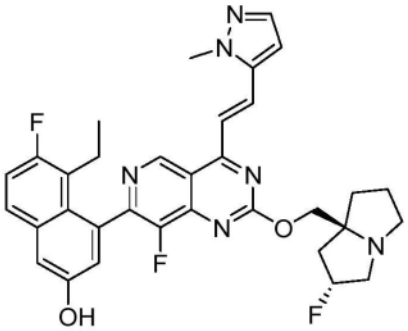
、



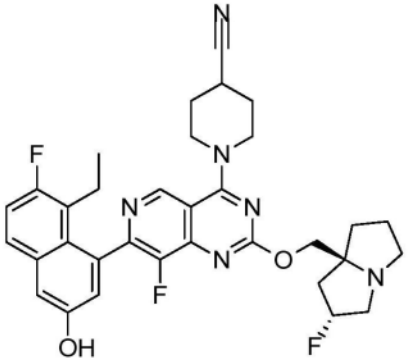
、



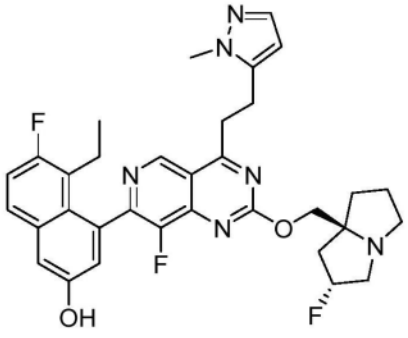
、



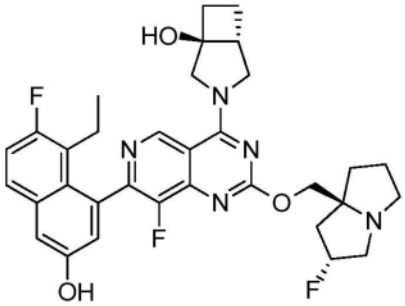
、



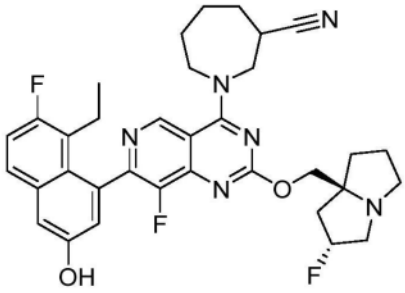
、



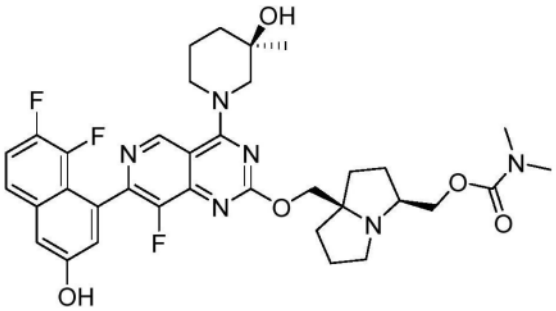
、



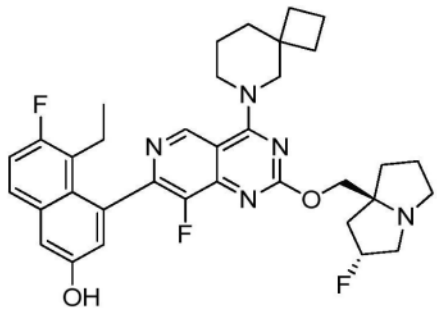
、



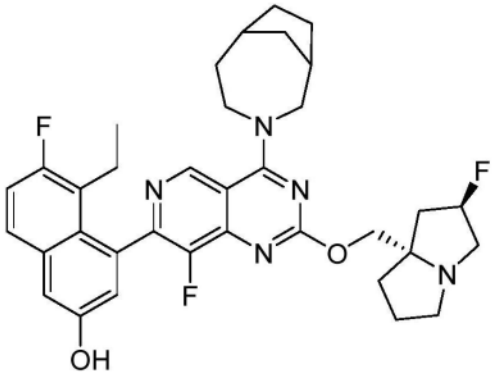
、



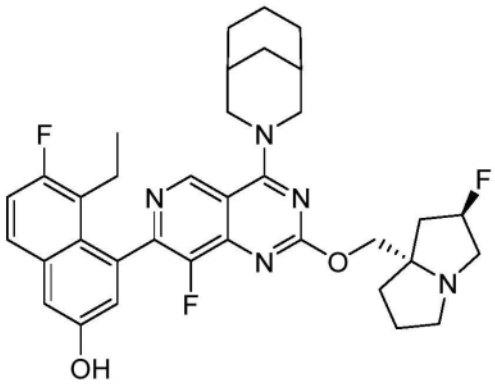
、



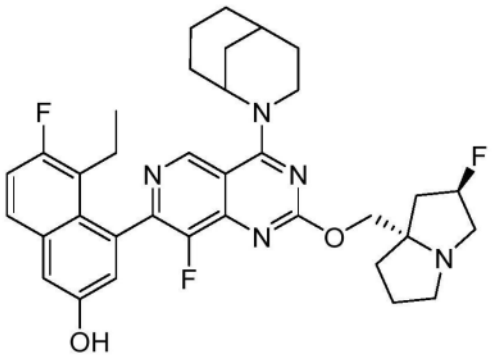
、



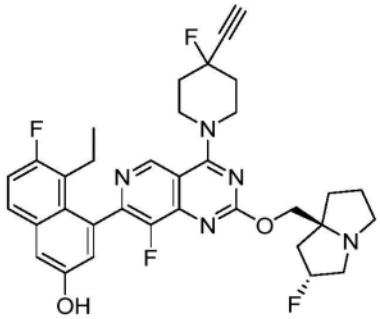
、



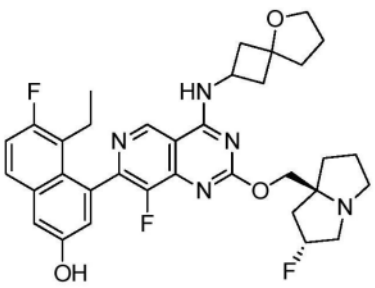
、



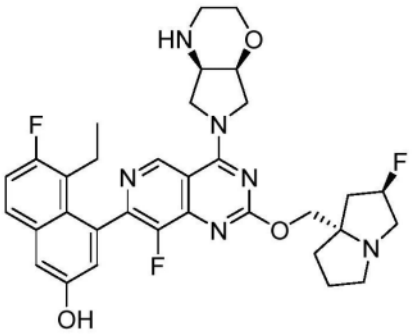
、



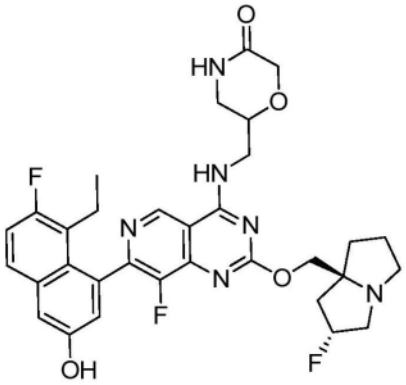
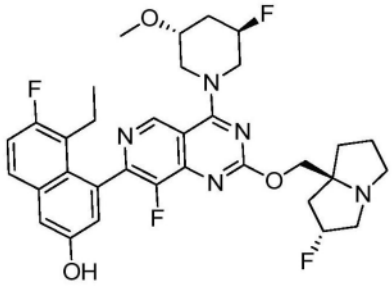
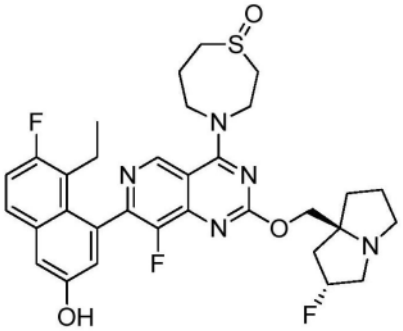
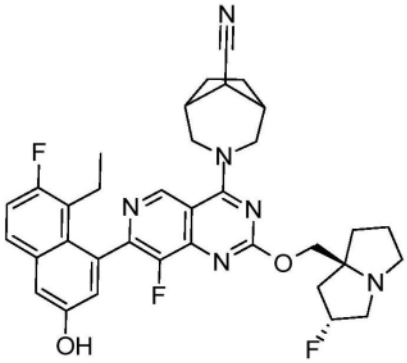
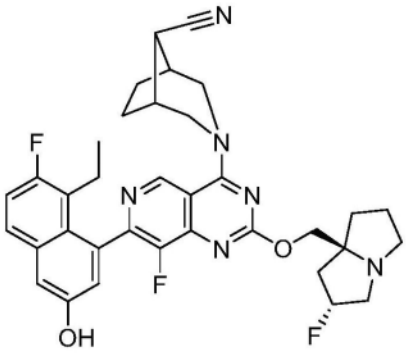
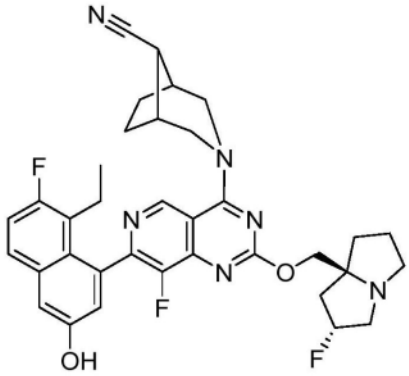
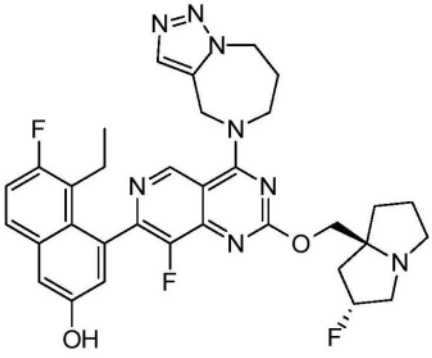
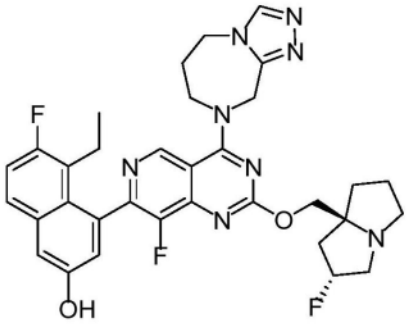
、

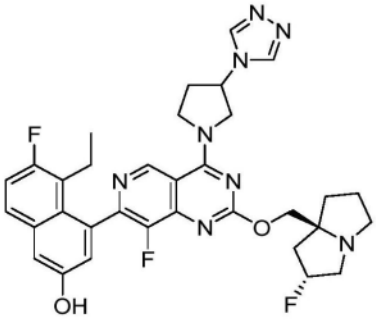
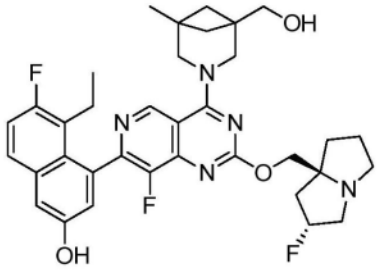
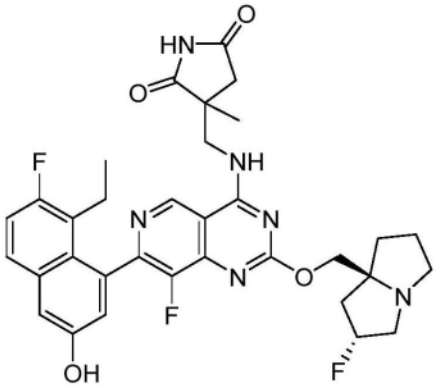
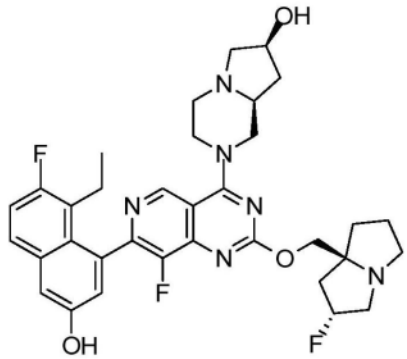
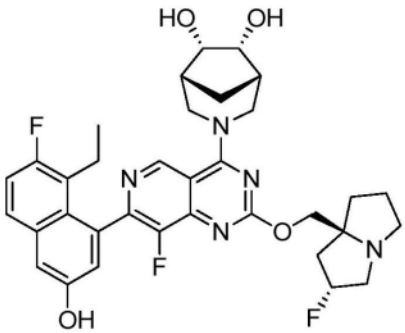
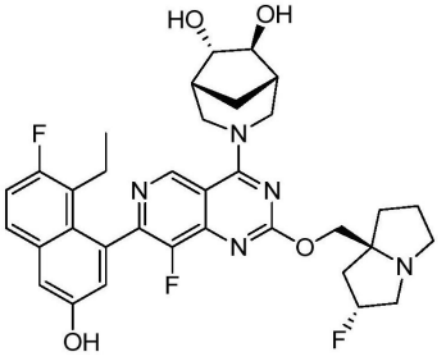
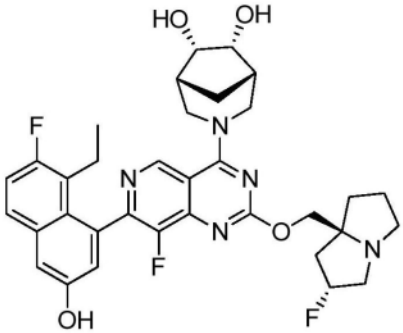
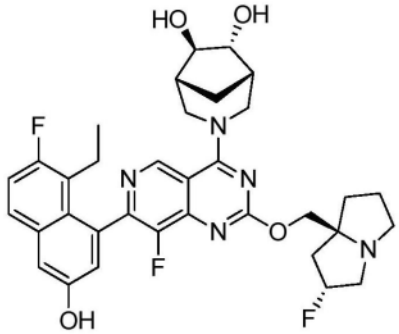
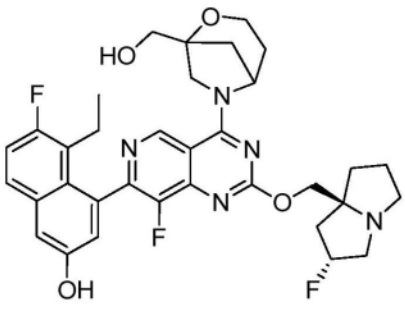
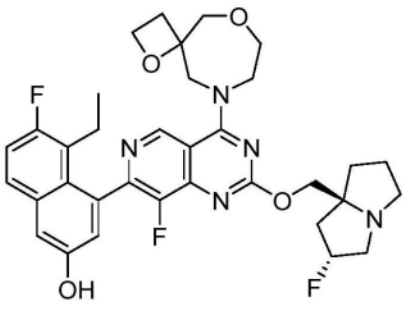


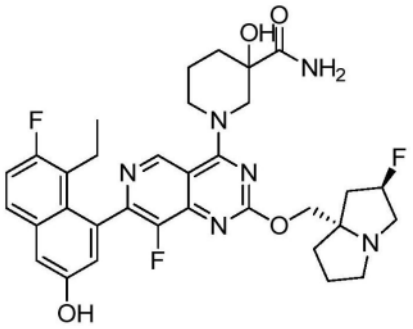
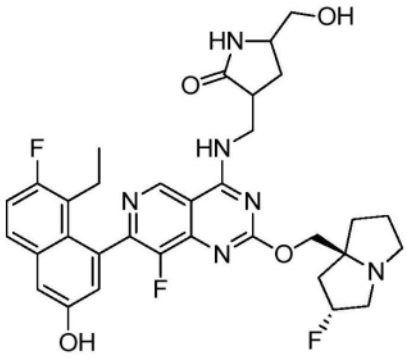
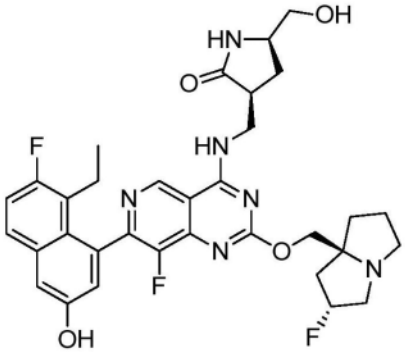
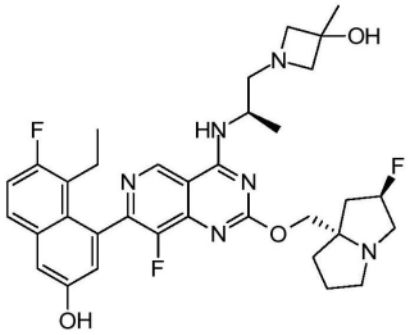
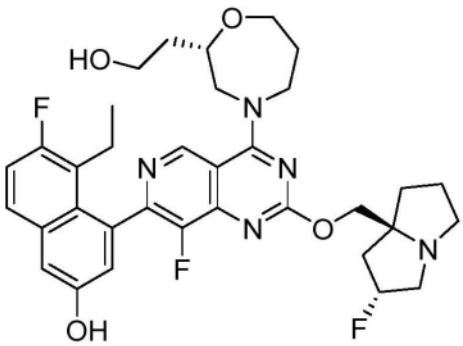
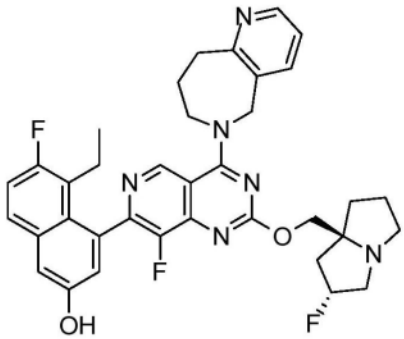
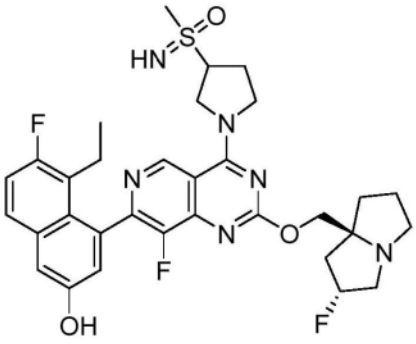
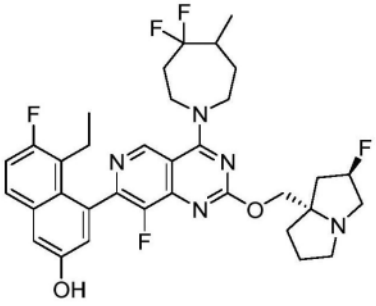
、

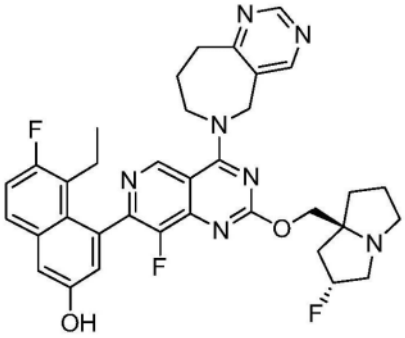
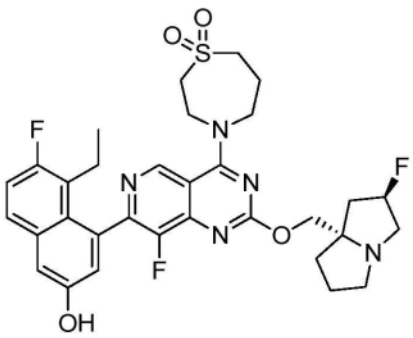
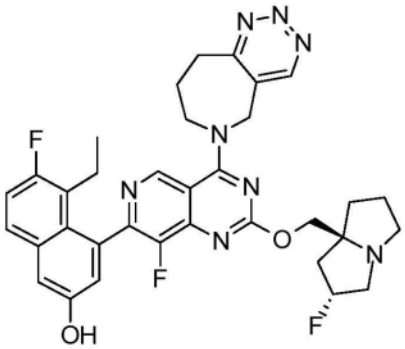
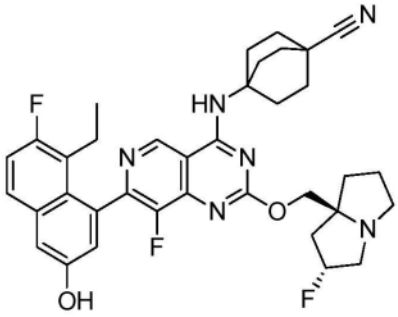
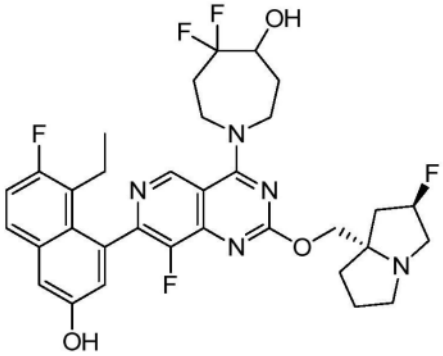
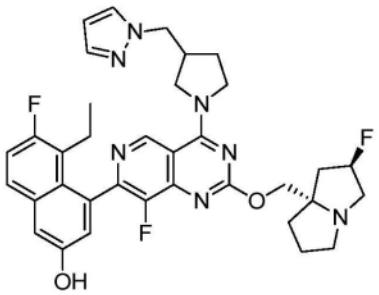
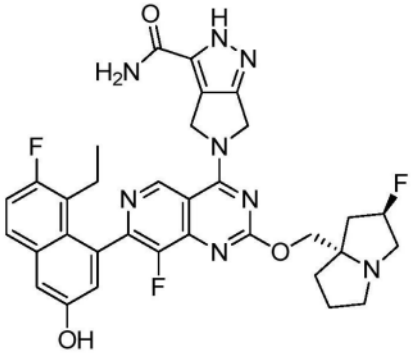
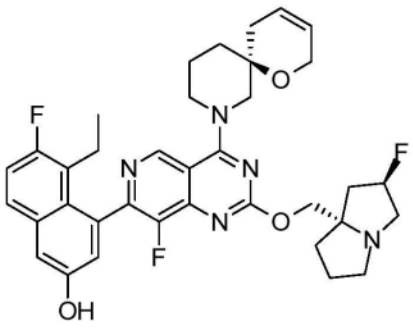


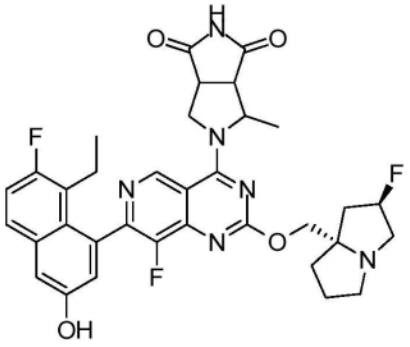
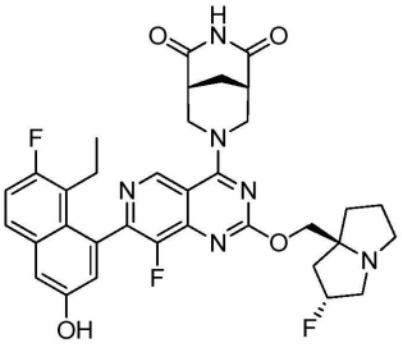
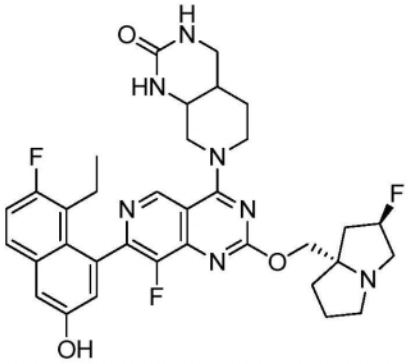
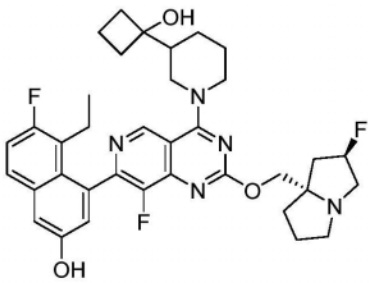
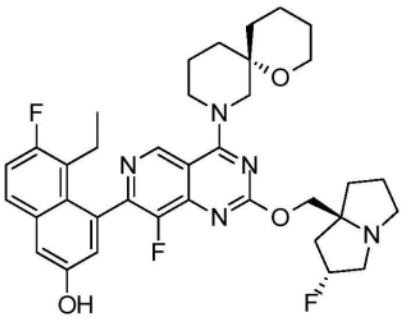
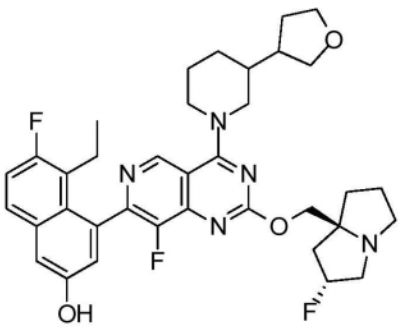
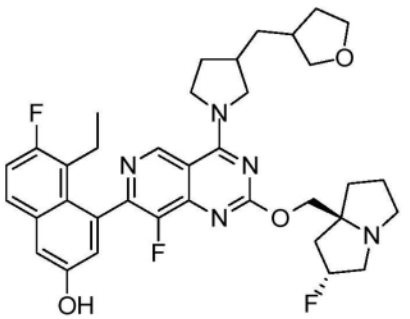
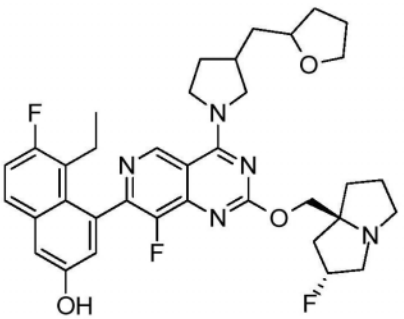
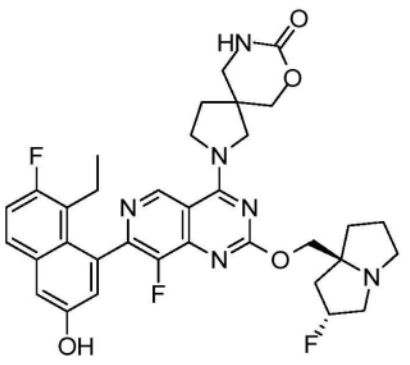
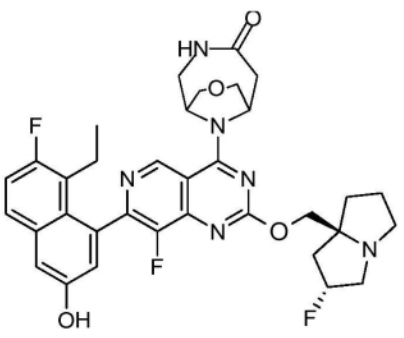
、

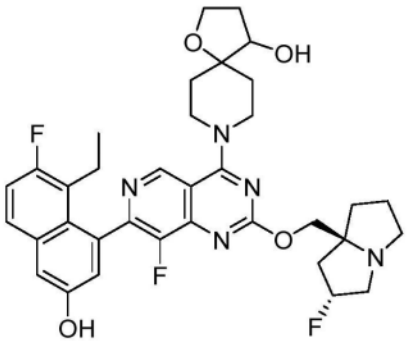
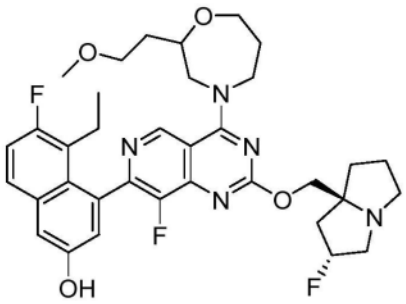
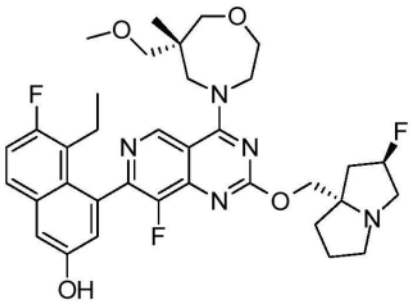
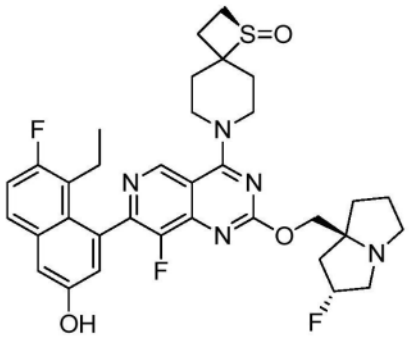
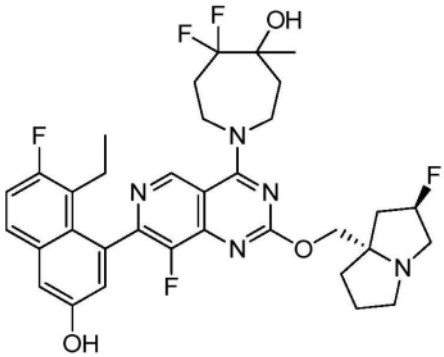
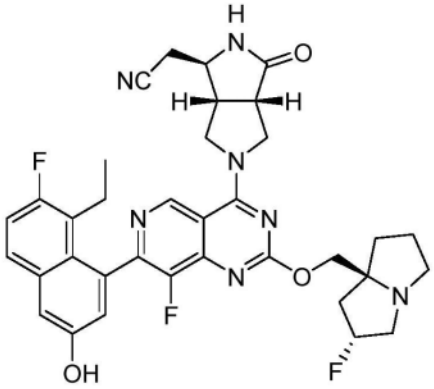
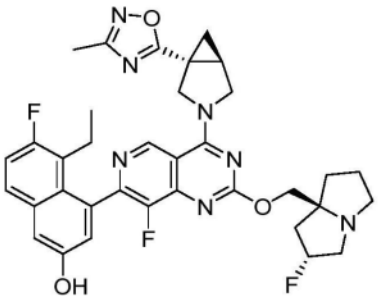
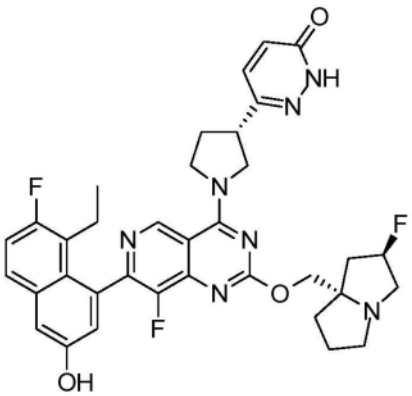

、

、

、

、

、

、

、

、

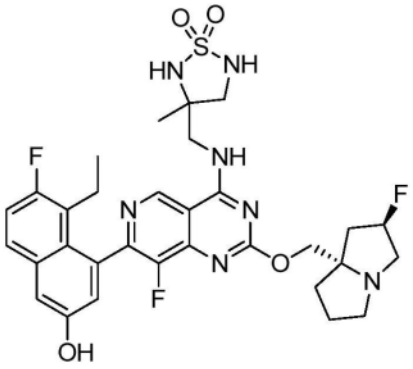

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

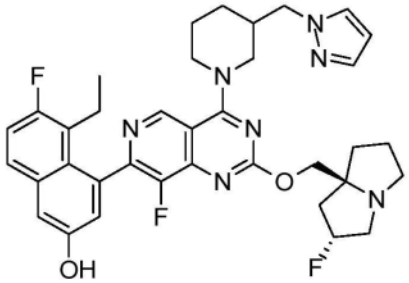

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

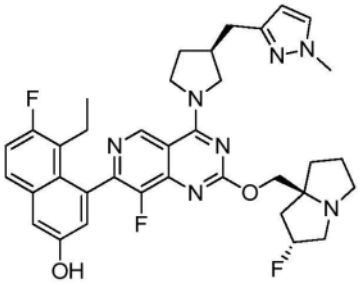

、

、

、

、

、

、

、

、



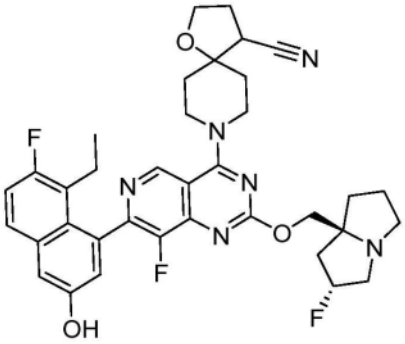
、



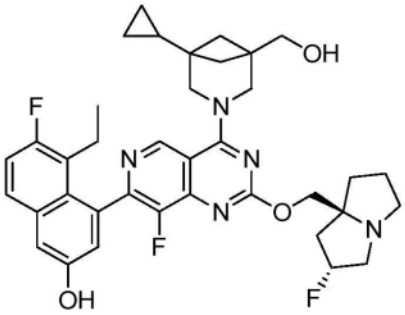
、



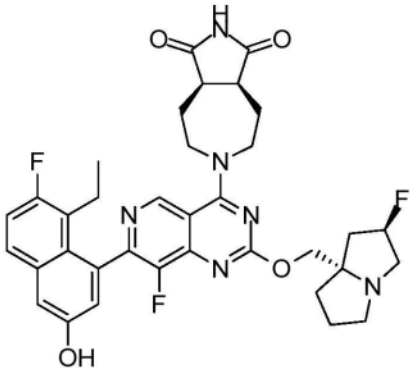
、



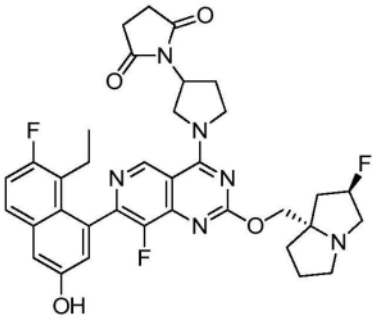
、



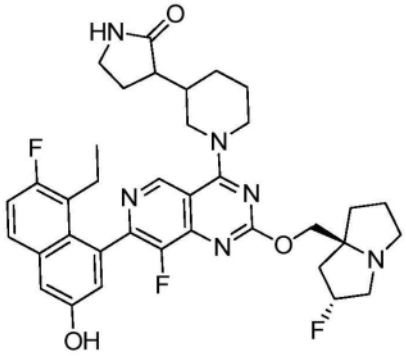
、



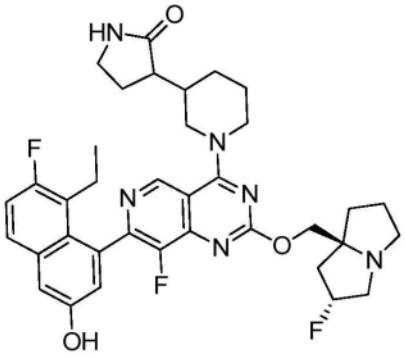
、



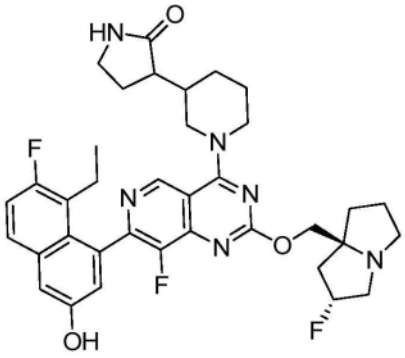
、



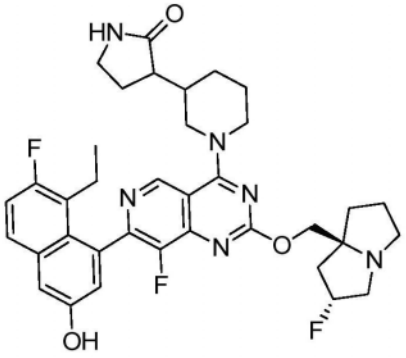
、



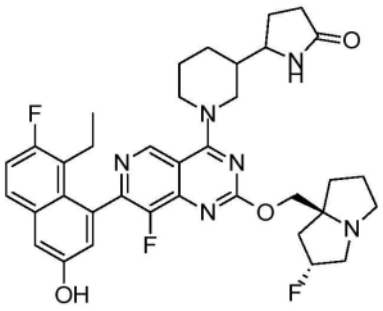
、



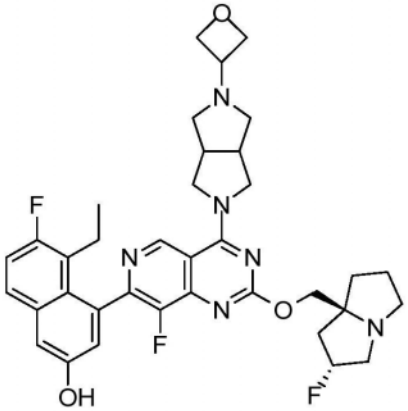
、



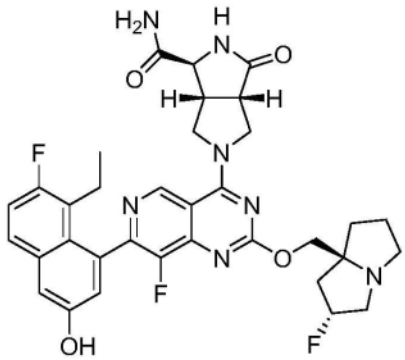
、



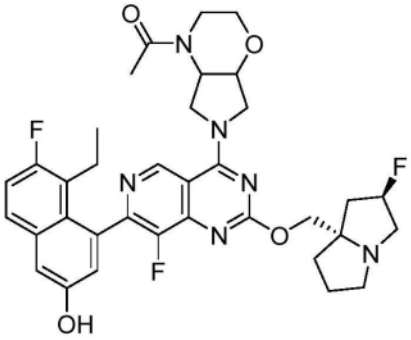
、



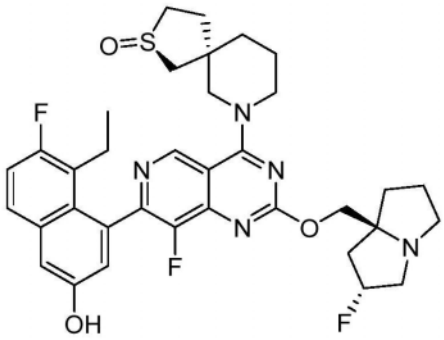
、



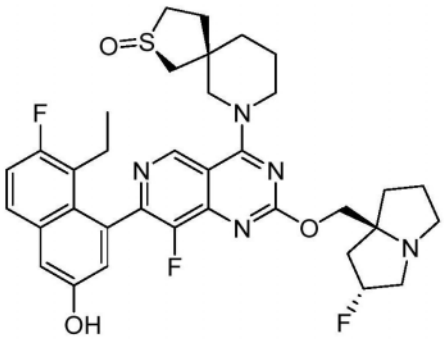
、



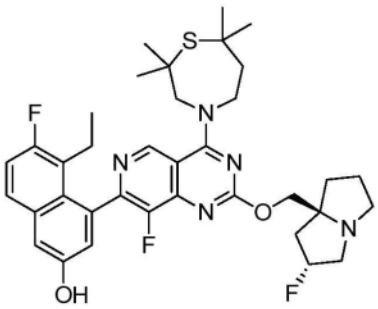
、



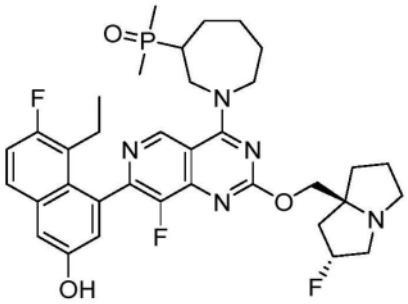
、



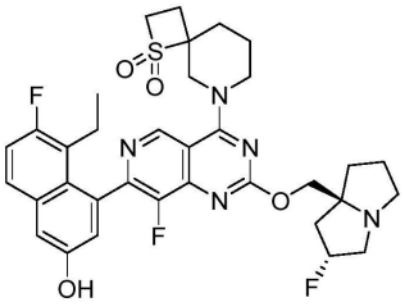
、



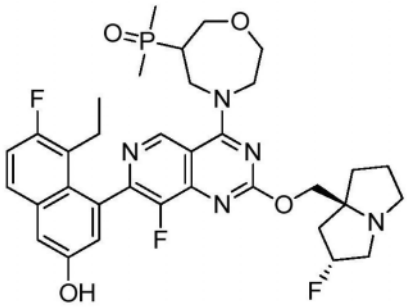
、



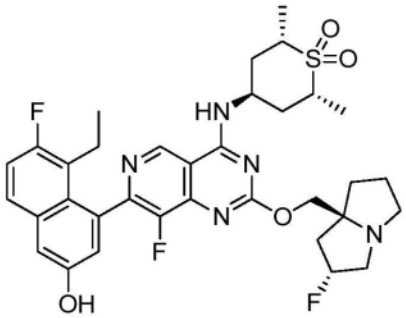
、



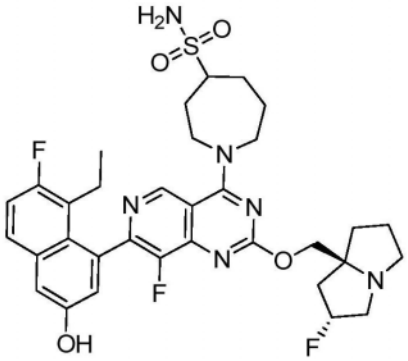
、



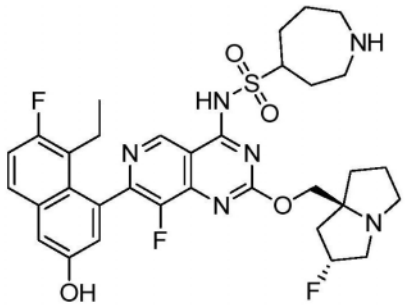
、



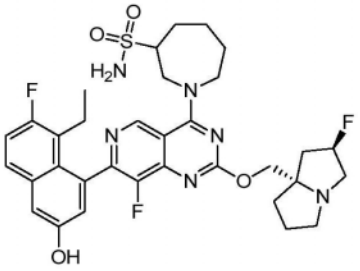
、



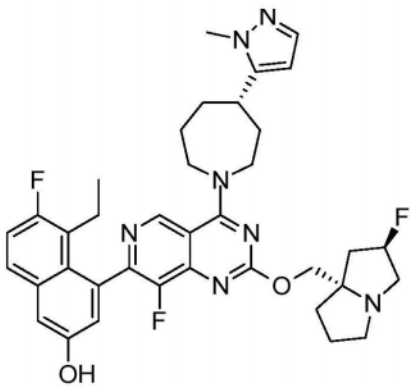
、



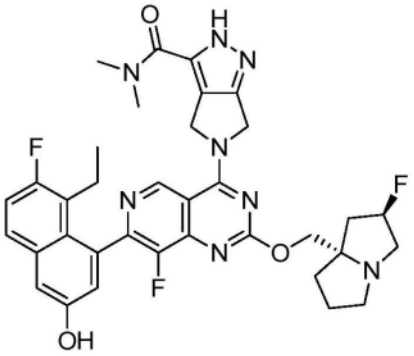
、



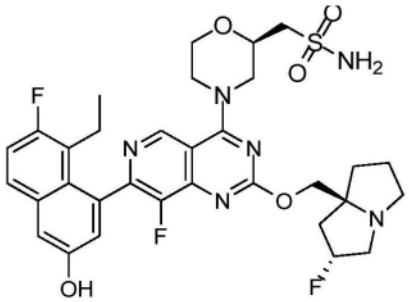
、



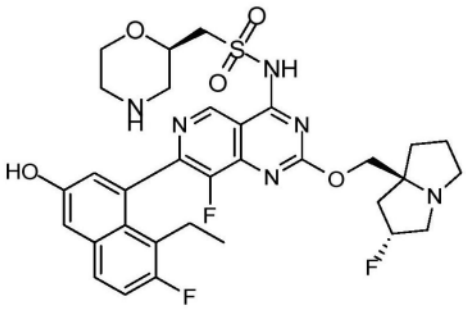
、



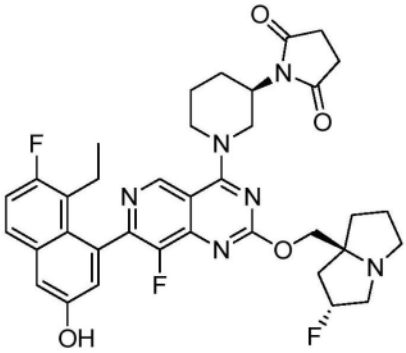
、



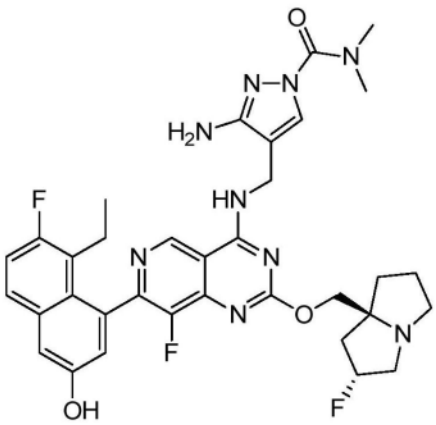
、



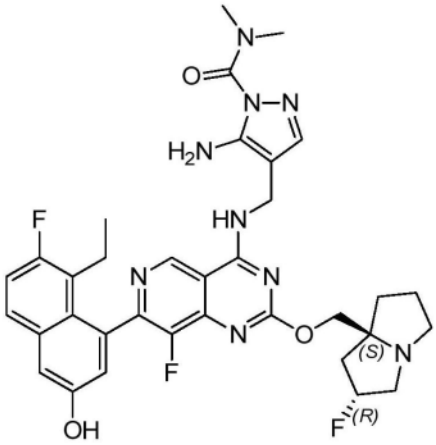
、



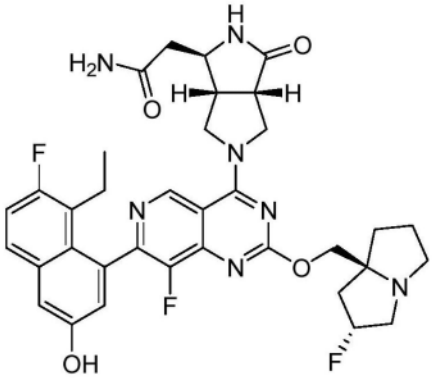
、



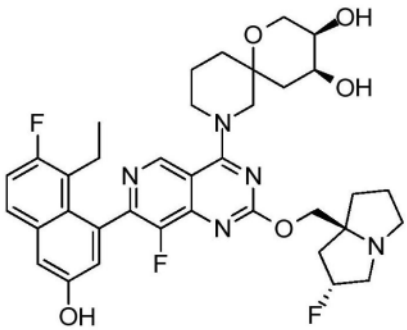
、



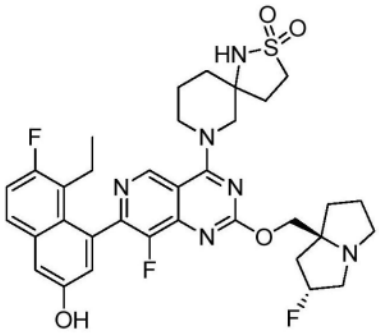
、



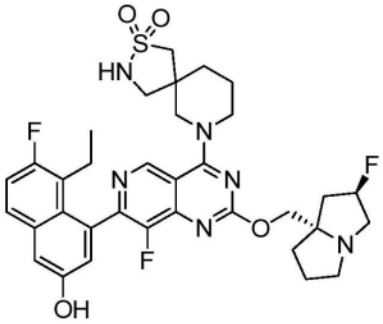
、



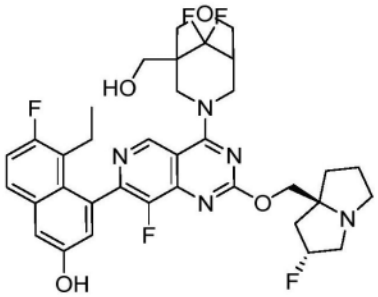
、



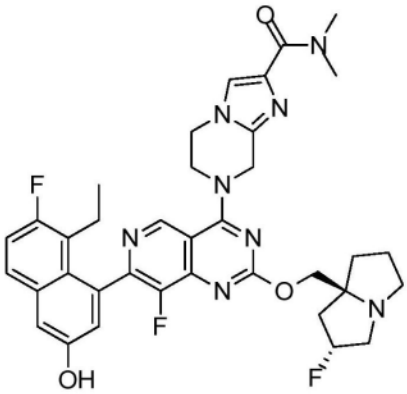
、



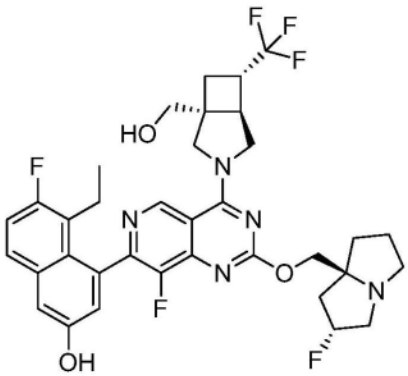
、



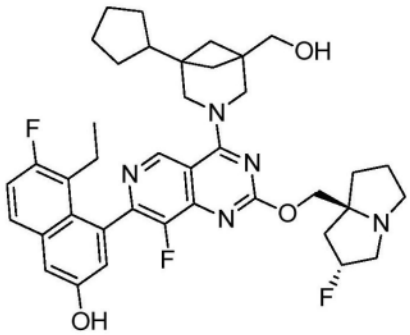
、



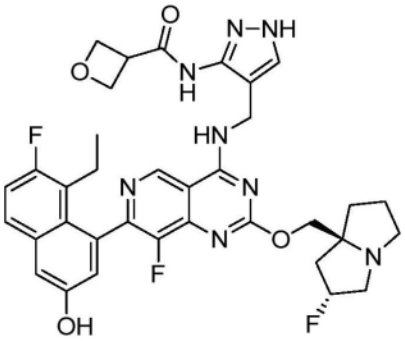
、



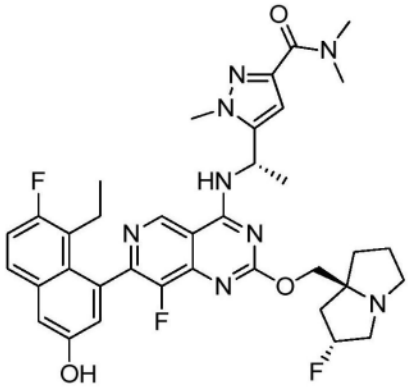
、



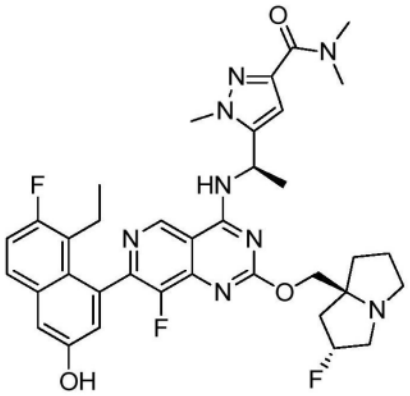
、



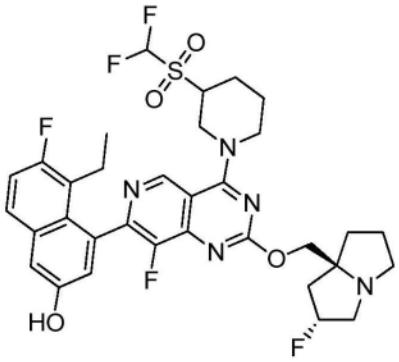
、



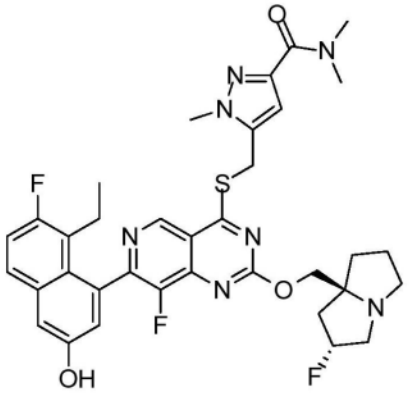
、



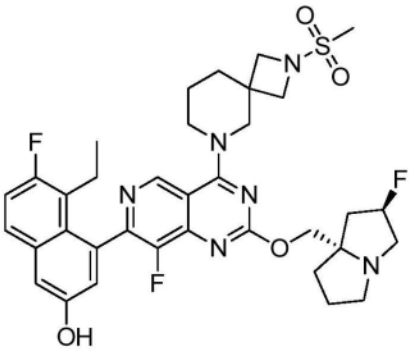
、



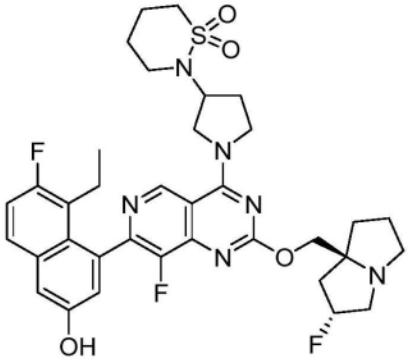
、



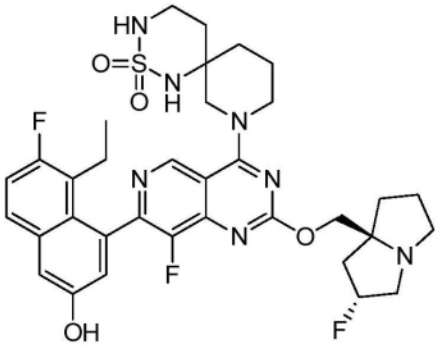
、



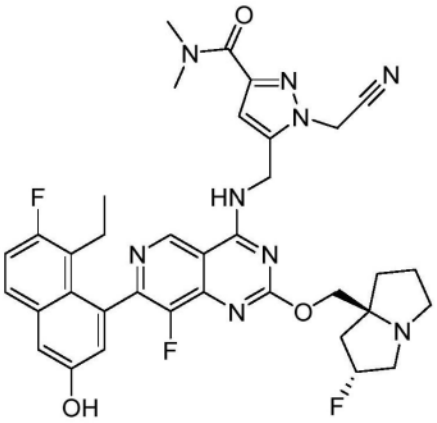
、



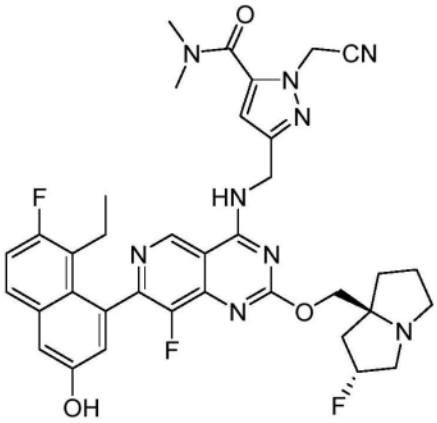
、



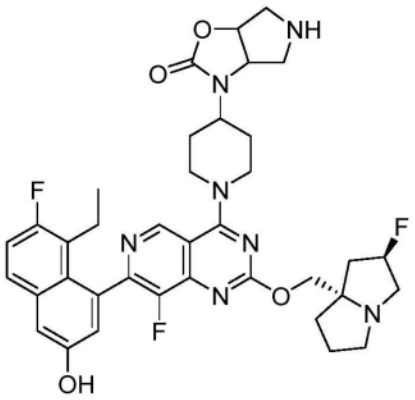
、



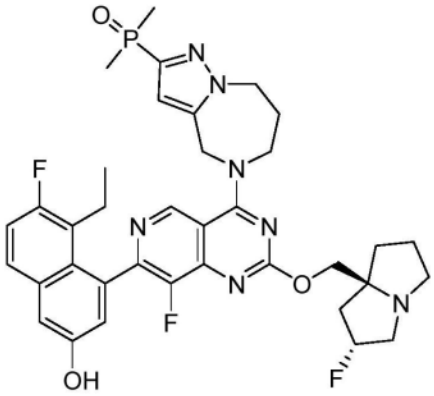
、



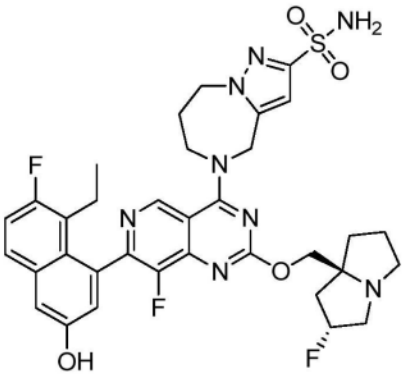
、



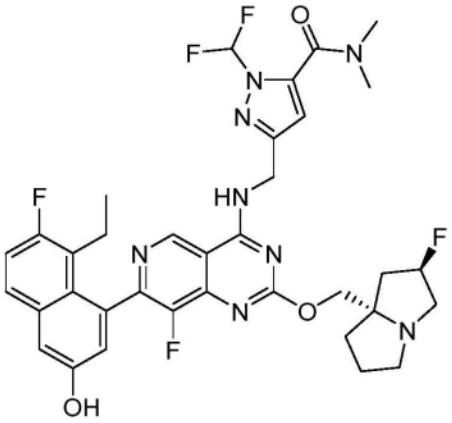
、



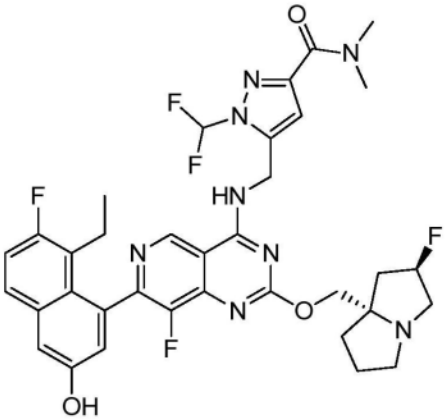
、



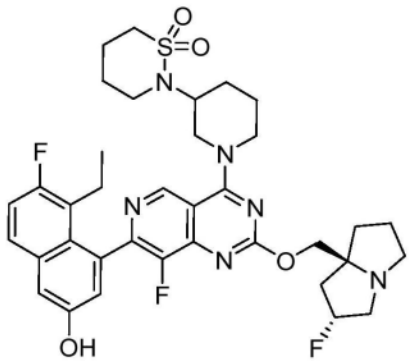
、



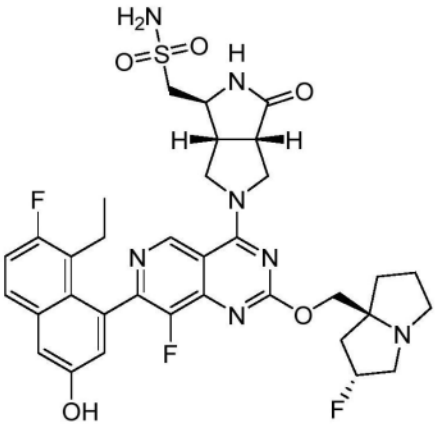
、



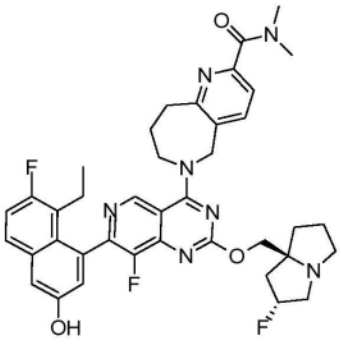
、



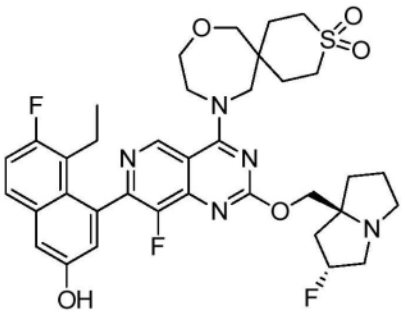
、



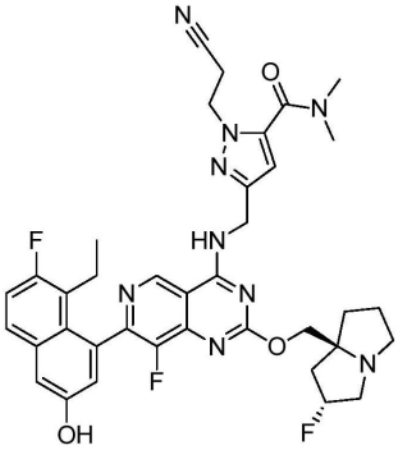
、



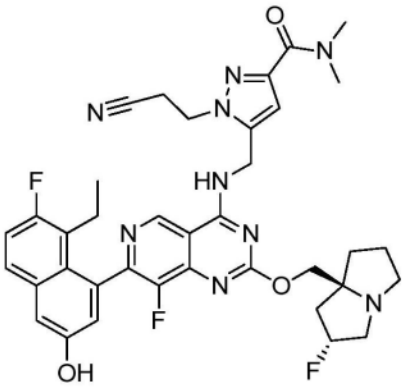
、



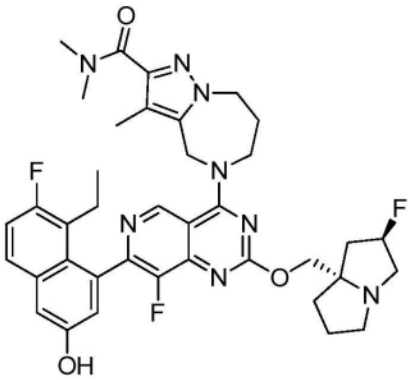
、



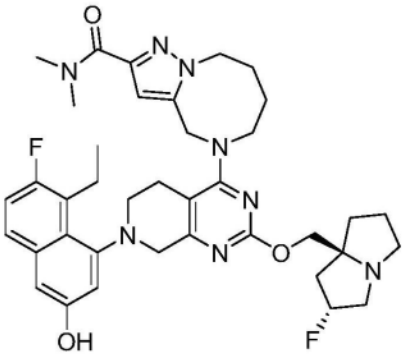
、



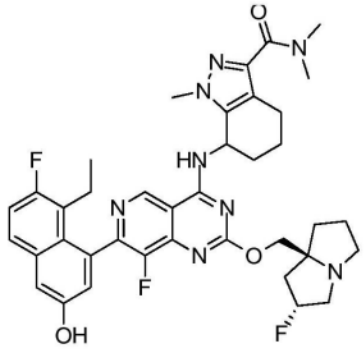
、



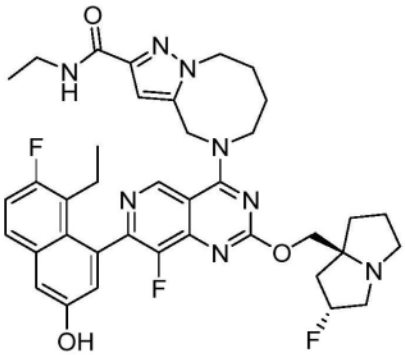
、



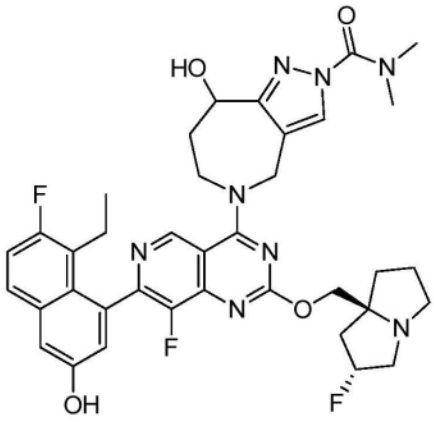
、



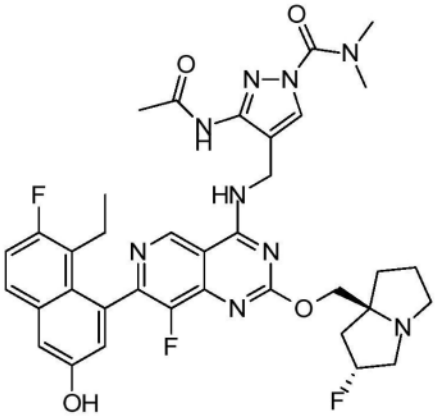
、



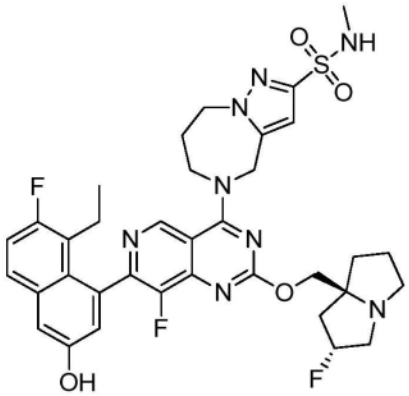
、



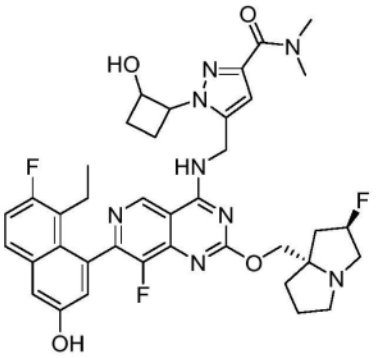
、



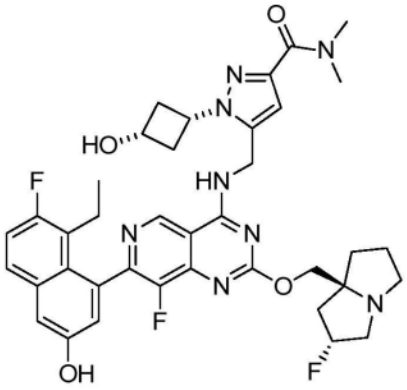
、



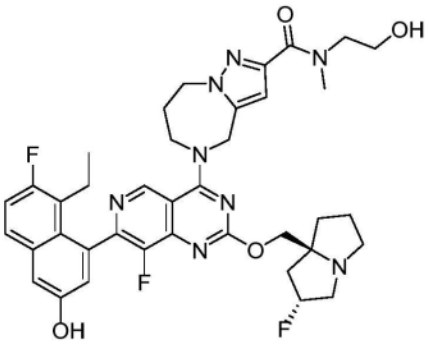
、



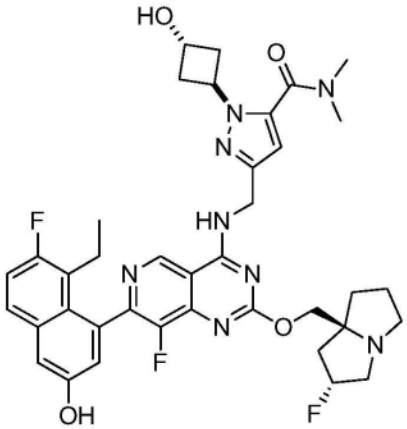
、



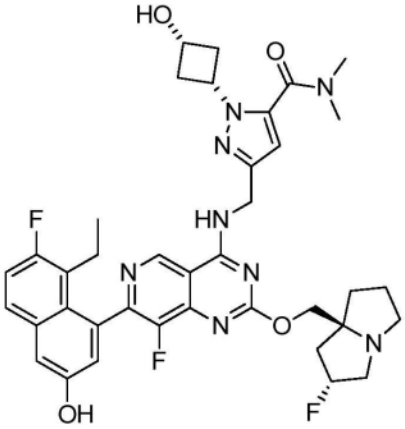
、



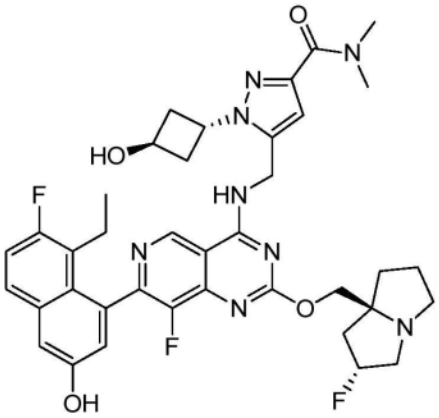
、



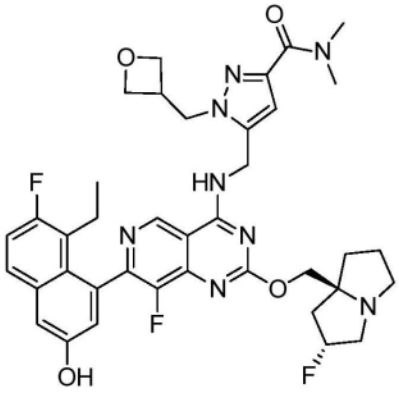
、



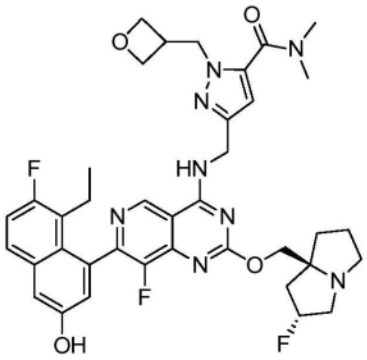
、



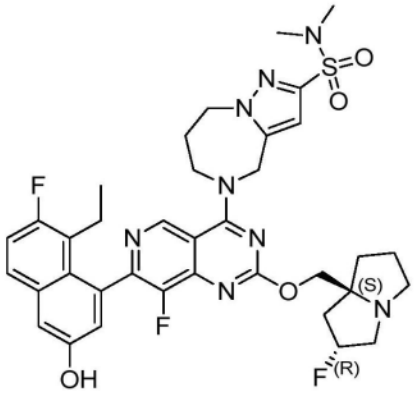
、



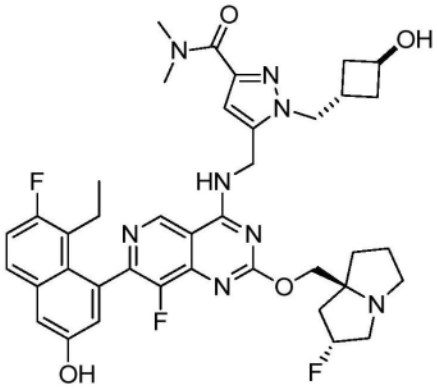
、



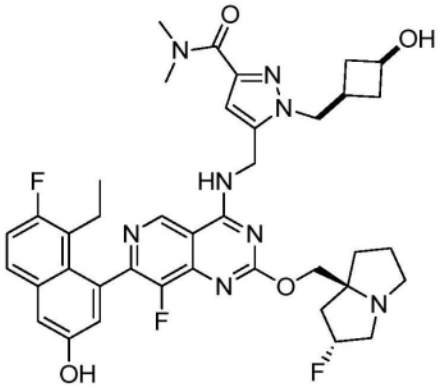
、



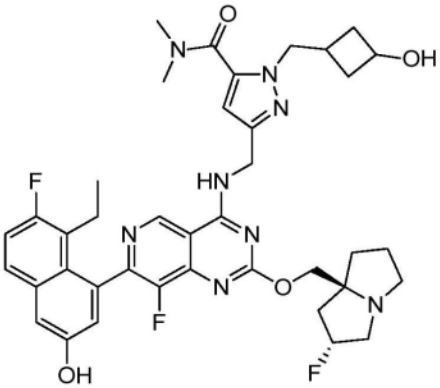
、



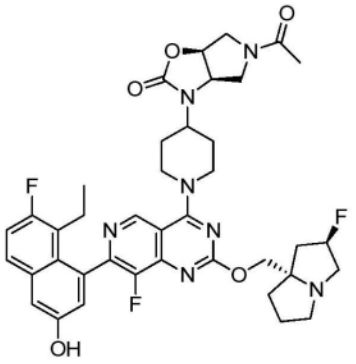
、



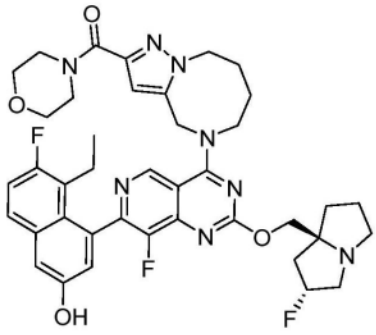
、



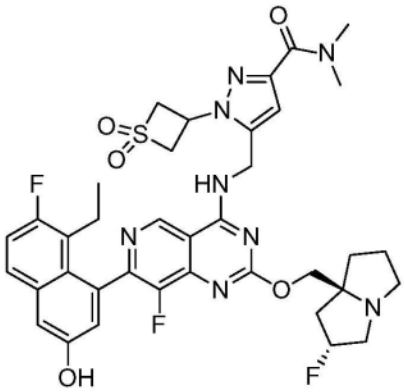
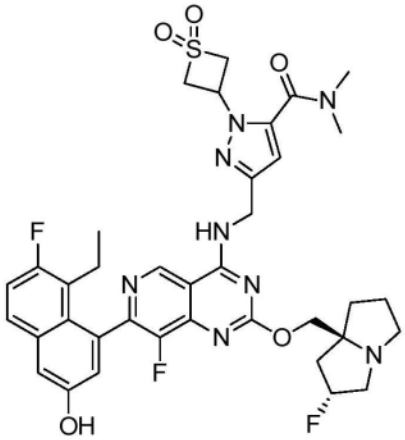
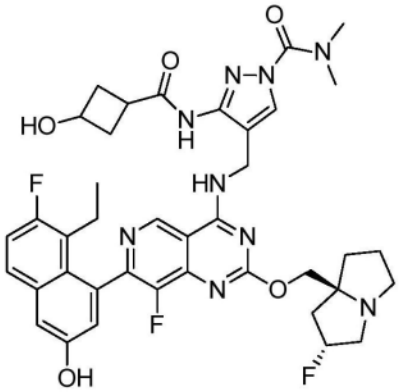
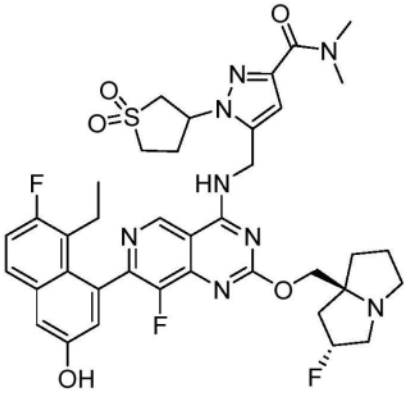
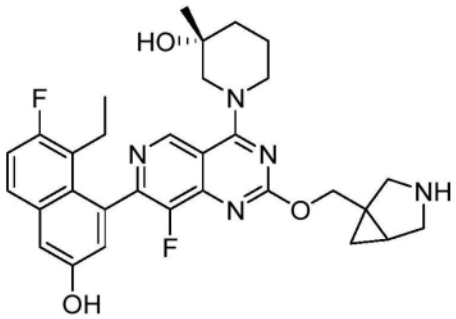
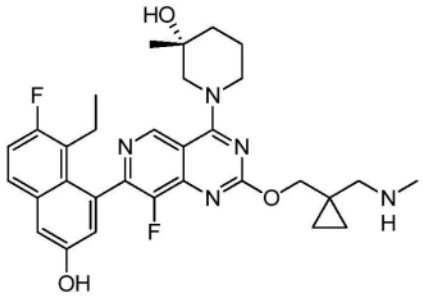
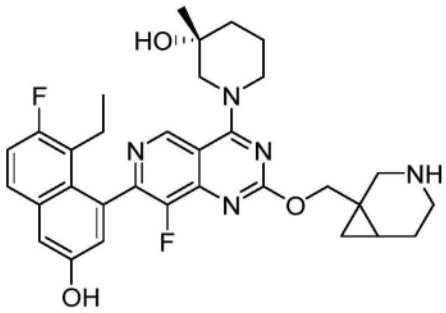
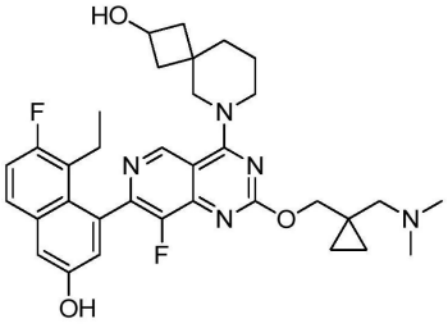
、

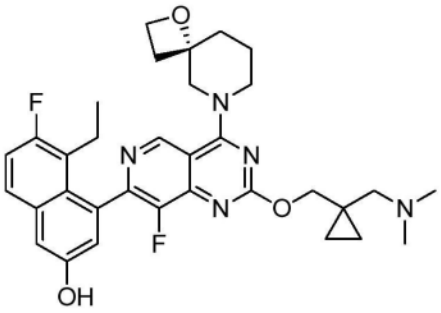


、

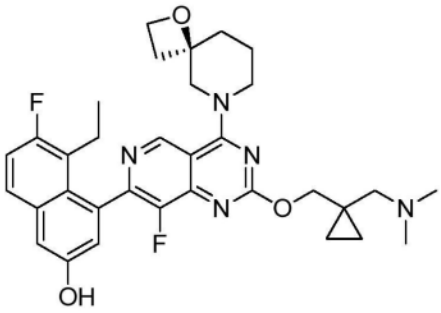


、

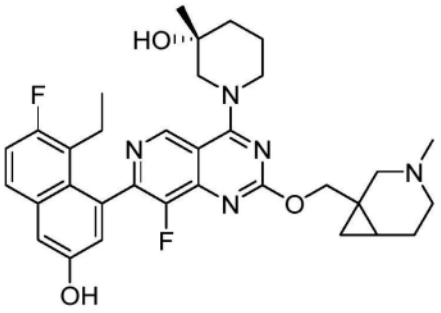

、

、

、

、

、

、

、

、



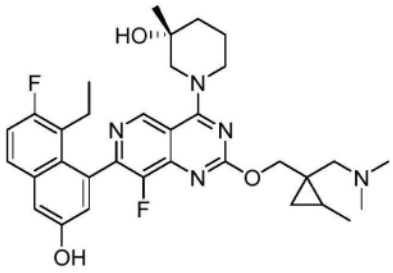
、



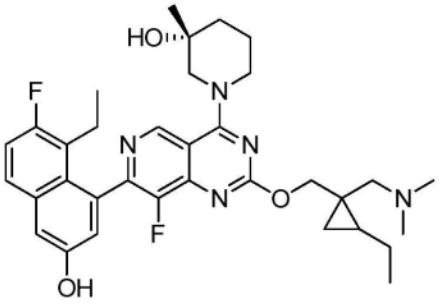
、



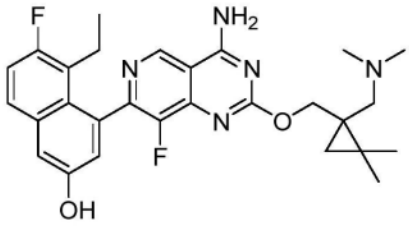
、



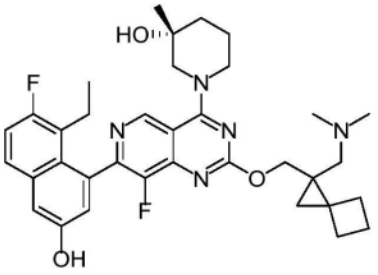
、



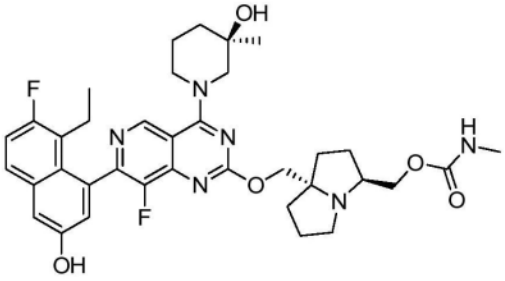
、



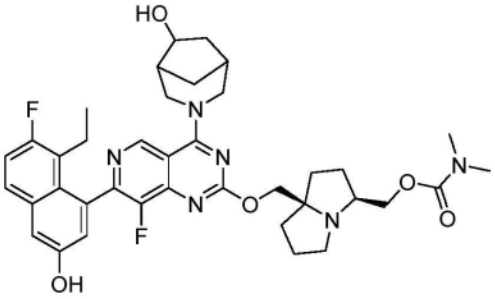
、



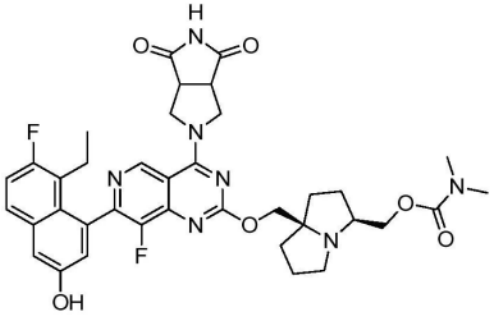
、



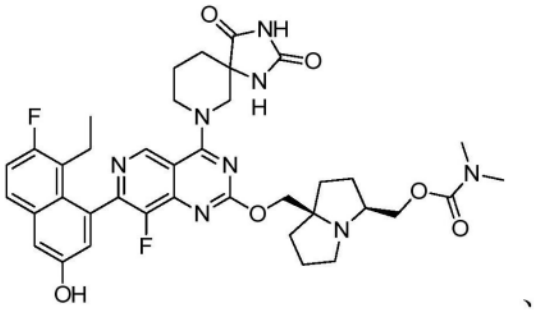
、



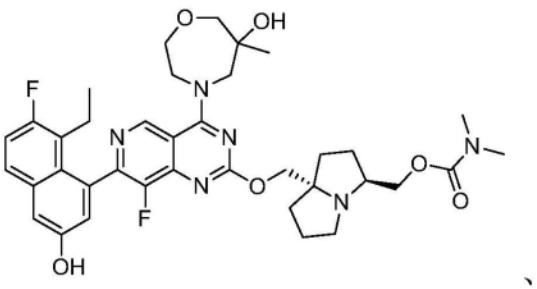
、



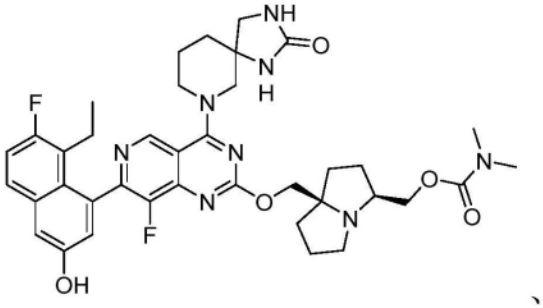
、



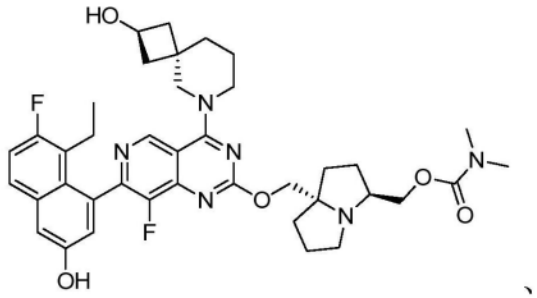
、



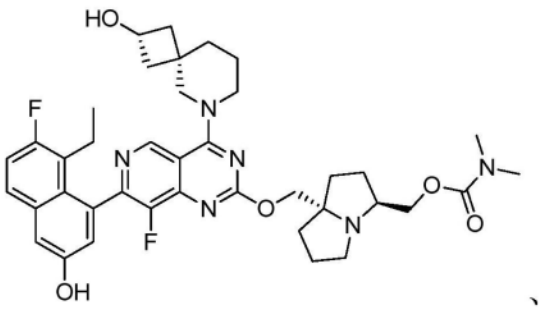
、



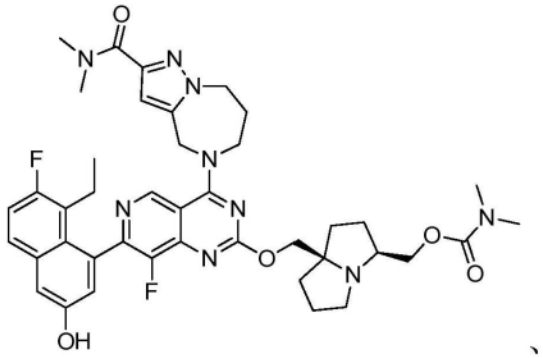
、



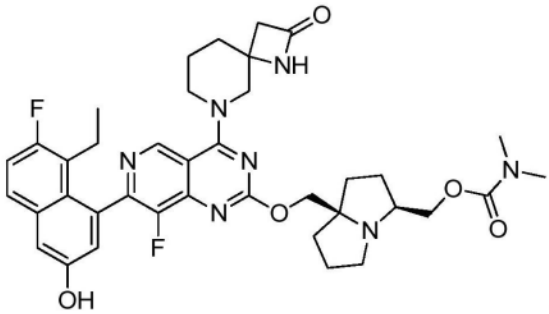
、



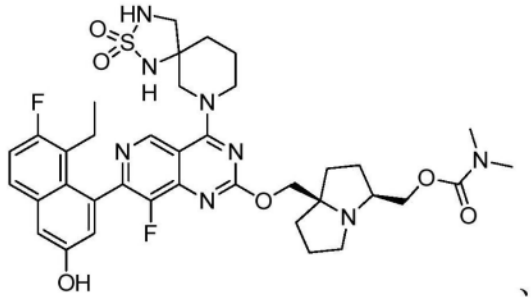
、



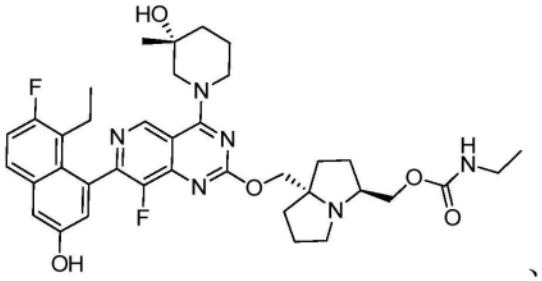
、



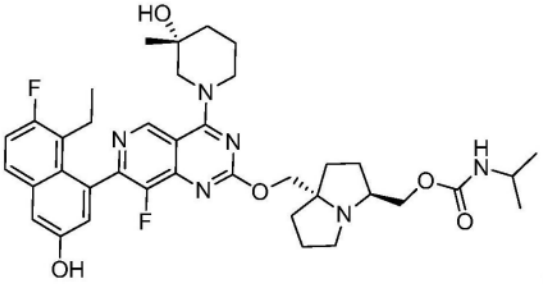
、



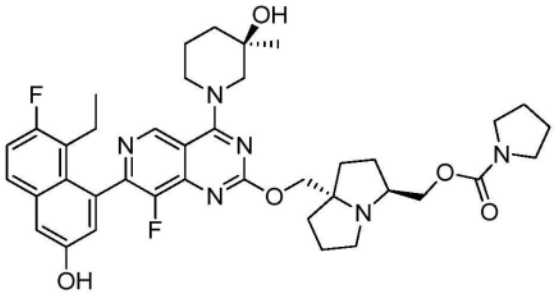
、



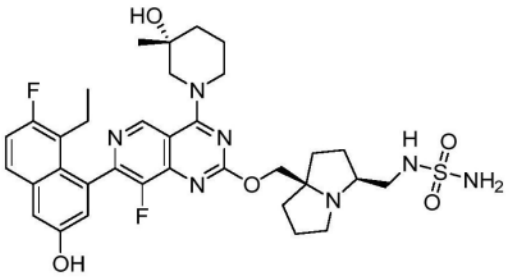
、



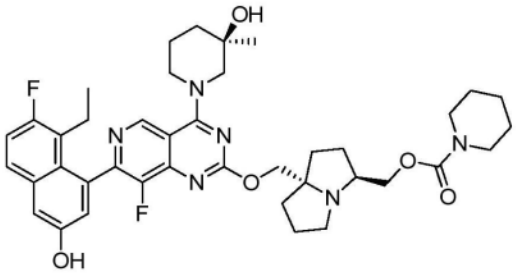
、



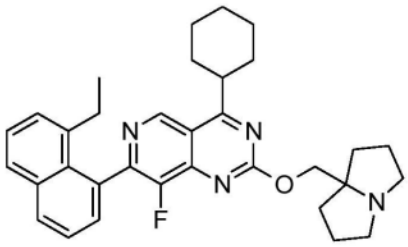
、



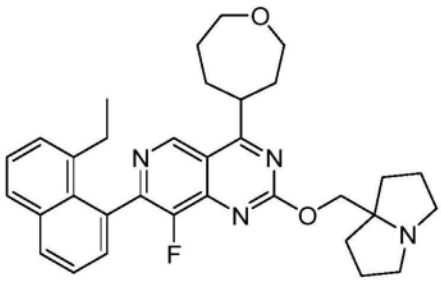
、



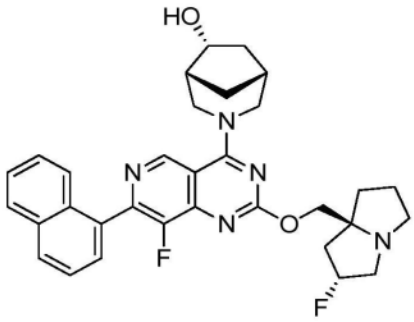
、



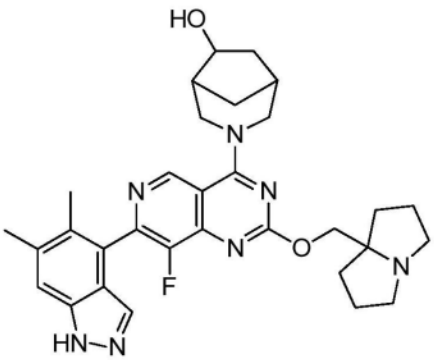
、



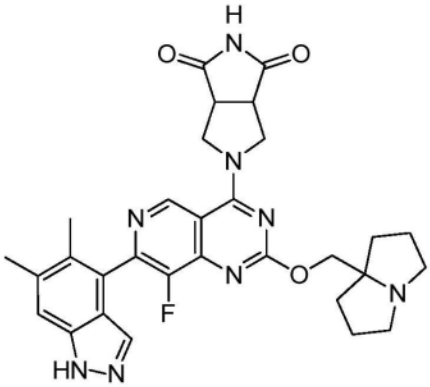
、



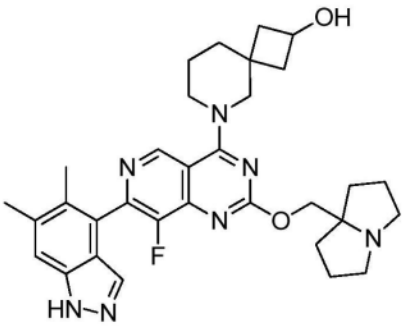
、



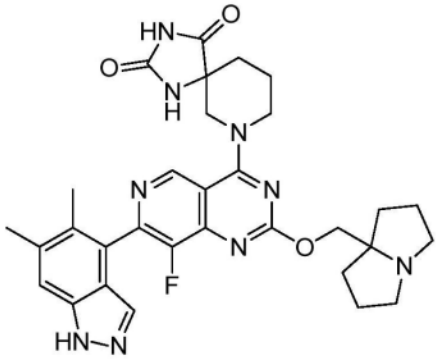
、



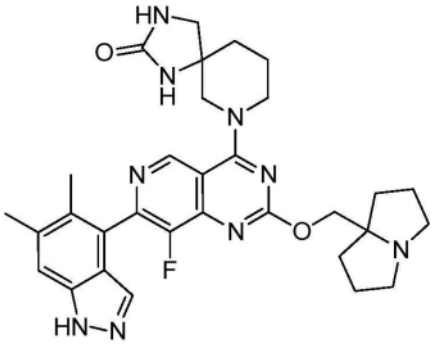
、



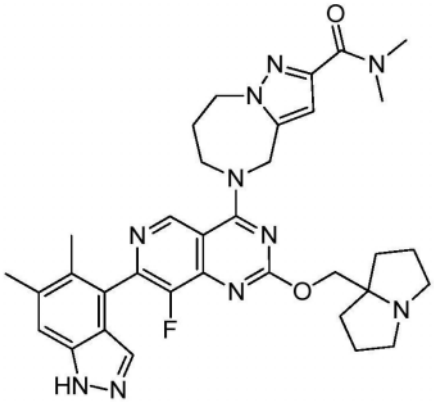
、



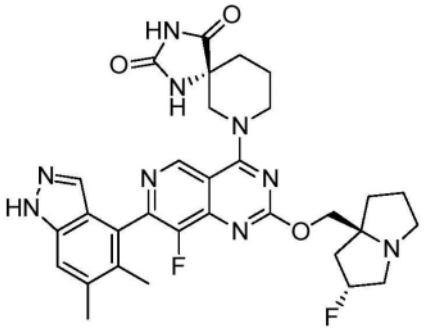
、



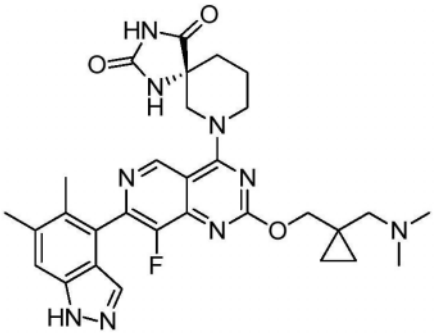
、



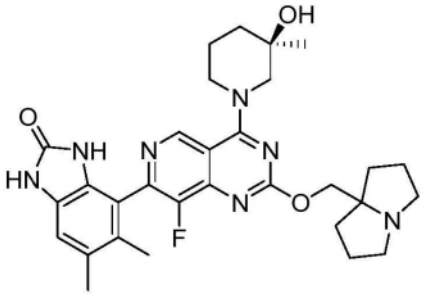
、



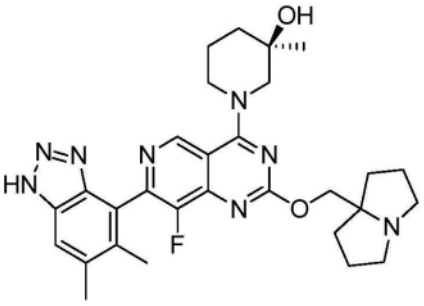
、



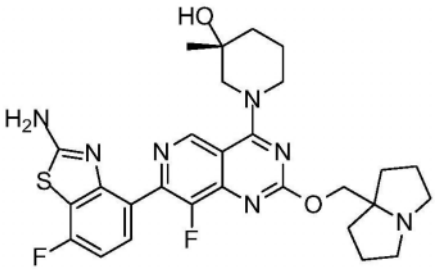
、



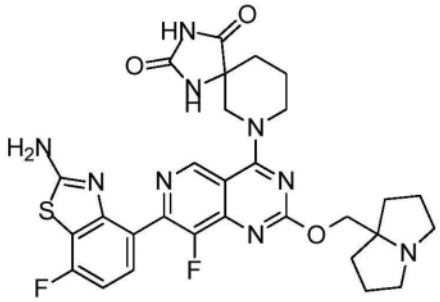
、



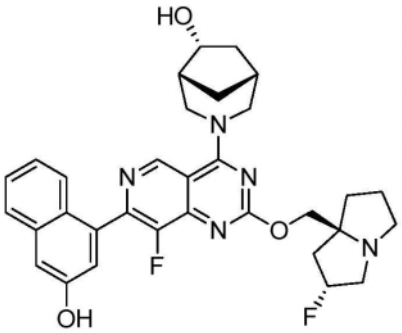
、



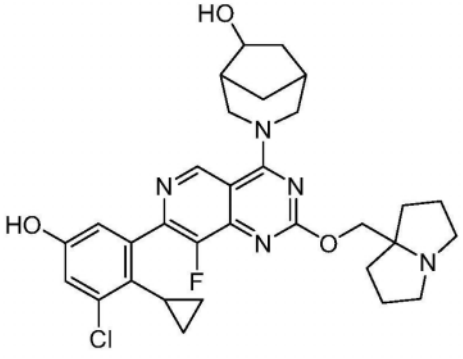
、



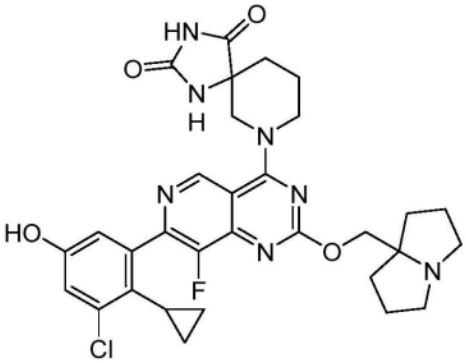
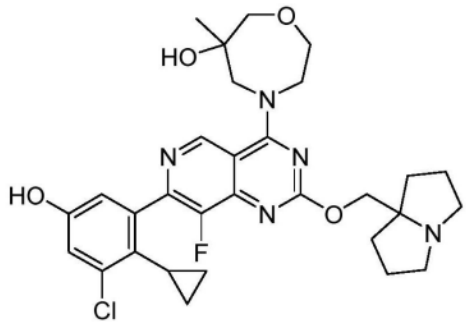
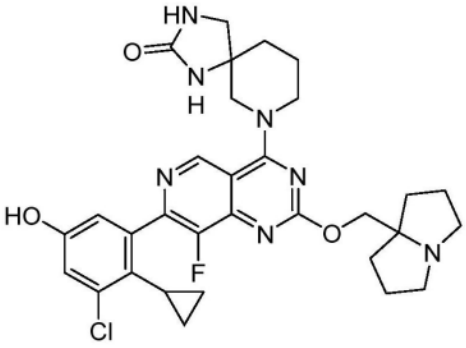
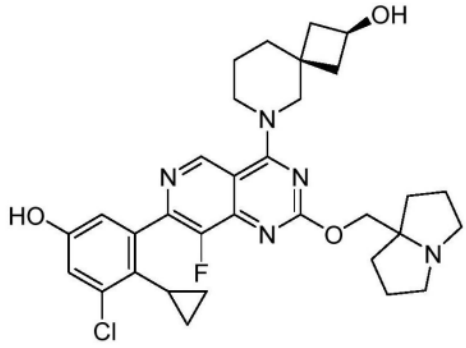
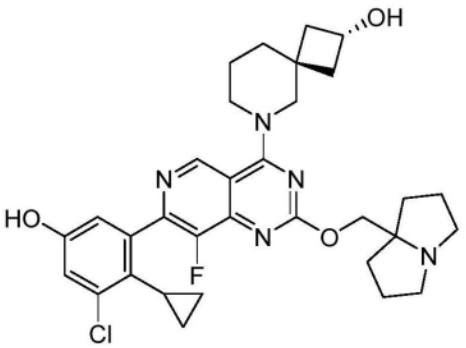
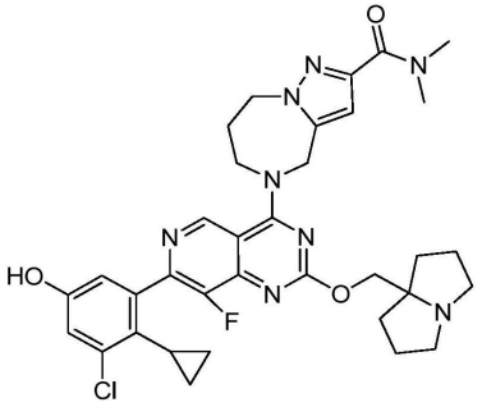
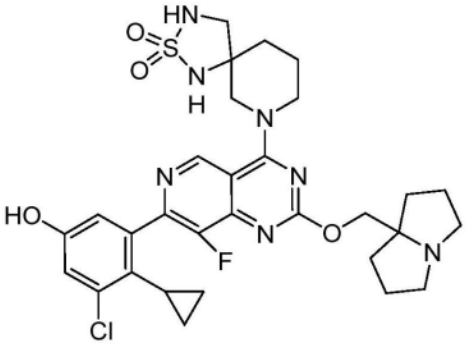
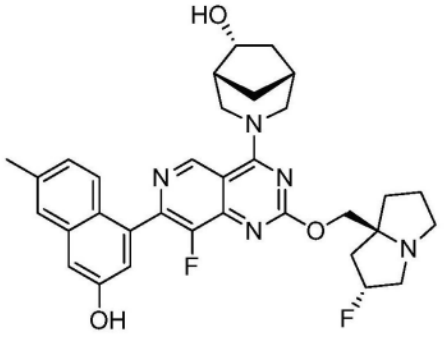
、

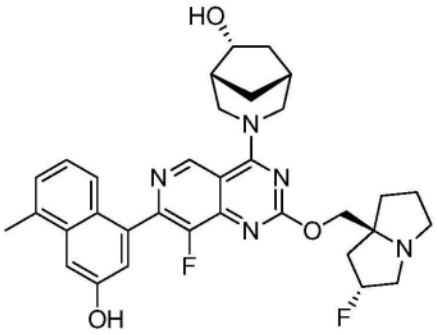


、

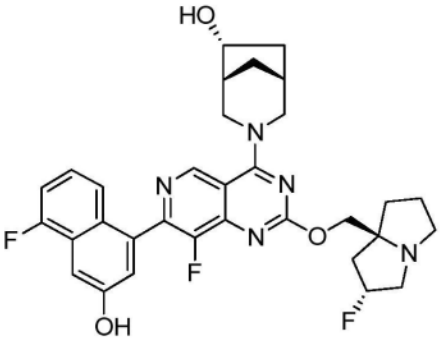


、

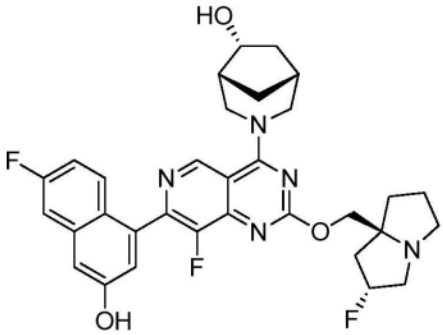

、

、

、

、

、

、

、

、



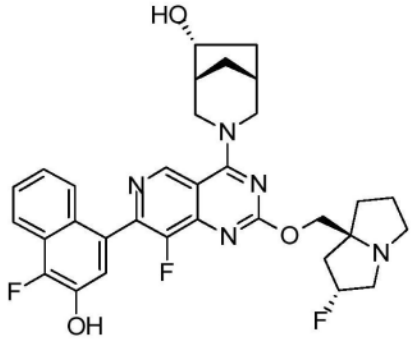
、



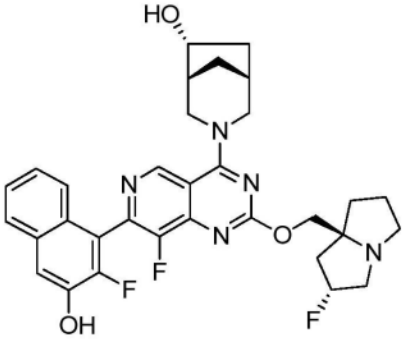
、



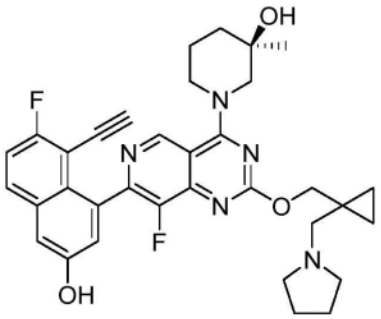
、



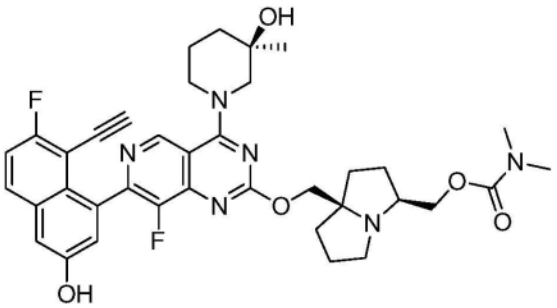
、



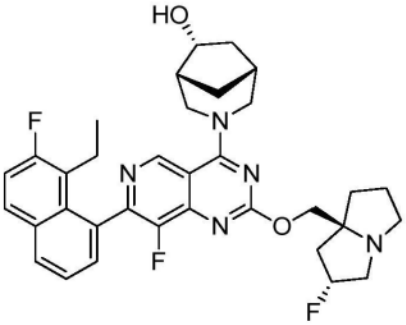
、



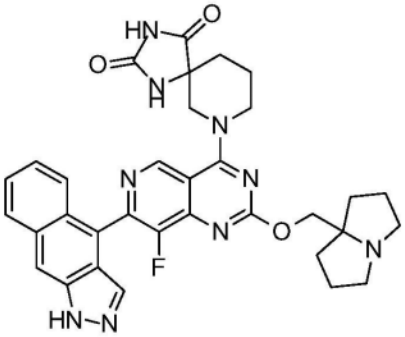
、



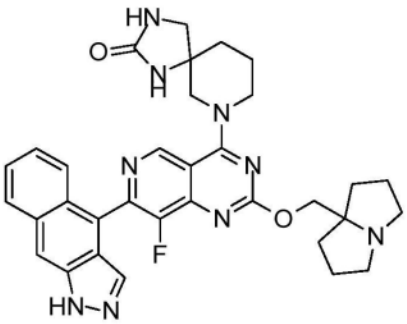
、



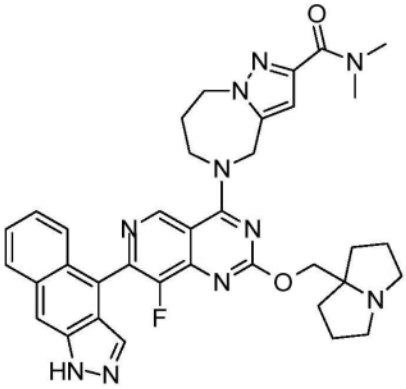
、



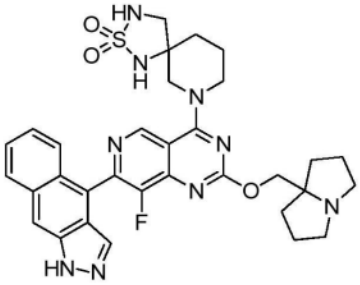
、



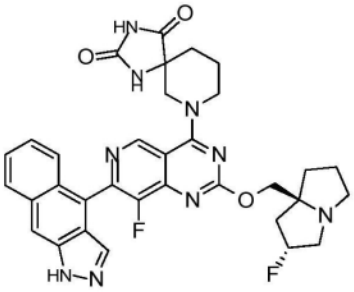
、



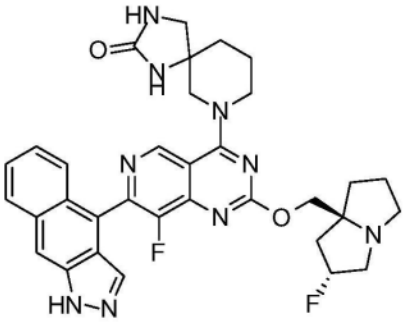
、



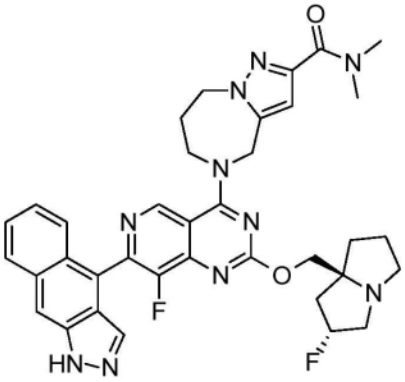
、



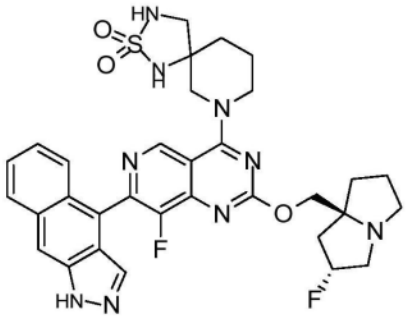
、



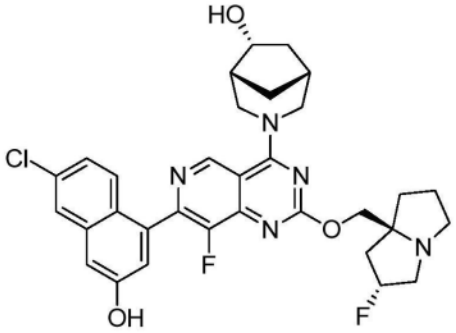
、



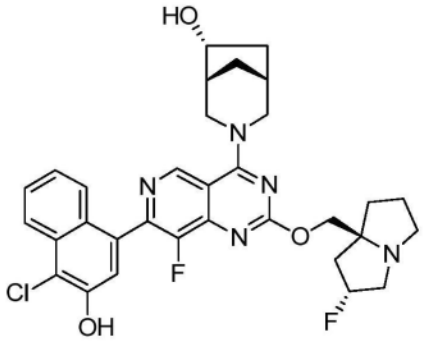
、



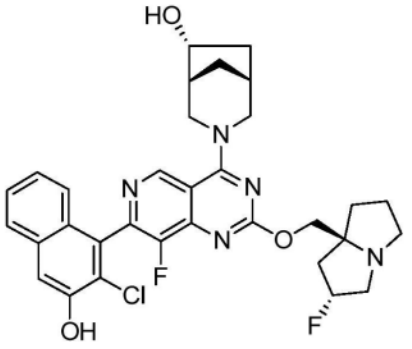
、



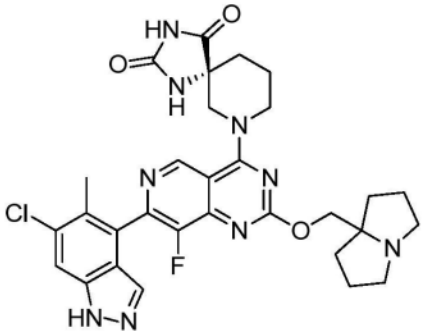
、



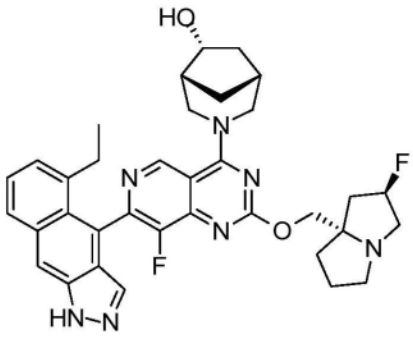
、



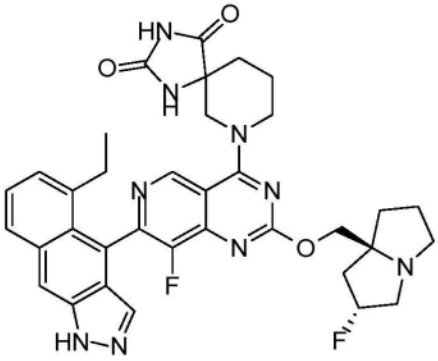
、



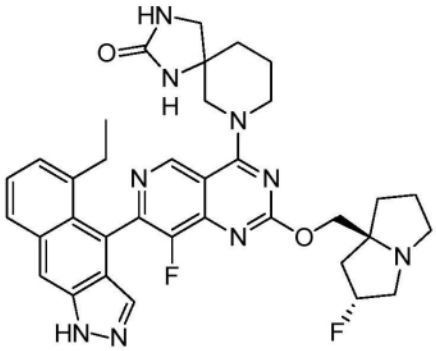
、



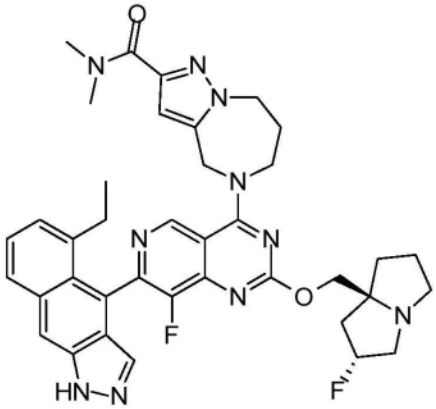
、



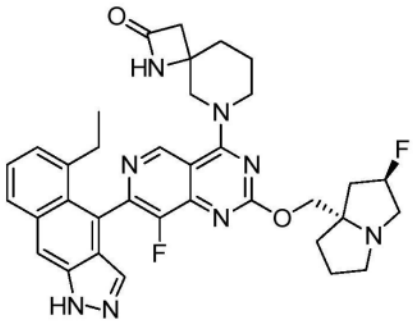
、



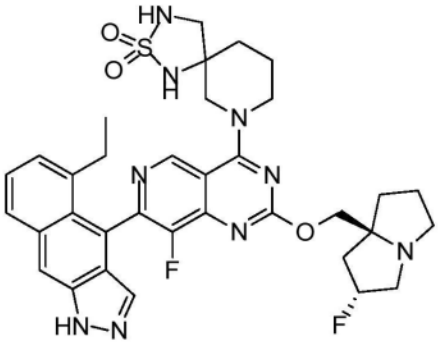
、



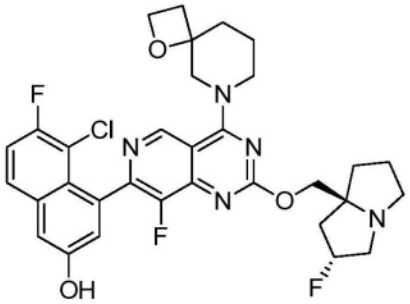
、



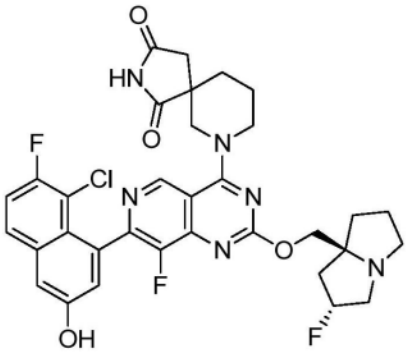
、



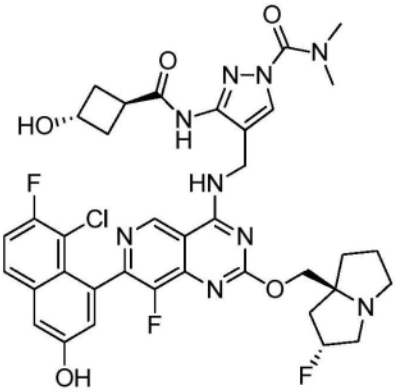
、



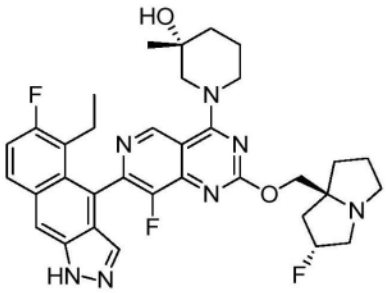
、



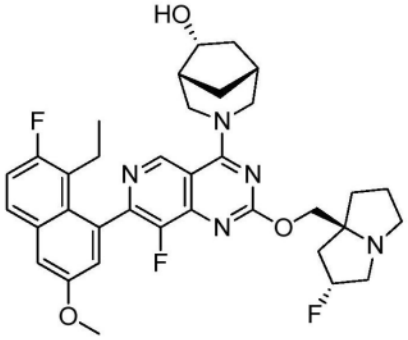
、



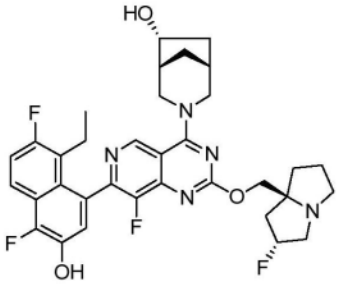
、



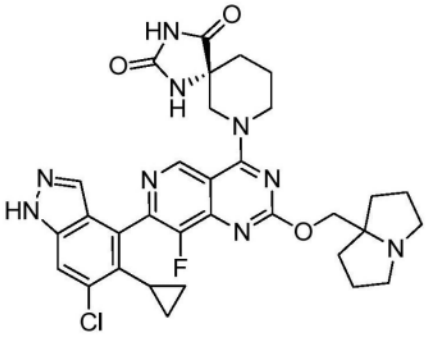
、



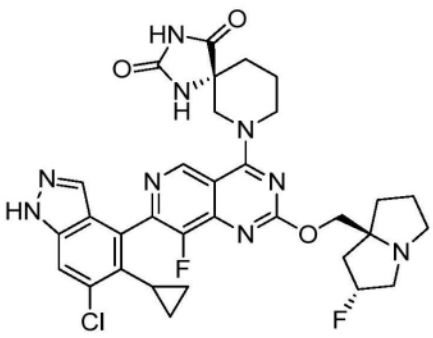
、



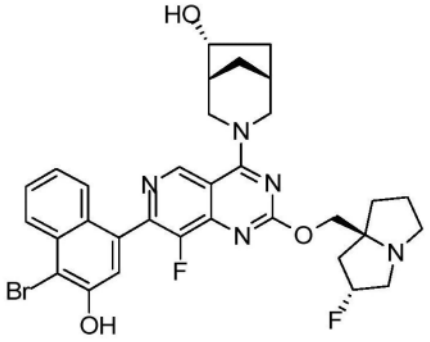
、



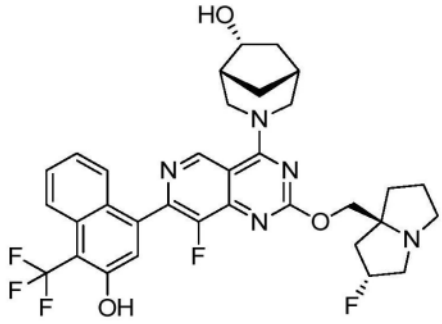
、



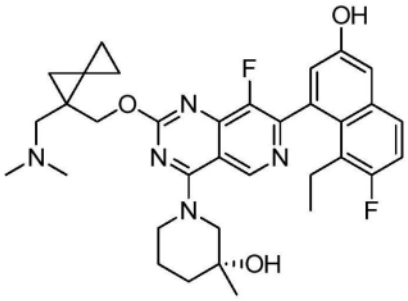
、



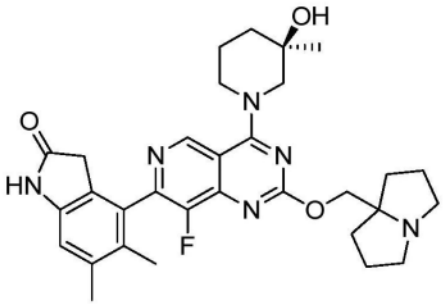
、



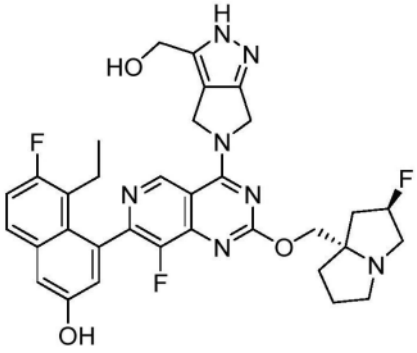
、



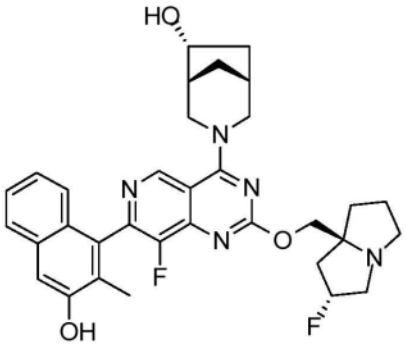
、



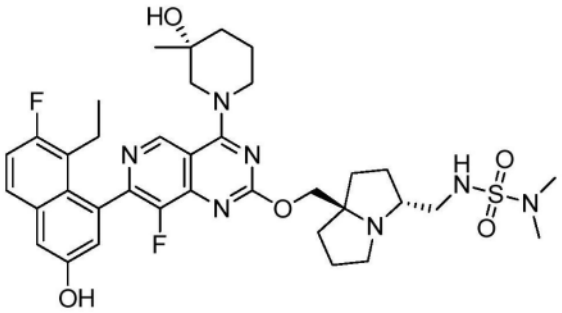
、



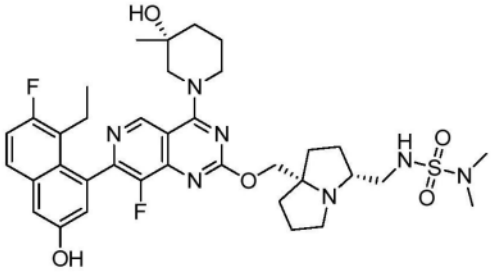
、



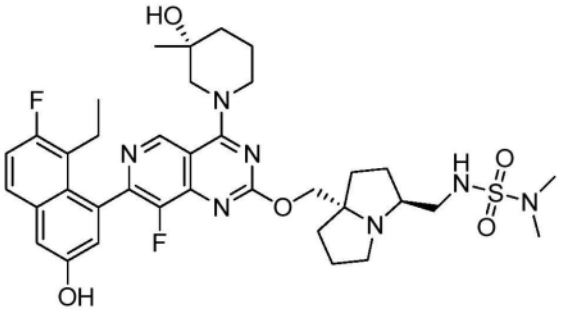
、



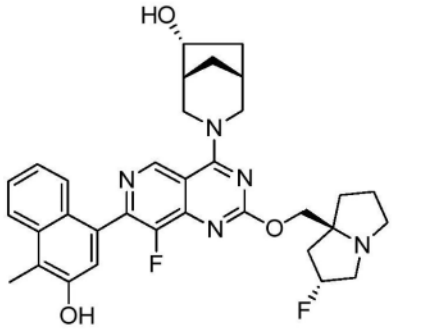
、



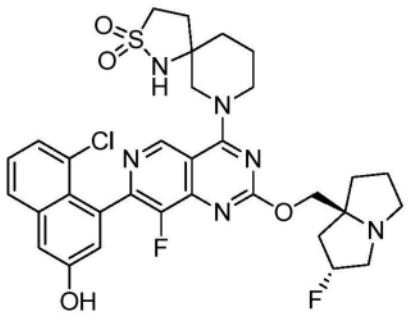
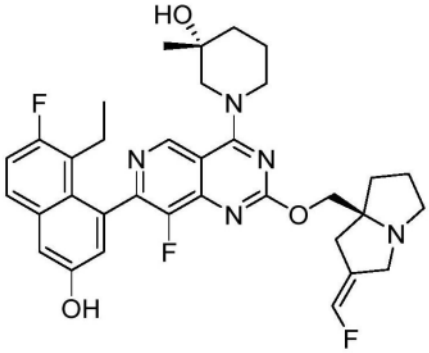
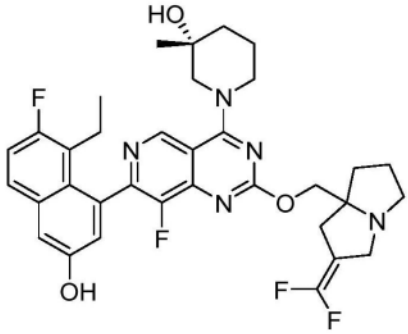
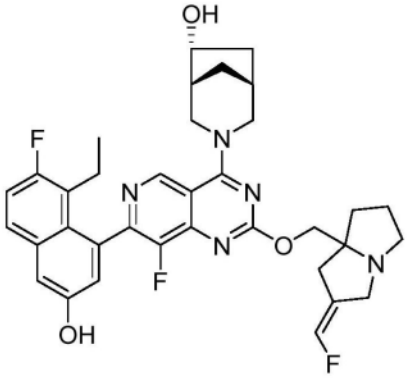
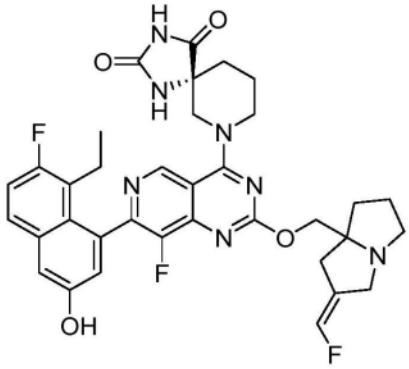
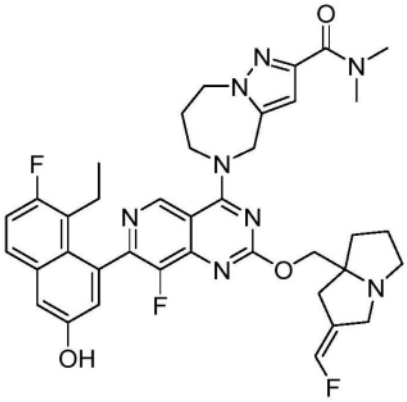
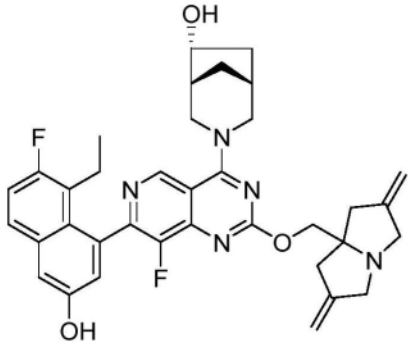
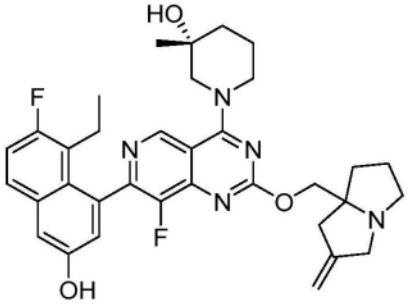
、

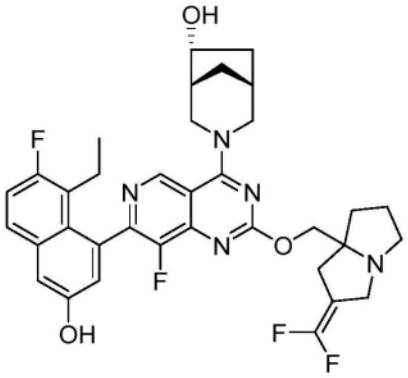


、

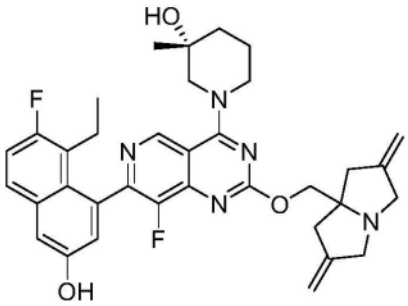


、

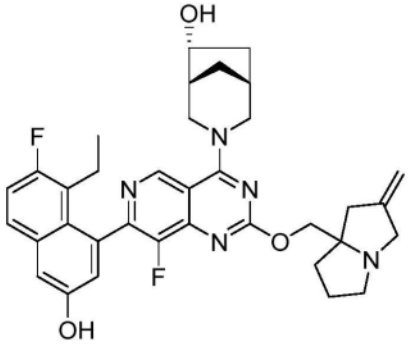

、

、

、

、

、

、

、

、



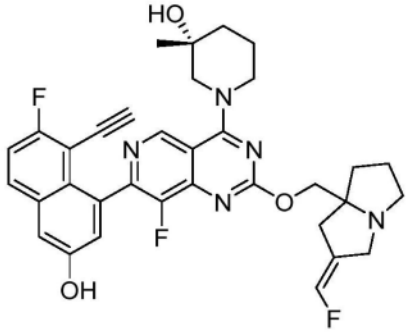
、



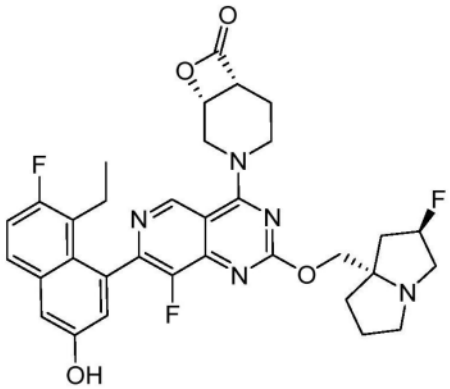
、



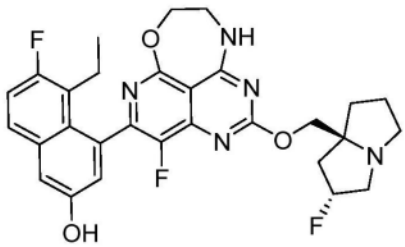
、



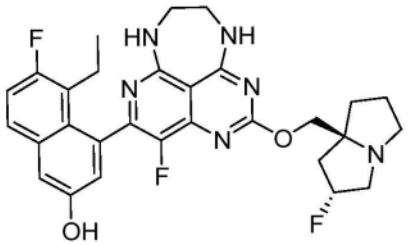
、



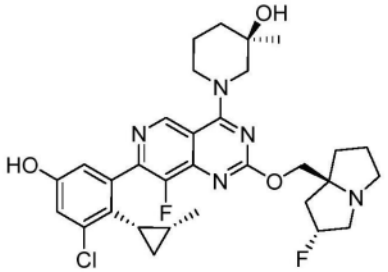
、



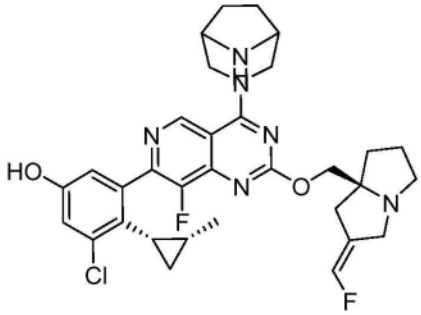
、



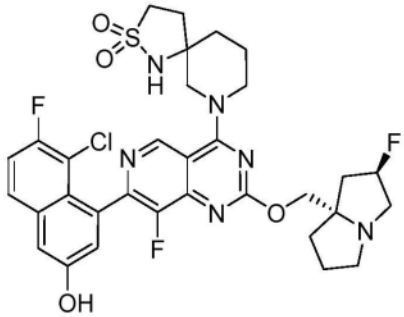
、



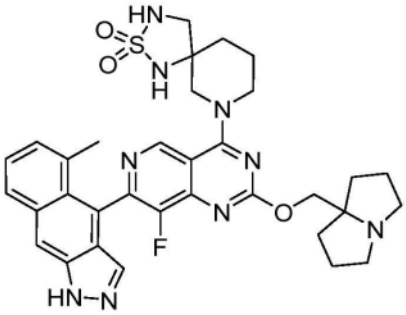
、



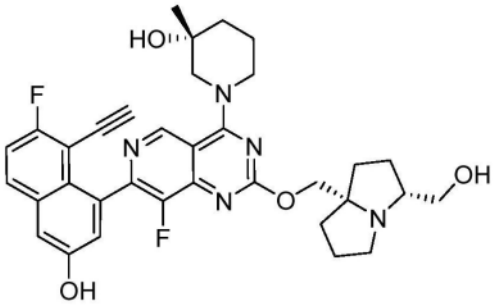
、



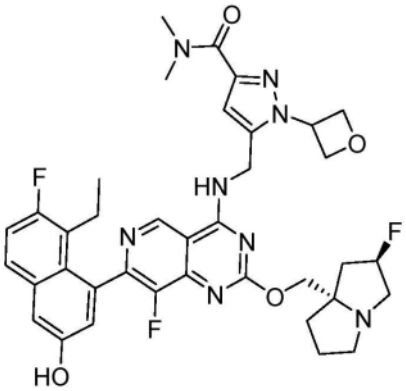
、



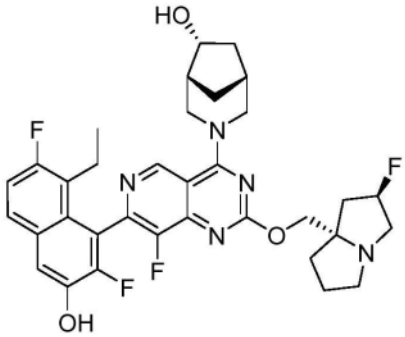
、



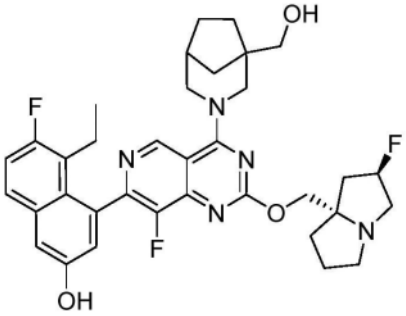
、



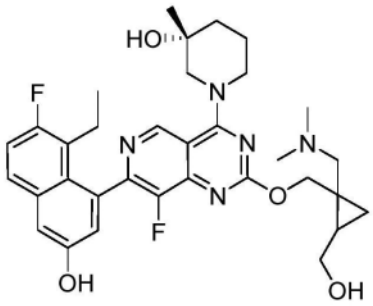
、



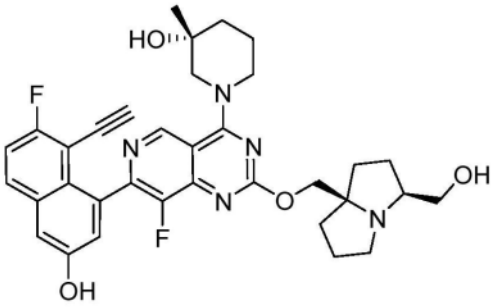
、



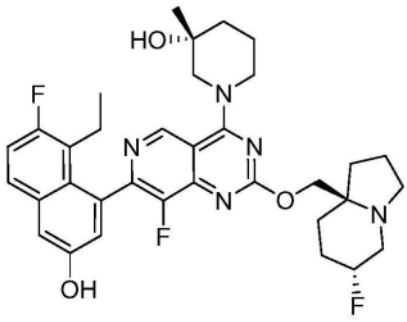
、



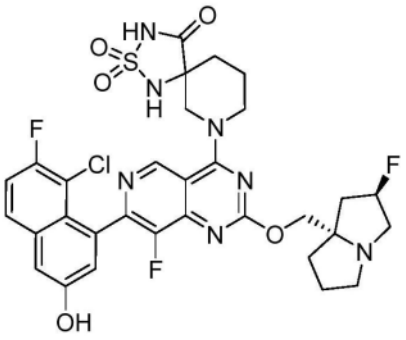
、



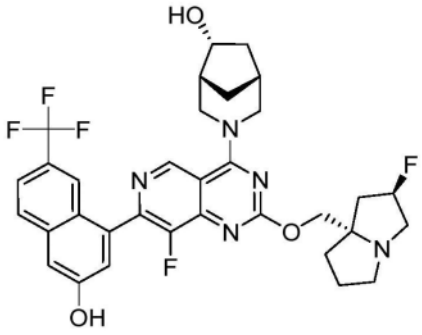
、



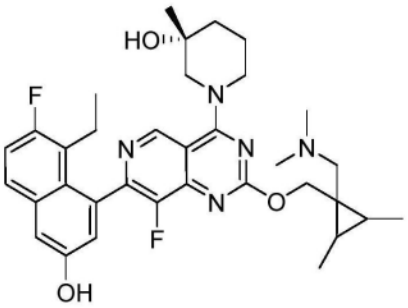
、



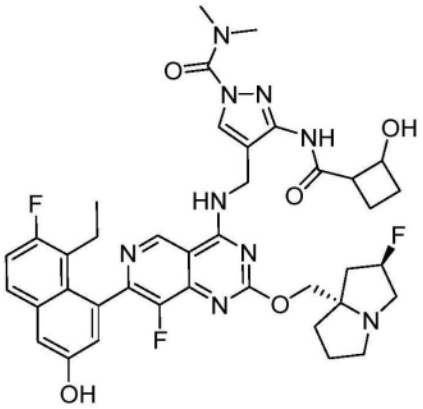
、



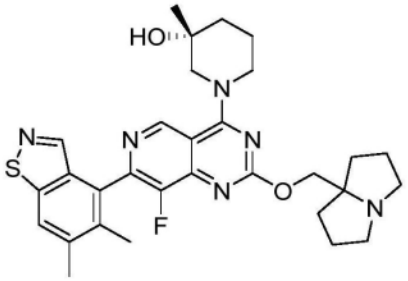
、



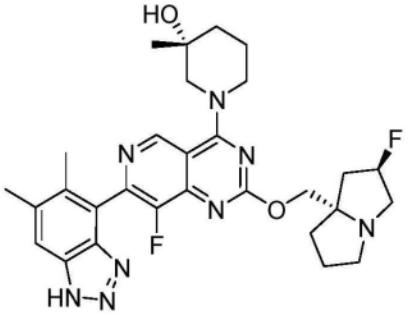
、



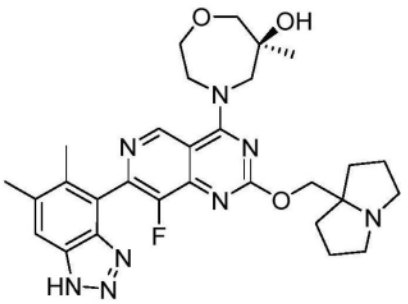
、



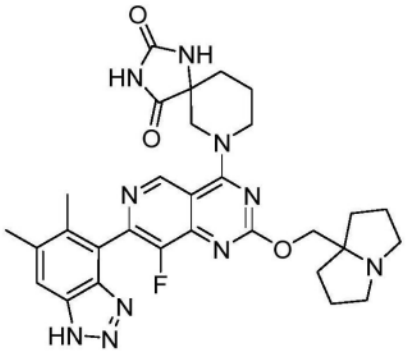
、



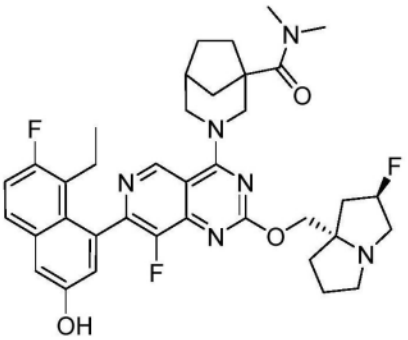
、



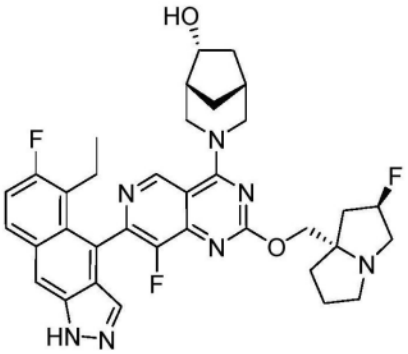
、



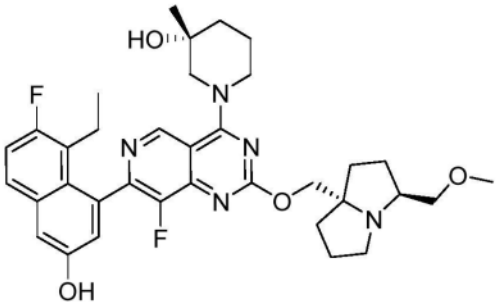
、



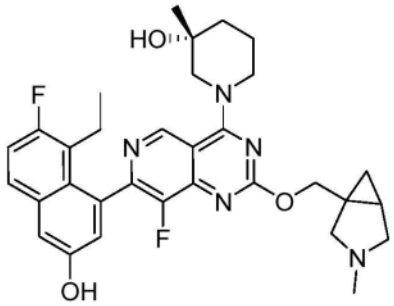
、



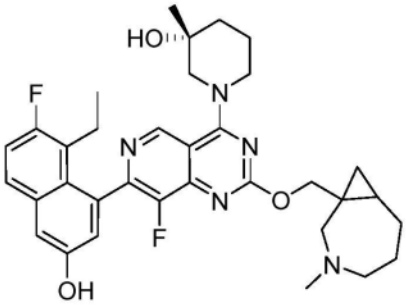
、



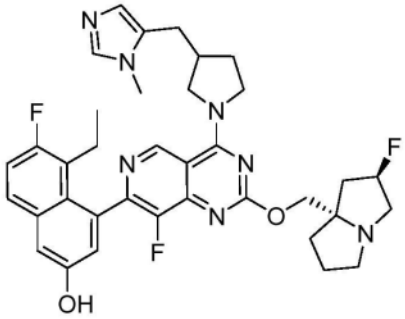
、



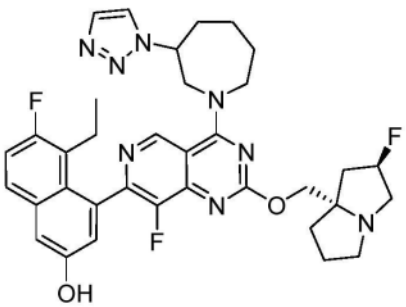
、



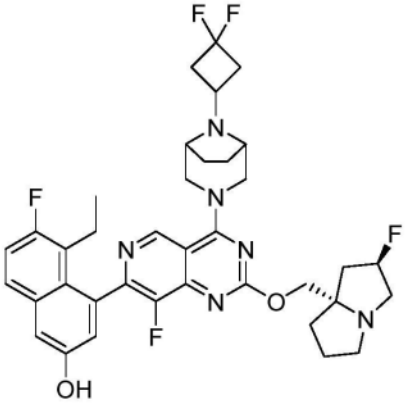
、



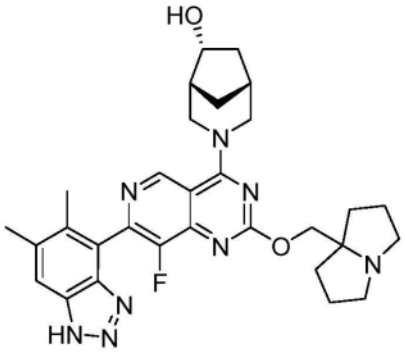
、



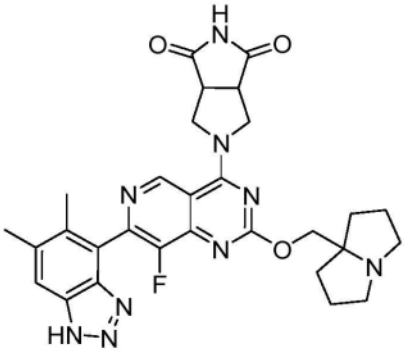
、



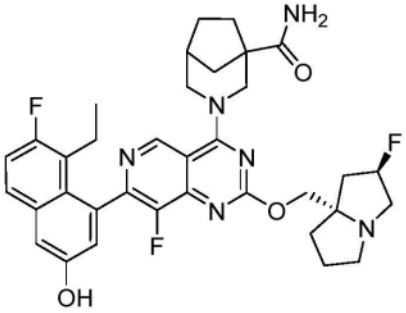
、



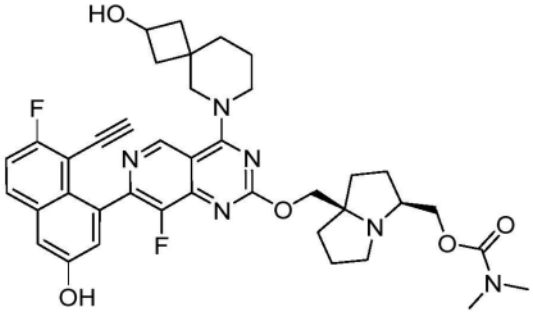
、



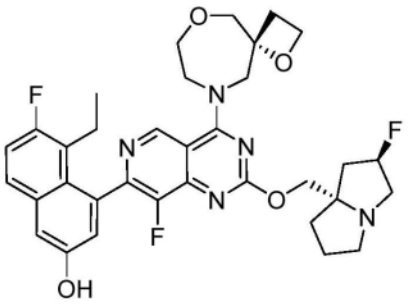
、



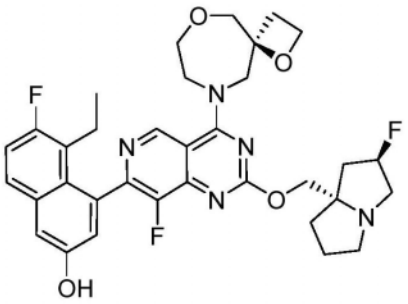
、



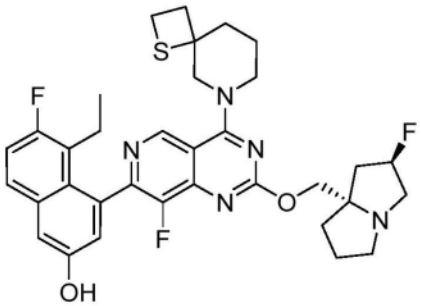
、



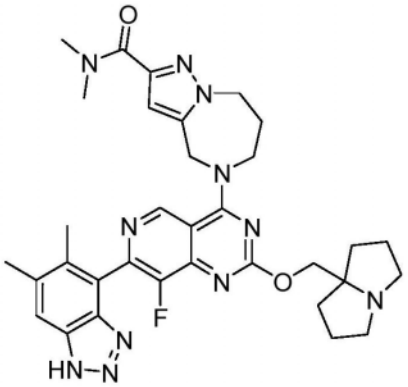
、



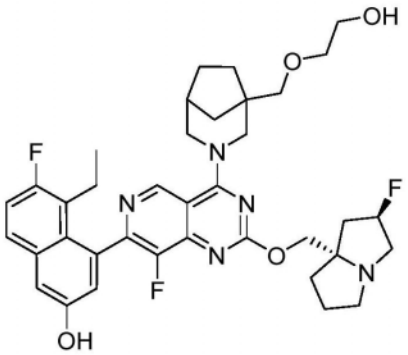
、



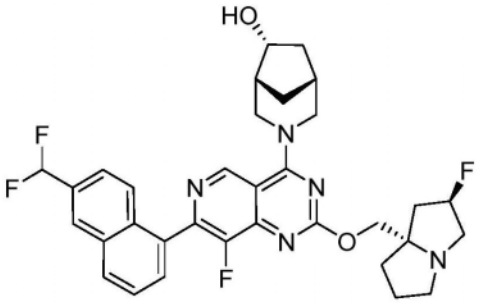
、



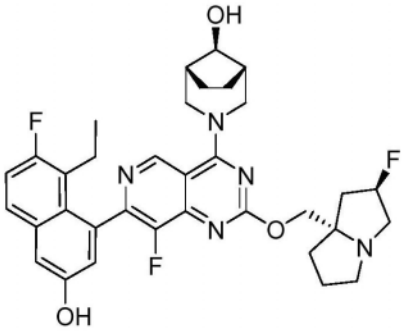
、



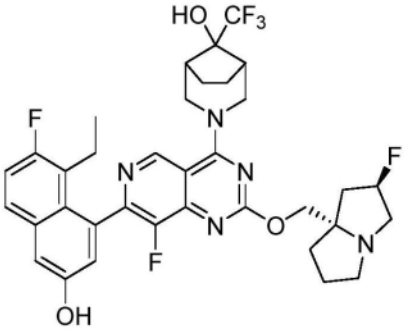
、



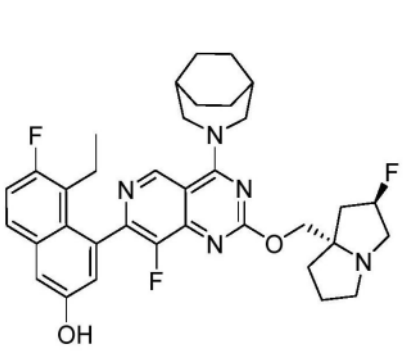
、



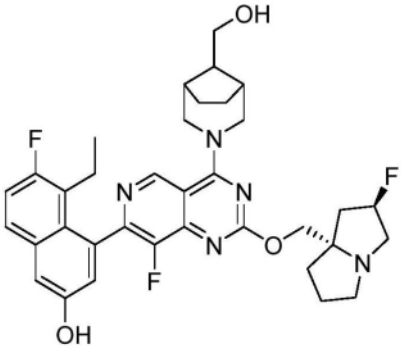
、



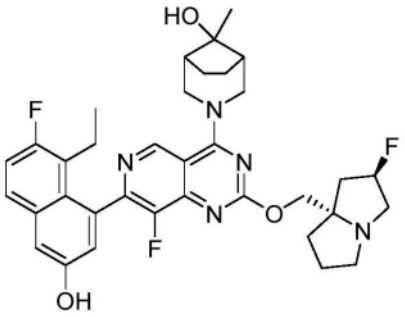
、



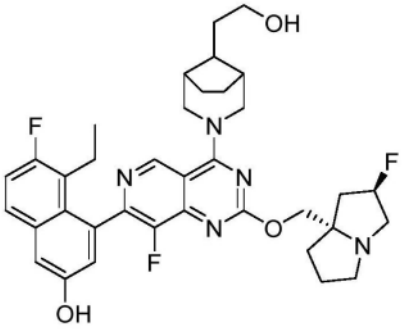
、



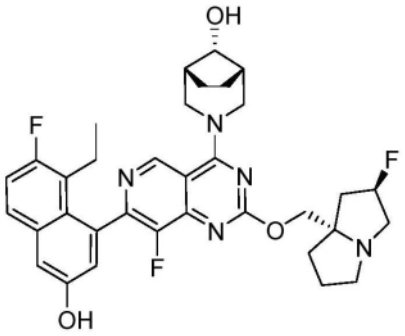
、



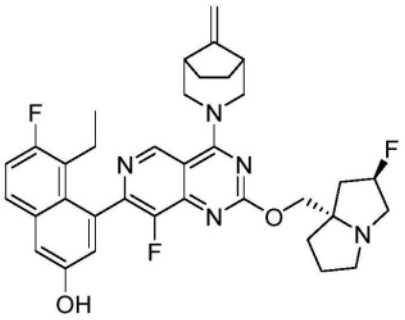
、



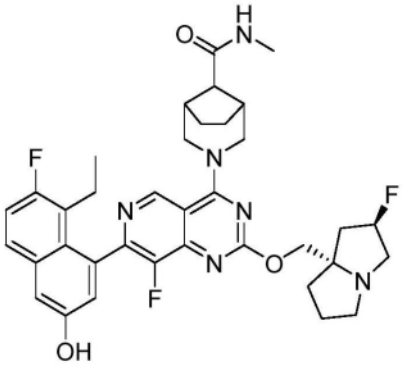
、



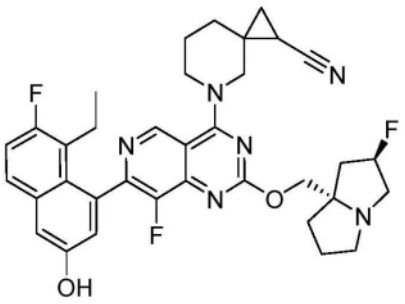
、



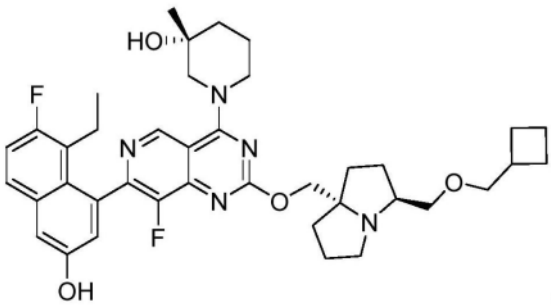
、



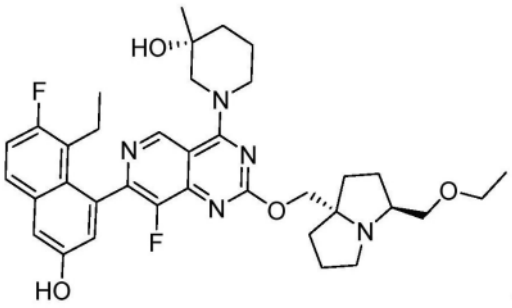
、



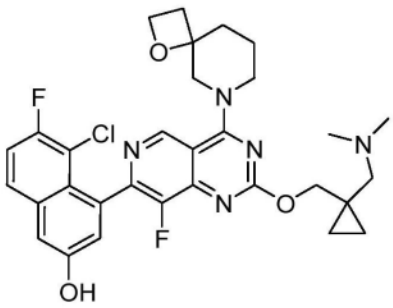
、



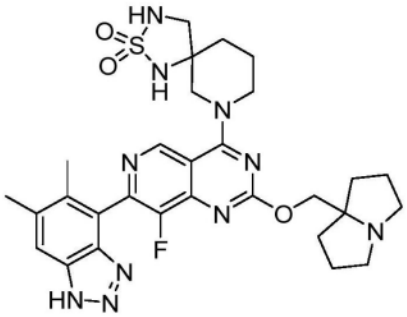
、



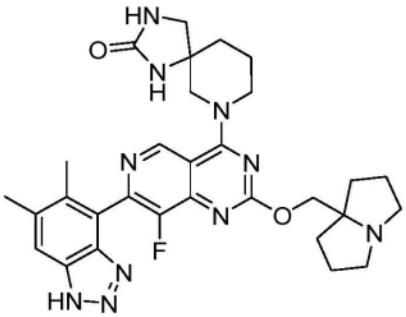
、



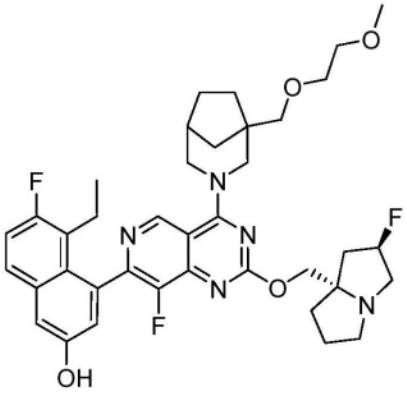
、



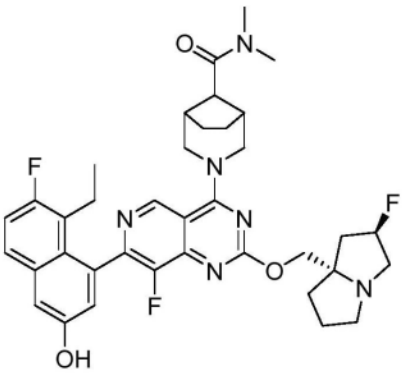
、



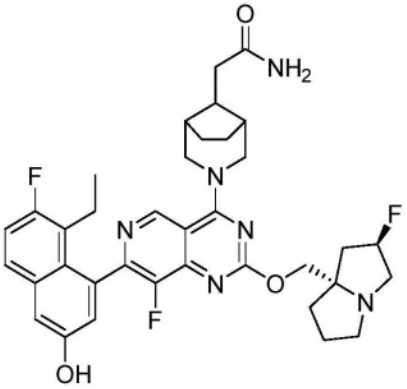
、



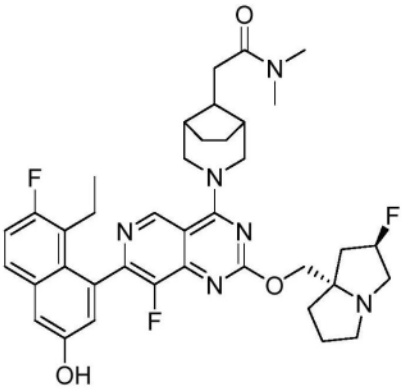
、



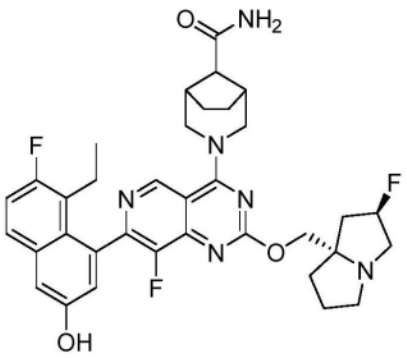
、



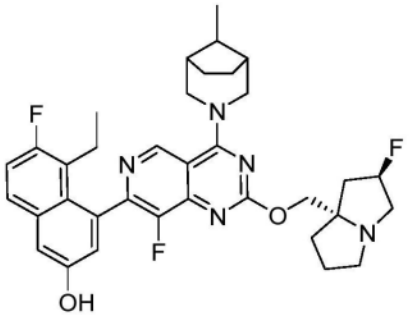
、



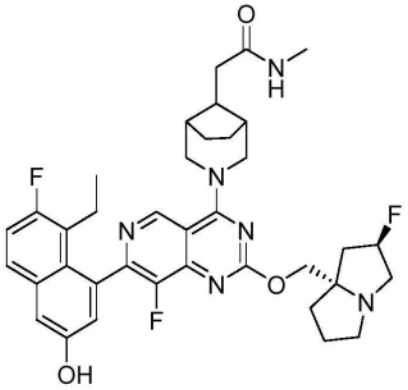
、



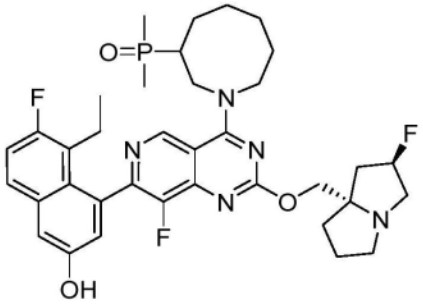
、



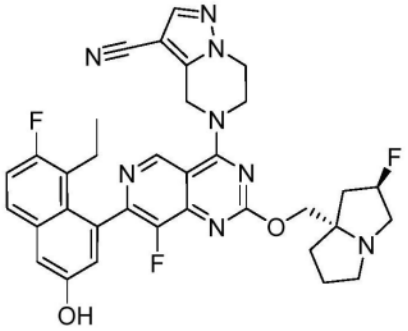
、



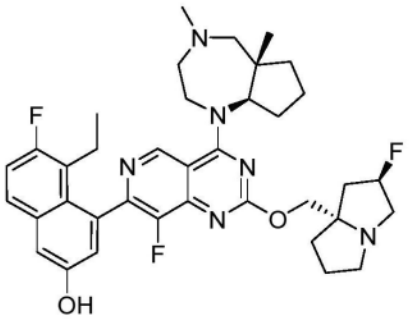
、



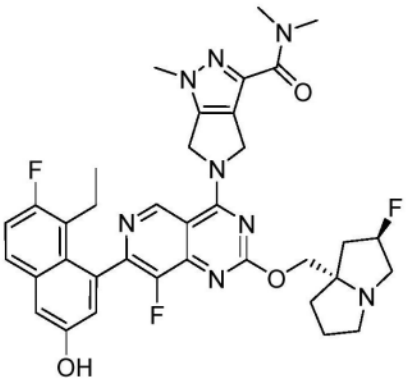
、



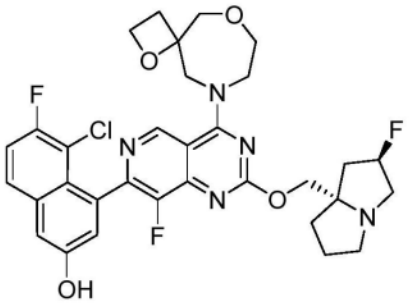
、



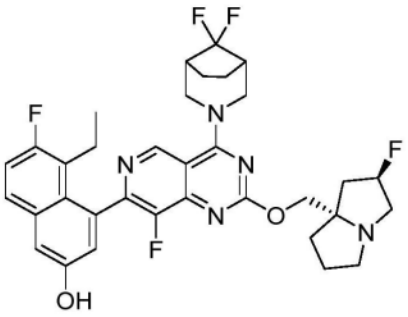
、



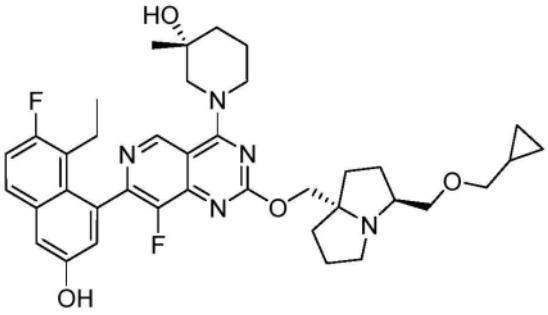
、

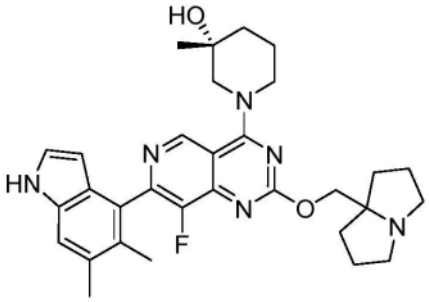


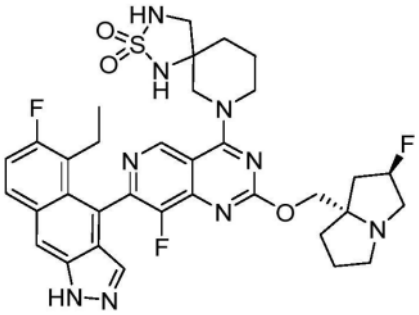
、

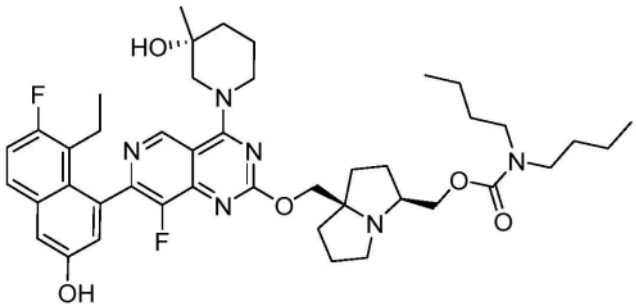


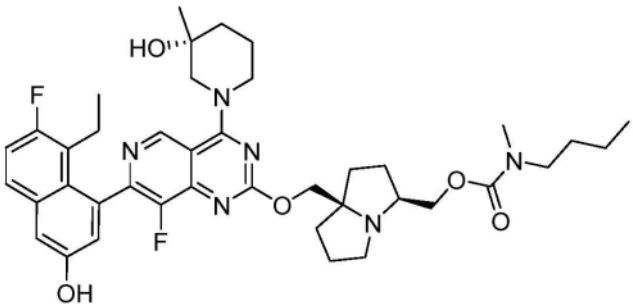
、

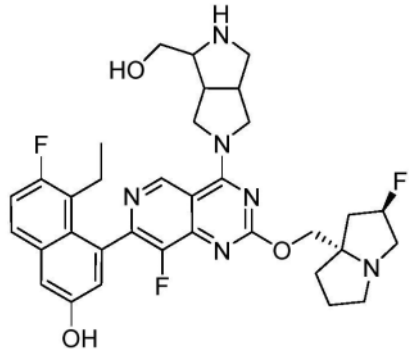


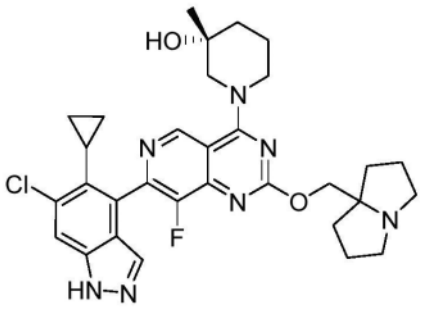


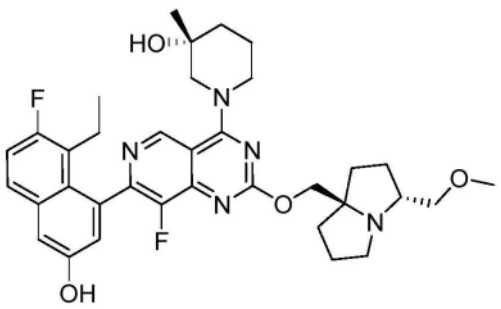


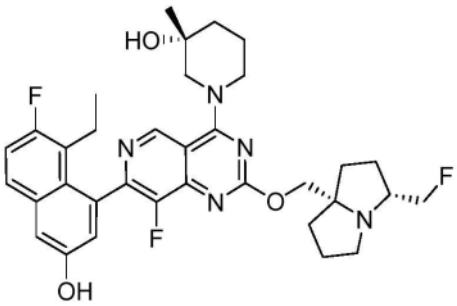


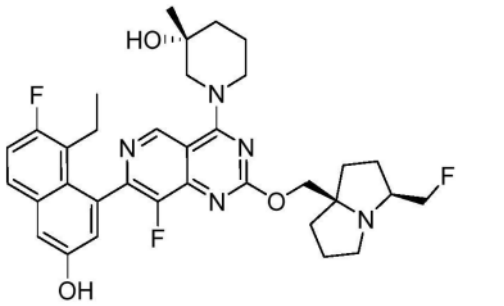


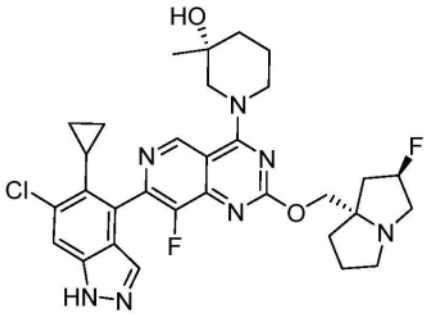




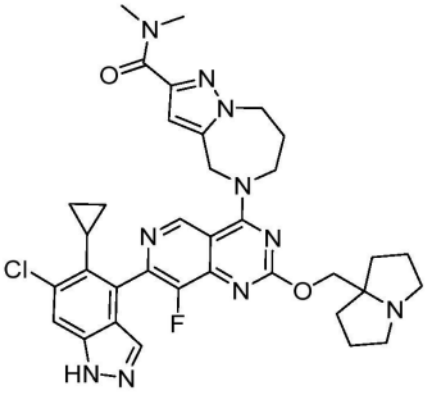




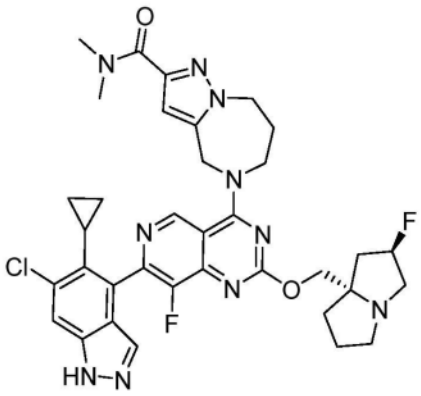




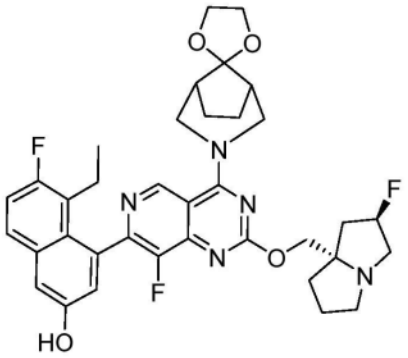
、



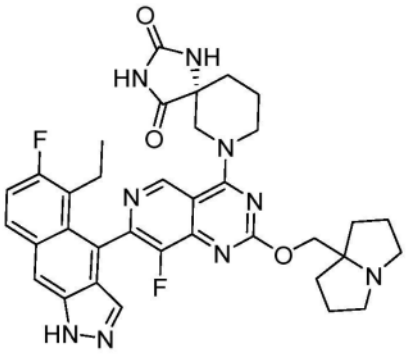
、



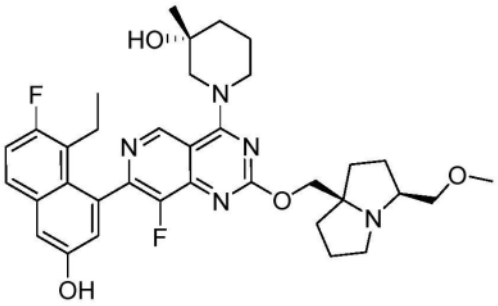
、



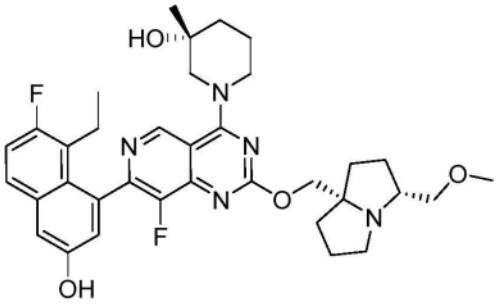
、



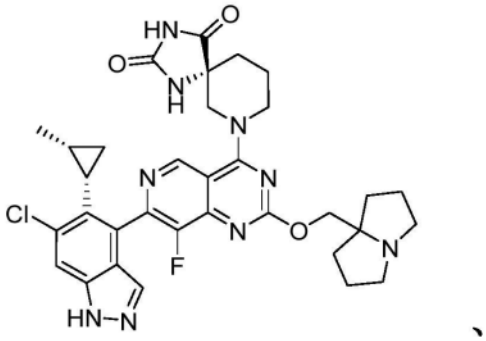
、



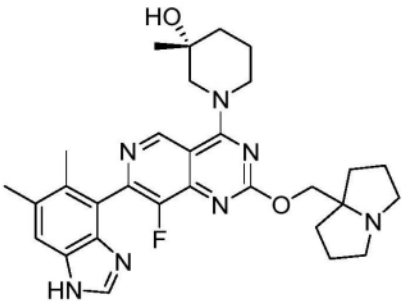
、



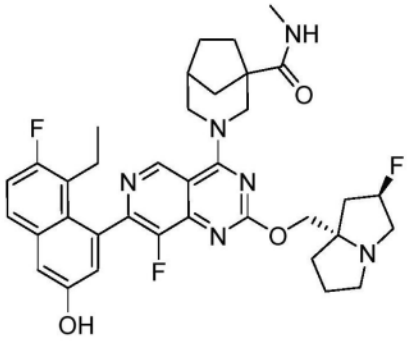
、



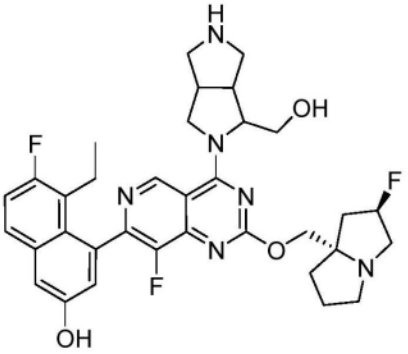
、



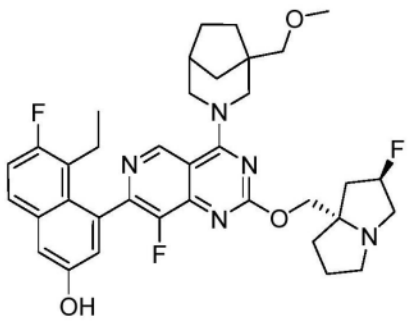
、



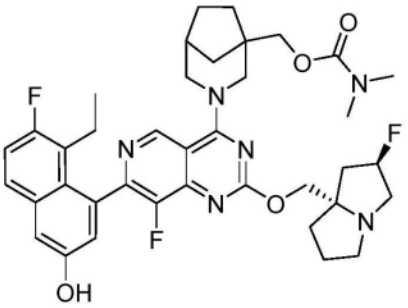
、



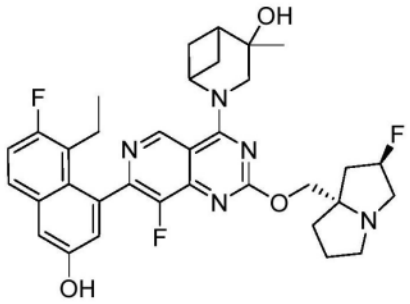
、



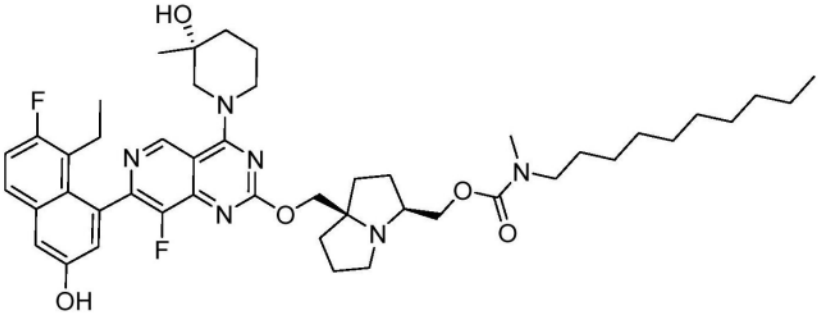
、



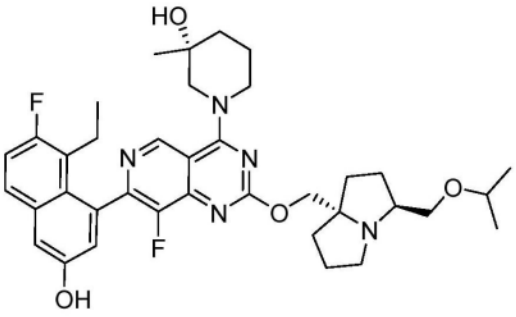
、



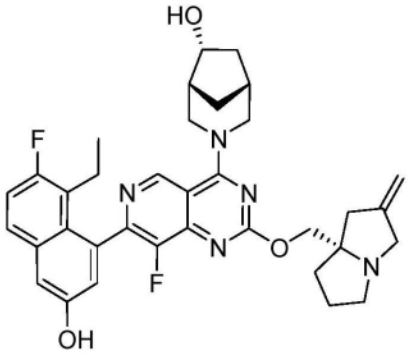
、



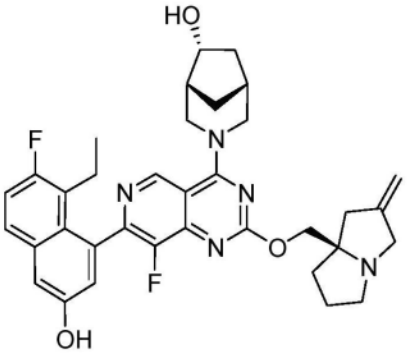
、

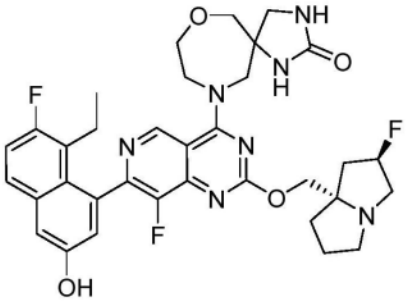


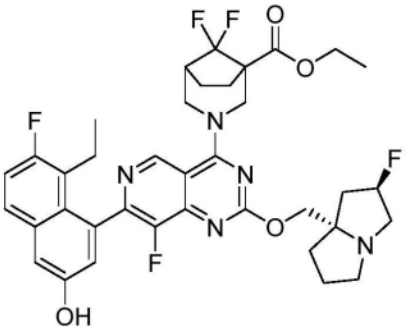
、

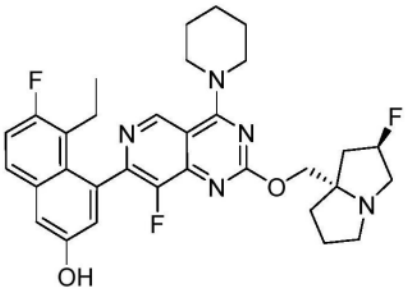


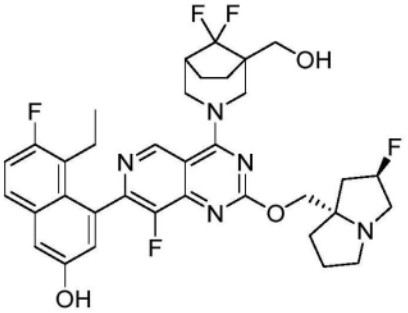
、

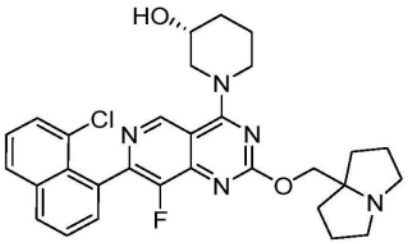


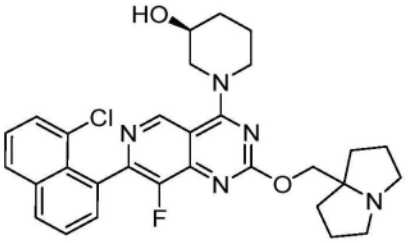


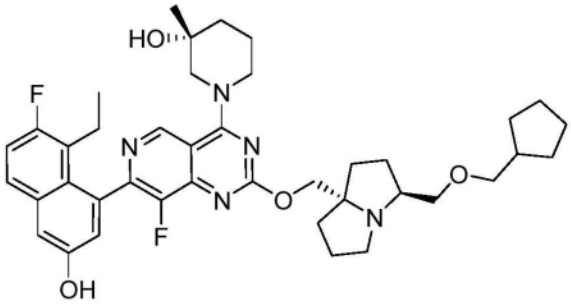


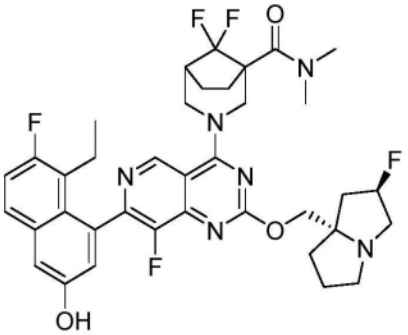


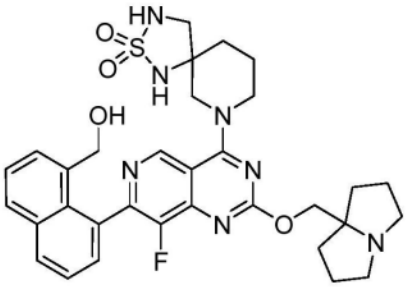


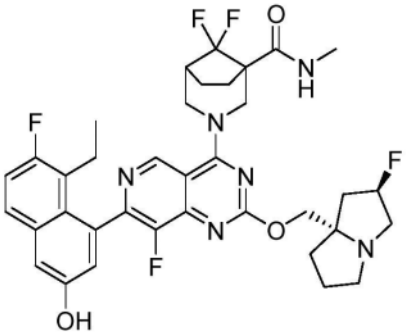




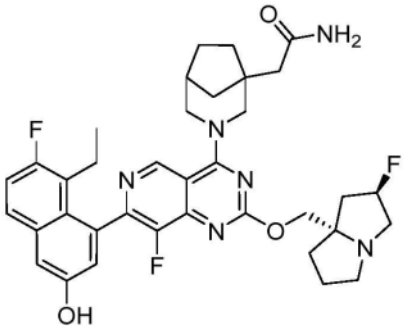




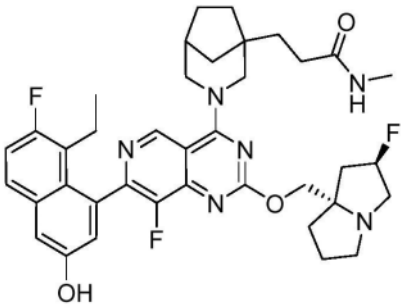




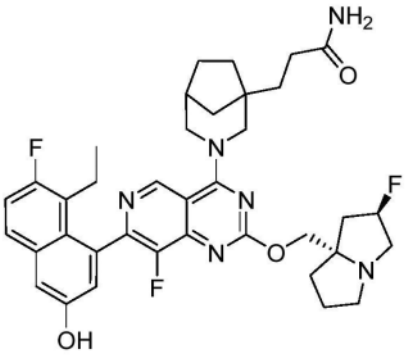
、



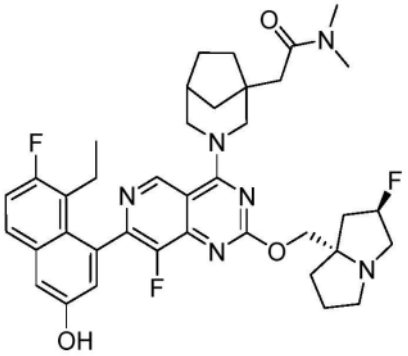
、



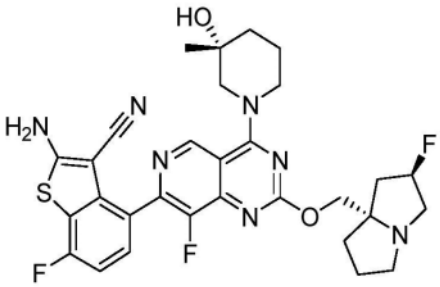
、



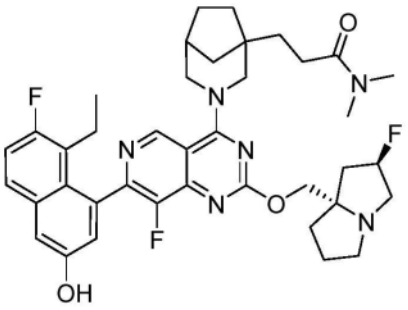
、



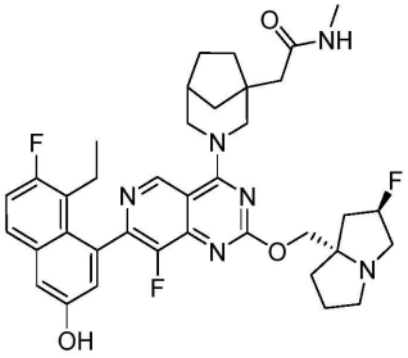
、



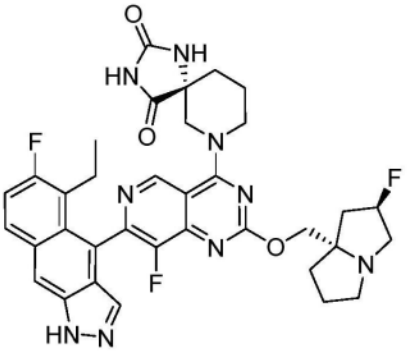
、



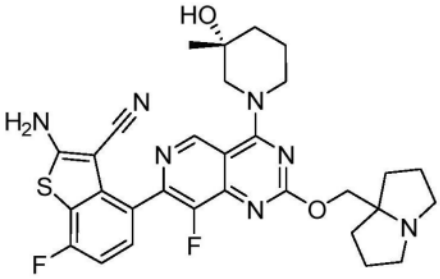
、



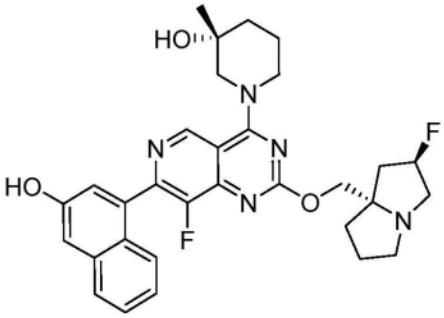
、



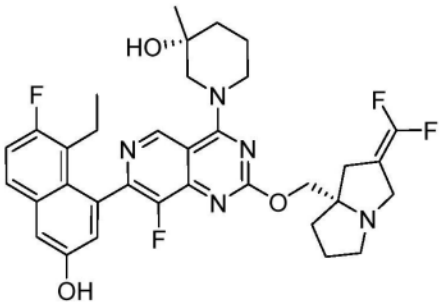
、



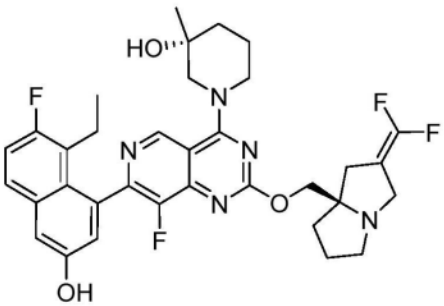
、



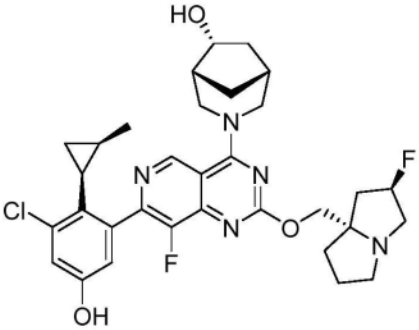
、



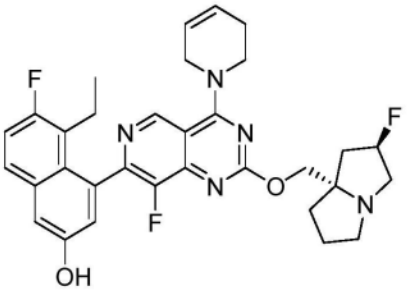
、



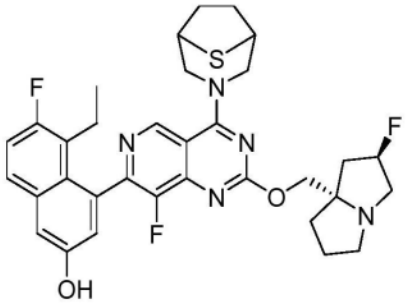
、



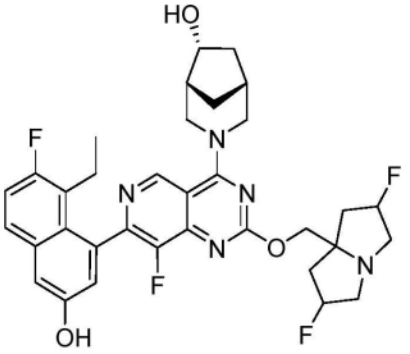
、



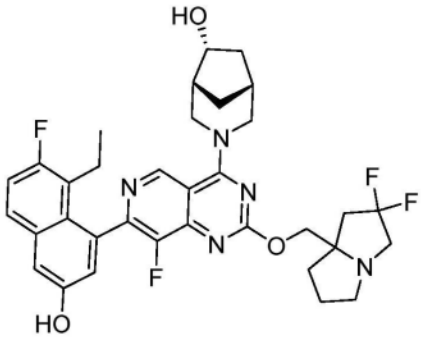
、



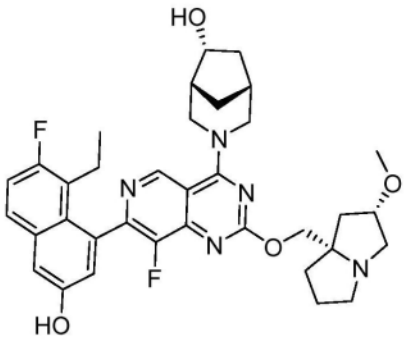
、



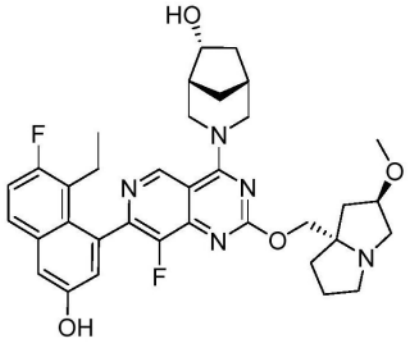
、



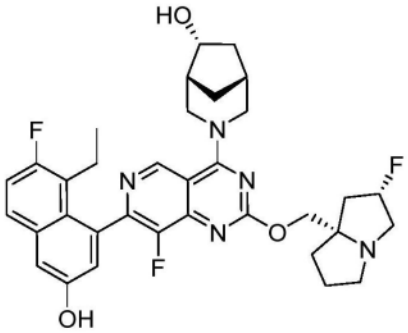
、



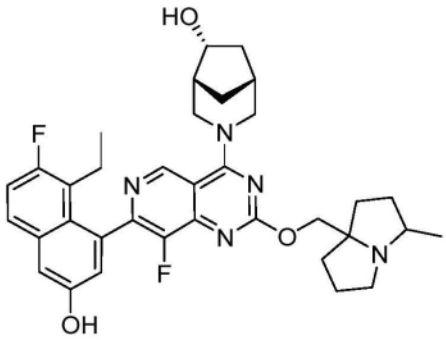
、



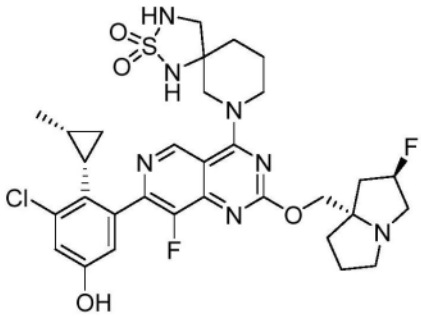
、



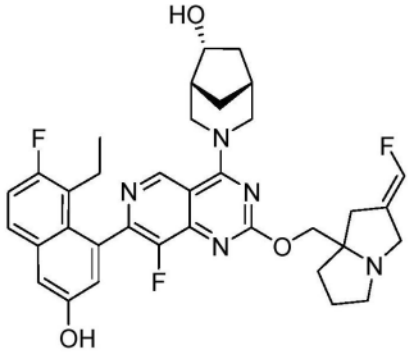
、



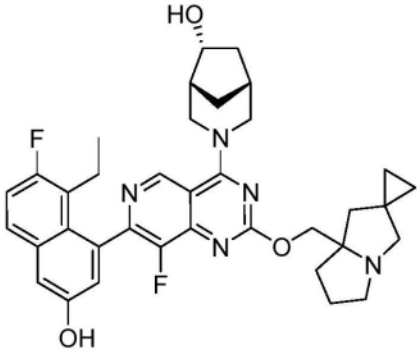
、



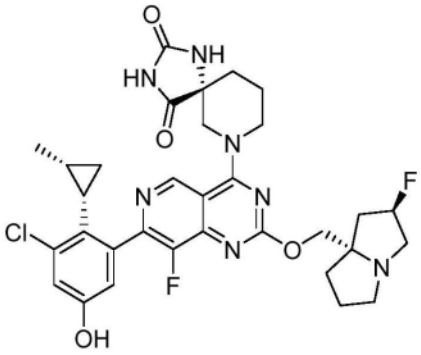
、



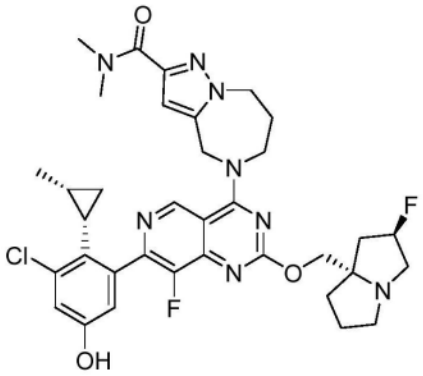
、



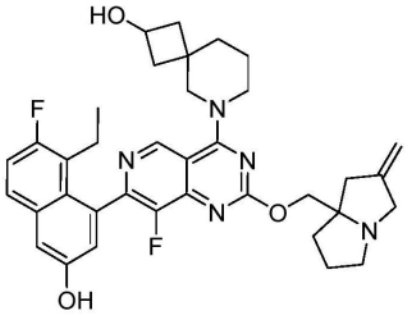
、



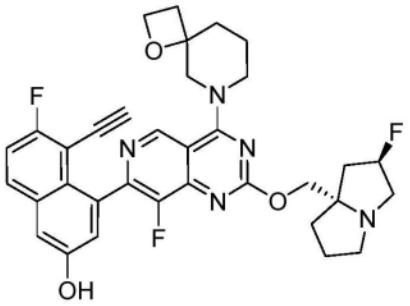
、



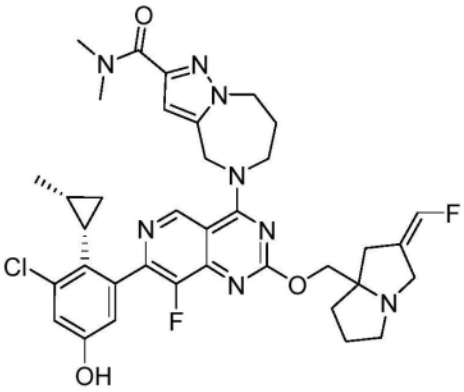
、



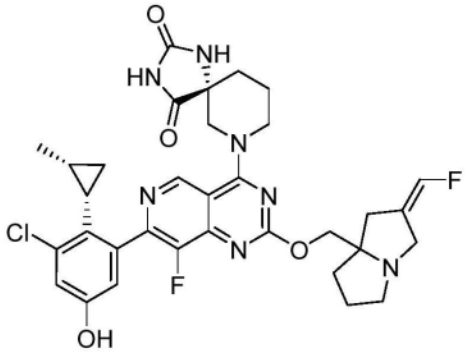
、



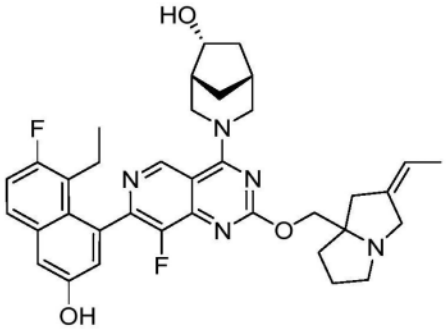
、



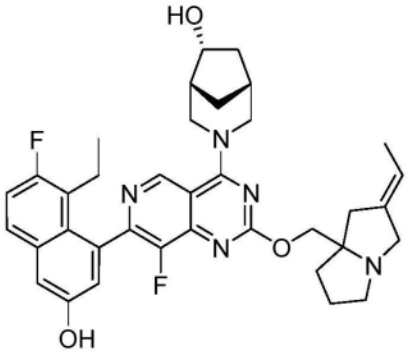
、



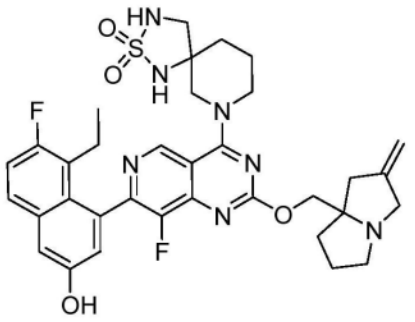
、



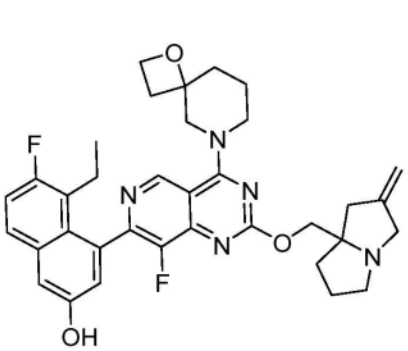
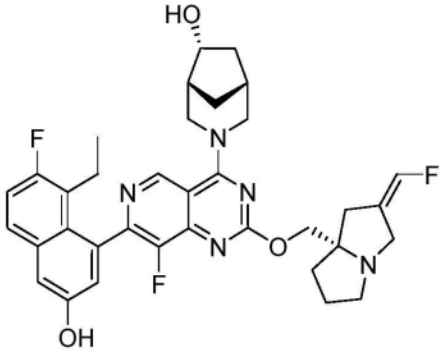
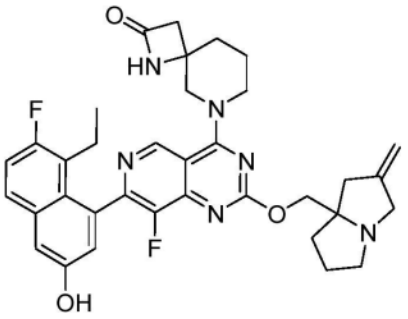
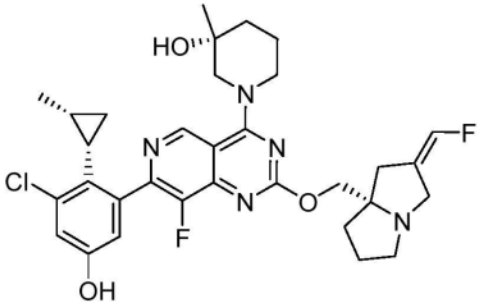
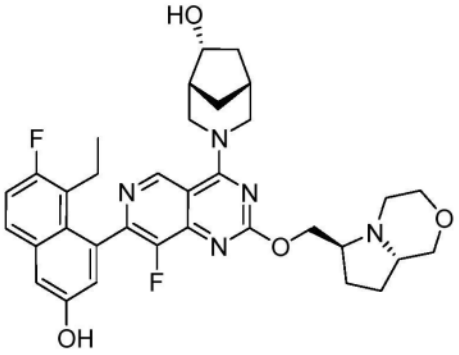
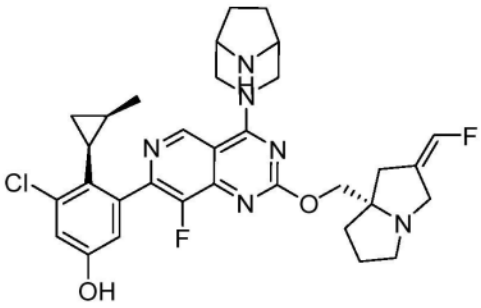
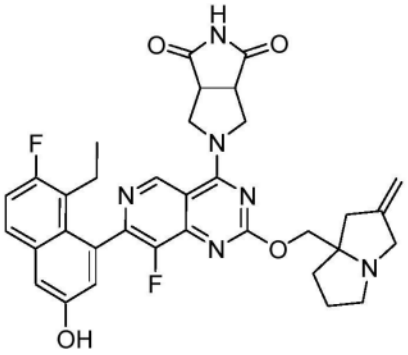
、



、



、


、

、

、

、

、

、


及其药学上可接受的盐。

60.一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

61.一种用于抑制细胞中野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H的活性的方法,该方法包括使其中希望抑制KRas活性的该细胞与有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求60所述的药物组合物接触。

62.一种用于治疗癌症的方法,该方法包括向患有癌症的患者施用治疗有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求60所述的药物组

合物。

63.如权利要求62所述的方法,其中,该化合物的治疗有效量是在每天约0.01与100mg/kg之间。

64.如权利要求63所述的方法,其中,该化合物的治疗有效量是在每天约0.1与50mg/kg之间。

65.如权利要求62所述的方法,其中,该癌症选自由以下组成的组:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌(鳞状细胞癌、未分化型小细胞癌、未分化型大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰(管腺癌、胰岛素瘤、高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹部癌、胆管癌;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌症)、粒膜细胞肿瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学的:血液(髓细胞性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:成神经细胞瘤。

66.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12A-相关癌症。

67.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12C-相关癌症。

68.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12D-相关癌症。

69.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12R-相关癌症。

70.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12S-相关癌症。

71.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12V-相关癌症。

72.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G13D-相关癌症。

73.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas Q61H-相关癌症。

74.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症是KRas G12A-相关癌症。

75.如权利要求65所述的方法,其中,该癌症与野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、

KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的至少一种相关。

76.如权利要求65-75中任一项所述的方法,其中,该癌症是非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结直肠癌、直肠癌或胰腺癌。

77.一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括(a)确定该癌症与野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H突变相关;以及(b)向该患者施用治疗有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求60所述的药物组合物。

78.如权利要求65-77中任一项所述的方法,其中,该施用是经由选自由以下组成的组的途径进行的:肠胃外、腹膜内、皮内、心内、心室内、颅内、脑脊髓内、滑膜内、鞘内施用、肌内注射、玻璃体内注射、静脉内注射、动脉内注射、口服、含服、舌下、经皮、局部、气管内、直肠内、皮下和局部施用。

79.如权利要求78所述的方法,其中,该施用途径是口服。

80.如权利要求78所述的方法,其中,该施用是静脉内注射。

81.如权利要求78所述的方法,其中,该施用途径是肌内注射。

82.如权利要求78所述的方法,其中,该施用途径利用递送装置。

83.如权利要求78所述的方法,其中,施用在医院环境中进行。

氮杂喹唑啉泛KRas抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制KRas多种突变形式的化合物,即泛KRas抑制剂。特别地,本发明涉及泛KRas化合物、包含这些化合物的药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0002] 柯尔斯顿大鼠肉瘤(Kirsten Rat Sarcoma)2型病毒致癌基因同源物("KRas")是小GTP酶并且是Ras致癌基因家族的成员。KRas充当在失活(GDP结合)与活性(GTP结合)状态之间循环的分子开关以将从多个酪氨酸激酶接收的上游细胞信号传导至下游效应子,从而调节多种过程,包括细胞增殖(例如参见Alamgeer等人,(2013)Current Opin Pharmcol[当前药理学观点].13:394-401)。

[0003] 三十多年前就观察到活化的KRas在恶性肿瘤中的作用(例如参见Santos等人,(1984)Science[科学]223:661-664)。KRas的异常表达占所有癌症和致癌KRas突变的最高达20%,这些突变稳定GTP结合并导致KRas的组成型活化。所有胰腺癌患者的88%、所有结肠/直肠腺癌患者的50%和32%的肺腺癌患者中存在KRas一级氨基酸序列的密码子12、13、61处和其他位置的KRas突变(例如参见Prior等人,(2020)Cancer Res[癌症研究]80:2969-74)。最近的出版物也提出野生型Kras抑制可能是治疗$KRas^{WT}$依赖性癌症的可行性治疗策略(例如参见Bery等人,(2020)Nat.Commun[自然通讯].11:3233)。

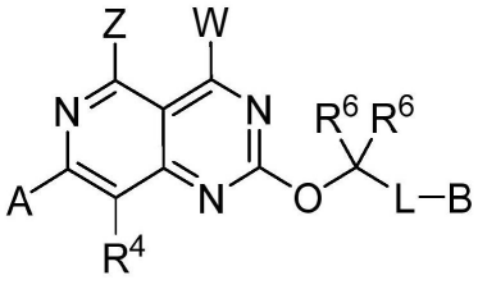
[0004] KRas在恶性肿瘤中的众所周知的作用以及在各种肿瘤类型中KRas中的这些频繁突变的发现使得KRas成为制药工业中用于癌症疗法的非常有吸引力的靶点。尽管进行了三十年的大规模发现努力来开发用于治疗癌症的KRas抑制剂,但尚未有KRas抑制剂被证明具有足够的安全性和/或有效性以获得监管部门的批准(例如参见McCormick(2015)Clin Cancer Res[临床癌症研究].21(8):1797-1801)。

[0005] 抑制KRas活性的化合物仍然是非常希望的并且正在研究中,包括破坏效应子如鸟嘌呤核苷酸交换因子的那些(例如参见Sun等人,(2012)Agnew Chem Int Ed Engl[应用化学国际版].51(25):6140-6143doi:10.1002/anie201201358)以及KRas G12C变构口袋的共价靶向的最新进展(例如参见Ostrem等人,(2013)Nature[自然]503:548-551和Fell等人,(2018)ACS Med.Chem.Lett[ACS药物化学快报].9:1230-1234)。显然,仍然存在开发KRas抑制剂、特别是活化KRas突变体的抑制剂的持续的兴趣和努力。

[0006] 因此,需要开发新的泛KRas抑制剂,这些抑制剂被证明用于治疗KRas介导的癌症具有足够的有效性。

发明内容

[0007] 在本发明的一个方面,提供了抑制KRas活性的化合物。在某些实施例中,这些化合物由式(I)表示:



式 (I)

或其药学上可接受的盐,其中:

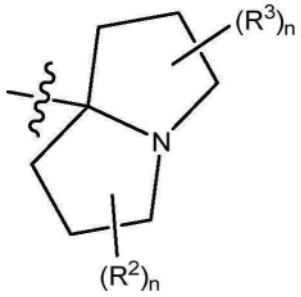
[0008] W是:



;

[0009] A是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可选地被1-4个R^1取代;

[0010] B是:

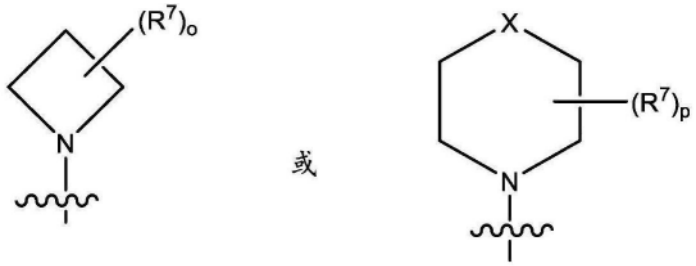


;

[0011] Y^1是氢、可选地被1-4个R^8取代的L-羟基、可选地被1-4个R^8取代的L-烷氧基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、L-C(O)-NH_2、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个R^8取代的L-杂环;

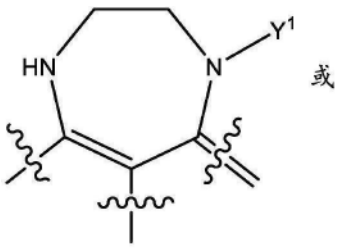
[0012] Y^2是氢或C1-C4烷基;

[0013] 或者Y^1和Y^2连接形成:

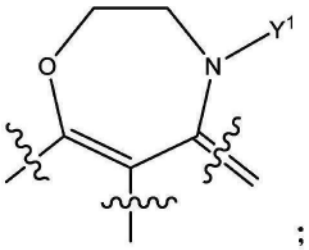


[0014] 其中X选自:键、-S-、-O-、键合至稠环的-N<、-CH_2-、-CH_2-N-、-CH_2-N-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-;

[0015] 或者Y^2和Z连接形成V,其中V是:可选地被1-4个R^8取代的



或



；

Z是氢或与Y^2连接；

[0016] 每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、$-CH_2C(=O)N(R^5)_2$、-C3-C4炔基$(NR^5)_2$、$-N(R^5)_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基，其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代；

[0017] 每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)$N(R^5)_2$、$-CO_2R^5$、$-CO_2N(R^5)_2$、$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$；

[0018] 每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)$N(R^5)_2$、$-CO_2R^5$、$-CO_2N(R^5)_2$、$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$；

[0019] 其中如果V不存在，则R_2和R_3中的至少一个是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$；

[0020] 每个R^4独立地是氢、卤素或C1-C3烷基；

[0021] 每个R^5独立地是氢或C1-C3烷基，或者两个R^5连接形成环烷基或杂环；

[0022] 每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基，

[0023] 或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环；

[0024] 每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、-L-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、$-N(C1-C3烷基)_2$、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、$-C(O)N(R^{10})_2$、-NHC(O)H、-CN、芳基、$-(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NH-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-O-S(O)_2N(R^{10})_2$、$S(O)_2R^{10}$、或可选地独立地被1-2个独立地选自C1-C3烷基、-CN和$C(O)NH_2$的取代基取代的杂芳基或杂环，

[0025] 在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环，其中所述螺环可选地被1-4个独立地选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代，

[0026] 相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环，该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环，并且

[0027] 非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥；

[0028] 每个R^8独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、$-N(R10)_2$、-N(R10)C(O)R10、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、$-C(O)N(R10)_2$、杂芳基或-CN；

[0029] 每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C1-C3烷基)、$-C(O)N(C1-C3烷基)_2$或-CN；

[0030] 每个R^{10}独立地是氢、卤素、C1-C3烷基，或者两个R^{10}连接形成可选地被1-2个C1-C3

烷基取代的环烷基或杂环;

[0031] 每个R^{11}独立地是卤素;

[0032] 每个L独立地是键、-C1-C4烷基-、-C1-C4烷基-NH-、-NH-、-N(C1-C3烷基)-或环丙基-CH_2-;

[0033] 每个n是0-3;

[0034] o是1-6;并且

[0035] p是1-8。

[0036] 在本发明的另一个方面,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0037] 在本发明的又另一个方面,用于抑制细胞中含有野生型KRas或一个或多个KRas突变(例如KRas突变G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H)的细胞的活性的方法,包括使细胞与如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。在一个实施例中,接触是体外的。在一个实施例中,接触是体内的。

[0038] 本文还提供了一种体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。

[0039] 还提供了用于治疗患者的癌症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或药物组合物或其药学上可接受的盐。

[0040] 本文还提供了一种治疗需要此种治疗的患者的KRas野生型或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关疾病或障碍的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0041] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于在疗法中使用。

[0042] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗癌症。

[0043] 本文还提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制KRas野生型或多种类型的KRas突变,例如KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变。

[0044] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗KRas野生型相关疾病或障碍或KRas突变G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关疾病或障碍。

[0045] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0046] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制KRas野生型形式或KRas突变形式的活性的药物中的用途,包括以下突变:G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H。

[0047] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗KRas野生型相关疾病或障碍或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关疾病或障碍的药物中的用途。

[0048] 本文还提供了一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括:(a)确定癌

症与KRas野生型或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变相关(即KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关的癌症);以及(b)向患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0049] 本文所述的泛KRas抑制剂(包括泛KRas抑制剂如(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(本文的实例5))的一种潜在用途是用于治疗用KRas G12C抑制剂长期治疗后产生耐药性的癌症。因此,本发明的实施例包括这样的实施例,其中在用G12C抑制剂治疗由于出现赋予抗性的突变而变得无效或不太有效之后,用本文所述的泛KRas抑制剂(如实例5)治疗患有癌症的患者。

[0050] 用共价KRas G12C抑制剂(如阿达格拉西布(MRTX849)或索托拉西布(AMG510))治疗KRas G12C突变癌症可能会导致并入对阿达格拉西布产生耐药性的额外的突变。这些突变可能通过多种机制赋予耐药性。

[0051] 将密码子12处的突变半胱氨酸改变为另一种氨基酸的突变会使目前的共价KRas G12C抑制剂无效,因为目前的抑制剂与突变半胱氨酸氨基酸侧链形成共价键。同样,在除了KRas G12C突变等位基因之外还具有一个野生型KRas等位基因的患者中,野生型密码子12甘氨酸到另一个密码子的突变将允许在这些肿瘤中通过新的突变蛋白进行旁路信号传导。可能由野生型基因(甘氨酸密码子)中单核苷酸取代造成的密码子12突变的谱包括通常在癌症中观察到的突变,如G12S、G12V、G12R、G12C。除了G12S和G12R之外,可能由半胱氨酸密码子12中单核苷酸碱基取代造成的密码子12突变的谱包括不常在癌症中观察到的突变,G12Y、G12F和G12W。

[0052] 第二位点突变也可能发生在KRas G12C突变基因的另一个位置,该突变基因赋予对KRas G12C抑制剂治疗的耐药性。这些突变可能通过不同的机制赋予耐药性。RAS蛋白是小GTP酶,其通常在活性GTP结合状态与失活GDP结合状态之间循环。RAS蛋白通过由上游受体酪氨酸激酶激活的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF;例如SOS1)装载GTP,从而触发随后与激活RAS依赖性信号传导的效应蛋白的相互作用。RAS蛋白通过其固有的GTP酶活性将GTP水解为GDP,该活性被GTP酶激活蛋白(GAP)显著增强。RAS蛋白中密码子12和13处的突变削弱了GAP刺激的GTP水解,使RAS主要处于GTP结合的活性状态。目前临床开发的共价KRas G12C抑制剂仅结合GDP结合的KRas G12C。可能或可能不出现在与G12C突变相同的等位基因上的突变(如Q61密码子突变)降低KRas的固有GTP酶活性,并可能通过将KRas转变为GTP装载状态(在该状态下,其对共价抑制不敏感)而呈现出对KRas G12C抑制剂治疗的耐药性机制。共突变(如R68、H95和Y96)可能与KRas G12C突变一起存在,并且可能降低KRas G12C抑制剂与Switch II结合口袋的结合亲和力。

[0053] 本文所述的泛KRas抑制剂可以对常见和不常见的密码子12突变或KRas蛋白中发生的突变表现出活性,这些突变降低了KRas G12C抑制剂与KRas蛋白的结合。

[0054] 本文还提供了一种用于制备具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法。

[0055] 本文还提供了一种通过制备如本文所述的化合物的方法获得的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0056] 本发明涉及KRas野生型和/或KRas的多种突变形式(例如KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变)的抑制剂。特别地,本发明涉及抑制KRas野生型和/或KRas突变(如G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H)的活性的化合物、包含治疗有效量的化合物的药物组合物及其使用方法。

定义

[0057] 除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利、专利申请和出版物均通过援引并入。

[0058] 如本文所用,“野生型KRas”是指哺乳动物KRas蛋白的非突变形式。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“野生型KRas抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制野生型KRas G12A的全部或部分酶活性。如本文所用,“野生型KRas相关疾病或障碍”是指与野生型KRas相关或由野生型KRas介导或具有野生型KRas的疾病或障碍。野生型KRas相关疾病或障碍的非限制性实例是野生型KRas相关癌症。

[0059] 如本文所用,“KRas G12A”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丙氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12A抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12A的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12A相关疾病或障碍”是指与KRas G12A突变相关或由KRas G12A突变介导或具有KRas G12A突变的疾病或障碍。KRas G12A相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12A相关癌症。

[0060] 如本文所用,“KRas G12C”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有半胱氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12C抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12C的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12C相关疾病或障碍”是指与KRas G12C突变相关或由KRas G12C突变介导或具有KRas G12C突变的疾病或障碍。KRas G12C相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12CD相关癌症。

[0061] 如本文所用,“KRas G12D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12D抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12D的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12D相关疾病或障碍”是指与KRas G12D突变相关或由KRas G12D突变介导或具有KRas G12D突变的疾病或障碍。KRas G12D相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12D相关癌症。

[0062] 如本文所用,“KRas G12R”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有精氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,

“KRas G12R抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12R的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12R相关疾病或障碍”是指与KRas G12R突变相关或由KRas G12R突变介导或具有KRas G12R突变的疾病或障碍。KRas G12R相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12R相关癌症。

[0063] 如本文所用,“KRas G12S”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有丝氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12S抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12S的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12S相关疾病或障碍”是指与KRas G12S突变相关或由KRas G12S突变介导或具有KRas G12S突变的疾病或障碍。KRas G12S相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12S相关癌症。

[0064] 如本文所用,“KRas G12V”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置12处含有缬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G12V抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G12V的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G12V相关疾病或障碍”是指与KRas G12V突变相关或由KRas G12V突变介导或具有KRas G12V突变的疾病或障碍。KRas G12V相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G12V相关癌症。

[0065] 如本文所用,“KRas G13D”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置13处含有天冬氨酸对甘氨酸的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas G13D抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas G13D的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas G13D相关疾病或障碍”是指与KRas G13D突变相关或由KRas G13D突变介导或具有KRas G13D突变的疾病或障碍。KRas G13D相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas G13D相关癌症。

[0066] 如本文所用,“KRas Q61H”是指哺乳动物KRas蛋白的突变形式,其在氨基酸位置61处含有组氨酸对谷氨酰胺的氨基酸取代。人类KRas的氨基酸密码子和残基位置的分配基于UniProtKB/Swiss-Prot P01116:Variantp.Gly12Asp所鉴定的氨基酸序列。如本文所用,“KRas Q61H抑制剂”是指如本文所述的由式(I)表示的本发明的化合物。这些化合物能够负调节或抑制KRas Q61H的全部或部分酶活性。如本文所用,“KRas Q61H相关疾病或障碍”是指与KRas Q61H突变相关或由KRas Q61H突变介导或具有KRas Q61H突变的疾病或障碍。KRas Q61H相关疾病或障碍的非限制性实例是KRas Q61H相关癌症。

[0067] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,如小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中,患者是人。在一些实施例中,受试者已经历和/或表现出要治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。在一些实施例中,受试者已被鉴定或诊断为患有具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变的癌症(例如,如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)检测或试剂盒所确定)。在一些实施例中,受试者患有对野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变呈阳性的肿瘤

(例如,如使用监管机构批准的检测或试剂盒所确定)。受试者可以是这样的受试者,其患有对野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变呈阳性的肿瘤(例如,使用监管机构批准的(例如FDA批准的)检测或试剂盒鉴定为阳性)。受试者可以是这样的受试者,其肿瘤具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变(例如,其中使用监管机构批准的(例如FDA批准的)试剂盒或检测鉴定肿瘤)。在一些实施例中,受试者疑似患有野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H基因相关癌症。在一些实施例中,受试者具有临床记录,该临床记录指示受试者患有具有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变的肿瘤(并且可选地该临床记录指示受试者应当用本文提供的组合物中的任一种进行治疗)。

[0068] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施例中,使用检测来确定患者是否患有野生型KRas或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H突变,该检测使用来自患者(例如,疑似患有野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关癌症的患者,具有野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关癌症的一种或多种症状的患者,和/或具有增加的发展为野生型KRas相关或KRas G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13D和/或Q61H相关癌症的风险的患者)的样品(例如,生物样品或活检样品(例如,石蜡包埋的活检样品)),该检测可以包括例如下一代测序、免疫组织化学、荧光显微镜检术、断裂-分离FISH分析、DNA印迹法、蛋白质印迹法、FACS分析、RNA印迹法和基于PCR的扩增(例如,反转录PCR和定量实时反转录PCR)。如本领域众所周知的,该检测典型地例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段进行。

[0069] 术语“监管机构”是一个国家用于负责批准药剂在该国家的医疗用途的机构。例如,监管机构的非限制性实例是美国食品药品监督管理局(FDA)。

[0070] 术语“酰基”是指-C(O)CH_3。

[0071] 如本文所用,术语“C1-C6烷基”、“C1-C4烷基”和“C1-C3烷基”分别是指具有1-6个碳原子、或1-4个碳原子、或1-3个碳原子的直链和支链脂肪族基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0072] 术语“C1-C3卤代烷基”和“C1-C4卤代烷基”分别是指如本文所定义的C1-C3烷基链或C1-C4烷基链,其中一个或多个氢已被卤素替代。实例包括三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

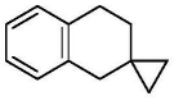
[0073] “C1-C4亚烷基”基团是如上文所定义的C1-C4烷基,其位于两个其他化学基团之间并且用于连接这两个其他化学基团。示例性亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0074] 术语“C1-C3烷氧基”和“C1-C4烷氧基”分别是指-OC1-C3烷基和-OC1-C4烷基,其中烷基部分如上文所定义。

[0075] 如本文所用,术语“环烷基”包括具有3至12个碳原子(例如3至8个碳原子、并且作为进一步实例3至6个碳原子)的饱和和部分不饱和的环状烃基,其中环烷基另外可选地被一个或多个如本文所定义的R^8或R^9基团取代。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。术语“环烷基”还包括桥接环烷基,如双环[1.1.1]戊基。

[0076] 如本文所用,术语“C1-C3羟基烷基”和“C1-C4羟基烷基”分别是指-C1-C3亚烷基-OH和-C1-C4亚烷基-OH。

[0077] 如本文所用,术语“C2-C4羟基炔基”是指-C2-C4亚炔基-OH。

[0078] “芳基”是包含一至三个芳香族环的C_6-C_{14}芳香族部分,其可选地被一个或多个如本文定义的R^8或R^9取代。作为一个实施例,芳基是C_6-C_{10}芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、芴基和二氢苯并呋喃基。“芳基”还指双环或三环体系,其中所述芳基环体系中的一个或两个环分别可以是饱和或部分饱和的,并且其中如果所述环体系包含两个饱和环,则所述饱和环可以是稠合的或螺环的。包含两个饱和环的芳基环体系的实例(其中环是螺环的)包括以下环体系:。

[0079] “芳C1-C6烷基”或“芳烷基”包含共价连接至烷基的芳基,其中任一个可以独立地可选地被取代或未被取代。芳烷基的实例是(C_6-C_{10})芳基(C_1-C_6)烷基-,包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基。取代的芳C1-C6烷基的实例是其中烷基被羟基烷基取代。

[0080] “杂环基”或“杂环”基团是具有3至12个原子(例如4至8个原子)的环结构,其中一个或多个原子选自由N、O和S组成的组,其中环N原子可以被氧化为N-O,并且环S原子可以被氧化为SO或SO_2,其余环原子为碳。杂环基可以是单环、双环、螺环或桥接环体系。杂环基团可选地在一个或多个位置处在环碳或环氮上被一个或多个R^8或R^9取代(其中R^6如对于式I所定义)。杂环基团还独立地可选地在环氮原子上被烷基、芳烷基、烷基羰基取代,或在硫上被低级烷基取代。杂环基团的实例包括但不限于环氧基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基(aziridinyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、咪唑并吡啶基、噻唑烷基、二噻烷基、三噻烷基、二氧戊环基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、十氢喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、奎宁环基、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1二氧化物、吗啉基、氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、氮杂双环己烷基、氮杂双环庚烷基、氮杂双环辛烷基、氮杂双环壬烷基(例如八氢吲哚嗪基)、氮杂螺庚烷基、二氢-1H,3H,5H-噁唑并[3,4-c]噁唑基、四氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]、六氢-1H-吡咯嗪基、六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、八氢吲哚嗪基、氧氮杂螺壬基、氧氮杂螺辛基、二氮杂螺壬基、氧氮杂双环庚烷基、六氢吡咯嗪基4(1H)-氧化物、四氢-2H-噻喃基1-氧化物和四氢-2H-噻喃基1,1-二氧化物。特别被排除在该术语范围之外的是具有相邻环状O和/或S原子的化合物。

[0081] 如本文所用,术语“杂芳基”是指这样的基团,这些基团具有5至14个环原子,优选5、6、9或10个环原子;具有6、10或14个在环阵列中共享的π电子;并且除了碳原子之外,每个环还具有一至三个杂原子,或在至少一个环中具有一至三个杂原子,该杂原子选自由N、O和S组成的组。杂芳基的实例包括吖啶基、氮芳辛基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、呋喃基、呋咱基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基(indolenyl)、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲二氧苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩

噁噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、胡椒基、蝶啶基、噻吟基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫吨基。“杂芳基”还指双环体系,除了碳原子之外,每个环还具有一至三个选自由N、O和S组成的组的杂原子,其中一个环体系可以是饱和或部分饱和的。

[0082] 如本文所用,化合物的“有效量”是足以负调节或抑制野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的一种或多种的活性的量。此类量可以作为单剂量施用或者可以根据方案施用,从而保证有效。

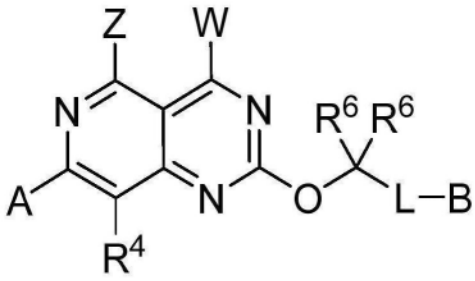
[0083] 如本文所用,化合物的“治疗有效量”是足以改善或以某种方式减少症状或停止或逆转病症进程或者负调节或抑制野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H中的一种或多种的活性的量。此类量可以作为单剂量施用或者可以根据方案施用,从而保证有效。

[0084] 如本文所用,治疗意指改善或以其他方式有益地改变病症、障碍或疾病的症状或病理的任何方式。治疗还涵盖本文中的组合物的任何药物用途。

[0085] 如本文所用,通过施用特定的药物组合物来改善特定障碍的症状是指任何减轻,无论是永久的还是暂时的,持续的还是短暂的,都可以归因于施用该组合物或与施用该组合物相关。

化合物

[0086] 在本发明的某些实施例中,提供了一种具有式(I)的化合物:



式 (I)

或其药学上可接受的盐,其中:

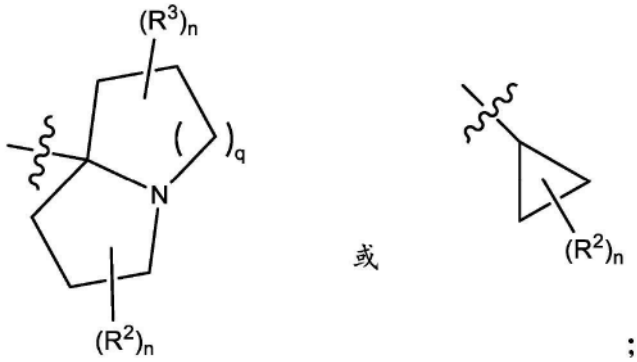
[0087] W是:



;

[0088] A是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可选地被1-4个R^1取代;

[0089] B是:

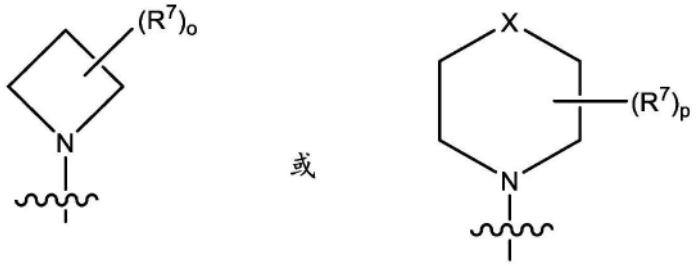


;

[0090] Y^1是氢、可选地被1-4个R^8取代的L-羟基、可选地被1-4个R^8取代的L-烷氧基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、L-C(O)-NH_2、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个R^8取代的L-杂环;

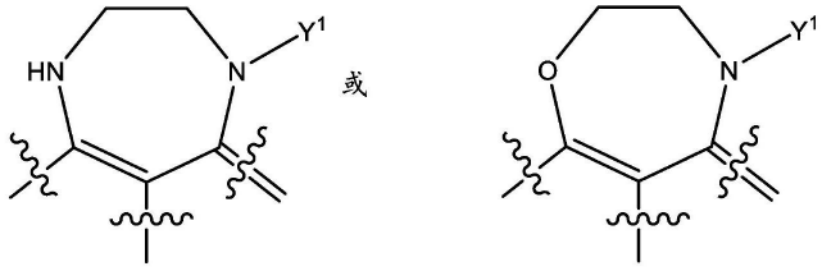
[0091] Y^2是氢或C1-C4烷基;

[0092] 或者Y^1和Y^2连接形成:



其中X选自:键、-S-、-O-、键合至稠环的-N<、-CH_2-、-CH_2-N-、-CH_2-N-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-;

[0093] 或者Y^2和Z连接形成V,其中V是:



可选地被1-4个R^8取代的;

[0094] Z是氢或与Y^2连接;

[0095] 每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH_2C(=O)N(R^5)$_2$、-C3-C4炔基(NR^5)$_2$、-N(R^5)$_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代;

[0096] 每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-N(R^5)$_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N

$(R^5)_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=$C(R^{11})_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

[0097] 每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-$N(R^5)_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-$CO_2N(R^5)_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=$C(R^{11})_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

[0098] 其中如果V不存在,则R^2和R^3中的至少一个是=CH_2、=CHR^{11}或=$C(R^{11})_2$;

[0099] 每个R^4独立地是氢、卤素或C1-C3烷基;

[0100] 每个R^5独立地是氢或C1-C3烷基,或者两个R^5连接形成环烷基或杂环;

[0101] 每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,

[0102] 或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环;

[0103] 每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、C2烯基、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、-L-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、L-O-(C1-C3烷基)、L-O-(C1-C3烷基)-OR^5、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、L-C(O)N$(R^{10})_2$、-NHC(O)H、-CN、芳基、-$(CH_2)_{1-2}$S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、-NH-S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、-O-S(O)$_2$N$(R^{10})_2$、S(O)$_2R^{10}$、-P(O)$(R^5)_2$或可选独立地被1-2个独立地选自C1-C3烷基、-CN和C(O)NH_2的取代基取代的L-杂芳基或L-杂环,

[0104] 在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-4个独立地选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基、氰基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

[0105] 相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环,并且

[0106] 非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥;

[0107] 每个R^8独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、-N$(R^{10})_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)N$(R^{10})_2$、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)N(R10)$_2$、杂芳基、杂环或-CN;

[0108] 每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$或-CN;

[0109] 每个R^{10}独立地是氢、卤素、C1-C3烷基、可选地被1-2个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的C3-C4环烷基,或者两个R^{10}连接形成可选地被1-2个C1-C3烷基取代的环烷基或杂环;

[0110] 每个R^{11}独立地是卤素或甲基;

[0111] 每个L独立地是键、-O-、-C1-C4烷基-、-C1-C4烷基-NH-、-NH-、-N(C1-C3烷基)-或环丙基-CH_2-;

[0112] 每个n是0-3;

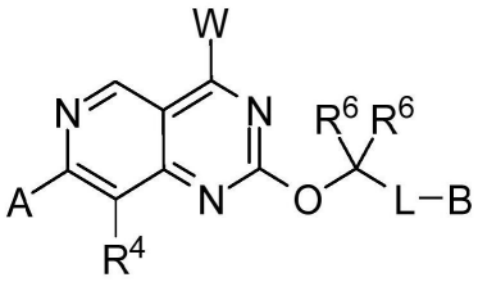
[0113] o是1-6;

[0114] p是1-8;并且

[0115] q是1-2。

[0116] 在优选的实施例中,R^{11}是氟。

[0117] 本发明的实施例还包括具有式(IA)的化合物:



式 (IA)

或其药学上可接受的盐,其中:

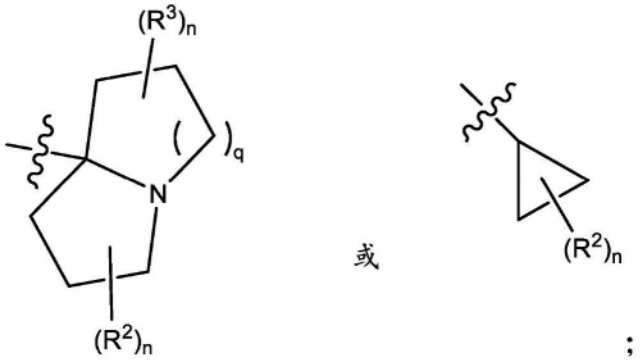
[0118] W是:



;

[0119] A是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可选地被1-4个R^1取代;

[0120] B是:

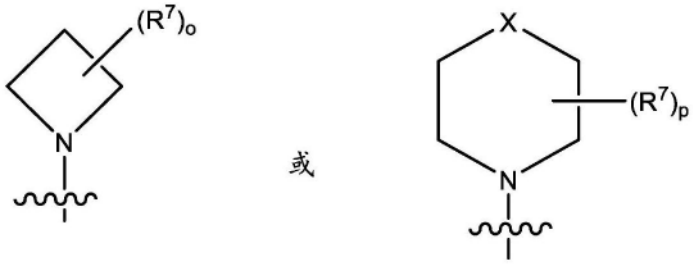


;

[0121] Y^1是氢、可选地被1-4个R^8取代的L-羟基、可选地被1-4个R^8取代的L-烷氧基、卤素、可选地被1-4个R^9取代的L-C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的L-杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的L-芳基、L-C(O)-NH_2、以及被1-2个氧代基(=O)或含氧代基的取代基取代并且可选地进一步被1-2个R^8取代的L-杂环;

[0122] Y^2是氢或C1-C4烷基;

[0123] 或者Y^1和Y^2连接形成:



[0124] 其中X选自:键、-S-、-O-、键合至稠环的-N<、-CH_2-、-CH_2-N-、-CH_2-N-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-和-S-CH_2-;

[0125] 每个R^1独立地是卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羟基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3卤代烷基、-O-C1-C3卤代烷基、-S-C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、羟基C1-C3烷基、-CH_2C(=O)N(R^5)$_2$、-C3-C4炔基(NR^5)$_2$、-N(R^5)$_2$、氘代C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)卤代C1-C3烷基-或C3-C6环烷基,其中所述C3-C6环烷基可选地被卤素或C1-C3烷基取代;

[0126] 每个R^2独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-N(R^5)$_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

[0127] 每个R^3独立地是氢、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羟基烷基、-C1-C3-N(R^5)$_2$、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-O-(C1-C3烷基)-C3-C4环烷基、HC(=O)-、-L-OC(O)N(C1-C10烷基)$_2$、-CO_2R^5、-CO_2N(R^5)$_2$、=CH_2、=CHR^{11}或=C(R^{11})$_2$,或者两个R^2连接形成可选地被C1-C3烷基取代的杂环或环烷基;

[0128] 每个R^4独立地是氢、卤素或C1-C3烷基;

[0129] 每个R^5独立地是氢或C1-C3烷基,或者两个R^5连接形成环烷基或杂环;

[0130] 每个R^6独立地是氢、羟基、C1-C4羟基烷基或杂芳基,

[0131] 或者两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环;

[0132] 每个R^7独立地是氢、C1-C3烷基、C2烯基、羟基、卤素、C1-C3卤代烷基、-L-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$、氧代基(=O)、L-O-(C1-C3烷基)、L-O-(C1-C3烷基)-OR^5、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、L-C(O)N(R^{10})$_2$、-NHC(O)H、-CN、芳基、-(CH_2)$_{1-2}$S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、-NH-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、-O-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、S(O)$_2R^{10}$、-P(O)(R^5)$_2$或可选独立地被1-2个独立地选自C1-C3烷基、-CN和C(O)NH_2的取代基取代的L-杂芳基或L-杂环,

[0133] 在同一原子上的两个R^7可选地连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被1-4个独立地选自氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基、氰基和-O-(C1-C3烷基)的取代基取代,

[0134] 相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基、可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环,并且

[0135] 非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥;

[0136] 每个R^8独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、-N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)N(R10)$_2$、杂芳基、杂环或-CN;

[0137] 每个R^9独立地是C1-C3烷基、羟基、卤素、氧代基(=O)、-O-(C1-C3烷基)、-(C1-C3烷基)-OH、-C(O)OH、-C(O)O(C1-C3烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)、-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$或-CN;

[0138] 每个R^{10}独立地是氢、卤素、C1-C3烷基、可选地被1-2个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的C3-C4环烷基,或者两个R^{10}连接形成可选地被1-2个C1-C3烷基取代的环烷基或杂环;

[0139] 每个R^{11}独立地是卤素或甲基;

[0140] 每个L独立地是键、-O-、-C1-C4烷基-、-C1-C4烷基-NH-、-NH-、-N(C1-C3烷基)-或环丙基-CH_2-;

[0141] 每个n是0-3;

[0142] o是1-6;

[0143] p是1-8;并且

[0144] q是1-2。

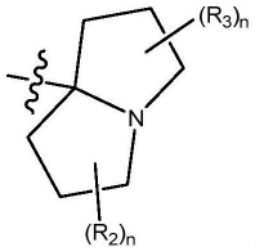
[0145] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中每个R^1独立地选自卤素、羟基、C1-C3烷氧基和C1-C4烷基。

[0146] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中每个R^2,如果存在的话,选自氢和卤素,并且其中每个R^3,如果存在的话,选自氢和卤素。

[0147] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中每个R^7独立地选自氢、C1-C4烷基、羟基、C1-C3烷氧基,并且其中非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥。

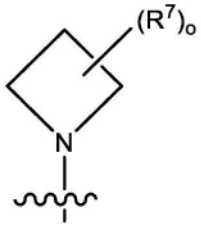
[0148] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中每个R^6独立地是氢或羟基。

[0149] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中B是:

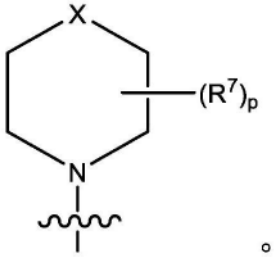


。

[0150] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中Y^1和Y^2连接形成:

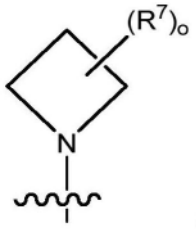


或



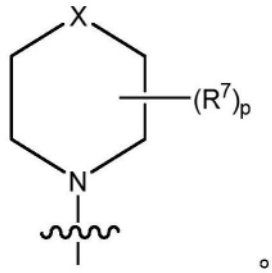
。

[0151] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中Y^1和Y^2连接形成:



。

[0152] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中Y^1和Y^2连接形成:



[0153] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中A是萘基。

[0154] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中A是吲唑基。

[0155] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中A是苯基。

[0156] 实施例还包括这样的化合物或盐,其中A是吡啶基。

[0157] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^1是C1-C4烷基。

[0158] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^1是卤素,优选氟或氯。

[0159] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^1是羟基。

[0160] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^2是C1-C4烷基。

[0161] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^2是卤素,优选氟或氯。

[0162] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^2是羟基。

[0163] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^2是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$。

[0164] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^3是C1-C4烷基。

[0165] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^3是卤素,优选氟或氯。

[0166] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^3是羟基。

[0167] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^3是$=CH_2$、$=CHR^{11}$或$=C(R^{11})_2$。

[0168] 在本发明的某些实施例中,R^4是卤素,优选氟。

[0169] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^5是C1-C4烷基。

[0170] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^5是氢。

[0171] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^6是C1-C4烷基。

[0172] 在本发明的某些实施例中,两个R^6连接形成C3-C6环烷基或杂环。

[0173] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^6是氢。

[0174] 在本发明的某些实施例中,两个R^6均是C1-C4烷基。

[0175] 在本发明的某些实施例中,两个R^6均是氢。

[0176] 在某些实施例中,Y^1是L-C3-C6环烷基、L-杂芳基、L-芳基或L-杂环。在这些实施例的某些中,L是键。在这些实施例的某些中,L是C1-C4烷基。在这些实施例的某些中,L是NH或N(C1-C3)烷基。

[0177] 在某些实施例中,Y^1是L-杂芳基,其中该杂芳基是硫杂环丁烷二氧化物、异噻唑烷二氧化物、咪唑并吡嗪、吡啶或嘧啶。

[0178] 在某些实施例中,Y^1是L-C3-C6环烷基,其中该环烷基优选地是环丁烷、环戊烷、环己烷或环庚烷。

[0179] 在某些实施例中,Y^1是L-杂环,其中该杂环优选是吡咯烷酮。

[0180] 在本发明的某些实施例中,Y^2是氢。

[0181] 在本发明的某些实施例中,Y^2是C1-C4烷基;

[0182] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^8是C1-C4烷基,优选甲基。

[0183] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^8是羟基或C1-C3烷基-羟基。

[0184] 在本发明的某些实施例中,一个或两个R^8是氧代基(=O)。

[0185] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^8是芳基或杂芳基。

[0186] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^8是C(O)OH。

[0187] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^8是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

[0188] 在本发明的某些实施例中,R^8是-NH_2、-NH(C1-C3烷基)、-N(C1-C3烷基)$_2$。

[0189] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^9是C1-C4烷基,优选甲基。

[0190] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^9是羟基或C1-C3烷基-羟基。

[0191] 在本发明的某些实施例中,一个或两个R^9是氧代基(=O)。

[0192] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^9是芳基或杂芳基。

[0193] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^9是C(O)OH。

[0194] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^9是-C(O)NH_2、-C(O)NH(C1-C3烷基)或-C(O)N(C1-C3烷基)$_2$。

[0195] 在本发明的某些实施例中,至少一个R^{11}是F。

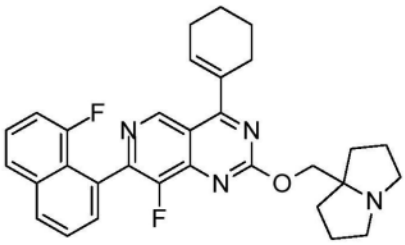
[0196] 在本发明的某些实施例中,Y^1和Y^2连接形成哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、硫氮杂卓、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、经由氮键合至稠环的哌嗪、或硫代吗啉。

[0197] 在本发明的某些实施例中,在同一原子上的两个R^7连接形成选自C3-C6环烷基和杂环的螺环,其中所述螺环可选地被氧代基(=O)、卤素、羟基、C1-C3烷基和-O-(C1-C3烷基)取代。

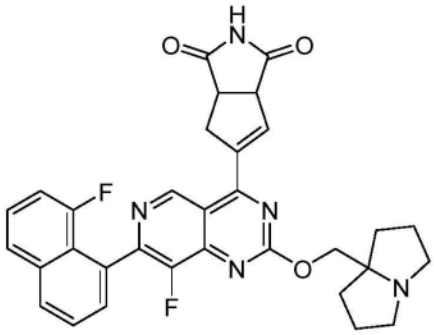
[0198] 在本发明的某些实施例中,相邻原子上的两个R^7可选地连接形成键或稠环,该稠环选自可选地被1-4个R^8取代的C3-C6环烷基;可选地被1-4个R^8取代的杂芳基、可选地被1-4个R^8取代的芳基、以及可选地被1-4个R^8取代的杂环。

[0199] 在本发明的某些实施例中,非相邻原子上的两个R^7可选地连接形成1-2个碳桥。

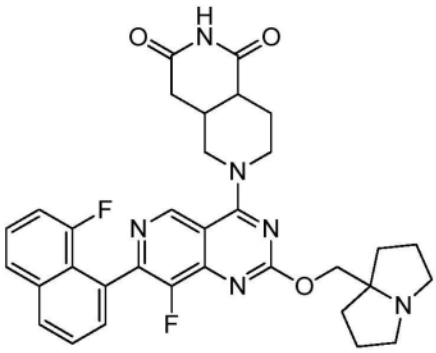
[0200] 本发明的化合物的非限制性实例包括:



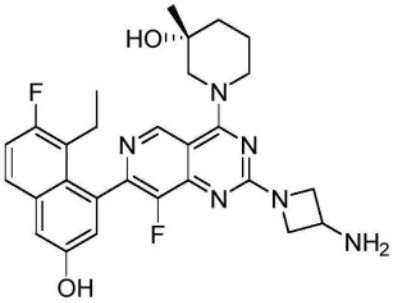
、



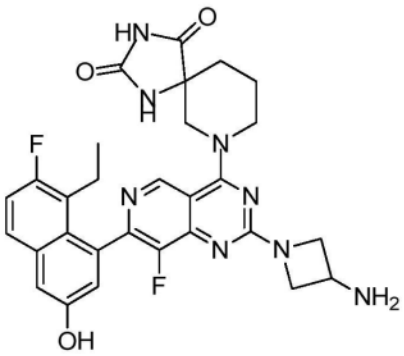
、



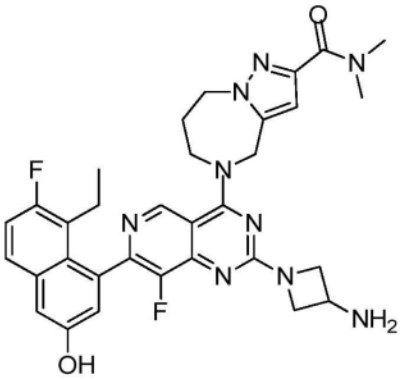
、



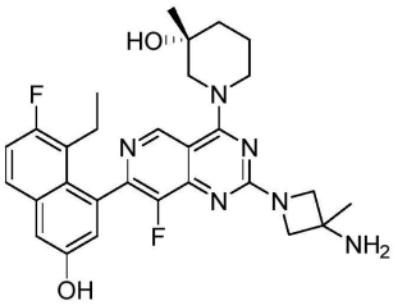
、



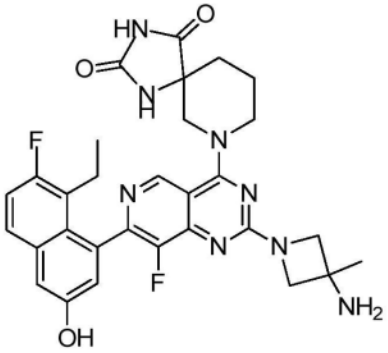
、



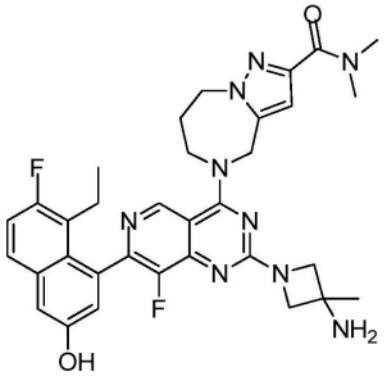
、



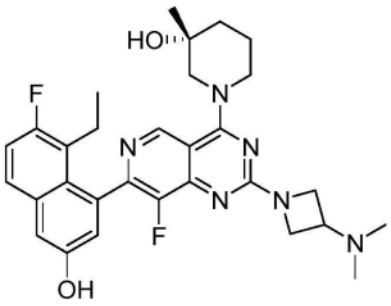
、



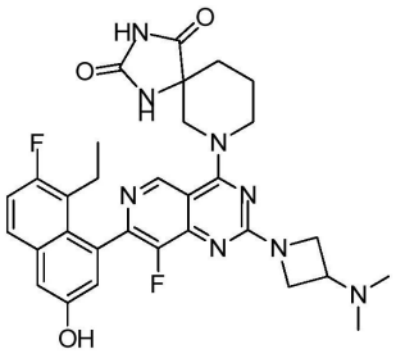
、



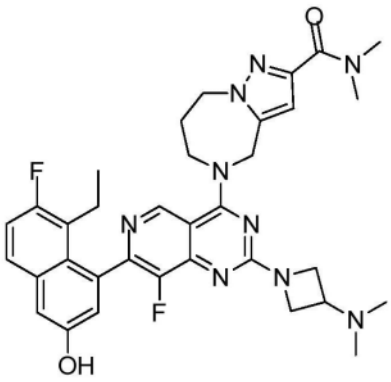
、



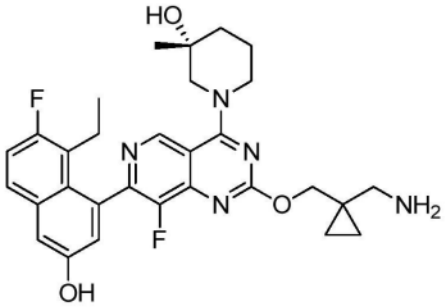
、



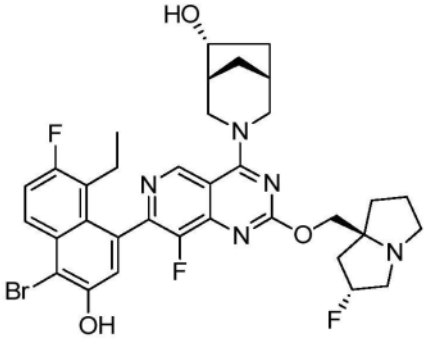
、



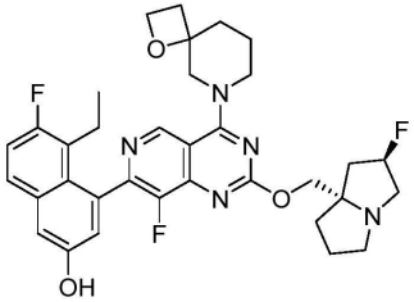
、



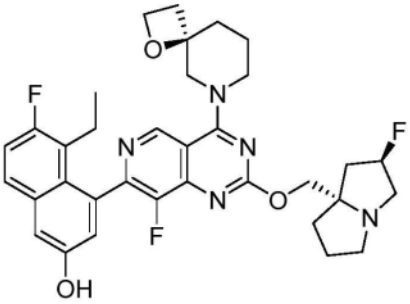
、



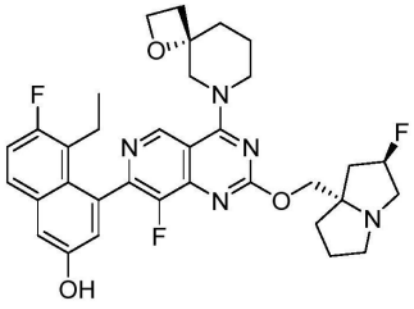
、



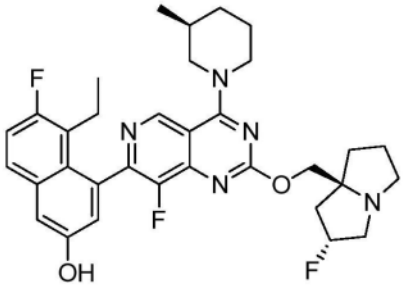
、



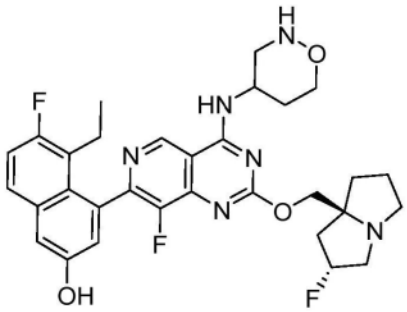
、

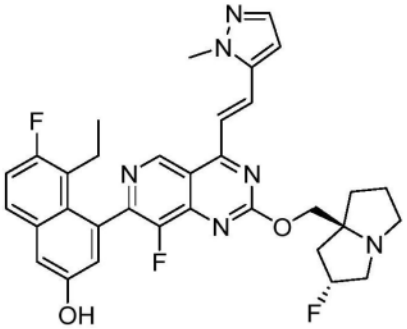


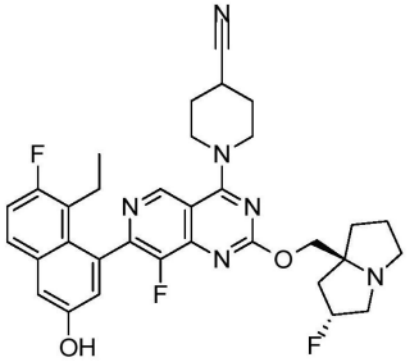
、

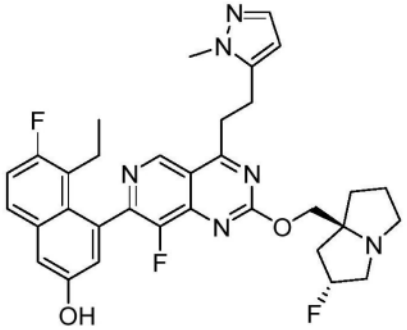


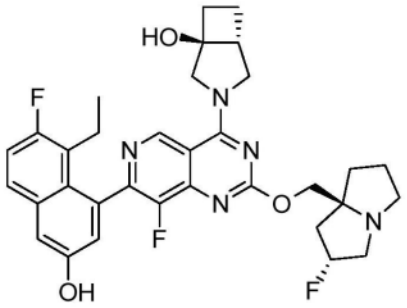
、

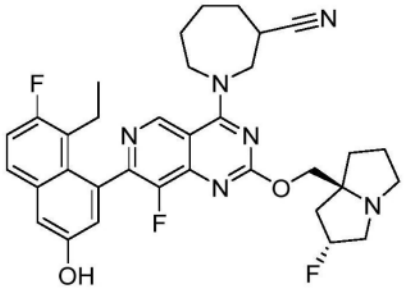


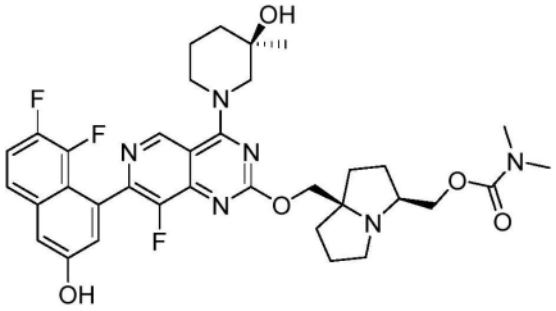


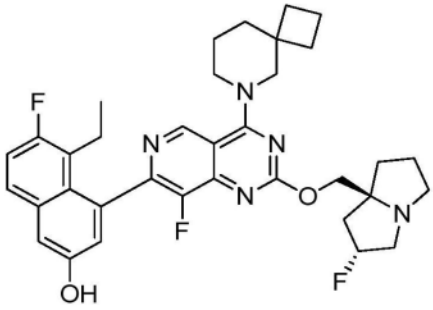


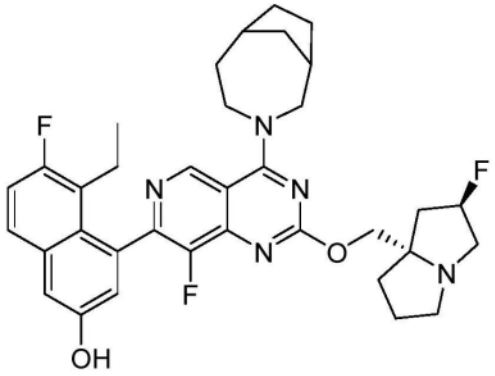


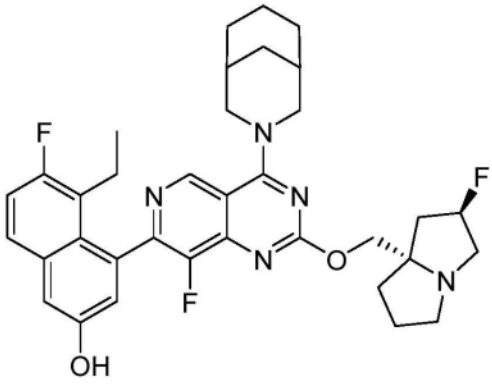


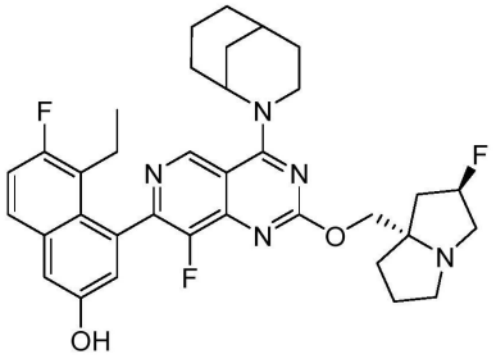




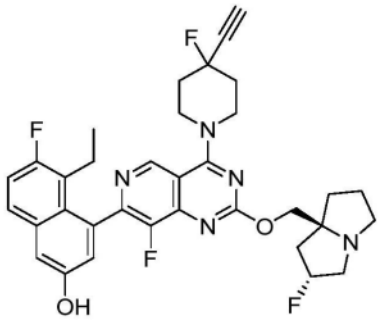




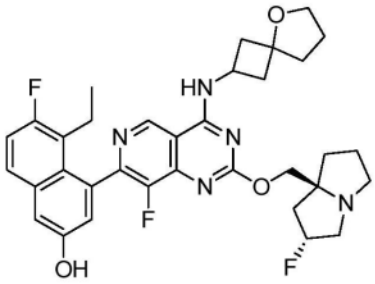




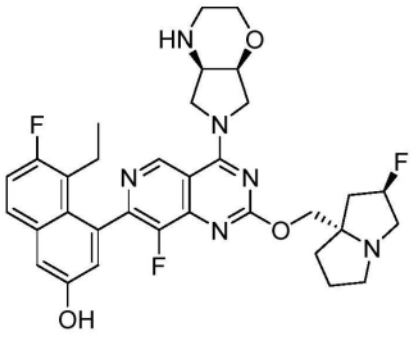
、



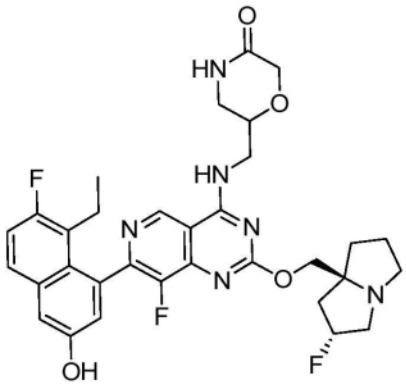
、



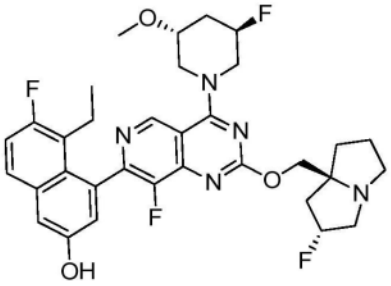
、



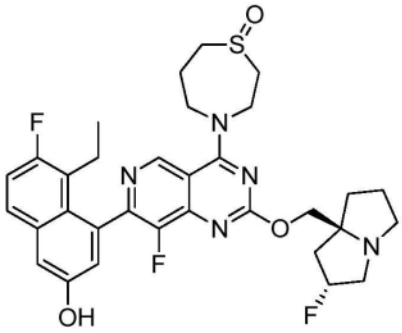
、



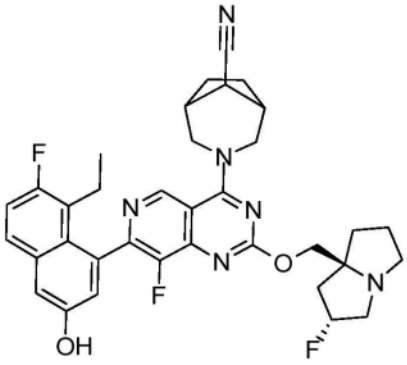
、



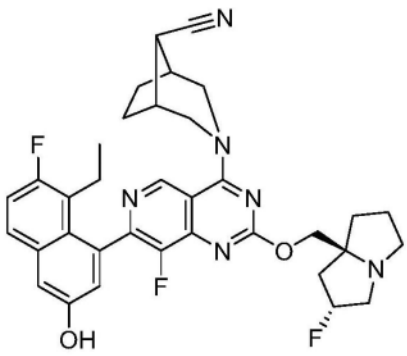
、



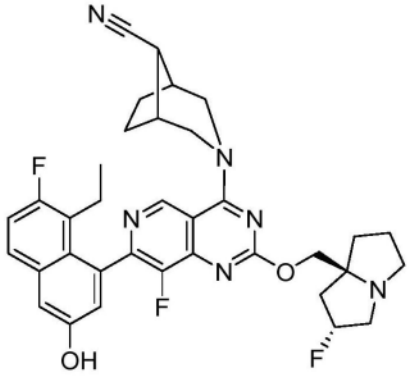
、



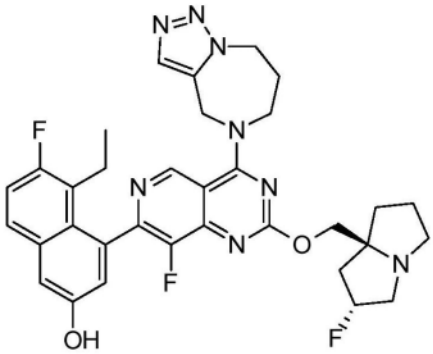
、



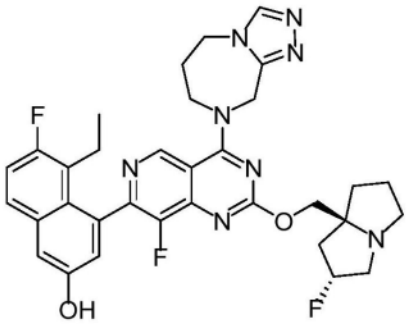
、



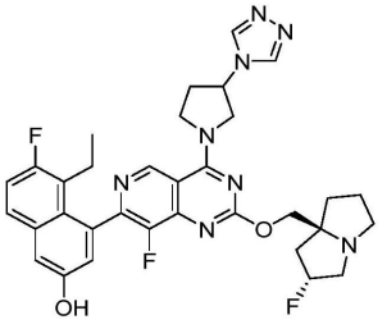
、



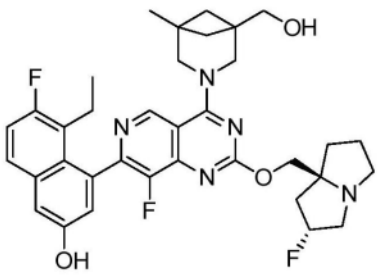
、



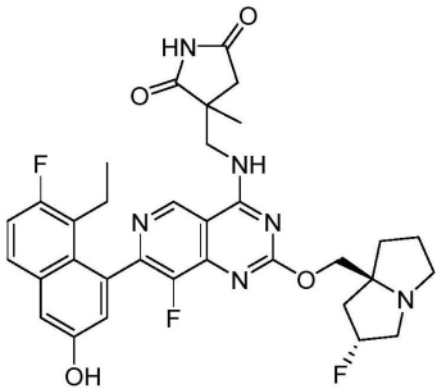
、



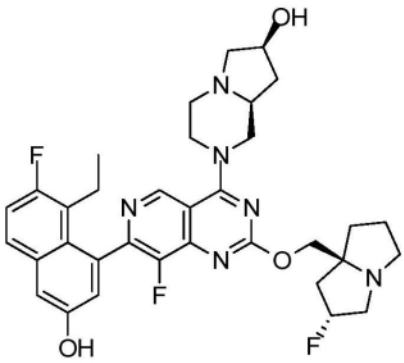
、



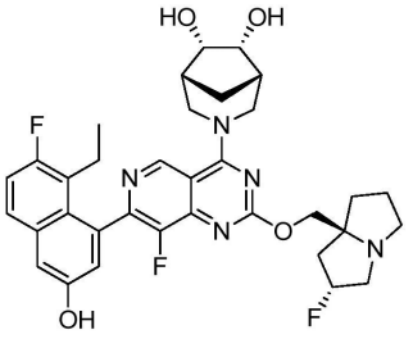
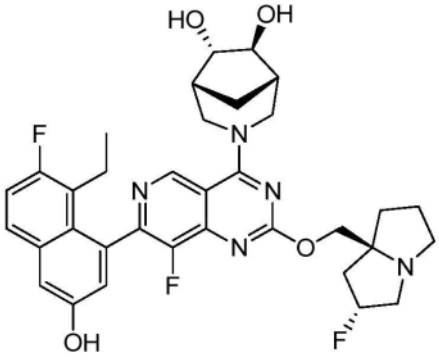
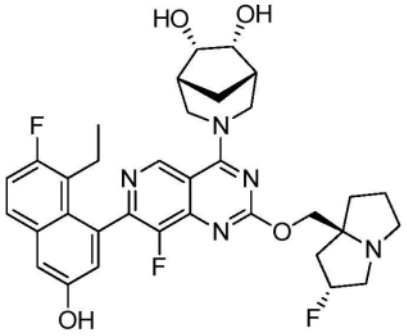
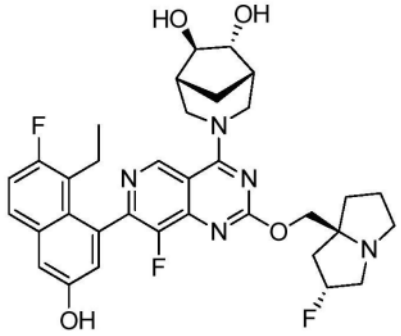
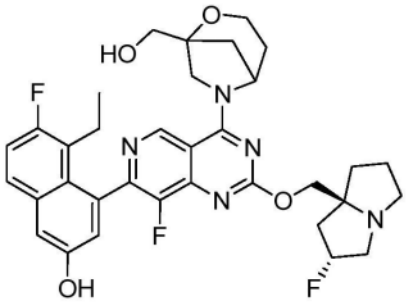
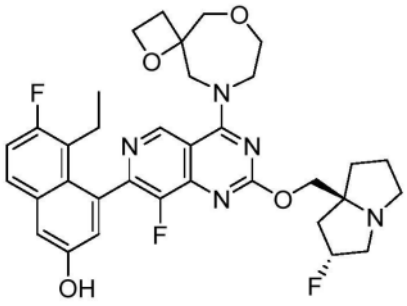
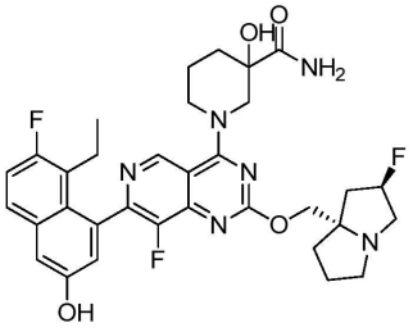
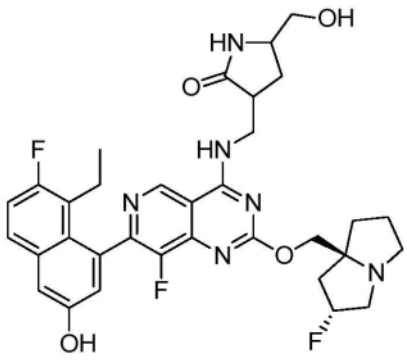
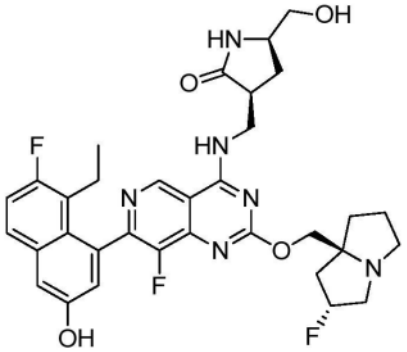
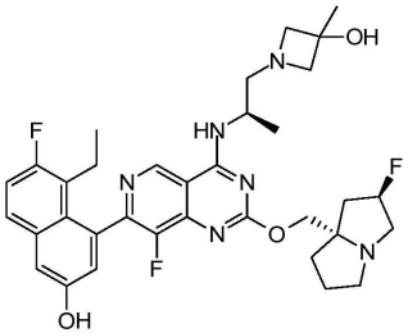
、

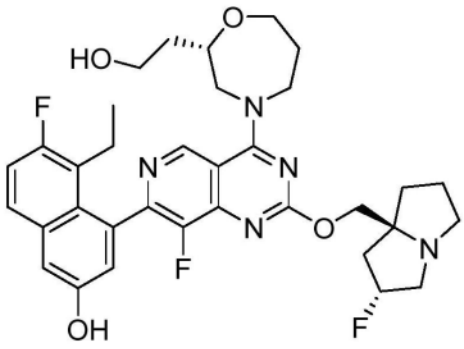


、

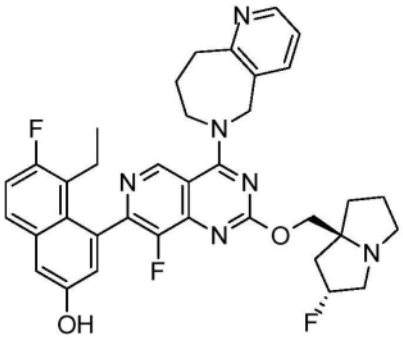


、

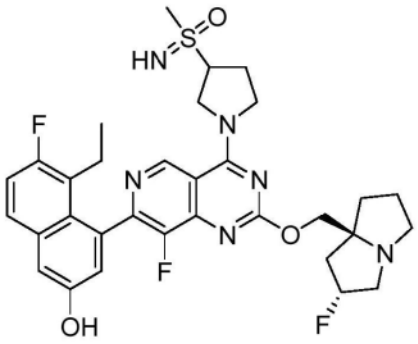

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



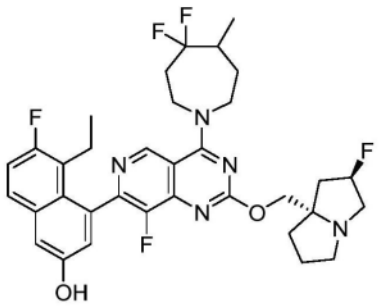
、



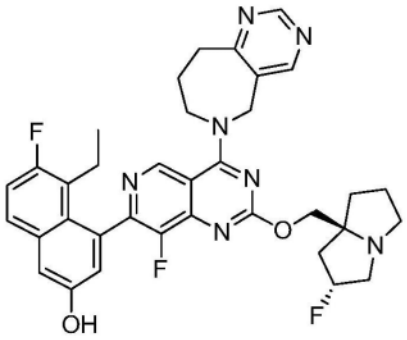
、



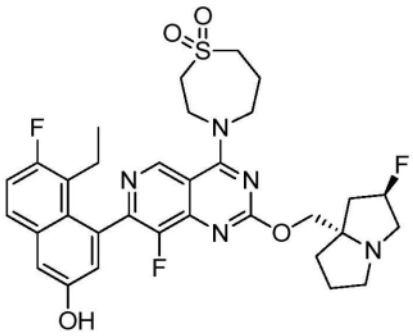
、



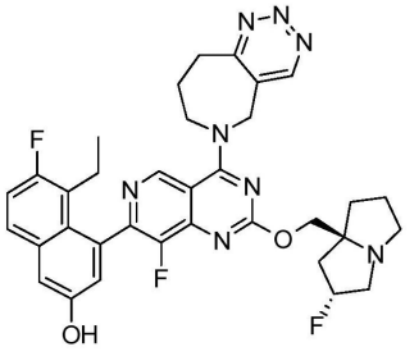
、



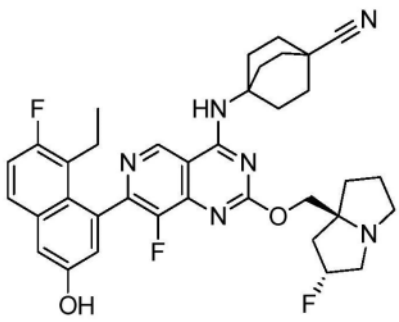
、



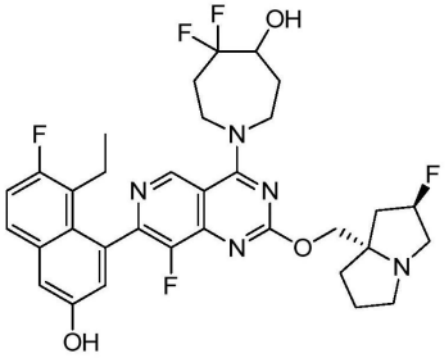
、

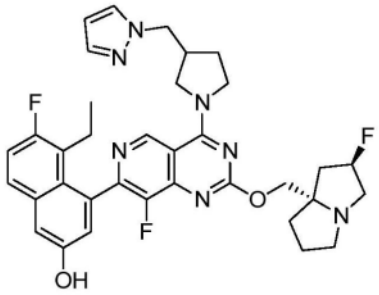


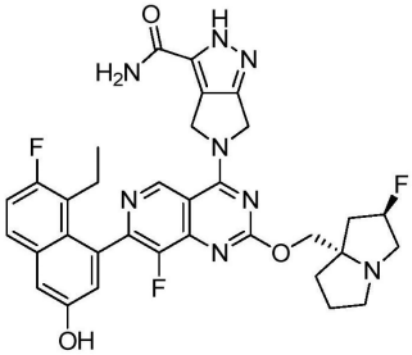
、

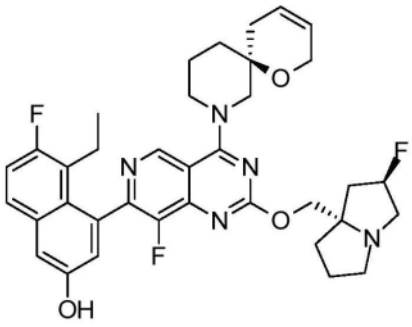


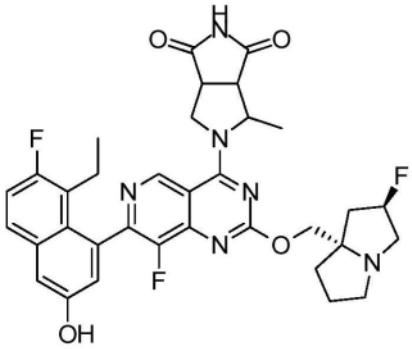
、

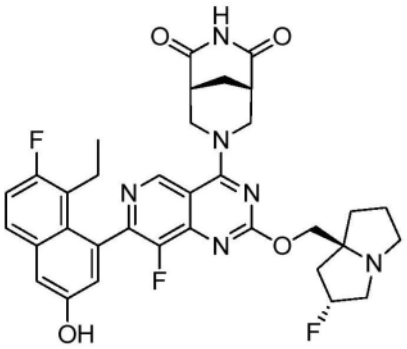


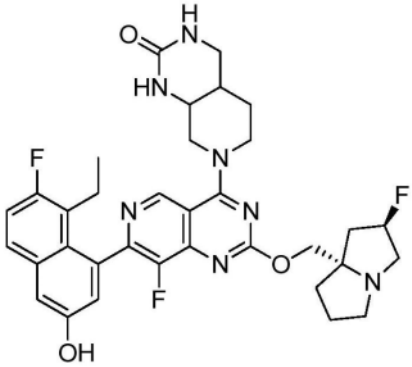


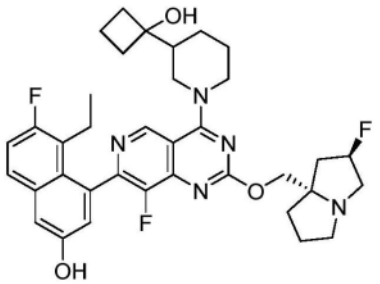


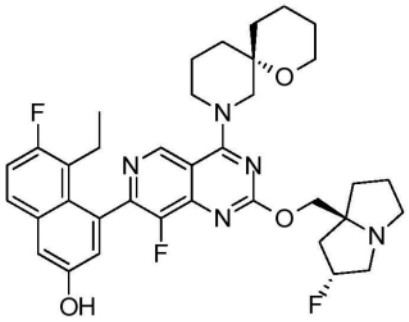
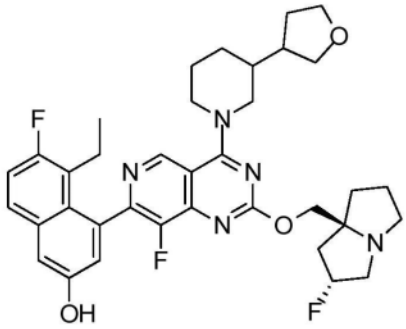
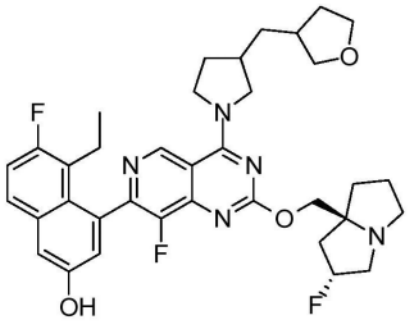
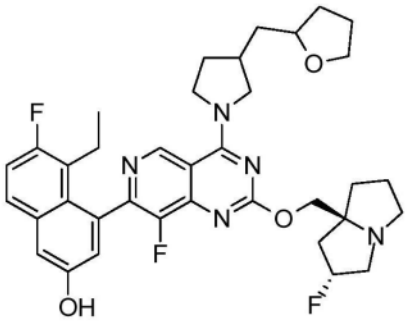
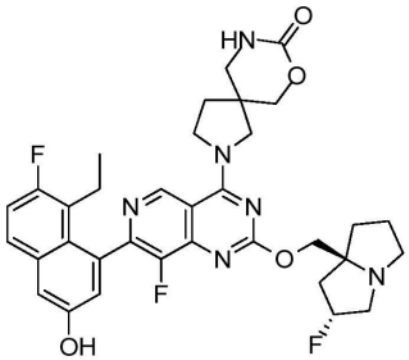
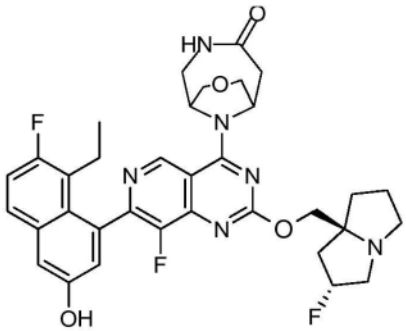
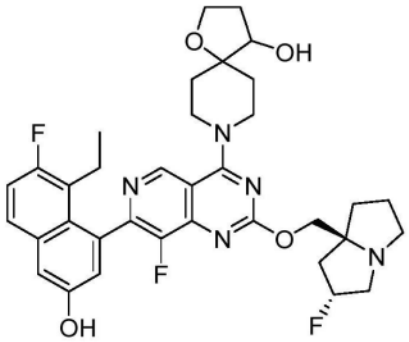
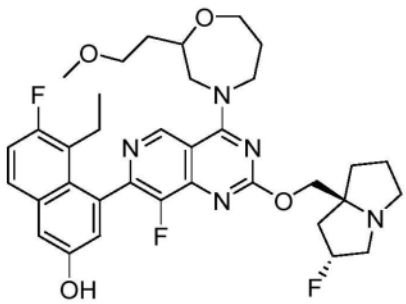
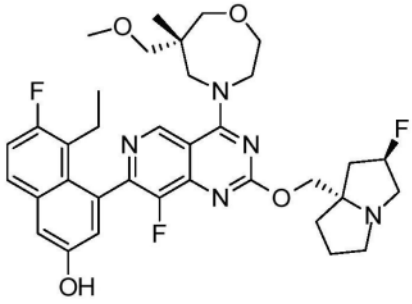
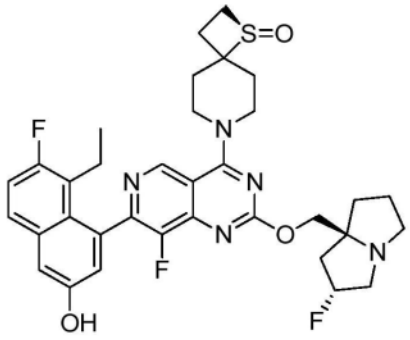


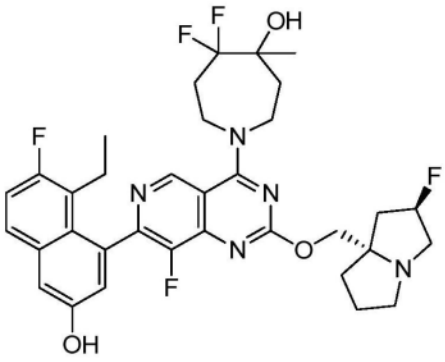




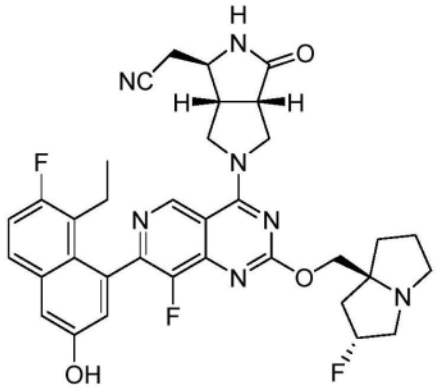




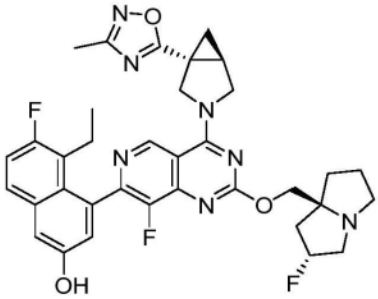

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



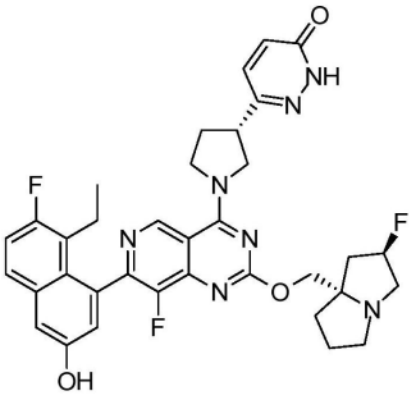
、



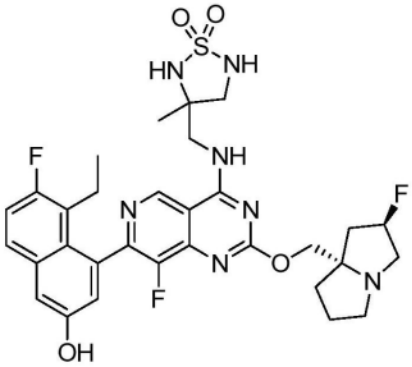
、



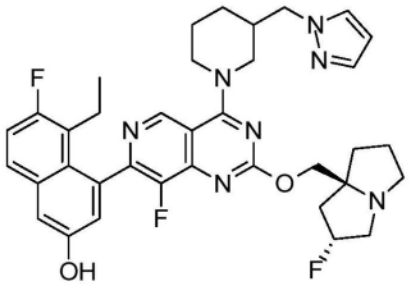
、



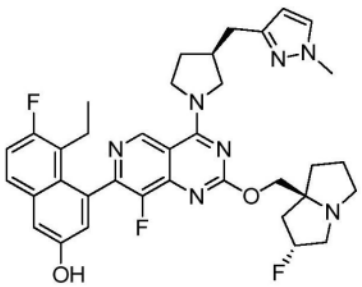
、



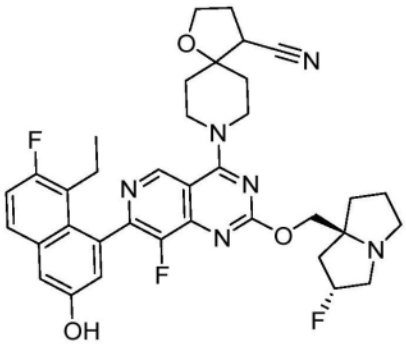
、



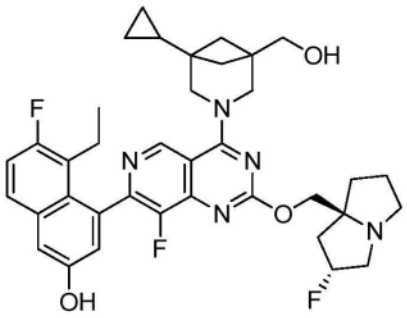
、



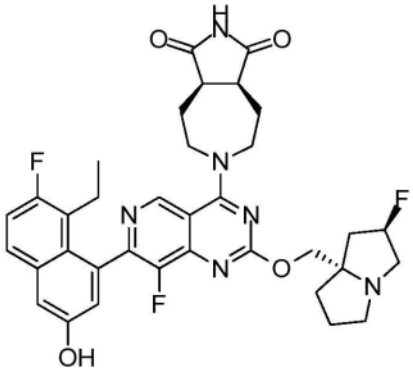
、



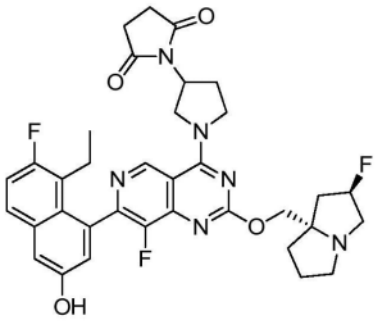
、



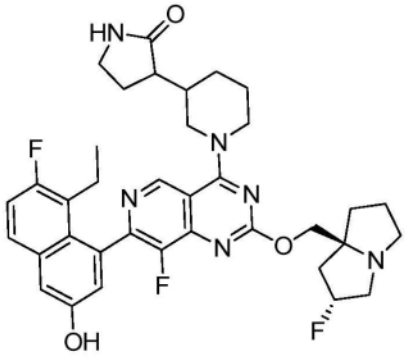
、



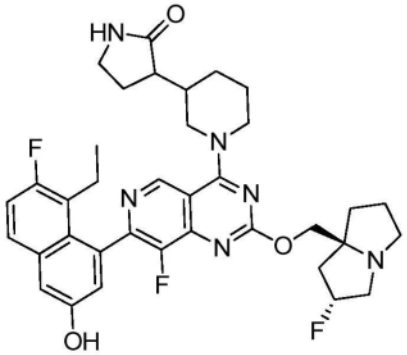
、



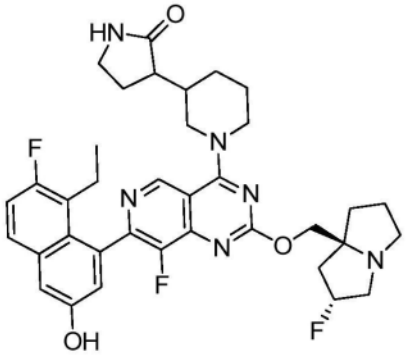
、



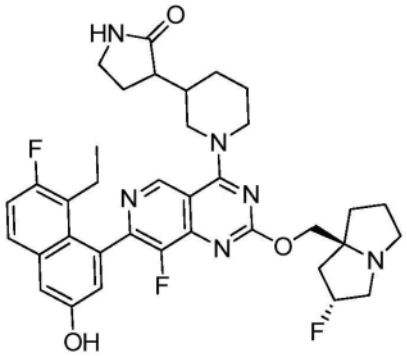
、



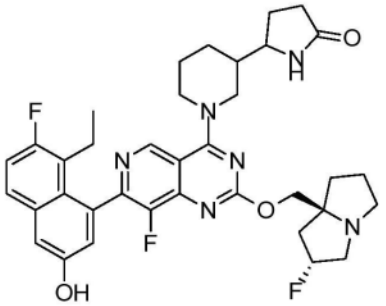
、



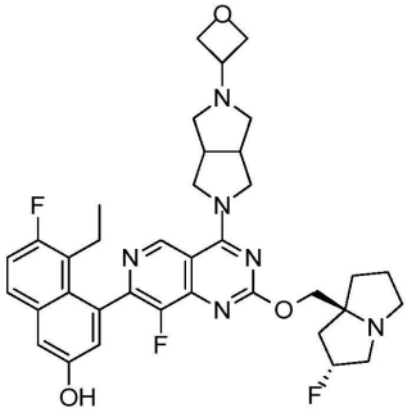
、

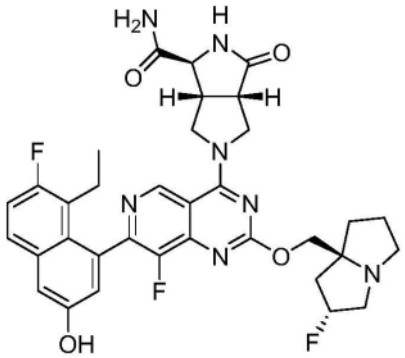


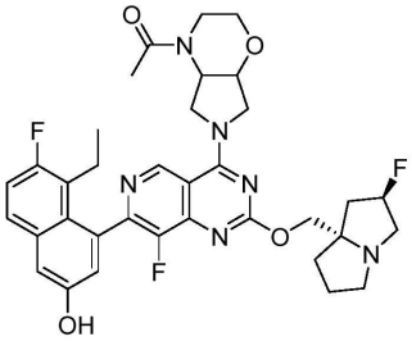
、

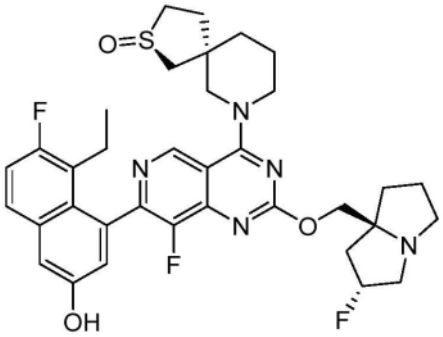


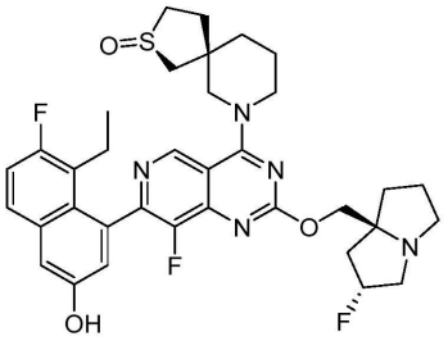
、

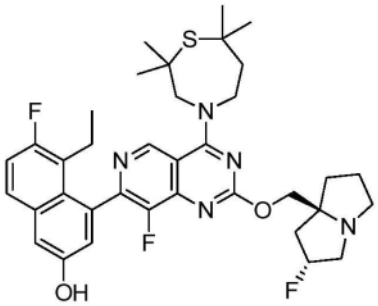


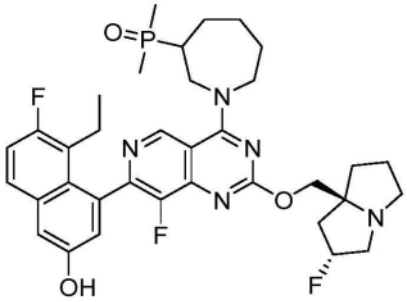


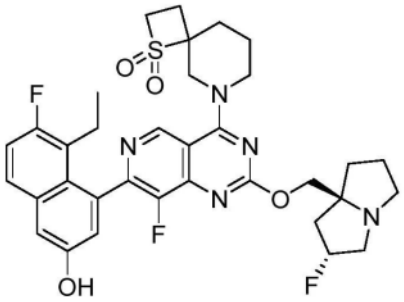


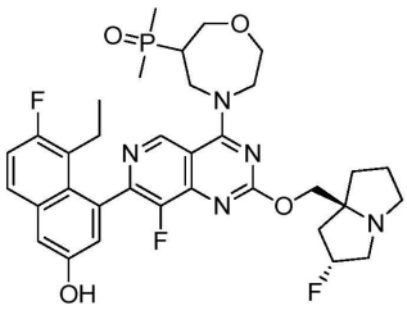


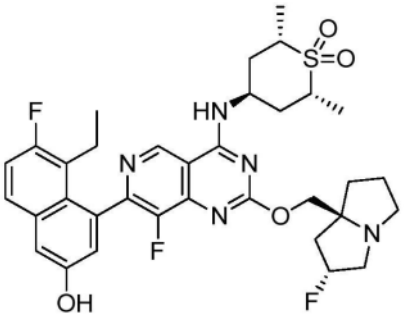


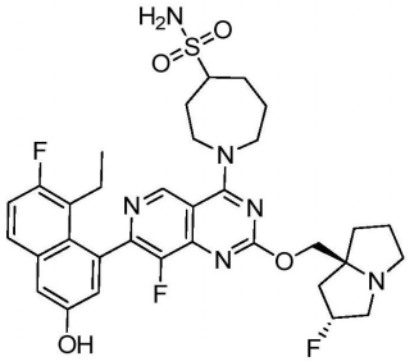




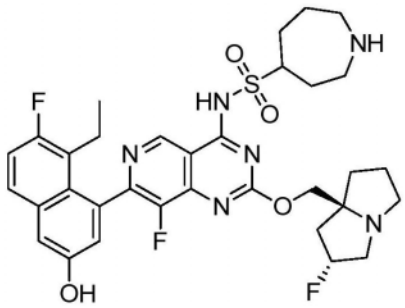




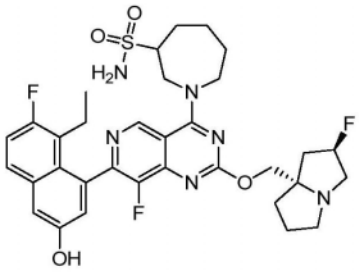




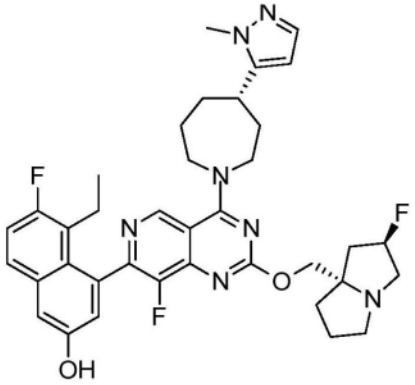
、



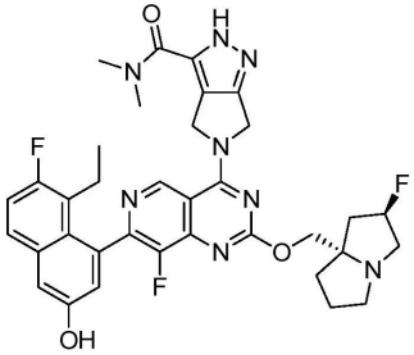
、



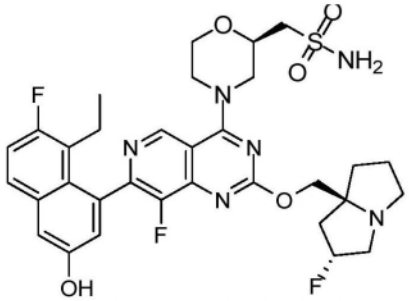
、



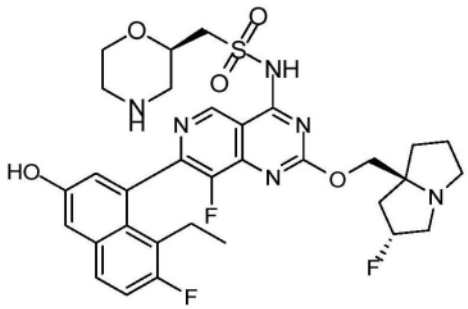
、



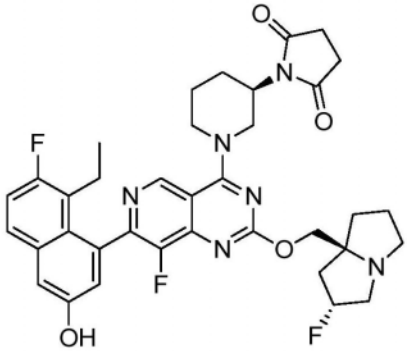
、



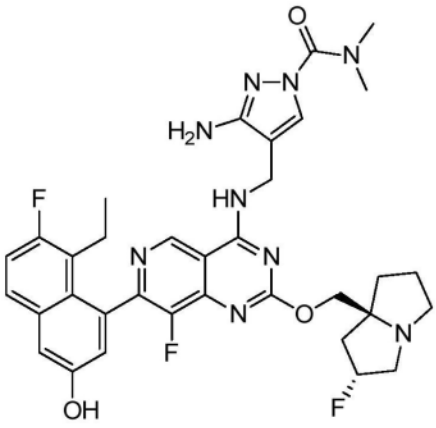
、



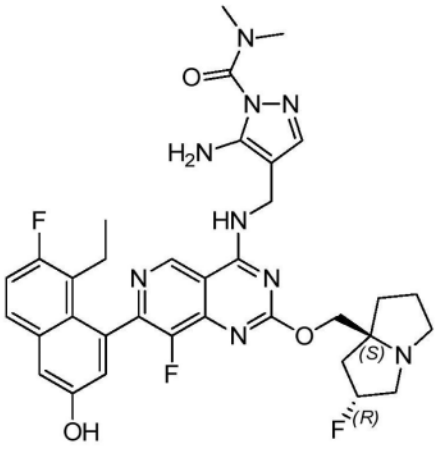
、



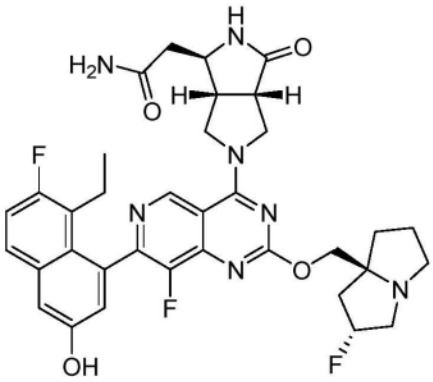
、



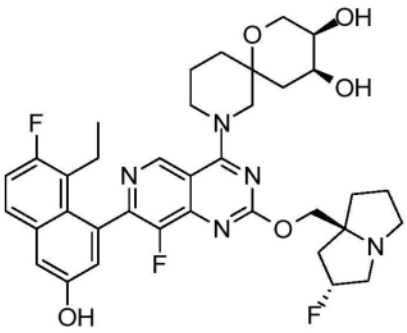
、



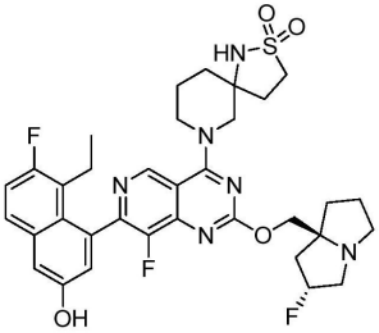
、



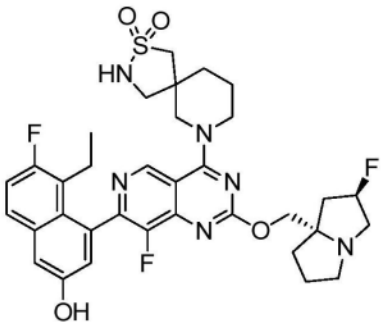
、



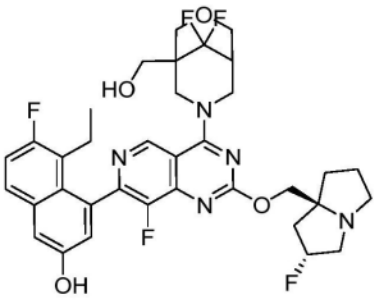
、



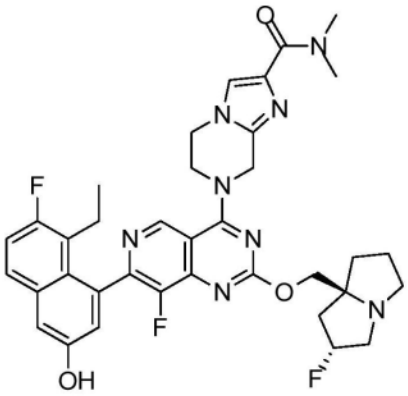
、



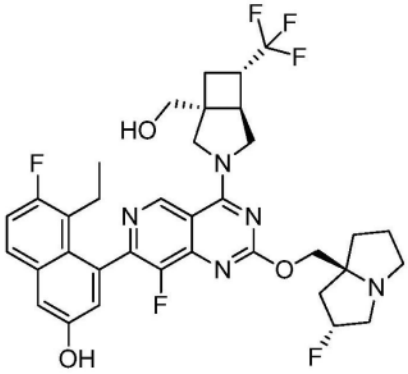
、



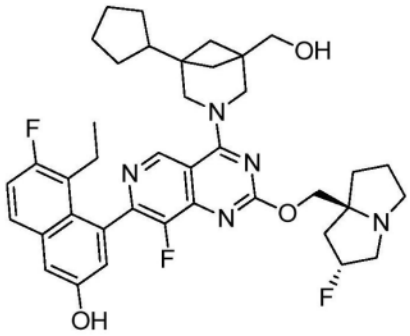
、



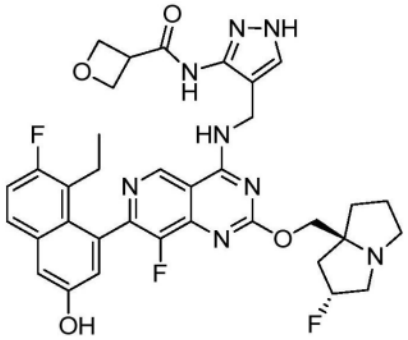
、



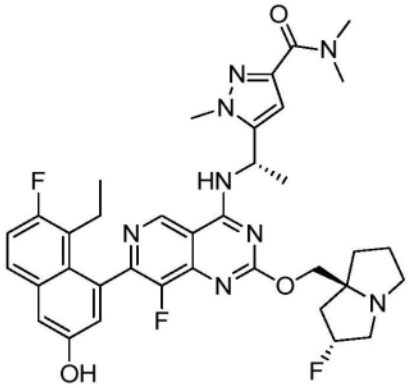
、



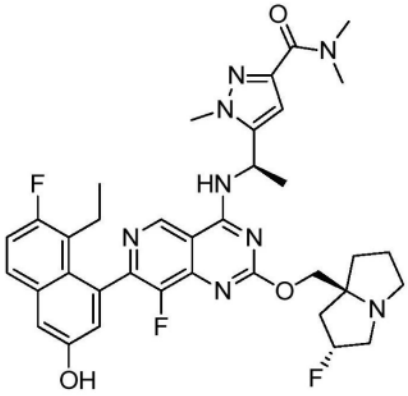
、



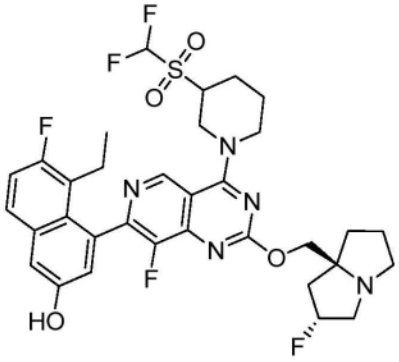
、



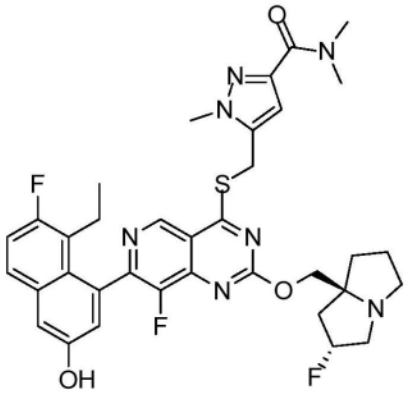
、



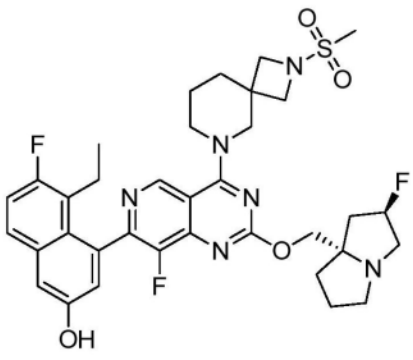
、



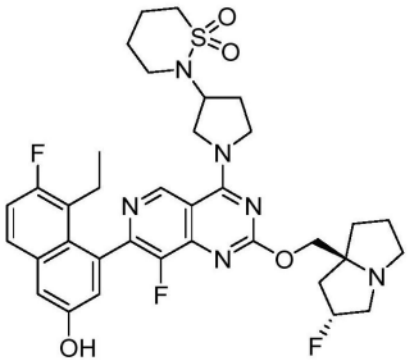
、



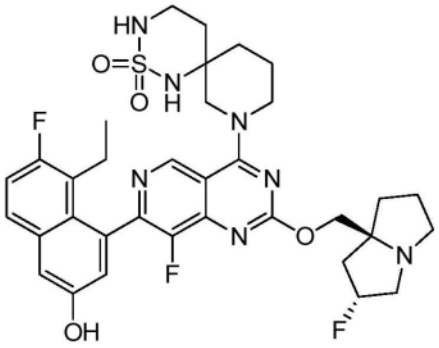
、



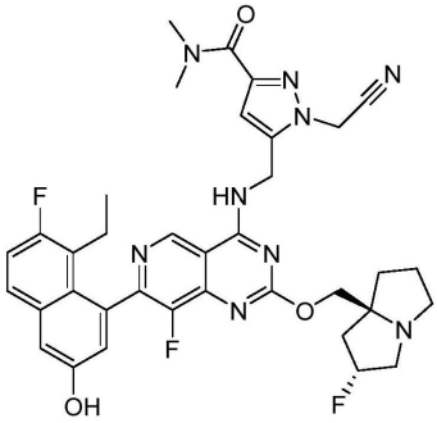
、



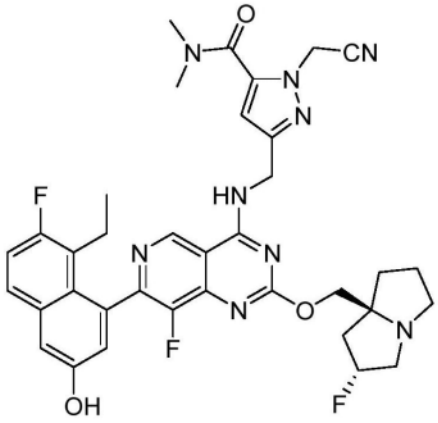
、



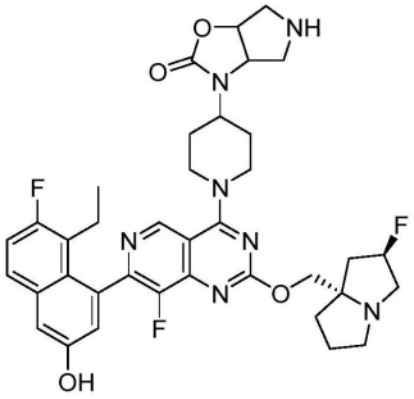
、



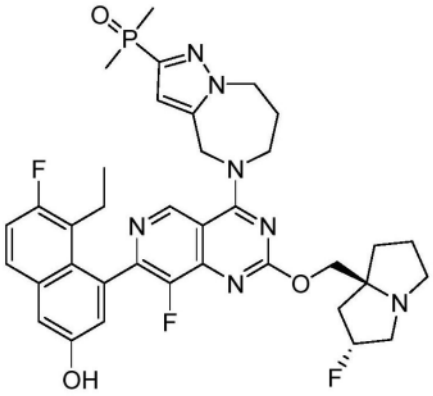
、



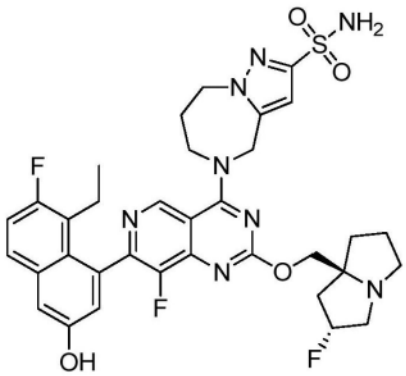
、



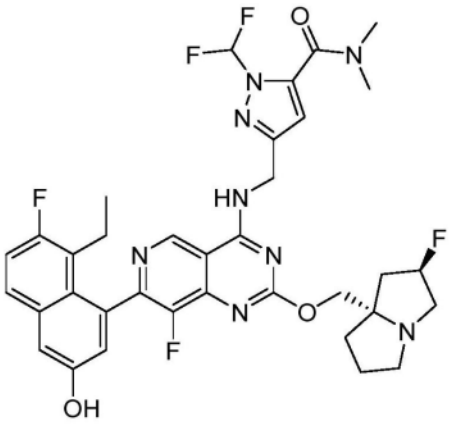
、



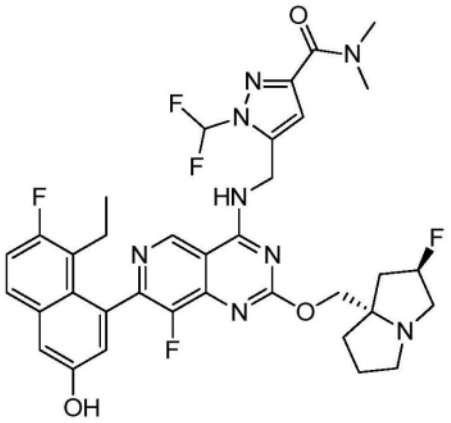
、



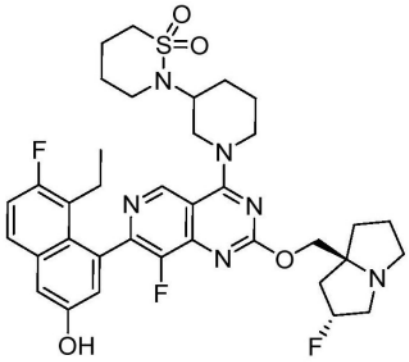
、



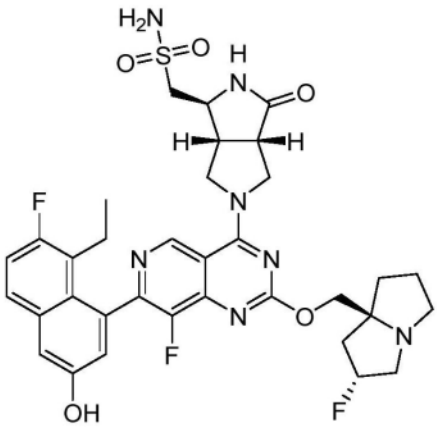
、



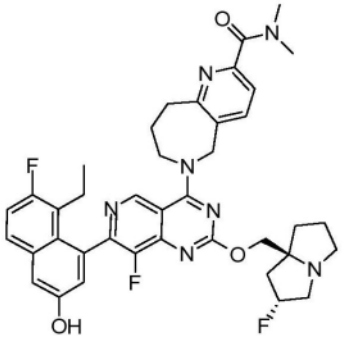
、



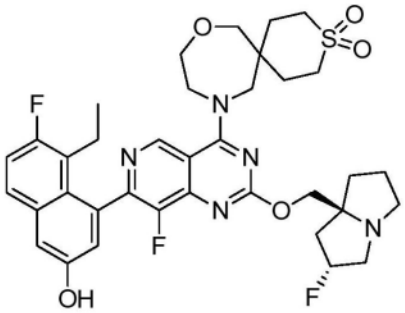
、



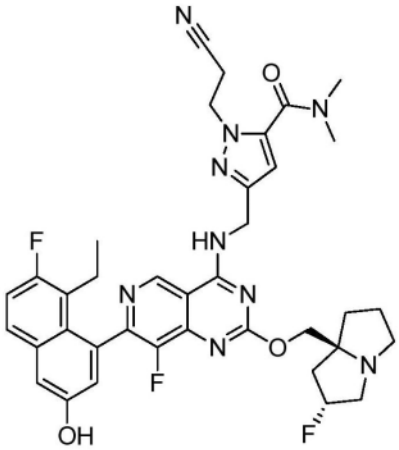
、



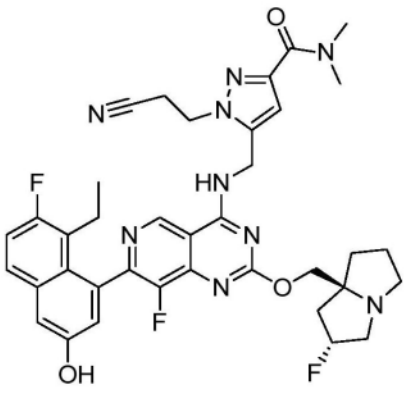
、



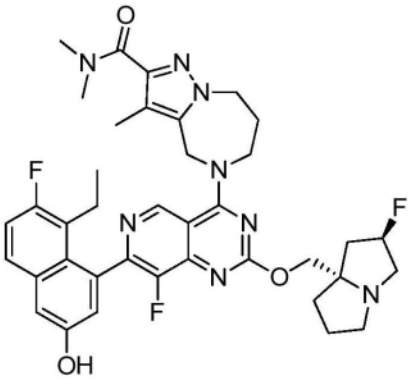
、



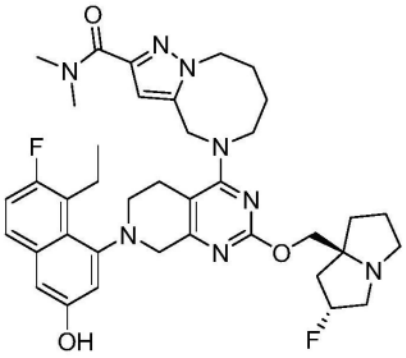
、



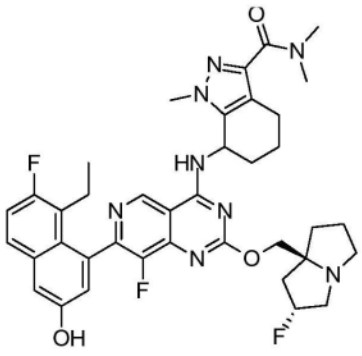
、



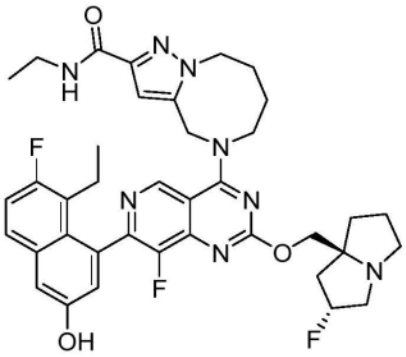
、



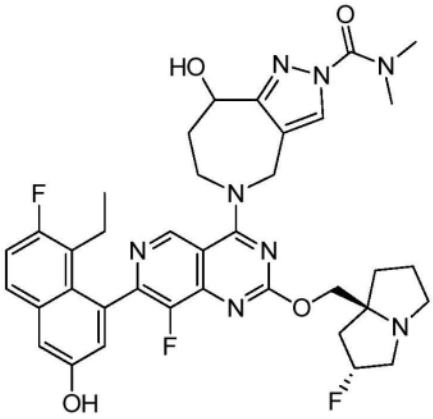
、



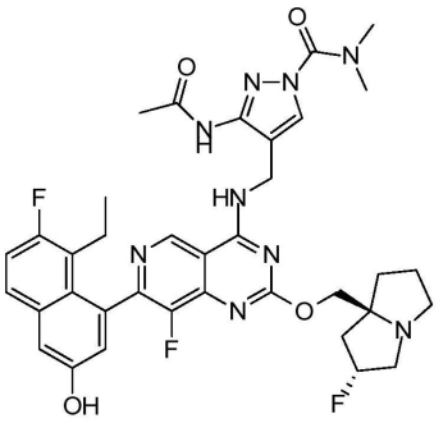
、



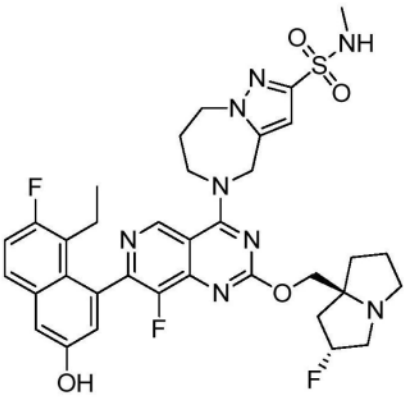
、



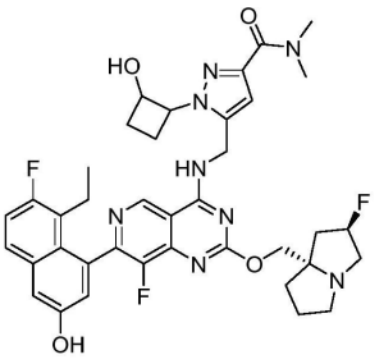
、



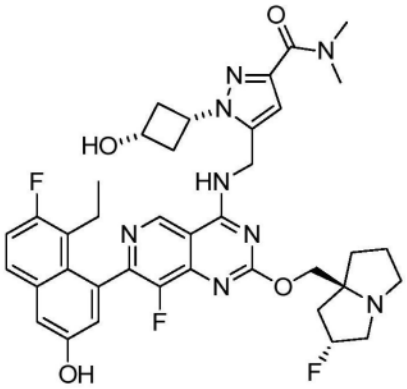
、



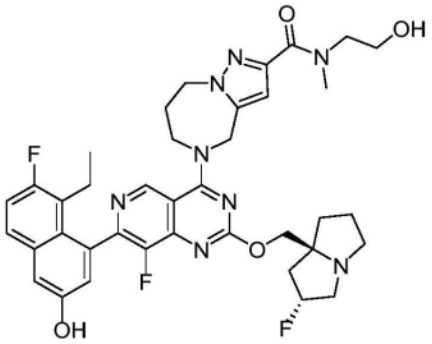
、



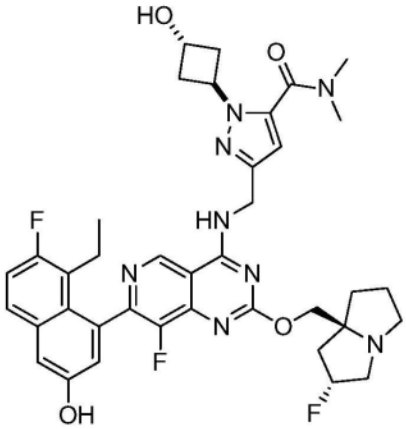
、



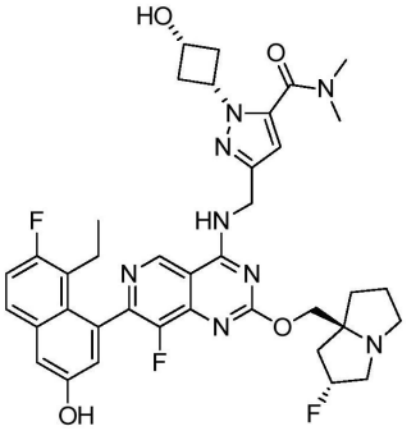
、



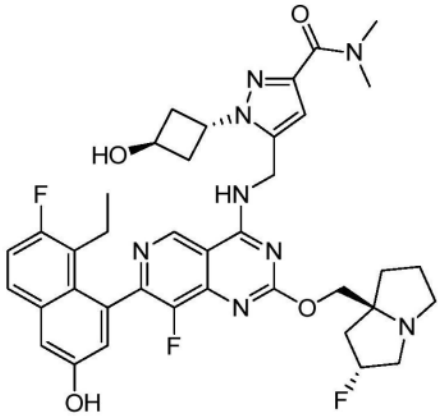
、



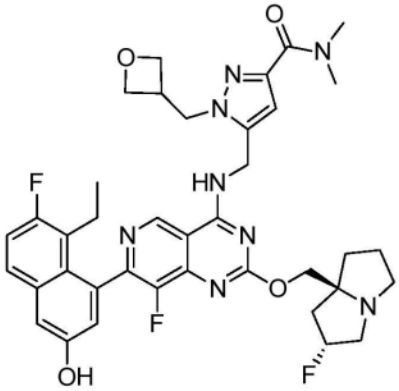
、



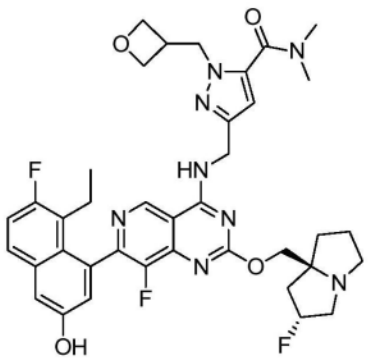
、



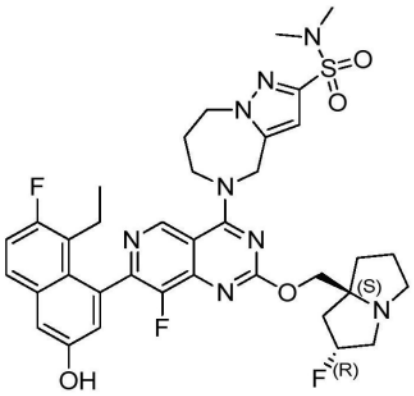
、



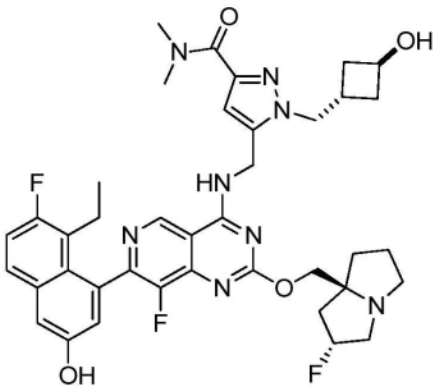
、



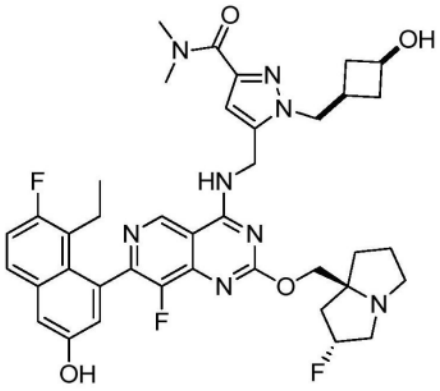
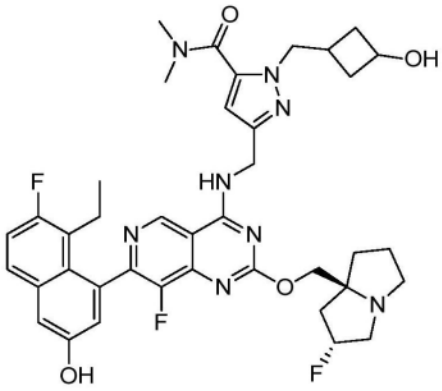
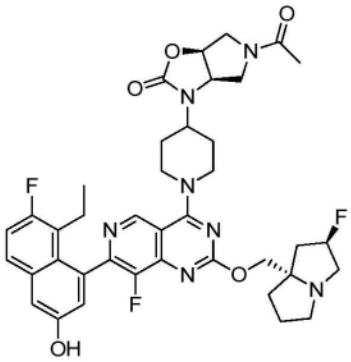
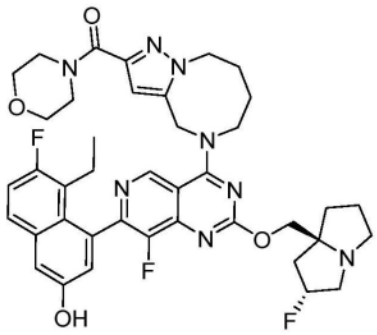
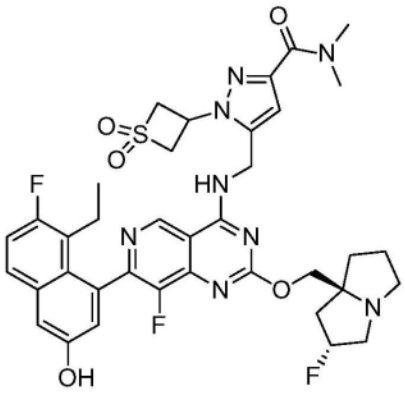
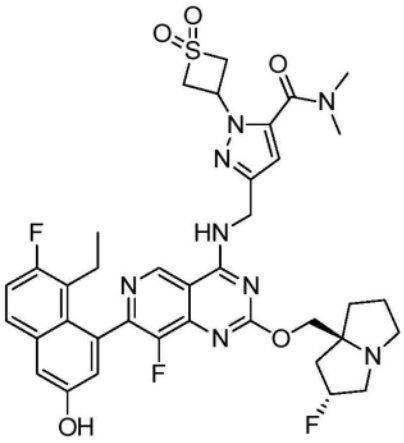
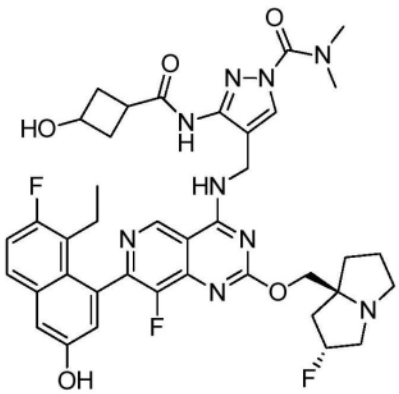
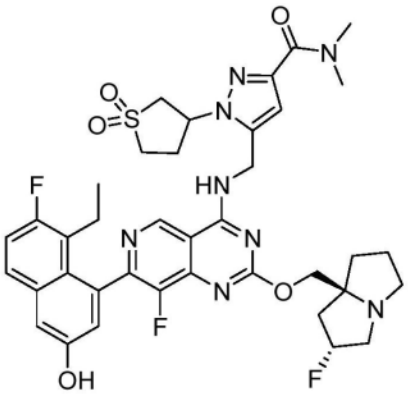
、

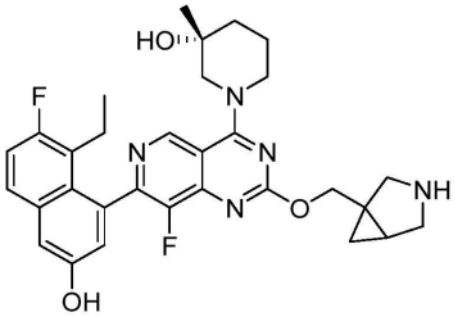


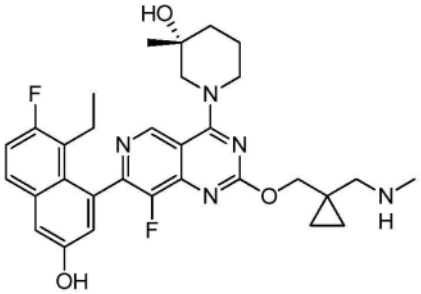
、

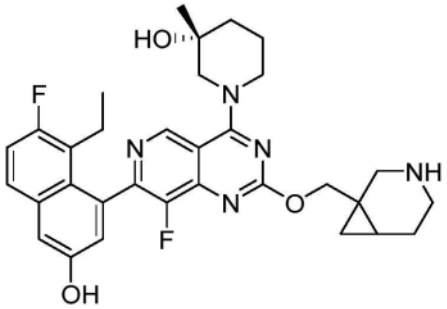


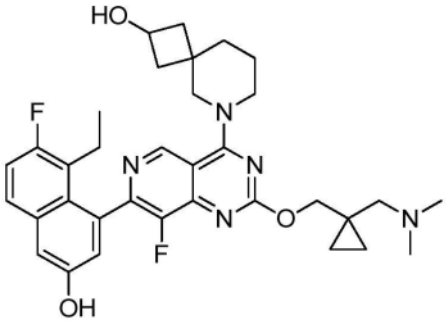
、

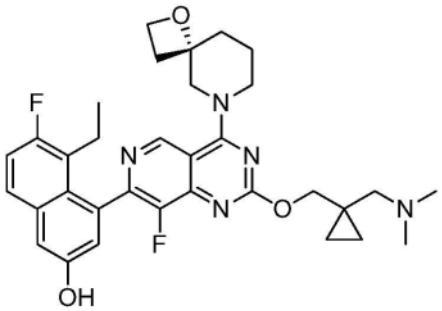

、

、

、

、

、

、

、

、

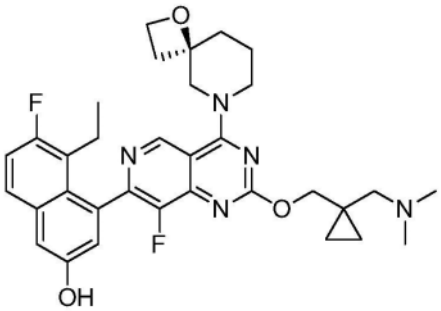


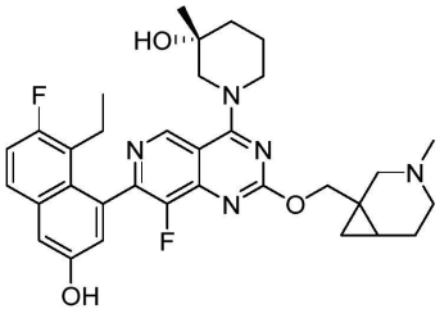


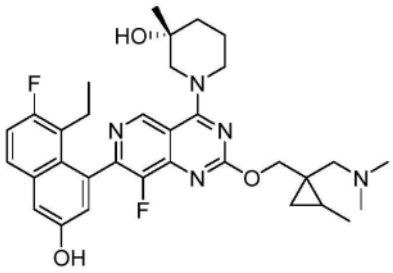


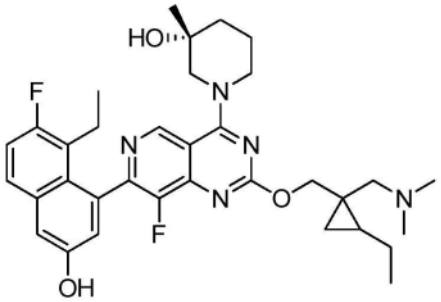


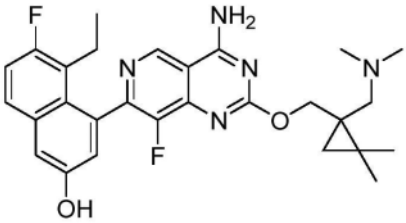


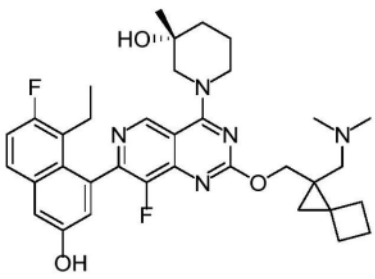
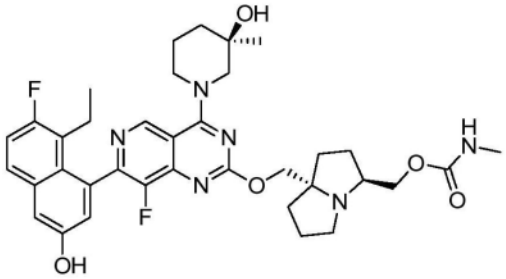
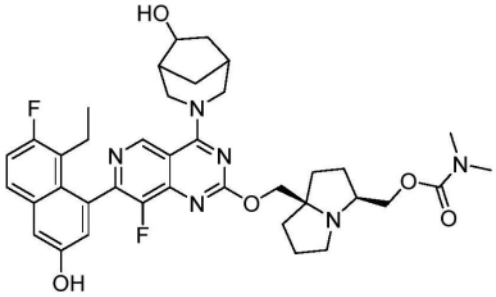
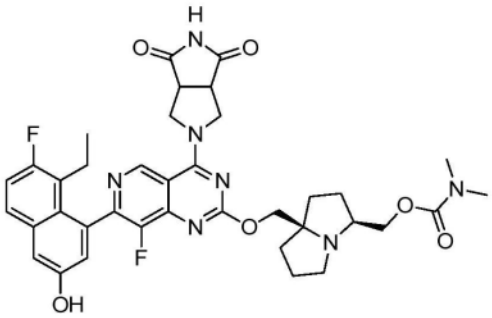
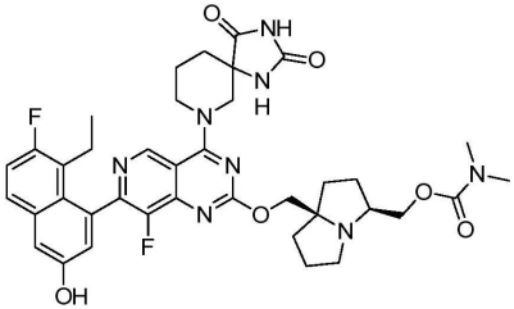
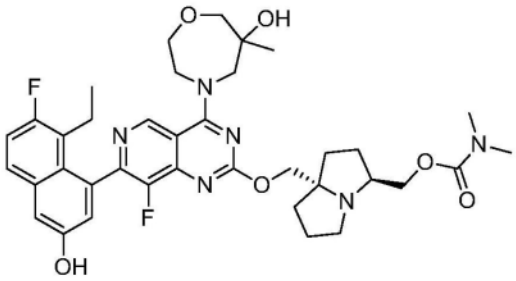
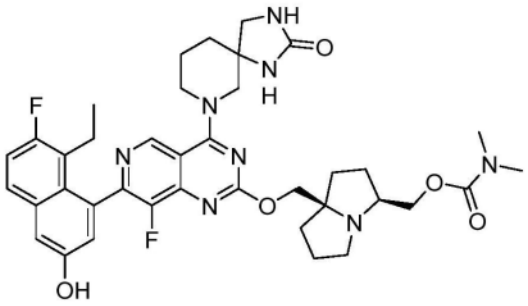
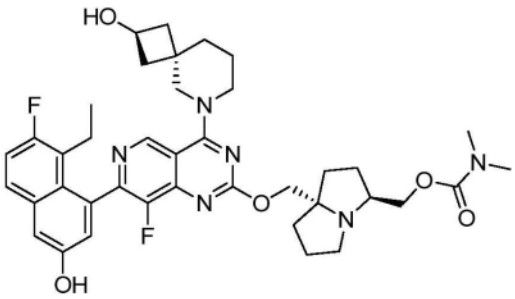
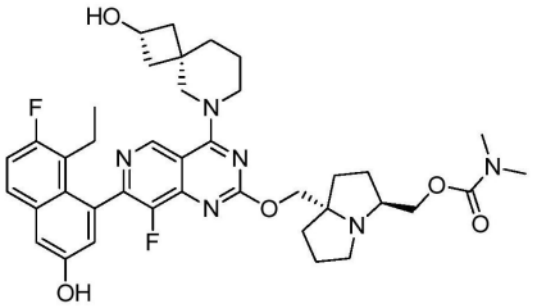
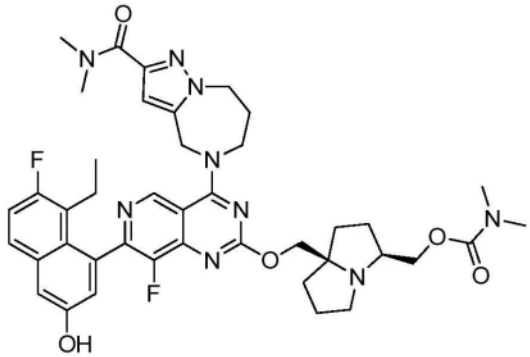


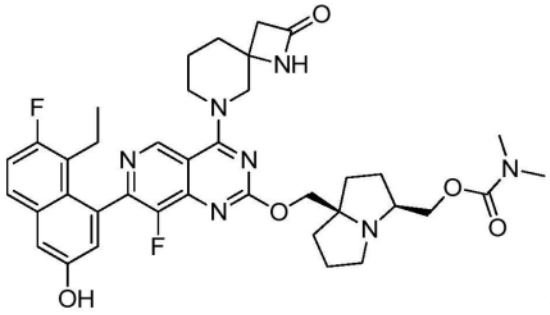
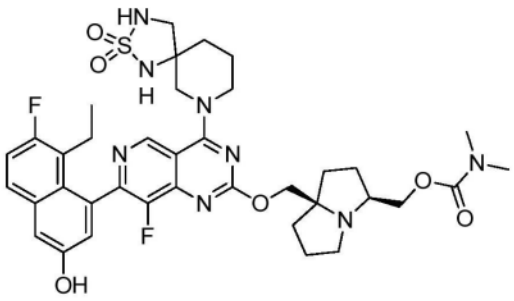
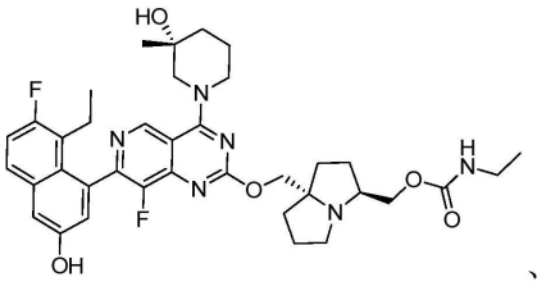
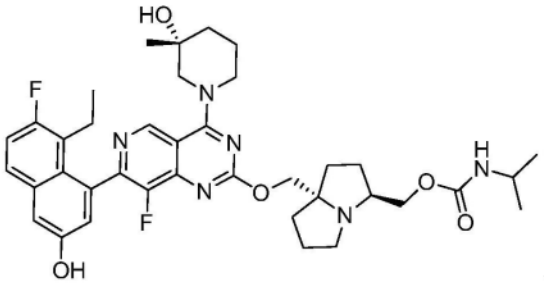
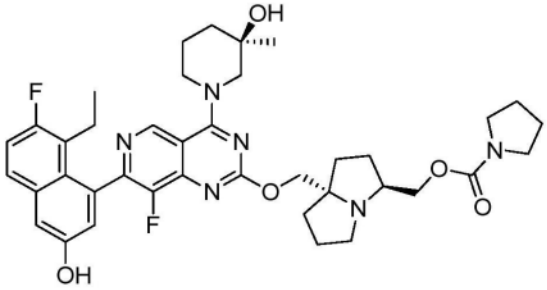
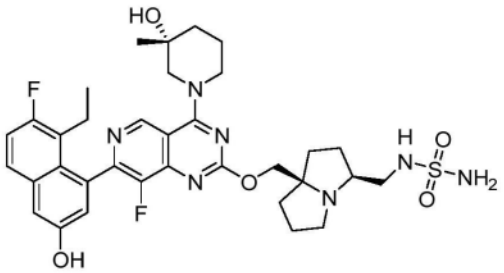
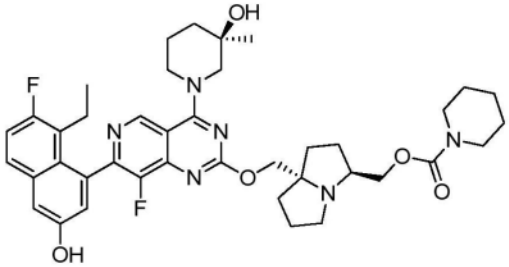
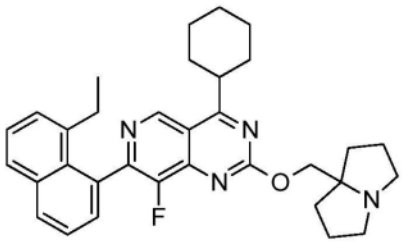
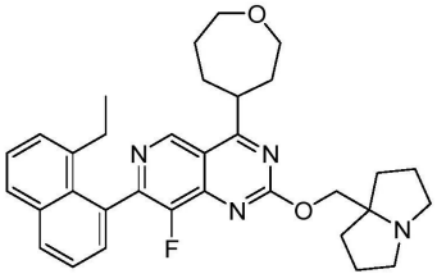
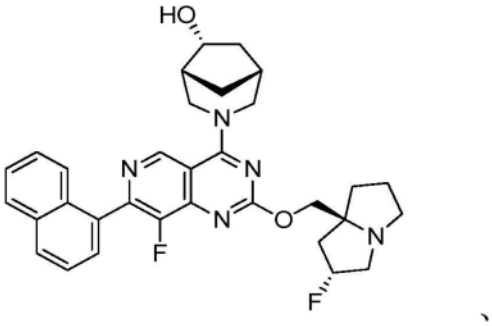


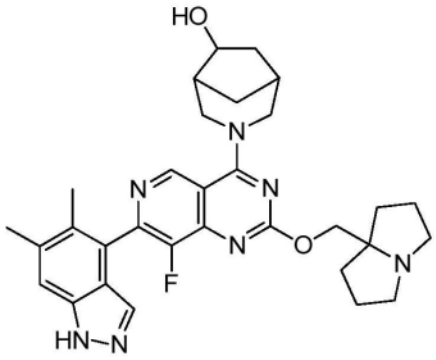




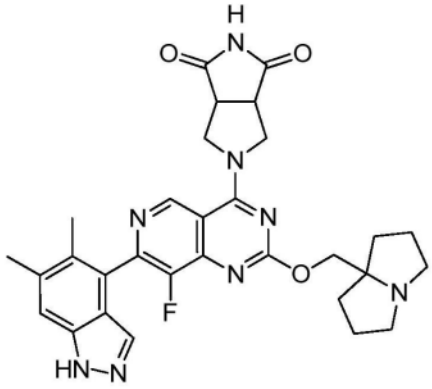



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

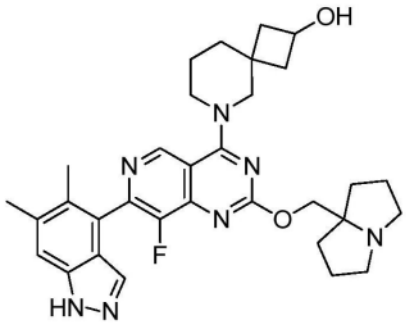

、

、

、

、

、

、

、

、

、




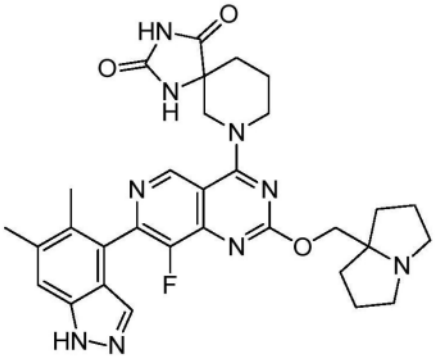
、



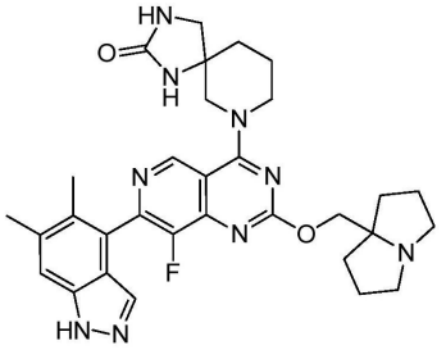
、



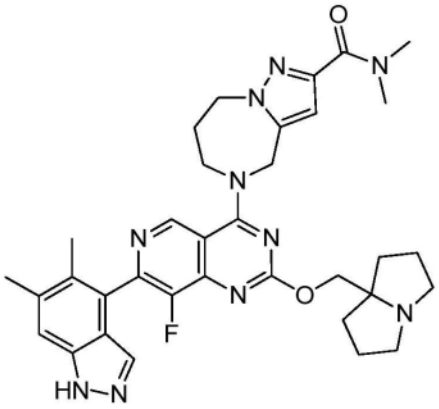
、



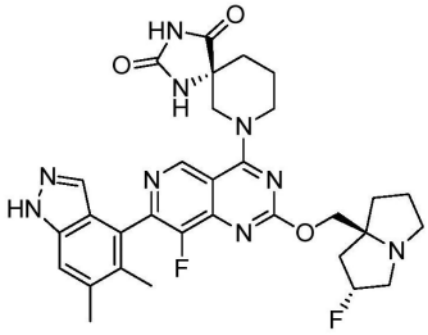
、



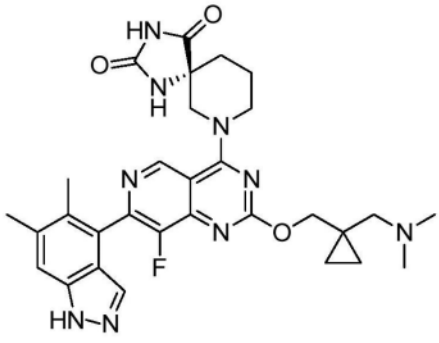
、



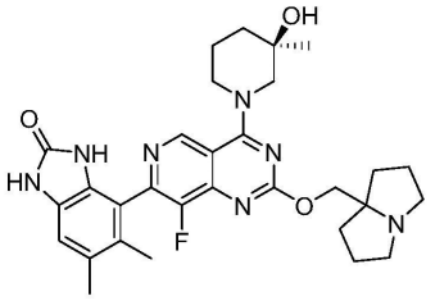
、



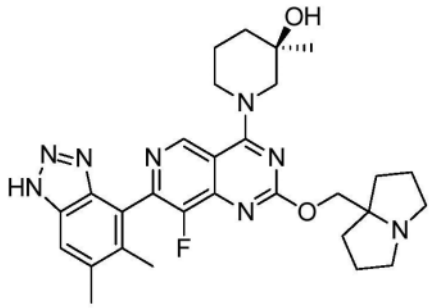
、



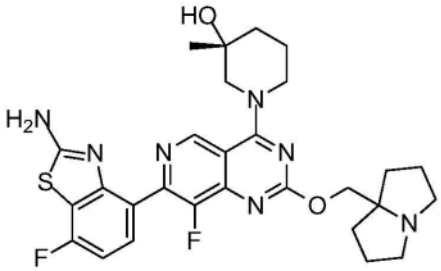
、



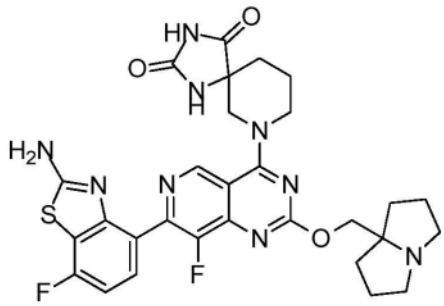
、



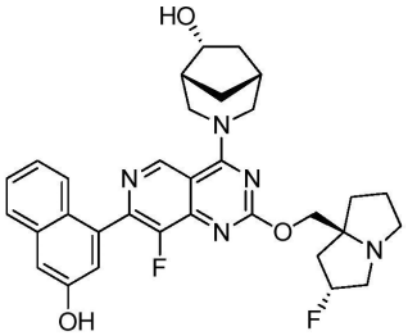
、



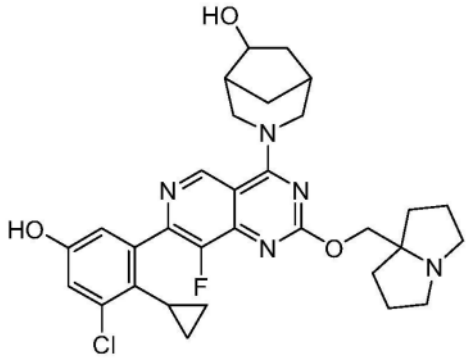
、



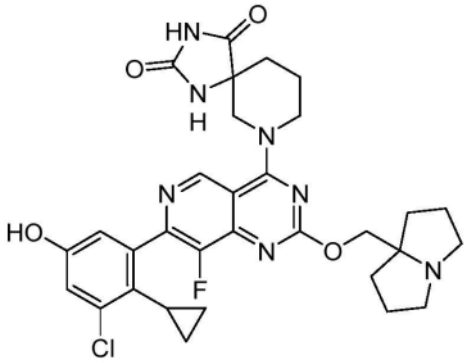
、



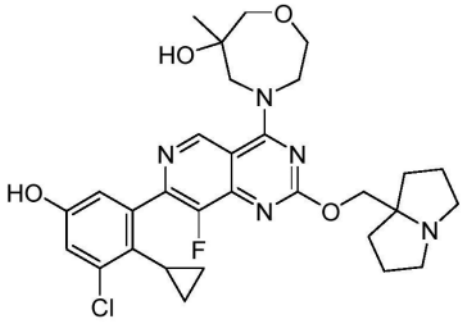
、



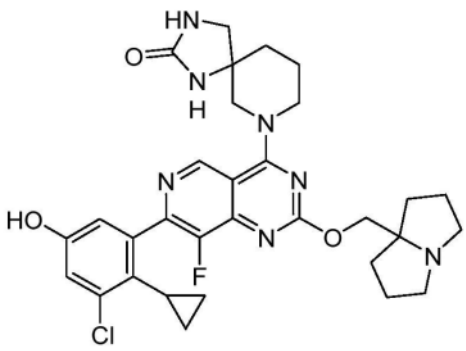
、



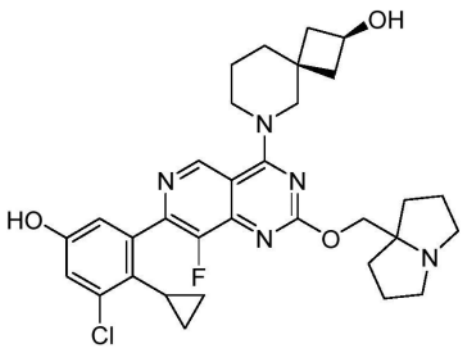
、



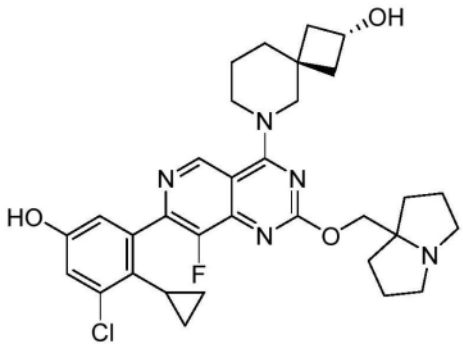
、



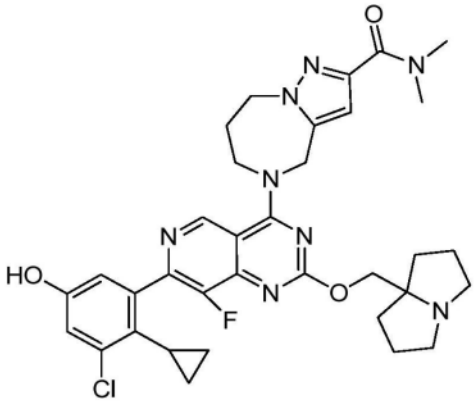
、



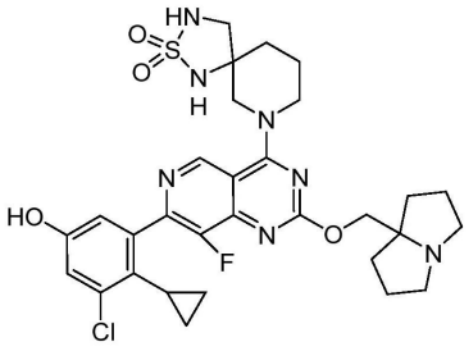
、



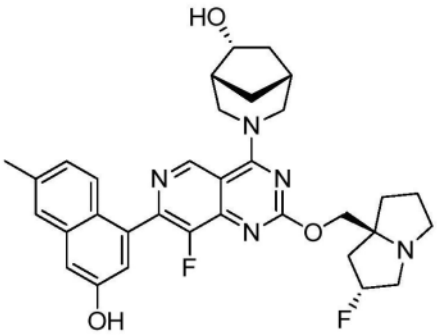
、



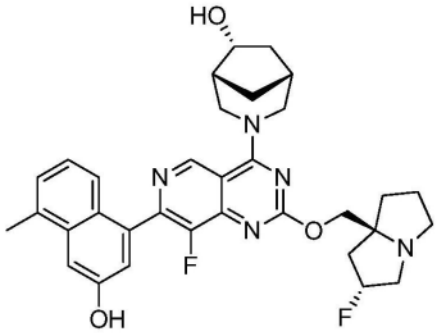
、



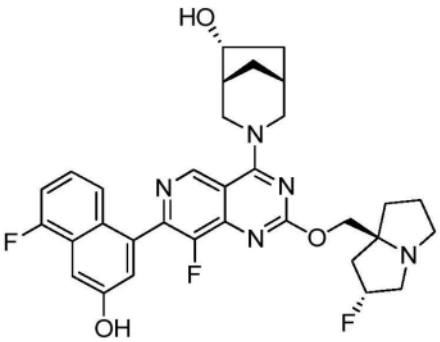
、



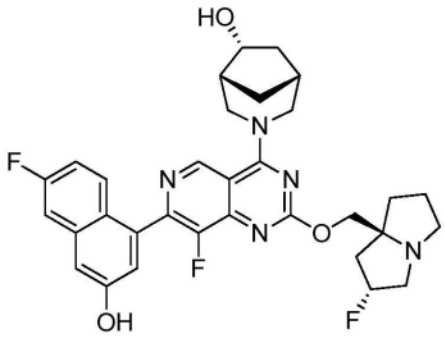
、



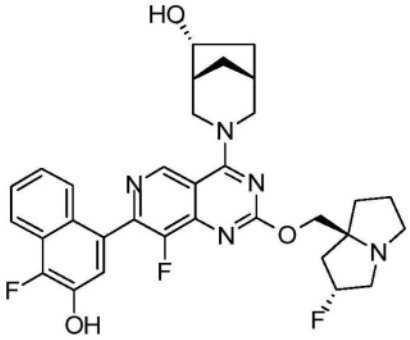
、



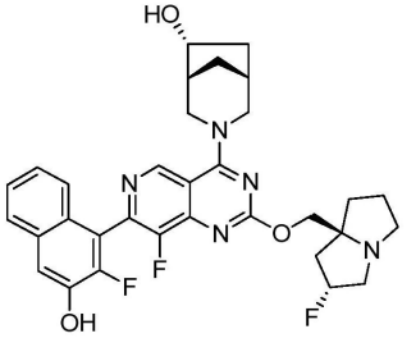
、

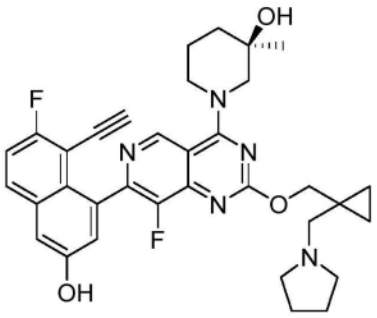


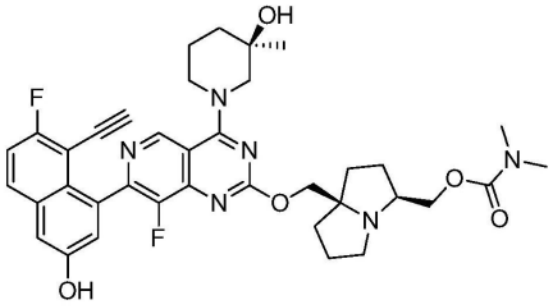
、

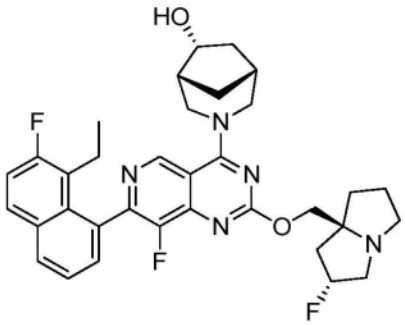


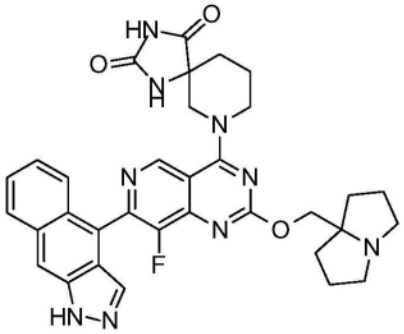
、

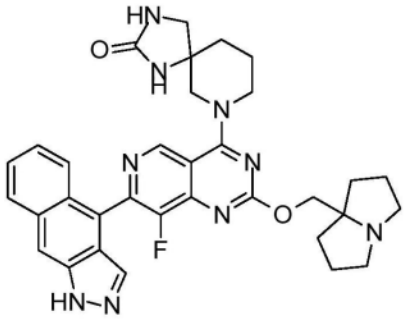


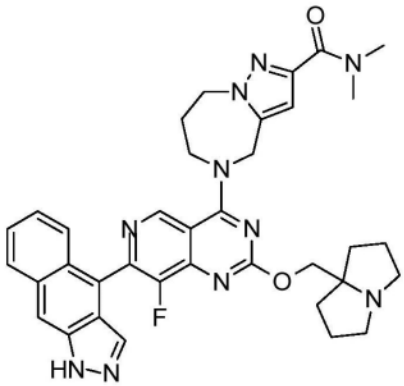


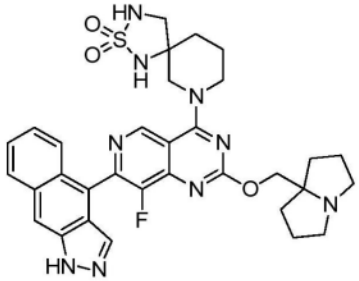


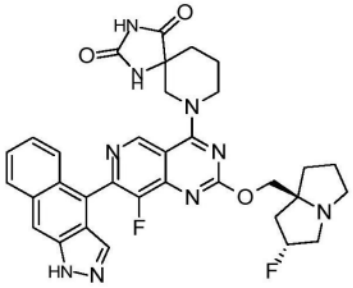


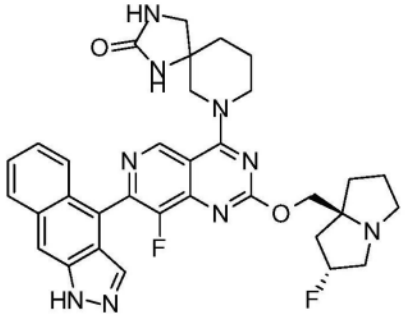


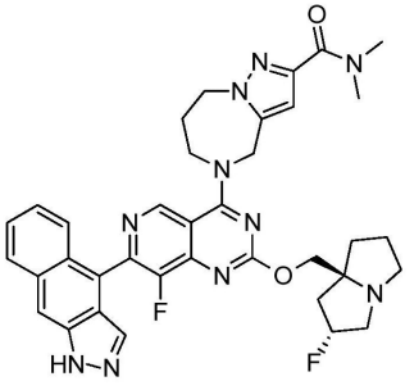
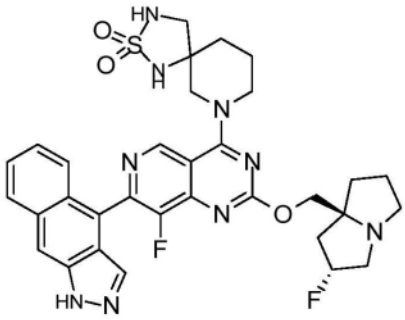
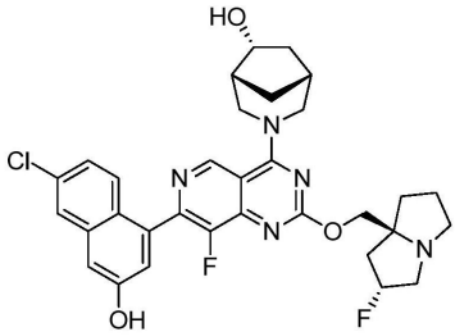
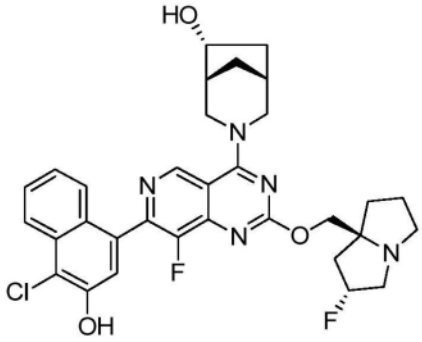
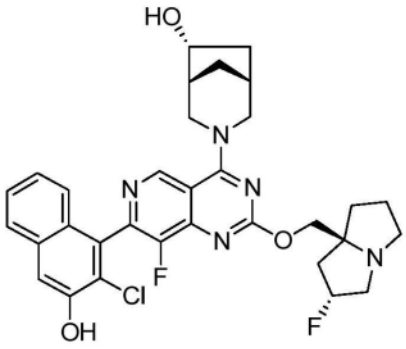
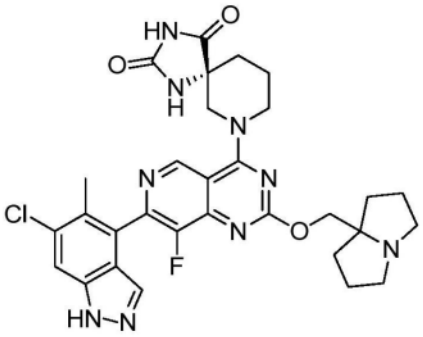
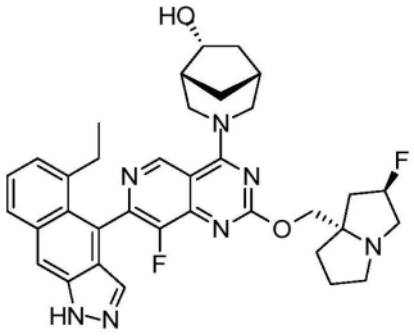
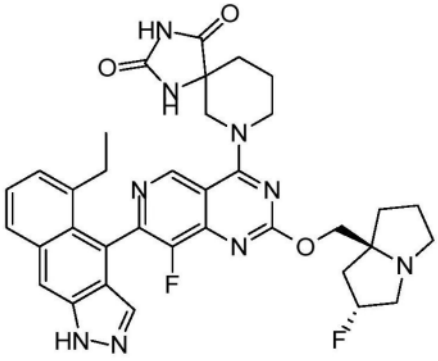


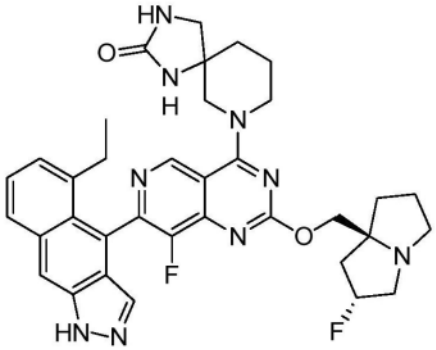


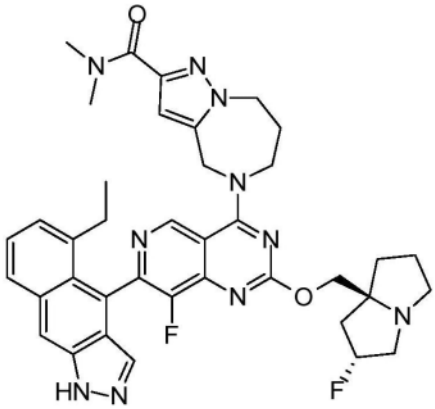


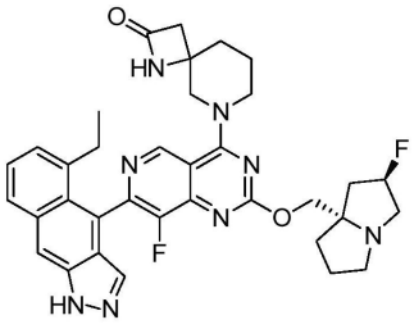


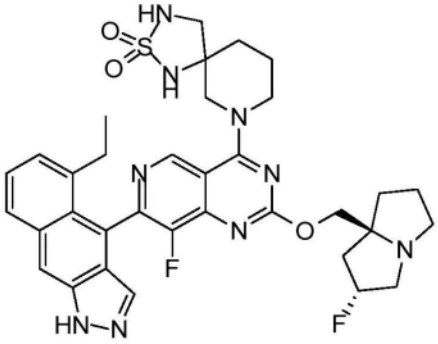


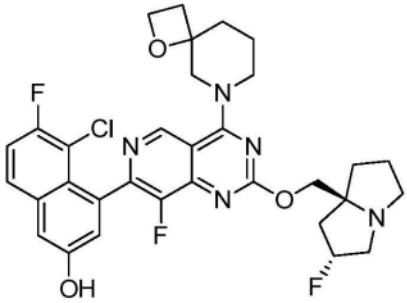

、

、

、

、

、

、

、

、

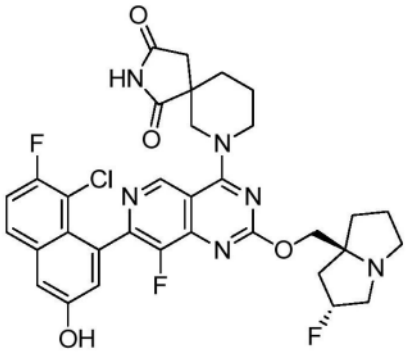


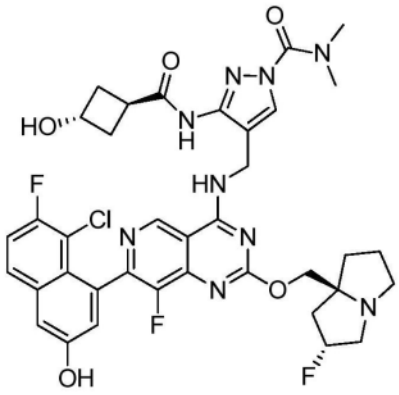


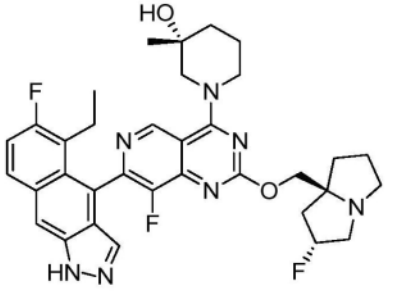


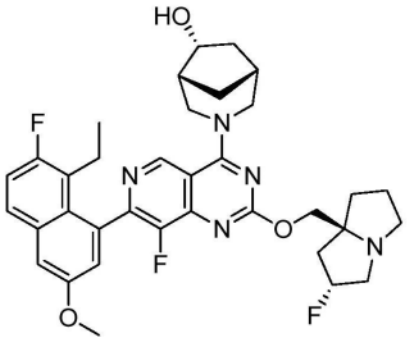


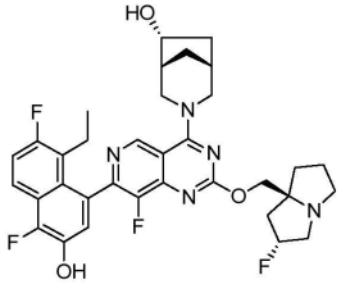


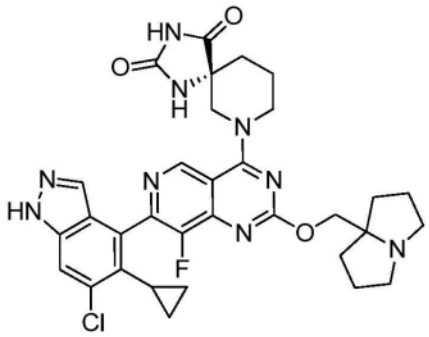


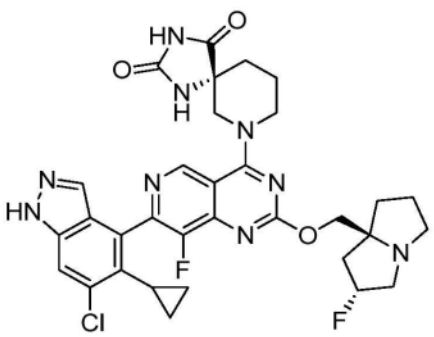


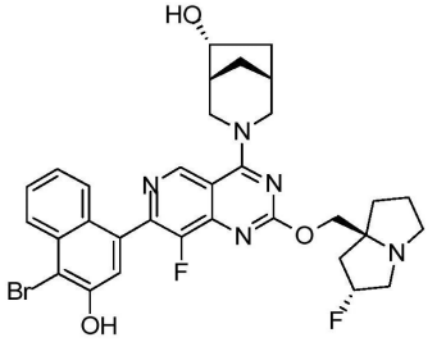


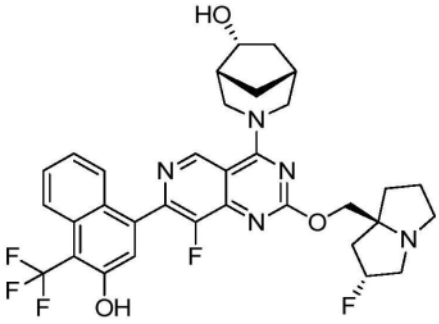


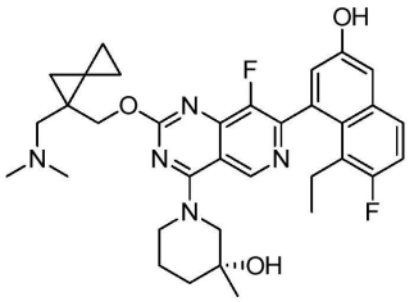


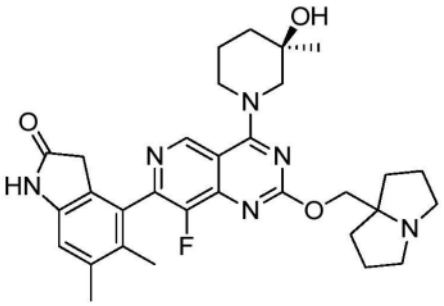


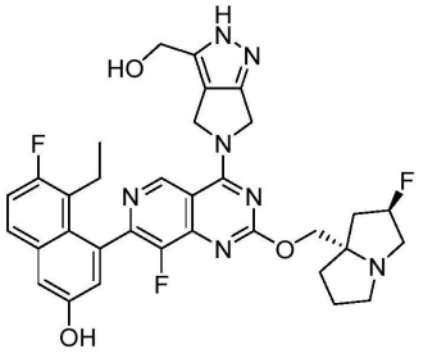


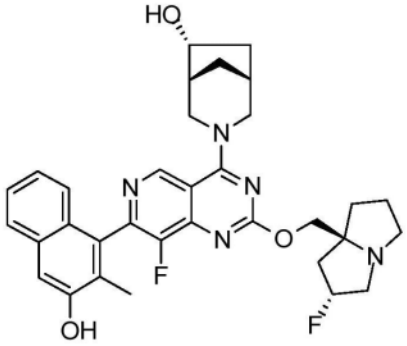


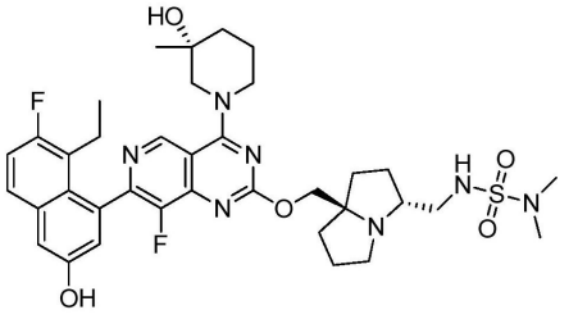
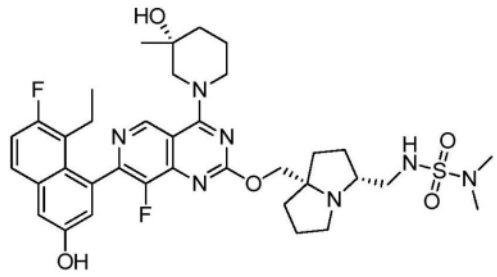
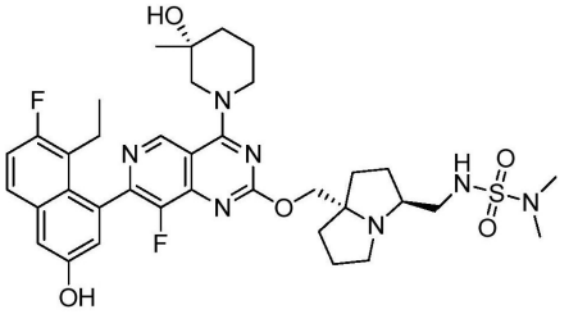
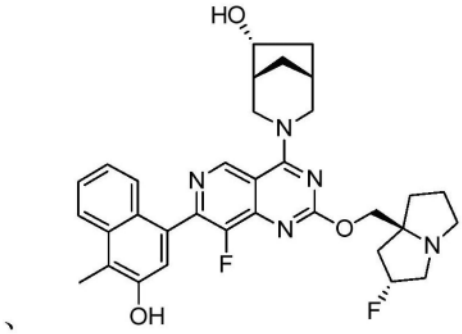
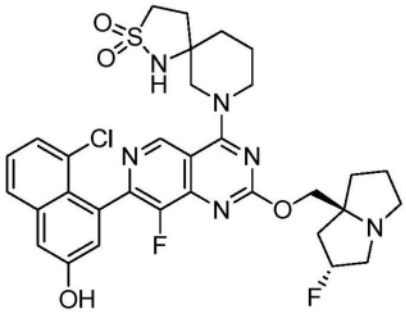
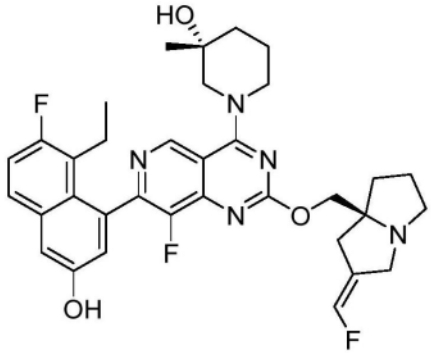
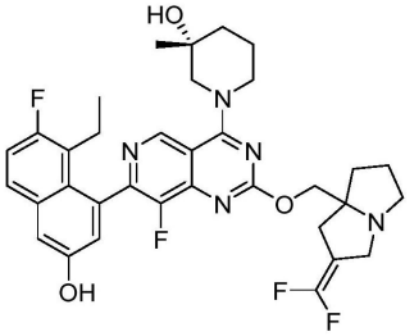
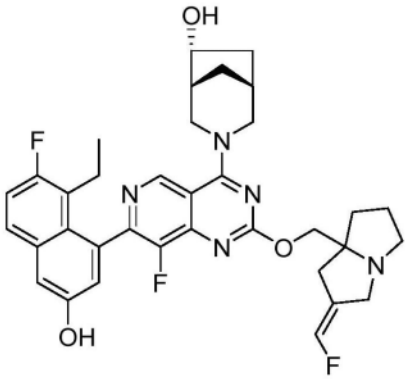


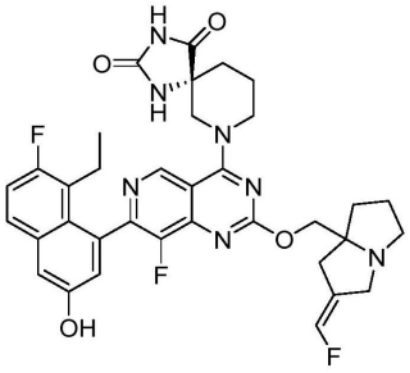




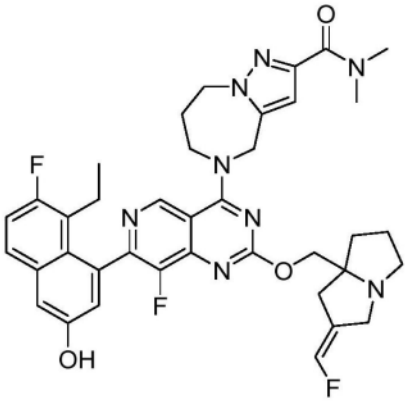




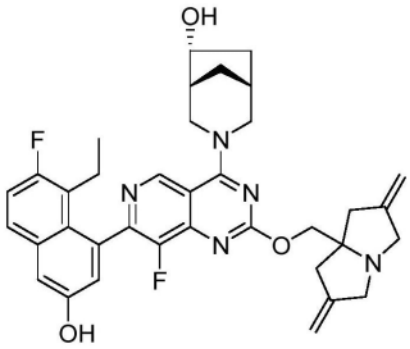

、

、

、

、

，

、

、

、



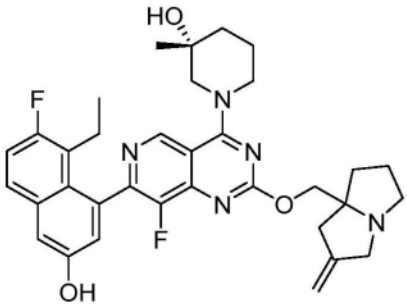
、



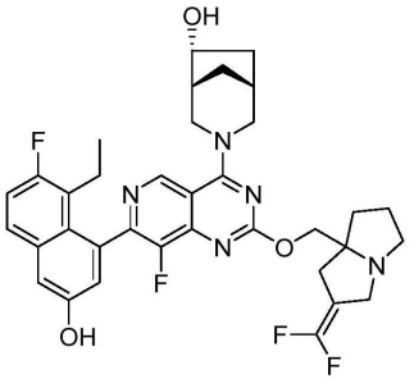
、



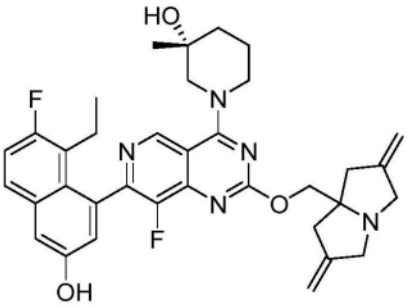
、



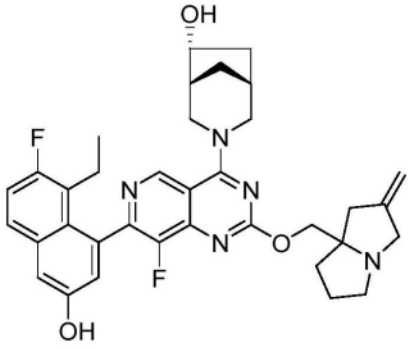
、



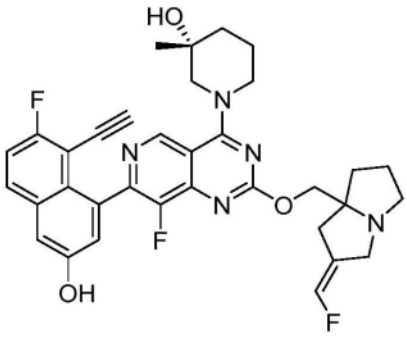
、



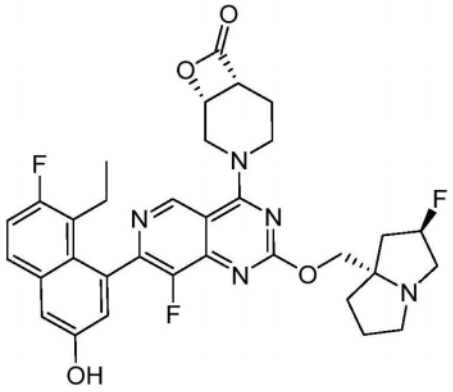
、

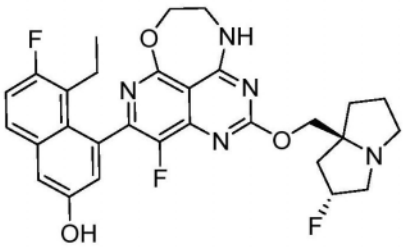


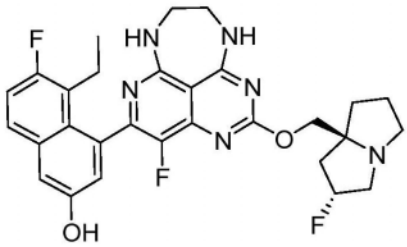
、

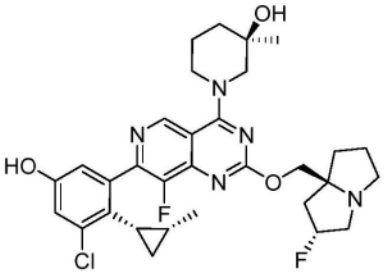


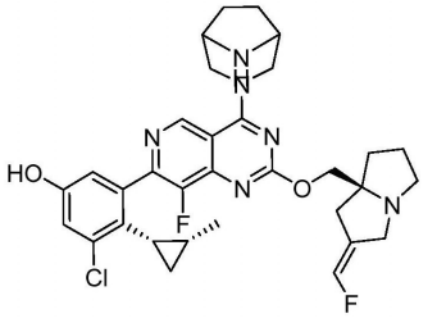
、

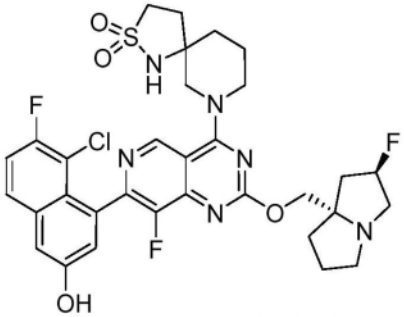


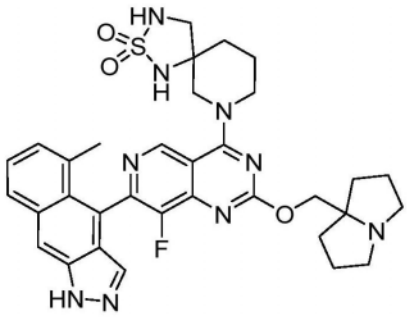


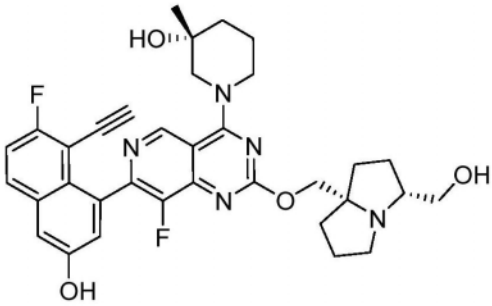


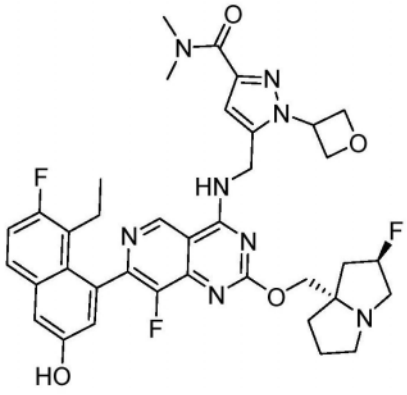


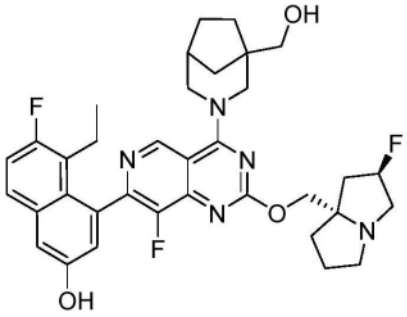




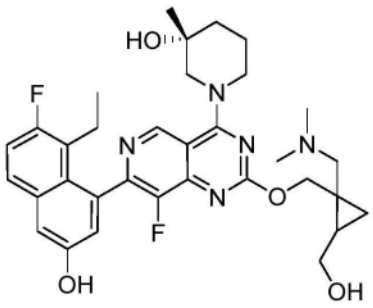




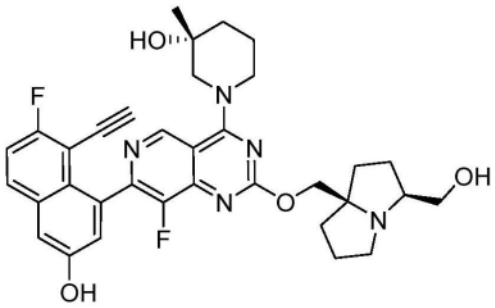




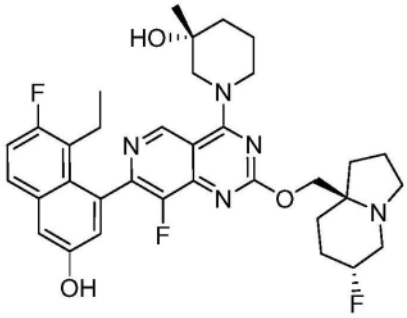
、



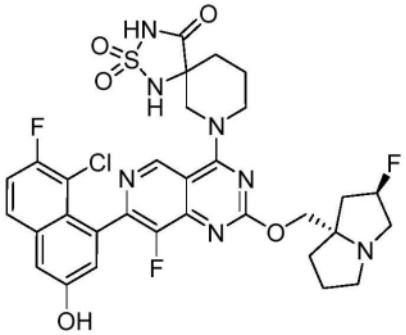
、



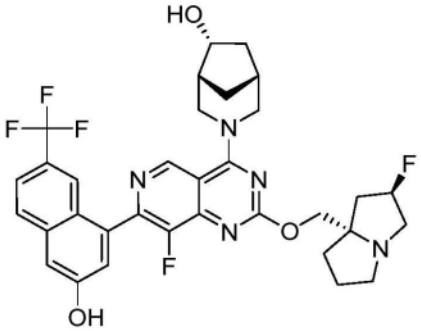
、



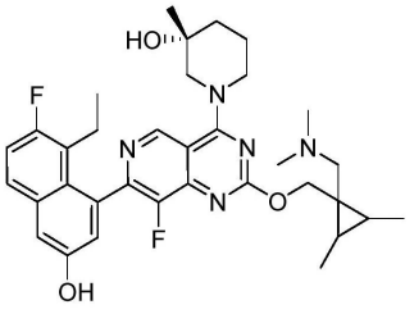
、



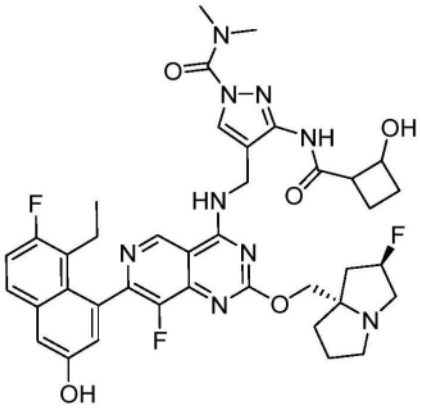
、



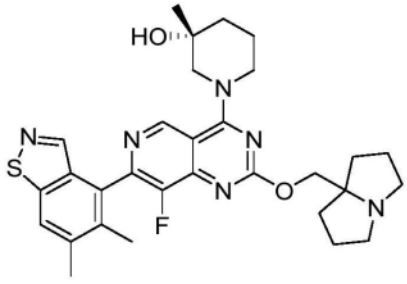
、



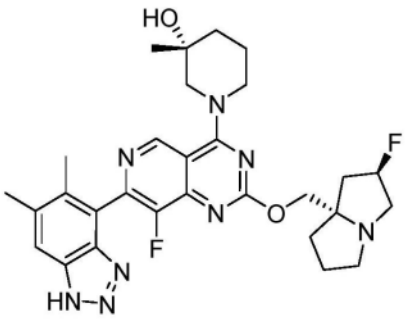
、



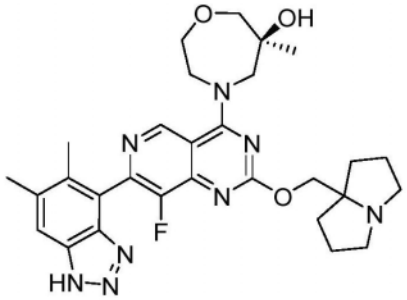
、

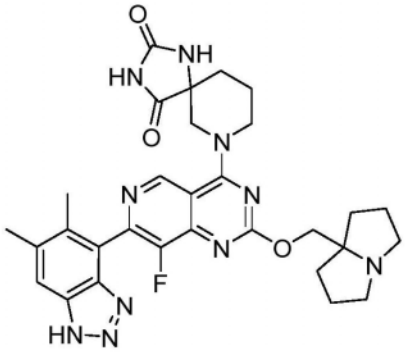


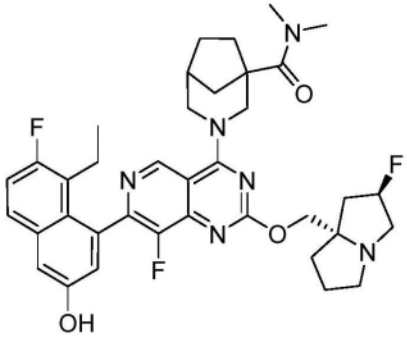
、

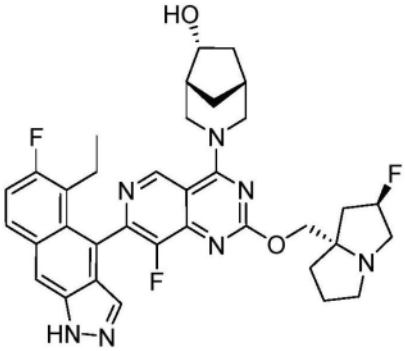


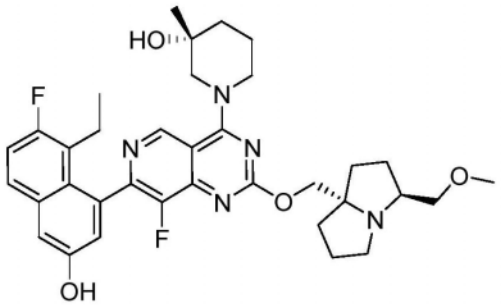
、

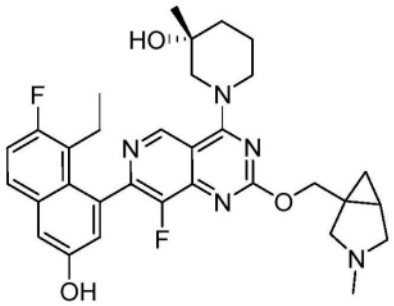


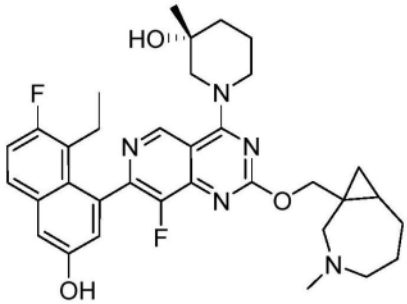


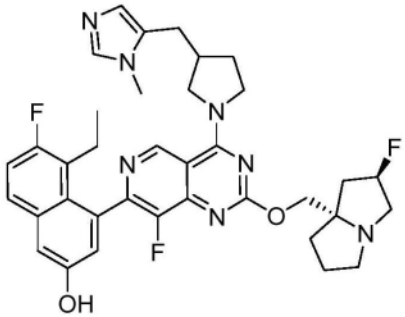


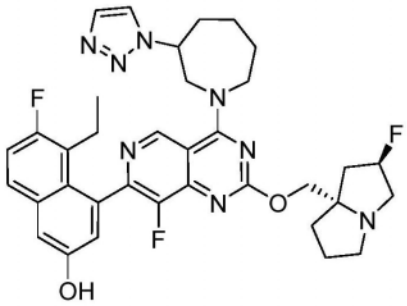


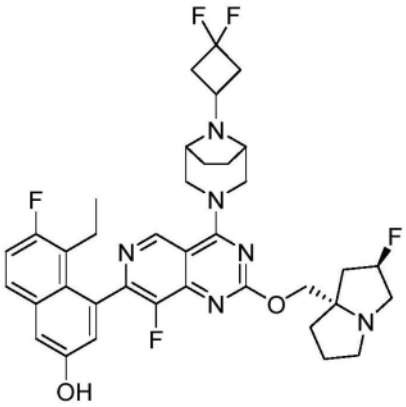


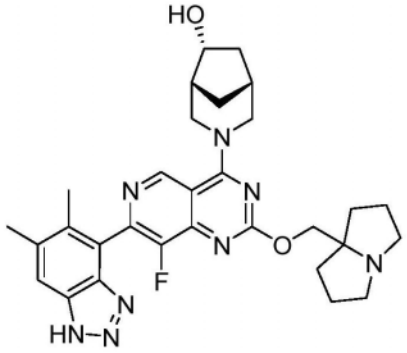


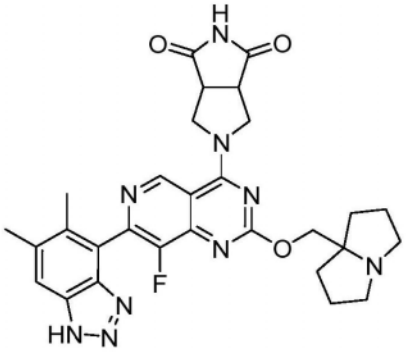


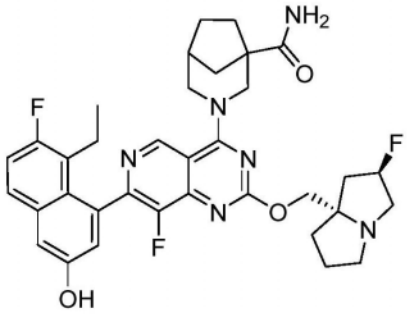


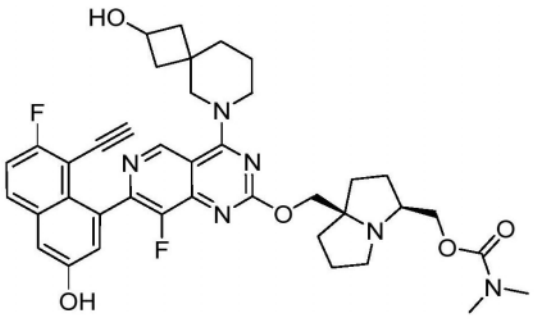


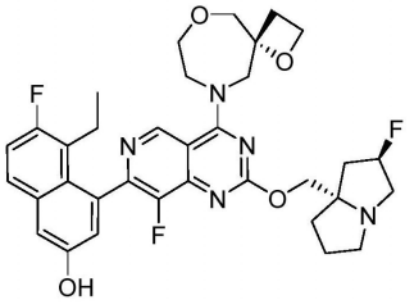


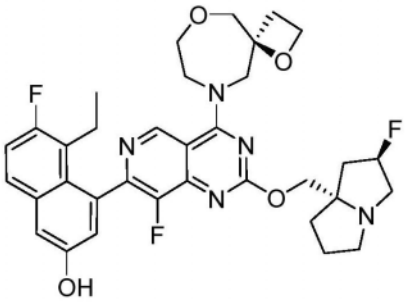


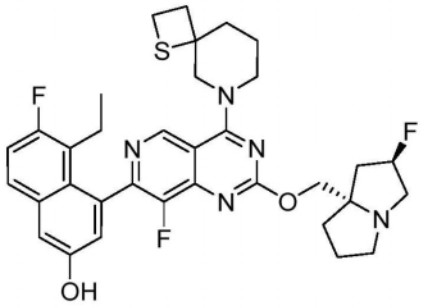


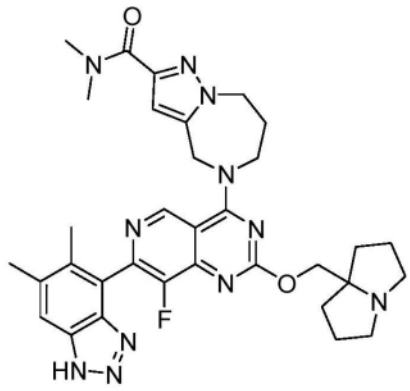


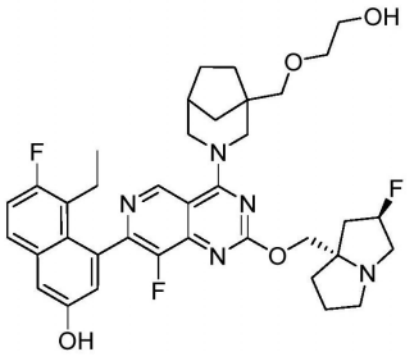


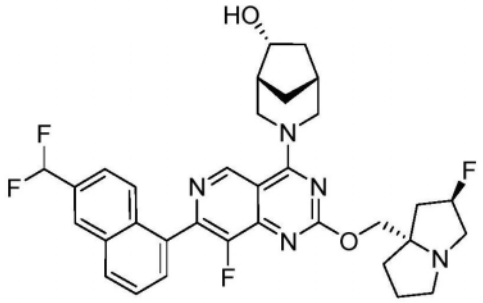


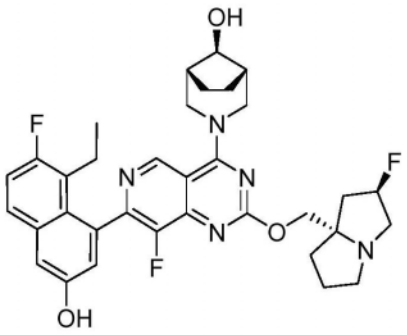


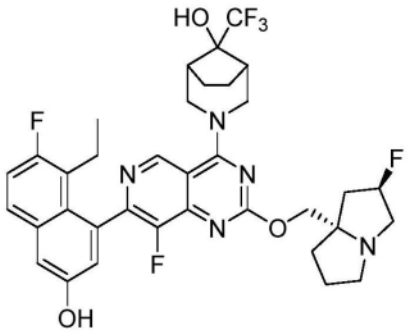


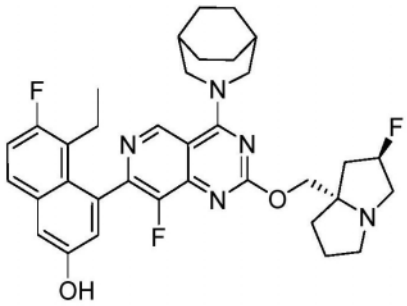


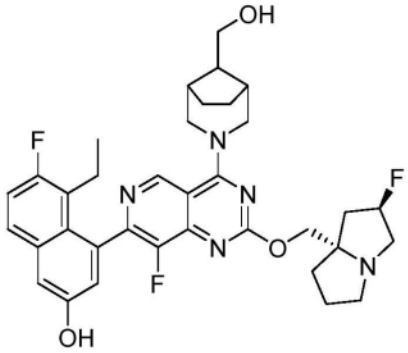


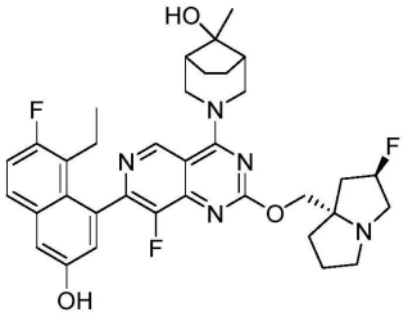


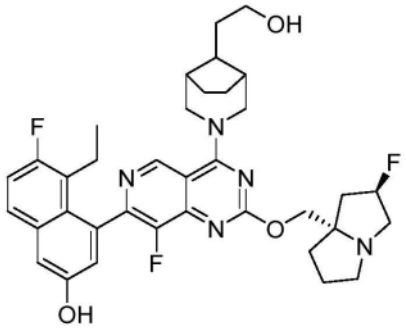


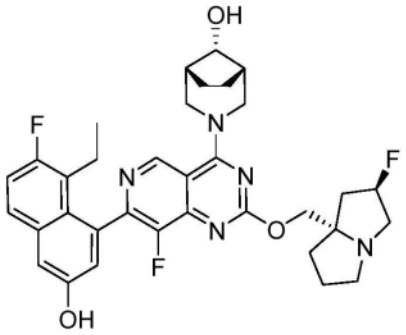


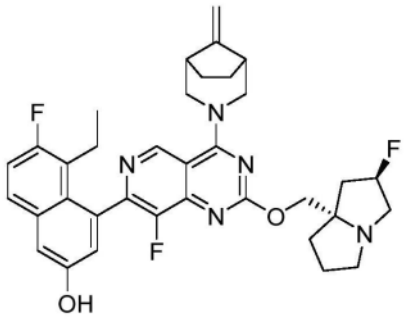


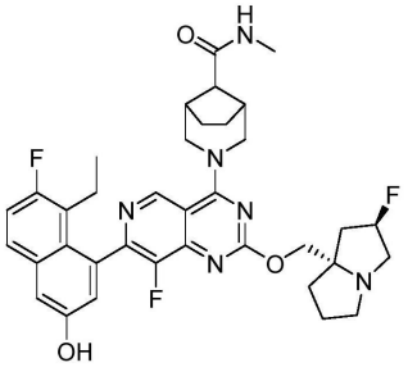


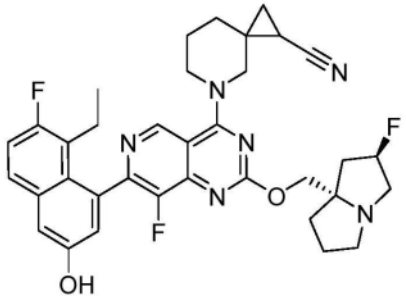


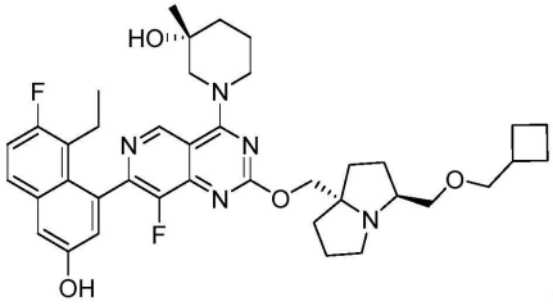


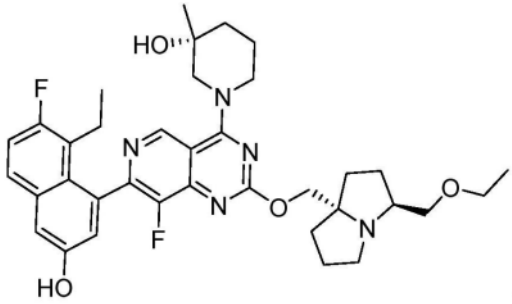


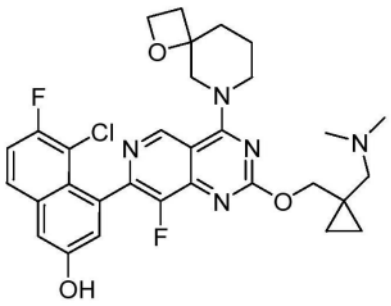


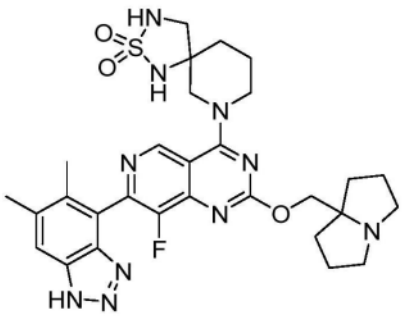


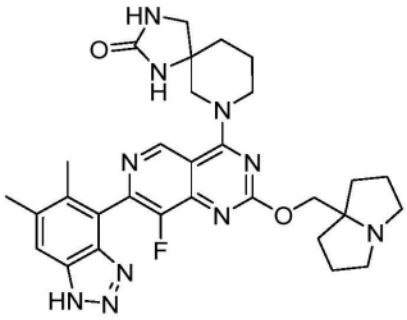


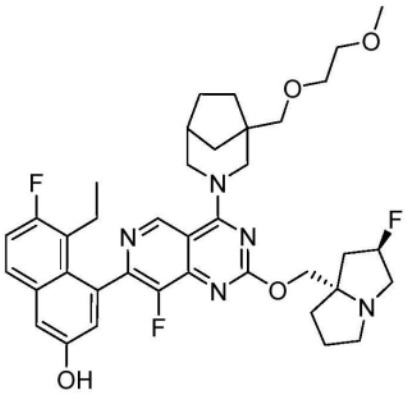


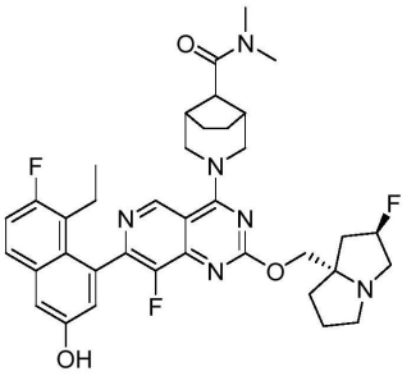


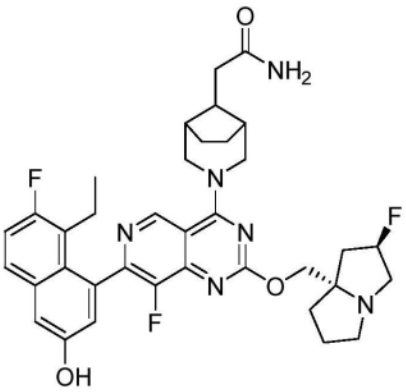


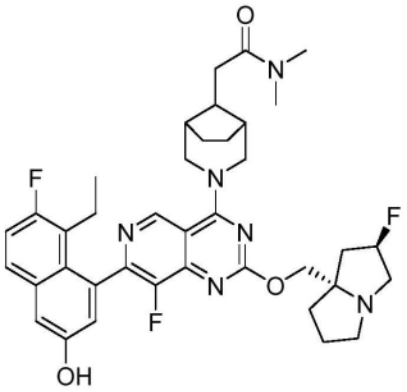


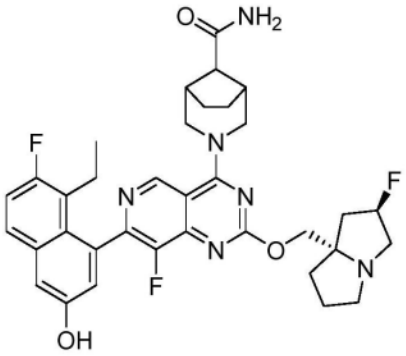


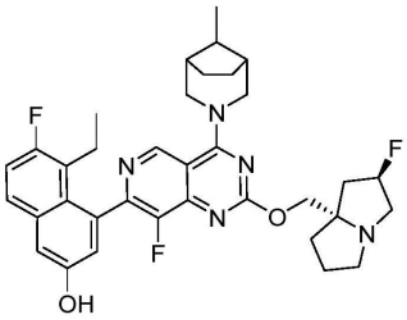


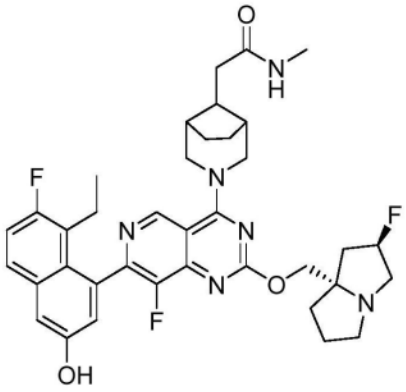


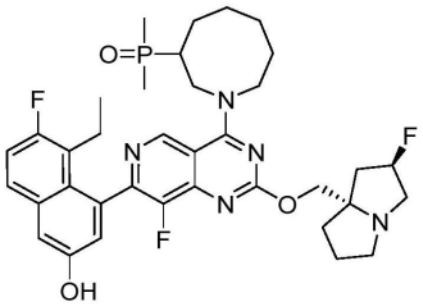


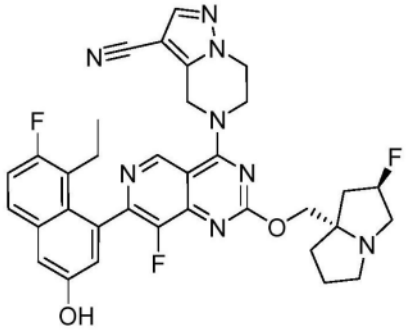


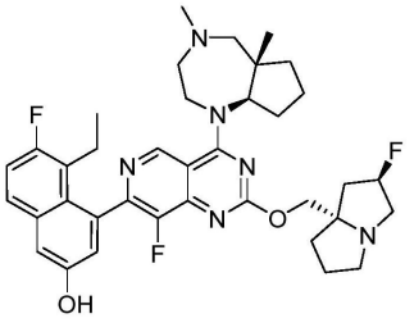


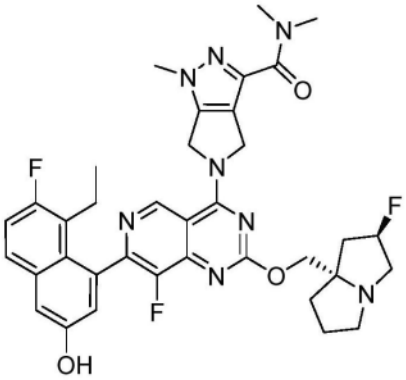


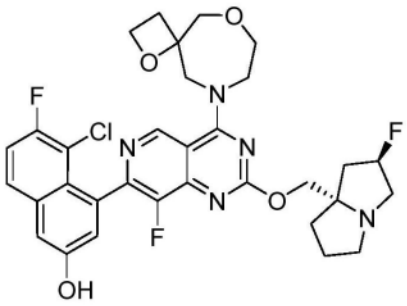


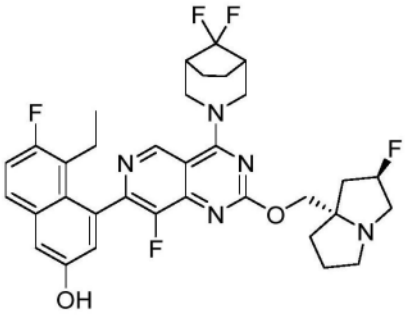


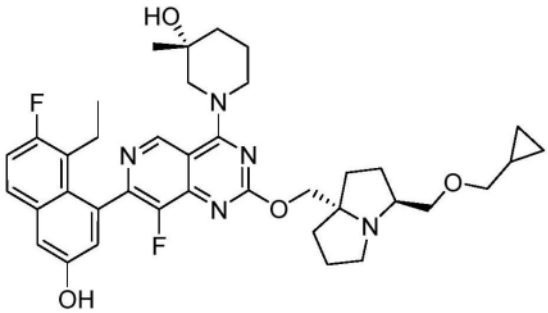


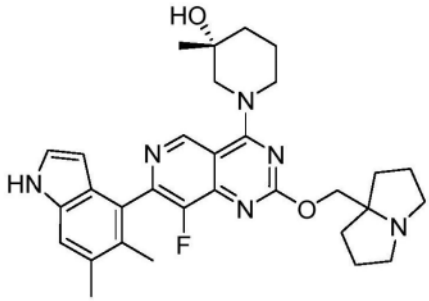


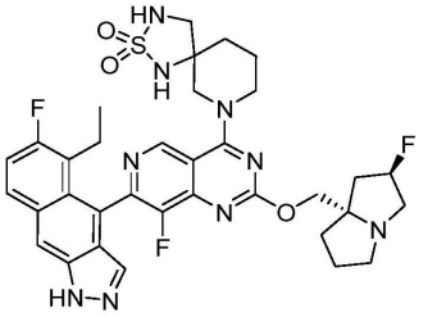


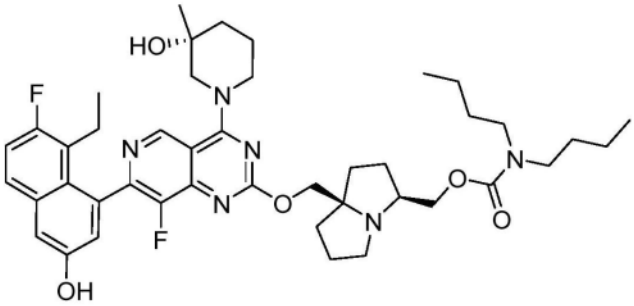


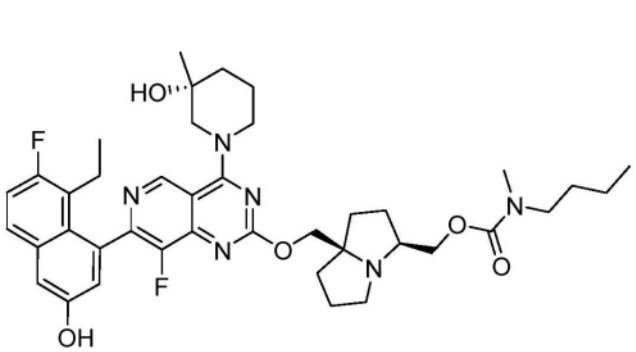


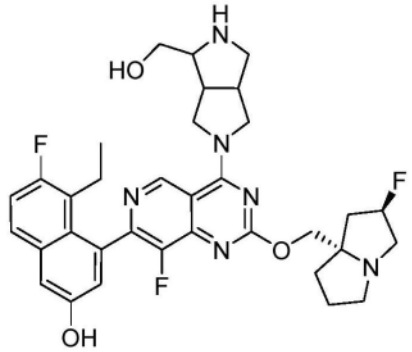


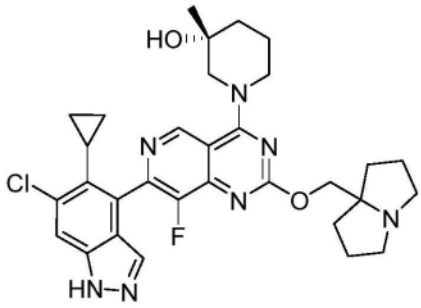


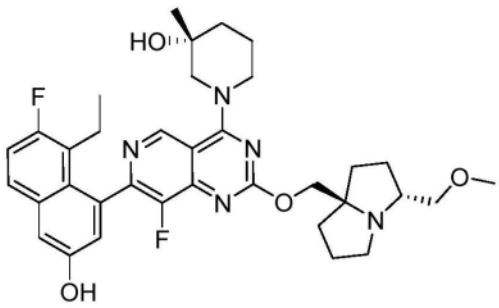


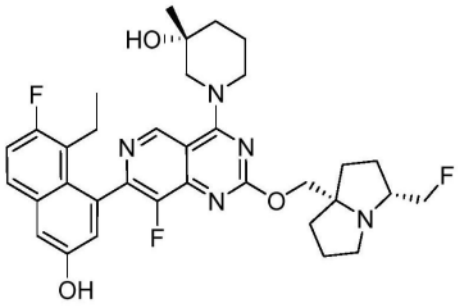


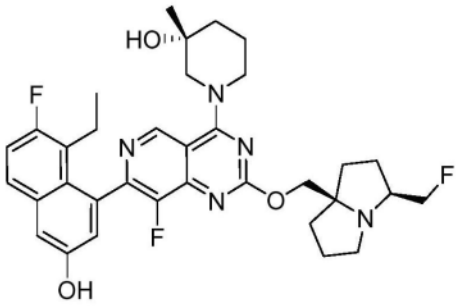


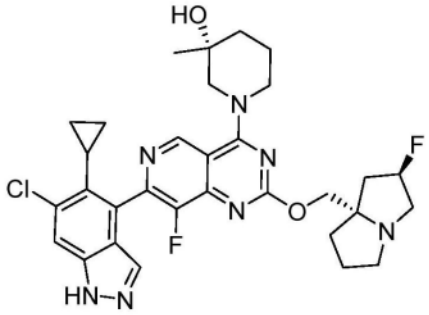


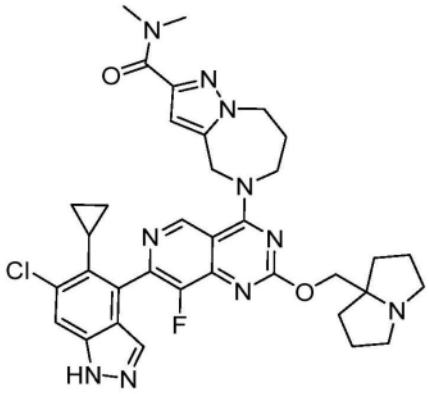


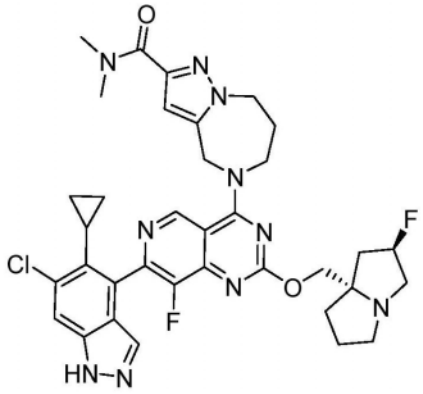


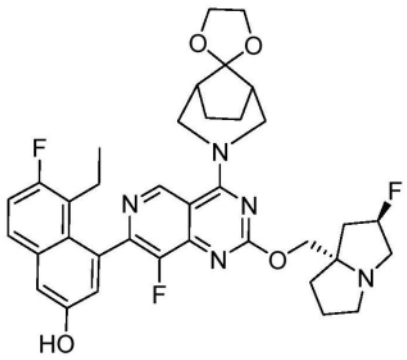


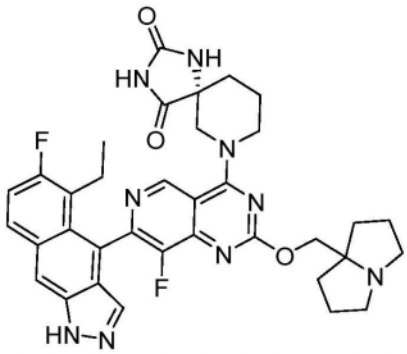


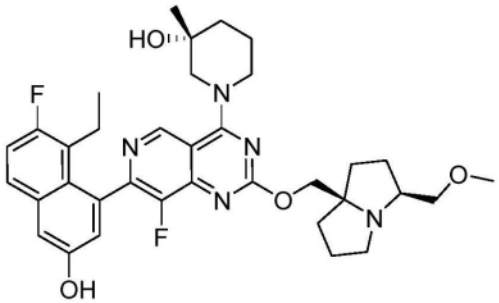


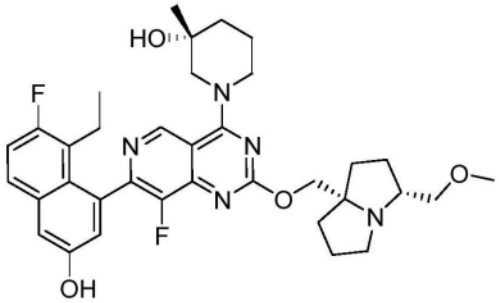


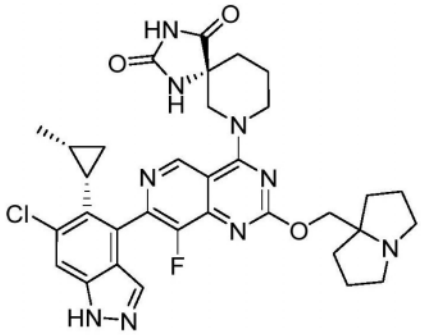


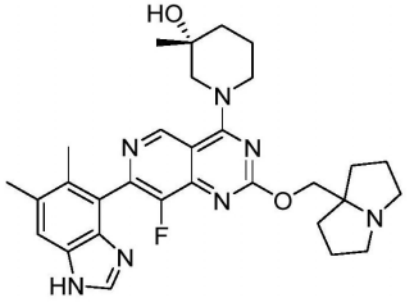


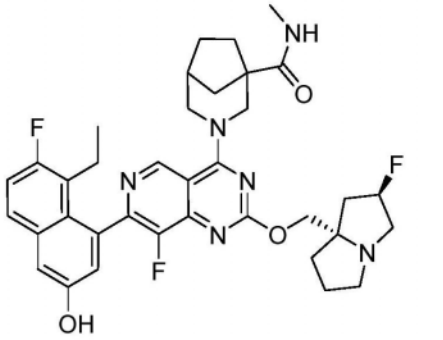


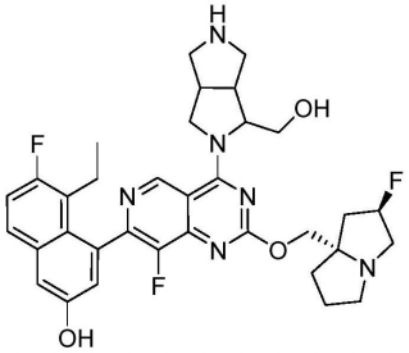




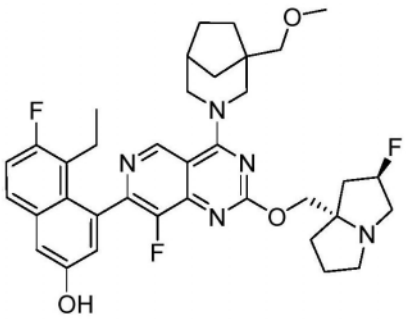




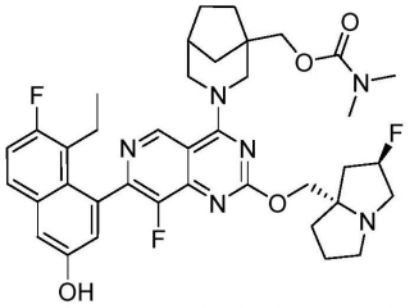




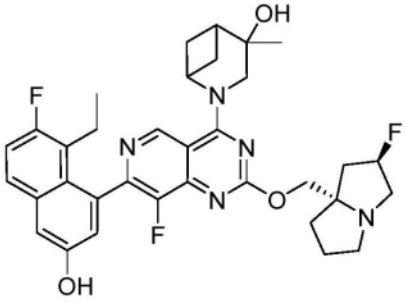
、



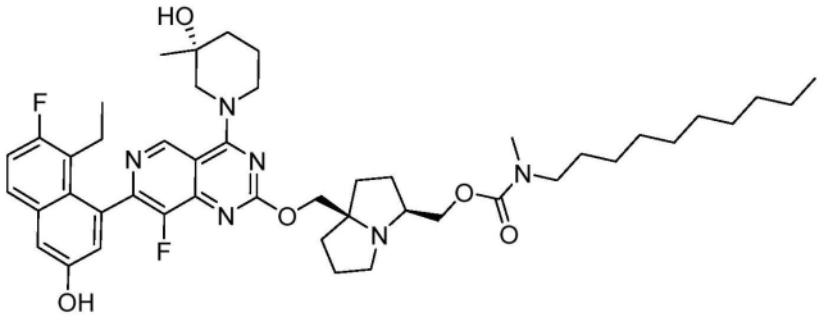
、



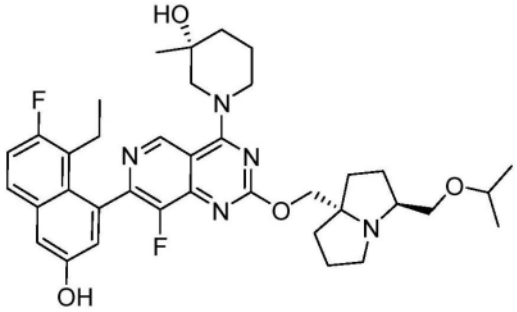
、



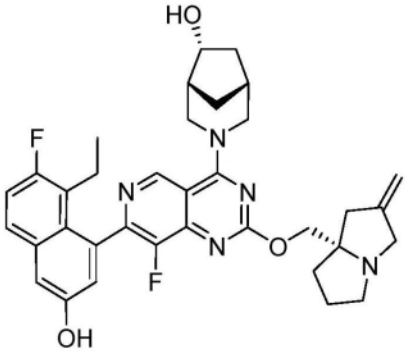
、



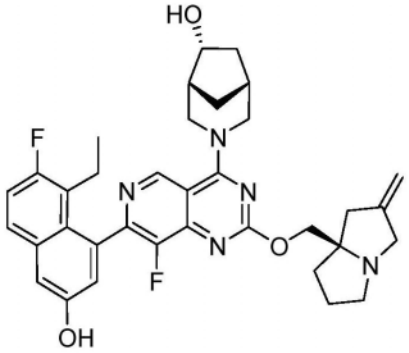
、



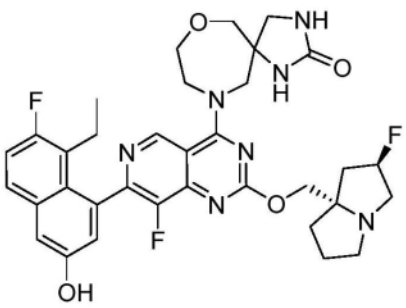
、



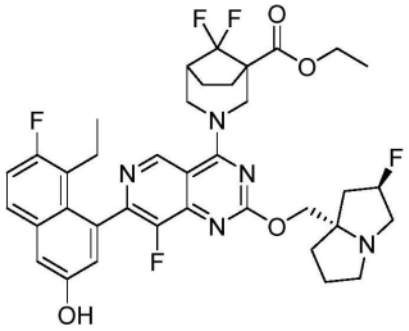
、

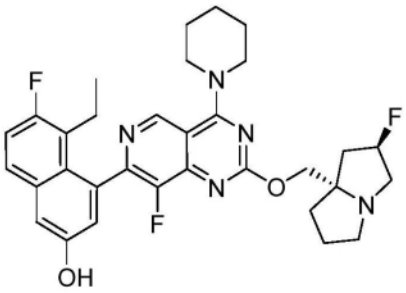


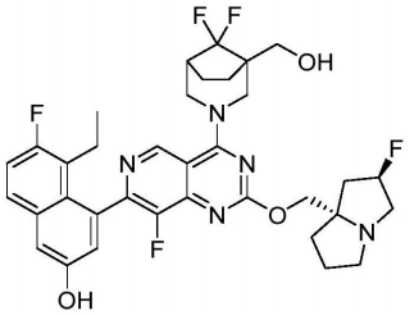
、

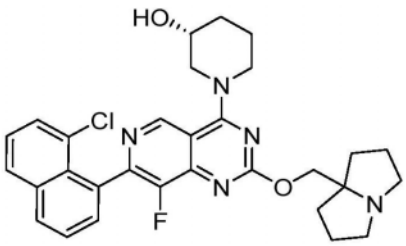


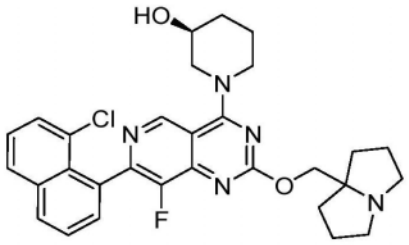
、

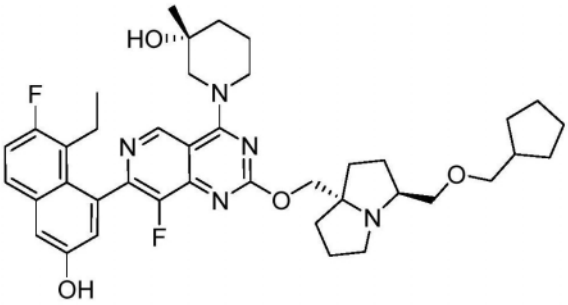


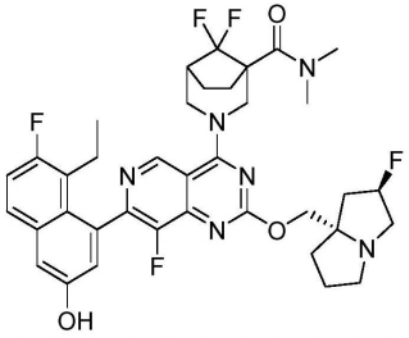


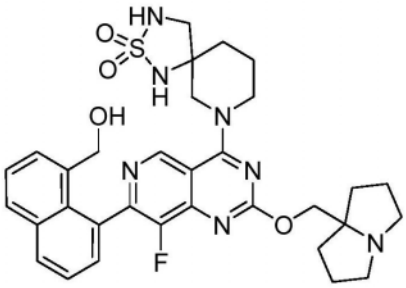


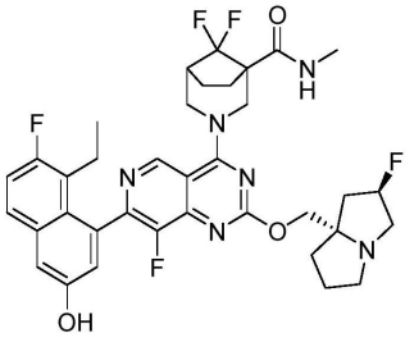


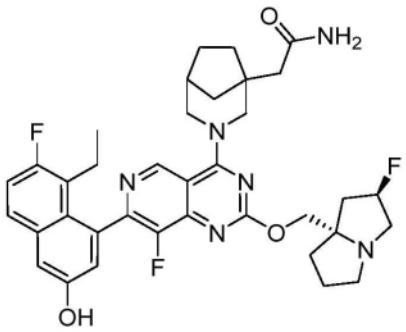


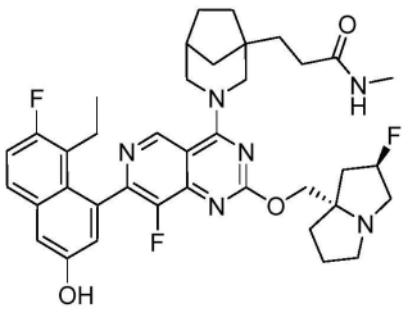


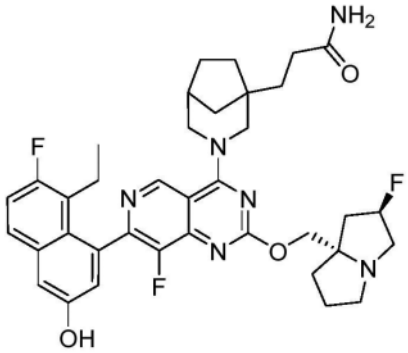


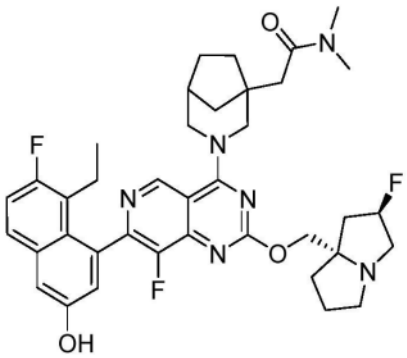


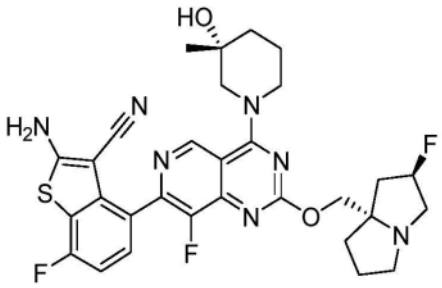


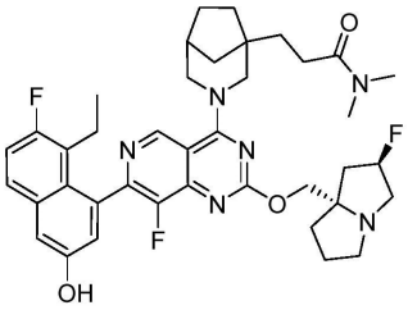


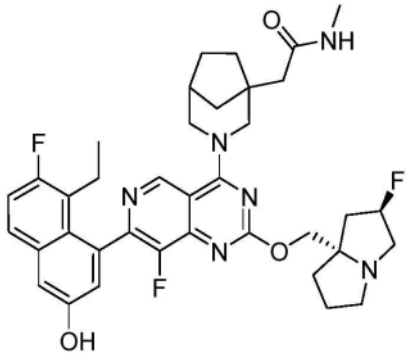


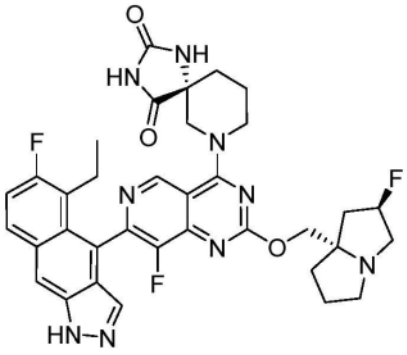


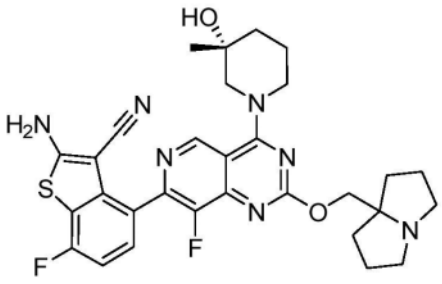


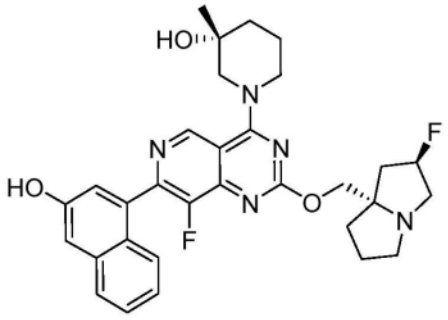


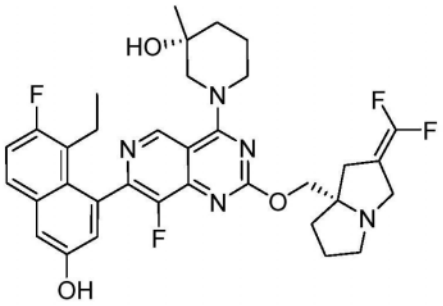


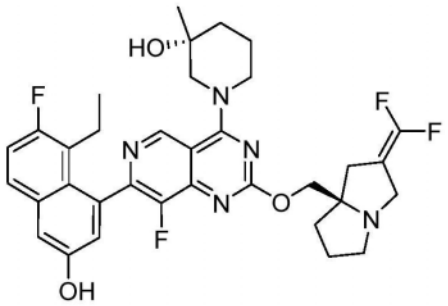


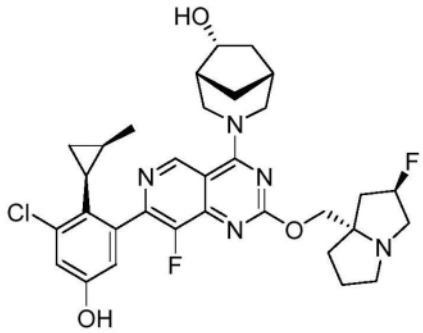


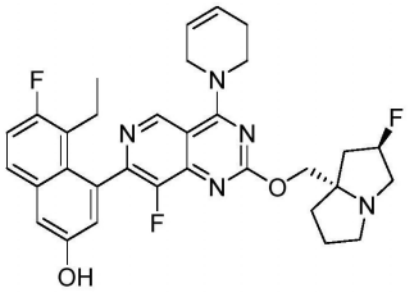


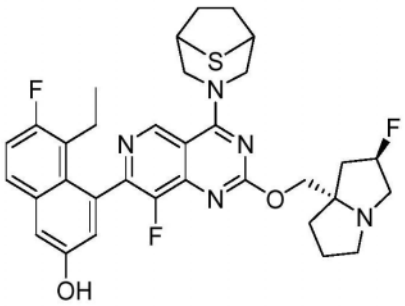


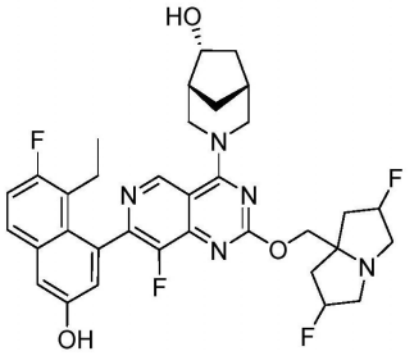


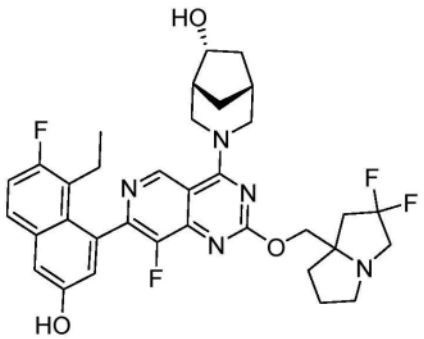


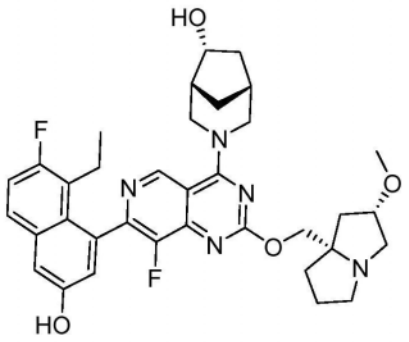


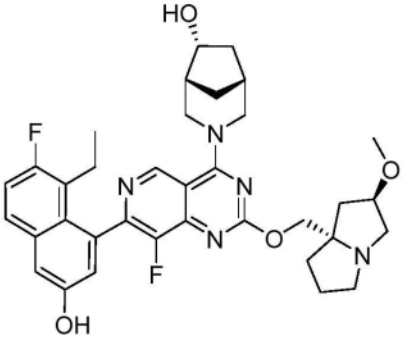


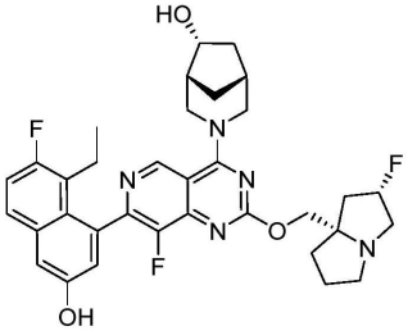




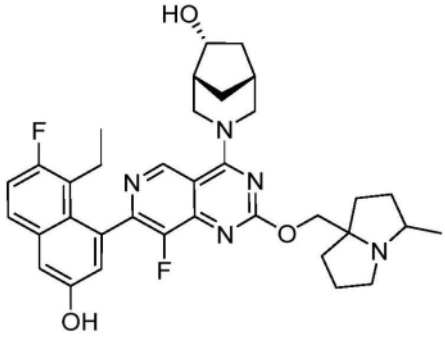




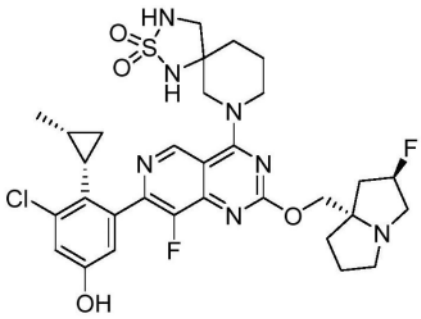




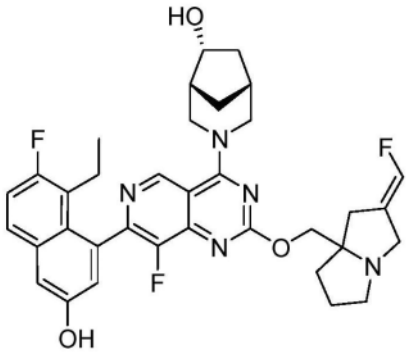
、



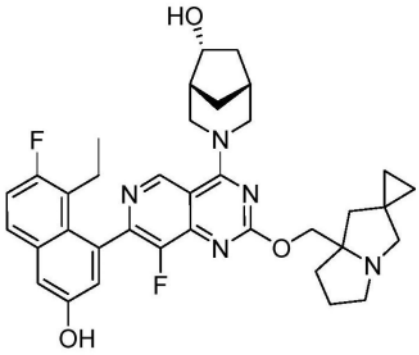
、



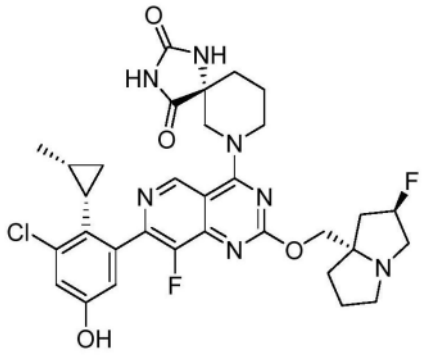
、



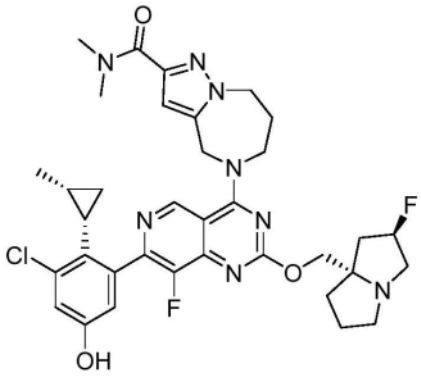
、



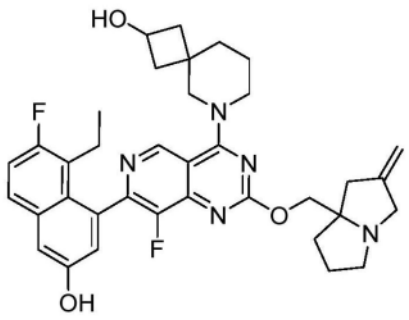
、



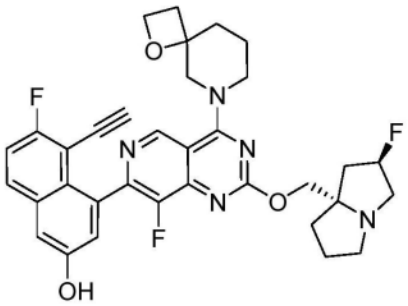
、



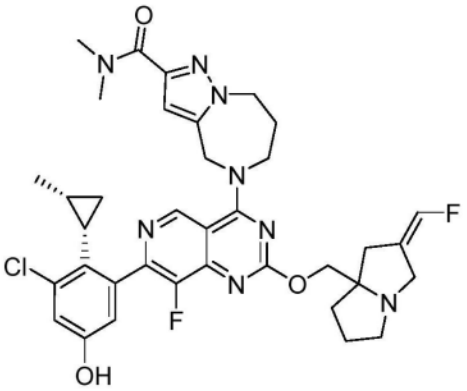
、



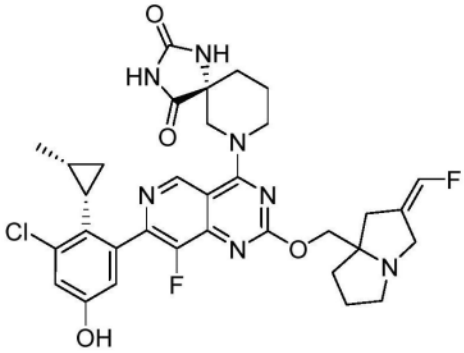
、



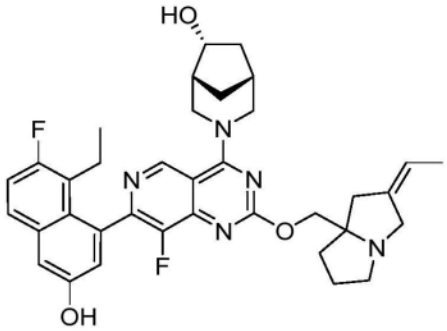
、



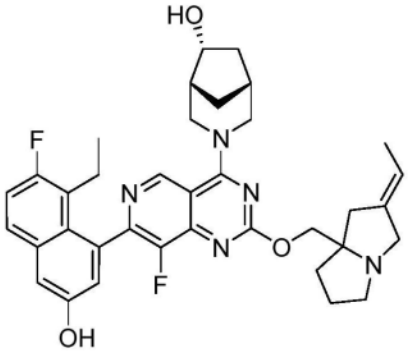
、



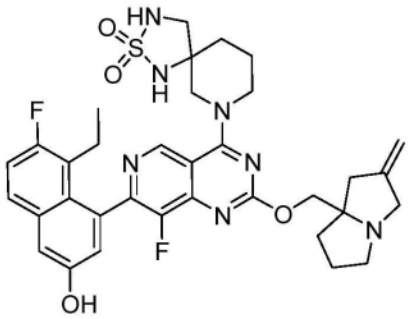
、



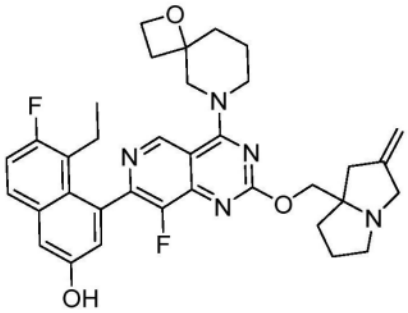
、



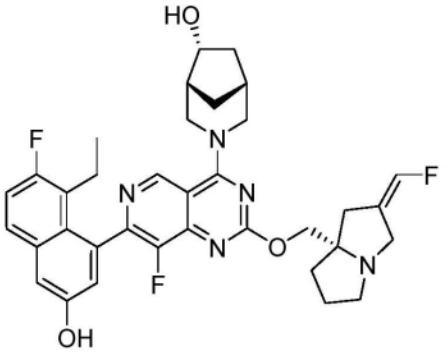
、



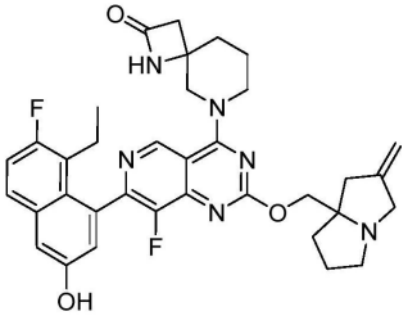
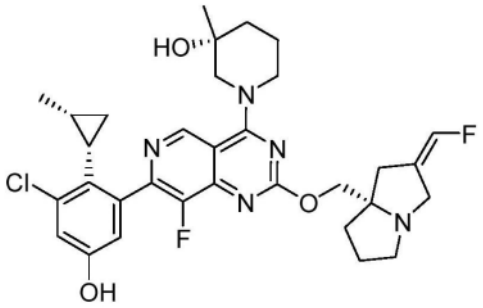
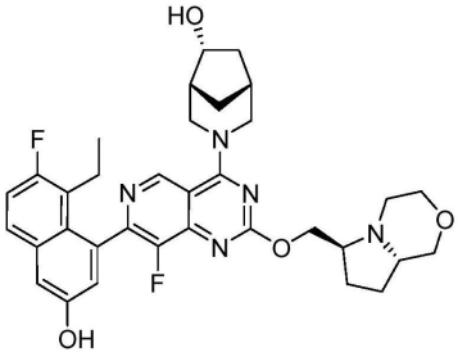
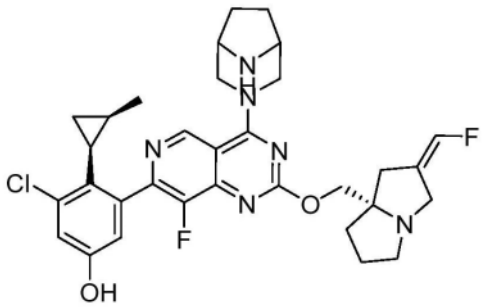
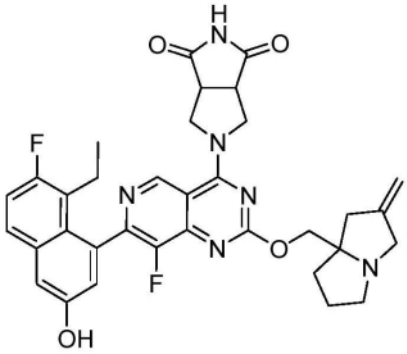
、



、



、

及其药学上可接受的盐

[0201] 具有式(I)的化合物的非限制性实例选自由以下实例中所述的化合物及其药学上可接受的盐组成的组。

[0202] 在一个实施例中,具有式(I)的化合物包括上述化合物的双盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐、双-三氟乙酸盐和三-三氟乙酸盐。具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物。

药物组合物

[0203] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含根据本发明的野生型Kras、Kras G12A、Kras G12C、Kras G12D、Kras G12R、Kras G12S、Kras G12V、Kras G13D和/或Kras Q61H抑制剂,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本发明的化合物可以通过本领域众所周知的任何方法配制并且可以制备用于通过任何途径施用,包括但不限于肠胃外、腹膜内、皮内、心内、心室内、颅内、脑脊髓内、滑膜内、鞘内施用,肌肉注射、玻璃体内注射、静脉内注射、动脉内注射、口服、含服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内、直肠内、皮下和局部施用。在某些实施例中,本发明的化合物在医院环境中通过静脉内施用。在一个实施例中,施用可以通过口服途径。在一些实施例中,所提供的药物组合物可以通过以下方式施用于需要治疗的受试者:全身注射(如静脉内注射);或注射或施用于相关部位,如通过注射器直接注射或在手术中暴露部位时直接施用于该部位;或局部施用。

[0204] 肠胃外施用可以通过推注或持续输注进行。用于注射的药物组合物可以以单位剂型而存在,例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。

[0205] 所提供的药物组合物还可以配制成贮库(depot)制剂。此类长效型配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射进行施用。因此,例如,这些配制品可以用合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂改性,或被改性成微溶的衍生物,例如被改性成微溶的盐。

[0206] 如果需要,药物组合物可以呈现于小瓶、包装或医疗装置中,包括但不限于可容纳一个或多个含有活性成分的单位剂型的分配器装置。在一个实施例中,分配器装置可以包括具有准备注射的单剂量液体制剂的注射器。注射器可以附有施用说明书。

[0207] 载体的特征将取决于施用途径。如本文所用,术语“药学上可接受的”意指与生物系统(如细胞、细胞培养物、组织或生物体)相容且不干扰活性成分的生物活性的有效性的无毒材料。因此,除了抑制剂之外,根据本发明的组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域众所周知的其他材料。药学上可接受的制剂的制备描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第18版,编辑A.Gennaro,Mack Publishing Co.(默克出版公司),Easton,Pa.(宾夕法尼亚州伊斯顿),1990。

[0208] 如本文所用,术语药学上可接受的盐是指保留上述化合物的所希望生物活性并且表现出最小或不表现出不希望的毒理学作用的盐。此类盐的实例包括但不限于与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐,以及与有机酸(如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、帕莫酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸)形成的盐。化合物还可以作为本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐施用,其具体包括具有式-NR^+Z^2-的季铵盐,其中R为氢、烷基或苄基,并且Z^2为抗衡离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、甘醇酸根、苄酸根和二苯基乙酸根)。

[0209] 活性化合物以足够的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中,以为患者递送治疗有效量而不会对被治疗的患者造成严重的毒性作用。在一个实施例中,用于所有上述情况的活性化合物的剂量每天在约0.01至300mg/kg的范围内,例如0.1至100mg/kg,并且作为进一步的实例,每天每千克接受者体重0.5至约25mg。在合适的载体中,典型的局部剂量范围为0.01-3%wt/wt。可以基于要递送的母体化合物的重量来计算药学上可接受的衍生物的有效剂量范围。如果该衍生物本身展现出活性,则可以如上所述使用该衍生物的重量或者通过本领域技术人员已知的其他方法来估算有效剂量。

[0210] 包含本发明的化合物的药物组合物可以本文所述的使用方法使用。

使用方法

[0211] 在又另一个方面,本发明提供了用于抑制细胞中野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V和/或KRas Q61H活性的方法,该方法包括使希望抑制野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V和/或Q61H活性的细胞与有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、或含有该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。在一个实施例中,接触是体外的。在一个实施例中,接触是体内的。

[0212] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中使指示部分在一起。例如,使野生型KRas、KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H与本文提供的化合物“接触”包括将本文提供的化合物施用于具有野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H突变的个体或患者(如人类),以及例如将本文提供的化合物引入含有细胞或纯化制剂的样品中,该细胞或纯化制剂含有野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H突变。

[0213] 在一个实施例中,使其中需要抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性的细胞与有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触,以负调节野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的活性。

[0214] 通过负调节野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的活性,本文所述的方法旨在抑制由细胞内增强的野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性所导致的不希望的细胞增殖。可以根据特定治疗方案以单剂量或多剂量接触细胞,以实现对野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H的所希望的负调节。可以使用众所周知的方法(包括以下实例A和B中描述的方法)在体外监测化合物与野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和KRas Q61H中的一种或多种的结合能力。此外,可以监测示例性化合物在细胞中的抑制活性,例如通过测量磷酸化ERK的量对野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H活性中的一种或多种的抑制,例如使用以下实例C中所述的方法。

[0215] 在另一方面,提供了治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0216] 本文提供的组合物和方法可用于治疗有需要的患者的野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关癌症,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物其药学上可接受的盐、或包含该化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一个实施例中,野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D或KRas Q61H相关癌症是肺癌。

[0217] 本文提供的组合物和方法可用于治疗多种癌症,包括肿瘤如肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、宫颈癌、睾丸癌等。更特别地,可以通过本发明的组合物和方法治疗的癌症包括但不限于以下肿瘤类型:如星形细胞癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、头颈部癌、肝细胞癌、喉癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌和甲状腺癌以及肉瘤。更具体地,这些化合物可用于治疗:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌(鳞状细胞癌、未分化型小

细胞癌、未分化型大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠:食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰(管腺癌、胰岛素瘤、高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(Wilm' stumor)(肾母细胞瘤(nephroblastoma))、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;胆道:胆囊癌、壶腹部癌、胆管癌;骨:骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、前肿瘤子宫颈不典型增生)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌症)、粒膜细胞肿瘤、塞-莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌);血液学的:血液(髓细胞性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病;和肾上腺:成神经细胞瘤。在某些实施例中,癌症是非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结直肠癌、直肠癌或胰腺癌。在某些实施例中,癌症是非小细胞肺癌。

[0218] 施用于患者的浓度和途径将根据待治疗的癌症而变化。化合物、其药学上可接受的盐和包含此类化合物和盐的药物组合物还可以与其他抗肿瘤化合物(例如化疗)共同施用,或与其他治疗(如放疗或外科手术)组合使用,作为手术前或手术后的佐剂。

[0219] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗。

[0220] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗癌症。

[0221] 本文还提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H。

[0222] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,用于治疗野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关疾病或障碍。

[0223] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0224] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H的活性的药物中的用途。

[0225] 本文还提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗野生型KRas相关或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H相关疾病或障碍的药物中的用途。

[0226] 本文还提供了一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,该方法包括:(a)确定癌症与野生型KRas或KRas G12A、KRas G12C、KRas G12D、KRas G12R、KRas G12S、KRas G12V、KRas G13D和/或KRas Q61H突变相关(例如,如使用监管机构批准的(例如FDA批准的)测定或试剂盒所确定);以及(b)向患者施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0227] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的且普遍接受的细胞和/或动物模型进行的体内和体外试验均可以预测测试化合物治疗或预防给定障碍的能力。

[0228] 本领域技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域众所周知的方法完成在健康患者和/或患有给定障碍的患者中进行的人体临床试验,包括首次人体试验、剂量范围和有效性试验。

反应方案和实例

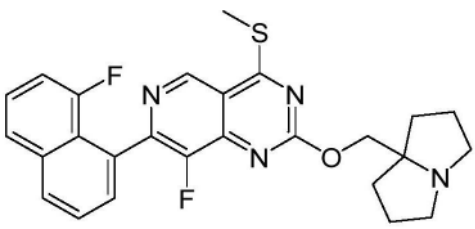
[0229] 本发明的化合物可以使用本文所述的合成方法和反应方案由可商购的试剂制备,或者使用本领域技术人员众所周知的其他试剂和常规方法制备。例如,本发明的化合物可以根据以下列出的反应方案和实例制备。

[0230] 本发明的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且可以作为立体异构体混合物合成,立体异构体混合物是具有相同结构的异构体,不同之处在于它们的原子在空间中的排列。化合物可以作为混合物使用,或者可以使用可商购的试剂和本领域技术人员众所周知的分离立体异构体和对映异构体的常规方法(例如根据制造商的说明书使用CHIRALPAK®(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))或CHIRALCEL®(大赛璐公司(Diacel Corp))手性色谱HPLC柱)分离各个组分/异构体。可替代地,可以使用光学纯的手性试剂和中间体来制备各个异构体或对映异构体以合成本发明的化合物。除非另有说明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明的范围内。除非另有说明,每当说明书(包括权利要求书)提及本发明的化合物时,术语“化合物”应理解为涵盖所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式。

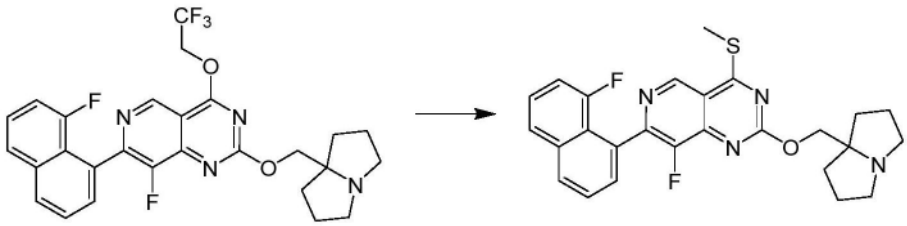
[0231] 本发明的化合物可以是无水形式、溶剂化形式或水合形式,并且所有这些形式均包括在本发明的范围内。

[0232] 以下中间体旨在进一步说明本发明的某些实施例并且不旨在限制本发明的范围。

中间体1

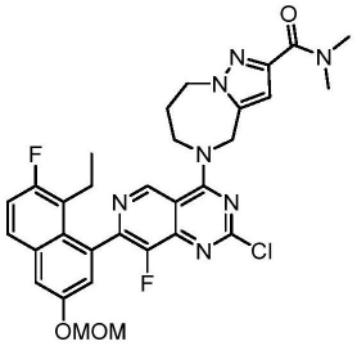


8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-4-(甲硫基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

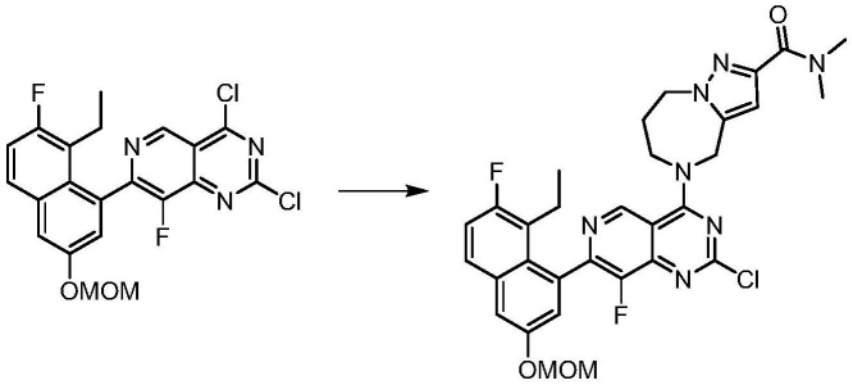


[0233] 步骤A.8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-4-(甲硫基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)在DCM(8mL)中的溶液中添加NaSMe(119mg,1.8当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(260mg,58%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.22(s,1H),8.01(br d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.60-7.56(m,1H),7.46(dt,J=5.2,8.0Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),4.40(br s,2H),3.19(br s,2H),2.79(s,3H),2.75-2.64(m,2H),2.18-2.07(m,2H),1.98-1.86(m,4H),1.77-1.66(m,2H)。m/z=479.2。

中间体2



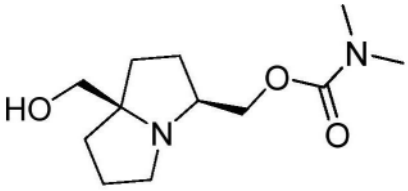
5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



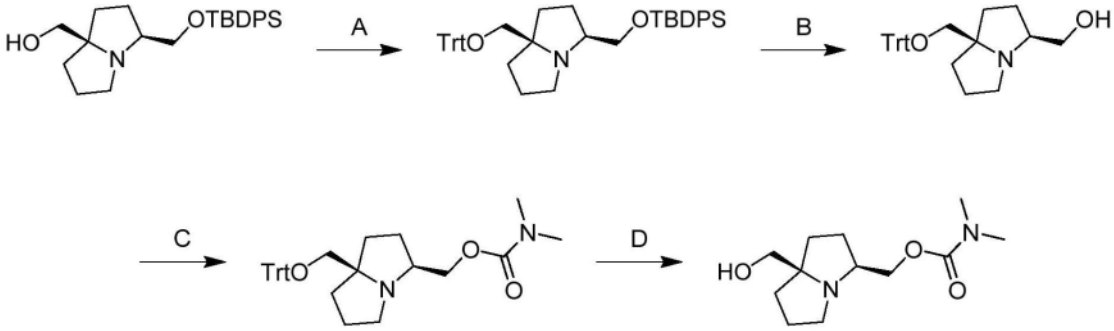
[0234] 向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.55g,1.0当量)在DCM(50mL)中的溶液中添加DIPEA(3.92g,3.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(2.0g,0.95当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将

合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1% FA条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,78%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=622.2。

中间体3



((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0235] 步骤A.(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(2.00g,1.0当量)和TEA(1.24g,2.5当量)在DCM(20mL)中的溶液中添加TrtCl(2.72g,2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌10小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至5:1]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(3.40g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=652.5。

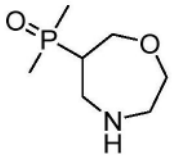
[0236] 步骤B.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(3.40g,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加CsF(7.92g,10当量)。将混合物在25℃下搅拌6小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(980mg,45%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.53-7.19(m,15H),3.52-3.24(m,2H),2.96-2.60(m,5H),2.03(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.82-1.49(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=414.2。

[0237] 步骤C.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(930mg,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(360mg,60%纯度,4.0当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。在0℃下向混合物中添加二甲基氨基甲酰氯(484mg,2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌20小时。将混合物用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.00g,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=485.3。

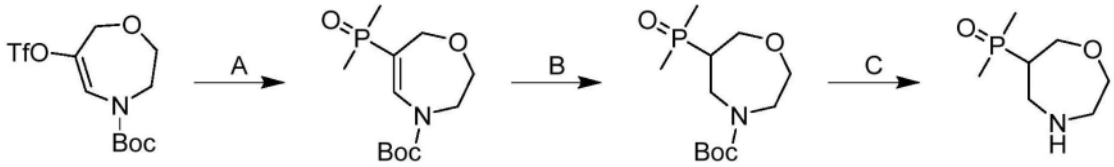
[0238] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸

酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(620mg,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.46g,10当量)。将混合物在15℃下搅拌3小时。浓缩混合物。向残余物中添加MeOH(5mL)和$NaHCO_3$(300mg)。将混合物过滤并浓缩以给出残余物,将残余物通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯2:1至0:1,乙酸乙酯/MeOH 12:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(220mg,71%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=4.00(dq,J=6.0,10.8Hz,2H),3.31-3.22(m,2H),3.03-2.96(m,2H),2.95-2.86(m,6H),2.80(td,J=5.2,10.8Hz,1H),2.09-1.46(m,8H)。

中间体4



二甲基(1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氧化膦

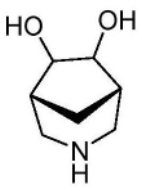


[0239] 步骤A:6-(二甲基磷酰基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯:将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯(350mg,1当量)、甲基膦酰基甲烷(86.5mg,1.1当量)、$Pd(PPh3)_4$(58.2mg,0.05当量)、Et_3N(204mg,2当量)和甲基膦酰基甲烷(86.5mg,1.1当量)在MeCN(10mL)中的混合物脱气并在N_2气氛下在90℃下搅拌10小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:12%-42%,9min)纯化。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.51(d,J=15.6Hz,1H),4.35(br d,J=7.6Hz,2H),3.99-3.84(m,4H),1.59(s,3H),1.55(s,3H),1.52(s,9H)

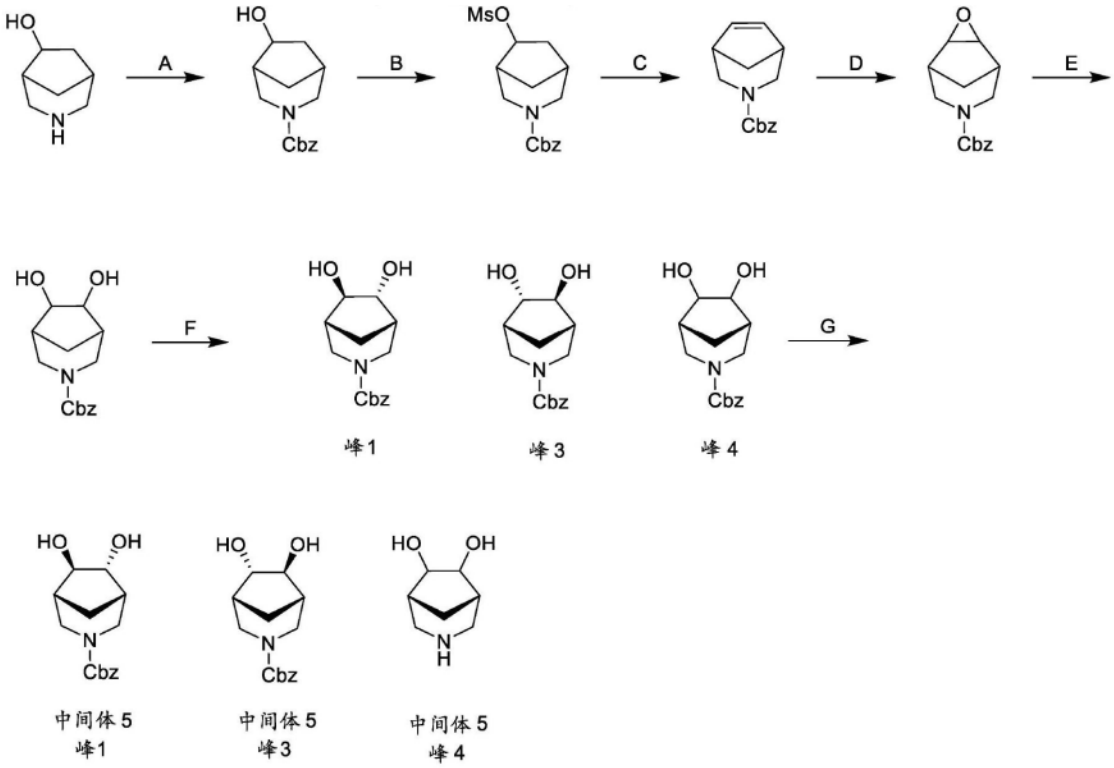
[0240] 步骤B 6-(二甲基磷酰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯:将6-(二甲基磷酰基)-2,3-二氢-1,4-氧氮杂卓-4(7H)-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)、Pd/C(50mg,60%纯度,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的混合物脱气并用H_2吹扫3次,并且然后将混合物在H_2气氛下在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用MeOH(20mL)过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg)。

[0241] 步骤C二甲基(1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氧化膦:向6-(二甲基磷酰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(411mg,10.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg)。

中间体5



三种异构体3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇(立体化学是任意指定的)



[0242] 步骤A.6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯在0℃下向3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(4.50g,1.0当量)和$NaHCO_3$(11.9g,4.0当量)在EtOAc(54.0mL)和水(36.0mL)中的混合物中添加氯甲酸苄酯(8.45g,1.4当量)和TBAB(1.14g,0.1当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯3:1至乙酸乙酯/甲醇30:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(8.30g,90%产率)。

[0243] 步骤B.6-((甲基磺酰基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯:在0℃下向6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(7.50g,1.0当量)在吡啶(70mL)中的混合物中滴加甲烷磺酰氯(5.84g,1.8当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(300mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(10g,94%产率)。

[0244] 步骤C.3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯-3-甲酸苄酯:向6-((甲基磺酰基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(9.00g,1.0当量)在2,3,5-三甲基吡啶(25mL)中的混合物中添加DBU(12.1g,3.0当量)。将反应在170℃下搅拌3小时。将混合物用1N HCl(15mL)酸化,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(3.37g,51%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.40-7.28(m,5H),6.02-5.91(m,2H),5.12(d,J=2.8Hz,2H),3.85-3.70(m,2H),3.09-2.95(m,2H),2.70-2.63(m,1H),2.61-2.54(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.60-1.57(m,1H)。

[0245] 步骤D.3-氧杂-7-氮杂三环[3.3.1.02,4]壬烷-7-甲酸苄酯:向3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯-3-甲酸苄酯(3.47g,1.0当量)在DCM(70mL)中的混合物中添加m-CPBA(6.15g,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌5小时。将混合物通过添加饱和Na_2SO_3水溶液(70mL)淬灭,用固体$NaHCO_3$中和,并用DCM(2×70mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将

混合物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯20/1至3/1)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(2.50g,61%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.43-7.30(m,5H),5.19-5.08(m,2H),4.02-3.88(m,2H),3.40-3.28(m,2H),3.16-3.04(m,2H),2.45-2.31(m,2H),1.64-1.54(m,1H),1.20-1.13(m,1H)。

[0246] 步骤E.6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯:向3-氧杂-7-氮杂三环[3.3.1.02,4]壬烷-7-甲酸苄酯(2.50g,1.0当量)在THF(35mL)中的混合物中添加H_2SO_4(在水中2M,72.3mL,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用40% NaOH在冰浴下碱化,并用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm;A:水(TFA);B:ACN;B%:14%-44%,经20min]纯化。将期望的级分用固体K_2CO_3中和,并用EtOAc(4×50mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.1g,37%产率);SFC:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:在CO_2中5%至40% IPA(0.05% DEA),t_R:1.411min,1.468min,1.599min,1.707min;LCMS(ESI,M+23):m/z=278.0。

[0247] 步骤F.6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯的异构体:将6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(1.1g)通过SFC[Daicel Chiralpak AD 250mm×30mm,10μm;流动相:(0.1%NH_3·H_2O IPA);B%:30%-30%,C8.4;244min]分离。获得了四个峰。对于峰2,没有实现足够的纯度。SFC:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:在CO_2中5%至40% IPA(0.05% DEA),3mL/min,220nm,t_R:1.713min。(立体化学是任意指定的)

[0248] 呈无色油状物的(1R,5S,6R,7R)-6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(峰1,260mg,23%产率)。

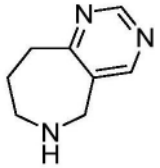
[0249] 呈无色油状物的(1R,5S,6S,7S)-6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(峰3,260mg,23%产率)。

[0250] 呈无色油状物的(1R,5S)-6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(峰4,230mg,20%产率)。

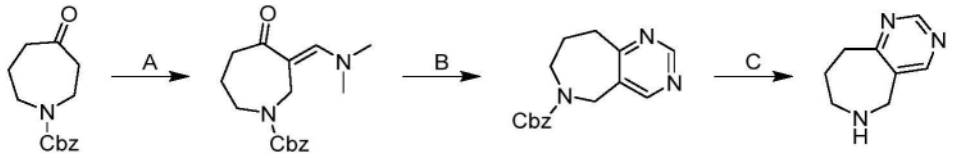
[0251] 步骤G.3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇的异构体,中间体5峰1:在氮气气氛下向(1R,5S,6S,7S)-6,7-二羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯(80.0mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的混合物中添加Pd/C(30mg,10%纯度,1.0当量)。将反应脱气并用氢气吹扫数次。将反应在氢气(15psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的中间体5峰1(58.0mg,94%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=144.2。

[0252] 使用与步骤G中所述相同的程序,获得中间体5峰3和中间体5峰4

中间体6



6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓

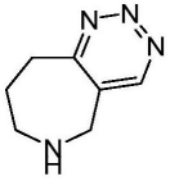


[0253] 步骤A.(E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:将4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(10g,1.0当量)在DMF-DMA(50mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(12.0g,粗品),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

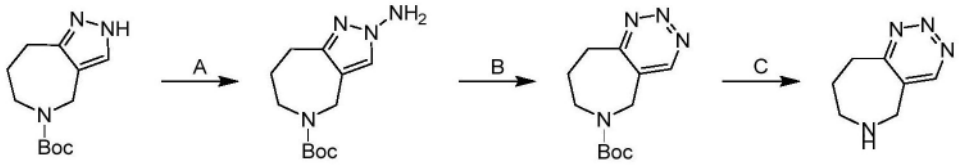
[0254] 步骤B.8,9-二氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸苄酯:向甲脒(2.46g,1.1当量,AcOH)在EtOH(70mL)中的溶液中添加EtONa(4.39g,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将(E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(6.50g,1.0当量)添加到混合物中。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200×40mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-55%,10min)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.60mg,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=284.0。

[0255] 步骤C.6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓:在氮气气氛下向8,9-二氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸苄酯(300mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加Pd/C(300mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg,94%产率),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

中间体7



6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,3]三嗪并[5,4-c]氮杂卓

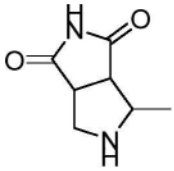


[0256] 步骤A.2-氨基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(2.00g,1.0当量)在DMF(60mL)中的溶液中分批添加t-BuONa(4.05g,5.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将氨基硫酸氢盐(2.86g,3.0当量)分批添加到混合物中。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用水(200mL)小心地淬灭,并用乙酸乙酯(3mL×80)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:14%-44%,经20min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(250mg,12%产率);LCMS(ESI,M-55,M+1):m/z=196.8,252.9。

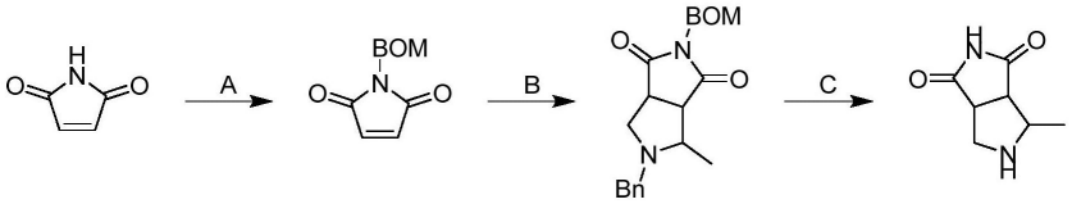
[0257] 步骤B.8,9-二氢-5H-[1,2,3]三嗪并[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸叔丁酯:向2-氨基-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在DCM(3mL)和H_2O(3mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(254mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)淬灭,并用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,60%产率);.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15-8.94(m,1H),4.48(br s,2H),3.67(br s,2H),3.31-3.27(m,2H),1.90-1.65(m,2H),1.34-1.22(m,9H)。

[0258] 步骤C.6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,3]三嗪并[5,4-c]氮杂卓:将8,9-二氢-5H-[1,2,3]三嗪并[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸叔丁酯(60.0mg,1.0当量)在HCOOH(1mL)中的溶液在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg,粗品),并直接用于下一步骤;LCMS(ESI,M+1):m/z=151.2。

中间体8



4-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



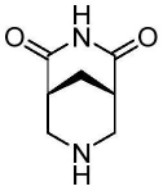
[0259] 步骤A.1-((苄氧基)甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮:在0℃下向吡咯-2,5-二酮(5.00g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中添加DIPEA(20.0g,3.0当量)和((氯甲氧基)甲基)苯(16.1g,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至3:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.00g,36%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.33-7.28(m,3H),7.27-7.19(m,2H),6.66(s,2H),4.98(s,2H),4.54(s,2H)。

[0260] 步骤B.5-苄基-2-((苄氧基)甲基)-4-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:向1-((苄氧基)甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮(1.00g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中添加N-苄基-1-(三甲基甲硅烷基)甲胺(1.78g,2.0当量)和乙醛(1.01g,40%纯度,2.0当量)。将反应在70℃下搅拌7小时。将反应混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至0:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(225mg,13%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.26-7.09(m,10H),4.93(s,2H),4.53(s,2H),3.69-3.64(m,1H),3.33(d,J=13.2Hz,1H),3.13-3.03(m,2H),3.01-2.94(m,1H),2.81-2.71(m,1H),2.66-2.60(m,1H),1.14(d,J=6.4Hz,3H)。

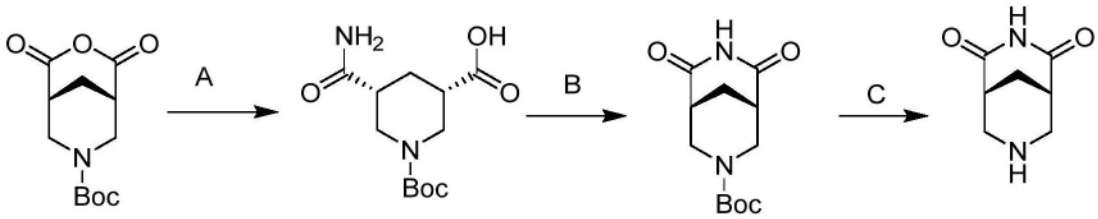
[0261] 步骤C.4-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:在N_2气氛下向5-苄

基-2-((苄氧基)甲基)-4-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(400mg,1.0当量)在乙醇(8mL)中的混合物中添加NH_3•MeOH(12M,4mL,44当量)和$Pd(OH)_2/C$(50.0mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(50Psi)下在50℃下搅拌24小时。将反应混合物在N_2下过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:1%-25%,经15min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(159mg,94%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=8.20(br s,1H),3.43-3.11(m,3H),3.06-2.61(m,3H),1.15-0.99(m,3H)。

中间体9



(1R,5S)-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-2,4-二酮

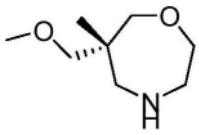


[0262] 步骤A.(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸:将(1R,5S)-2,4-二氧代-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯(500mg,1.96mmol,1.00当量)在$NH_3.H_2O$(32.5g,260mmol,35.7mL,28.0%纯度,132当量)中的溶液在N_2气氛下在80℃下搅拌4小时。将溶剂在减压下去除,以给出呈白色固体的粗品(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸(450mg,粗品)。

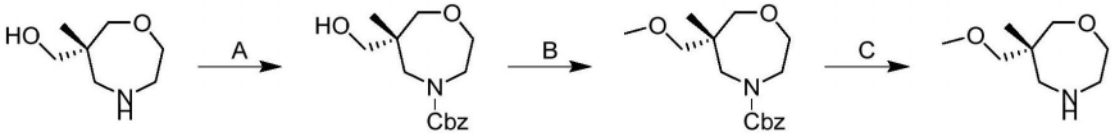
[0263] 步骤B.(1R,5S)-6,8-二氧代-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯:向(3S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-氨基甲酰基哌啶-3-甲酸(3.30g,12.1mmol,1.00当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加CDI(7.86g,48.5mmol,4.00当量)。将反应在N_2下在75℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(20mL)中,并且然后添加1N HCl直至pH调节至4。将混合物用DCM(10.0mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物在25℃下用MTBE(3V)研磨30min,以给出呈白色固体的产物化合物7(mmol,14.6%产率)。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO)δ10.9(s,1H),4.12-4.10(m,2H),3.07-3.04(m,2H),2.62(s,2H),3.30-2.27(m,1H),1.87-1.83(m,1H),1.34(s,9H)。

[0264] 步骤C.(1R,5S)-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-2,4-二酮:在0℃下向(1R,5S)-6,8-二氧代-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯(250mg,983μmol,1.00当量)在DCM(2.50mL)中的溶液中添加TFA(673mg,5.90mmol,437μL,6.00当量)。将反应在20℃下搅拌5小时。将混合物在真空下浓缩。将粗产物在25℃下用EtOAc(10.0ml)研磨40min,以给出呈白色固体的(140mg,889μmol,90.4%产率,98.0%纯度)。LCMS(ESI,M+1):m/z=155.1$(M+H)^+$

中间体10



(R)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷

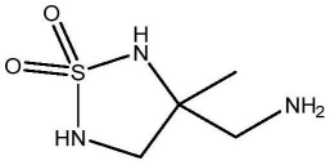


[0265] 步骤A.(R)-6-(羟基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸苄酯:将[(6R)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基]甲醇(300mg,1.0当量)、CbzCl(881mg,2.5当量)、K_2CO_3(857mg,3.0当量)在EtOAc(4mL)和H_2O(4mL)中的混合物在28℃下搅拌5小时。将混合物用EtOAc 15mL(5mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至3:1)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg,44%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.44-7.26(m,5H),5.16-5.11(m,2H),3.80-3.68(m,2H),3.65-3.57(m,2H),3.56-3.50(m,1H),3.46-3.42(m,1H),3.42-3.36(m,2H),3.36-3.32(m,1H),3.32-3.28(m,2H),0.89-0.83(m,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z=280.2。

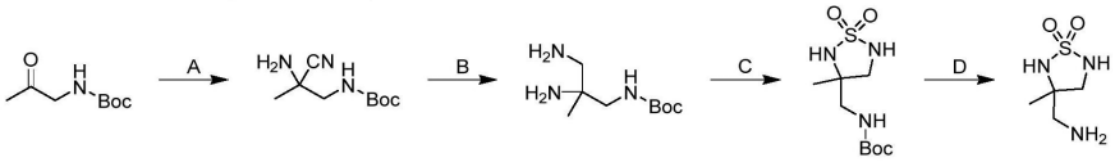
[0266] 步骤B.(R)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸苄酯:在0℃下向(6R)-6-(羟基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸苄酯(300mg,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中添加NaH(85.9mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物搅拌0.5小时,然后滴加CH_3I(305mg,2.0当量)并将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用H_2O(3mL)淬灭,过滤并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯10:1至3:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,27%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.44-7.26(m,5H),5.20 -5.08(m,2H),3.77-3.69(m,3H),3.63-3.51(m,5H),3.38-3.32(m,2H),3.21-3.16(m,2H),3.16-3.09(m,1H),0.87(br d,J=18.0Hz,3H)LCMS(ESI,M+1):m/z=294.1

[0267] 步骤C.(R)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷:将(6R)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸苄酯(50mg,1.0当量)、Pd/C(10mg,0.1当量)在MeOH(5mL)中的混合物脱气并用H2吹扫3次,并且然后将混合物在H_2气氛(15psi)下在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题(20mg,74%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.70-3.40(m,5H),3.34(s,3H),3.18(br s,2H),3.06-2.35(m,4H),0.95-0.88(m,3H)

中间体11



3-(氨基甲基)-3-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物



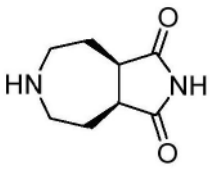
[0268] 步骤A.(2-氨基-2-氰基丙基)氨基甲酸叔丁酯:向(2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Ti(i-PrO)$_4$(1.64g,1.0当量)和NH_3•MeOH(7.00M,2.0当量)。在0℃下向所得混合物中滴加TMSCN(1.15g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(50mL)稀释,过滤,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过快速硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(800mg,69%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=7.16(br t,J=5.6Hz,1H),3.10(br d,J=6.0Hz,2H),2.56(s,2H),1.39(s,9H),1.28(s,3H)。

[0269] 步骤B.(2,3-二氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯:向(2-氨基-2-氰基丙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)和MeOH(2mL)和NH3•MeOH(0.5mL)中的混合物中添加雷尼镍(257mg,3.0当量)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在氢气(15psi)气氛下在25℃下搅拌5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(80.0mg,粗品)。

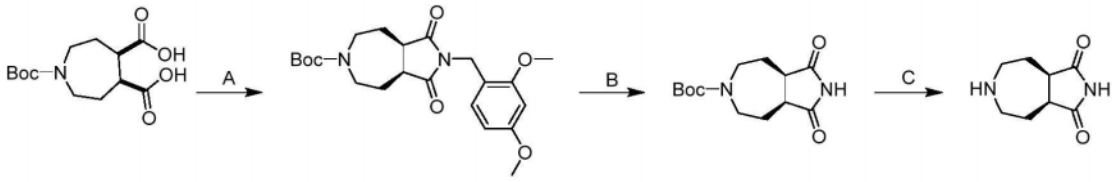
[0270] 步骤C.((3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向(2,3-二氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸叔丁酯(80.0mg,1.0当量)在吡啶(3mL)中的溶液中滴加磺酰胺(37.8mg,1.0当量)在吡啶(3mL)中的溶液。将反应在115℃下搅拌20小时。将混合物过滤,浓缩,并通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg,19%产率);1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d6)δ=7.06(br t,J=7.2Hz,1H),6.92(br t,J=5.6Hz,1H),6.76(s,1H),3.22(br dd,J=7.6,11.6Hz,1H),3.15-3.08(m,1H),3.06-2.97(m,1H),2.96-2.88(m,1H),1.38(s,9H),1.16(s,3H)。

[0271] 步骤D.3-(氨基甲基)-3-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物:在0℃下向((3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中滴加HCl•二噁烷(4M,1mL,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(30.0mg,粗品,HCl)。

中间体12



(3aR,8aS)-六氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-1,3(2H,3aH)-二酮



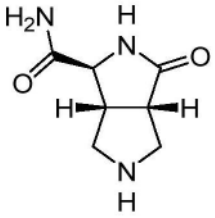
[0272] 步骤A.(3aR,8aS)-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,3-二氧代八氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-6(2H)-甲酸叔丁酯:在20℃下向1-叔丁氧基羰基氮杂环庚烷-4,5-二甲酸(500,1.0当量)在MeCN(5mL)中的溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(564mg,2.0当量)。添加后,将混合物在50℃下搅拌1小时,并在20℃下添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(291mg,1.0当量)。将所得混合物在90℃下搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(500mg,

69％产率);LCMS(ESI,M-55):m/z＝419.2

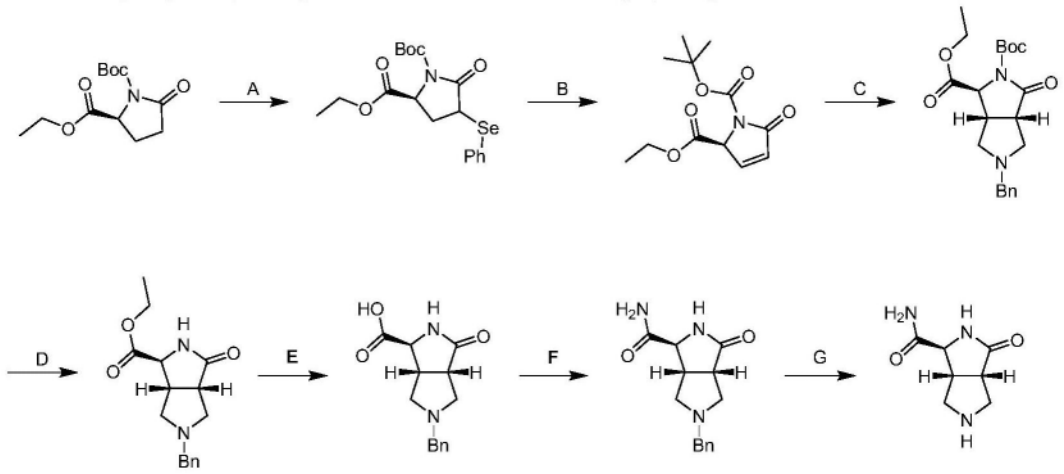
[0273] 步骤B.(3aR,8aS)-1,3-二氧代八氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-6(2H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向(3aR,8aS)-2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氧代-3a,4,5,7,8,8a-六氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-6-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在ACN(5mL)中的溶液中添加在水(0.5mL)中的CAN(262mg,2.0当量)。然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用盐水(10mL×2)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(25mg,39％产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝8.07(br s,1H),3.82-3.66(m,1H),3.61-3.48(m,1H),3.47-3.36(m,1H),3.30(ddd,J＝6.0,8.0,14.2Hz,1H),2.76-2.59(m,2H),2.56-2.35(m,2H),1.76-1.62(m,2H),1.50-1.42(m,9H)。

[0274] 步骤C.(3aR,8aS)-六氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-1,3(2H,3aH)-二酮:向(3aR,8aS)-1,3-二氧代-3a,4,5,7,8,8a-六氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-6-甲酸叔丁酯(25mg,1.0当量)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(770mg,72.5当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(25mg,95％产率,TFA)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤;LCMS(ESI,M+1):m/z＝169.2

中间体13A



(1S,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺



[0275] 步骤A.(2S)-5-氧代-4-(苯基硒烷基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-乙基酯:在-78℃下向(S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-乙基酯(2.00g,1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中滴加LiHMDS(1M,8.55mL,1.1当量)。将混合物在N2气氛下在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下向混合物中滴加苯基溴化硒(2.20g,1.2当量)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在N2气氛下在-78℃下搅拌2小时。将反应混合物在-78℃下用氯化铵饱和水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过反相MPLC[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得

到呈黄色油状物的标题化合物(0.80g,25%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.64(dd,J=1.2,8.0Hz,2H),7.35-7.25(m,3H),4.22(dd,J=5.0,8.6Hz,1H),4.15(d,J=7.2Hz,2H),3.98(dd,J=8.0,8.6Hz,1H),2.38(dd,J=7.2,8.2Hz,2H),1.45-1.43(m,9H),1.22(t,J=7.2Hz,4H)。

[0276] 步骤B:(S)-5-氧代-1H-吡咯-1,2(2H,5H)-二甲酸1-叔丁基2-乙基酯:向(2S)-5-氧代-4-(苯基硒烷基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-乙基酯(2.00g,1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中缓慢滴加H2O2(1.15g,30%纯度,2.1当量)。将所得混合物在35℃下搅拌2小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过反相MPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(720mg,58%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.09(dd,J=2.4,6.0Hz,1H),6.24(dd,J=2.0,6.0Hz,1H),5.16(t,J=2.2Hz,1H),4.26(dq,J=1.2,7.2Hz,2H),1.53(s,9H),1.31(t,J=7.2Hz,3H)。

[0277] 步骤C.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,2(1H)-二甲酸2-叔丁基1-乙基酯:向(S)-5-氧代-1H-吡咯-1,2(2H,5H)-二甲酸1-叔丁基2-乙基酯(450mg,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(80.4mg,0.4当量)在DCM(5mL)中的溶液。然后在0℃下向混合物中滴加在DCM(2mL)中的N-(甲氧基甲基)-1-苯基-N-(三甲基甲硅烷基甲基)甲胺(1.26g,3.0当量)。将所得混合物温热至25℃并在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过反相MPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到标题化合物(460mg,67%产率)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.34-7.23(m,5H),4.37(d,J=2.4Hz,1H),4.29-4.19(m,2H),3.69-3.52(m,2H),3.18-3.08(m,2H),2.94(br d,J=10.0Hz,1H),2.80-2.71(m,1H),2.60(dd,J=7.8,9.6Hz,1H),2.48-2.38(m,1H),1.48(s,9H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[0278] 步骤D.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酸乙酯:向(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,2(1H)-二甲酸2-叔丁基1-乙基酯(300mg,1.0当量)在EtOAc(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,10mL,51.8当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(220mg,99%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=289.0。

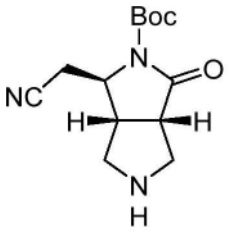
[0279] 步骤E.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酸:向(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酸乙酯(220mg,1.0当量)在MeOH(9mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(1M,3.05mL,4.0当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(10mL)中,并且然后用甲酸将混合物的pH调节至5。将混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,55%产率)。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.45-7.37(m,5H),4.06(s,2H),3.89(d,J=2.2Hz,1H),3.07(s,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=261.0。

[0280] 步骤F.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺:向(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酸(90.0mg,1.0当量,FA盐)和NH_4Cl(47.2mg,3.0当量)在DMAc(1mL)中的混合物中添加PYBROP(164mg,1.2当量)和TEA

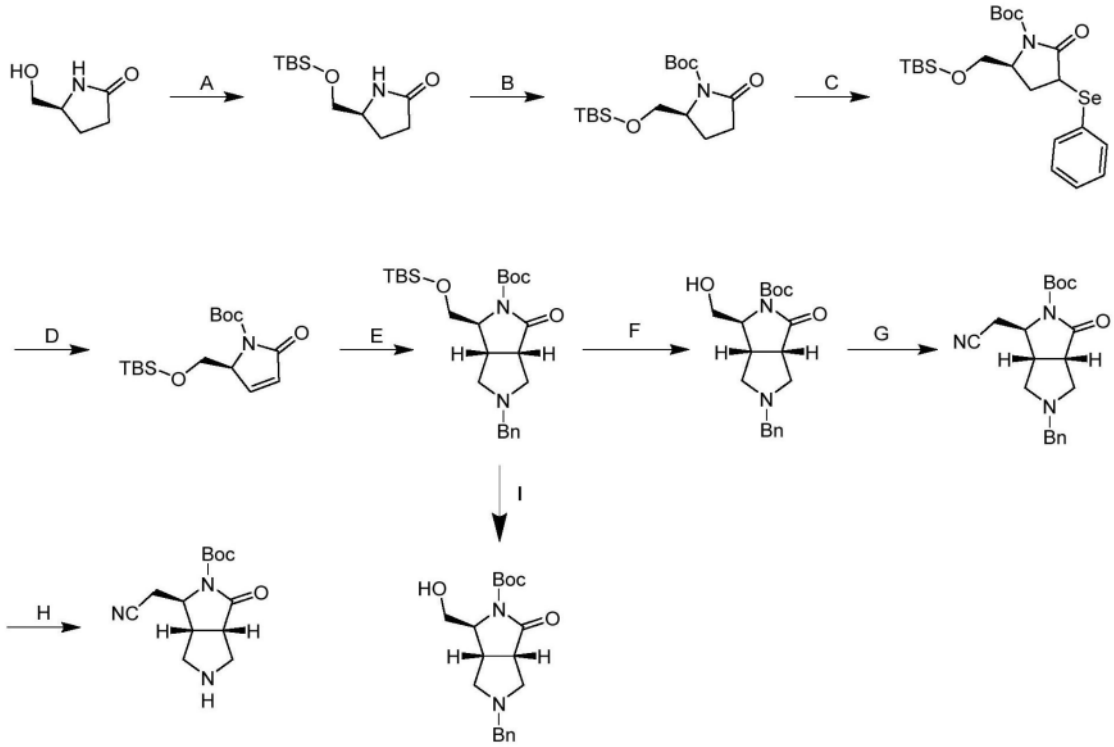
(89.2mg,3.0当量),然后将混合物在N2气氛下在40℃下搅拌12小时。向混合物中添加MeOH(1mL)。将混合物直接通过制备型HPLC[C18,0.1% NH3.H2O条件]纯化,以得到标题化合物(21.0mg,28%产率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.53-7.28(m,5H),6.56(br s,1H),6.29(br s,1H),5.75-5.48(m,1H),3.88(s,1H),3.70(br d,J=13.0Hz,1H),3.64-3.48(m,1H),3.22(br d,J=9.2Hz,1H),3.06-2.86(m,3H),2.61-2.38(m,2H)。

[0281] 步骤G.(1S,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺:在N2气氛下向(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺(21.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加Pd/C(10.0mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H2吹扫数次。将混合物在H2(15Psi)气氛下在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以得到标题化合物(9.79mg,粗品),将其直接用于下一步骤。

中间体13B



(1R,3aS,6aR)-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0282] 步骤A.(S)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮:在0℃-5℃下向(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(10.0g,1.0当量)和咪唑(8.80g,1.5当量)在二氯甲烷(100mL)中的混合物中逐份添加叔丁基二甲基氯硅烷(15.7g,1.2当量)。完成添加之后,将所得混合物温热至25℃-30℃并搅拌12小时。将混合物用水(150mL)稀释并分离。将水相用二氯甲烷(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓

缩。将残余物通过快速硅胶色谱法[50％-100％乙酸乙酯/石油醚]纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(17.5g,83％产率);1H NMR(400MHz,CDCl3-d4)δ＝5.98(br s,1H),3.81-3.71(m,1H),3.62(dd,J＝4.0,10.0Hz,1H),3.44(dd,J＝7.6,10.0Hz,1H),2.40-2.30(m,2H),2.22-2.11(m,1H),1.81-1.69(m,1H),0.88(s,9H),0.06(s,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝230.2。

[0283] 步骤B.(S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]吡咯烷-2-酮(2.0g,1.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加二碳酸叔丁酯(2.8g,1.5当量)、三乙胺(1.7g,2.0当量)和4-二甲基氨基吡啶(106mg,0.1当量)。将所得混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法[ISCO®;80gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以100mL/min的20％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(2.25g,78％产率);1H NMR(400MHz,CDCl3-d4)δ＝4.22-4.13(m,1H),3.92(dd,J＝4.0,10.4Hz,1H),3.69(dd,J＝2.0,10.4Hz,1H),2.78-2.64(m,1H),2.38(ddd,J＝2.0,9.6,17.6Hz,1H),2.16-1.96(m,2H),1.54(s,9H),0.88(s,9H),0.04(d,J＝5.2Hz,6H)。

[0284] 步骤C.(5S)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氧代-3-(苯基硒烷基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-60℃下在氮气下向(2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1.0当量)在四氢呋喃(25mL)中的溶液中滴加六甲基二硅基胺基锂(1M,3.3mL,1.1当量)。将溶液在-60℃下搅拌0.5小时,并且然后在-60℃下添加苯硒酰氯(phenyl selenohypochlorite)(1.0g,1.75当量)在四氢呋喃(5.0mL)中的溶液。将所得混合物在-60℃下再搅拌1小时,并且然后温热至25℃并在25℃下搅拌12小时。将混合物在0℃-5℃下在氮气下用饱和氯化铵(40mL)淬灭,并温热至25℃搅拌0.5小时。将混合物用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过快速硅胶色谱法[10％-15％乙酸乙酯/石油醚]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(740mg,50％产率)。

[0285] 步骤D.(S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯:在-70℃下向(5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-氧代-3-苯基硒烷基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(740mg,1.0当量)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中添加吡啶(362mg,3.0当量),随后缓慢添加过氧化氢(606mg,30％纯度,3.5当量)。使所得混合物温热至25℃并在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和亚硫酸钠和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法[10％-15％乙酸乙酯/石油]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(230mg,34％产率)。

[0286] 步骤E.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向(2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-氧代-2H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(180mg,1.0当量)和N-(甲氧基甲基)-1-苯基-N-(三甲基甲硅烷基甲基)甲胺(391mg,3.0当量)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加TFA(25mg,0.4当量)。添加后,将所得混合物在25℃下搅拌12小时。添加另一批N-(甲氧基甲基)-1-苯基-N-(三甲基甲硅烷基甲基)甲胺(391mg,3.0当量),随后添加TFA(25mg,0.4当量)。将所得混合物在25℃下再搅拌12小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型

HPLC[3_Phenomenex Luna C1875×30mm×3um;A:水(HCl),B:CH3CN,B%:39%-59%,经6min]纯化,随后冻干。获得呈黄色固体的标题化合物(102mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=461.4。

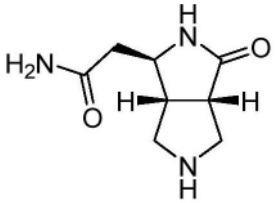
[0287] 步骤F.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-1-(羟基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:将(1S,3aS,6aR)-5-苄基-1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(10g,1.0当量)和4-甲基苯磺酸;水合物(4.54g,1.1当量)在THF(120mL)中的混合物在30℃下搅拌16小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Kromasil Eternity XT 250*80mm*10um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:30%-60%,16min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.2g,80%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=347.1。

[0288] 步骤G.(1R,3aS,6aR)-5-苄基-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(3aS,6S,6aR)-2-苄基-6-(羟基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加2-羟基-2-甲基-丙腈(737mg,1.0当量)和三丁基膦(2.04g,3.5当量)。然后在0℃下向混合物中添加ADDP(2.55g,3.5当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化并在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(600mg,58%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.32-7.23(m,5H),7.13-7.13(m,1H),4.07(ddd,J=2.1,4.0,6.1Hz,1H),3.67(d,J=13.2Hz,1H),3.50(d,J=13.2Hz,1H),3.25-3.18(m,2H),2.90-2.80(m,2H),2.77(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),2.64(br d,J=8.8Hz,1H),2.61-2.52(m,2H),1.57(s,9H)

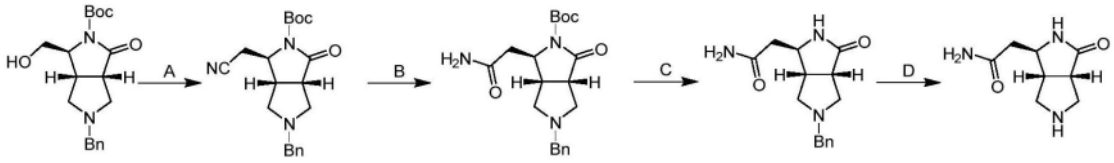
[0289] 步骤H.(1R,3aS,6aR)-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(1R,3aS,6aR)-5-苄基-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(70.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,5%纯度,湿的)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在氢气气氛(15Psi)下在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50.0mg,96%产率);

[0290] 步骤I.(1S,3aS,6aR)-5-苄基-1-(羟基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(1S,3aS,6aR)-5-苄基-1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(10.0g,1.0当量)在THF(120mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酸水合物(4.54g,1.1当量)。将混合物在45℃下搅拌5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Kromasil Eternity XT 250×80mm×10um;流动相:水(氢氧化氨v/v)-CAN;B%:30%-60%,16min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.20g,80%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.27(br s,5H),3.96(br s,1H),3.84(dd,J=3.6,11.2Hz,1H),3.73-3.61(m,2H),3.56-3.48(m,1H),3.18-3.11(m,1H),3.07(dd,J=2.4,9.6Hz,1H),2.65-2.59(m,2H),1.55(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=347.2。

中间体13C



2-((1R,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙酰胺



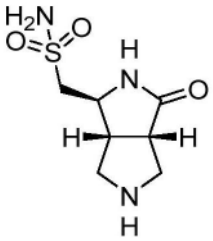
[0291] 步骤A.(1R,3aS,6aR)-5-苄基-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(3aS,6S,6aR)-2-苄基-6-(羟基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加2-羟基-2-甲基-丙腈(737mg,1.0当量)和三丁基膦烷(2.04g,3.5当量)。然后在0℃下向混合物中添加ADDP(2.55g,3.5当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化并在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(600mg,58%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.32-7.23(m,5H),7.13-7.13(m,1H),4.07(ddd,J=2.1,4.0,6.1Hz,1H),3.67(d,J=13.2Hz,1H),3.50(d,J=13.2Hz,1H),3.25-3.18(m,2H),2.90-2.80(m,2H),2.77(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),2.64(br d,J=8.8Hz,1H),2.61-2.52(m,2H),1.57(s,9H)

[0292] 步骤B.(1R,3aS,6aR)-1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-苄基-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(3aS,6aR)-2-苄基-6-(氰基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(500mg,79.7%纯度,1.0当量)在EtOH(9mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加二甲基次膦酸盐二甲基次膦酸铂(2+)(479mg,1.0当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%氢氧化铵)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(420mg,90%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.37-7.28(m,5H),4.23(dd,J=2.8,8.0Hz,1H),3.67-3.53(m,2H),3.29-3.23(m,1H),2.95(br d,J=9.6Hz,1H),2.82-2.56(m,6H),1.52(s,9H)

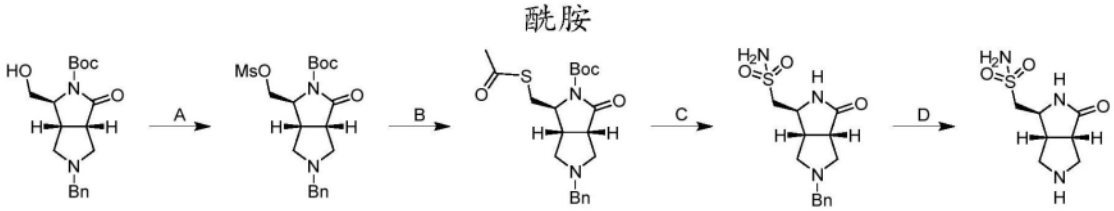
[0293] 步骤C.2-((1R,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙酰胺:向(3aS,6aR)-6-(2-氨基-2-氧代-乙基)-2-苄基-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(100mg,90.2%纯度,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,3mL,49.7当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,93%产率,HCl)。

[0294] 步骤D.2-((1R,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙酰胺:向2-((1R,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙酰胺(50.0mg,1.0当量,HCl)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,5%纯度,湿的)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2气氛(15Psi)下在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,粗品,HCl)。

中间体13D



1-[(3aS,6S,6aR)-4-氧代-2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-6-基]甲烷磺



[0295] 步骤A.(3aS,6S,6aR)-2-苄基-6-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯:在0℃下向(3aS,6S,6aR)-2-苄基-6-(羟基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(1.20g,1.0当量)和Ms_2O(1.81g,3.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(1.75g,5.0当量)和DMAP(4.23mg,0.01当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,并用DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(10%-30%EtOAc/PE)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.30g,79%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=425.2

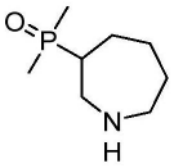
[0296] 步骤B.(3aS,6S,6aR)-6-(乙酰基硫烷基甲基)-2-苄基-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯:在0℃下向(3aS,6S,6aR)-2-苄基-6-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(1.30g,1.0当量)和TEA(1.55g,5.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加硫代乙S-酸(699mg,3.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(25mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(10%-30% EtOAc/PE)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.10g,88%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=405.2

[0297] 步骤C.1-[(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代-1,2,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基]甲烷磺酰胺):在0℃下向NCS(495mg,5.0当量)在ACN(18mL)和HCl(2M,0.5mL,1.5当量)中的溶液中滴加(3aS,6S,6aR)-6-(乙酰基硫烷基甲基)-2-苄基-4-氧代-3,3a,6,6a-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在ACN(12mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌1小时。然后添加$NH_3{\cdot}H_2O$(18mL),并将所得混合物在25℃下搅拌12小时。浓缩混合物。将粗品通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi Polar-RP 100×25mm×4um;A:水(TFA),B:ACN,B%:18%-38%,经7min]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,32%产率,TFA);LCMS(ESI,M+1):m/z=310.1

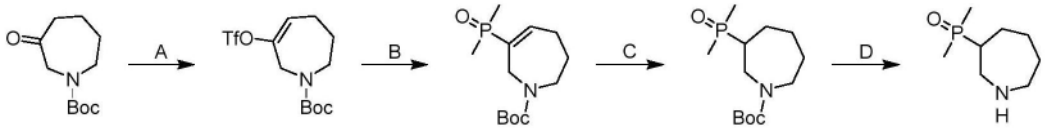
[0298] 步骤D.1-[(3aS,6S,6aR)-4-氧代-2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-6-基]甲烷磺酰胺:向1-[(1S,3aS,6aR)-5-苄基-3-氧代-1,2,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基]甲烷磺酰胺(100mg,1.0当量,TFA)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C

(50.0mg,10%纯度,湿的)。将混合物在25℃下在H_2气氛下搅拌2小时。将混合物过滤以去除不溶物质。将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,89%产率,TFA);LCMS(ESI,M+1):m/z=220.1。

中间体14



氮杂环庚烷-3-基二甲基氧化膦



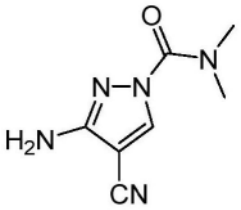
[0299] 步骤A.6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下向3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(5g,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液中缓慢添加LiHMDS(1.0M,28.1mL,1.2当量),并将所得混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(6.6g,78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.14-6.79(m,1H),3.70(br t,J=5.6Hz,2H),2.65-2.55(m,2H),1.92-1.75(m,4H),1.50(s,9H)。

[0300] 步骤B.6-(二甲基磷酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯:将6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(136mg,1.2当量)、TEA(220mg,302μL,1.5当量)和$Pd(PPh_3)_4$(50.2mg,0.03当量)在ACN(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在N_2气氛下在90℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1%TFA条件]纯化,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(180mg,43.1%产率,94.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.37(d,J=16.0Hz,1H),3.80(br s,2H),2.33(br d,J=4.0Hz,2H),1.88(br s,4H),1.64(d,J=12.8Hz,6H),1.51(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=274.3。

[0301] 步骤C.3-(二甲基磷酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:在N_2气氛下向6-(二甲基磷酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(180mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,20mg)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(160mg)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.02-3.85(m,1H),3.33-3.24(m,1H),3.21-3.06(m,1H),2.58-2.28(m,4H),2.19-1.89(m,4H),1.64-1.57(m,6H),1.49-1.44(m,9H)。

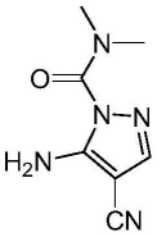
[0302] 步骤D.氮杂环庚烷-3-基二甲基氧化膦:向3-(二甲基磷酰基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,1.0当量)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1mL,6.9当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,HCl盐)。

中间体15

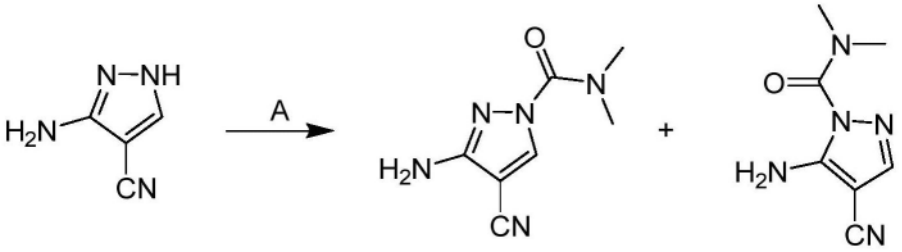


3-氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺

中间体15A

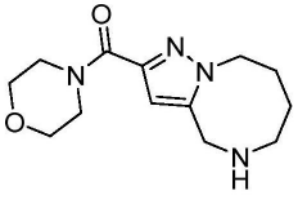


5-氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺

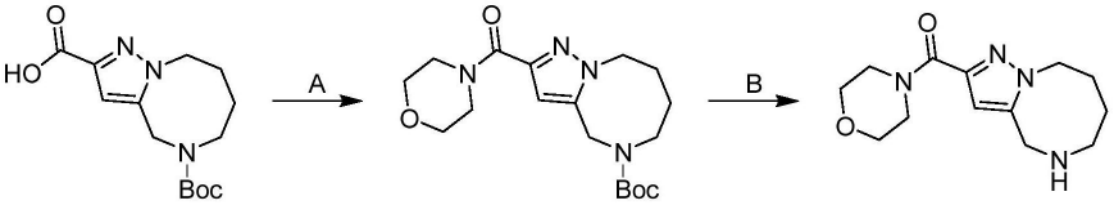


[0303] 步骤A.3-氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向3-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(10.0g,1.0当量)、DIPEA(35.9g,3.0当量)在THF(200mL)中的混合物中添加DMAP(2.26g,0.2当量)和二甲基氨基甲酰氯(14.9g,1.5当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(100ml)淬灭,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯1:0至0:1)纯化,以得到呈白色固体的中间体15(5.40g,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=8.62(s,1H),5.99(s,2H),3.07(br s,6H);LCMS(ESI,M-1):m/z=178.1,和呈浅粉色固体的中间体15A(4.44g,26%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.76(s,1H),7.19(s,2H),3.02(s,6H)。

中间体16



(4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-基)(吗啉)甲酮

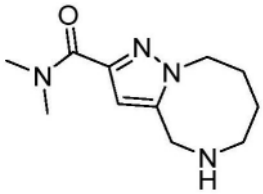


[0304] 步骤A:2-(吗啉-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5(4H)-甲

酸叔丁酯:向5-叔丁氧基羰基-6,7,8,9-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酸(50.0mg,1.00当量)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加吗啉(14.8mg,1.00当量)、HATU(193mg,3.00当量)和DIPEA(219mg,10.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。之后,将反应混合物用水(10.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(10.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型TLC[SiO_2,PE/EA=0/1]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(25.0mg,40%产率,99%纯度);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.57(s,1H),4.69-4.50(m,2H),4.31(br s,2H),4.05(br d,J=18.8Hz,2H),3.76(br s,4H),3.70(br s,2H),3.48-3.24(m,2H),1.89(br s,2H),1.69-1.57(m,2H),1.47(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=365.2

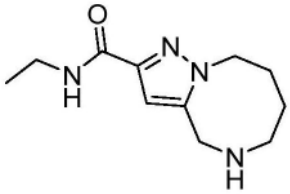
[0305] 步骤B:(4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-基)(吗啉)甲酮:将2-(吗啉-4-羰基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-5-甲酸叔丁酯(240mg,1.00当量)在MeCN(5.00mL)和HCl/二噁烷(4M,5.00mL,30.37当量)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂并得到呈无色油状物的标题化合物(330mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=265.1

中间体16A



N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺

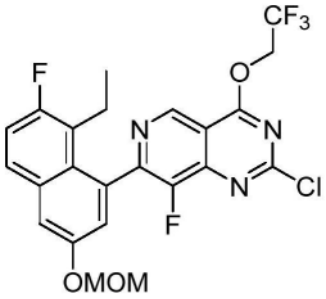
中间体16B



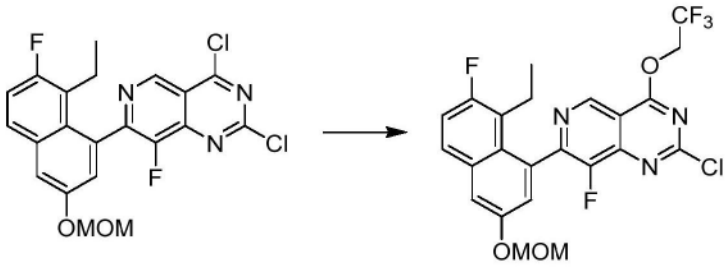
N-乙基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂辛-2-甲酰胺

[0306] 中间体16A和16B按照对于中间体16所述的2步程序合成。

中间体17

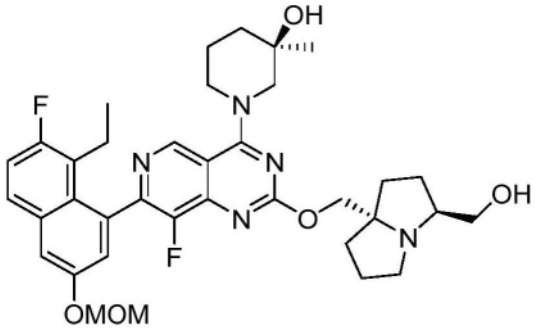


2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

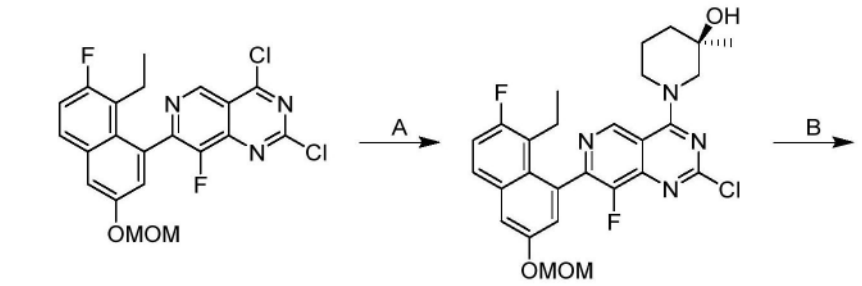


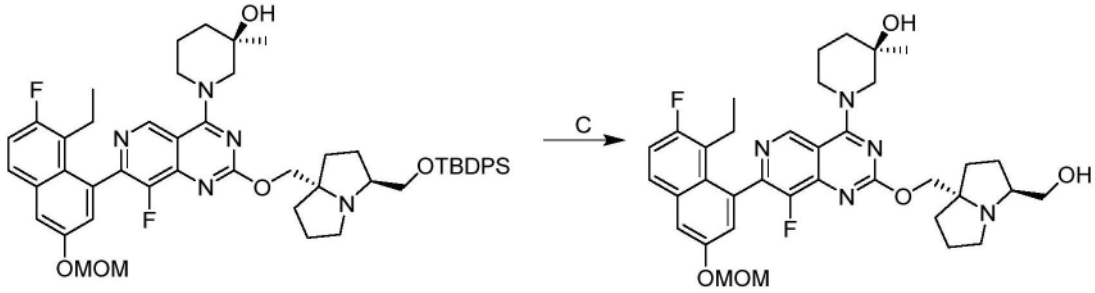
[0307] 向CF_3CH_2OH(2.57g,1.05当量)在THF(50mL)中的溶液中添加t-BuONa(2M,12.8mL,1.05当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。在-40℃下向混合物中滴加2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(11.0g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.0g,92%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=514.2,516.2。

中间体18



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇





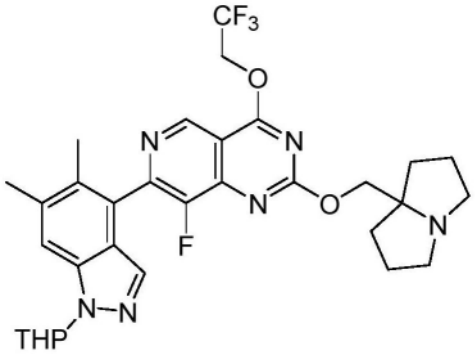
[0308] 步骤A.(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向2,4-二氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(10.0g,1.0当量)和(R)-3-甲基哌啶-3-醇(4.04g,1.2

当量,HCl)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中添加DIPEA(11.5g,4.0当量)和4Å分子筛(1.0g,1.0当量)。将混合物在-40℃下搅拌15分钟。将反应混合物过滤,用EtOAc(100mL)洗涤,并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(10.0g,84%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=529.2。

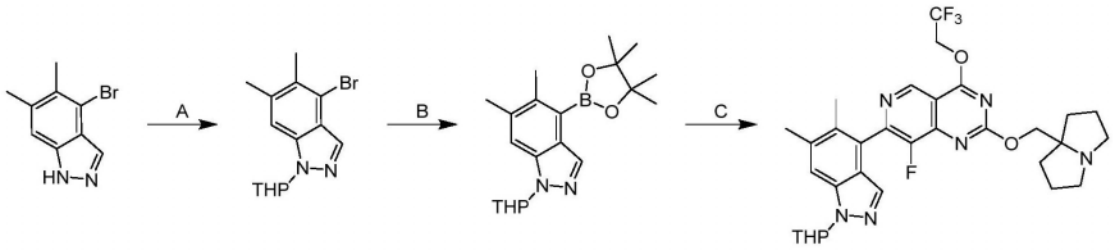
[0309] 步骤B.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(4.26g,1.1当量)和4Å分子筛(150mg,1.0当量)在甲苯(50mL)中的溶液中添加t-BuONa(2.73g,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后向混合物中添加(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(5.0g,1.0当量),并将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤,用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液用水(30mL)淬灭,并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(6.60g,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=902.6。

[0310] 步骤C.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(6.60g,1.0当量)在DMF(66mL)中的溶液中添加CsF(16.7g,15当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,用EtOAc(30mL)洗涤。将滤液浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(4.0g,80%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.4

中间体19



7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

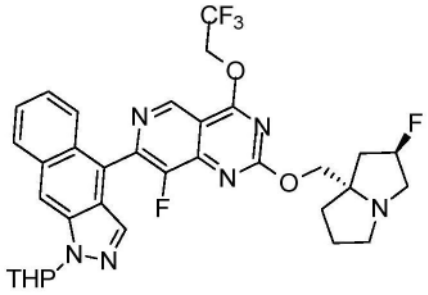


[0311] 步骤A.4-溴-5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑:在0℃下向4-溴-5,6-二甲基-1H-吲唑(4.5g,1.0当量)和TsOH(104mg,0.03当量)在DCM(100mL)中的溶液中滴加3,4-二氢-2H-吡喃(2.56g,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌6小时。将混合物用H_2O(30mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释,用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯15:1至4:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.7g,91%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.88(s,1H),7.46(s,1H),5.74(dd,J=2.8,9.6Hz,1H),4.04-3.95(m,1H),3.84-3.76(m,1H),2.48(s,3H),2.44(s,3H),2.16-2.08(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.90-1.72(m,2H),1.64-1.49(m,2H)。

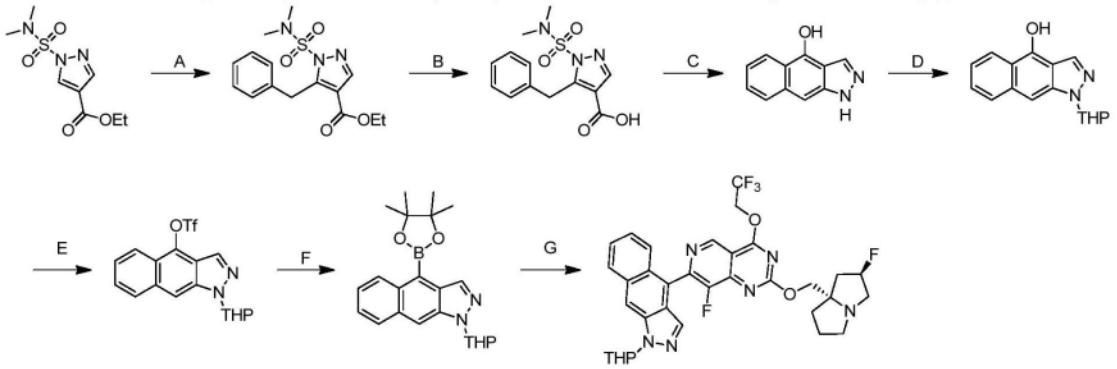
[0312] 步骤B.5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑:在N_2气氛下向4-溴-5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(5.7g,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(7.49g,1.6当量)在DMSO(60mL)中的混合物中添加AcOK(5.43g,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(809mg,0.06当量)。将混合物在110℃下搅拌0.75小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用乙酸乙酯(200mL)洗涤。将混合物用H_2O(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(4×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至15:1]纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(3.3g,50%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.21(s,1H),7.53(s,1H),5.72(dd,J=2.4,10.0Hz,1H),4.04-3.95(m,1H),3.80(dt,J=2.8,11.2Hz,1H),2.54(s,3H),2.52-2.44(m,1H),2.42(s,3H),2.16-2.06(m,1H),2.00-1.92(m,1H),1.87-1.61(m,3H),1.42(s,12H)。

[0313] 步骤C.7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在N_2气氛下向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1g,1.0当量)、5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑(1.00g,1.2当量)在甲氧基环戊烷(15mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(在H_2O中1M,3.0当量)和CataCXium A Pd G3(173mg,0.1当量)。将混合物在80℃下搅拌6小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(5×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/1至2/1]纯化,以得到呈浅红色固体的标题化合物(0.66g,44%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=615.4。

中间体20



4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑



[0314] 步骤A.5-苄基-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:在-65℃下在氮气气氛下向1-(二甲基氨磺酰基)吡唑-4-甲酸乙酯(150g,1.0当量)在THF(1000mL)中的混合物中添加HMPA(130g,1.2当量)和LDA(2M,1.2当量)。在-65℃下搅拌0.5小时后,添加溴甲基苯(124g,1.2当量)。将反应在氮气气氛下在-65℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(500mL)淬灭,并用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130g,45%产率)。

[0315] 步骤B.5-苄基-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸:将5-苄基-1-(二甲基氨磺酰基)吡唑-4-甲酸乙酯(110g,1.0当量)和NaOH(195g,15当量)在二噁烷(600mL)和H_2O(600mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(2×1000mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(95g,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=310.0。

[0316] 步骤C.1H-苯并[f]吲唑-4-醇:将5-苄基-1-(二甲基氨磺酰基)吡唑-4-甲酸(30.0g,1.0当量)在CF_3SO_3H(150mL)中的混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(1000mL)中,并用乙酸乙酯(2×1000mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(43.5g,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=184.9。

[0317] 步骤D.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:向1H-苯并[f]吲唑-4-醇(12.0g,1.0当量)和TsOH·H_2O(123mg,0.01当量)在THF(120mL)中的混合物中添加DHP(10.9g,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(16g,74%产率)。

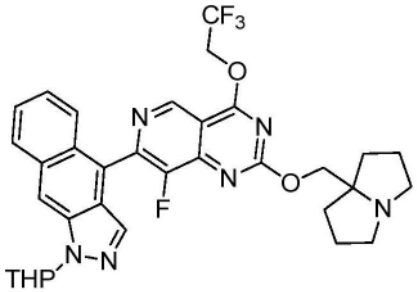
[0318] 步骤E.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯:在-40℃

下向1-四氢吡喃-2-基苯并[f]吲唑-4-醇(9.2g,1.0当量)、DIEA(17.3g,4.0当量)和4Å分子筛(1.00g)在DCM(100mL)中的混合物中添加三氟甲烷磺酸酐(19.3g,2.0当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(200mL)淬灭,并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黑色固体的标题化合物(2.8g,20%产率);

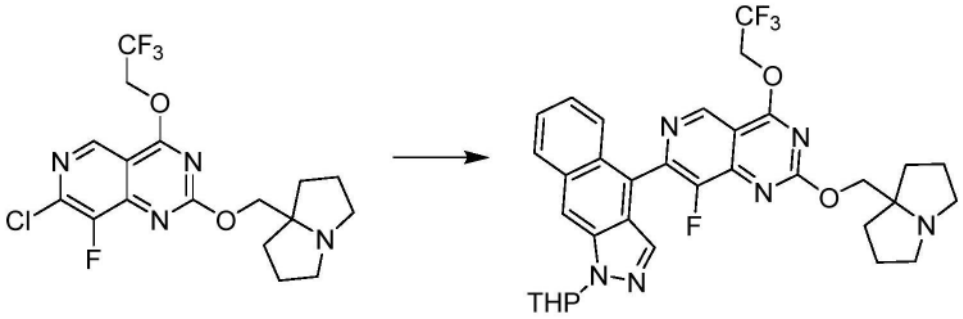
[0319] 步骤F.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(2.80g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(8.95g,10当量)和TEA(2.12g,3.0当量)在MeCN(30mL)中的溶液中添加(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(511mg,0.10当量)。将反应在80℃下搅拌5小时。将混合物浓缩,溶解于水(20mL)中,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(800mg,30%产率)。

[0320] 步骤G.4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(200mg,1.0当量)、7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(232mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(517mg,1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2mL)中的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯双(1-金刚烷基)丁基膦烷甲烷磺酸盐(38.5mg,0.10当量)。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(320g,92%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=655.3。

中间体21

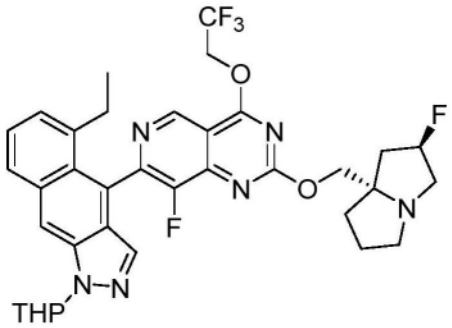


4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑

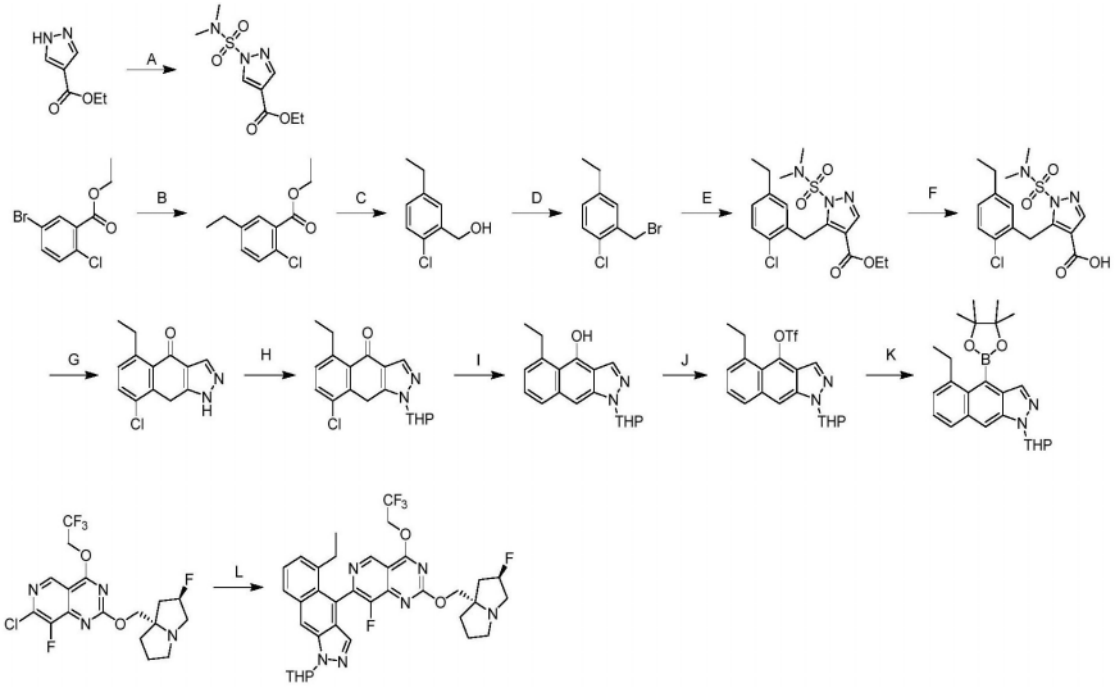


[0321] 向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(250mg,1.0当量)、7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(278mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(646mg,1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2mL)中的溶液中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]钯双(1-金刚烷基)丁基膦烷甲烷磺酸盐(48.1mg,0.10当量)。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=637.3。

中间体22



5-乙基-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑



[0322] 步骤A.1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(20.0g,1.0当量)和DABCO(17.6g,1.1当量)在MeCN(200mL)中的溶液中添加N,N-二甲基氨磺酰氯(22.5g,1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯8:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(29.0g,82%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.66(s,1H),8.22(s,1H),4.28-4.23(m,2H),2.90(s,6H),1.30-1.26(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.2。

[0323] 步骤B.2-氯-5-乙基苯甲酸乙酯:将5-溴-2-氯苯甲酸乙酯(66.0g,1.0当量)、三乙

基硼烷(1M,501mL,2.0当量)、K_2CO_3(69.2g,2.0当量)和$Pd(PPh_3)_4$(28.9g,0.1当量)在DMF(600mL)和THF(600mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下在70℃下搅拌12小时。将混合物过滤,并用乙酸乙酯(3000mL)稀释。将有机层用盐水(5×2000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(98.0g,92%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.58(d,J=2.0Hz,1H),7.30-7.20(m,1H),7.19-7.16(m,1H),4.36(dd,J=7.2,14.4Hz,2H),2.63-2.57(m,2H),1.38-1.34(m,3H),3.00(s,6H),1.21-1.17(m,3H)。

[0324] 步骤C.(2-氯-5-乙基苯基)甲醇:在0℃下在N_2气氛下向2-氯-5-乙基苯甲酸乙酯(73.0g,1.0当量)在THF(500mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,700mL,2.0当量)。将溶液在0℃-25℃下搅拌12小时。将混合物用冰水(1000mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(49.0g,82%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.32(d,J=1.6Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.07(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),4.74(br d,J=3.6Hz,2H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),1.26-1.21(m,3H)

[0325] 步骤D.2-(溴甲基)-1-氯-4-乙基苯:在0℃下向(2-氯-5-乙基苯基)甲醇(98.0g,1.0当量)在DCM(600mL)中的溶液中缓慢添加PBr_3(171g,1.1当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下将混合物添加到饱和$NaHCO_3$溶液(2L)中,并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(78.0g,58%产率)。

[0326] 步骤E.5-(2-氯-5-乙基苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:在-60℃下向1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(52.9g,1.0当量)和HMPA(46.0g,1.2当量)在THF(550mL)中的混合物中添加LDA(2M,128mL,1.2当量)。将混合物在-60℃下搅拌1小时。在-60℃下向混合物中添加2-(溴甲基)-1-氯-4-乙基苯(60.0g,1.2当量)。将混合物在-60℃下搅拌1小时并温热至15℃搅拌12小时。将混合物用水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将有机层用盐水(100ml)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将有机相浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至8:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(35.0g,38%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.12(s,1H),7.34-7.22(m,1H),6.97(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),6.43(s,1H),4.77(s,2H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),3.00(s,6H),2.47(q,J=7.6Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H),1.09(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=400.1。

[0327] 步骤F.5-(2-氯-5-乙基苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸:将5-(2-氯-5-乙基苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5.00g,1.0当量)和NaOH(10.0g,20当量)在二噁烷(30mL)和H_2O(30mL)中的混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.00g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=372.1。

[0328] 步骤G.8-氯-5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮:将5-(2-氯-5-乙基苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(6.00g,1.0当量)在CF_3SO_3H(102g,42当量)中的混合物在90℃下搅拌1.5小时。将混合物用冰水(200mL)淬灭并过滤。将滤饼在乙酸乙酯(100mL)与饱和$NaHCO_3$(100mL)之间进行分配。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的

标题化合物(3.20g,74产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=247.0。

[0329] 步骤H.8-氯-5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮:在0℃下向8-氯-5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮(12.0g,1.0当量)和TsOH(838mg,0.1当量)在THF(120mL)中的溶液中添加DHP(5.32g,1.3当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯8:1至2:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(8.00g,42%产率)。

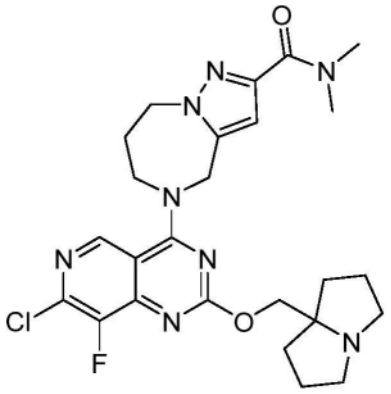
[0330] 步骤I.5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:在N_2下向Pd/C(500mg,10%纯度)和$NaHCO_3$(1.02g,1.0当量)在MeOH(40mL)中的悬浮液中添加8-氯-5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮(4.00g,1.0当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下在15℃下搅拌20小时。将混合物过滤并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30:1至4:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.40g,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=297.2。

[0331] 步骤J.5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯:在-40℃下向5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇(2.40g,1.0当量)和DIPEA(3.14g,3.0当量)在DCM(30mL)中的溶液中添加Tf_2O(4.57g,2.0当量)。将混合物在-40℃下搅拌15分钟。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100:1至20:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.00g,26%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=429.1。

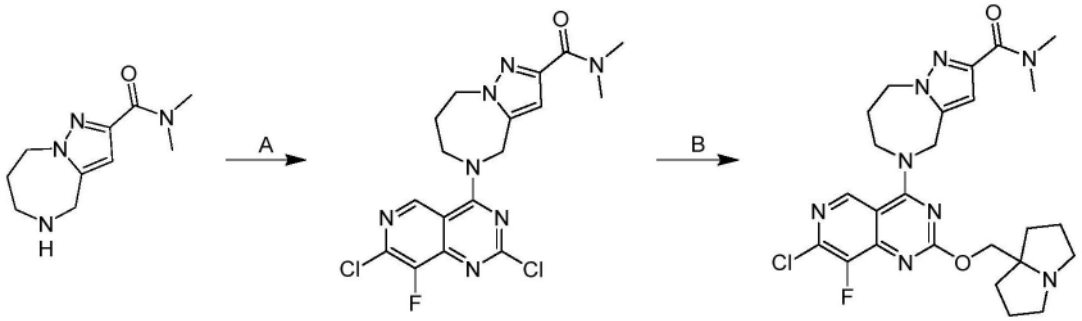
[0332] 步骤K.5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:在N_2下向5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(1.00g,1.0当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(171mg,0.1当量)和TEA(945mg,4.0当量)在ACN(20mL)中的混合物中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.19g,4.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用MeOH(3mL)淬灭并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯80:1至10:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(190mg,18%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=407.2。

[0333] 步骤L.5-乙基-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:在N_2下向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(142mg,1.2当量)、5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(110mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2mL)中的混合物中添加CataCXium A Pd G3(19.7mg,0.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=683.4。

中间体23



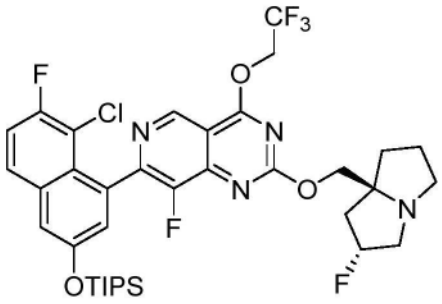
5-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



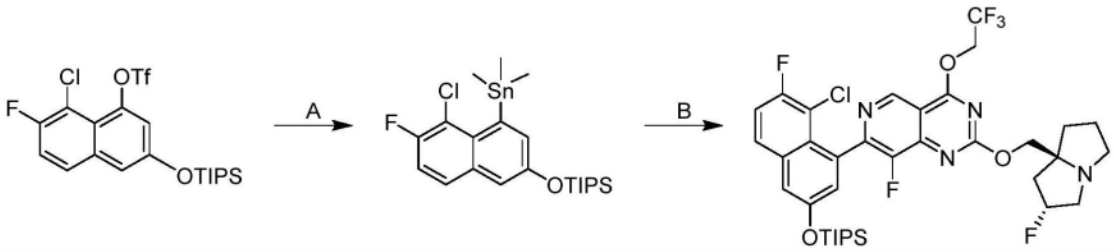
[0334] 步骤A.5-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在-40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.3g,1.0当量)和DIPEA(307mg,2.0当量)在DCM(6mL)中的溶液中滴加在DMF(2mL)中的N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(223mg,0.9当量)和DIPEA(614mg,4.0当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物在-40℃下用H_2O(30mL)淬灭。将混合物用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物分散于石油醚/乙酸乙酯2:1(30mL)中。将混合物搅拌0.5小时。将混合物过滤并将固体在减压下干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.48g,94%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3,M+5):m/z=424.1,426.1,428.1。

[0335] 步骤B.5-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(240mg,1.0当量)和(六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(88mg,1.1当量)在二噁烷(1mL)和DMSO(1mL)中的混合物中添加DIPEA(183mg,2.5当量)和4A MS(30mg)。将混合物在N_2气氛下在90℃下搅拌14小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈4:1]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(60mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=529.3,531.3。

中间体24



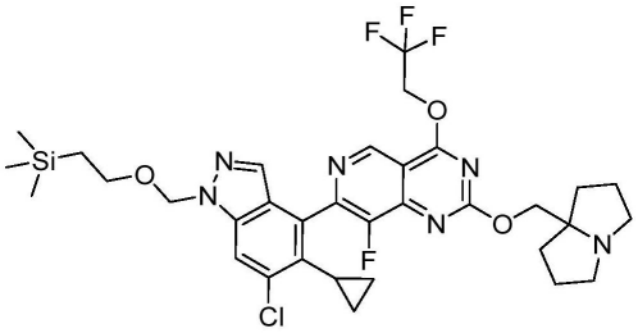
5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



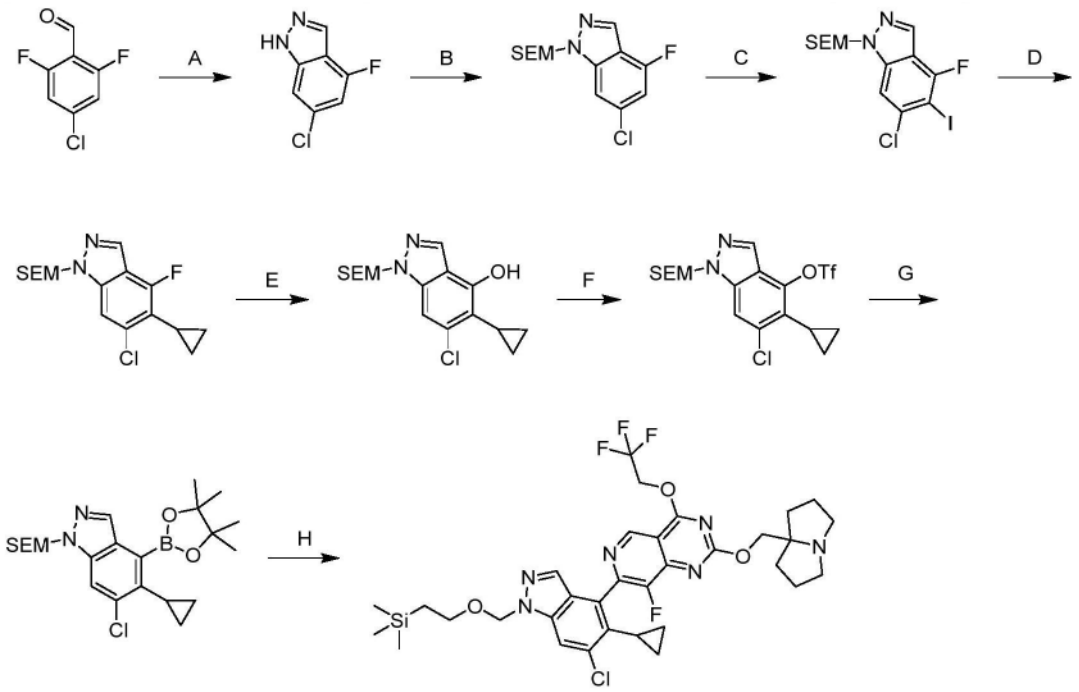
[0336] 步骤A.(5-氯-6-氟-4-三甲基甲锡烷基-2-萘基)氧基-三异丙基-硅烷:将(8-氯-7-氟-3-三异丙基甲硅烷基氧基-1-萘基)三氟甲烷磺酸酯(800mg,1.0当量)、三甲基(三甲基甲锡烷基)锡烷(8.0g,15当量)、$Pd(PPh_3)_4$(184mg,0.1当量)和LiCl(203mg,3.0当量)在甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。并将混合物在N_2气氛下在105℃下搅拌12小时。将反应过滤并浓缩,通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到呈无色液体的标题化合物(150mg,18%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.62-7.57(m,1H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.30-7.25(m,2H),7.19(d,J=2.4Hz,1H),1.37-1.27(m,5H),1.15(d,J=7.2Hz,18H),0.50-0.36(m,9H)。

[0337] 步骤B.5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量),(5-氯-6-氟-4-三甲基甲锡烷基-2-萘基)氧基-三异丙基-硅烷(423mg,1.2当量)、CuI(39.1mg,0.3当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(50.0mg,0.1当量)和BINAP(85.2mg,0.2当量)在甲苯(4.0mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在N_2气氛下在20℃下搅拌12小时。将反应溶液过滤,并将滤液在减压下浓缩以除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(80mg,15.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.25(s,1H),7.70(dd,J=5.4,9.1Hz,1H),7.37-7.30(m,2H),7.24(d,J=2.0Hz,1H),5.41-5.19(m,1H),5.17-4.95(m,2H),4.45-4.25(m,2H),4.13(q,J=7.2Hz,1H),3.31-3.18(m,2H),3.04-2.96(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.18-2.11(m,1H),2.02-1.93(m,2H),1.83-1.51(m,3H),1.36-1.30(m,3H),1.13(d,J=7.2Hz,17H),0.91-0.78(m,2H)。

中间体25



7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



[0338] 步骤A.6-氯-4-氟-1H-吲唑:在25℃下向4-氯-2,6-二氟-苯甲醛(100g,1.0当量)在二噁烷(1.0L)中的溶液中滴加$N_2H_4 \cdot H_2O$(58.1g,2.0当量)持续10分钟。将混合物在25℃下搅拌0.5小时,并在95℃下搅拌15.5小时。将反应混合物用H_2O(500mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(95.0g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=14.08-12.38(m,1H),8.23(d,J=0.4Hz,1H),7.51(s,1H),7.06(dd,J=1.2,9.6Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=171.0。

[0339] 步骤B.6-氯-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在0℃下向6-氯-4-氟-1H-吲唑(40.0g,1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中逐份添加NaH(14.1g,60%纯度,1.5当量)持续30分钟。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中滴加SEM-Cl(46.9g,1.2当量)持续20分钟。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下通过缓慢添加H_2O(300mL)在30分钟内淬灭。将混合物用EtOAc(2×300mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至10:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(42.0g,60%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.09-8.00(m,1H),7.45-7.37(m,1H),6.88(dd,J=1.2,9.6Hz,1H),5.70(s,2H),3.63-3.46(m,2H),0.96-0.84(m,2H),-0.04(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=301.3。

[0340] 步骤C.6-氯-4-氟-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在-65℃下向2-[(6-氯-4-氟-吲唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(20.0g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中滴加LDA(43.2mL,1.3当量)持续5分钟。将混合物在-65℃下搅拌55分钟。然后在15分钟时向混合物中缓慢添加I_2(21.9g,1.3当量)在THF(50.0mL)中的溶液并在-65℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用H_2O(100mL)淬灭持续15分钟。将混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.0g,42%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.03(s,1H),7.61(s,1H),5.70(s,2H),3.58-3.50(m,2H),0.93-0.86(m,2H),-0.04(s,9H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=427.2。

[0341] 步骤D.6-氯-5-环丙基-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:向2-[(6-氯-4-氟-5-碘-吲唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(8.0g,1.0当量)和环丙基硼酸(3.22g,2.0当量)在二噁烷(80mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(1.37g,0.1当量)和K_3PO_4(1.5M,37.5mL,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次,并在N_2下在100℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(80mL)稀释,并用EtOAc(2×60mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至10:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.10g,58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.00(d,J=0.8Hz,1H),7.44(s,1H),5.79-5.55(m,2H),3.62-3.48(m,2H),1.90-1.75(m,1H),1.16-1.02(m,2H),0.96-0.80(m,4H),0.01(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=341.1。

[0342] 步骤E.6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇:在0℃下向2-[(6-氯-5-环丙基-4-氟-吲唑-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(4.10g,1.0当量)和2-甲基磺酰基乙醇(2.20g,1.5当量)在DMF(50mL)中的溶液中逐份添加NaH(2.40g,60%纯度,5.0当量)持续15分钟。然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时并在40℃下搅拌11.5小时。将混合物在0℃下通过缓慢添加H_2O(50mL)在15分钟内淬灭。将混合物用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.0g,50%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=8.12-7.98(m,1H),7.20(s,1H),6.54(s,1H),5.80-5.58(m,2H),3.66-3.41(m,2H),1.78-1.60(m,1H),1.27-1.14(m,2H),0.98-0.83(m,2H),0.80-0.69(m,2H),-0.04(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=339.3。

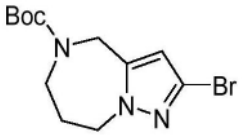
[0343] 步骤F.6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯:向6-氯-5-环丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吲唑-4-醇(0.80g,1.0当量)、4Å分子筛(100mg)、DIPEA(915mg,3.0当量)在DCM(8mL)中的溶液中添加Tf_2O(999mg,1.5当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次,并在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(3mL)稀释,并用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至10:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(740mg,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.98(s,1H),7.70(s,1H),5.70(s,2H),3.55(t,J=8.4Hz,2H),1.94-1.82(m,1H),1.31-1.19(m,2H),0.90(t,J=8.4Hz,2H),0.81-0.70(m,2H),-0.05(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=471.1。

[0344] 步骤G.6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在N_2下向6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基

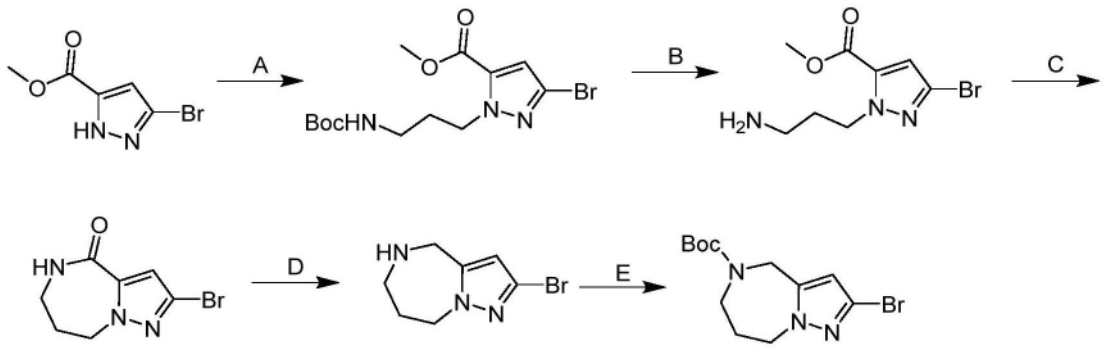
甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(300mg,1.0当量)和Pin_2B_2(243mg,1.5当量)在ACN(6mL)中的溶液中添加KOAc(125mg,2.0当量)、P(Cy_3)-Pd-G3(46.8mg,0.1当量)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(150mg,51%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.13(d,J=0.8Hz,1H),7.65(d,J=0.4Hz,1H),5.67(s,2H),3.55-3.50(m,2H),2.19-2.10(m,1H),1.47(s,12H),1.10-1.04(m,2H),0.9-0.86(m,2H),0.62-0.56(m,2H),-0.05(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=449.2。

[0345] 步骤H.7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(150mg,1.0当量)和6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(192mg,1.2当量)在甲苯(3mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1.5M,713μL,3.0当量)和APhos-Pd-G3(22.6mg,0.1当量)。将混合物在N_2下在60℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:0]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(70.0mg,28%产率)。

中间体26



2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯



[0346] 步骤A.3-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.0g,1.0当量)在ACN(10.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.2g,2.0当量)和N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g,1.2当量)。将反应在15℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以36mL/min的0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈无色透明液体的标题化合物(1.3g,68.3%产率,95%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.81(s,1H),4.88(br s,1H),4.67-4.57(m,2H),3.96-3.85(m,3H),3.10(br d,J=5.6Hz,2H),2.09-1.98(m,3H),1.45(s,10H)

[0347] 步骤B.1-(3-氨基丙基)-3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-溴-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.3g,1.0当量)在二噁烷(5.0mL)中的溶液中添加

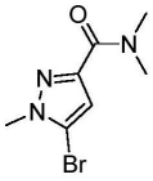
HCl·二噁烷(4M,15mL,17.1当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(1.1g,HCl)。

[0348] 步骤C.2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-4-酮:将1-(3-氨基丙基)-3-溴-1H-吡唑-5-甲酸甲酯盐酸盐(1.1g,1.0当量)在饱和Na_2CO_3(20mL)溶液中的溶液在20℃下搅拌12小时。将反应用H_2O(30mL)稀释,并用DCM 100mL(20mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并在20℃下用DCM/PE研磨5分钟,以得到标题化合物(690mg,79.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.00-6.93(m,1H),6.84(s,1H),4.49(t,J=6.8Hz,2H),3.43-3.38(m,3H),2.32-2.22(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=232.0。

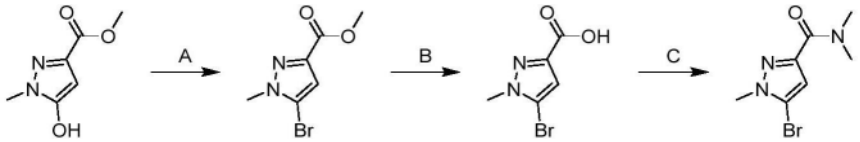
[0349] 步骤D.2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓:将2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-4-酮(610mg,1.0当量)在THF(5.0mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在0℃下添加BH_3·Me_2S(10M,3.0当量)并将反应在20℃下搅拌30分钟,然后在60℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(650mg,97%产率,HCl)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=6.55(s,1H),4.48-4.34(m,5H),3.38(br dd,J=6.0,12.0Hz,3H),2.01(br d,J=4.0Hz,2H)。

[0350] 步骤E.2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(650mg,1.0当量,HCl)在DCM(8mL)中的溶液中添加TEA(520mg,716μL,2.0当量)和Boc_2O(842mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,以30mL/min的0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(250mg,28.9%产率,94.0%纯度)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.32-6.12(m,1H),4.48-4.35(m,4H),3.78-3.65(m,2H),1.91(br d,J=4.4Hz,2H),1.51-1.40(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=318.0。

中间体27



5-溴-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

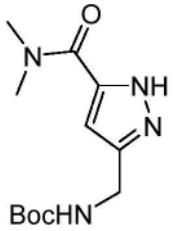


[0351] 步骤A.5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯:在N_2下在0℃下向5-羟基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(25.0g,1.0当量)在乙腈(250mL)中的溶液中分批添加$POBr_3$(184g,4.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,并用5% $NaHCO_3$溶液(3×300mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(13.0g,34%产率)。

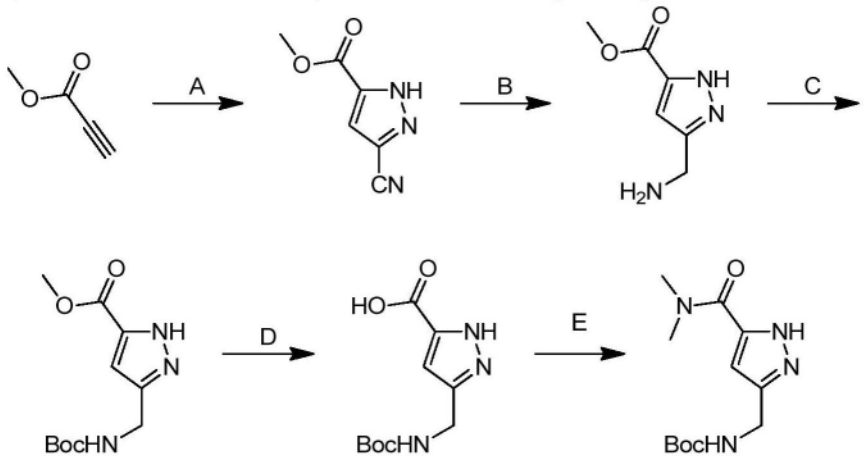
[0352] 步骤B.5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸:向5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(13.0g,1.0当量)在THF(237mL)中的溶液中一次性添加NaOH(在水中2M,119mL,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用浓HCl(150mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,粗品);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=204.9,206.9。

[0353] 步骤C.5-溴-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在0℃下向5-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(5.00g,1.0当量)在THF(50mL)中的混合物中添加二甲基胺(在THF中2M,24.4mL,2.0当量)和DIEA(15.8g,5.0当量)。添加HATU(18.5g,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(4.10g,72%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=232.0,234.0。

中间体28



((5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0354] 步骤A.3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:在25℃下向丙-2-炔酸甲酯(5.00g,1.0当量)和2-氨基乙腈(9.91g,1.8当量,HCl)在$CHCl_3$(500mL)和H_2O(16mL)中的溶液中缓慢添加$NaNO_2$(12.3g,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时并温热至60℃搅拌12小时。将反应混合物过滤,浓缩,并通过快速硅胶色谱法[ISCO®;80g sepaflash®二氧化硅快速柱,30%-50% EtOAc/PE梯度的洗脱液]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.00g,54%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=11.59(br s,1H),7.23(s,1H),4.01(s,3H)。

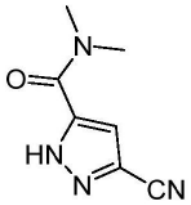
[0355] 步骤B.3-(氨基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl(0.5mL)和Pd/C(50.0mg,10%纯度,湿的)。将反应在25℃下在H_2气氛下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(513mg,99%产率)。

[0356] 步骤C.3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-(氨基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(400mg,79.7%纯度,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(424mg,3.0当量)和Boc_2O(336mg,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,浓缩,并通过快速硅胶色谱法[ISCO®;20gsepaflash®二氧化硅快速柱,在20mL/min下0-65% PE/EtOAc梯度的洗脱液]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(300mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=256.2。

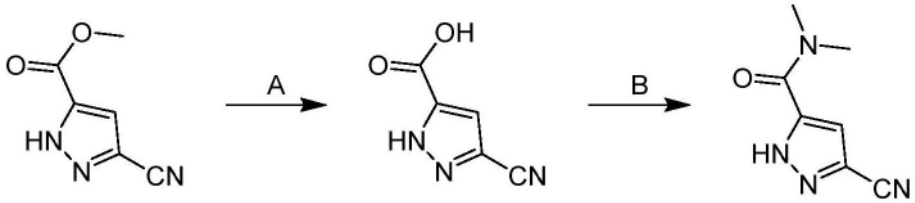
[0357] 步骤D.3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酸:向3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(300mg,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加在水中的NaOH(1M,3.5mL,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(20mL)中并将pH用HCl(1M)调节至5。将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(280mg,99%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=13.32-12.96(m,1H),7.35-7.26(m,1H),6.53(br s,1H),4.11(br d,J=5.2Hz,2H),1.39(s,9H)。

[0358] 步骤E.N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:向3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酸(260mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(439mg,5.0当量,HCl)在DMAc(10mL)中的溶液中滴加TEA(240mg,2.2当量)。然后向混合物中添加(三吡咯烷-1-基)溴化鏻六氟磷酸盐(653mg,1.3当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水($NH_3·H_2O$),B:ACN,B%:10%-40%,经10min]纯化,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(170mg,59%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.56-6.43(m,1H),4.28(br s,2H),3.27(s,3H),3.09(s,3H),1.45(s,9H)。

中间体29



3-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

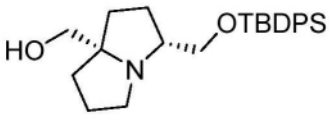


[0359] 步骤A.3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸:向3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.0当量)在水(15.0mL)和四氢呋喃(15.0mL)中的溶液中添加氢氧化锂(158mg,2.0当量)。将反应在50℃下搅拌2小时。将混合物用水(20.0mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以给出呈黄色油状物的标题化合物(400mg,88%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.27-7.51(m,1H)。

[0360] 步骤B.3-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:向3-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(500mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(2M,2.0当量,四氢呋喃)在N,N-二甲基甲酰胺

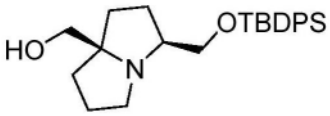
(25mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.41g,3.0当量)和[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基六氟磷酸铵(2.08g,1.50当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[中性条件;柱:Waters Xbridge C18150×50mm×10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:1%-26%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,84%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=2.82(s,3H)2.91(s,3H)7.95(s,1H)。

中间体30

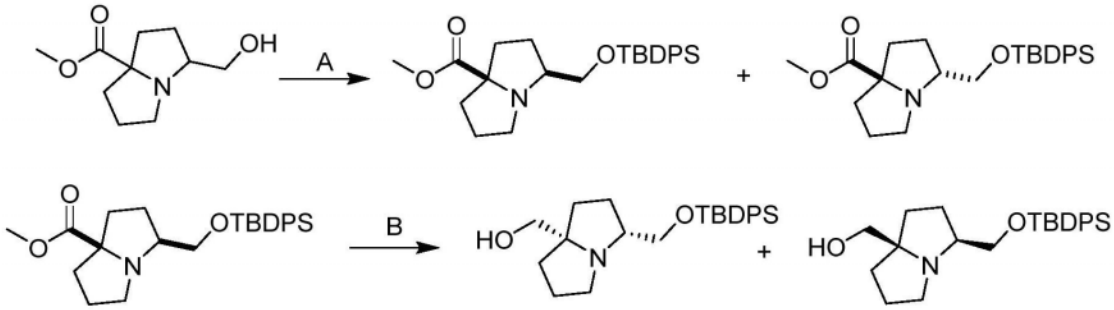


((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇

中间体31



((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇



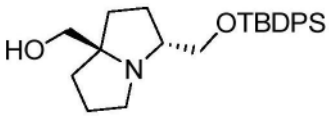
[0361] 步骤A.顺式-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯和反式-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯:向3-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(10g,1当量)和咪唑(10.2g,3当量)在DCM(150mL)中的溶液中添加TBDPSCl(20.7g,1.5当量)和DMAP(613mg,0.1当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(2×50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=50:1-1:1)和反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到两种标题化合物:呈黄色油状物的峰1(3.4g,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=438.3。呈黄色油状物的峰2(4g,13%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=438.3。

[0362] 步骤B.((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇和((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在-40℃下向顺式-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(5.0g,1.0当量)在THF(60mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(1.30g,3.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用饱和无水硫酸钠水溶液(4mL)淬灭,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,随后通过SFC[柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm,10um);流动相:(0.1%NH_3H_2O IPA);B%:50%-50%,7.7min;470min]纯化,以得到两种标题化合物:

[0363] 呈黄色油状物的中间体30(900mg,19%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.70(br t,J=5.6Hz,4H),7.50-7.32(m,6H),3.73-3.52(m,2H),3.33-3.11(m,2H),2.98-2.71(m,3H),1.98-1.84(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.71-1.64(m,2H),1.63-1.54(m,2H),1.07(s,9H)。

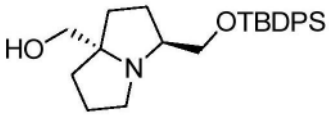
[0364] 呈黄色油状物的中间体31(900mg,19%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.74-7.67(m,4H),7.46-7.37(m,6H),3.74-3.52(m,2H),3.37-3.11(m,2H),3.03-2.71(m,3H),2.01-1.88(m,2H),1.87-1.78(m,2H),1.74-1.65(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.07(s,9H)。

中间体32

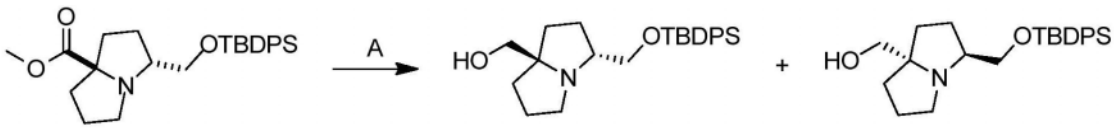


((3R,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇

中间体33



((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇

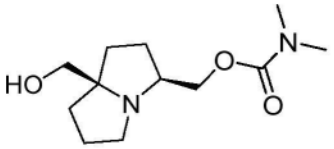


[0365] 步骤A.((3R,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇和((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在-40℃下向反式-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(3.0g,1.0当量)在THF(40mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(781mg,3.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用饱和无水硫酸钠水溶液(3mL)淬灭,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,随后通过SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);流动相:(0.1%NH_3H_2O MeOH);B%:30%-30%,3;800min]纯化,以得到两种标题化合物:

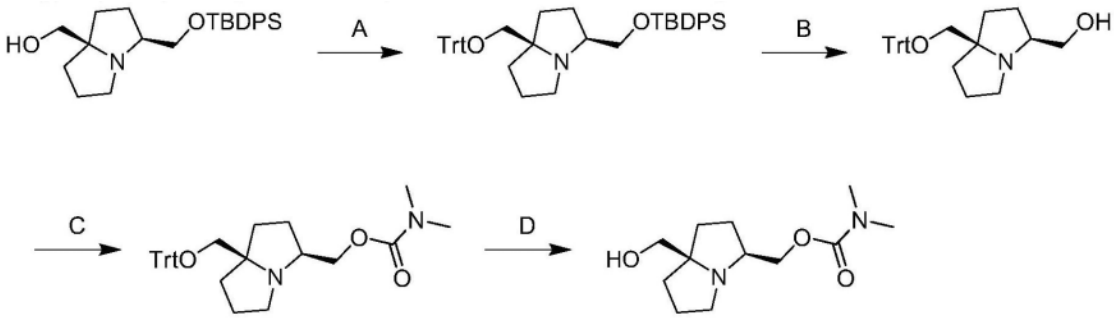
[0366] 呈黄色油状物的中间体32(1.0g,36%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.68(td,J=1.6,8.0Hz,4H),7.49-7.35(m,6H),3.84-3.65(m,2H),3.33(br s,2H),3.26-3.15(m,1H),2.93-2.89(m,1H),2.77(br d,J=6.4Hz,1H),2.03-1.95(m,1H),1.84-1.72(m,4H),1.71-1.59(m,3H),1.07(s,9H)。

[0367] 呈黄色油状物的中间体33(1.0g,36%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.67(br d,J=7.6Hz,4H),7.48-7.37(m,6H),3.95-3.88(m,1H),3.80(br dd,J=5.6,10.8Hz,1H),3.34(br s,2H),3.29-3.19(m,1H),3.00-2.88(m,1H),2.85-2.72(m,1H),2.04-1.95(m,1H),1.84-1.72(m,4H),1.71-1.57(m,3H),1.07(s,9H)。

中间体34



((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0368] 步骤A.(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(6.44g,1.0当量)和TEA(3.98g,2.5当量)在DCM(64.4mL)中的溶液中添加TrtCl(8.77g,2.0当量)。将反应在15℃下搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(10.3g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=652.8。

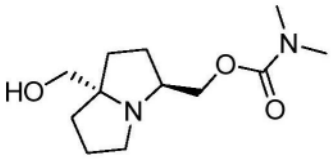
[0369] 步骤B.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(10.3g,1.0当量)在DMF(20.3mL)中的溶液中添加CsF(23.9g,10当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(60mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.15g,57%产率);^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ=7.49-7.38(m,6H),7.29-7.17(m,9H),3.44(dd,J=4.4,10.4Hz,1H),3.27(br dd,J=3.6,10.8Hz,1H),2.95-2.83(m,3H),2.82-2.73(m,1H),2.62(td,J=6.0,11.2Hz,1H),2.02(s,1H),1.89-1.81(m,1H),1.78-1.48(m,6H)。

[0370] 步骤C.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃-5℃下在N_2下向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(4.15g,1.0当量)和TEA(3.05g,3.0当量)在DCM(42mL)中的溶液中添加(4-硝基苯基)氯甲酸酯(3.03g,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。在0℃下在N_2下向混合物中添加N-甲基甲胺(2.0M,7.5mL,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)稀释,并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.03g,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=485.7。

[0371] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(2.03g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(4.78g,10当量)。将反应在0℃-25℃

下搅拌12小时。将混合物浓缩,溶解于MeOH(10mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,二氯甲烷/甲醇=15:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(834mg,82%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=4.03-3.93(m,2H),3.41-3.18(m,3H),3.04-2.97(m,1H),2.97-2.84(m,6H),2.80(td,J=4.8,10.4Hz,1H),2.09-1.93(m,2H),1.91-1.82(m,1H),1.82-1.71(m,2H),1.69-1.47(m,3H)。

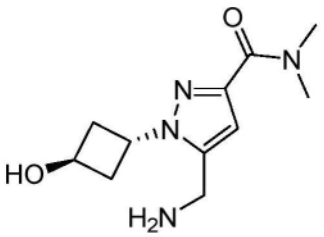
中间体35



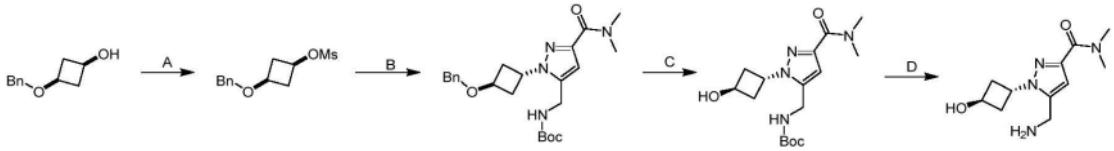
((3S,7aS)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

[0372] 根据中间体34由((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇合成。获得呈黄色油状物的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=4.00(dq,J=6.0,10.8Hz,2H),3.31-3.22(m,2H),3.03-2.96(m,2H),2.95-2.86(m,6H),2.80(td,J=5.2,10.8Hz,1H),2.09-1.46(m,8H)。

中间体36



5-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0373] 步骤A.顺式-3-(苄氧基)环丁基甲烷磺酸酯:在0℃下在N_2下向顺式-3-(苄氧基)环丁烷-1-醇(1.0g,1.0当量)、DMAP(68.6mg,0.1当量)和TEA(1.7g,3.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中滴加甲基磺酰基甲烷磺酸酯(2.0g,11.2mmol,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用冰缓慢淬灭,并且然后用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(1.4g,97.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.28(m,5H),4.66(quin,J=7.2Hz,1H),4.44(s,2H),3.75(quin,J=6.8Hz,1H),2.99(s,3H),2.89-2.79(m,2H),2.39-2.30(m,2H)。

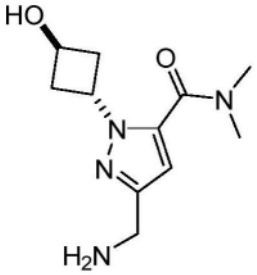
[0374] 步骤B.((1-(反式-3-(苄氧基)环丁基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在N_2下向N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)和顺式-3-(苄氧基)环丁基甲烷磺酸酯(143mg,1.5当量)在DMF(2mL)中的混合物中一次性添加Cs_2CO_3(364mg,3.0当量)。将反应加热至90℃并搅拌12小时。将混合物倒入冰水(3mL)中,并用乙酸乙酯(4mL×3)萃取。将合并的有机相用盐

水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并通过制备型TLC(SiO_2,PE/EA=3:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(38mg,20%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.28-7.21(m,5H),6.49(s,1H),4.93(br s,1H),4.70(brs,1H),4.42-4.39(m,3H),4.26(br d,J=5.6Hz,2H),3.27(s,3H),3.02(s,3H),2.71-2.66(m,2H),2.54-2.50(m,2H),1.37(s,9H)。还观察到了其他区域异构体。

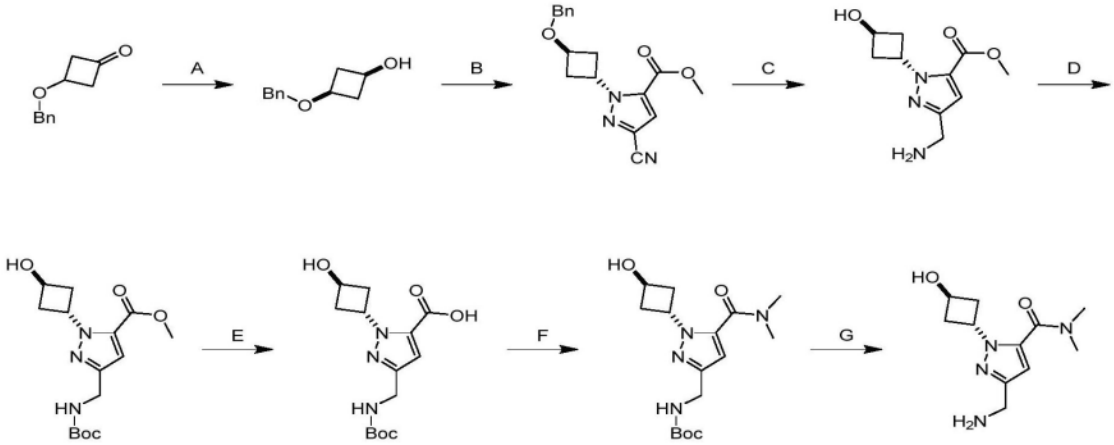
[0375] 步骤C.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在N_2下向((1-(反式-3-(苄氧基)环丁基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(175mg,1.0当量)在MeOH(3mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫数次。将反应在H_2(15psi)下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.48(s,1H),5.01-4.89(m,1H),4.60(br s,1H),4.22(br s,2H),4.12-3.92(m,3H),3.35(s,2H),3.32-3.15(m,3H),3.13-2.98(m,3H),2.71(td,J=6.0,12.0Hz,2H),2.47-2.32(m,2H),1.36(s,9H)。

[0376] 步骤D.5-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以给出呈黄色固体的粗产物(70mg,粗品,HCl)。LCMS(ESI,M+1):m/z=239.2。

中间体37



3-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺



[0377] 步骤A.顺式-3-(苄氧基)环丁醇:在0℃下在氮气气氛下向3-(苄氧基)环丁酮(7.00g,1.0当量)在MeOH(120mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(1.80g,1.2当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃-5℃下用饱和氯化铵溶液(300mL)缓慢淬灭,浓缩以除去

MeOH,并用EtOAc(70mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈无色液体的标题化合物(6.88g,94%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.29(m,5H),4.49-4.38(m,2H),3.96-3.87(m,1H),3.64(t,J=6.8Hz,1H),2.76-2.68(m,2H),1.98-1.92(m,2H)。

[0378] 步骤B.1-(反式-3-(苄氧基)环丁基)-3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向5-氰基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(1.80g,1.0当量)、顺式-3-(苄氧基)环丁醇(2.12g,1.0当量)和PPh_3(6.25g,2.0当量)在THF(40mL)中的混合物中添加DIAD(4.82g,4.6mL,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时并在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;80g sepaflash®二氧化硅快速柱,以100mL/min的30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(3.00g,71%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.37(d,J=4.4Hz,4H),7.34-7.29(m,1H),7.20(s,1H),5.95-5.78(m,1H),4.49(s,2H),4.45(ddd,J=2.4,4.4,6.8Hz,1H),3.91(s,3H),2.88-2.76(m,2H),2.74-2.62(m,2H)。

[0379] 步骤C.3-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向1-(反式-3-(苄氧基)环丁基)-3-氰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(600mg,1.0当量)在MeOH(20mL)和HCl溶液(1mL,在MeOH中2M)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%纯度,湿的)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在25℃下在H_2气氛(15psi)下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,99%产率,HCl)。

[0380] 步骤D.3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向3-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.0当量,HCl)和TEA(580mg,0.8mL,3.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加Boc_2O(625mg,0.6mL,1.5当量)。将反应在30℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40g sepaflash®二氧化硅快速柱,以50mL/min的50%-70% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,31%产率,95%纯度);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.76(s,1H),5.82(br s,1H),5.06-4.92(m,1H),4.81-4.69(m,1H),4.34(br d,J=4.4Hz,2H),3.86(s,3H),2.93-2.81(m,2H),2.50(ddd,J=4.0,8.4,13.2Hz,2H),1.48(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=326.1。

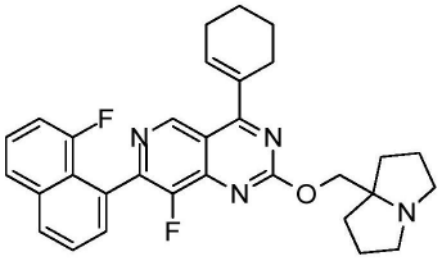
[0381] 步骤E:3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸:向3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(200mg,1当量)在MeOH(2mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加KOH(51.7mg,1.5当量)。将混合物在40℃下搅拌2小时。将反应用冰缓慢淬灭,并且然后用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(166mg,粗品);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=13.43-13.08(m,1H),7.29(br t,J=5.6Hz,1H),6.63(s,1H),5.76-5.66(m,1H),5.15(br d,J=4.4Hz,1H),4.40(br d,J=3.6Hz,1H),4.09(br d,J=5.6Hz,2H),2.70-2.57(m,2H),2.29(ddd,J=4.0,8.5,12.6Hz,2H),1.39(s,9H)。

[0382] 步骤F.((5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-甲酸(143mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(93.6mg,2.5当量,HCl)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(297mg,5.0当量)和HATU(524mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将残余物倒

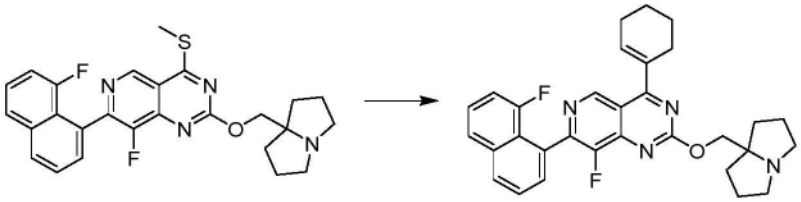
入冰水(5mL)中,并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈黄色液体的标题化合物(155mg,94.7%产率)。

[0383] 步骤G.3-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:向((5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(155mg,1.0当量)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1mL)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,粗品,HCl)。LCMS(ESI,M+1):m/z=239.0。

实例524

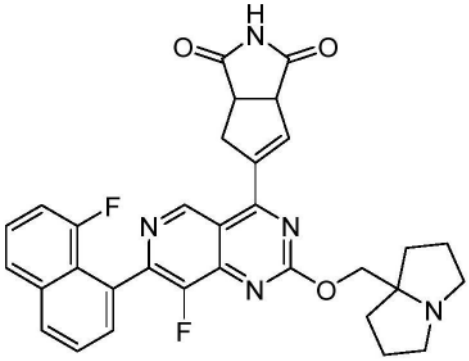


4-(环己-1-烯-1-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

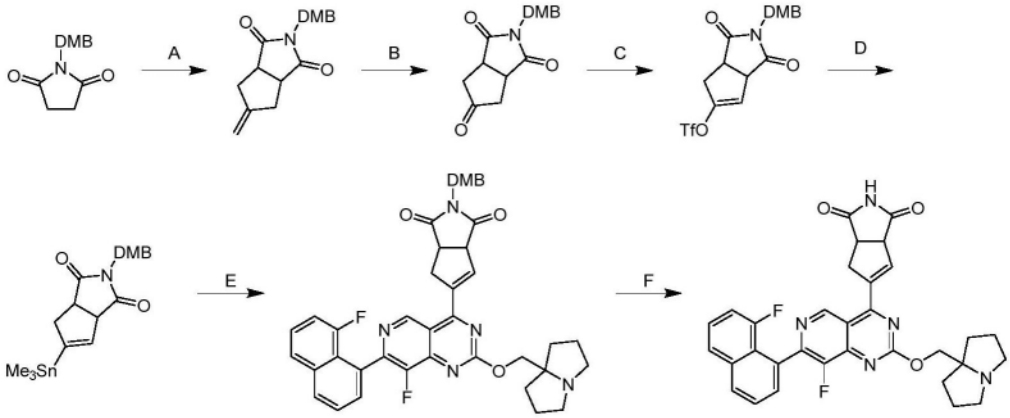


[0384] 将中间体1(60mg,1当量)、三丁基(环己烯-1-基)锡烷(93.1mg,2当量)、2-羟基-3-甲基-苯甲酸亚铜(80.8mg,3当量)、$Pd(PPh_3)_4$(14.5mg,0.1当量)在THF(2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下在60℃下搅拌15小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:23%-53%,10min)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(1.27mg,2.45μmol,1.95%产率)(0.23甲酸盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27(s,1H),8.67-8.47(m,1H),8.14(br d,J=8.0Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.74-7.69(m,1H),7.65-7.62(m,1H),7.54(dt,J=5.0,8.0Hz,1H),7.20(dd,J=7.0,13.2Hz,1H),6.49(br t,J=3.6Hz,1H),4.45(s,2H),3.19(br dd,J=5.8,10.8Hz,2H),2.81(td,J=6.5,10.8Hz,2H),2.70(br s,2H),2.51-2.39(m,2H),2.13(br dd,J=6.5,12.4Hz,2H),2.00-1.81(m,10H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=513.3。

实例525



5-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,6a-二氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



[0385] 步骤A.2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-亚甲基-3a,4,6,6a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮:在-78℃下在氮气气氛下向1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2,5-二酮(12.0g,1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中添加LDA(2M,144mL,6.0当量)。将混合物在-78℃下搅拌15min并在0℃下搅拌1小时。将混合物冷却至-78℃,并滴加3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(24.1g,4.0当量)在THF(100mL)中的溶液。使混合物温热至20℃并在20℃下搅拌24小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(500mL)和水(500mL)淬灭。将混合物用EtOAc(300mL×2)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(5.50g,21%产率,55%纯度);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.97(d,J=8.4Hz,1H),6.44-6.34(m,2H),4.93(s,2H),4.61(s,2H),3.79(s,3H),3.78(s,3H),3.28-3.20(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.69-2.61(m,2H)

[0386] 步骤B.2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3a,4,6,6a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮:向2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-亚甲基-3a,4,6,6a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮(2.00g,1.0当量)在THF(20mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(5.68g,4.0当量)和$K_2OsO_4.2H_2O$(122mg,0.05当量)。将混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至1:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(850mg,42%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.46-6.41(m,2H),4.66(s,2H),3.79(s,3H),3.77(s,3H),3.56-3.49(m,2H),2.84-2.73(m,2H),2.62-2.51(m,2H)

[0387] 步骤C.[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氧代-6,6a-二氢-3aH-环戊二烯并[c]吡咯-5-基]三氟甲烷磺酸酯:在-78℃下在氮气气氛下向2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3a,4,6,6a-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮(850mg,1.0当量)在THF(12mL)中的溶液中添加LDA(2M,1.7mL,1.2当量)。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时。添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(1.00g,1.0当量)在THF(6mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至3:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(410mg,34%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.04(d,J=9.2Hz,1H),6.44-6.39(m,2H),5.81(d,J=2.0Hz,1H),4.73-4.57(m,2H),3.89(qd,J=2.8,8.1Hz,1H),3.79(s,6H),3.46(ddd,J=2.8,7.8,10.5Hz,1H),3.16-3.06(m,1H),3.03-2.93(m,1H)

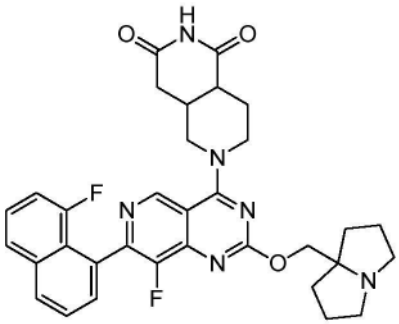
[0388] 步骤D.2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-三甲基甲锡烷基-6,6a-二氢-3aH-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮:向[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氧代-6,6a-二氢-3aH-环戊二烯并[c]吡咯-5-基]三氟甲烷磺酸酯(100mg,1.0当量)和三甲基(三甲基甲甲锡烷基)锡烷(90.3mg,1.2当量)在THF(2mL)中的溶液中添加LiCl(29.2mg,3.0当量)和Pd(PPh_3)$_4$(53.1mg,0.2当量)。将混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至2:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(50.0mg,48%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.93(d,J=8.0Hz,1H),6.43-6.35(m,2H),5.86(d,J=2.4Hz,1H),4.59(d,J=3.6Hz,2H),3.95(dt,J=2.4,5.0Hz,1H),3.78(d,J=1.6Hz,6H),3.50-3.41(m,1H),2.97-2.91(m,2H),0.18(s,9H)

[0389] 步骤E.2-(3,4-二甲氧基苄基)-5-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,6a-二氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:向中间体1(40.0mg,1.0当量)和2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-三甲基甲甲锡烷基-6,6a-二氢-3aH-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮(48.9mg,1.3当量)在THF(1mL)中的溶液中添加噻吩-2-羧酸铜(thiophene-2-carbonyloxycopper)(23.9mg,1.5当量)、Pd_2(dba)$_3$(7.65mg,0.1当量)和三(2-呋喃基)膦(5.82mg,0.3当量)。将混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1和乙酸乙酯/MeOH 10:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(50.0mg,76%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.23(d,J=2.8Hz,1H),8.03(br d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.63(m,1H),7.62-7.57(m,1H),7.47(dt,J=5.2,8.0Hz,1H),7.17-7.08(m,2H),6.66(br s,1H),6.46-6.38(m,2H),4.68(s,2H),4.54-4.31(m,2H),4.29-4.22(m,1H),3.82-3.77(m,3H),3.71(d,J=16.0Hz,4H),3.67-3.59(m,2H),3.58-3.48(m,1H),3.36-3.02(m,2H),2.86-2.59(m,3H),2.22-2.09(m,2H),2.00-1.86(m,4H),1.82-1.68(m,2H);

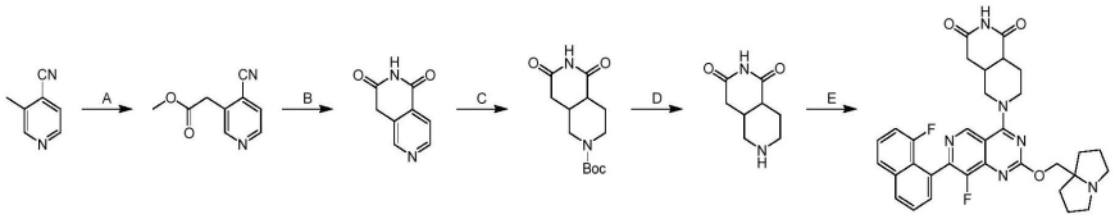
[0390] 步骤F.5-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,6a-二氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:在0℃下向2-(3,4-二甲氧基苄基)-5-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,6a-二氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

(40.0mg,1.0当量)在ACN(1mL)中的溶液中添加CAN(153mg,5.0当量)在H_2O(1mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(10mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1和乙酸乙酯/MeOH 10:1)和制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.80mg,2.2%产率)(0.40甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.34(s,1H),8.30-8.23(m,1H),8.03(br d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.47(dt,J=5.2,8.0Hz,1H),7.18-7.09(m,1H),6.73(br s,1H),4.95-4.85(m,1H),4.84-4.75(m,1H),4.39-4.26(m,1H),3.94-3.82(m,2H),3.75-3.67(m,1H),3.67-3.54(m,2H),3.04-2.91(m,2H),2.41(br dd,J=6.0,13.6Hz,2H),2.33-2.26(m,2H),2.12(br dd,J=6.4,12.8Hz,2H),2.01(br dd,J=6.4,13.2Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=568.2。

实例526



6-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-二酮



[0391] 步骤A.2-(4-氰基吡啶-3-基)乙酸甲酯:在-60℃下向3-甲基异烟腈(2.2g,1.0当量)和碳酸二甲酯(2.52g,1.5当量)在THF(20mL)中的混合物中滴加KHMDS(1M,37.2mL,2.0当量)。将反应在-60℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(50ml)淬灭,并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至2:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(600mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=177.1。

[0392] 步骤B.2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-二酮:向2-(4-氰基吡啶-3-基)乙酸甲酯(300mg,1.0当量)在甲苯(6mL)中的混合物中添加三(三苯基膦)氯化铑(I)(78.8mg,0.05当量)和(E)-乙醛肟(503mg,5当量)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应在氮气气氛下在110℃下搅拌6小时。将混合物浓缩并在25℃下用甲醇(5ml)研磨1小时,以得到呈棕色固体的标题化合物(170mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=163.0。

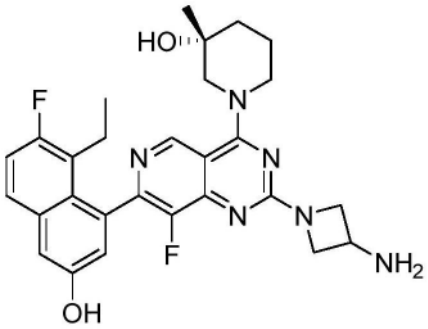
[0393] 步骤C.5,7-二氧代八氢-2,6-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯:向2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-

二酮(170mg,1.0当量)和$(Boc)_2O$(333mg,2.0当量)在MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(30mg,10%纯度)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在H_2(50psi)气氛下在40℃下搅拌20小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(147mg,45%产率),LCMS(ESI,M-55):m/z=213.0。

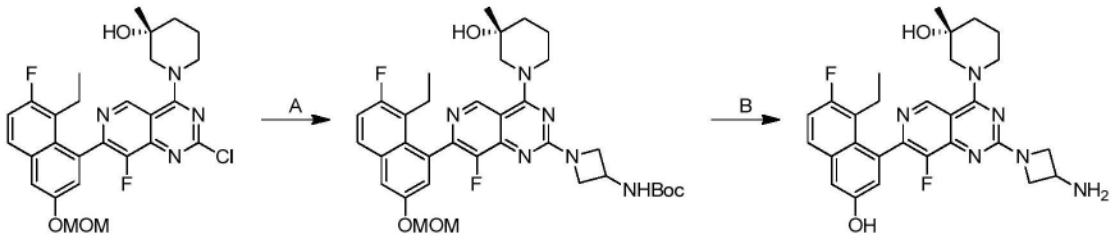
[0394] 步骤D.六氢-2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-二酮:向5,7-二氧代八氢-2,6-萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(147mg,1.0当量)在二氯甲烷(2mL)中的混合物中添加TFA(770mg,12当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(160mg,粗品,TFA盐)。

[0395] 步骤E.6-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-二酮:向六氢-2,6-萘啶-1,3(2H,4H)-二酮(160mg,5.0当量,TFA)和8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(60mg,1.0当量)在DMF(0.05mL)中的混合物中添加DIPEA(223mg,15当量)和4Å分子筛(50mg)。将反应在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:5%-35%,经10min]纯化并冻干,以得到呈棕色固体的标题化合物(7.54mg,经两步9.3%产率)(0.95甲酸盐);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.18-9.10(m,1H),8.18-8.11(m,1H),7.91-7.85(m,1H),7.76-7.69(m,1H),7.67-7.60(m,1H),7.59-7.52(m,1H),7.27-7.16(m,1H),4.67(s,2H),4.30-3.89(m,3H),3.74-3.62(m,2H),3.32-3.06(m,4H),2.92-2.78(m,1H),2.77-2.42(m,3H),2.40-2.31(m,2H),2.30-2.15(m,4H),2.12(br dd,J=6.4,12.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=599.2。

实例527



(R)-1-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

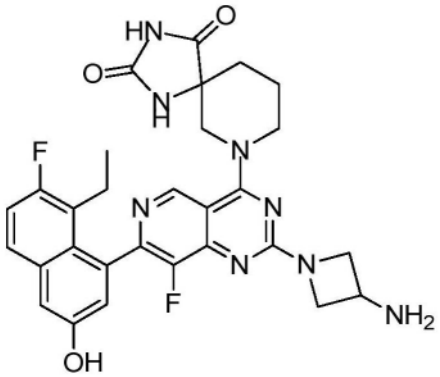


[0396] 步骤A.(R)-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-

3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)、N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,2.0当量)在二噁烷(2mL)中的混合物中添加DIPEA(244mg,5.0当量),并且然后将混合物在N2气氛下在90℃下搅拌12小时。将反应混合物稀释(40mL),并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(200mg,80%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=665.3。

[0397] 步骤B.(R)-1-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向N-[1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-4-[(3R)-3-羟基-3-甲基-1-哌啶基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在二噁烷(1.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,564μL,10.0当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(C18,A:水[(0.1% FA)-ACN];B:ACN,B%:45%-65%,经25min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(96.3mg,82%产率)(0.52甲酸盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.98(d,J=1.6Hz,1H),8.51(br s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.04(s,1H),4.58-4.48(m,2H),4.31(br d,J=13.2Hz,1H),4.18-4.01(m,4H),3.64-3.50(m,1H),3.47-3.39(m,1H),2.59-2.42(m,1H),2.33-2.19(m,1H),2.18-2.05(m,1H),1.89-1.68(m,3H),1.26(d,J=13.6Hz,3H),0.82(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=521

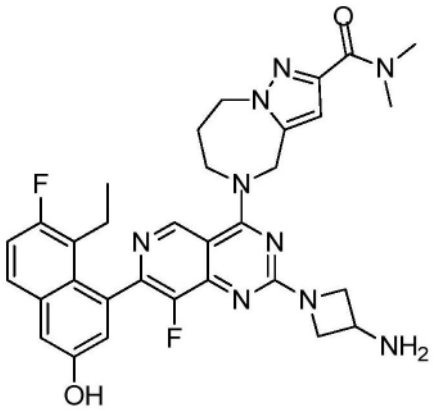
实例528



7-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0398] 根据对于实例527所述的2步程序由7-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮合成呈白色固体的标题化合物。(0.54甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.87(d,J=1.2Hz,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),7.74(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.39-7.27(m,2H),6.99(dd,J=2.4,6.0Hz,1H),4.35-4.16(m,4H),3.93-3.69(m,4H),3.55-3.25(m,3H),2.39-2.30(m,1H),2.25-2.12(m,1H),2.10-1.96(m,2H),1.94-1.77(m,2H),0.81-0.68(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=575.3。

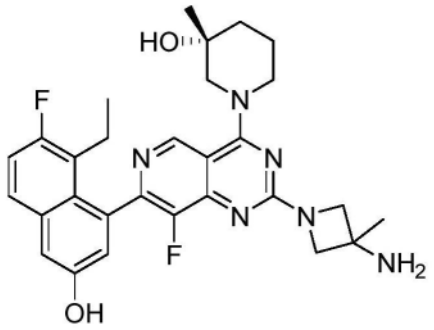
实例529



5-(2-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0399] 根据对于实例527所述的2步程序由5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺合成呈白色固体的标题化合物。(0.40甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.95(s,1H),7.66(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),6.65(s,1H),5.22-5.01(m,2H),4.57-4.43(m,4H),4.33(td,J=5.6,14.4Hz,2H),4.15-4.06(m,3H),3.32(s,3H),2.56-2.44(m,1H),2.34(br s,2H),2.28-2.14(m,1H),0.79(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.4。

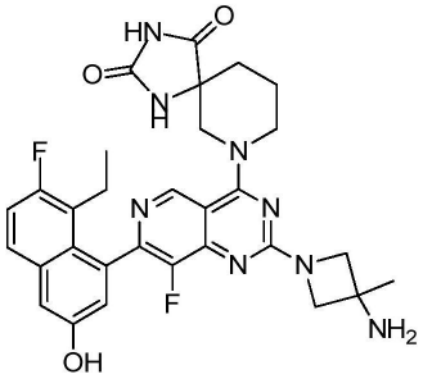
实例 530



(R)-1-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0400] 根据对于实例527所述的2步程序由(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇和N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物,除了在步骤B中使用HCl•MeOH,以生产呈白色固体的期望化合物。(0.37甲酸盐)^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=8.99(d,J=2.0Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.27-7.20(m,1H),7.03(s,1H),4.32(br d,J=13.2Hz,1H),4.18(s,4H),4.08(br dd,J=8.4,13.2Hz,1H),3.46(br s,2H),2.50(ddd,J=2.0,7.2,14.4Hz,1H),2.34-2.19(m,1H),2.17-2.03(m,1H),1.90-1.70(m,3H),1.60(s,3H),1.26(d,J=13.2Hz,3H),0.88-0.78(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=535.3。

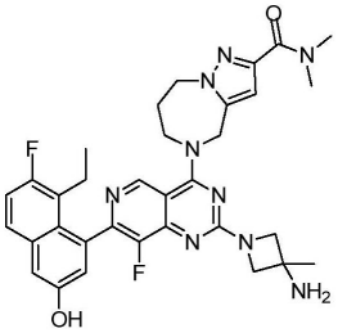
实例531



7-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0401] 根据对于实例527所述的2步程序由7-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮和N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。(0.7甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.87(s,1H),8.25(s,1H),7.74(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.39-7.26(m,2H),6.99(dd,J=2.4,6.4Hz,1H),4.39-4.15(m,3H),3.97-3.89(m,4H),3.51-3.29(m,3H),2.31-1.96(m,4H),1.93-1.76(m,2H),1.41(s,3H),0.81-0.67(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=589.3

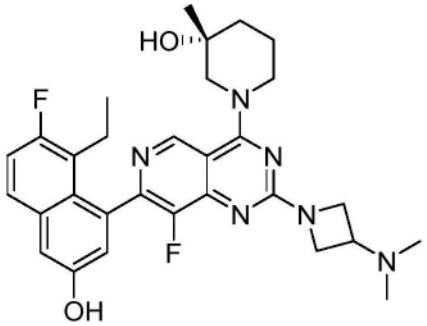
实例532



5-(2-(3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0402] 根据对于实例527所述的2步程序由5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺和N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。(0.31甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.95(s,1H),7.66(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),6.65(s,1H),5.25-5.03(m,2H),4.56-4.48(m,2H),4.35(br d,J=15.6Hz,2H),4.12(s,4H),3.33(s,3H),3.32-3.30(m,6H),3.08(s,3H),2.62-2.45(m,1H),2.40-2.30(m,2H),2.27-2.16(m,1H),1.56(s,3H),0.80(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=628.4。

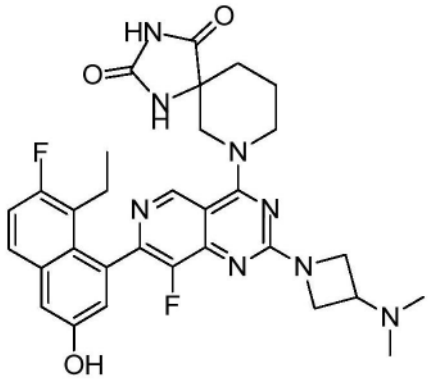
实例533



(R)-1-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0403] 根据对于实例527所述的2步程序由(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇和N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。(0.28甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.97(d,J=2.4Hz,1H),8.35(br s,1H),7.66(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.29(d,J=2.6Hz,1H),7.24(t,J=9.4Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),4.41-4.25(m,3H),4.15-4.02(m,3H),3.64-3.48(m,1H),3.47-3.36(m,2H),3.31(s,2H),2.56-2.46(m,1H),2.36(s,6H),2.24(dqd,J=4.6,7.4,14.5Hz,1H),2.17-2.03(m,1H),1.82(br s,1H),1.79-1.69(m,2H),1.26(d,J=13.4Hz,3H),0.89-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=:549.2。

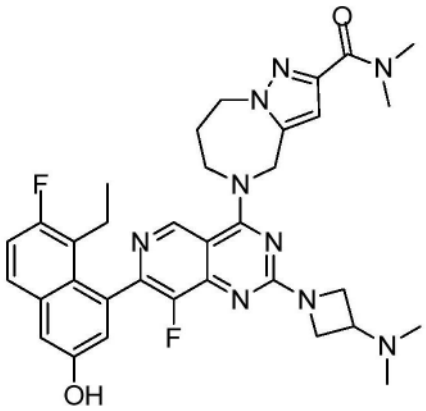
实例534



7-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0404] 根据对于实例527所述的2步程序由7-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮和N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。(0.32甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87-10.62(m,1H),10.17-9.53(m,1H),8.87(s,1H),8.66(1H),7.75(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.40-7.26(m,2H),6.99(dd,J=2.4,6.0Hz,1H),4.37-4.09(m,4H),3.99-3.87(m,2H),3.46-3.38(m,2H),3.18-3.10(m,1H),2.47-2.17(m,2H),2.13(s,6H),2.09-1.94(m,2H),1.83(br t,J=9.6Hz,2H),0.80-0.68(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=603.4。

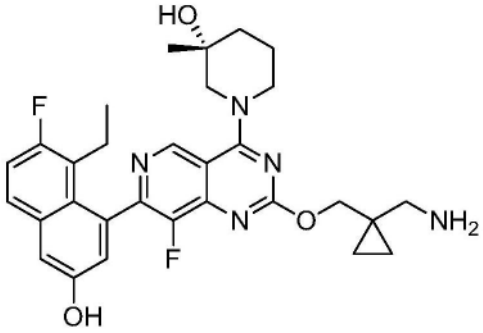
实例535



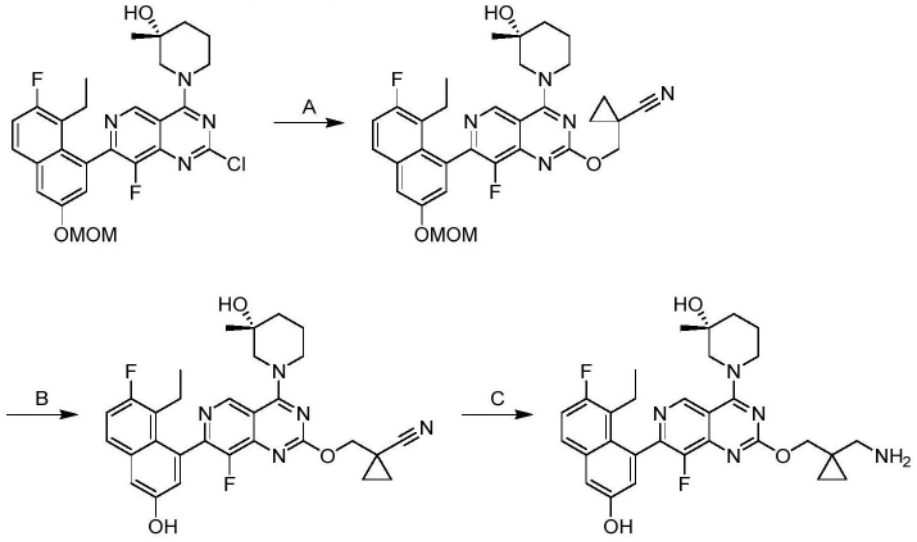
5-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0405] 根据对于实例527所述的2步程序由5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺和N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐合成标题化合物,以生产呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.94(s,1H),7.66(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.29(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),6.69(s,1H),5.28-5.02(m,2H),4.52(br d,J=5.6Hz,2H),4.41-4.27(m,4H),4.16-4.01(m,2H),3.44-3.36(m,1H),3.36-3.32(m,3H),3.08(s,3H),2.57-2.47(m,1H),2.41-2.28(m,8H),2.27-2.16(m,1H),0.80(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=642.4。

实例536



(R)-1-(2-((1-(氨基甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



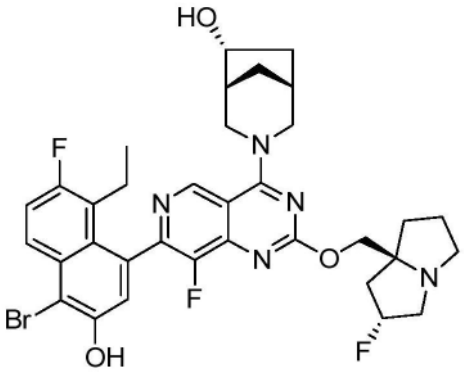
[0406] 步骤A.(R)-1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈:向t-BuONa(2M,3.40mL,2.0当量)在THF中的溶液中添加1-(羟基甲基)环丙烷甲腈(661mg,2.0当量)。将反应在N_2气氛下在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物添加至(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.80g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中。将反应在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在0℃下通过添加H_2O(10mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(900mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=590.2。

[0407] 步骤B.(R)-1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈:在0℃下向(R)-1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈(400mg,1.0当量)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(6.16g,4.00mL)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$溶液(8mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(15.4mg,11%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=546.3。

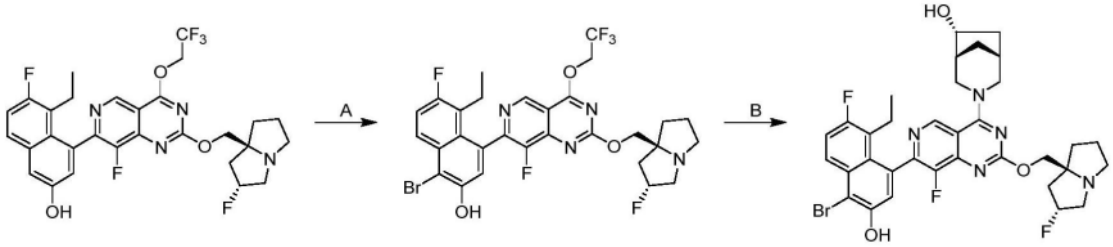
[0408] 步骤C.(R)-1-(2-((1-(氨基甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在N_2气氛下向PtO_2(83.2mg,1.0当量)在MeOH(2.5mL)中的混合物中添加(R)-1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈(200mg,1.0当量)和HCl·MeOH(4M,1mL)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(10mM FA),B:ACN,B%:13%-43%,经10min]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(14.3mg,6.9%产率)(0.9甲酸盐);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.23(s,1H),8.38(s,1H),7.77-7.73(m,1H),7.40-7.25(m,2H),7.10-6.97(m,1H),4.43-4.00(m,4H),3.69-3.43(m,1H),3.41-3.25(m,1H),2.82(d,J=1.6Hz,1H),2.53-2.51

(m,2H),2.44-2.26(m,3H),2.25-1.92(m,2H),1.74-1.61(m,3H),1.17(d,J＝9.6Hz,3H),0.81-0.53(m,7H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝550.2。

实例537



(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

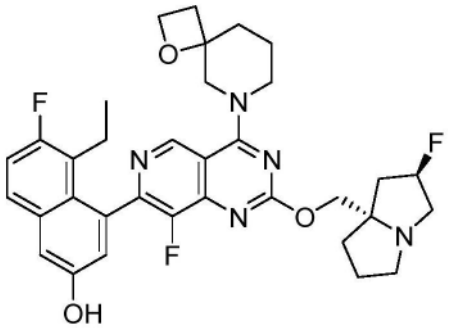


[0409] 步骤A.1-溴-5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(340mg,1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加NBS(112mg,1.1当量)在DMF(1.5mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物用Na_2SO_3(25mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机物经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi Polar-RP 100×25mm×4μm;A:水(TFA),B:ACN;B%:44%-64%,经7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,34%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.85(br s,1H),9.22(s,1H),8.21(dd,J＝6.0,9.6Hz,1H),7.56(t,J＝9.6Hz,1H),7.23(s,1H),5.47-5.17(m,3H),4.34 -4.14(m,2H),3.18-3.05(m,2H),3.03(s,1H),2.91-2.78(m,1H),2.39-2.31(m,1H),2.17-2.01(m,4H),1.88-1.77(m,3H),0.71(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+3):m/z＝673.0。

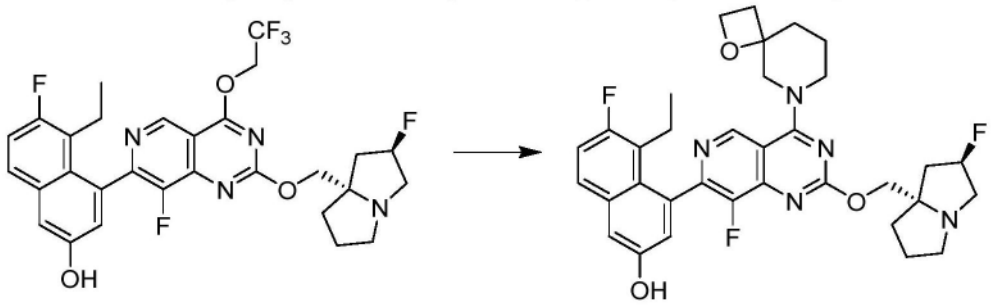
[0410] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向1-溴-5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50mg,1.0当量)和(1S,5S,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(18.3mg,1.5当量,HCl)在DMF(0.15mL)中的溶液中添加DIPEA(48.1mg,5.0当量)和4Å分子筛(20mg)。然后将混合物在60℃下搅拌12

小时。将混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:18%-48%,经10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(22mg,39%产率,FA)(0.19甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.83(br s,1H),9.39-9.24(m,1H),8.20(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),8.16(s,1H),7.55(dt,J=2.8,9.6Hz,1H),7.23(d,J=16.0Hz,1H),5.39-5.18(m,1H),4.93-4.66(m,2H),4.64-4.50(m,1H),4.20-4.11(m,2H),4.08-3.95(m,1H),3.80-3.68(m,1H),3.37(br d,J=13.2Hz,1H),3.10(br d,J=8.8Hz,2H),3.03(br s,1H),2.84(br d,J=6.4Hz,1H),2.43-2.31(m,2H),2.20-1.99(m,6H),1.89-1.74(m,4H),1.67(br s,1H),1.30-1.21(m,1H),0.73(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+3):m/z=698.0,700.0。

实例538

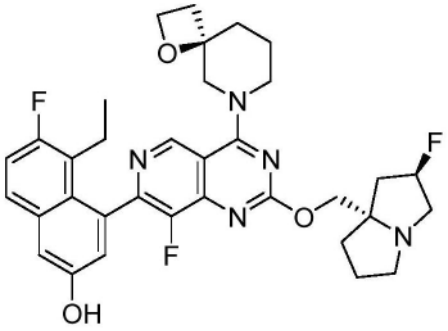


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

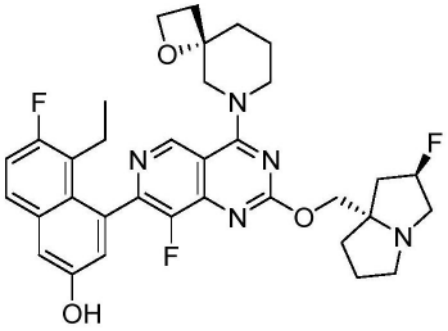


[0411] 将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(350mg,1.00当量)、1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷草酸酯(305mg,1.5当量)、K_3PO_4(1.25g,10当量)和4Å分子筛(100mg)在DMF(2mL)和ACN(2mL)中的混合物在N_2气氛下在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨)-ACN];B%:41%-71%,9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(140mg,36%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.29-9.21(m,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.08(d,J=2.8Hz,1H),5.44-5.16(m,1H),4.68-4.52(m,3H),4.49-4.36(m,1H),4.35-4.29(m,1H),4.28-4.20(m,1H),3.82(ddd,J=2.4,13.6,19.4Hz,1H),3.54-3.37(m,1H),3.25-3.13(m,3H),3.00(dt,J=6.0,9.2Hz,1H),2.54-2.44(m,3H),2.37-2.12(m,5H),2.02-1.76(m,6H),0.87-0.69(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=620.1

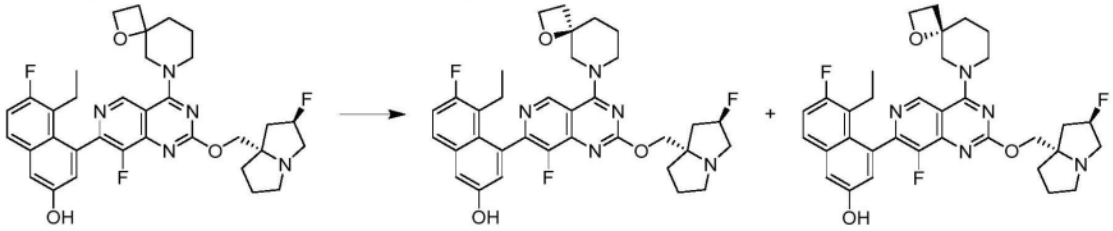
实例539



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((R)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚实例540



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((S)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



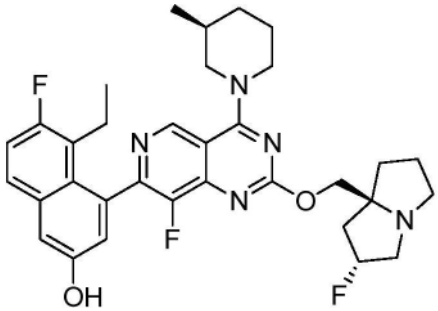
将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚通过SFC[条件:柱:REGIS(S,S)WHELK-01(250mm×25mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,5.5min]分离,以得到:

[0412] 呈黄色固体的实例539(51.3mg,36%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26(d,J=4.4Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.08(d,J=2.8Hz,1H),5.40-5.20(m,1H),4.70-4.53(m,3H),4.50-4.37(m,1H),4.37-4.29(m,1H),4.29-4.20(m,1H),3.84(dd,J=13.6,17.6Hz,1H),3.57-3.37(m,1H),3.25-3.12(m,3H),3.05-2.96(m,1H),2.56-2.43(m,3H),2.38-2.12(m,5H),2.03-1.79(m,6H),0.81(q,J=7.6Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

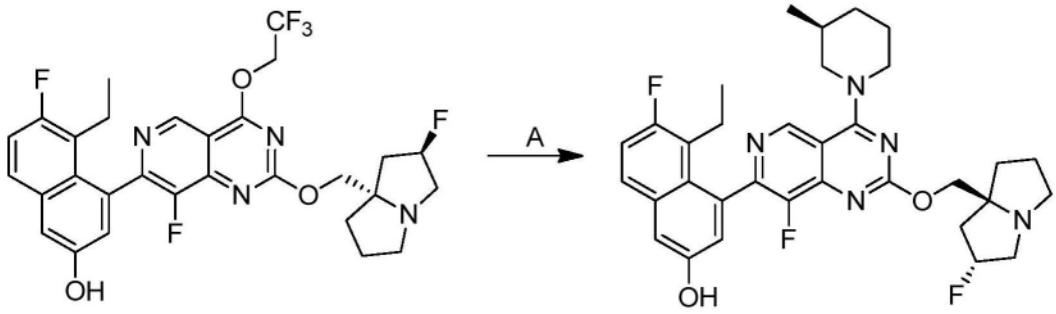
[0413] 呈黄色固体的实例540(49.5mg,34.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26(d,J=4.0Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),5.39-5.22(m,1H),4.69-4.52(m,3H),4.50-4.39(m,1H),4.36-4.31(m,1H),4.29-4.23(m,1H),3.84(dd,J=13.6,18.0Hz,1H),3.52-3.39(m,1H),3.26-3.18(m,3H),3.05-2.96(m,1H),2.54-2.44(m,3H),2.34-2.13(m,5H),2.03-1.82(m,6H),

0.81(dt,J＝3.6,7.6Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝620.3。

实例541

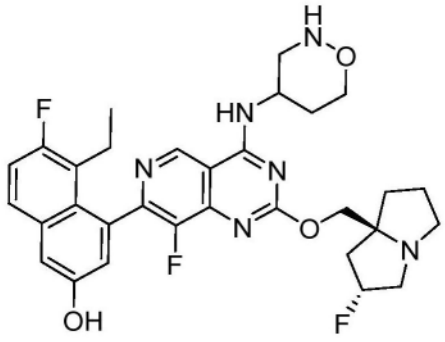


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((S)-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

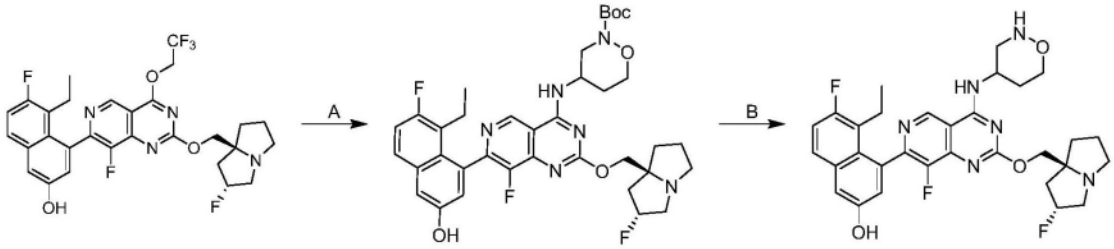


[0414] 向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1当量)和(S)-3-甲基哌啶(25.1mg,1.5当量)在DMF(0.8mL)中的溶液中添加DIPEA(109mg,5当量)和4Å分子筛(20mg)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:20%-50%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(44.5mg,41%产率,0.2FA)(1甲酸盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.02(s,1H),7.68(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.35-7.19(m,2H),7.06(s,1H),5.48-5.24(m,1H),4.68-4.49(m,2H),4.44-4.27(m,2H),3.56-3.32(m,4H),3.18-3.04(m,2H),2.49-1.75(m,12H),1.40(br d,J＝11.2Hz,1H),1.03(br d,J＝6.4Hz,3H),0.80(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝592.3

实例542



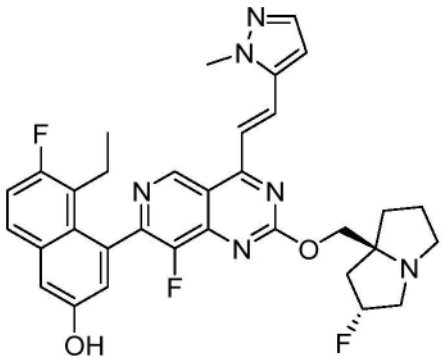
4-(4-((1,2-噁嗪烷-4-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



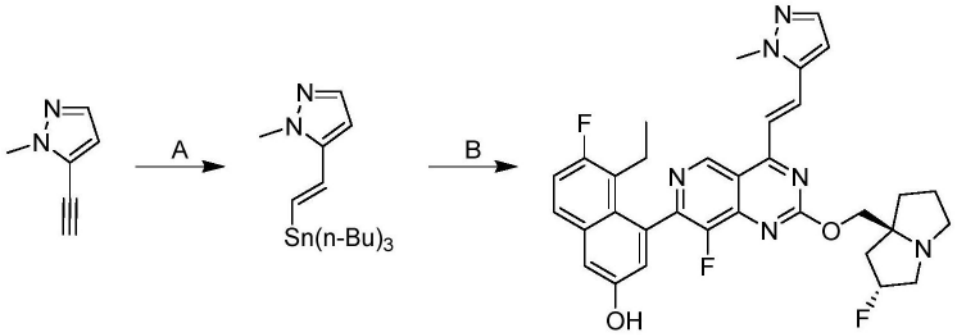
[0415] 步骤A 4-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,2-噁嗪烷-2-甲酸叔丁酯:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30.0mg,1.0当量)在二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(107mg,10.0当量)和4-氨基噁嗪烷-2-甲酸叔丁酯(20.5mg,2.0当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到标题化合物(40.0mg,粗品),LCMS(ESI,M+1):m/z=695.3。

[0416] 步骤B.4-(4-((1,2-噁嗪烷-4-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向4-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,2-噁嗪烷-2-甲酸叔丁酯(30.0mg,1.0当量)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH4HCO3)-ACN];B%:35%-65%,10分钟]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(8.04mg,30%产率,97%纯度);1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.96(s,1H),9.43(s,1H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.42-7.31(m,2H),7.2-6.94(m,2H),5.70-5.23(m,1H),4.55-4.41(m,2H),4.11-3.98(m,1H),3.80(br t,J=10.8Hz,1H),3.26-3.11(m,3H),3.06-2.96(m,1H),2.96-2.84(m,1H),2.81-2.59(m,1H),2.41-2.26(m,4H),2.15-1.84(m,7H),0.71(t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=595.4。

实例543



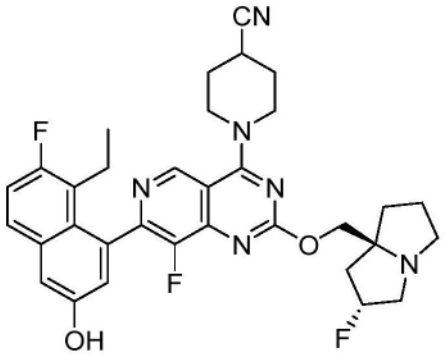
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙烯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



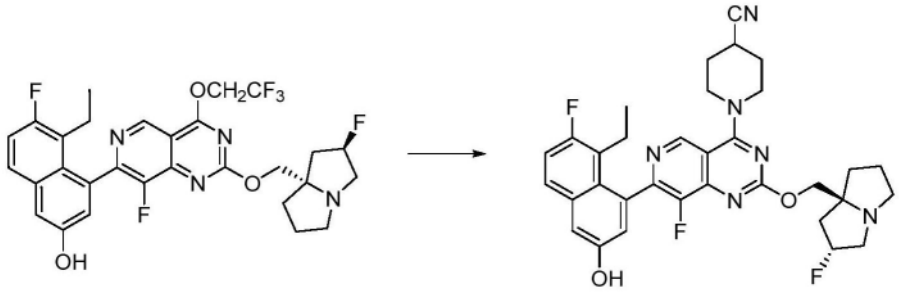
[0417] 步骤A.(E)-1-甲基-5-(2-(三丁基甲锡烷基)乙烯基)-1H-吡唑:向5-乙炔基-1-甲基-吡唑(477mg,1.0当量)和Bu_3SnH(1.7g,1.3当量)在甲苯(7mL)中的溶液中添加AIBN(36.9mg,0.05当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-35%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg,5.4%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.44(d,J=1.6Hz,1H),6.49-6.45(m,1H),6.37(d,J=1.6Hz,1H),5.71(d,J=2.8Hz,1H),3.79(s,3H),1.56-1.52(m,6H),1.49-1.43(m,6H),1.34-1.31(m,6H),0.92-0.90(m,9H)。

[0418] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙烯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(35mg,1.0当量)、(E)-1-甲基-5-(2-(三丁基甲锡烷基)乙烯基)-1H-吡唑(33.4mg,1.3当量)、噻吩-2-羧酸铜(18.5mg,1.5当量)、三(2-呋喃基)膦(1.5mg,0.1当量)和$Pd_2(dba)_3$(17.8mg,0.3当量)在THF(1mL)中的混合物在N_2气氛下在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释,并用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过制备型TLC(SiO_2,DCM/MeOH 10:1)纯化,随后通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(4mg,10.0%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.31(d,J=6.0Hz,1H),8.26-8.12(m,1H),7.63(dd,J=11.2,15.2Hz,1H),7.57-7.48(m,2H),7.23-7.16(m,2H),7.10-6.86(m,1H),6.78(dd,J=1.6,14.0Hz,1H),5.48-5.24(m,1H),4.67-4.46(m,2H),4.05(d,J=6.0Hz,3H),3.64-3.48(m,2H),3.44-3.25(m,2H),3.14-3.07(m,1H),2.50-2.17(m,6H),0.85-0.67(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=601.2。

实例544

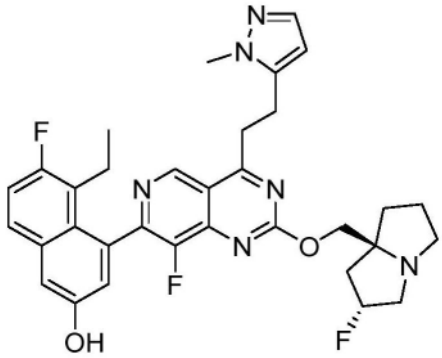


1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲腈

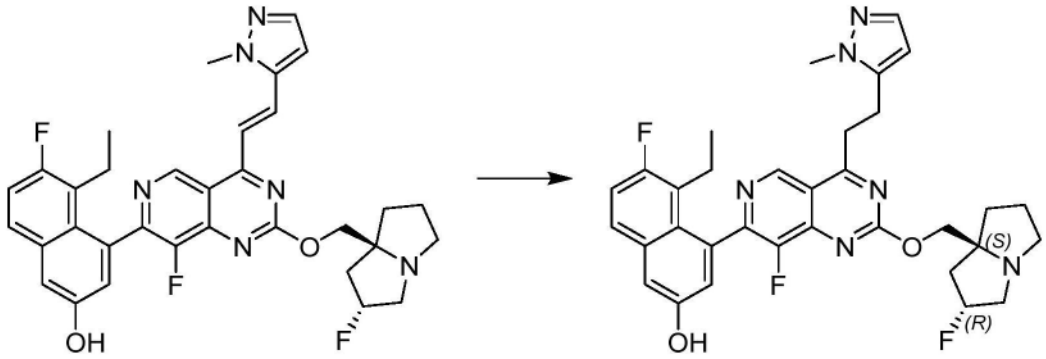


[0419] 向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(60.0mg,1.0当量)和哌啶-4-甲腈盐酸盐(55.6mg,3.0当量,HCl)在DMF(2mL)中的溶液中添加磷酸钾(214mg,10当量)和4Å分子筛(10mg)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:43%-73%,9分钟]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(16.0mg,25%产率);^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.04(s,1H),7.65(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.27(d,J=2.4Hz,1H),7.23(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),5.40-5.21(m,1H),4.34-4.24(m,4H),3.96-3.87(m,2H),3.28-3.17(m,4H),3.04-2.98(m,1H),2.93(s,1H),2.53-2.43(m,1H),2.29-2.04(m,8H),2.02-1.95(m,2H),1.92-1.84(m,1H),0.79(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=603.2。

实例545



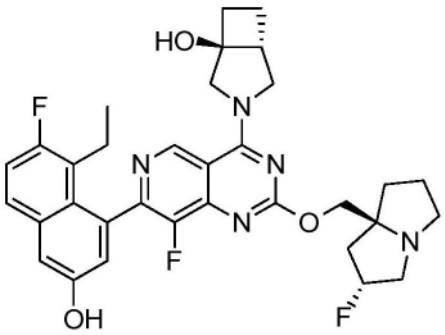
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[0420] 向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((E)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙烯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(10mg,1当量)在THF(0.5mL)中的溶液中添加Pd/C(5mg,10%纯度)。将混合物脱气并用H_2吹扫3次,并且然后将混合物在H_2气氛(15Psi)下在20℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并通过制

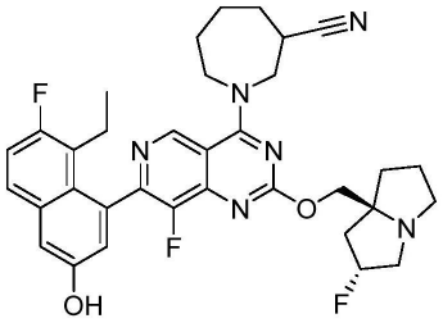
备型HPLC[C18,0.1% NH_4HCO_3条件]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(1.4mg,12.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.48-6.34(m,2H),4.66(s,2H),3.78(d,J=8.4Hz,6H),3.58-3.46(m,2H),2.86-2.73(m,2H),2.65-2.50(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=603.1。

实例546



[0421] (1S,5R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-1-醇。根据对于实例538所述的程序合成呈黄色固体的标题化合物。(0.38甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.29(d,J=2.8Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,4.8Hz,1H),5.50-5.32(m,1H),4.57-4.46(m,2H),4.45-4.37(m,1H),4.36-4.24(m,1H),4.23-4.12(m,2H),3.63-3.41(m,3H),3.22-3.14(m,1H),3.05-2.96(m,1H),2.52-2.39(m,2H),2.38-2.30(m,2H),2.29-2.21(m,2H),2.19-2.07(m,4H),2.06-1.97(m,1H),1.50-1.36(m,1H),0.83-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.3。

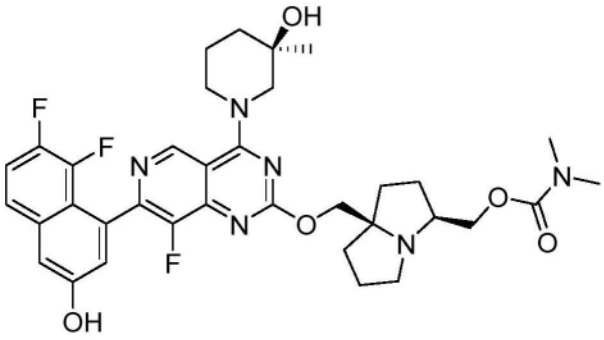
实例547



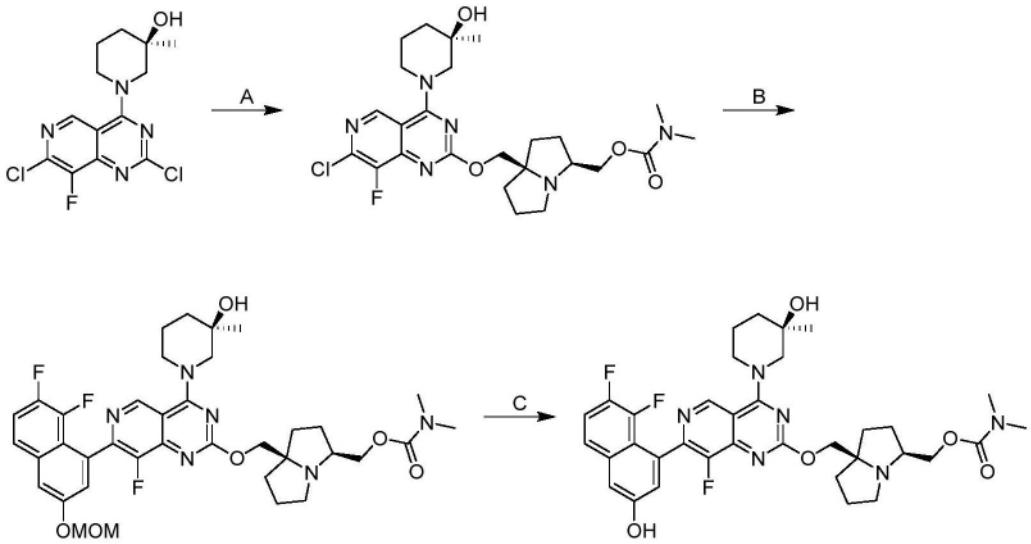
1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-甲腈

[0422] 根据对于实例538所述的程序合成标题化合物,除了将反应混合物在40℃下加热15小时,以得到呈黄色固体的期望化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21-9.24(m,1H),8.50(s,1H),7.68(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.02-7.08(m,1H),5.28-5.51(m,1H),4.43-4.58(m,3H),4.03-4.35(m,3H),3.39-3.65(m,4H),3.13-3.23(m,1H),2.04-2.59(m,11H),1.94-2.01(m,1H),1.81-1.92(m,1H),1.48-1.65(m,1H),0.75-0.84ppm(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=617.4。

实例548



((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



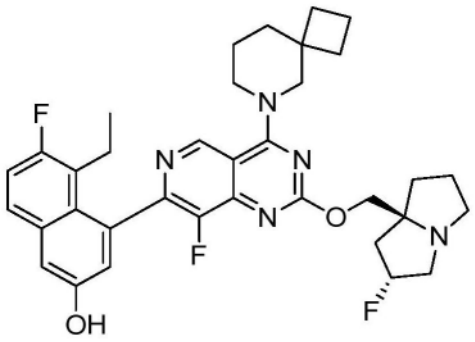
[0423] 步骤A((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(165mg,1.1当量)在甲苯(5.0mL)中的溶液中添加((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(110mg,1.0当量)、t-BuONa(131mg,3.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50mL)与水(30mL)之间进行分配。将有机相分离并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到标题化合物(70.0mg,29%产率),LCMS(ESI,M+1):m/z=537.1

[0424] 步骤B((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯)(140mg,1.0当量)在二噁烷(2.00mL)和H_2O(0.50mL)中的溶液中添加K_3PO_4(166mg,3.0当量)、CataCXium A Pd G3(19.0mg,0.1当量)和2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(100mg,1.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,DCM/MeOH 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,42%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/

z＝725.4

[0425] 步骤C((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(70.0mg,1.0当量)在EtOAc(3.00mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,3.00mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,7min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.15mg,7%产率)(1甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.22(d,J＝4.4Hz,1H),8.53(s,1H),7.61(dd,J＝4.4,8.8Hz,1H),7.44-7.35(m,1H),7.33(s,1H),7.24(dd,J＝2.4,6.4Hz,1H),4.61-4.53(m,1H),4.40-4.26(m,3H),4.16(td,J＝5.2,10.4Hz,1H),4.03(ddd,J＝4.0,6.8,10.8Hz,1H),3.65-3.59(m,1H),3.48-3.39(m,1H),3.25-3.13(m,2H),3.02-2.94(m,1H),2.93-2.84(m,6H),2.28(td,J＝6.4,12.6Hz,1H),2.21(br d,J＝2.8Hz,1H),2.12-1.90(m,5H),1.89-1.76(m,5H),1.31-1.27(m,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝681.4

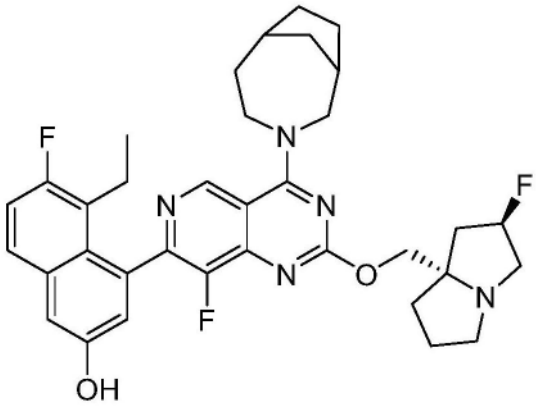
实例549



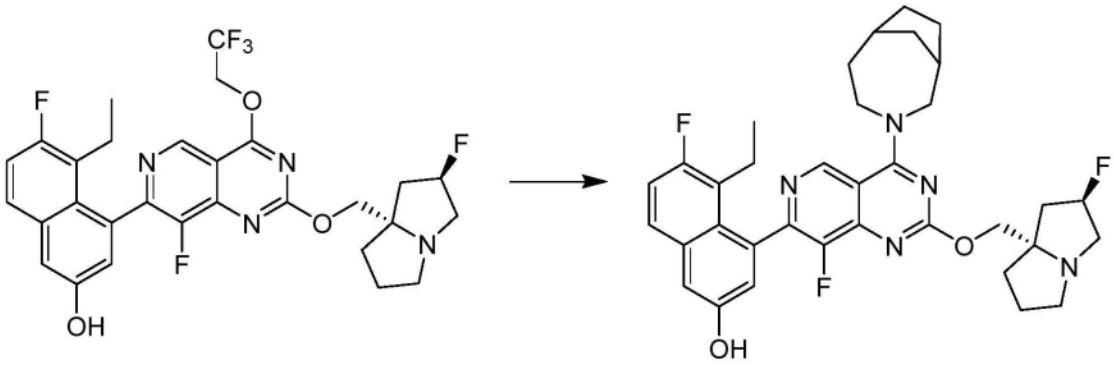
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0426] 根据对于实例541所述的程序合成标题化合物,以生产呈黄色固体的期望化合物(0.21甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.08(s,1H),7.68(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J＝2.4Hz,1H),7.25(t,J＝9.2Hz,1H),7.08(d,J＝2.4Hz,1H),5.35(d,J＝54.0Hz,1H),4.42-4.32(m,2H),4.17(br d,J＝12.8Hz,1H),4.13-4.05(m,1H),4.00(br d,J＝12.8Hz,1H),3.91-3.81(m,1H),3.36-3.33(m,3H),3.15-3.05(m,1H),2.54-2.26(m,3H),2.24-2.13(m,2H),2.11-2.00(m,2H),1.99-1.89(m,3H),1.88-1.73(m,8H),1.74-1.73(m,1H),0.80(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝618.3。

实例550

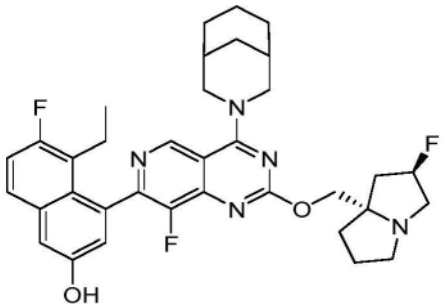


4-(4-(3-氮杂双环[4.2.1]壬烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



[0427] 向3-氮杂双环[4.2.1]壬烷(20.5mg,3.0当量,HCl)在DMF(0.1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(44.8mg,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(25.0mg,1.0当量)和ACN(0.1mL)。将混合物在40℃下搅拌11.5小时。将所得混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(0.1%NH_4HCO_3),B:ACN,B%:56%-86%,经8min]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(6.07mg,23%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.19-9.66(m,1H),9.11(s,1H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.38-5.21(m,1H),4.32-3.76(m,6H),3.70-3.62(m,1H),3.09(br d,J=6.4Hz,2H),3.01(s,1H),2.83(br d,J=6.0Hz,1H),2.65-2.61(m,1H),2.13(br d,J=4.8Hz,2H),2.03-1.71(m,10H),1.67-1.54(m,2H),1.46-1.38(m,1H),1.24(s,1H),0.77-0.70(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.3。

实例551

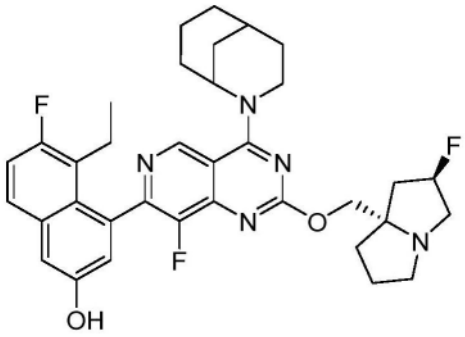


4-(4-(3-氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯

嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0428] 根据对于实例550所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.95(br s,1H),9.16(s,1H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),5.39-5.21(m,1H),4.74-4.64(m,2H),4.19-4.08(m,2H),3.78-3.65(m,4H),3.12-3.07(m,2H),2.83(br d,J=6.0Hz,2H),2.07(br d,J=10.8Hz,5H),1.91-1.72(m,8H),1.67(br s,2H),1.48-1.41(m,1H),0.73(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.5。

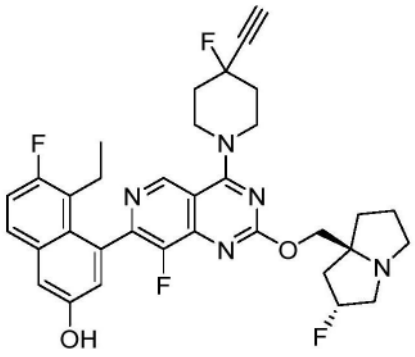
实例552



4-(4-(2-氮杂双环[3.3.1]壬烷-2-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0429] 根据对于实例550所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.03-9.86(m,1H),9.16(d,J=5.2Hz,1H),7.76(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.03-6.99(m,1H),5.36-5.20(m,1H),5.04(br d,J=9.9Hz,1H),4.38-4.27(m,1H),4.19-3.93(m,4H),3.13-3.00(m,4H),2.82(br d,J=6.4Hz,1H),2.33(br s,2H),2.12(br d,J=3.5Hz,4H),2.02-1.86(m,5H),1.83-1.72(m,6H),0.73(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.5。

实例553

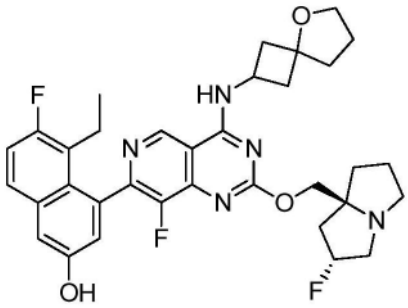


5-乙基-4-(4-(4-乙炔基-4-氟哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-酚

[0430] 根据对于实例544所述的程序合成标题化合物,以生产呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.08(s,1H),7.67(dd,J=5.8,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.47-5.14(m,1H),4.37-4.22(m,3H),4.22-4.07(m,4H),3.28-3.16(m,3H),3.01(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.57-2.40(m,1H),2.33-2.09(m,8H),2.03-1.85(m,3H),0.79(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=

620.3。

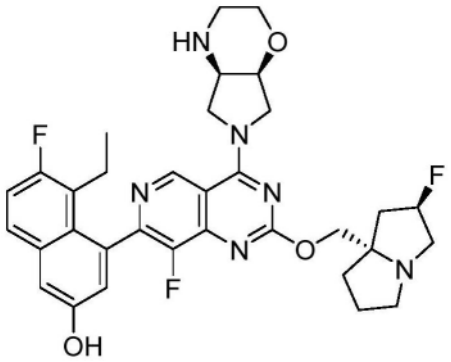
实例554



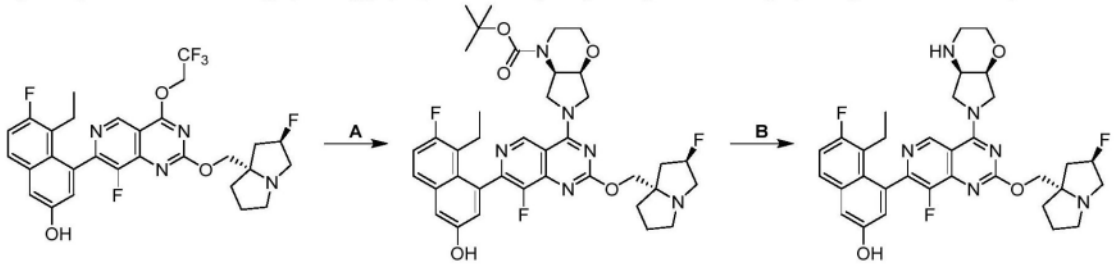
4-(4-(5-氧杂螺[3.4]辛烷-2-基氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0431] 根据对于实例538所述的程序(除了没有添加4A分子筛)合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.31-9.19(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.62-5.31(m,1H),4.62-4.35(m,4H),3.84(t,J=6.4Hz,2H),3.69-3.49(m,3H),2.70-2.61(m,2H),2.52-2.39(m,5H),2.36-2.27(m,1H),2.23-2.12(m,3H),2.07-1.98(m,5H),0.78(t,J=7.6Hz,3H);LCMS[ESI,M+1]:m/z=620.3。

实例555



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

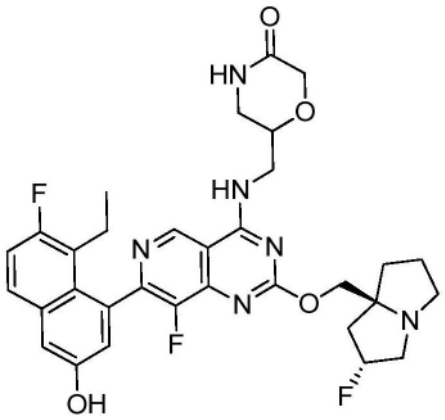


[0432] 步骤A.(4aR,7aS)-6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(20.0mg,1.0当量)、(4aS,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-甲酸叔丁酯

(9.80mg,1.1当量,HCl)、K_3PO_4(35.8mg,5.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物脱气并在N_2气氛下在40℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(5mL)稀释,并用EtOAc(3mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(8mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,82.0%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.22-9.03(m,1H),7.51(br d,J=4.4Hz,1H),7.21-7.09(m,2H),7.07-6.95(m,1H),5.41-5.16(m,1H),4.81-4.49(m,1H),4.35-4.02(m,6H),4.01-3.72(m,3H),3.66-3.50(m,1H),3.40-3.13(m,4H),3.05-2.95(m,1H),2.53-2.36(m,1H),2.34-2.20(m,2H),2.19-2.07(m,2H),2.01-1.88(m,3H),0.87-0.74(m,3H)。

[0433] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((4aR,7aS)-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向(4aR,7aS)-6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-甲酸叔丁酯(20.0mg,1.0当量)在DCM(0.3mL)中的溶液中添加HCl•二噁烷(0.3mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(17mg,HCl盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.54-9.34(m,1H),7.74(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.41(d,J=2.4Hz,1H),7.32(t,J=9.2Hz,1H),7.19(br d,J=2.8Hz,1H),5.72-5.48(m,1H),5.05-4.91(m,2H),4.74-4.50(m,3H),4.48-4.24(m,3H),4.20-4.02(m,2H),4.02-3.84(m,4H),3.71-3.62(m,1H),3.60(s,1H),3.49(dt,J=6.0,10.4Hz,1H),2.83-2.62(m,2H),2.58-2.44(m,2H),2.42-2.33(m,2H),2.29-2.15(m,2H),0.91-0.82(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-120,-136,-174;LCMS(ESI,M+1):m/z=621.4。

实例556

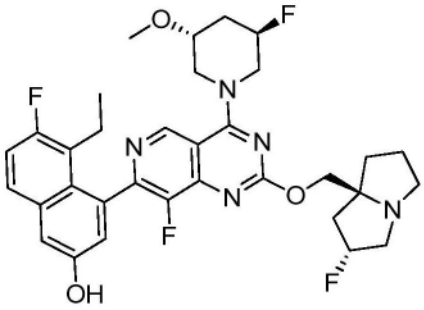


6-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)吗啉-3-酮

[0434] 根据对于实例538所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=0.79(t,J=7.2Hz,3H)1.96-2.07(m,1H)2.09-2.20(m,3H)2.25(br d,J=8.8Hz,1H)2.30-2.54(m,3H)3.16-3.25(m,1H)3.33-3.41(m,1H)3.43-3.54(m,4H)3.78-3.99(m,2H)4.13-4.29(m,3H)4.40-4.53(m,2H)5.32-5.52(m,1H)7.04(d,J=2.4Hz,1H)7.25(t,J=9.2Hz,1H)7.31(d,J=2.8Hz,1H)7.68(dd,J=9.2,5.6Hz,1H)8.49(br s,1H)9.22(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=623.2。根据对于实例538所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物(0.34甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=

0.79(t,J＝7.2Hz,3H)1.96-2.07(m,1H)2.09-2.20(m,3H)2.25(br d,J＝8.8Hz,1H)2.30-2.54(m,3H)3.16-3.25(m,1H)3.33-3.41(m,1H)3.43-3.54(m,4H)3.78-3.99(m,2H)4.13-4.29(m,3H)4.40-4.53(m,2H)5.32-5.52(m,1H)7.04(d,J＝2.4Hz,1H)7.25(t,J＝9.2Hz,1H)7.31(d,J＝2.8Hz,1H)7.68(dd,J＝9.2,5.6Hz,1H)8.49(br s,1H)9.22(s,1H)。

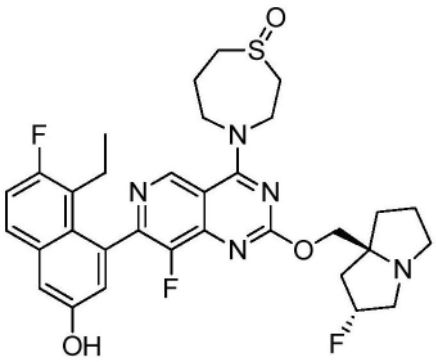
实例557



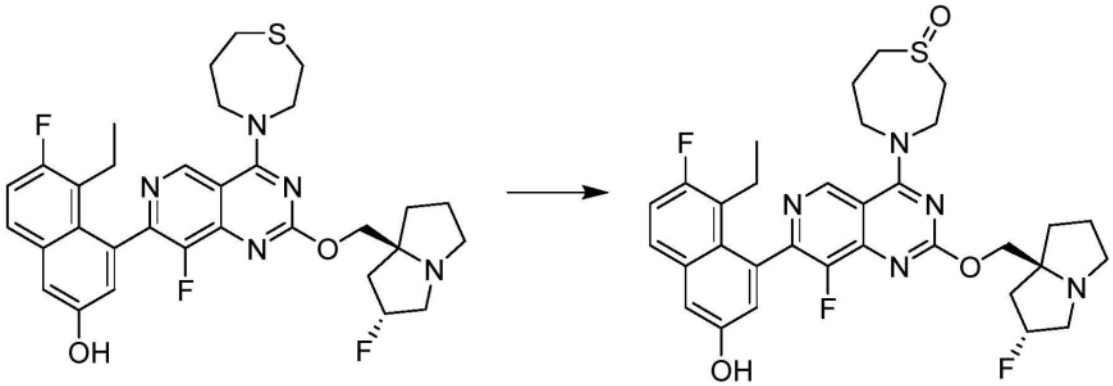
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-4-((3R,5R)-3-氟-5-甲氧基哌啶-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0435] 根据对于实例538所述的程序(除了没有添加4A分子筛)合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.22(d,J＝5.6Hz,1H),7.68(dd,J＝5.6,9.2Hz,1H),7.31(d,J＝2.8Hz,1H),7.25(t,J＝9.6Hz,1H),7.07(dd,J＝2.8,10.8Hz,1H),5.55-5.39(m,1H),5.15-4.99(m,1H),4.61-4.43(m,3H),4.34-4.15(m,2H),3.90-3.65(m,3H),3.65-3.54(m,2H),3.42(s,1H),3.37(s,2H),2.63-2.39(m,3H),2.37-2.26(m,2H),2.25-1.95(m,6H),0.78(t,J＝7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝626.4

实例558

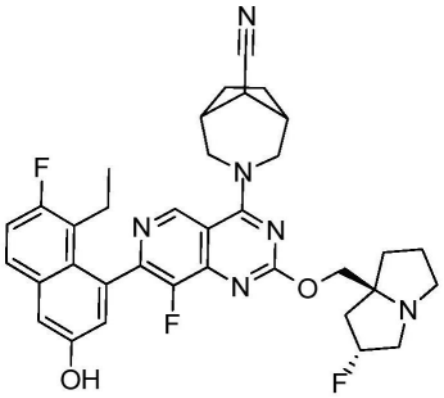


4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-硫氮杂环庚烷1-氧化物



[0436] 在0℃下向$NaIO_4$(33.2mg,1.1当量)在水(1mL)中的溶液中添加5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1,4-硫氮杂环庚烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(90.0mg,1.0当量)在MeOH(0.8mL)和二噁烷(0.6mL)中的溶液,并将反应在15℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:33%-63%,经8分钟]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(45.1mg,49%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.21(s,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.40-7.17(m,2H),7.04(dd,J=2.4,17.2Hz,1H),5.43-5.21(m,1H),4.51(br d,J=1.8Hz,1H),4.43-4.04(m,5H),3.40(br s,2H),3.35(br s,1H),3.29-3.09(m,3H),3.08-2.77(m,3H),2.59-2.41(m,1H),2.39-2.09(m,5H),2.08-1.78(m,3H),0.87-0.72(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=626.3。

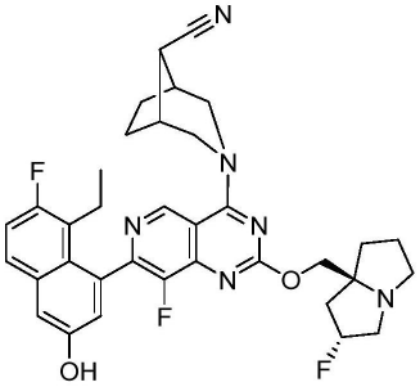
实例559



3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈

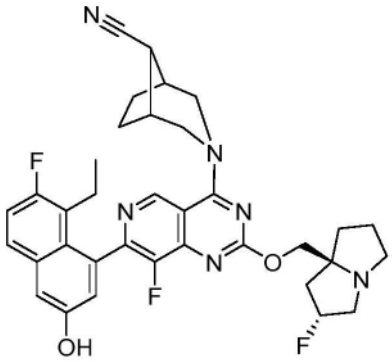
[0437] 根据对于实例544所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物(0.31甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.17-9.03(m,1H),8.51(br s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.05(br s,1H),5.54-5.22(m,1H),4.77-4.68(m,2H),4.47-4.33(m,2H),3.99-3.85(m,1H),3.73-3.59(m,1H),3.56-3.36(m,3H),3.25-3.02(m,2H),2.80-2.63(m,2H),2.51-2.30(m,3H),2.24-2.03(m,5H),2.00-1.83(m,2H),1.75(br t,J=8.4Hz,2H),0.79(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS[ESI,M+1]:m/z=629.3。

实例560

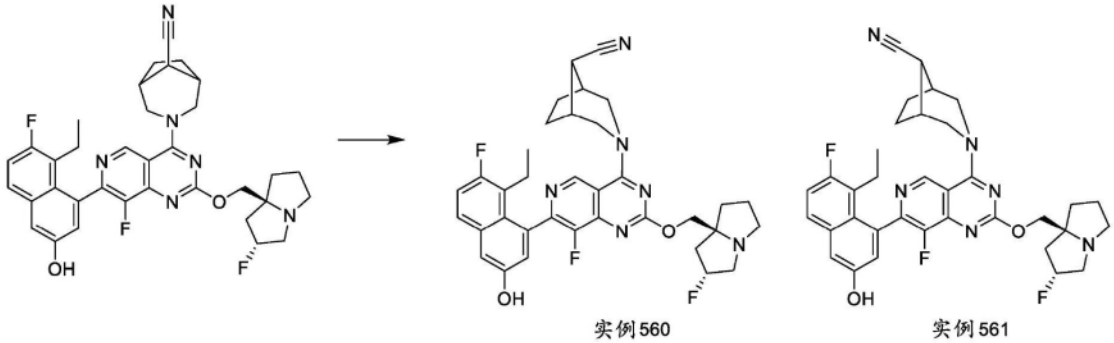


(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈

实例561

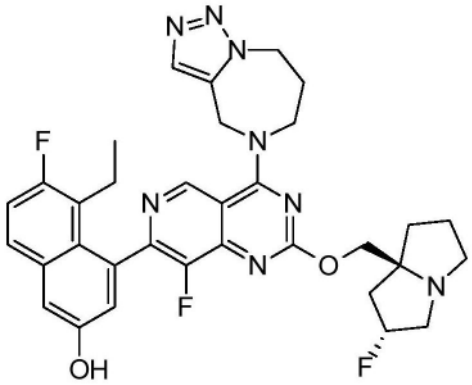


(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈



[0438] 将3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲腈通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm,10um);流动相:[0.1%NH3H2O ETOH];B%:50%-50%,4.0分钟)纯化,以得到呈黄色固体的实例560(5.41mg,13%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.11(s,1H),7.64(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.26(d,J=2.4Hz,1H),7.22(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.39-5.21(m,1H),4.79-4.62(m,2H),4.36-4.17(m,2H),3.98-3.86(m,2H),3.29-3.13(m,3H),3.05-2.97(m,2H),2.68(br s,2H),2.54-2.42(m,1H),2.38-2.20(m,2H),2.19-2.07(m,2H),2.07-1.90(m,3H),1.89-1.82(m,2H),1.80-1.67(m,2H),0.79(br t,J=6.0Hz,3H)。LCMS([ESI,M+1):]:m/z=629.3。和呈白色固体的实例561(13.8mg,33.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.04(s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.05(d,J=2.8Hz,1H),5.41-5.22(m,1H),4.79-4.69(m,2H),4.35-4.22(m,2H),3.70-3.59(m,2H),3.29-3.16(m,4H),3.07-2.99(m,1H),2.75(br s,2H),2.54-2.42(m,1H),2.40-2.20(m,2H),2.19-2.10(m,2H),2.06-1.96(m,4H),1.95-1.87(m,1H),1.81-1.73(m,2H),0.79(dt,J=2.0,6.8Hz,3H)。LCMS([ESI,M+1):]:m/z=629.3。

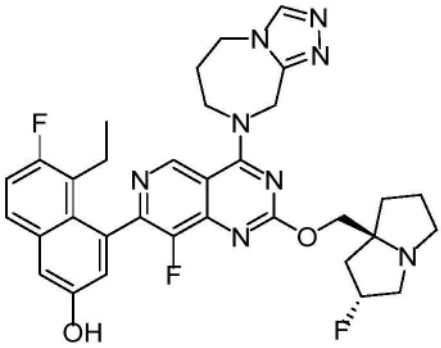
实例562



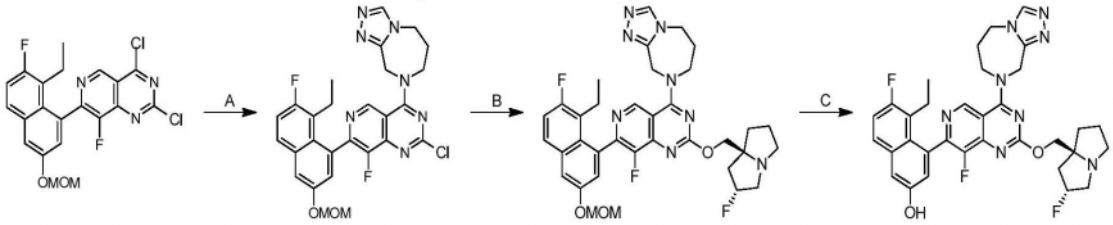
4-(4-(7,8-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0439] 根据对于实例541所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物(0.09甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27-9.15(m,1H),7.94-7.82(m,1H),7.74-7.60(m,1H),7.39-7.20(m,2H),7.11-6.96(m,1H),5.66-5.48(m,1H),5.46(s,2H),4.82-4.72(m,2H),4.70-4.45(m,4H),4.06-3.75(m,3H),3.53-3.36(m,1H),2.40(br s,6H),2.38-2.25(m,2H),2.23-2.07(m,2H),0.84-0.70(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=631.3。

实例563



4-(4-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



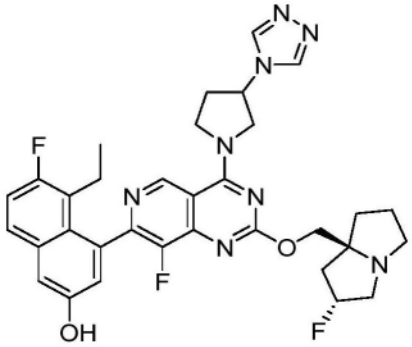
[0440] 步骤A.8-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓:向2,4-二氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(146mg,0.80当量)和6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓(56.0mg,1.0当量)在DMF(1.0mL)中的混合物中添加DIPEA(157mg,3.0当量)和4Å分子筛(22.81mg)。将混合物在-40℃下搅拌0.2小时。将混合物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:1]纯化,以得到呈白

色固体的标题化合物(200mg,89%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=552.1。

[0441] 步骤B.8-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓:向((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(115mg,2.0当量)和8-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓(200mg,1.0当量)在二噁烷(5.0mL)中的混合物中添加DIPEA(140mg,3.0当量)和4Å分子筛(200mg,11当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:36%-66%,9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50mg,20%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=675.2。

[0442] 步骤C.4-(4-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-8(9H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向8-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓(20.0mg,1.0当量)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(0.5mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:27%-57%,9分钟]纯化并冻干,以得到呈白色油状物的标题化合物(4.0mg,21%产率,99%纯度)(0.26甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.17(s,1H),8.41(br s,1H),8.34(s,1H),7.57(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.20(d,J=2.4Hz,1H),7.15(t,J=9.2Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),5.41-5.18(m,3H),4.43-4.33(m,2H),4.30-4.18(m,4H),3.52-3.24(m,3H),3.11-2.99(m,1H),2.38-1.90(m,11H),0.67(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=631.2。

实例564

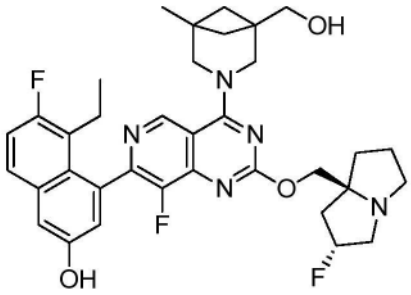


4-(4-(3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)吡咯烷-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0443] 根据对于实例544所述的程序合成标题化合物,以生产呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.16(s,1H),8.67(s,2H),7.50(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.12(d,J=2.4Hz,1H),7.08(t,J=9.2Hz,1H),6.92(d,J=2.8Hz,1H),5.38-5.04(m,2H),4.59-4.39(m,1H),4.31-4.05(m,5H),3.17-3.03(m,3H),2.90(dt,J=6.0,9.2Hz,1H),2.64(br dd,J=4.8,6.8Hz,1H),2.55-2.32(m,2H),2.29-2.07(m,2H),2.02(br dd,J=8.0,9.6Hz,

2H),1.93-1.70(m,3H),0.68(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝631.3。

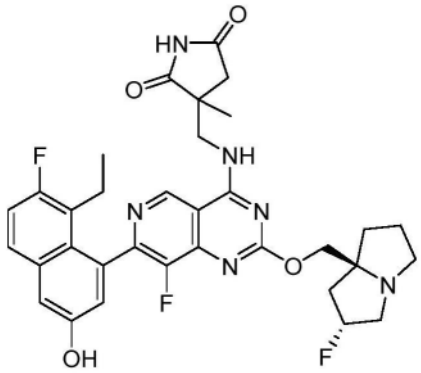
实例565



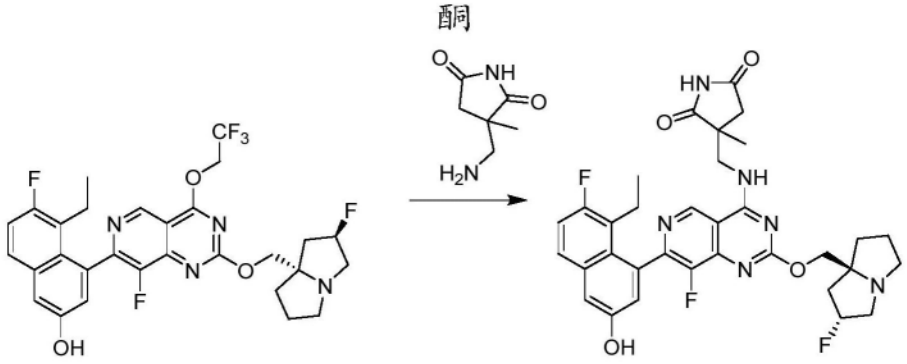
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0444] 根据对于实例538所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.49(s,1H),7.68(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.35-7.20(m,2H),7.06(d,J＝2.4Hz,1H),5.57-5.25(m,1H),4.65-4.37(m,3H),4.28-3.98(m,4H),3.72-3.38(m,4H),3.25-3.04(m,1H),2.55-2.25(m,4H),2.20-1.96(m,4H),1.75(br d,J＝6.8Hz,2H),1.64(br d,J＝6.4Hz,2H),1.27(s,3H),0.80(br t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝634.5

实例566



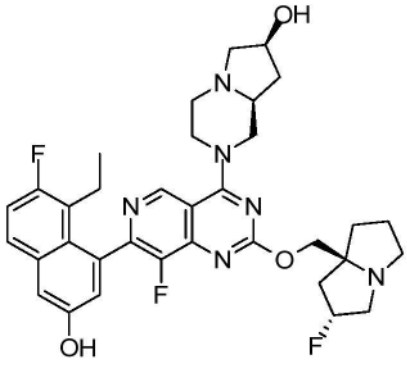
3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-甲基吡咯烷-2,5-二



[0445] 向3-(氨基甲基)-3-甲基-吡咯烷-2,5-二酮(11.0mg,1.01当量,2HCl)在DMF(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(53.7mg,5.0当量)和4Å分子筛(30mg)。将混合物在40℃下搅拌0.5小

时。添加5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30.0mg,1.0当量)在ACN(0.4mL)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌15.5小时。将反应混合物用DMF(1mL)稀释并过滤。将滤液通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,经11min]纯化,并进一步通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:33%-63%,经9min]再次纯化并冻干,以得到呈灰白色固体的标题化合物(3.95mg,12%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(s,1H),7.70(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.33(d,J=2.6Hz,1H),7.27(t,J=9.4Hz,1H),7.08-7.05(m,1H),5.63-5.39(m,1H),4.67-4.48(m,2H),4.17(dd,J=13.8,15.7Hz,1H),3.91-3.83(m,1H),3.80(br s,3H),3.08(d,J=18.0Hz,1H),2.66(br d,J=18.0Hz,1H),2.61-2.42(m,3H),2.41-2.08(m,6H),1.47(s,3H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.4。

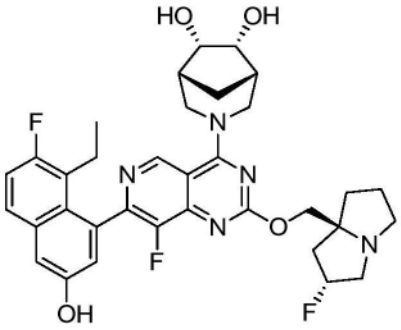
实例567



(7S,8aS)-2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-醇

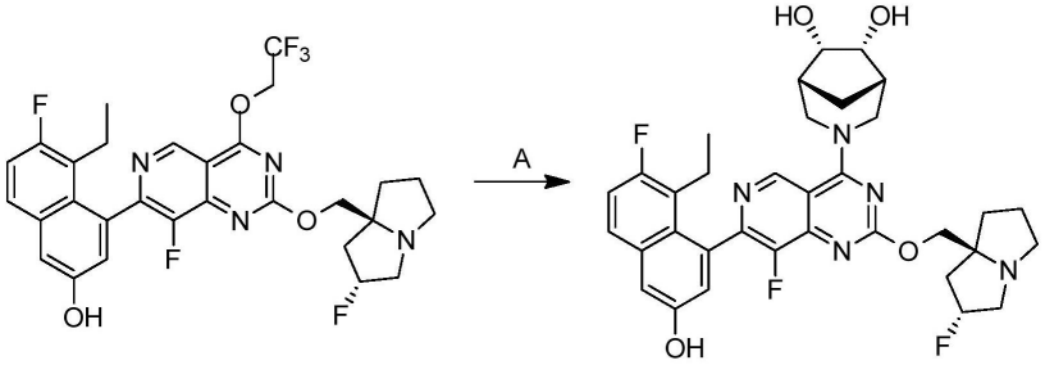
[0446] 根据对于实例544所述的程序合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(s,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.04(dd,J=2.4,6.8Hz,1H),5.41-5.17(m,1H),4.77(br d,J=12.4Hz,1H),4.68(br d,J=13.2Hz,1H),4.41-4.34(m,1H),4.33-4.19(m,2H),3.66(br t,J=12.4Hz,1H),3.43-3.34(m,1H),3.28-3.14(m,4H),3.03(br d,J=10.0Hz,2H),2.50-2.36(m,4H),2.33-2.10(m,5H),2.03-1.87(m,3H),1.56-1.41(m,1H),0.79(dt,J=2.4,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.4

实例568



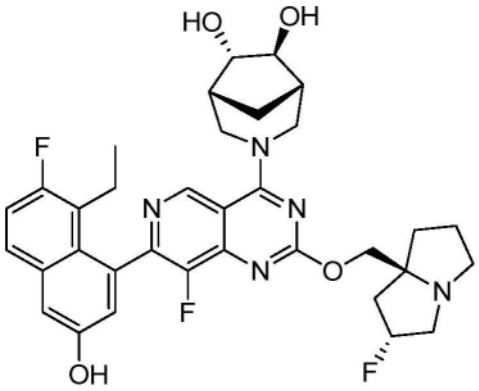
(1R,5S,6R,7S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,

7-二醇



[0447] 向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(107mg,3.0当量)、(1S,5R,6S,7R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇(从Enamine公司购买)(46mg,1.5当量,HCl)和4Å分子筛(20mg)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;A:水(10mM FA);B:ACN;B%:11%-41%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(25.9mg,24%产率)(0.2甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27(s,1H),7.69-7.66(m,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.55-5.35(m,1H),4.58-4.42(m,2H),4.21-4.13(m,2H),3.59(d,J=6.4Hz,6H),3.30-3.19(m,2H),2.62-2.49(m,1H),2.48-2.37(m,4H),2.33-2.25(m,1H),2.23-2.12(m,3H),2.10-2.02(m,1H),1.93(d,J=12.4Hz,1H),1.73-1.63(m,1H),0.83-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.3。

实例569

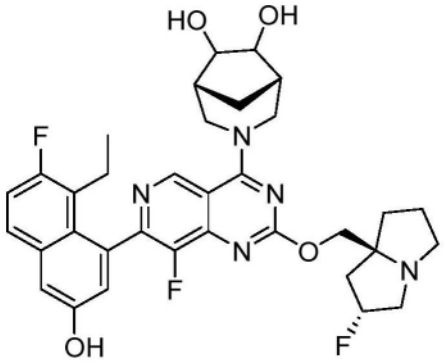


(1R,5S,6S,7S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇(立体化学是任意指定的)

[0448] 根据对于实例568所述的程序由中间体5峰3和5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚合成标题化合物,以生产呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.43-9.14(m,1H),7.70(dd,J=6.2,8.8Hz,1H),7.30(br t,J=9.6Hz,1H),7.25(d,J=2.0Hz,1H),7.06-6.93(m,1H),5.41-5.16(m,1H),5.02-4.69(m,3H),4.52-4.42

(m,1H),4.22-4.08(m,1H),4.01(dd,J＝4.0,10.4Hz,1H),3.82(br t,J＝5.2Hz,1H),3.76-3.63(m,2H),3.24(br d,J＝13.2Hz,1H),3.09(br d,J＝9.2Hz,2H),3.01(br s,1H),2.86-2.79(m,1H),2.25(br s,1H),2.20-1.90(m,7H),1.89-1.74(m,3H),1.69(br dd,J＝4.8,11.6Hz,1H),0.70(t,J＝7.2Hz,3H);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝9.22-8.84(m,1H),7.58-7.41(m,1H),7.21-7.02(m,2H),6.98-6.57(m,1H),5.38-5.08(m,1H),4.87-4.10(m,5H),4.00-3.65(m,2H),3.55-3.37(m,1H),3.29(br s,2H),3.23-2.92(m,4H),2.52-2.02(m,8H),1.91-1.74(m,3H),1.61-1.51(m,1H),1.17-1.05(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝-139.353,-172.075;LCMS(ESI,M+1):m/z＝636.4。

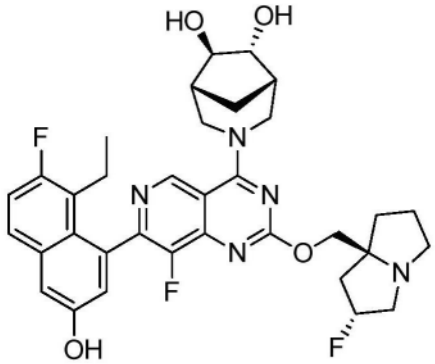
实例570



(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇(立体化学是任意指定的)

[0449] 根据对于实例568所述的程序由中间体5峰4和5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝9.97-9.90(m,1H),9.11-9.06(m,1H),7.80-7.73(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.04-7.00(m,1H),5.38-5.19(m,1H),4.91-4.84(m,1H),4.71-4.62(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.28-4.18(m,1H),4.17-4.10(m,1H),4.07-4.02(m,2H),4.01-3.94(m,1H),3.61-3.44(m,2H),3.15-3.05(m,2H),3.02-2.99(m,1H),2.88-2.79(m,1H),2.26-2.20(m,1H),2.20-2.11(m,2H),2.11-1.96(m,3H),1.95-1.85(m,2H),1.85-1.73(m,4H),0.75-0.69(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ＝-119.629,-139.308,-172.150;LCMS(ESI,M+1):m/z＝636.1。

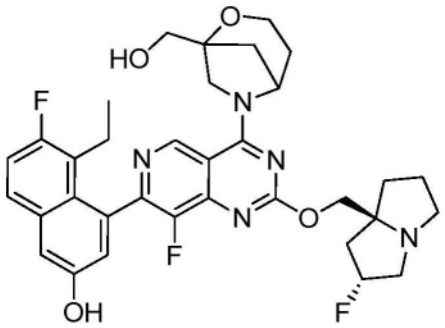
实例571



(1R,5S,6R,7R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6,7-二醇(立体化学是任意指定的)

[0450] 根据对于实例568所述的程序由中间体5峰1和5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚合成标题化合物,以生产呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.93-9.86(m,1H),9.33-9.24(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.38-7.30(m,2H),7.05-6.99(m,1H),5.37-5.18(m,1H),5.02-4.69(m,3H),4.52-4.42(m,1H),4.15-4.09(m,1H),4.07-4.00(m,1H),3.86-3.79(m,1H),3.75-3.65(m,2H),3.28-3.22(m,1H),3.15-3.06(m,2H),3.03-2.99(m,1H),2.86-2.79(m,1H),2.34-2.31(m,1H),2.28-2.22(m,1H),2.15-2.04(m,4H),2.02-1.91(m,2H),1.89-1.74(m,3H),1.72-1.65(m,1H),0.75-0.68(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=-119.622,-139.405,-172.127;LCMS(ESI,M+1):m/z=636.7。

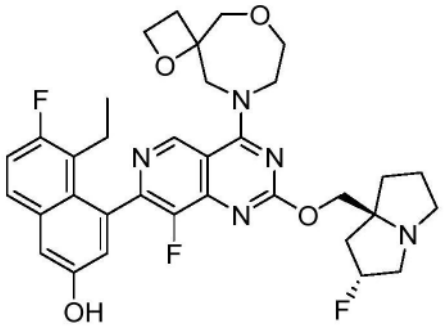
实例572



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(羟基甲基)-2-氧杂-6-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0451] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.34甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.56-9.11(m,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.05(s,1H),5.57-5.27(m,2H),4.50-4.30(m,3H),4.28-4.13(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.92-3.80(m,1H),3.78-3.69(m,2H),3.46-3.38(m,2H),3.20-3.09(m,1H),2.58-2.39(m,2H),2.38-2.25(m,2H),2.24-2.18(m,2H),2.15-2.03(m,4H),2.02-1.90(m,2H),1.89-1.77(m,1H),0.84-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.3。

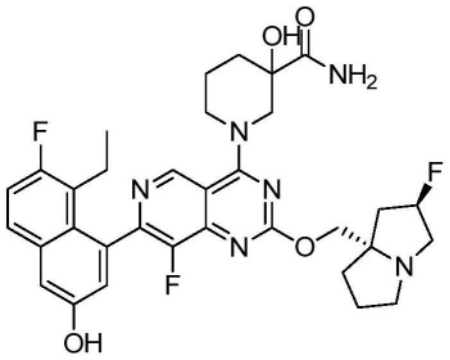
实例573



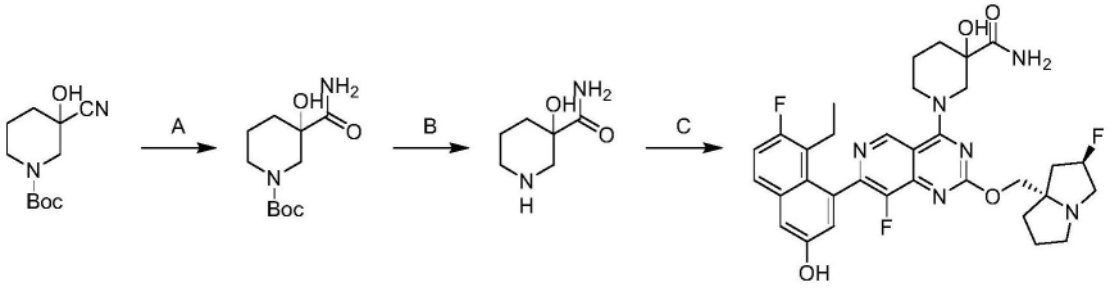
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸烷-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0452] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.22甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.56(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.34-7.21(m,2H),7.06(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),5.46-5.24(m,1H),4.70-4.51(m,4H),4.44-3.95(m,8H),3.92-3.81(m,1H),3.14-3.07(m,1H),2.76-2.66(m,1H),2.63-2.37(m,3H),2.35-2.13(m,4H),2.11-2.03(m,2H),1.99-1.88(m,1H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.4。

实例574



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-羟基哌啶-3-甲酰胺

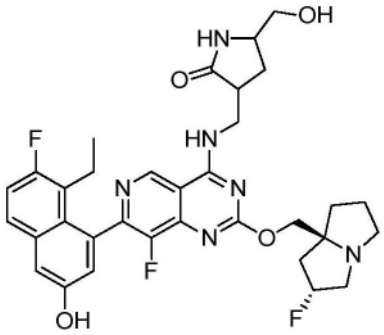


[0453] 步骤A.3-氨基甲酰基-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向3-氰基-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,1当量)在DCM(50mL)中的溶液中添加H_2SO_4(9.54g,5.5当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。用NaOH水溶液(7.00g,9.9当量,在水中40%)将混合物的pH调节至约7。添加$(Boc)_2O$(19.3g,5.0当量)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(50mL)和水(50mL)稀释,用DCM(50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(3.9g,43%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.86(br s,1H),4.04-3.84(m,2H),3.27(br d,J=14.0Hz,1H),3.10(br d,J=6.4Hz,1H),2.83(br t,J=12.6Hz,1H),2.12-1.96(m,1H),1.81-1.62(m,2H),1.61-1.52(m,1H),1.47(s,9H),1.35(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=245.3。

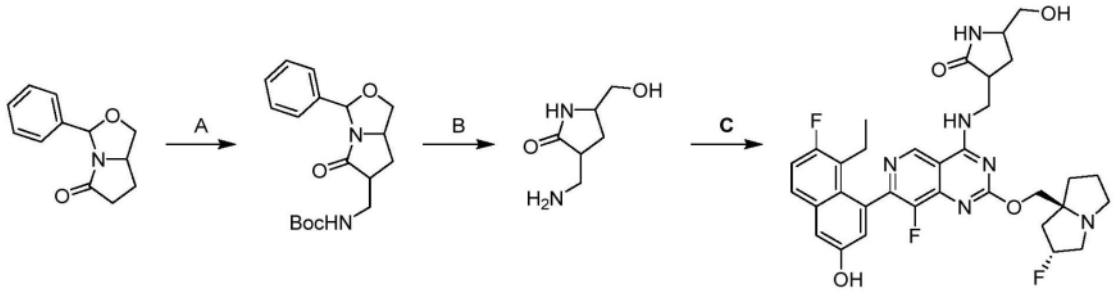
[0454] 步骤B.3-羟基哌啶-3-甲酰胺:向3-氨基甲酰基-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)在MeCN(5mL)中的溶液中添加HCl二噁烷(4M,10mL)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(590mg,粗品,HCl)。

[0455] 步骤C.1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-羟基哌啶-3-甲酰胺:向3-羟基哌啶-3-甲酰胺(157mg,2当量,HCl)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(257mg,1.0当量)和DIEA(280mg,5.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(10mg)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并将滤液通过制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3um;A:水(FA),B:ACN,B%:8%-38%,在7min内]纯化,随后通过制备型HPLC[柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250×50×10um;A:己烷,B:EtOH,B%:10%-50%,在15min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(8.91mg,3.2%产率)(0.50甲酸盐);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.23(t,J=2.8Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.4Hz,1H),7.06(t,J=2.8Hz,1H),5.49-5.24(m,1H),4.71(br d,J=13.2Hz,1H),4.61-4.29(m,3H),3.94-3.84(m,1H),3.52-3.33(m,4H),3.17-3.04(m,1H),2.52-2.27(m,4H),2.26-2.13(m,3H),2.11-2.02(m,2H),2.01-1.83(m,3H),0.85-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=637.3。

实例575



3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮



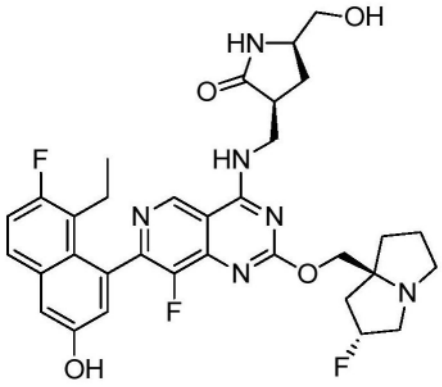
[0456] 步骤A.((5-氧代-3-苯基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:将N-(苯磺酰基甲基)氨基甲酸叔丁酯(293.71mg,1.1当量)在THF(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将LiHMDS(1M,2.07mL,2.1当量)添加到混合物中,然后在-78℃下在N_2气氛下搅拌30min。将在THF(3mL)中的3-苯基四氢-3H,5H-吡咯并[1,2-c]噁唑-5-酮(200mg,1.0当量)添加到混合物中并且将所得混合物在-78℃下在N_2气氛下搅拌30min。通过添加NH_4Cl水溶液(5mL)将反应混合物在-78℃下淬灭,并且然后用水30mL稀释,用乙酸乙酯60mL(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并通过柱色谱法

(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,30.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=1.38(s,9H)1.59-1.76(m,1H)2.44(br s,2H)2.95-3.06(m,2H)3.43-3.50(m,1H)4.07-4.16(m,1H)4.17-4.24(m,1H)6.04-6.10(m,1H)6.77-6.91(m,1H)7.30-7.44(m,5H)。

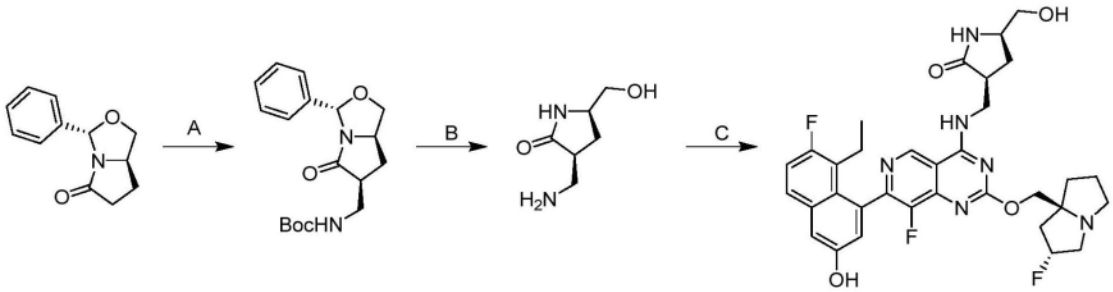
[0457] 步骤B.3-(氨基甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮:向((5-氧代-3-苯基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在二噁烷(3.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.13mL,15.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤以给出白色固体,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0458] 步骤C.3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(80mg,1.0当量)、3-(氨基甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(40mg,1.6当量)和CH_3CN(1.0mL)在DMF(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(286mg,1.35mmol,10当量)和4Å分子筛(100mg,25当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B%:44%-74%,9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.1mg,6.71%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=0.81(br t,J=7.6Hz,3H)1.77-1.90(m,1H)1.92-2.07(m,3H)2.11-2.29(m,4H)2.37(br d,J=4.4Hz,1H)2.40-2.54(m,2H)2.99-3.13(m,2H)3.15-3.29(m,3H)3.47-3.58(m,2H)3.67(dd,J=11.2,4.4Hz,1H)3.77(br d,J=4.4Hz,1H)3.86-3.98(m,1H)3.99-4.08(m,1H)4.29-4.39(m,2H)5.26(br s,1H)7.06(s,1H)7.23-7.35(m,2H)7.69(dd,J=9.2,6.0Hz,1H)9.16(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=637.3。

实例576



(3S,5R)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮

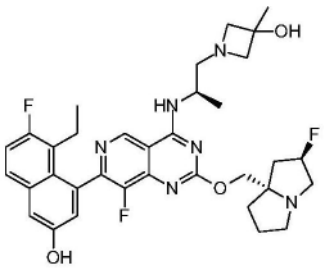


[0459] 步骤A.(((3S,6S,7aR)-5-氧代-3-苯基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸酯:将N-(对甲苯基磺酰基甲基)氨基甲酸叔丁酯(232mg,1.1当量)在THF(3.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后添加LDA(2M,2.0当量)。然后将混合物在-78℃下在氮气气氛下搅拌30分钟。并且然后将在THF(3.0mL)中的(3S,7aR)-3-苯基四氢吡咯并[1,2-c]噁唑-5(3H)-酮(150mg,1.0当量)添加到混合物中并且在-78℃下在氮气气氛下搅拌30分钟。将混合物在-78℃下用NH_4Cl水溶液(5.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30.0mg,12%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=277.0

[0460] 步骤B.(3S,5R)-3-(氨基甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮:向(((3S,6S,7aR)-5-氧代-3-苯基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)甲基)氨基甲酸酯(30.0mg,1.0当量)在ACN(1.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.0M,1.0mL)。将混合物在25℃下搅拌6小时。将反应混合物浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH 10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10.0mg,76%产率)。

[0461] 步骤C.(3S,5R)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(10.0mg,1.0当量)在二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(20.0mg,1.0当量)、(3S,5R)-3-(氨基甲基)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(5.00mg,2.5当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:水(氢氧化铵v/v)-ACN;B%:22%-52%,9min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.70mg,24%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.92(br s,1H),9.30(s,1H),7.83-7.73(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.00(d,J=1.2Hz,1H),5.48-5.09(m,1H),4.94-4.71(m,1H),4.21-4.03(m,2H),3.97-3.86(m,1H),3.62-3.50(m,2H),3.15-2.99(m,3H),2.91-2.77(m,2H),2.73-2.62(m,1H),2.36-2.30(m,2H),2.15-1.99(m,4H),1.88-1.75(m,3H),1.66-1.56(m,1H),1.23(s,1H),1.05(t,J=7.2Hz,1H),0.71(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=637.2

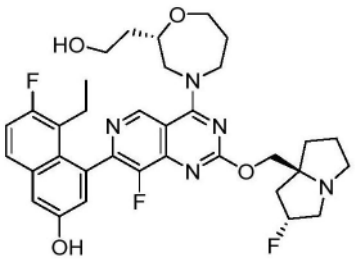
实例577



1-((R)-2-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇

[0462] 按照实例544所述的程序(除了不添加4A分子筛之外)合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(1甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(s,1H),8.40(br s,1H),7.69(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.09-7.02(m,1H),5.65-5.25(m,1H),4.83-4.70(m,1H),4.65-4.53(m,2H),4.19-3.51(m,8H),3.24-3.12(m,1H),2.71-2.31(m,4H),2.39-2.20(m,1H),2.29-2.04(m,4H),1.49(d,J=5.6Hz,3H),1.42(dd,J=4.4,6.6Hz,3H),0.90-0.66(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=637.4。

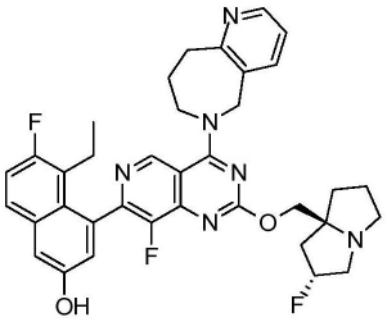
实例578



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((S)-2-(2-羟基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0463] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈棕色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.14(d,J=4.4Hz,1H),7.67(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,9.6Hz,1H),5.45-5.14(m,1H),4.56(br t,J=14.8Hz,1H),4.37-4.20(m,4H),4.17-4.03(m,2H),3.75(br t,J=5.2Hz,2H),3.70-3.56(m,2H),3.28-3.12(m,3H),3.08-2.96(m,1H),2.55-2.42(m,1H),2.35-2.08(m,6H),2.04-1.77(m,5H),0.85-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.3。

实例579

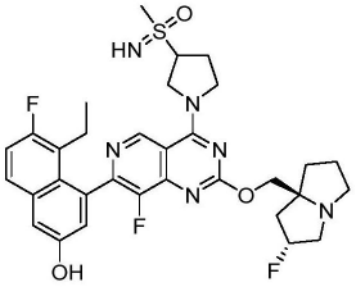


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)-4-(5,7,8,9-四氢-6H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0464] 按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.88甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.17(s,1H),8.37(dd,J=1.2,4.0Hz,1H),7.96(d,J=7.6Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.36-7.29(m,2H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.57-5.37(m,1H),5.25-5.21(m,2H),4.51-4.33(m,4H),3.81-3.56(m,3H),3.30-3.19(m,3H),2.60-2.06(m,10H),0.77(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=641.4。

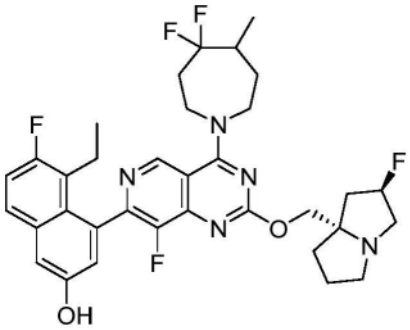
实例580



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)4-(3-(S-甲基磺酰亚胺基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0465] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈灰白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(s,1H),7.62(br dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.24(d,J=2.4Hz,1H),7.19(t,J=9.6Hz,1H),7.04(br d,J=2.4Hz,1H),5.41-5.20(m,1H),4.45(br s,2H),4.34(br dd,J=4.0,10.4Hz,2H),4.30-4.24(m,1H),4.22-4.04(m,2H),3.27-3.15(m,3H),3.12(s,3H),3.04-2.97(m,1H),2.61(br d,J=4.0Hz,2H),2.45(br d,J=4.8Hz,1H),2.39-2.19(m,2H),2.17-2.07(m,2H),2.02-1.85(m,3H),0.78(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=641.3。

实例581

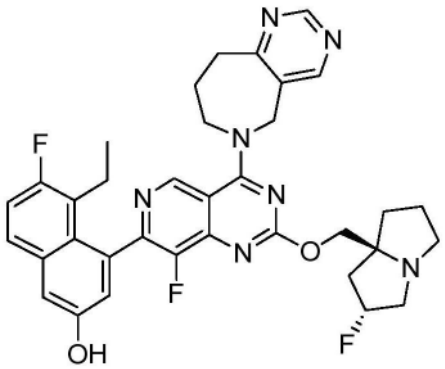


4-(4-(4,4-二氟-5-甲基氮杂环庚烷-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0466] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.16(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(s,1H),7.05(br s,1H),5.50-5.15(m,1H),4.44-3.89(m,7H),3.17-2.98(m,1H),2.64-2.41(m,3H),2.37-1.67(m,12H),1.12-1.00(m,3H),0.84-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+

1):m/z＝642.3。

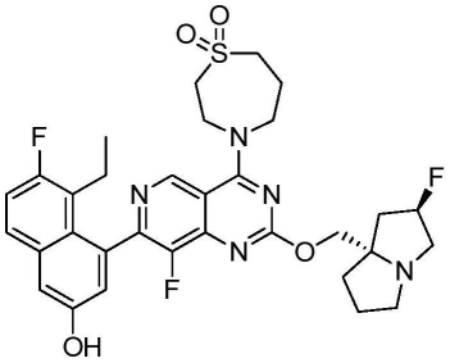
实例582



4-(4-(8,9-二氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0467] 使用中间体6按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.3甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.19(s,1H),8.95(s,1H),8.89(s,1H),7.68(dd,J＝5.6,9.2Hz,1H),7.33-7.21(m,2H),7.04(d,J＝2.8Hz,1H),5.48-5.30(m,1H),5.27-5.13(m,2H),4.54-4.38(m,2H),4.35-4.19(m,2H),3.56-3.38(m,3H),3.27-3.10(m,3H),2.54-2.27(m,5H),2.26-2.07(m,4H),2.05-1.91(m,1H),0.78(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝642.3。

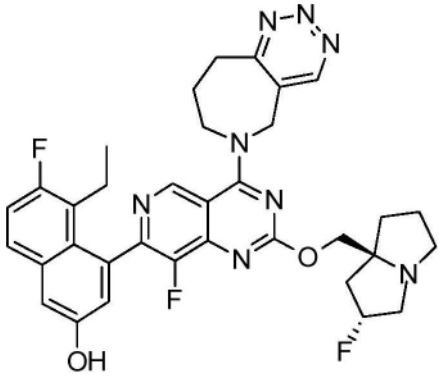
实例583



4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-噻氮烷1,1-二氧化物

[0468] 按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.3甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.20(s,1H),7.68(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J＝2.8Hz,1H),7.26(t,J＝9.2Hz,1H),7.05(d,J＝2.8Hz,1H),5.51-5.26(m,1H),4.54-4.20(m,6H),3.73(br t,J＝5.2Hz,2H),3.61-3.34(m,5H),3.24-3.12(m,1H),2.56-2.45(m,3H),2.44-2.29(m,2H),2.27-2.05(m,4H),2.05-1.95(m,1H),0.86-0.71(m,3H);(ESI,M+1):m/z＝642.3。

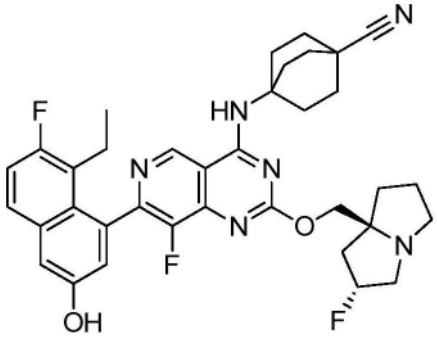
实例584



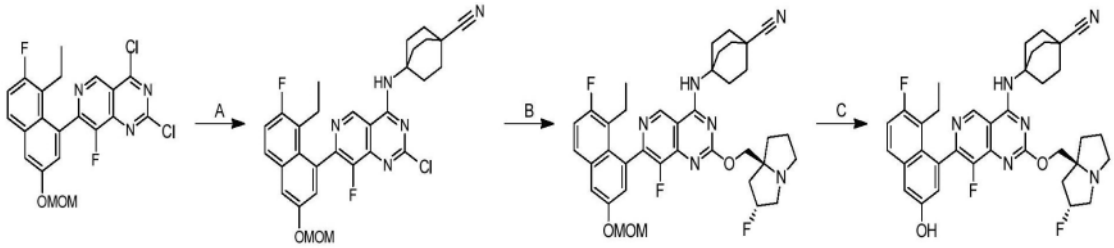
4-(4-(8,9-二氢-5H-[1,2,3]三连氮基[5,4-c]氮杂卓-6(7H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0469] 使用中间体7按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.32(s,1H),9.19(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(s,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.07-7.01(m,1H),5.42-5.22(m,1H),5.22-5.10(m,1H),4.60-4.13(m,3H),4.10-3.95(m,1H),3.49-3.33(m,2H),3.13(br s,4H),3.09-2.95(m,1H),2.55-2.41(m,2H),2.39(br s,1H),2.22-2.10(m,3H),2.08-1.95(m,3H),1.94-1.80(m,1H),0.84-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=643.1。

实例585



4-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈



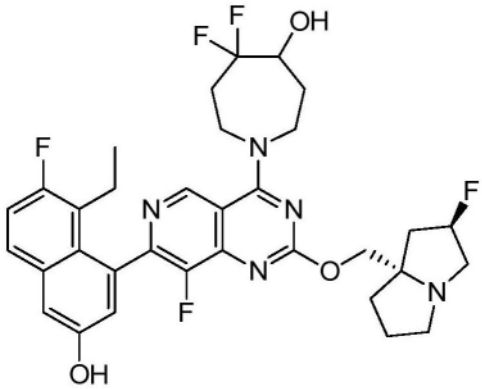
[0470] 步骤A.4-((2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈:向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(15mg,1.0当量)和过量的4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈在DMF(3.0mL)中的溶液中添加DIPEA(38.7mg,3.0当量)和4Å分子筛(45mg,9.0当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.2小时。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到标题化合物

(70mg,粗品)。粗产物不经进一步纯化而用于下一步骤;LCMS(ESI,M+1):m/z=564.2

[0471] 步骤B.4-((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈:向4-((2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈(55mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(46.6mg,3.0当量)在THF(3mL)中的溶液中添加DIPEA(63mg,5.0当量)和4Å分子筛(10mg,2.1当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时并且然后在70℃下搅拌5小时。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(20mL×3)洗涤。将有机相过滤,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%-50%,7min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(25mg,35%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.2

[0472] 步骤C.4-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈:向4-((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲腈(20mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,1.5mL,206当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min)纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(3.8mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(s,1H),7.67(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),5.54-5.26(m,1H),4.52-4.26(m,2H),3.58-3.38(m,3H),3.16(dt,J=6.4,9.6Hz,1H),2.48-2.42(m,1H),2.41-2.31(m,8H),2.25-2.07(m,11H),2.05-1.91(m,1H),0.77(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=643.4

实例586

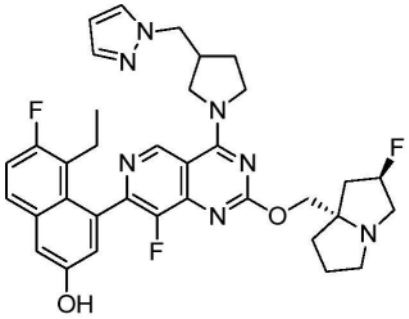


1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,5-二氟氮杂环庚烷-4-醇

[0473] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=0.74-0.86(m,3H)1.44(t,J=7.2Hz,2H)1.89(br s,1H)2.00(br s,2H)2.11-2.28(m,4H)2.31-2.41(m,2H)2.42-2.54(m,1H)2.70-2.90(m,1H)2.96-3.05(m,1H)3.16-3.26(m,2H)3.43(q,J=7.2Hz,1H)3.87-3.96(m,1H)4.06(br s,1H)4.20-4.34(m,

4H)5.18-5.41(m,1H)7.06(dd,J＝7.6,2.4Hz,1H)7.18-7.34(m,2H)7.66(dd,J＝8.8,5.6Hz,1H)9.17(d,J＝4.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝644.2。

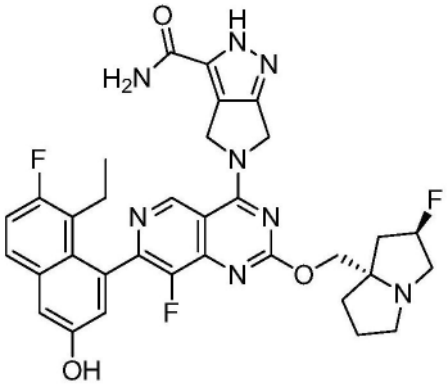
实例587



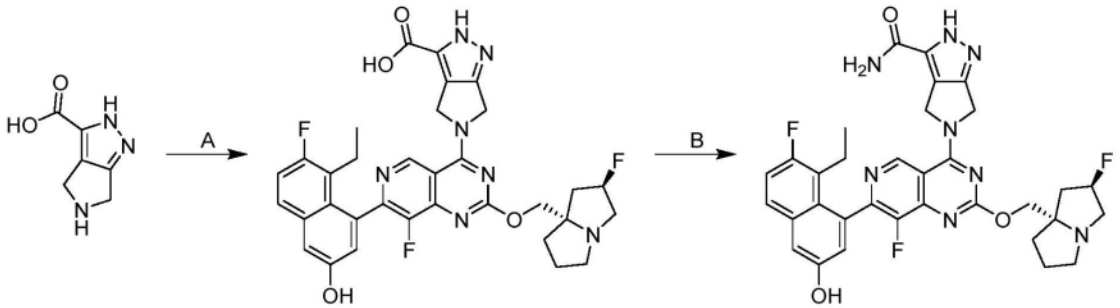
4-(4-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0474] 按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.44甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ0.73(br t,J＝6.8Hz,3H)1.76-1.88(m,4H)1.99-2.16(m,6H)2.31-2.36(m,1H)2.80-2.91(m,3H)3.10(br d,J＝8.4Hz,2H)4.06(br d,J＝10.4Hz,2H)4.16(br dd,J＝10.4,2.44Hz,2H)4.25-4.36(m,3H)5.19-5.38(m,1H)6.27(br d,J＝2.0Hz,1H)7.01(br d,J＝2.8Hz,1H)7.30-7.40(m,2H)7.48(br s,1H)7.73-7.86(m,2H)8.18(s,1H)9.26(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝644.6。

实例588



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酰胺

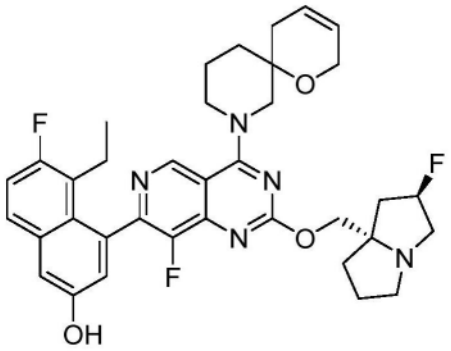


[0475] 步骤A5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡

唑-3-甲酸:向2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(25.0mg,1.1当量)在二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(94.5mg,3.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(87.9mg,1.0当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(40mL)与水(30mL)之间分配。将有机相分离并经Na_2SO_4干燥。然后将其过滤并在减压下浓缩以给出黄色固体;LCMS(ESI,M+1):m/z=646.1。

[0476] 步骤B 5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(30mg,1当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(12.01mg,2当量)NH_4Cl(24.8mg,10当量)和HATU(53.0mg,3当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B%:28%-58%,8.5min]纯化,以得到呈灰色固体的标题化合物(5.6mg,18%产率)(0.6甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.73-9.28(m,1H),8.24(s,1H),7.82-7.57(m,3H),7.41-7.30(m,2H),7.03(d,J=1.6Hz,1H),5.49-5.20(m,3H),5.15-4.90(m,2H),4.25-4.10(m,2H),3.13-3.06(m,2H),2.84(br d,J=6.0Hz,2H),2.40-2.33(m,1H),2.20-2.02(m,4H),1.88-1.75(m,3H),0.74(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=645.3

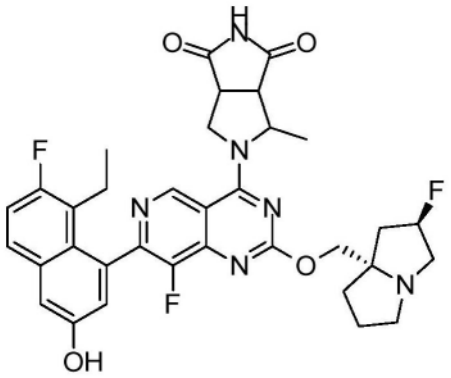
实例589



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[5.5]十一碳-3-烯-8-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0477] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.24-9.14(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,8.0Hz,1H),5.83-5.67(m,2H),5.42-5.24(m,1H),4.79-4.47(m,4H),4.37-4.23(m,2H),4.06(br d,J=18.0Hz,1H),3.94-3.82(m,1H),3.70-3.58(m,1H),3.23-3.18(m,1H),3.09-2.97(m,1H),2.54-2.31(m,2H),2.29-2.18(m,2H),2.17-2.05(m,5H),2.04-1.98(m,2H),1.95-1.87(m,1H),1.80-1.64(m,2H),1.39-1.23(m,1H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=646.4,

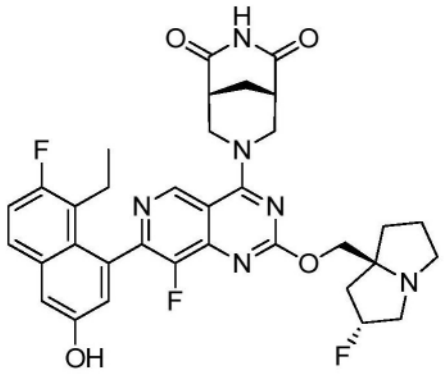
实例590



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0478] 使用中间体8按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;(0.10甲酸盐)。SFC:Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm,等度洗脱:在CO_2中的40%甲醇+ACN(0.05% DEA),3mL/min,t_R=0.553min,1.073min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.18(d,$_J$=2.4Hz,1H),7.76-7.59(m,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),5.55-5.22(m,1H),4.75-4.43(m,3H),4.38-4.24(m,2H),3.90-3.50(m,2H),3.43-3.34(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.54-2.11(m,7H),1.96-1.86(m,1H),1.66-1.50(m,4H),0.84-0.76(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-121.084,-138.457,-73.675;LCMS(ESI,M+1):m/z=647.3。

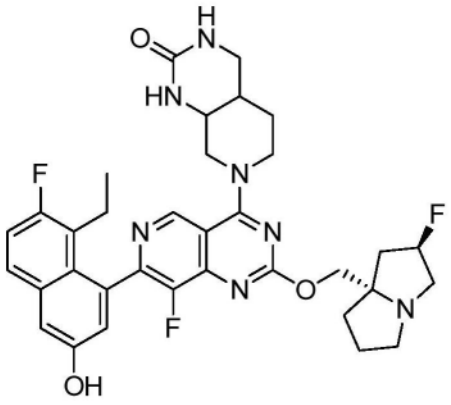
实例591



(1R,5S)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-2,4-二酮

[0479] 使用中间体9按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈灰白色固体的期望化合物(0.1甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.04(s,1H),7.70-7.66(m,1H),7.34-7.19(m,2H),7.07-7.06(m,1H),5.45-5.31(m,1H),5.01-4.97(m,1H),4.42-4.25(m,2H),4.01-3.78(m,2H),3.55-3.33(m,3H),3.16-3.07(m,1H),2.95-2.93(m,2H),2.58-2.36(m,3H),2.35-2.15(m,4H),2.10-2.01(m,4H),0.79-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.4。

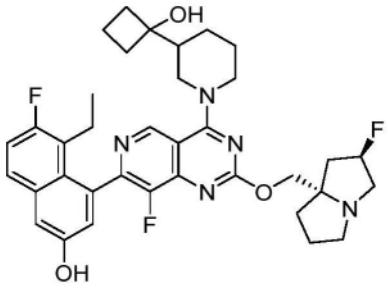
实例592



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)八氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0480] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.05(s,1H),7.65(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.45-5.13(m,1H),4.56-4.37(m,2H),4.36-4.21(m,2H),3.93-3.70(m,3H),3.44(dd,J=4.2,12.4Hz,1H),3.28-3.13(m,4H),3.05-2.96(m,1H),2.57-2.43(m,1H),2.41-2.26(m,2H),2.23-2.09(m,3H),2.08-1.94(m,3H),1.93-1.78(m,2H),0.85-0.72(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=648.2。

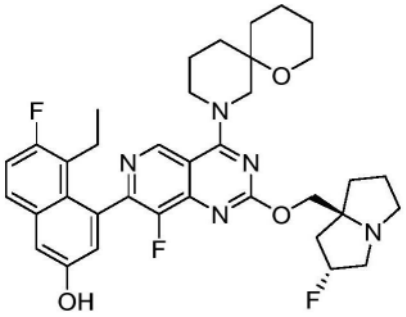
实例593



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-(1-羟基环丁基)哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0481] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.05(s,1H),7.66(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.29(d,J=2.8Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,4.4Hz,1H),5.45-5.16(m,1H),4.82-4.65(m,2H),4.38-4.18(m,2H),3.27-2.92(m,6H),2.62-2.41(m,2H),2.37-2.14(m,6H),2.10-2.01(m,4H),1.89-1.58(m,7H),1.41-1.24(m,1H),0.87-0.70(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.2。

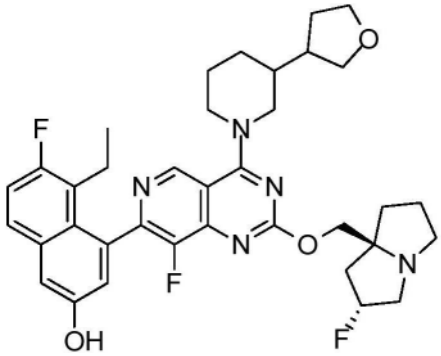
实例594



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[5.5]十一烷-8-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0482] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.29甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.38-9.12(m,1H),8.57(s,1H),7.69(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.09(br dd,J=2.4,5.2Hz,1H),5.49-5.13(m,1H),4.74-4.49(m,2H),4.39-4.19(m,2H),3.69-3.55(m,2H),3.50-3.41(m,1H),3.22(br d,J=20.0Hz,2H),3.09-2.95(m,1H),2.57-2.21(m,5H),2.17-1.88(m,6H),1.77-1.42(m,9H),0.82(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.3。

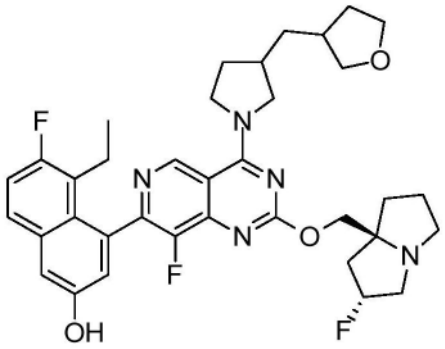
实例595



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-(四氢呋喃-3-基)哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0483] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.02(dd,J=1.6,6.0Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.14-6.98(m,1H),5.39-5.22(m,1H),4.71-4.47(m,2H),4.36-4.20(m,2H),4.02-3.95(m,1H),3.92-3.83(m,2H),3.77-3.71(m,1H),3.55-3.49(m,1H),3.43-3.36(m,1H),3.24-3.18(m,2H),3.08-2.95(m,2H),2.69-2.53(m,1H),2.50-2.34(m,2H),2.26-2.18(m,2H),2.14-2.10(m,2H),1.96(br dd,J=8.8,16.8Hz,3H),1.79-1.68(m,3H),1.60-1.47(m,2H),1.34-1.14(m,1H),0.89-0.73(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=648.2。

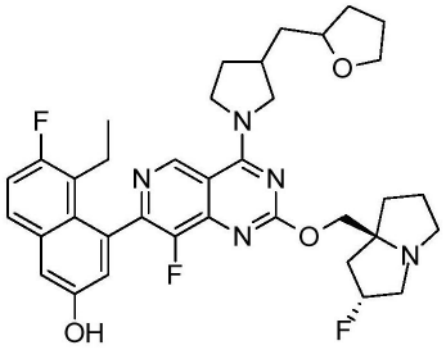
实例596



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0484] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.1甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.29(d,J=5.6Hz,1H),7.77(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.49-7.29(m,2H),7.08(m,1H),5.10(m,1H),4.28-3.99(m,5H),3.92-3.57(m,5H),3.16-2.95(m,4H),2.83(br d,J=6.2Hz,3H),2.45 -1.94(m,11H),1.89-1.37(m,8H),0.73(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.4。

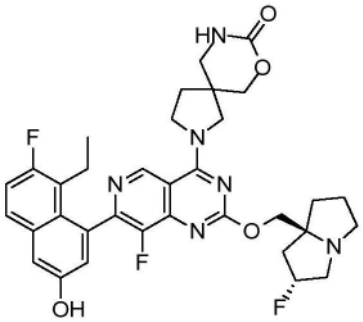
实例597



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0485] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈灰白色固体的期望化合物(0.2甲酸盐);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm=0.80(q,J=7.6Hz,3H)1.48-1.60(m,1H)1.68-1.85(m,3H)1.94(br d,J=6.4Hz,3H)1.99-2.06(m,2H)2.07-2.20(m,3H)2.20-2.41(m,3H)2.41 -2.60(m,2H)3.00-3.11(m,1H)3.20-3.31(m,3H)3.33-3.46(m,1H)3.68-3.74(m,1H)3.68-3.92(m,3H)3.92-4.02(m,1H)4.03-4.25(m,2H)4.26-4.33(m,1H)4.34-4.43(m,1H)5.23-5.44(m,1H)7.05(dd,J=6.8,2.32Hz,1H)7.25(t,J=9.4Hz,1H)7.30(d,J=2.4Hz,1H)7.68(dd,J=9.2,5.6Hz,1H)8.49-8.59(m,1H)9.26(d,J=4.4Hz,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=648.4

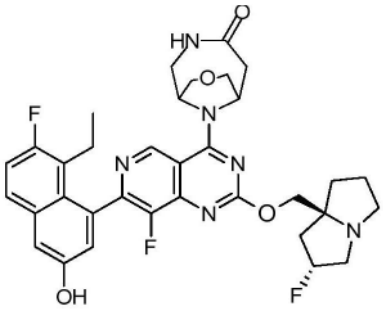
实例598



2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-酮

[0486] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.26(s,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.41-5.19(m,1H),4.35-4.22(m,6H),4.12-3.98(m,2H),3.45-3.39(m,2H),3.27-3.12(m,3H),3.05-2.97(m,1H),2.56-2.29(m,2H),2.28-2.08(m,6H),2.01-1.86(m,3H),0.79(t,J=6.8Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=649.1。

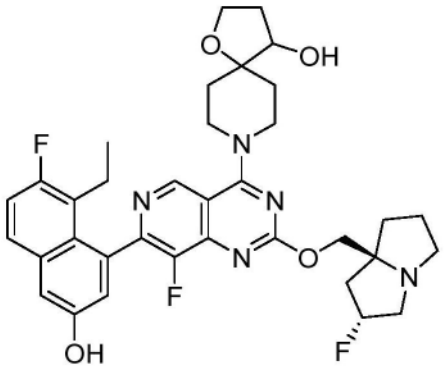
实例599



10-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3,10-二氮杂双环[4.3.1]癸烷-4-酮

[0487] 按照实例585所述的3步程序合成标题化合物,除了在步骤B中将混合物在100℃下搅拌1小时,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.12甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.02(s,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.39-7.17(m,2H),7.04(dd,J=2.4,6.0Hz,1H),5.42-5.27(m,1H),5.14-4.91(m,4H),4.45-4.27(m,2H),4.11-3.93(m,4H),3.86-3.74(m,2H),3.20-3.01(m,3H),2.61-1.88(m,9H),0.79(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=649.3。

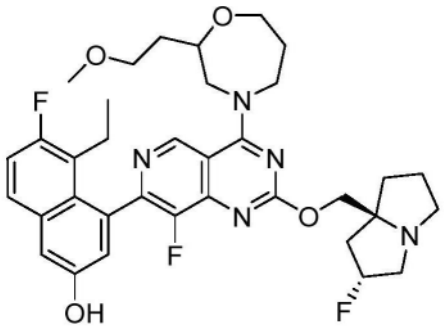
实例600



8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-醇

[0488] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.41甲酸盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=0.73-0.86(m,3H)1.75(br d,J=12.8Hz,1H)1.87-2.06(m,5H)2.09-2.26(m,4H)2.32-2.42(m,2H)2.45-2.54(m,1H)3.14-3.25(m,1H)3.42-3.66(m,3H)3.78-3.95(m,3H)3.99-4.10(m,2H)4.37-4.56(m,4H)5.19-5.63(m,1H)7.06(d,J=2.4Hz,1H)7.25(t,J=9.2Hz,1H)7.31(d,J=2.4Hz,1H)7.68(dd,J=8.8,6.0Hz,1H)8.50(br s,1H)9.08(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.3。

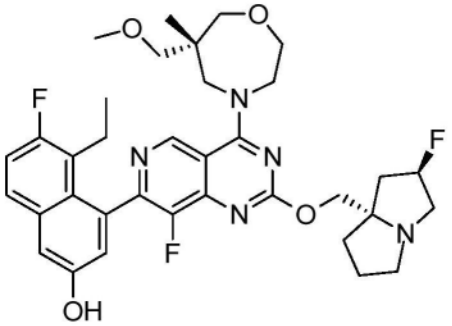
实例601



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(2-甲氧基乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0489] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15(d,J=7.6Hz,1H),7.75-7.58(m,1H),7.36-.17(m,2H),6.99(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),5.37-5.17(m,1H),4.46(br t,J=12.4Hz,1H),4.23-3.95(m,6H),3.65-3.41(m,6H),3.15-2.96(m,4H),2.87-2.78(m,1H),2.33(br s,1H),2.19-1.99(m,6H),1.93-1.64(m,6H),0.73(td,J=7.2,12.4Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=652.4。

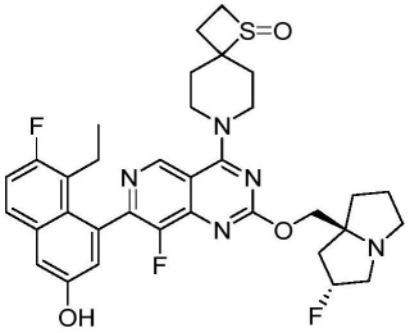
实例602



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0490] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(1.05甲酸盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.28-9.15(m,1H),8.50(br s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.05(dd,J=2.4,6.0Hz,1H),5.51-5.33(m,1H),4.67-4.54(m,1H),4.51-4.36(m,3H),4.34-4.20(m,2H),4.19-4.08(m,3H),3.71(br dd,J=3.2,12.8Hz,1H),3.66-3.53(m,2H),3.52-3.42(m,2H),3.19(br d,J=9.6Hz,4H),2.54-2.32(m,3H),2.27-2.11(m,4H),2.06-1.97(m,1H),1.44-1.24(m,1H),0.98(d,J=14.8Hz,3H),0.86-0.76(m,3H)LCMS[ESI,M+1]:m/z=652.4

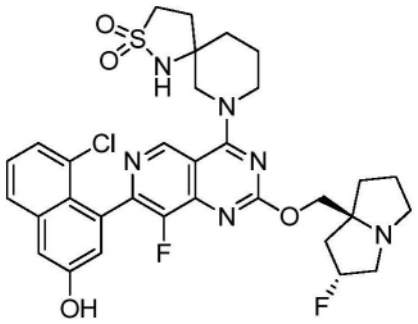
实例603



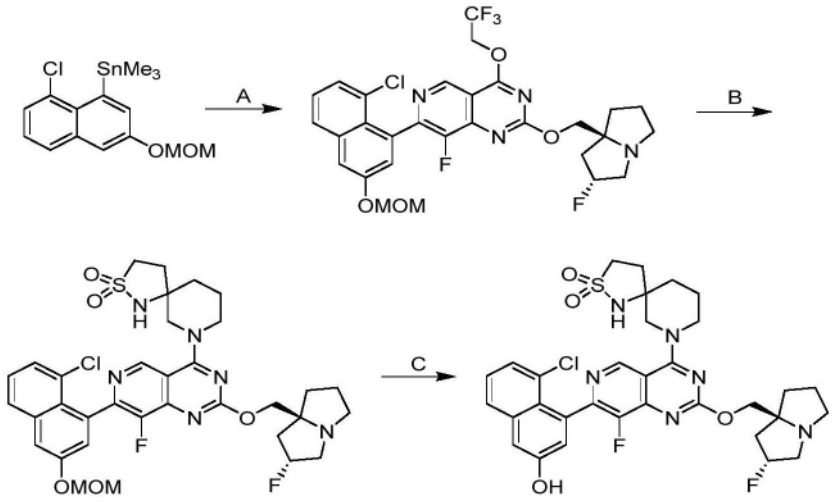
7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷1-氧化物

[0491] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.07(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.05(s,1H),5.42-5.20(m,1H),4.37-4.20(m,4H),4.14-3.94(m,2H),3.65(ddd,J=2.8,8.0,11.6Hz,1H),3.29-3.09(m,4H),3.06-2.98(m,9.2Hz,1H),2.74-2.65(m,1H),2.57-2.44(m,2H),2.39-2.26(m,2H),2.25-2.12(m,6H),2.04-1.88(m,3H),0.80(br t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=652.3。

实例604



7-(7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



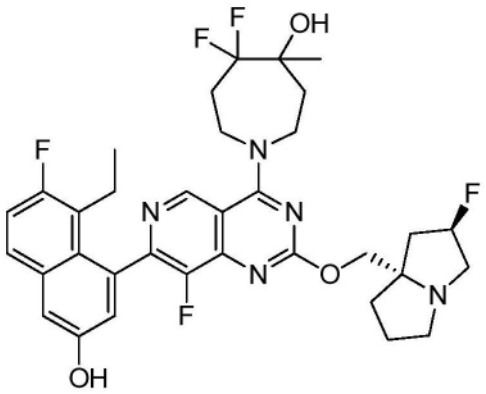
[0492] 步骤A.7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在N_2下向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)和(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基锡烷(528mg,1.2当量)在甲苯(5mL)中的溶液中添加Ad_2nBup-Pd-G3(83.2mg,0.10当量)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1至1:1]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(50.0mg,7.0%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=625.3。

[0493] 步骤B.7-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(70.0mg,1.0当量)和2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(25.6mg,1.2当量)在二甲基甲酰胺(0.3mL)中的溶液中添加DIEA(43.4mg,3.0当量)和4Å分子筛(30mg)。将反应混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,37%产率)。

[0494] 步骤C.7-(7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化

物:向7-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(30.0mg,1.0当量)在乙腈(0.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1.0mL)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:34%-64%,在10min内]纯化,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(5.92mg,21%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.42-10.09(m,1H),9.09(d,J=4.8Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.44-7.33(m,4H),7.14-7.12(m,1H),5.43-5.11(m,1H),4.21-3.98(m,4H),3.83-3.71(m,1H),3.67-3.52(m,1H),3.25-3.16(m,2H),3.14(br s,2H),3.02-2.98(m,1H),2.86-2.77(m,1H),2.30-2.10(m,3H),2.07-2.03(m,1H),2.02-1.91(m,3H),1.87-1.74(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.1。

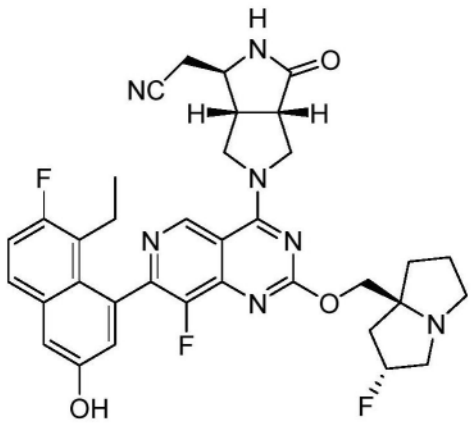
实例605



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,5-二氟-4-甲基氮杂环庚烷-4-醇

[0495] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=0.72-0.86(m,3H)1.34(br s,3H)1.93-2.07(m,4H)2.11-2.40(m,7H)2.43-2.54(m,1H)3.03(br d,J=5.6Hz,1H)3.18-3.28(m,3H)3.89(br d,J=1.2Hz,1H)4.11-4.41(m,6H)5.38(br s,1H)7.07(br d,J=9.6Hz,1H)7.21-7.33(m,2H)7.68(br dd,J=8.4,6.0Hz,1H)9.17(d,J=4.0Hz,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=658.3。

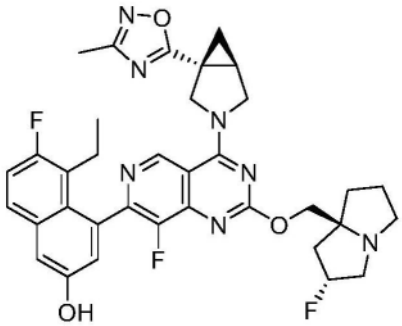
实例606



2-((1R,3aS,6aR)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙腈

[0496] 使用中间体13B((1R,3aS,6aR)-1-(氰基甲基)-3-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯)按照实例566所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.5甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34(d,J=4.8Hz,1H),8.51-8.45(m,1H),7.71(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.07(t,J=3.2Hz,1H),5.56-5.41(m,1H),4.63-4.58(m,2H),4.55-4.48(m,2H),4.38-4.28(m,1H),4.08-3.95(m,2H),3.77-3.56(m,4H),3.30-3.26(m,2H),2.92(d,J=5.6Hz,2H),2.59-2.43(m,3H),2.36-2.29(m,1H),2.25-2.16(m,3H),2.04(br s,1H),0.81(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.2。

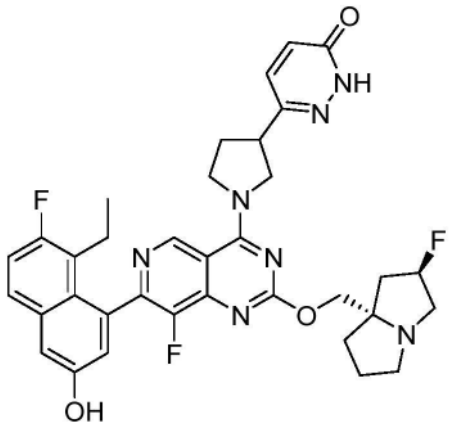
实例607



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5R)-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0497] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(d,J=2.4Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.04(s,1H),5.44-5.16(m,1H),4.77-4.46(m,3H),4.39-4.18(m,3H),3.27-3.11(m,3H),3.01(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.64(br s,1H),2.55-2.42(m,1H),2.39-2.35(m,3H),2.31-2.09(m,4H),2.05-1.80(m,5H),1.32-1.28(m,1H),0.79(q,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=658.3。

实例608

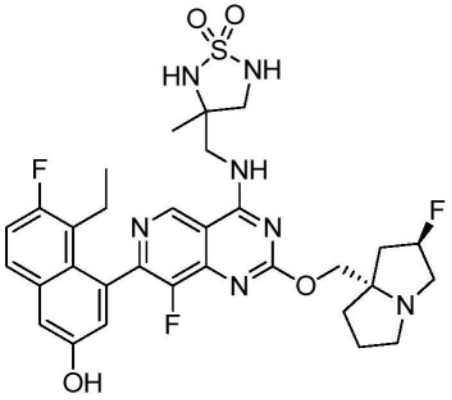


6-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡

咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)哒嗪-3(2H)-酮

[0498] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.32(s,1H),7.70(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.63(d,J=9.6Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.27(t,J=9.2Hz,1H),7.09-7.00(m,2H),5.57-5.31(m,1H),4.55-4.33(m,4H),3.79 -3.56(m,2H),3.55-3.42(m,3H),3.26-3.11(m,2H),2.59-2.46(m,2H),2.43-2.31(m,2H),2.29-2.22(m,1H),2.21-2.09(m,3H),2.03-1.87(m,1H),1.41-1.31(m,1H),0.82(br t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=658.3。

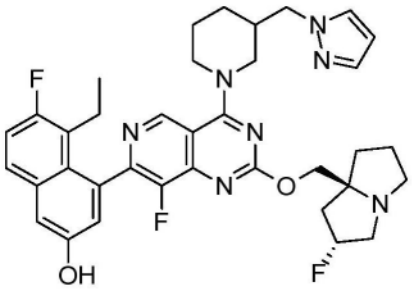
实例609



3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物

[0499] 使用中间体11按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.94(br s,1H),9.36(s,1H),8.92(br d,J=5.2Hz,1H),7.77(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.40-7.30(m,2H),7.22-7.09(m,2H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),5.41-5.17(m,1H),4.21-4.05(m,2H),3.92-3.80(m,1H),3.78-3.66(m,1H),3.49(dt,J=3.6,7.6Hz,1H),3.15-3.03(m,4H),2.88-2.81(m,1H),2.39-2.34(m,1H),2.18-1.99(m,4H),1.88-1.71(m,3H),1.34(s,3H),0.72(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.2。

实例610

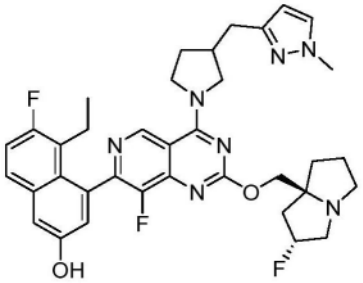


4-(4-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0500] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.93-8.84(m,1H),7.70-7.64(m,2H),7.52(s,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.04(t,J=2.4Hz,1H),6.30-6.28(m,1H),5.41-5.20

(m,1H),4.62-4.50(m,1H),4.42-4.31(m,1H),4.27-4.12(m,4H),3.56-3.43(m,1H),3.23-3.16(m,2H),3.03-2.97(m,1H),2.66-2.04(m,8H),2.02-1.90(m,4H),1.86-1.62(m,2H),1.55-1.46(m,1H),0.77(br t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.2。

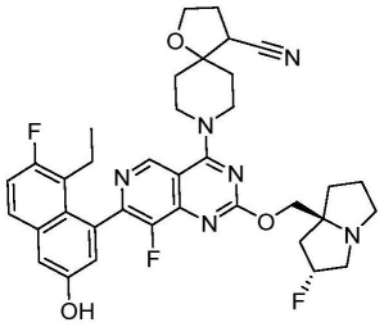
实例611



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0501] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(br s,1H),7.66(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.49(s,1H),7.31-7.20(m,2H),7.04(dd,J=2.4,4.8Hz,1H),6.18(br s,1H),5.42-5.21(m,1H),4.35-4.29(m,1H),4.26-4.21(m,1H),4.20-4.06(m,2H),3.89-3.78(m,4H),3.23-3.16(m,2H),3.04-2.96(m,1H),2.92-2.59(m,4H),2.56-2.42(m,1H),2.40-1.82(m,10H),0.79(br d,J=3.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.3

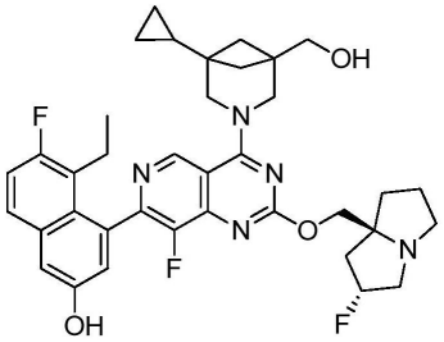
实例612



8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-4-甲腈

[0502] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.08(s,1H),7.68(br dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(br t,J=9.2Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),5.48-5.16(m,1H),4.72-4.49(m,2H),4.41-4.22(m,2H),4.18-3.95(m,2H),3.80(br t,J=10.4Hz,2H),3.31-3.14(m,4H),3.08-2.94(m,1H),2.69-2.44(m,2H),2.41-2.12(m,6H),2.11-1.97(m,4H),1.91(br d,J=12.4Hz,2H),0.82(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.3

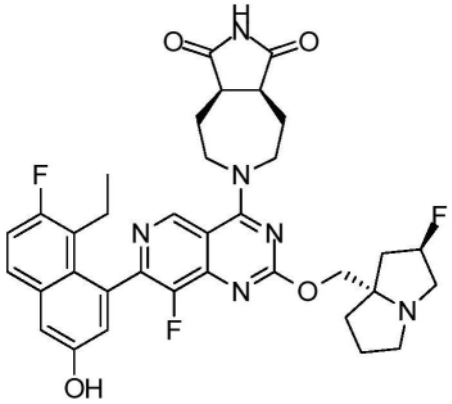
实例613



4-(4-(1-环丙基-5-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0503] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.94(s,1H),9.51(s,1H),8.14(s,1H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.43 -7.24(m,2H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),5.46-5.19(m,1H),4.78(br s,1H),4.36-4.08(m,4H),3.41(br s,2H),3.22-3.10(m,2H),2.98-2.89(m,1H),2.79-2.53(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.24-2.03(m,4H),1.97-1.80(m,3H),1.46(br d,J=8.4Hz,2H),1.32(br d,J=7.6Hz,2H),0.95(br d,J=4.8Hz,1H),0.74(t,J=7.2Hz,3H),0.47-0.35(m,2H),0.25(q,J=5.2Hz,2H),LCMS(ESI,M+1):m/z=660.4。

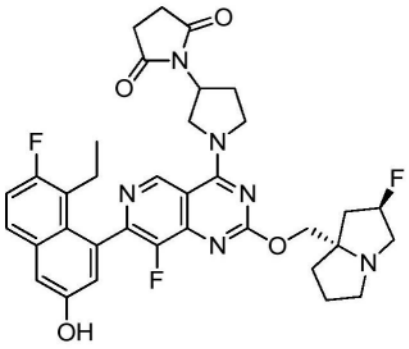
实例614



(3aR,8aS)-6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-d]氮杂卓-1,3(2H,3aH)-二酮

[0504] 使用中间体12按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO+D2O)δ=9.18-8.98(m,1H),7.75(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),5.49-5.11(m,1H),4.24-4.00(m,5H),3.96-3.80(m,1H),3.21-2.95(m,5H),2.82(br d,J=6.0Hz,1H),2.40-2.28(m,3H),2.26-2.10(m,3H),2.07-1.90(m,3H),1.88-1.72(m,3H),0.72(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4

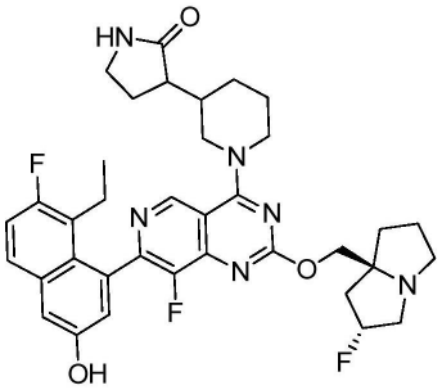
实例615



1'-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-[1,3'-二吡咯烷]-2,5-二酮

[0505] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 0.66-0.79(m,3H)1.70-1.90(m,3H)1.95-2.18(m,4H)2.20-2.40(m,3H)2.60-2.68(m,5H)2.79-2.87(m,1H)2.99-3.14(m,4H)4.00-4.19(m,4H)4.79-4.91(m,1H)5.18-5.37(m,1H)7.01(s,1H)7.31-7.39(m,2H)7.76(dd,J=8.8,6.0Hz,1H)8.15(s,1H)9.24(br d,J=8.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.6。

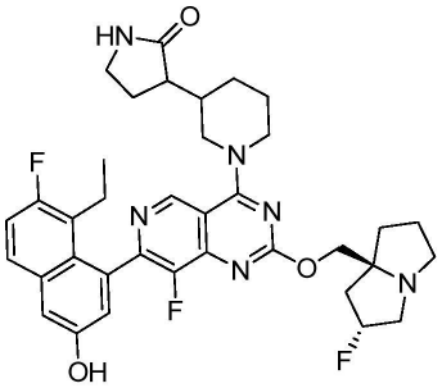
实例616



3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮

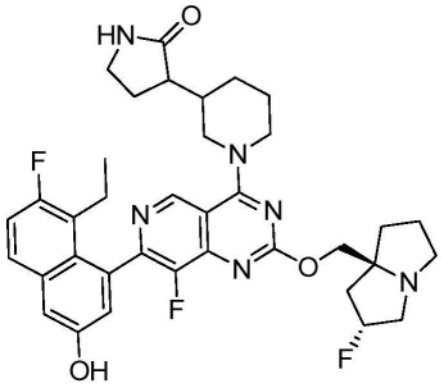
[0506] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21-9.01(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.09-7.03(m,1H),5.48-5.19(m,1H),5.11(br d,J=13.2Hz,1H),4.69(br d,J=10.0Hz,1H),4.47-4.18(m,2H),3.41-3.35(m,2H),3.31(br s,1H),3.28-3.13(m,3H),3.08-2.95(m,1H),2.60-2.39(m,2H),2.36-2.14(m,6H),2.10-1.53(m,9H),0.88-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.3。

实例617



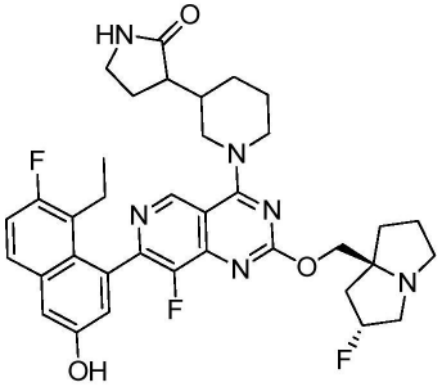
[0507] 3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮的峰1立体异构体

实例618

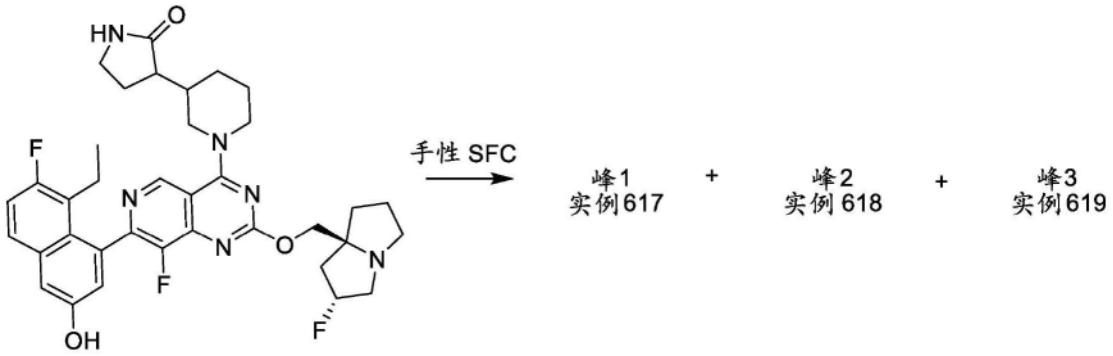


[0508] 3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮的峰2立体异构体

实例619

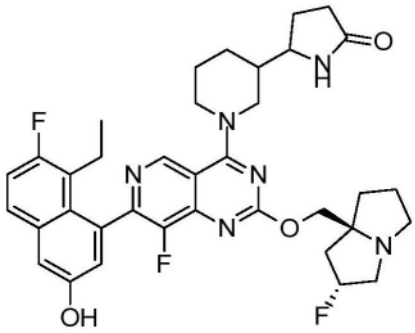


[0509] 3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮的峰3立体异构体



[0510] 将3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮(30mg,1.0当量)通过手性SFC(柱:REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm×25mm,10um);流动相:[0.1% NH_3H_2O MEOH];B%:40%-40%,5.0min)纯化并冻干以得到峰1,呈白色固体的实例617(6mg,9.08μmol,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.09(d,J=1.2Hz,1H),7.69(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),5.50-5.22(m,1H),4.79-4.57(m,2H),4.41(d,J=10.8Hz,1H),4.26(d,J=10.4Hz,1H),3.32-3.14(m,3H),3.13-2.96(m,1H),2.61-2.43(m,2H),2.40(br d,J=1.6Hz,8H),2.10-1.82(m,7H),1.79-1.53(m,3H),1.43-1.36(m,1H),0.82(q,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4,峰2,呈白色固体的实例618(6mg,20.0%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.11(s,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,4.8Hz,1H),5.51-5.26(m,1H),5.15(br d,J=13.6Hz,1H),4.68(br d,J=12.4Hz,1H),4.38(d,J=3.2Hz,2H),3.56-3.38(m,3H),3.16-3.03(m,1H),2.54-2.42(m,2H),2.39-2.05(m,8H),2.02-1.86(m,4H),1.84-1.50(m,3H),1.34-1.27(m,2H),1.21-1.12(m,1H),0.84-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4,和峰3,呈白色固体的实例619(5mg,50%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.11(s,1H),7.69(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.09-7.04(m,1H),5.41-5.23(m,1H),5.11(br d,J=11.6Hz,1H),4.79-4.51(m,2H),4.41-4.21(m,2H),3.29-3.15(m,3H),3.09-2.98(m,1H),2.57-2.42(m,2H),2.39-2.09(m,8H),2.08-1.88(m,7H),1.86-1.53(m,3H),1.28(s,1H),0.87-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4。

实例620

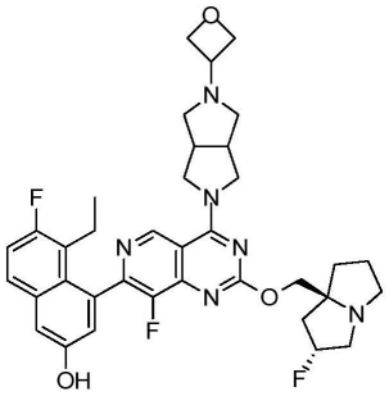


5-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2-酮

[0511] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.24

甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.08(d,J=14.2Hz,1H),8.13-7.98(m,1H),7.77(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.44-7.30(m,2H),7.03(s,1H),5.45-5.09(m,1H),4.70-4.46(m,2H),4.07(s,2H),3.16-3.05(m,3H),3.02(br s,2H),2.83(br d,J=6.0Hz,2H),2.23-1.94(m,9H),1.93-1.58(m,10H),1.48-1.14(m,2H),0.73(br d,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.3

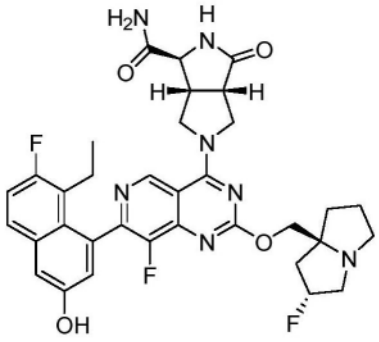
实例621



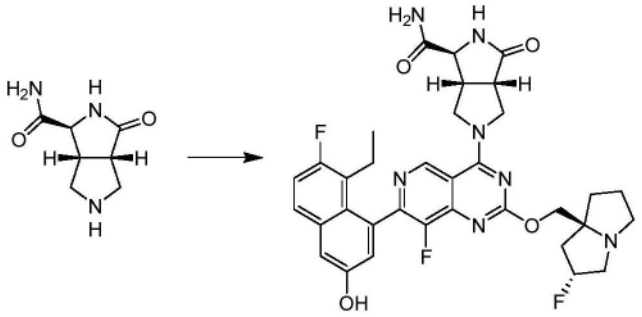
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(5-(氧杂环丁烷-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0512] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.26(s,1H),7.68-7.61(m,1H),7.27(br s,1H),7.23(br t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),5.43-5.19(m,1H),4.73(t,J=6.4Hz,2H),4.66-4.55(m,2H),4.43-4.22(m,4H),4.14-4.00(m,2H),3.71(quin,J=6.0Hz,1H),3.25-3.12(m,4H),3.08-2.93(m,1H),2.80-2.63(m,4H),2.57-2.43(m,1H),2.41-2.09(m,4H),2.04-1.84(m,3H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.3。

实例622

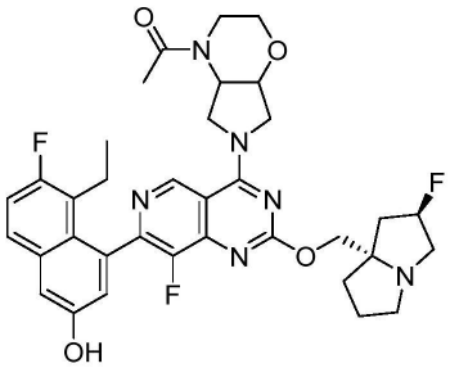


(3aS,6aR)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺

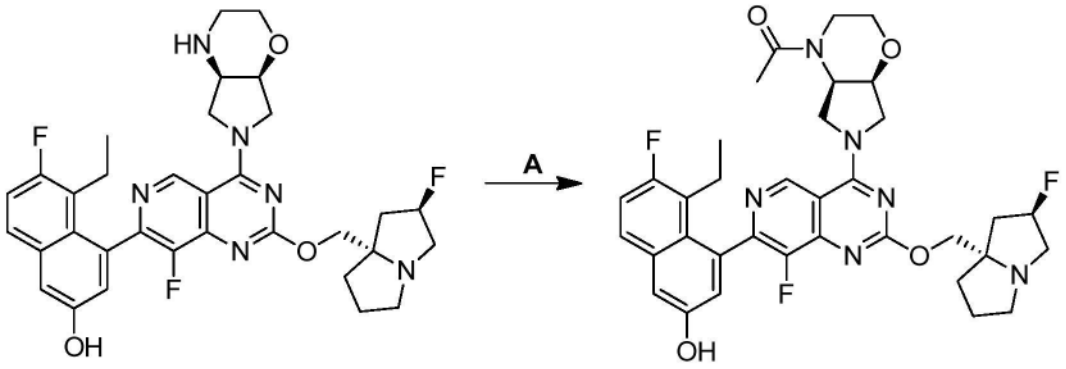


[0513] 将(1S,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酰胺,中间体13A(13.0mg,1.0当量),5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(54.6mg,1.2当量),K_3PO_4(48.9mg,230.5μmol,3.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,19.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.32(d,J=5.6Hz,1H),8.20(s,2H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.66-7.53(m,1H),7.39-7.32(m,2H),7.27(br s,1H),7.03(t,J=2.8Hz,1H),5.39-5.17(m,1H),4.52-4.39(m,1H),4.17(td,J=4.8,10.0Hz,3H),4.11-4.05(m,1H),4.02(s,1H),3.95-3.85(m,1H),3.23-3.05(m,5H),3.03(s,1H),2.88-2.80(m,1H),2.40-2.28(m,1H),2.18-1.97(m,4H),1.92-1.73(m,3H),0.83-0.63(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ=-119.67(br d,J=14.0Hz,1F),-134.92--141.96(m,1F),-169.38--176.42(m,1F)。LCMS(ESI,M+1):m/z=662.5。

实例623

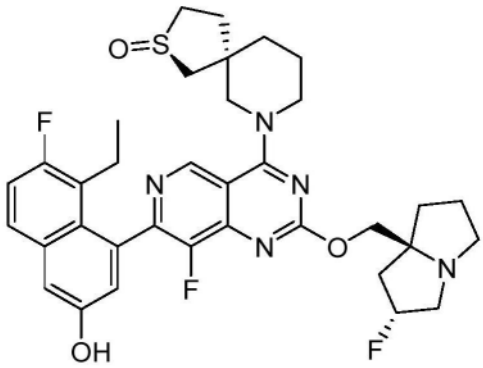


1-(6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4(4aH)-基)乙-1-酮



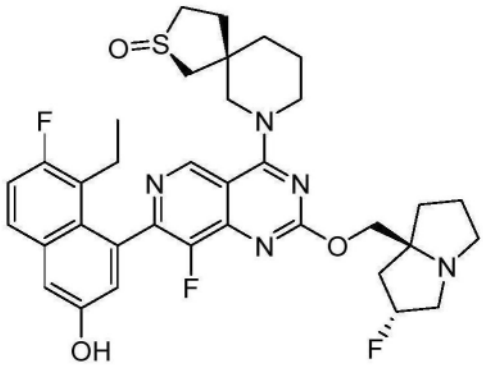
[0514] 向乙酰氯(1.70mg,1.2当量)在DCM(0.5mL)和MeOH(0.1mL)的混合溶剂中的溶液中添加TEA(5.50mg,3.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(12.0mg,1.0当量,HCl)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(8mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(2.00mg,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27(br d,J=6.4Hz,1H),8.50(s,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.09-6.99(m,1H),5.52-5.31(m,1H),5.16-5.05(m,1H),4.53-4.44(m,1H),4.44-4.37(m,1H),4.33-4.18(m,3H),4.13(ddd,J=6.0,9.2,13.6Hz,1H),4.05-3.98(m,1H),3.76-3.66(m,1H),3.65-3.54(m,2H),3.52-3.34(m,4H),3.23-3.12(m,1H),2.54-2.31(m,3H),2.24(br s,2H),2.21-2.15(m,3H),2.14-2.07(m,2H),2.06-1.92(m,1H),0.84-0.74(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-121,-139,-174;LCMS(ESI,M+1):m/z=663.3。

实例624

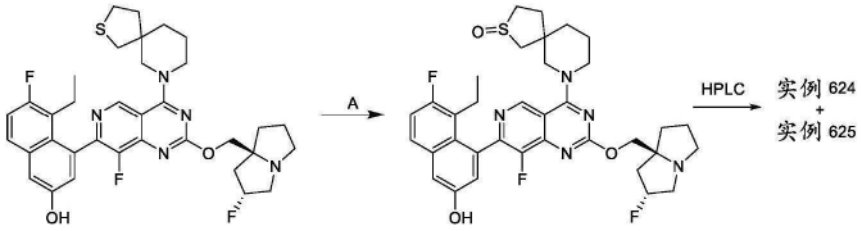


(2S,5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷2-氧化物(立体化学任意指定)

实例625

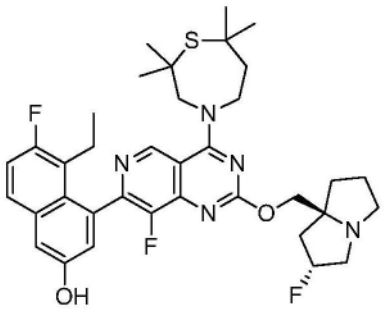


(2S,5S)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷2-氧化物(立体化学任意指定)



[0515] 步骤A:7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷2-氧化物:在0℃下向$NaIO_4$(69.1mg,1.0当量)在H_2O(1.5mL)中的溶液中添加5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-硫杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(0.20g,1.0当量)在MeOH(1.2mL)和二噁烷(0.9mL)中的溶液。将反应在15℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化;柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm,流动相:A:水(10mM甲酸),B:ACN,B%:13%-43%,在7min内,以得到峰1,实例625(24.4mg,10%产率)。白色固体;^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ9.11(s,1H),7.71(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.31-7.25(m,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),5.51-5.27(m,1H),4.46-4.25(m,2H),4.21-4.05(m,2H),4.01-3.88(m,2H),3.52-3.36(m,4H),3.19-3.10(m,2H),2.78(br d,J=14.4Hz,1H),2.56-2.47(m,2H),2.45-2.29(m,3H),2.25-2.16(m,2H),2.14-2.07(m,4H),2.03-1.83(m,4H),0.83(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=666.4,和峰2,呈白色固体的实例624(42.2mg,19%产率);^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ9.11(s,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,4.4Hz,1H),5.61-5.22(m,1H),4.62-4.46(m,4H),4.22-3.99(m,2H),3.67-3.36(m,3H),3.26-3.03(m,4H),2.92-2.79(m,1H),2.71-2.56(m,1H),2.54-2.24(m,4H),2.22-1.99(m,5H),1.99-1.77(m,4H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=666.3。

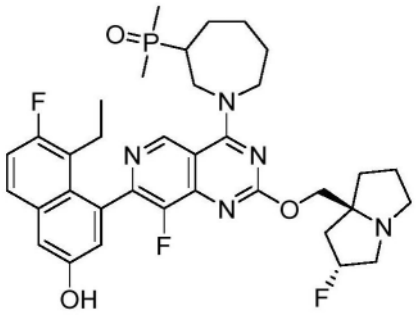
实例626



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,7,7-四甲基-1,4-噻氮烷-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0516] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.12(s,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),5.47-5.21(m,1H),4.65-4.48(m,2H),4.43-4.33(m,2H),4.32-4.18(m,3H),3.50-3.33(m,2H),3.15-3.03(m,1H),2.58-2.31(m,4H),2.30-2.12(m,3H),2.10-1.84(m,3H),1.50-1.40(m,12H),0.81(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS[ESI,M+1]:m/z=666.4

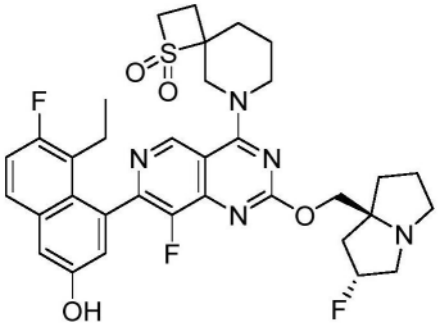
实例627



(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-基)二甲基膦氧化物

[0517] 使用中间体14按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.39(br s,1H),7.74(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.40(br s,1H),7.31(t,J=9.2Hz,1H),7.21-7.07(m,1H),5.72-5.52(m,1H),5.51-5.28(m,1H),5.24-5.05(m,1H),4.76-4.56(m,1H),4.48-4.17(m,2H),4.09-3.92(m,2H),3.91-3.77(m,2H),3.45(br d,J=7.6Hz,1H),2.70(br s,5H),2.40-2.23(m,5H),2.17-1.98(m,3H),1.73(br d,J=12.4Hz,3H),1.61(br d,J=12.0Hz,3H),1.58-1.40(m,2H),0.93-0.83(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.3。

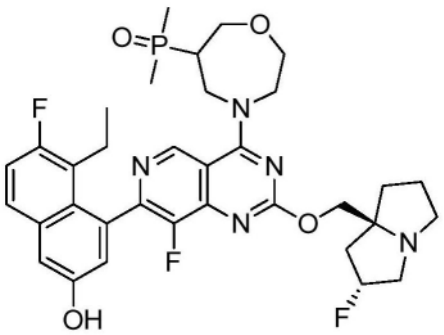
实例628



6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷1,1-二氧化物

[0518] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.13(br d,J=4.4Hz,1H),7.75-7.62(m,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(dt,J=2.8,9.6Hz,1H),7.12-7.01(m,1H),5.54-5.35(m,1H),5.24-4.98(m,2H),4.59(s,1H),4.56-4.38(m,2H),4.07-3.95(m,3H),3.55-3.40(m,4H),3.27-3.11(m,1H),2.76-2.62(m,1H),2.54-2.34(m,3H),2.31-2.23(m,1H),2.16-2.08(m,4H),2.06-1.90(m,4H),0.84-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.3。

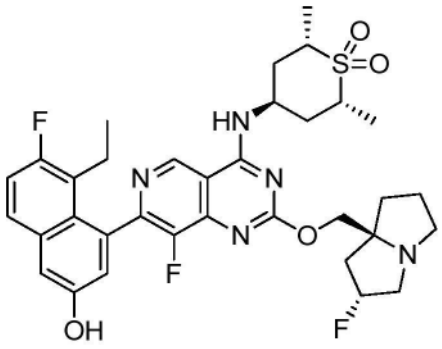
实例629



(4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,4-氧杂氮杂环庚-6-基)二甲基膦氧化物

[0519] 使用中间体4按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15(d,J=2.0Hz,1H),7.77(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.21(d,J=2.4Hz,1H),7.76(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.02(dd,J=2.0,11.6Hz,1H),5.36-5.18(m,1H),4.78-4.62(m,1H),4.19-4.02(m,6H),3.88-3.75(m,2H),3.15-2.97(m,4H),2.83(br d,J=6.8Hz,2H),2.14-1.99(m,4H),1.90-1.71(m,4H),1.60-1.51(m,6H),0.76-0.68(m,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=670.1。

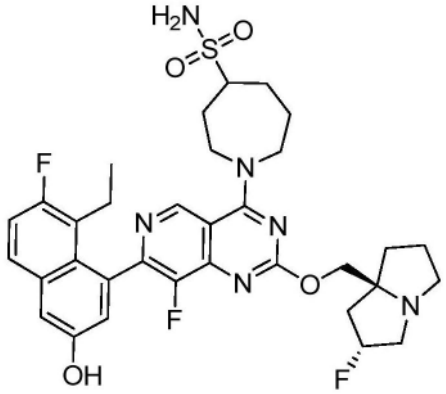
实例630



(2R,4s,6S)-4-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物

[0520] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.41(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),5.40-5.22(m,1H),4.72(br d,J=2.8Hz,1H),4.38-4.23(m,2H),3.75-3.54(m,2H),3.24-3.17(m,2H),3.06-2.97(m,1H),2.60-2.42(m,3H),2.28-2.10(m,6H),2.06-1.84(m,4H),1.35(dd,J=4.8,6.5Hz,6H),0.79(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=670.3。

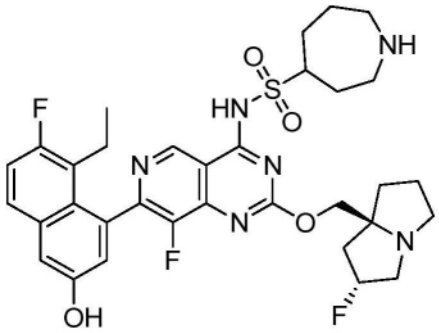
实例631



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-4-磺酰胺

[0521] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.38甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=0.73(dt,J=10.8,7.2Hz,3H)1.54-1.67(m,1H)1.73-1.90(m,3H)1.97-2.21(m,6H)2.26-2.43(m,2H)2.67(br d,J=1.6Hz,1H)2.78-2.94(m,1H)3.02-3.10(m,2H)3.10-3.16(m,2H)3.90(br s,1H)4.07-4.34(m,4H)5.23(br s,1H)5.36(br s,1H)6.80(s,1H)6.95-7.05(m,1H)7.27-7.41(m,2H)7.76(dd,J=8.8,6.0Hz,1H)8.14(s,1H)8.97(s,1H)9.16(s,1H)9.94(br s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.3。

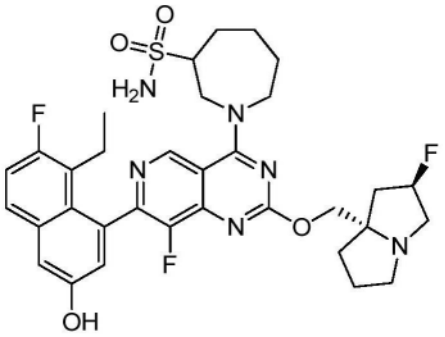
实例632



N-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-4-磺酰胺

[0522] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;(0.49甲酸盐)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=0.71(t,J=7.2Hz,3H)1.71-1.94(m,4H)2.02-2.26(m,7H)2.30-2.41(m,3H)2.58-2.76(m,1H)2.85-2.95(m,1H)3.12(br s,3H)3.17-3.26(m,3H)3.61(br d,J=4.4Hz,1H)4.06-4.19(m,2H)5.22-5.41(m,1H)6.97(s,1H)7.28-7.36(m,2H)7.75(dd,J=8.8,6.0Hz,1H)8.13-8.16(m,1H)8.14(s,1H)9.04(s,1H)9.88(br s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.3。

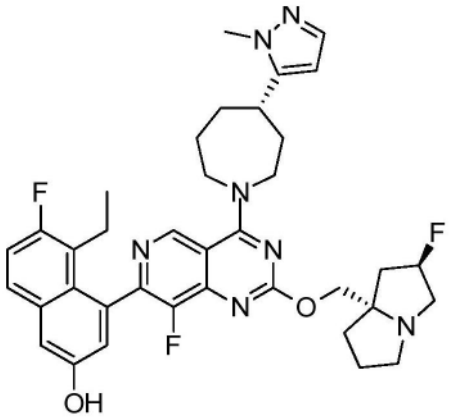
实例633



1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环庚烷-3-磺酰胺

[0523] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.49甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.18-9.15(m,1H),9.16(s,1H),8.52(s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.41-5.41(m,1H),5.55-5.39(m,1H),4.73-4.66(m,1H),4.65-4.58(m,1H),4.04-3.83(m,3H),3.74-3.57(m,3H),3.24-3.12(m,1H),2.60-2.39(m,5H),2.32-2.19(m,2H),2.18-2.05(m,3H),2.04-1.86(m,3H),1.81-1.64(m,1H),0.78(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=671.4。

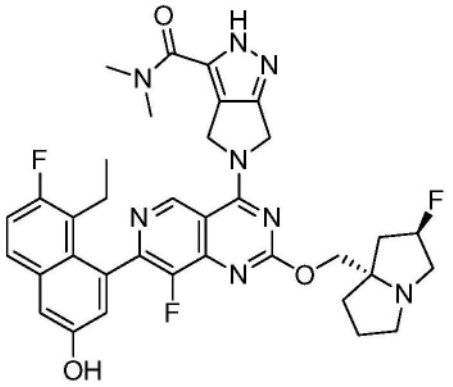
实例634



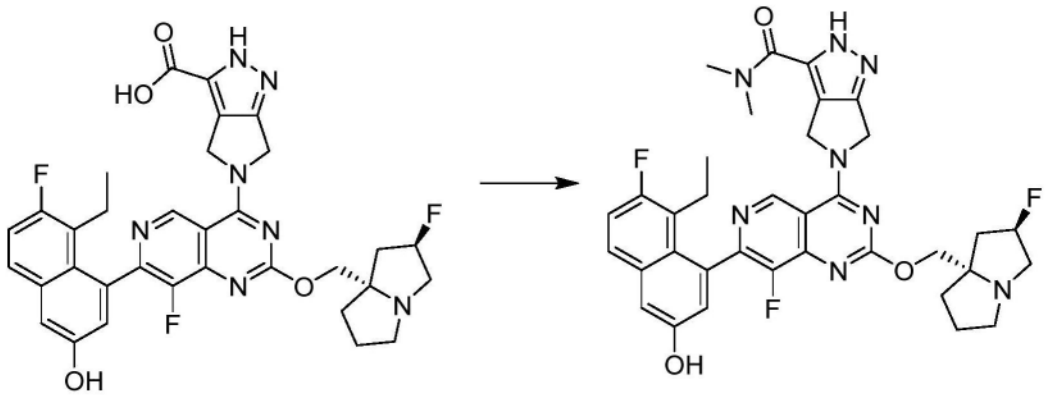
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氮杂环庚烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0524] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.17(br s,1H),8.19(s,1H),7.76(br dd,J=6.0,8.5Hz,1H),7.45-7.17(m,3H),7.01(br d,J=11.2Hz,1H),6.03(br d,J=14.8Hz,1H),5.45-5.13(m,1H),4.34-3.89(m,5H),3.76(s,3H),3.15-2.97(m,4H),2.87-2.64(m,2H),2.28-1.96(m,8H),1.91-1.44(m,5H),0.88-0.61(m,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=672.4。

实例635



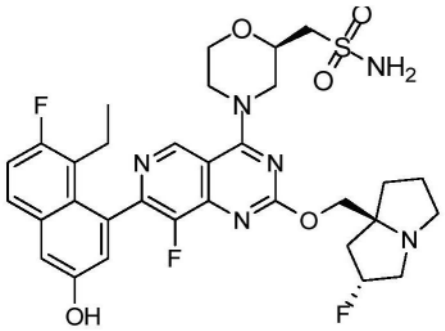
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酰胺



[0525] 向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯

嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(30mg,1当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(12.0mg,2当量)二甲胺(24.8mg,3当量)和HATU(53.0mg,3当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B%:33%-63%,8.5min]纯化,以得到呈灰色固体的标题化合物(5.6mg,18.5%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.42(s,1H),7.73(dd,J=6.0,8.9Hz,1H),7.35-7.27(m,2H),7.04(br d,J=2.0Hz,1H),5.39-5.19(m,3H),4.97(br d,J=1.6Hz,2H),4.28-4.03(m,3H),3.37(br d,J=2.4Hz,6H),3.12(br s,2H),3.03(br s,2H),2.19-2.04(m,4H),1.94-1.69(m,4H),0.73(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=673.1。

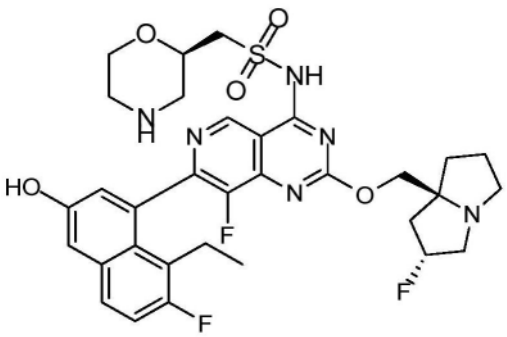
实例636



1-((R)-4-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吗啉-2-基)甲烷磺酰胺

[0526] 按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15(d,J=2.0Hz,1H),7.77(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.42-7.26(m,2H),7.08-6.85(m,3H),5.42-5.14(m,1H),4.62(br d,J=13.2Hz,1H),4.40(br d,J=14.0Hz,1H),4.23-4.12(m,2H),4.11-4.01(m,2H),3.79(br t,J=11.2Hz,1H),3.61-3.50(m,1H),3.47-3.39(m,2H),3.11-2.98(m,3H),2.82(br d,J=5.6Hz,1H),2.33(br s,2H),2.18-1.95(m,5H),1.86-1.75(m,3H),0.72(br t,J=7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z=673.3。

实例637

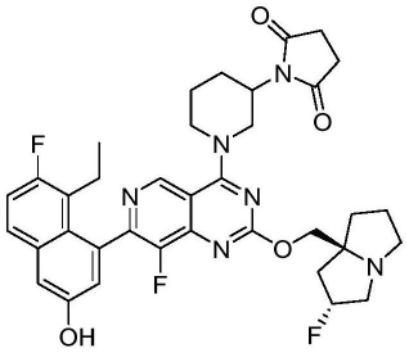


N-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-((R)-吗啉-2-基)甲烷磺酰胺

[0527] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.53甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.02(s,1H),8.15(s,1H),7.75(dd,J=6.0,9.2Hz,

1H),7.41-7.25(m,2H),6.98(d,J＝2.4Hz,1H),5.45-5.19(m,1H),4.16-4.12(m,2H),3.91(br dd,J＝2.4,12.4Hz,2H),3.73-3.64(m,3H),3.51(br s,2H),3.33-3.26(m,2H),3.14(br s,2H),3.00-2.79(m,4H),2.69(s,1H),2.25-2.05(m,4H),1.93-1.78(m,3H),0.72(t,J＝7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝673.3。

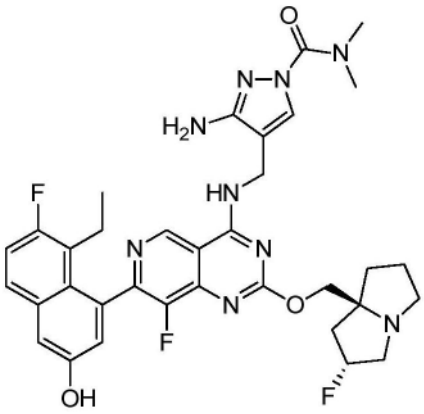
实例638



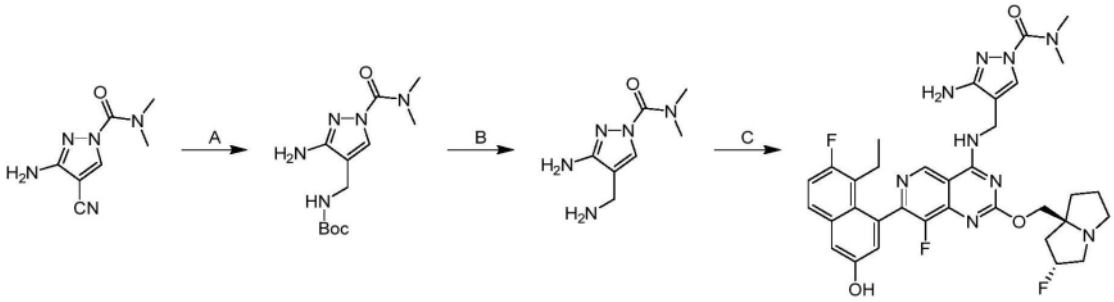
1-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮

[0528] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,除了将该混合物在40℃下加热15小时,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.08(s,1H),7.68(dd,J＝9.2,5.6Hz,1H),7.30(d,J＝2.4Hz,1H),7.25(t,J＝9.2Hz,1H),7.05(dd,J＝6.0,2.4Hz,1H),5.23-5.40(m,1H),4.58-4.71(m,2H),4.32-4.48(m,2H),4.20(dd,J＝16.4,10.4Hz,1H),3.93-4.04(m,1H),3.49-3.62(m,1H),3.12-3.27(m,3H),2.98-3.05(m,1H),2.71(s,4H),2.56-2.66(m,1H),2.42-2.54(m,1H),2.07-2.36(m,4H),1.77-2.02(m,6H),0.75-0.84(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝675.2。

实例639



3-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺

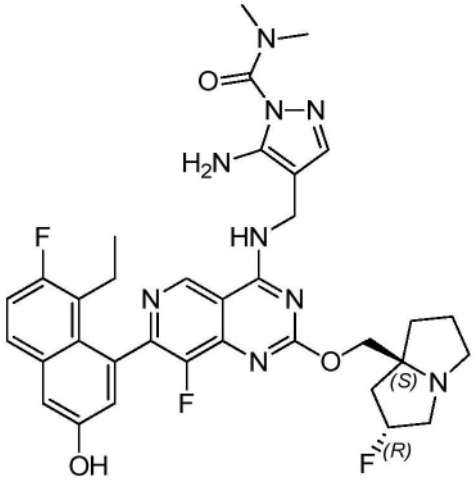


[0529] 步骤A.((3-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在氮气气氛下向中间体15(500mg,1.0当量)在MeOH(5.00mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$O(1.83g,3.0当量)和Pd/C(150mg,10当量)。将混合物脱气并用氢气吹扫3次。将反应在氢气(15psi)下在25℃下搅拌13小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(460mg,58%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=7.68(s,1H),5.19(s,2H),3.84(br d,J=6.0Hz,2H),3.08(s,6H),1.38(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=284.0。

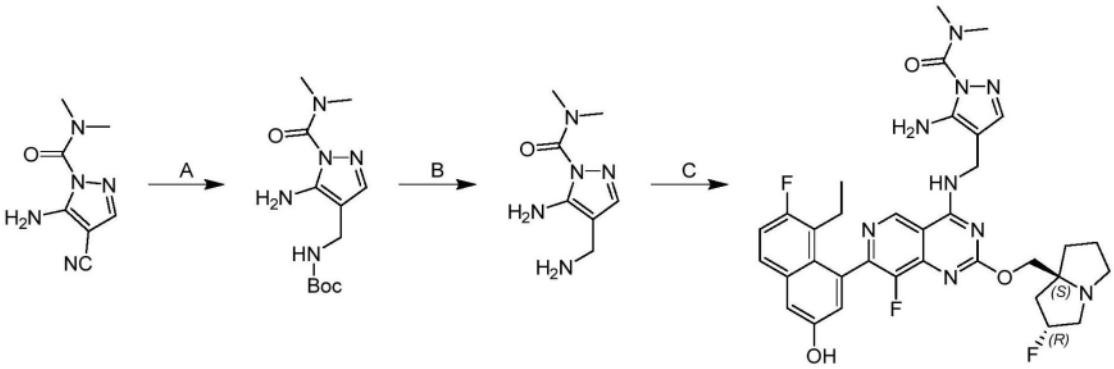
[0530] 步骤B.3-氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:在0℃下向((3-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)在DCM(4.00mL)中的混合物中逐滴添加TFA(6.44g,40当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(250mg,91%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=8.00(s,1H),3.82(br d,J=5.2Hz,2H),3.10(s,8H)。

[0531] 步骤C.3-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和3-氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(155mg,10当量)在DMF(2.0mL)中的混合物中添加DIPEA(109mg,10当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在40℃下搅拌18小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex Luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:18%-48%,在15min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.45mg,11%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.93(s,1H),9.36-9.24(m,2H),7.93(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),5.50-5.40(m,2H),5.39-5.20(m,1H),4.58-4.41(m,2H),4.25-4.00(m,2H),3.19-2.76(m,10H),2.37-2.30(m,1H),2.22-1.95(m,4H),1.92-1.74(m,3H),0.70(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-119.672,-139.430,-172.020;LCMS(ESI,M+1):m/z=676.2。

实例640



5-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺



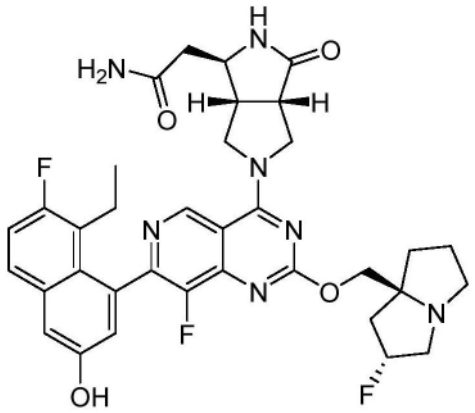
[0532] 步骤A.((5-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在氮气气氛下向5-氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(500mg,1.0当量)在MeOH(5.00mL)中的混合物中添加$(Boc)_2O$(1.83g,3.0当量)和Pd/C(150mg,10当量)。将混合物脱气并用氢气吹扫3次。将反应在氢气(15psi)下在25℃下搅拌13小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(460mg,58%产率)。

[0533] 步骤B.5-氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:在0℃下向((5-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在ACN(1.30mL)中的混合物中逐滴添加HCl·二噁烷(1.15mL,10当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(90.0mg,98%产率);^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=7.46(s,1H),3.76(q,J=5.6Hz,2H),3.04(br s,8H)。

[0534] 步骤C.5-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和5-氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(77.3mg,5.0当量)在DMF(2.0mL)中的混合物中添加DIPEA(109mg,10当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在40℃下搅拌18小

时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex Luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,在10min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(8.83mg,15%产率)(0.77甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.34(br d,J=3.2Hz,1H),9.29(s,1H),7.76(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.41(s,1H),7.40-7.27(m,2H),6.99(d,J=2.0Hz,1H),6.08(s,2H),5.40-5.16(m,1H),4.44(br d,J=5.2Hz,2H),4.25-4.01(m,2H),3.18-2.98(m,10H),2.89-2.79(m,1H),2.36-2.29(m,1H),2.12-1.99(m,3H),1.88-1.75(m,3H),0.70(br t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=676.3

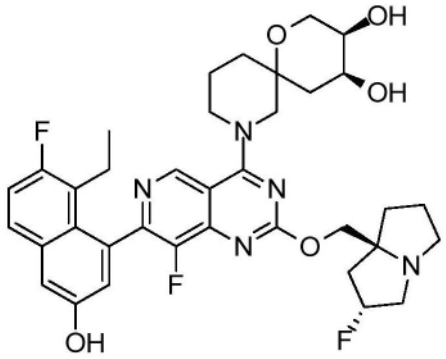
实例641



2-((1R,3aS,6aR)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)乙酰胺

[0535] 使用中间体13C按照实例566所述的程序合成标题化合物,除了将混合物在60℃下加热,以产生呈白色固体的期望化合物(0.1甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.30(d,J=5.2Hz,1H),8.53(s,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),7.05(dd,J=2.8,5.2Hz,1H),5.46-5.27(m,1H),4.60-4.50(m,1H),4.48-4.27(m,4H),4.02-3.95(m,2H),3.46-3.36(m,2H),3.18-3.07(m,2H),2.66(s,2H),2.60(d,J=7.0Hz,2H),2.53-2.52(m,1H),2.54-2.34(m,1H),2.33-2.26(m,1H),2.22-2.13(m,2H),2.09-2.03(m,2H),1.99-1.91(m,1H),0.79(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=676.5。

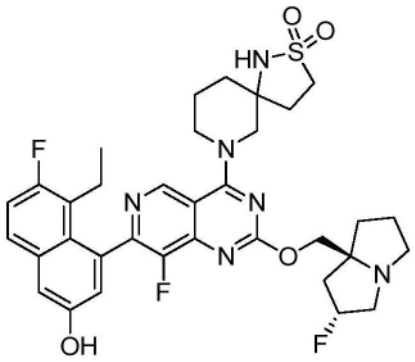
实例642



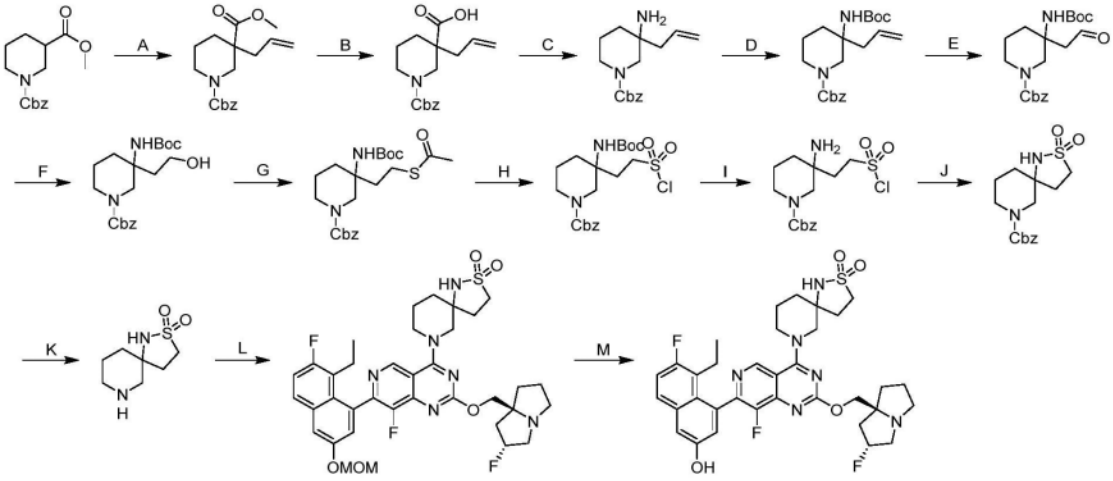
(3R,4S)-8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-8-氮杂螺[5.5]十一烷-3,4-二醇

[0536] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(d,J=5.2Hz,1H),7.78-7.65(m,1H),7.34(s,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.14-7.03(m,1H),5.72-5.41(m,1H),4.77-4.51(m,5H),4.01-3.38(m,11H),2.61-2.29(m,6H),2.27-2.06(m,4H),1.89-1.70(m,4H),0.82(br t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=680.3。

实例643



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[0537] 步骤A.1-苄基3-甲基3-烯丙基哌啶-1,3-二甲酸酯:将1-苄基3-甲基哌啶-1,3-二甲酸酯(50.0g,1.0当量)在THF(500mL)中的溶液在氩气气氛下冷却至-78℃。随后在30分钟的时间段内添加LiHMDS(1M,234mL,1.3当量)。将反应在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下向反应混合物中添加3-溴丙-1-烯(26.2g,1.2当量)。将反应在20℃下搅拌5小时。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(200mL)和水(100mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×200mL)萃取并用10%柠檬酸水溶液(2×200mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将残余物浓缩,以得到呈棕色油状物的标题化合物(55.0g,96%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.47-7.28(m,5H),5.81-5.54(m,1H),5.19-5.00(m,4H),4.00(br d,J=13.2Hz,1H),3.70-3.53(m,4H),3.21(br d,J=13.4Hz,2H),2.40-2.27(m,1H),2.27-2.16(m,1H),2.05(s,1H),1.60(br d,J=4.0Hz,3H)

[0538] 步骤B.3-烯丙基-1-((苄氧基)羰基)哌啶-3-甲酸:将1-苄基3-甲基3-烯丙基哌啶-1,3-二甲酸酯(55.0g,1.0当量)和LiOH·H_2O(29.1g,4.0当量)在MeOH(300mL)和H_2O

(100mL)中的溶液在60℃下在N_2气氛下搅拌12小时。通过添加2M HCl将混合物的pH调节至2并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(49.0g,93%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.43-7.27(m,5H),5.87-5.51(m,1H),5.28-4.98(m,5H),3.68-3.52(m,1H),3.37-3.06(m,3H),2.46-2.13(m,4H),2.08-1.98(m,2H),1.68-1.61(m,2H),1.60-1.48(m,2H)

[0539] 步骤C.3-烯丙基-3-氨基哌啶-1-甲酸苄酯:将3-烯丙基-1-((苄氧基)羰基)哌啶-3-甲酸(49.0g,1.0当量)、DPPA(48.9g,1.1当量)和TEA(32.7g,2.0当量)在甲苯(500mL)中的溶液中在80℃下搅拌4小时。向混合物中添加4M HCl·二噁烷以将pH调节至2。将混合物用水(150mL)稀释,并且分离各层。向水层中添加固体$NaHCO_3$以将调节pH至9,并将所得混合物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。将残余物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(43.0g,97%产率);LCMS(ESI,M-99):m/z=275.2。

[0540] 步骤D.3-烯丙基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:将3-烯丙基-3-氨基哌啶-1-甲酸苄酯(42.0g,1.0当量)和$(Boc)_2O$(334g,10当量)的溶液在60℃下在N_2气氛下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯12:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(36.0g,62%产率);LCMS(ESI,M-99):m/z=319.1。

[0541] 步骤E.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向3-烯丙基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(4.00g,1.0当量)在THF(40mL)和H_2O(40mL)中的溶液中分批添加$NaIO_4$(4.57g,2.0当量)和K_2OsO_4 x $2H_2O$(197mg,0.05当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。通过添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(2×50mL)将混合物淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至2:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.70g,41%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.79(br s,1H),7.40-7.35(m,4H),7.34-7.30(m,1H),5.29-5.04(m,2H),4.16-3.85(m,2H),3.20-2.71(m,4H),1.78-1.47(m,4H),1.41(s,9H);LCMS(ESI,M-99):m/z=277.2。

[0542] 步骤F.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.60g,1.0当量)在EtOH(30mL)和THF(30mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(1.18g,2.1当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。通过缓慢添加饱和NH_4Cl水溶液(30mL)将混合物淬灭并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.30g,93%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.35(m,4H),7.35-7.29(m,1H),5.28-5.05(m,2H),4.98-4.65(m,1H),4.11-3.96(m,1H),3.90-3.63(m,3H),3.14-2.94(m,2H),2.65-2.33(m,1H),1.74-1.45(m,4H),1.42(s,9H);LCMS(ESI,M-99):m/z=279.1。

[0543] 步骤G.3-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向PPh_3(3.05g,2.0当量)在THF(40mL)中的溶液中添加DIAD(2.35g,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中缓慢添加3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.20g,1.0当量)和硫代乙酸S-酸(885mg,2.0当量)在THF(20mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时并且然后在15℃下搅拌1小时。将混合物用水

(100mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至7:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,粗品);LCMS(ESI,M-99):m/z=337.1。

[0544] 步骤H.3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:向3-(2-(乙酰基硫代)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.00g,1.0当量)在AcOH(6mL)和H_2O(0.6mL)中的溶液中添加NCS(918mg,3.0当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.5g,粗品)。

[0545] 步骤I.3-氨基-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯:在0℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.50g,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(7.70g,21当量)。将混合物在0℃下搅拌15分钟。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.2g,粗品)。

[0546] 步骤J.2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物:向3-氨基-3-(2-(氯磺酰基)乙基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.2g,粗品)在THF(12mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.00g,14.5mmol)。将混合物在15℃下搅拌2小时。向混合物中添加水(10mL)并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]和柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1至1:2]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,四步产率26%);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.29(m,5H),5.23-5.06(m,2H),4.55-4.24(m,1H),3.72-3.29(m,4H),3.18(br s,2H),2.37-2.09(m,2H),1.89(br s,1H),1.78-1.63(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=325.2。

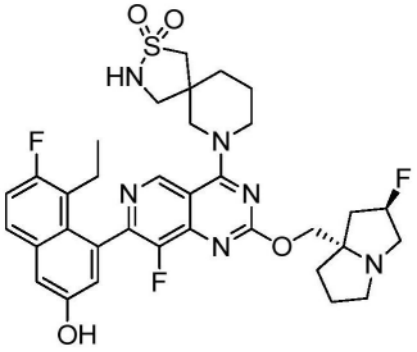
[0547] 步骤K.2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在N_2下向Pd/C(30.0mg,10%纯度)在MeOH(2mL)中的悬浮液中添加2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物(100mg,1.0当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将混合物在H_2(15psi)下在15℃下搅拌3小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(70mg,粗品)。

[0548] 步骤L.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(130mg,1.0当量)、2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(57.9mg,1.5当量)和4Å分子筛(20.0mg)在DMF(0.6mL)中的混合物中添加DIPEA(79.2mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌10小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,74%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=727.3。

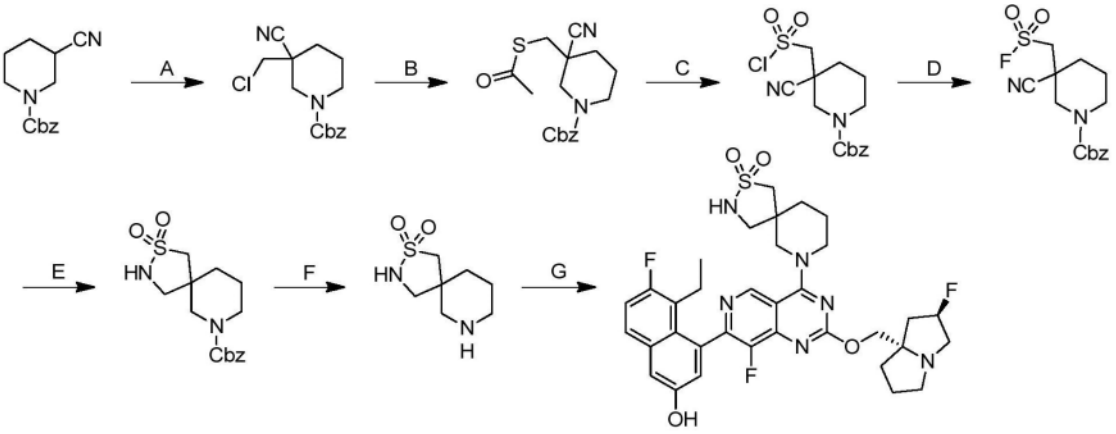
[0549] 步骤M.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:在0℃下向7-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(100mg,1.0当量)在ACN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,2mL,58当量)。将混合物在0℃下搅拌15分钟。将混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$稀释,以将

pH调节至9。将混合物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将有机层浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:36%-66%,在9min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.7mg,32%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.92(br s,1H),9.11(d,J=3.6Hz,1H),7.76(ddd,J=3.2,6.0,9.2Hz,1H),7.41-7.36(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.03-6.98(m,1H),5.42-5.15(m,1H),4.27-3.97(m,4H),3.89-3.44(m,2H),3.31-3.05(m,5H),3.04-2.99(m,1H),2.88-2.76(m,1H),2.41-2.27(m,1H),2.25(m,3H),2.07(m,4H),1.89-1.70(m,5H),0.72(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=683.3。

实例644



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[0550] 步骤A.3-(氯甲基)-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯:在-78℃下向3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯(5.00g,1.0当量)在四氢呋喃(250mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(22.5mL,1.0M,1.1当量)并将所得混合物搅拌1小时。然后在-78℃下逐滴添加在四氢呋喃(30mL)中的氯(碘)甲烷(4.69g,1.3当量)并将混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应混合物升温至20℃并且搅拌12小时。将反应混合物在0℃下用氯化铵水溶液(6mL)淬灭并用水(200mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(5.00g,76%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=293.2。

[0551] 步骤B.3-((乙酰基硫代)甲基)-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯:向乙酰基硫烷基钾(2.73g,1.4当量)在DMF(90mL)中的溶液中添加3-(氯甲基)-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯(5.00g,1.0当量)。将混合物在85℃下搅拌12小时。将反应混合物在0℃下用水(200mL)淬

灭,并且然后用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1]纯化,以得到呈红色油状物的标题化合物(5.20g,89%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=333.1。

[0552] 步骤C.3-((氯磺酰基)甲基)-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯:在10℃下向NCS(8.03g,4.0当量)在HCl(7.52mL,2.0M,1.0当量)中的溶液中逐滴添加在MeCN(15mL)中的3-(乙酰基硫烷基甲基)-3-氰基-哌啶-1-甲酸苄酯(5.00g,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(6.20g,95%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=356.0。

[0553] 步骤D.3-氰基-3-((氟磺酰基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯:向3-((氯磺酰基)甲基)-3-氰基哌啶-1-甲酸苄酯(6.20g,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中添加KF(1.67g,2.0当量)和18-冠醚-6(1.14g,0.3当量)。将混合物在25℃下搅拌14小时。将残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至2:1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.10g,84%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.27-7.44(m,6H),5.14(br d,J=5.6Hz,3H),4.84(s,3H),4.18-4.33(m,1H),3.64-3.78(m,1H),3.37-3.58(m,1H),2.76-3.05(m,2H),2.45-2.64(m,1H),2.14-2.37(m,1H),2.10-2.13(m,1H),1.75-1.93(m,2H)。

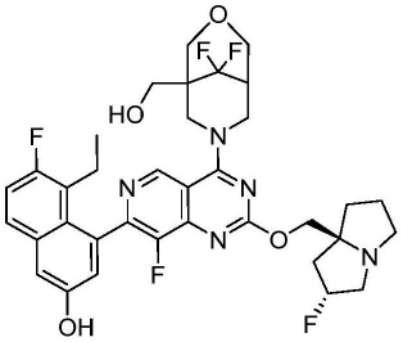
[0554] 步骤E.2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物:将3-氰基-3-((氟磺酰基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(3.60g,1.0当量)和$NiCl_2 \cdot 6H_2O$(2.77g,1.1当量)在MeOH(5mL)中的混合物冷却至-20℃。然后在-20℃下分批添加$NaBH_4$(1.56g,3.9当量)。将反应混合物升温至25℃并且搅拌14小时。将反应混合物用无水氯化铵(10mL)淬灭。将残余物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[中性条件,柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:25%-55%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(140mg,3.8%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=325.2。

[0555] 步骤F.2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物(140mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(30.0mg,0.6当量)。将反应混合物脱气并用H_2吹扫三次。将混合物在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[中性条件,柱:Waters X bridge150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:1%-10%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(33.0mg,40%产率)。LCMS(ESI,M):m/z=190.7。

[0556] 步骤G.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(25.0mg,1.0当量)和2-硫杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(24.1mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(20.0mg)和DIPEA(54.5mg,10当量)。将混合物在40℃下搅拌24小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[中性条件,柱:Waters X bridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:28%-58%,10分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.13mg,17.3%产

率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(s,1H),7.67(dd,J=8.8,6.0Hz,1H),7.30(d,J=2.0Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),6.99-7.09(m,1H),5.21-5.41(m,1H),4.50-4.69(m,1H),4.39(dd,J=10.8,5.6Hz,1H),4.18-4.35(m,2H),3.86-4.02(m,1H),3.67-3.86(m,1H),3.33-3.41(m,1H),3.13-3.28(m,3H),2.96-3.12(m,3H),2.32-2.55(m,2H),2.11-2.25(m,3H),1.94-2.04(m,4H),1.75-1.93(m,4H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=683.5。

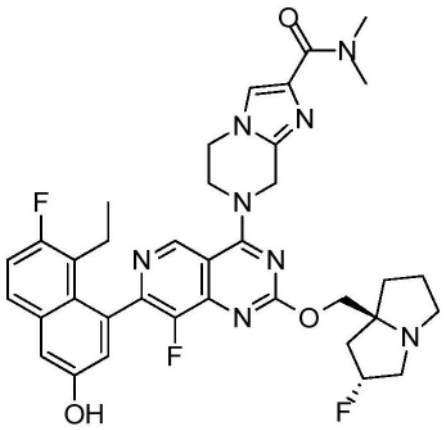
实例645



4-(4-(9,9-二氟-1-(羟基甲基)-3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0557] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21(s,1H),7.69(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.05(br d,J=1.6Hz,1H),5.42-5.27(m,1H),4.75(br d,J=2.4Hz,2H),4.48-4.40(m,3H),4.23(br dd,J=3.2,11.6Hz,1H),4.10-4.02(m,2H),3.67(td,J=4.2,13.2Hz,1H),3.45-3.33(m,3H),3.29-3.21(m,3H),3.08(dt,J=6.4,9.6Hz,1H),2.45-2.32(m,2H),2.31-2.26(m,1H),2.25-2.08(m,4H),2.03-1.88(m,2H),0.76(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=686.2。

实例646

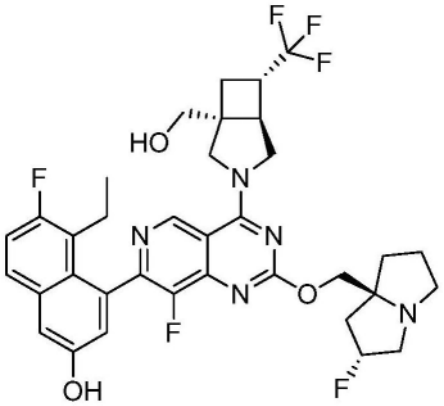


7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酰胺

[0558] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.90

甲酸盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21(s,1H),8.55(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.39-5.23(m,3H),4.55-4.47(m,2H),4.45(br s,2H),4.40-4.31(m,2H),3.41-3.35(m,3H),3.12-3.02(m,4H),2.52-2.43(m,1H),2.35-2.09(m,5H),2.07-1.85(m,4H),0.80(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.3

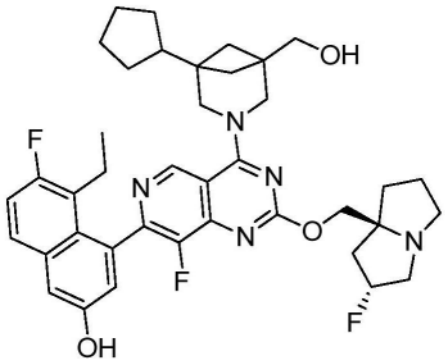
实例647



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((1R,5R,6S)-1-(羟基甲基)-6-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.2.0]庚-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0559] 按照实例550所述的程序合成标题化合物,除了将4Å分子筛(10.0mg)添加到混合物中,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.31甲酸盐);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.31(s,1H),8.50(s,1H),7.68(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.05(d,J=2.0Hz,1H),5.31-5.51(m,1H),4.38-4.56(m,4H),4.04-4.25(m,2H),3.69(s,2H),3.40-3.64(m,3H),3.09-3.23(m,2H),2.99(dt,J=16.8,8.4Hz,1H),2.09-2.54(m,9H),1.94-2.06(m,1H),0.80ppm(q,J=6.0Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.4。

实例648

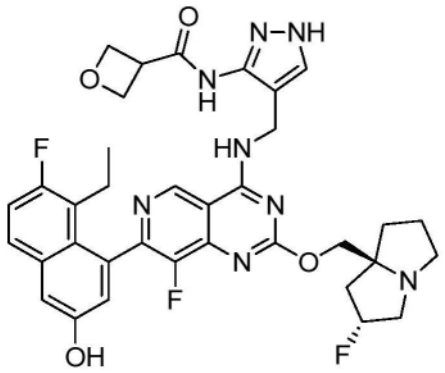


4-(4-(1-环戊基-5-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

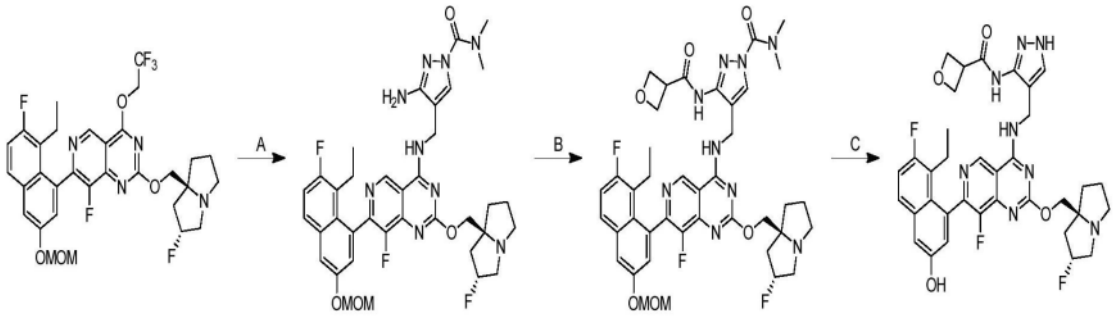
[0560] 按照实例544所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.46(s,1H),7.73(dd,J=6.0,8.9Hz,1H),7.40-7.22(m,2H),

7.01(d,J＝2.4Hz,1H),5.37-5.17(m,1H),4.23-4.05(m,4H),3.43(s,3H),3.14-2.95(m,4H),2.82(br d,J＝6.0Hz,1H),2.21-2.10(m,2H),2.08-1.99(m,2H),1.95-1.74(m,6H),1.68(br s,4H),1.60-1.49(m,4H),1.41-1.26(m,4H),0.73(br t,J＝7.2Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝688.5。

实例649



N-(4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺



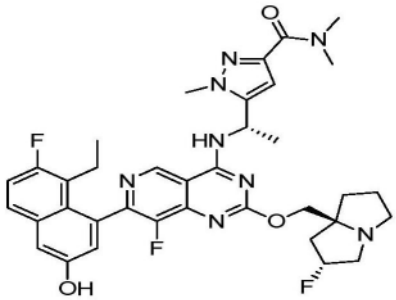
[0561] 步骤A.3-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(730mg,1.0当量)和K_3PO_4(730mg,3当量)在ACN(3.5mL)和DMF(3.5mL)中的混合物中添加3-氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(420mg,2.0当量)和4Å分子筛(100mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(640mg,74%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ＝9.32-9.29(m,2H),7.94-7.86(m,2H),7.68-7.65(m,1H),7.48-7.38(m,1H),7.19(d,J＝2.0Hz,1H),5.47-5.30(m,4H),5.24-5.18(m,1H),4.57-4.43(m,2H),4.21-4.14(m,1H),4.13-4.06(m,1H),3.47-3.38(m,3H),3.14-3.06(m,7H),3.04-3.00(m,1H),2.87-2.79(m,1H),2.43-2.30(m,1H),2.09(br s,2H),2.08-2.03(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.88-1.73(m,3H),0.77(br s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝720.3。

[0562] 步骤B.4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-

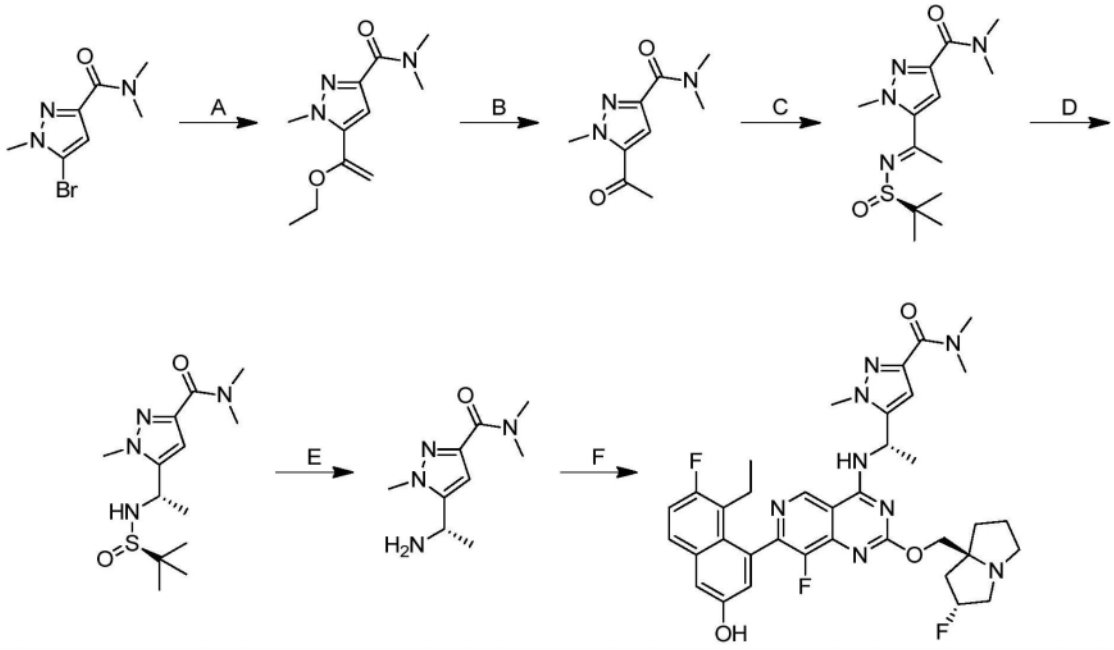
3-(氧杂环丁烷-3-甲酰胺基)-1H-吡唑-1-甲酰胺:向氧杂环丁烷-3-甲酸(125mg,2.0当量)在DMF(6mL)中的混合物中添加HOBt(124mg,1.5当量)和EDCI(176mg,1.5当量)。在20℃下搅拌2小时后,添加3-氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(440mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌16小时。将混合物用水(10ml)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(102mg,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=804.3。

[0563] 步骤C N-(4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺:向4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-3-(氧杂环丁烷-3-甲酰胺基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(92mg,1.0当量)在DCM(0.2mL)中的混合物中添加TFA(196mg,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。用碳酸氢钠将混合物的pH调节至6,过滤,并用制备型HPLC[Waters xbridge C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:27%-57%,在8min内]纯化并冻干,以得到呈灰白色固体的标题化合物(1.71mg,2.0%产率)(0.67甲酸盐);SFC:>99%ee,Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,等度洗脱:在CO_2中的50% MeOH(0.05% DEA),3mL/min;220nm,t_R:0.662min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.11(s,1H),8.55(s,1H),7.71-7.63(m,1H),7.50(s,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.03(d,J=2.8Hz,1H),5.43-5.37(m,0.5H),5.23(brd,J=4.8Hz,0.5H),4.67-4.54(m,3H),4.39-4.25(m,3H),3.97-3.82(m,2H),3.28-3.12(m,4H),3.11-2.99(m,2H),2.50-2.37(m,2H),2.10-1.94(m,5H),0.95-0.84(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-76.948,-121.228,-138.977,-173.771;LCMS(ESI,M+1):m/z=689.1。

实例650



5-((S)-1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0564] 步骤A.5-(1-乙氧基乙烯基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在N_2下向5-溴-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.3g,1.0当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(700mg,1.5当量)在甲苯(5.0mL)中的混合物中一次性添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(90.7mg,0.1当量)。将混合物脱气并在100℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黑色油状物的标题化合物(288mg,99%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=224.0。

[0565] 步骤B.5-乙酰基-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下在氮气下向5-(1-乙氧基乙烯基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(280mg,1.0当量)在THF(9.4mL)中的混合物中添加HCl(4N,6.0当量)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg,24%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=196.1。

[0566] 步骤C.(R,E)-5-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下在氮气下向5-乙酰基-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(60.0mg,1.0当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(44.7mg,1.2当量)在THF(10mL)中的混合物中添加四异丙氧基钛(262mg,3.0当量)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应加热至80℃并搅拌12小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(90mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=299.1。

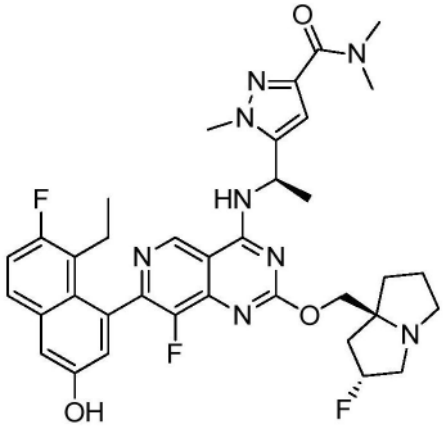
[0567] 步骤D.5-((S)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在-15℃下在N_2下向(R,E)-5-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(330mg,1.0当量)在THF(3mL)中的混合物中分批添加$NaBH_4$(83.7mg,2.0当量)。将反应脱气并在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用HCl(2N)酸化至pH=5并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,随后通过SFC[DAICEL Chiralpak IC 250mm×

30mm,10μm;A:(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ MeOH);B%:30%-30%,在8.1;113min内]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(60mg,18%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=300.9。

[0568] 步骤E.(S)-5-(1-氨基乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在0℃下在N_2下向5-((S)-1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,0.5mL,12当量)。将反应脱气并在20℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(50mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=197.0。

[0569] 步骤F.5-((S)-1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在氮气下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50mg,1.0当量)和(S)-5-(1-氨基乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,1.16当量)在DMF(0.01mL)中的混合物中添加DIPEA(218mg,1.69mmol,20当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在40℃下搅拌24小时。将混合物通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,在10min内]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.73mg,12%产率)(0.96甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.40(d,J=4.0Hz,1H),9.30-9.18(m,1H),7.82-7.70(m,1H),7.34(s,1H),7.32(d,J=2.0Hz,1H),6.98(d,J=2.0Hz,1H),6.65(d,J=13.2Hz,1H),5.71(br t,J=7.2Hz,1H),5.42-5.16(m,1H),4.17-4.04(m,2H),4.00-3.90(m,3H),3.30(br s,3H),3.08(br s,2H),2.99(br s,1H),2.95(br s,3H),2.86-2.79(m,1H),2.38-2.31(m,1H),2.16-1.96(m,4H),1.87-1.72(m,3H),1.66(br t,J=6.4Hz,3H),0.75-0.67(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-119.694,-139.400,-171.990;LCMS(ESI,M+1):m/z=689.3。

实例651

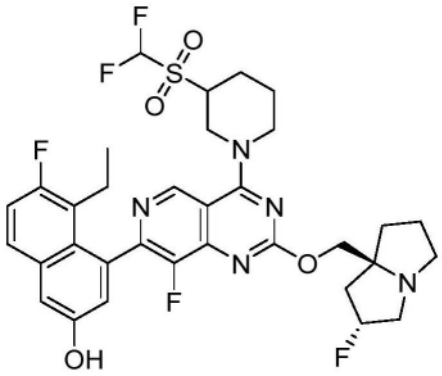


5-((R)-1-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0570] 按照实例650所述的6步程序合成标题化合物,除了将(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺用于步骤C中代替(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,以产生呈白色固体的期望化合物(0.37甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=10.0-9.85(m,1H),9.39(d,J=4.0Hz,1H),9.25(br t,J=8.4Hz,1H),7.80-7.71(m,1H),7.39-7.34(m,1H),7.32(d,J=2.0Hz,1H),6.98

(d,J＝2.4Hz,1H),6.65(d,J＝13.2Hz,1H),5.77-5.65(m,1H),5.39-5.17(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.10-4.00(m,1H),3.94(d,J＝15.6Hz,3H),3.28(br s,3H),3.12-3.01(m,3H),2.99-2.92(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.17-1.96(m,5H),1.88-1.75(m,3H),1.66(t,J＝6.4Hz,3H),0.76-0.64(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ＝-119.667,-139.414,-171.986;LCMS(ESI,M+1):m/z＝689.4。

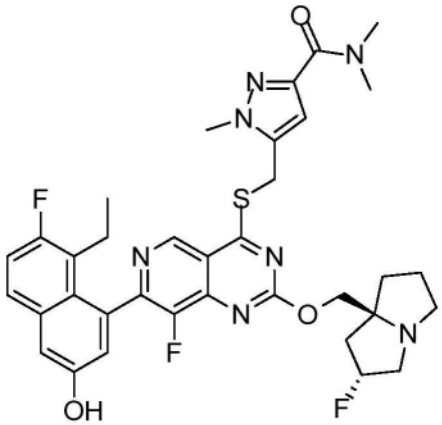
实例652



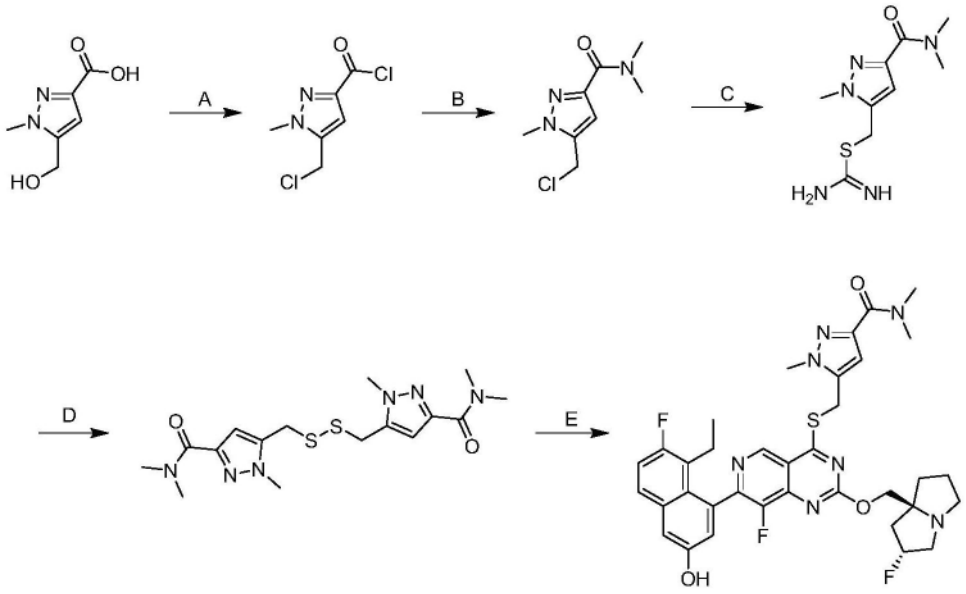
4-(4-(3-((二氟甲基)磺酰基)哌啶-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[0571] 按照实例550所述的程序合成标题化合物,除了将该混合物在80℃下加热5小时,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝0.79(q,J＝7.2Hz,3H)1.87(br s,2H)1.96-2.04(m,2H)2.07-2.30(m,6H)2.34-2.50(m,3H)2.96-3.05(m,1H)3.18-3.27(m,4H)3.71-3.88(m,1H)3.90-4.01(m,1H)4.30-4.37(m,2H)4.97(br d,J＝14.0Hz,1H)5.31(br d,J＝53.2Hz,1H)6.86(td,J＝52.0,7.6Hz,1H)7.06(dd,J＝11.2,2.4Hz,1H)7.21-7.28(m,1H)7.30(d,J＝2.4Hz,1H)7.68(dd,J＝8.8,6.0Hz,1H)9.10(d,J＝3.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝692.3。

实例653



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)硫代)甲基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0572] 步骤A.5-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-碳酰氯:将5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(480mg,1.0当量)在$SOCl_2$(7.87g,4.80mL,5.0当量)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(500mg,粗品)。

[0573] 步骤B.5-(氯甲基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在0℃下向5-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-碳酰氯(500mg,1.0当量)在DCM(4mL)中的溶液中添加N-甲基甲胺(在THF中2M,7.77mL,6.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯50/1至1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(350mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=201.9。

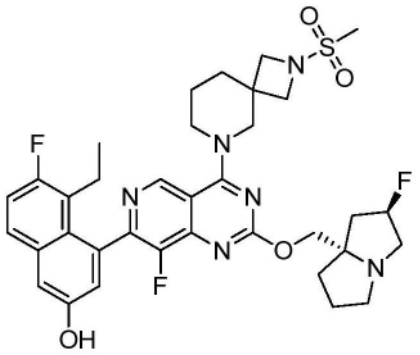
[0574] 步骤C.(3-(二甲基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基硫代氨基甲酰亚胺酯:向5-(氯甲基)-N,N,1-三甲基-吡唑-3-甲酰胺(100mg,1.0当量)在DMSO(1mL)中的溶液中添加硫脲(113mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌6小时并且然后浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,粗品)。

[0575] 步骤D.5,5'-(二硫烷二基双(亚甲基))双(N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺):将(3-(二甲基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基硫代氨基甲酰亚胺酯(250mg,1.0当量)、K_2CO_3(430mg,3.0当量)在DMSO(1mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并浓缩。将残余物通过反相快速色谱法[水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(55mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=397.3。

[0576] 步骤E.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)硫代)甲基)-N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)和5,5'-(二硫烷二基双(亚甲基))双(N,N,1-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺)(53.5mg,2.0当量)在DMF(0.1mL)中的溶液中添加三丁基膦(27.3mg,2.0当量)、4Å分子筛(5mg,1.0当量)和DIPEA(175mg,20.0当量)。将反应在40℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;A:水($NH_3 \cdot H_2O$),B:ACN,B%:38%-68%,在8min内]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.89mg,16%产率);SFC:Chiralpak AS-3 50×

4.6mm I.D.,3μm,梯度洗脱:在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%,3mL/min,220nm,t_R:1.808min,2.018min;^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=9.23(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.40-7.32(m,2H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),6.65(s,1H),5.40-5.20(m,1H),4.78(s,2H),4.27-4.17(m,2H),4.00(s,3H),3.23(s,2H),3.08(br d,J=6.8Hz,2H),3.01(s,1H),2.93(s,3H),2.86-2.79(m,1H),2.57-2.55(m,1H),2.3-2.24(m,1H),2.22-2.12(m,1H),2.11-1.96(m,3H),1.89-1.70(m,3H),0.67(t,J=7.6Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=-119.262,-138.040,-171.834;LCMS(ESI,M+1):m/z=692.2。

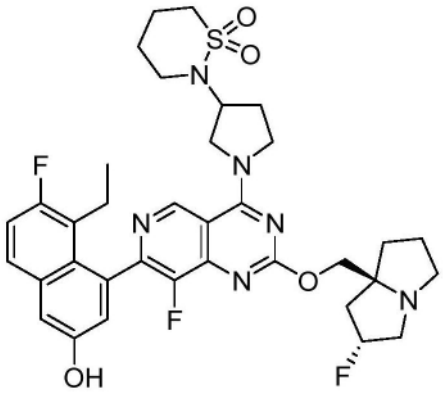
实例654



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2-(甲基磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[0577] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.06(s,1H),7.65(dd,J=5.9,9.2Hz,1H),7.27(d,J=2.4Hz,1H),7.22(t,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.39-5.22(m,1H),4.36-4.19(m,4H),4.12-3.96(m,2H),3.82(dd,J=7.0,13.6Hz,2H),3.71(dd,J=2.1,8.0Hz,2H),3.28-3.11(m,3H),2.97(s,3H),2.54-2.42(m,1H),2.40-2.27(m,1H),2.27-2.22(m,1H),2.22-2.11(m,3H),2.04-1.92(m,5H),1.85-1.77(m,2H),0.80(dt,J=1.7,7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):697.3。

实例655

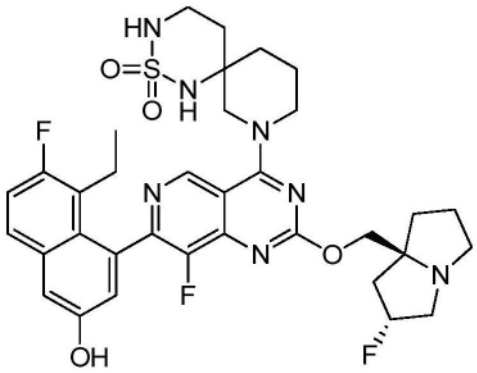


2-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物

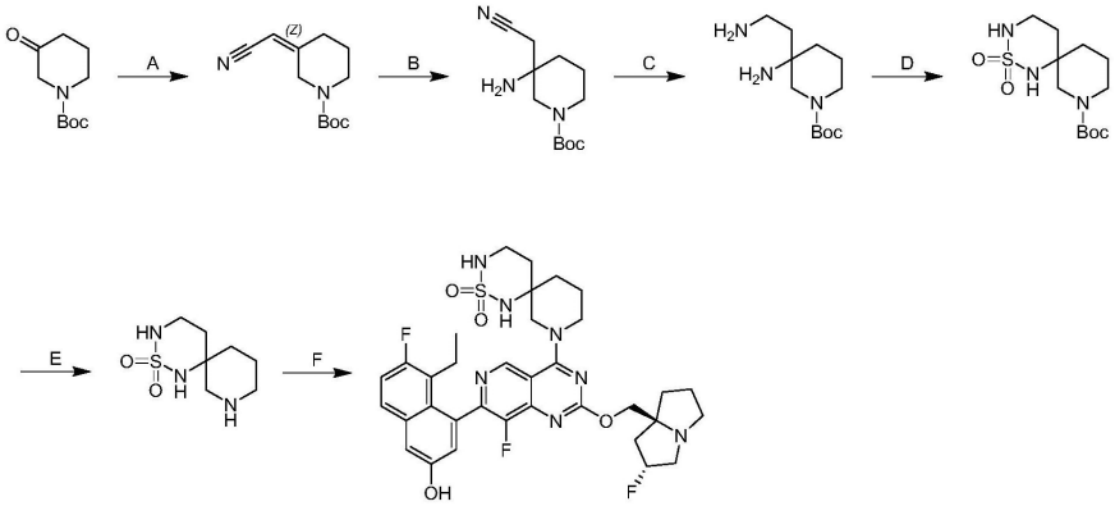
[0578] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.53(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,

1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.05(t,J=2.4Hz,1H),5.51-5.21(m,1H),4.65(br d,J=6.8Hz,1H),4.44-4.38(m,1H),4.36-4.31(m,1H),4.28-3.90(m,4H),3.48-3.34(m,4H),3.17-3.07(m,3H),2.48-1.89(m,13H),1.74(br d,J=3.6Hz,2H),0.78(td,J=7.2,10.8Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):697.3。

实例656



8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,8-三氮杂螺[5.5]十一烷2,2-二氧化物



[0579] 步骤A.(Z)-3-(氰基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在氢气下在25℃下将NaH(2.41g,60%纯度,1.2当量)添加分批至在无水THF(200mL)中的2-二乙氧基磷酰基乙腈(10.7g,1.2当量)并且搅拌30分钟。随后添加3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(200mL)淬灭并浓缩以除去THF,用EtOAc(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯30:1至1:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(10g,81%产率);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.28-5.13(m,1H),4.28-4.22(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.55-3.45(m,2H),2.67-2.58(m,1H),2.46-2.36(m,1H),1.82-1.68(m,2H),1.53-1.41(m,9H)。

[0580] 步骤B.3-氨基-3-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向(3Z)-3-(氰基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,1.0当量)在MeOH(9mL)中的混合物中添加NH_3•MeOH(36mL,20%纯度)。将反应在密封管中在搅拌下加热至100℃持续16小时。将混合物浓缩并通过Al_2O_3色谱法(石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.08g,30%产率);^{1}H

NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.65-3.03(m,4H),2.64-2.32(m,2H),1.86-1.67(m,2H),1.66-1.58(m,2H),1.48(s,9H);LCMS(ESI,M-55):m/z＝184.1。

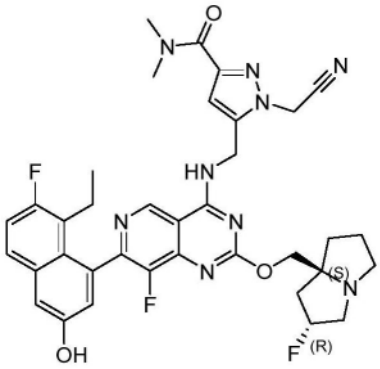
[0581] 步骤C.3-氨基-3-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在氮气下向3-氨基-3-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.25g,1.0当量)在甲醇(20mL)中的混合物中添加雷尼镍(1.34g,3.0当量)和NH_3·MeOH(5mL,20%纯度)。将反应在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将反应在氢气(15psi)下在20℃下搅拌16小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈浅蓝色油状物的标题化合物(1.4g,99%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ＝3.75-3.19(m,4H),3.14-2.72(m,4H),2.52(br s,2H),1.64-1.11(m,15H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝244.1。

[0582] 步骤D.2-硫杂-1,3,8-三氮杂螺[5.5]十一烷-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物:在25℃下向3-氨基-3-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.49g,1.0当量)在吡啶(15mL)中的混合物中添加硫酸二酰胺(706mg,1.2当量)。将反应在125℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(443mg,23%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ＝6.54-6.42(m,1H),6.42-6.30(m,1H),4.26-4.16(m,1H),3.78-3.60(m,1H),3.45-3.34(m,1H),3.30-3.21(m,1H),2.93-2.69(m,2H),1.75-1.66(m,1H),1.60-1.42(m,4H),1.42-1.35(m,9H),1.33-1.21(m,1H);LCMS(ESI,M-55):m/z＝250.2。

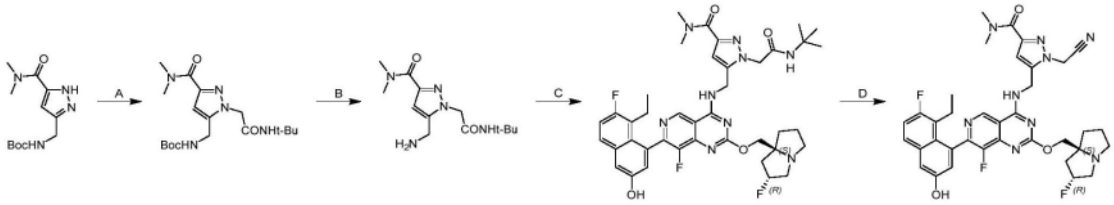
[0583] 步骤E.2-硫杂-1,3,8-三氮杂螺[5.5]十一烷2,2-二氧化物:在0℃下向2-硫杂-1,3,8-三氮杂螺[5.5]十一烷-8-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(200mg,1.0当量)在ACN(1.23mL)中的混合物中逐滴添加HCl·二噁烷(4M,2.46mL,15当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,HCl);LCMS(ESI,M+1):m/z＝206.2。

[0584] 步骤F.8-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,8-三氮杂螺[5.5]十一烷2,2-二氧化物:按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈灰白色固体的期望化合物;SFC:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA),3mL/min,220nm,t_R:1.207mim,1.996min;^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d6)δ＝9.96(s,1H),9.14-9.05(m,1H),7.81-7.68(m,1H),7.40-7.25(m,2H),7.04-6.95(m,1H),6.73-6.60(m,1H),6.46-6.35(m,1H),5.37-5.18(m,1H),4.56-3.98(m,4H),3.98-3.66(m,2H),3.36(br s,1H),3.12-2.97(m,4H),2.91-2.51(m,1H),2.39-2.31(m,1H),2.22-1.90(m,6H),1.88-1.70(m,5H),1.65-1.54(m,1H),1.48-1.32(m,1H),0.82-0.65(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d6)δ＝-119.619,-139.505,-172.020;LCMS(ESI,M+1):m/z＝698.0。

实例657



1-(氰基甲基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0585] 步骤A.N-[[2-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙基]-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(650mg,1.0当量)和2-溴-N-叔丁基-乙酰胺(940mg,2当量)在DMF(7mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.4g,3.0当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时,然后倒入冰水(20mL)中并且搅拌2min。将水相用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,将其进一步通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm 10um);流动相:[0.1%$NH_3.H_2O$IPA];B%:35%-35%,2.3min)分离,以得到呈黄色固体的标题化合物(369mg,39.5%产率)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.35(s,9H)1.44(s,9H)3.07(s,3H)3.30(br s,3H)4.28(s,2H)4.86(br s,2H)6.53(s,1H)。

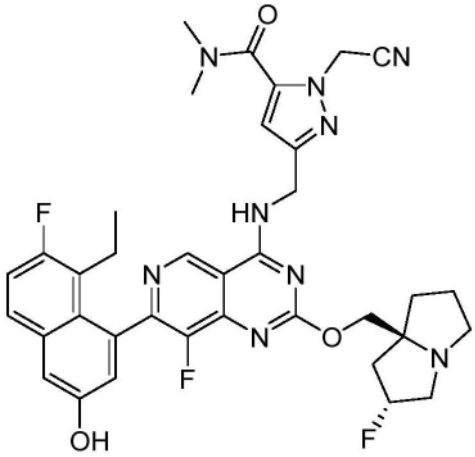
[0586] 步骤B.5-(氨基甲基)-1-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙基]-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向N-[[2-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙基]-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(341mg,1.0当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,223μL,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物直接在真空下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(270mg,粗品,HCl)。

[0587] 步骤C.1-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)和5-(氨基甲基)-1-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙基]-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(134mg,2.5当量,HCl)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(179mg,5.0当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将残余物倒入冰水(20mL)中并搅拌2min。将水相用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(78mg,59%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=774.4。

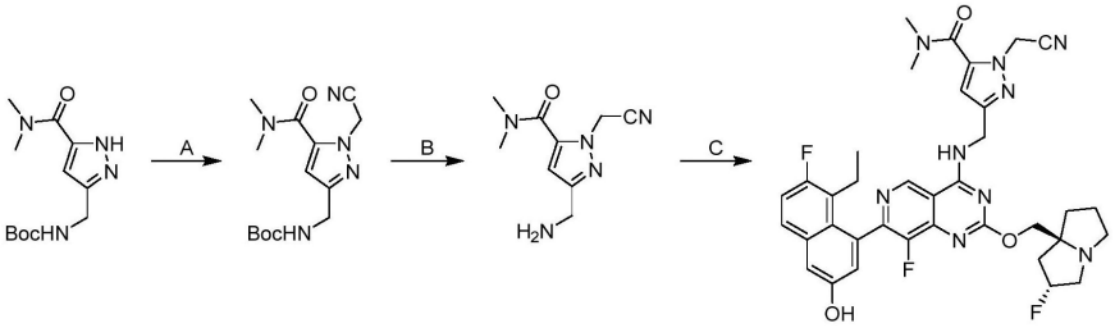
[0588] 步骤D.1-(氰基甲基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向1-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(28mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加$POCl_3$(6.8mg,1.23当量)。将混合物在55℃下搅拌2小时。

将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1% NH_4HCO_3条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.8mg,18.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.76(t,J=7.38Hz,3H)1.84-2.05(m,3H)2.07-2.49(m,5H)2.97-3.07(m,1H)3.10(s,3H)3.36(s,3H)4.28-4.36(m,2H)4.59(br s,2H)4.94-5.10(m,3H)5.22-5.41(m,1H)5.63(s,2H)6.80(s,1H)7.04(d,J=2.50Hz,1H)7.24(t,J=9.2Hz,1H)7.30(d,J=2.4Hz,1H)7.67(dd,J=9.2,5.82Hz,1H)9.17(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=700.3。

实例658



1-(氰基甲基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺



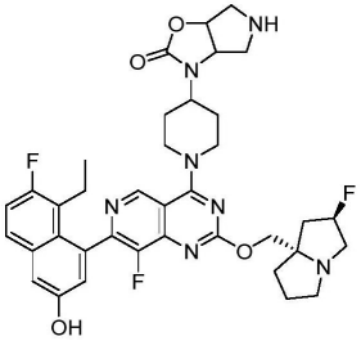
[0589] 步骤A.N-[[1-(氰基甲基)-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(546mg,3.0当量)和2-溴乙腈(134mg,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,在水中0.1% $NH_3{\cdot}H_2O$,10%-50% ACN)纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(70.0mg 33%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.39-7.25(m,1H),6.49(s,1H),5.39(s,2H),4.10(br d,J=5.0Hz,2H),3.08(s,3H),2.99(s,3H),1.40-1.36(m,9H)

[0590] 步骤B.5-(氨基甲基)-2-(氰基甲基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺:向N-[[1-(氰基甲基)-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(45.0mg,90.2%纯度,1.0当量)在DCM(0.2mL)中的混合物中逐滴添加在DCM(0.1mL)中的TFA(0.1mL,10.2当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(2mL)中并用$NH_3{\cdot}H_2O$将pH调节至约8。将混合物浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,

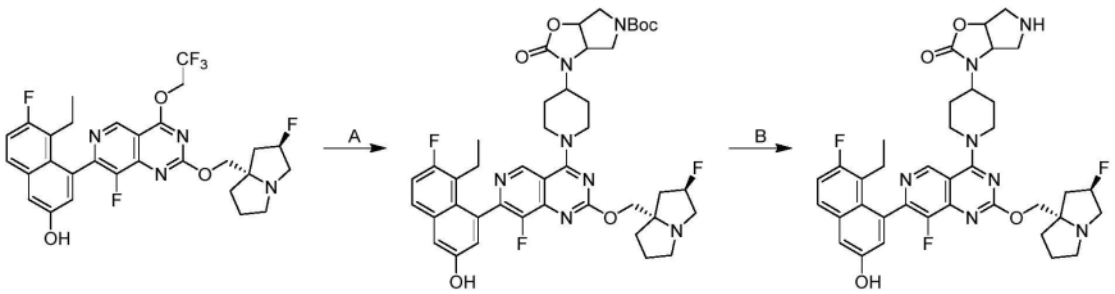
B%:1%-20%,在10min内]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(12.0mg,44%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.69(s,1H),5.40-5.37(m,2H),3.92(s,2H),3.23(s,3H),3.13(br s,3H)

[0591] 步骤C.1-(氰基甲基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:按照实例622所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色胶状物的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.01-9.83(m,1H),9.61-9.49(m,1H),9.33(s,1H),7.76(dd,J=6.4,8.8Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),6.99(s,1H),6.75(s,1H),5.45(s,2H),5.36-5.17(m,1H),4.88-4.70(m,2H),4.18-4.01(m,2H),3.10(s,3H),3.00(s,3H),2.97-2.71(m,2H),2.17-1.97(m,5H),1.87-1.73(m,3H),0.71(br t,J=7.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=700.5。

实例659



3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)六氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮

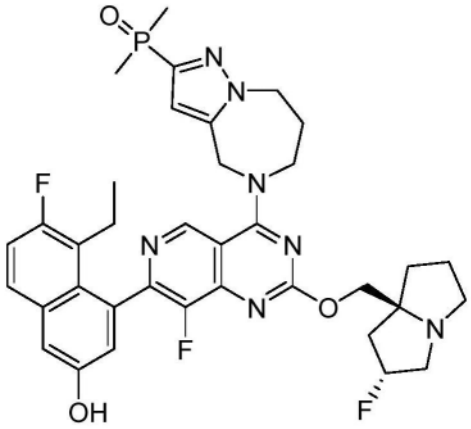


[0592] 步骤A.3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-2-氧代四氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(3H)-甲酸叔丁酯:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(142mg,1.0当量)、N-[[4-甲基-2-氧代-3-(4-哌啶基)噁唑烷-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(92.2mg,1.1当量,HCl)、K_3PO_4(50.9mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩,并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到标题化合物(72mg,37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.98-8.84(m,1H),7.59-7.52(m,1H),7.24-7.12(m,2H),6.97-6.63(m,1H),5.49-5.24(m,1H),4.98-4.80(m,1H),4.75-4.45(m,3H),4.39-4.31(m,1H),4.19-3.96(m,1H),

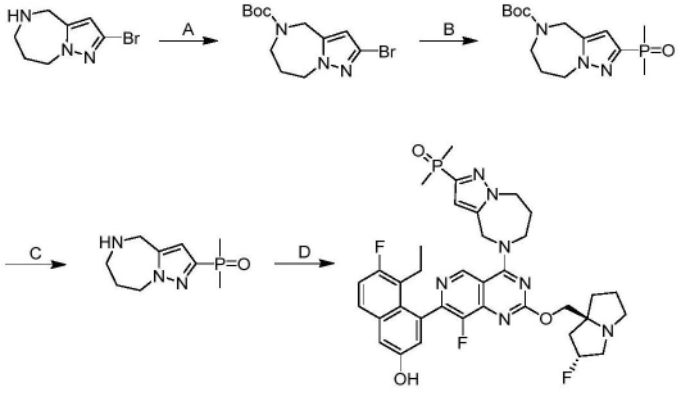
3.94-3.82(m,2H),3.68-3.35(m,5H),3.33-3.01(m,4H),2.54-1.78(m,11H),1.56-1.39(m,9H),0.87-0.70(m,3H)。

[0593] 步骤B.3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)六氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮:将3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-2-氧代四氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-5(3H)-甲酸叔丁酯(20.1mg,1.0当量)在HCl/二噁烷(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中的混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到标题化合物(16mg,86%产率,盐酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.13(s,1H),8.44(br s,1H),7.71(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.34(d,J=2.8Hz,1H),7.28(t,J=9.6Hz,1H),7.08(s,1H),5.65-5.42(m,1H),5.13(br dd,J=4.8,6.9Hz,1H),4.86(br s,1H),4.70-4.51(m,3H),4.02-3.34(m,10H),3.13-2.90(m,2H),2.70-2.02(m,12H),0.82(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(377MHz,甲醇-d4)δ=-121.07(br s,1F),-139.19(br s,1F),-173.99(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.3。

实例660



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)二甲基膦氧化物



[0594] 步骤A.2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:向2-溴-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(650mg,1.0当量,HCl)在DCM(8mL)中的溶液中添加TEA(520mg,716μL,2.0当量)和Boc_2O(842mg,1.5当量)。将混合物在25℃下

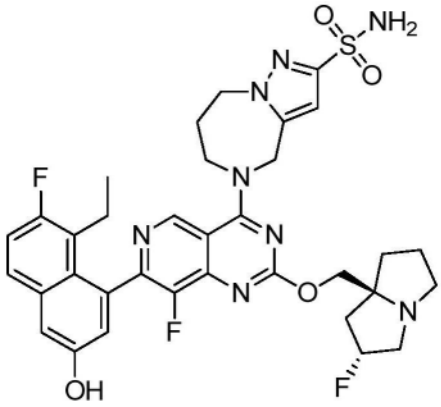
搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去DCM。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以30mL/min的0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(250mg,28.9%产率,94.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.32-6.12(m,1H),4.48-4.35(m,4H),3.78-3.65(m,2H),1.91(br d,J=4.4Hz,2H),1.51-1.40(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=318.0。

[0595] 步骤B.2-(二甲基磷酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:将2-溴-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(250mg,1.0当量)、甲基膦酰基甲烷(74.1mg,1.2当量),Pd(OAc)$_2$(17.7mg,0.1当量)、K_3PO_4(201mg,1.2当量)和(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-氧杂蒽-4-基)-二苯基-磷烷(45.7mg,1.0当量)在DMF(4.0mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在140℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物冷却至20℃并通过硅藻土垫过滤。将滤饼用EtOAc洗涤并将滤液蒸发,并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,48.4%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=314.2。

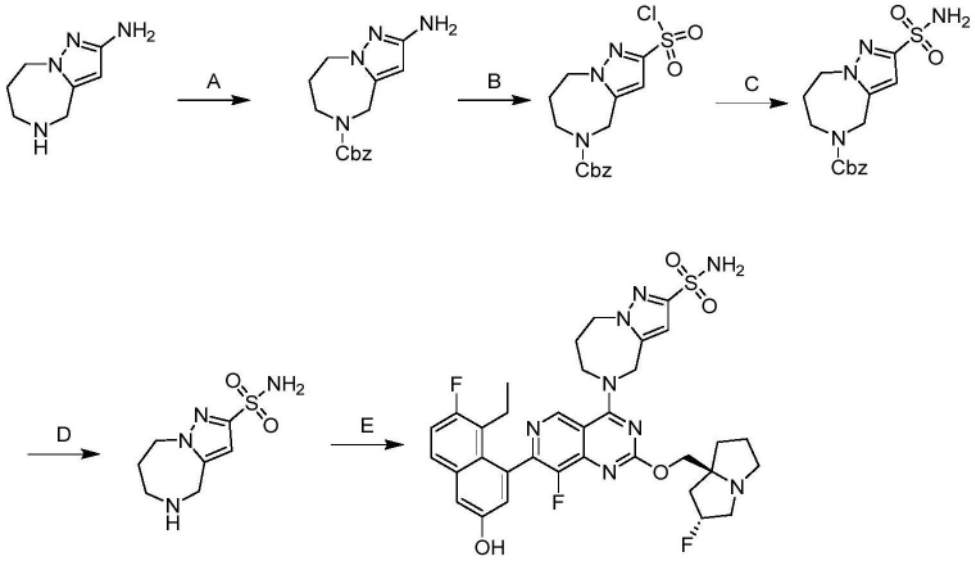
[0596] 步骤C.二甲基(5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)膦氧化物:向在二噁烷(1.0mL)中的2-(二甲基磷酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量)中添加HCl/二噁烷(4M,2.4mL,25.1当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(90mg,94.1%产率,HCl)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.94(s,1H),4.69-4.63(m,2H),4.58(s,2H),3.68(s,3H),3.62-3.58(m,2H),2.23-2.15(m,2H),1.82(dd,J=1.6,14.0Hz,6H)。

[0597] 步骤D.(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-基)二甲基膦氧化物:将2-二甲基磷酰基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓(30mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(75.0mg,0.9当量)、K_3PO_4(89.6mg,3.0当量)、4Å分子筛(10mg)在DMF(0.2mL)和MeCN(0.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在60℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将K_3PO_4、4Å分子筛过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,8.9%产率,88%纯度)(0.09甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.17(s,1H),8.57-8.51(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),6.91(s,1H),5.46-5.37(m,1H),5.36-5.27(m,2H),4.63(br d,J=5.6Hz,2H),4.45(br d,J=4.4Hz,2H),4.40-4.30(m,2H),3.37(br s,1H),3.16-3.06(m,1H),2.54-2.37(m,4H),2.36-2.26(m,2H),2.25-2.03(m,5H),2.00-1.93(m,1H),1.81(s,3H),1.78(s,3H),1.38-1.24(m,1H),0.79(t,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=706.2。

实例661



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺



[0598] 步骤A.2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在0℃下向5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-胺(500mg,1.0当量,HCl)、TEA(1.07g,4.0当量)在THF(10mL)中的混合物中添加CbzCl(452mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(450mg,56%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.39-7.29(m,5H),5.67-5.45(m,1H),5.13-5.09(m,2H),4.46-4.39(m,2H),4.23-4.18(m,2H),3.77-3.71(m,2H),1.97-1.85(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=286.7。

[0599] 步骤B.2-(氯磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在0℃下向2-氨基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(500mg,1.0当量)在ACN(40mL)中的混合物中添加HCl(2.55g,37%纯度,14.8当量)在H_2O(0.9mL)中的溶液,随后添加$NaNO_2$(241mg,2.0当量)在H_2O(0.8mL)中的水溶液。在0℃下搅拌45分钟后,将混合物用AcOH(945mg,9.0当量)、CuCl(86.4mg,0.5当量)和$CuCl_2$(141mg,0.6当量)处理并用SO_2气体在0℃下吹扫25分钟。将反应在0℃-15℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干

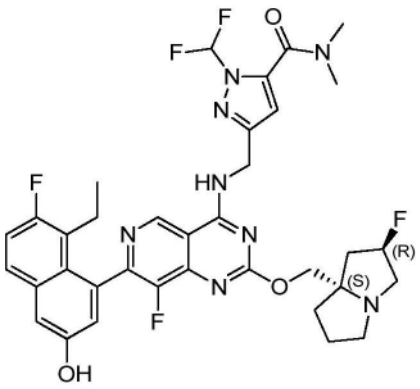
燥,浓缩,以得到呈深绿色油状物的标题化合物(600mg,粗品)。

[0600] 步骤C.2-氨磺酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:将2-(氯磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(400mg,1当量)在NH_3•THF(9mL,20%纯度,1.0当量)中的混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)稀释,用EtOAc(3×10mL)萃取,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(90mg,23%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.29(m,5H),6.72-6.51(m,1H),5.17-5.07(m,2H),4.97-4.88(m,2H),4.60-4.51(m,2H),4.51-4.46(m,2H),3.86-3.77(m,2H),2.04-1.92(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=350.8。

[0601] 步骤D.5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺:在氮气下向2-氨磺酰基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(80mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加NH_3•MeOH(4M,0.5mL,1.0当量)和$Pd(OH)_2$(30mg,10%)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在20℃下在氢气(15psi)气氛下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(35mg,粗品)。

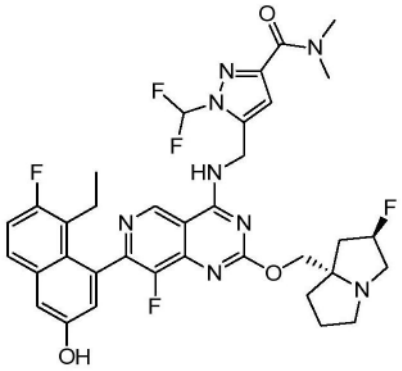
[0602] 步骤E.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺:向5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺(29mg,2.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)和ACN(0.5mL)中的混合物中添加4Å分子筛(20mg)和K_3PO_4(43mg,3.0当量)。将反应混合物在40℃下搅拌36小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters xbridge150×25mm×10μm;流动相:A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:20%-50%,在8min内]纯化,并且随后通过制备型HPLC[Waters xbridge 150×25mm×10μm;流动相:A:水(FA),B:CAN;B%:8%-38%,在8min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.89mg,13.6%产率,0.38FA)(0.38甲酸盐);SFC:>99%ee,Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm;等度洗脱:在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA),3mL/min;220nm;t_R:0.604min;^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.91-9.85(m,1H),9.07-9.03(m,1H),7.78-7.71(m,1H),7.39-7.23(m,2H),6.99-6.92(m,1H),6.65-6.57(m,1H),5.52-5.32(m,1H),4.44-4.34(m,2H),4.27-4.10(m,2H),4.09-4.00(m,2H),3.82-3.66(m,2H),3.19-3.15(m,3H),3.10-3.04(m,2H),2.31-2.27(m,1H),2.24-2.19(m,1H),2.18-2.06(m,2H),2.03-1.91(m,2H),1.90-1.75(m,3H),0.75-0.63(m,3H);^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=9.10-9.03(m,1H),7.75-7.68(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.30-7.25(m,1H),6.97-6.92(m,1H),6.65-6.59(m,1H),5.57-5.34(m,1H),4.40-4.35(m,2H),4.35-4.13(m,2H),4.05-3.97(m,2H),3.77-3.65(m,2H),3.61-3.45(m,2H),3.18-3.08(m,3H),2.34-2.30(m,1H),2.29-2.15(m,2H),2.12-1.99(m,3H),1.88-1.74(m,3H),0.71-0.63(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-119.825,-141.484,-172.667;LCMS(ESI,M+1):m/z=709.3。

实例662

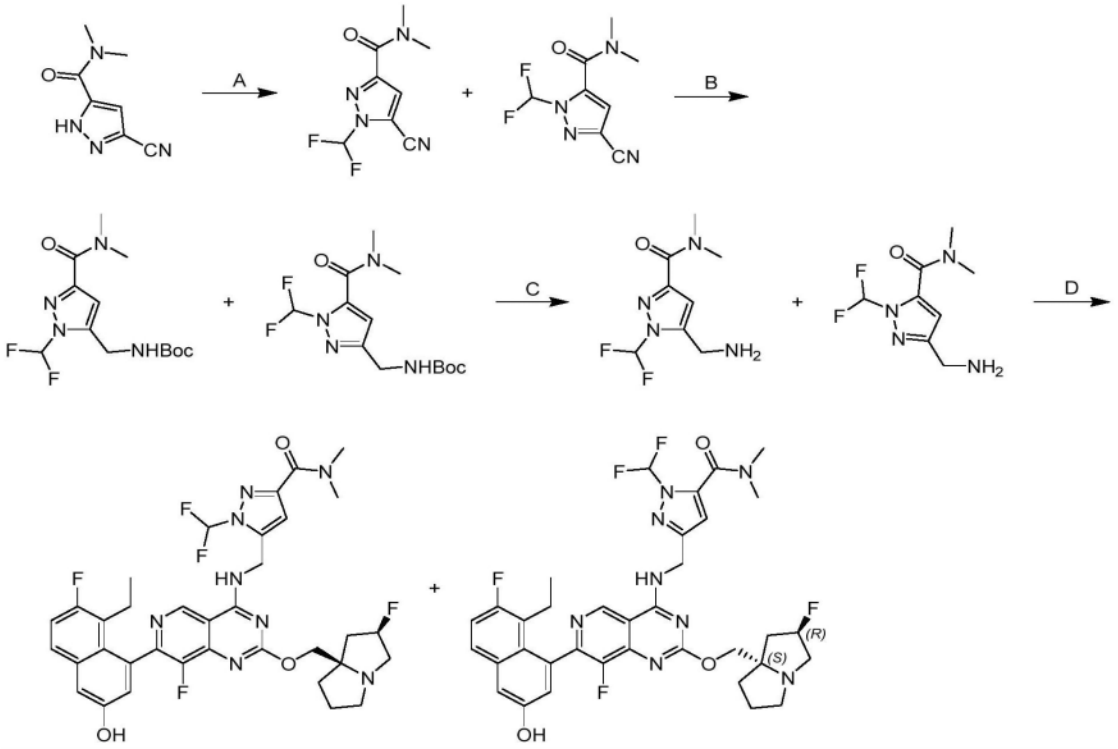


1-(二氟甲基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

实例663



1-(二氟甲基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0603] 步骤A.5-氰基-1-(二氟甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:将1-[[溴(二氟)甲基]-乙氧基-磷酰基]氧基乙烷(195mg,1.0当量)、3-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(120mg,1.0当量)、氟化钾(84.9mg,2.0当量)在乙腈(5.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并在20℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将反应混合物在水(5.00mL)与乙酸乙酯(5.00mL)之间分配。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物,区域异构体的混合物(95.0mg,73%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.14(s,3H)3.33(s,3H)7.42(s,1H)7.44-7.76(m,1H)

[0604] 步骤B.((1-(二氟甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:将5-氰基-1-(二氟甲基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(95.0mg,1.0当量)、二碳酸二叔丁酯(193mg,2.0当量)和10%钯碳(20.0mg,10%纯度,1.0当量)在甲醇(10mL)中的混合物脱气并用氢气(15.0psi)吹扫3次,并在20℃下在氢气(15.0psi)气氛下搅拌14小时。将混合物过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物,区域异构体的混合物(110mg,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=319.1

[0605] 步骤C.5-(氨基甲基)-1-(二氟甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向N-[[2-(二氟甲基)-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,1.0mL)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(中性条件;柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B%:1%-30%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物,区域异构体的混合物(10.0mg,15%产率)。

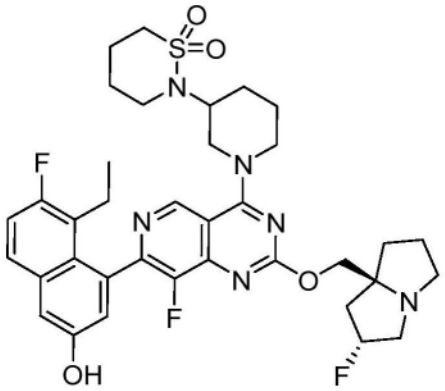
[0606] 步骤D.1-(二氟甲基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺和1-(二氟甲基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲

基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-(氨基甲基)-1-(二氟甲基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(70.0mg,1.0当量)和5-乙基-6-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-酚(190mg,1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)和乙腈(1.0mL)中的溶液中添加磷酸钾(68.1mg,1.00当量)。将混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物浓缩并用SFC分离[柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×30mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:30%-30%,6分钟]和制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18Ultra 150×50mm×3μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:13%-43%,7分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物,实例662(3.96mg,1.7%产率,0.4FA)和实例663(3.82mg,1.6%产率,0.4FA)。

[0607] 实例662:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 0.78(br t,J=7.19Hz,3H)1.86-2.04(m,2H)2.04-2.12(m,2H)2.13-2.20(m,2H)2.21-2.37(m,2H)2.37-2.52(m,2H)3.09(s,3H)3.32-3.34(m,3H)3.41(br d,J=10.8Hz,2H)4.29-4.43(m,2H)5.05-5.18(m,2H)5.27-5.47(m,1H)6.83(s,1H)7.03-7.07(m,1H)7.25(t,J=9.4Hz,1H)7.31(d,J=2.4Hz,1H)7.61-8.02(m,2H)8.48-8.56(m,1H)9.22(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=711.3。

[0608] 实例663:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 0.79(br t,J=7.2Hz,3H)1.87-2.55(m,10H)3.10(s,3H)3.12(s,3H)3.36-3.44(m,2H)4.26-4.44(m,2H)4.91-4.98(m,2H)5.30(br s,1H)5.26-5.47(m,1H)5.43(br s,1H)6.79(s,1H)7.00-7.09(m,1H)7.25(br t,J=9.6Hz,1H)7.31(d,J=2.4Hz,1H)7.61(br t,J=5.6Hz,1H)7.68(br dd,J=8.88,5.88Hz,1H)8.49-8.56(m,1H)9.20(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=711.3。

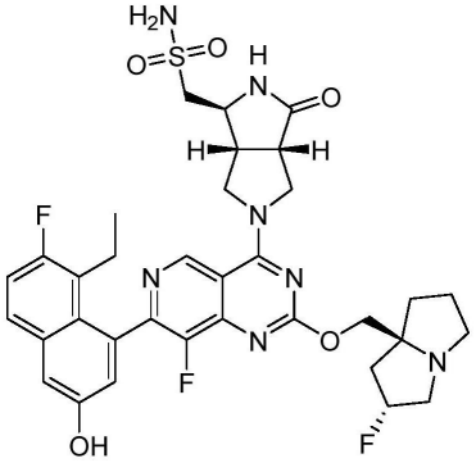
实例664



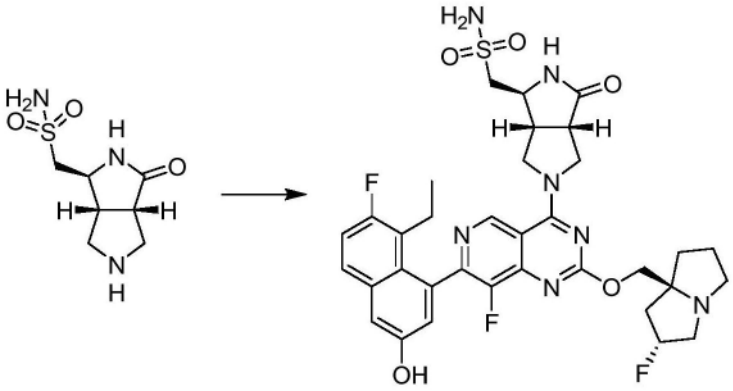
2-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物

[0609] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.18甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(s,1H),8.54(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,12.4Hz,1H),5.49-5.25(m,1H),4.64-4.47(m,2H),4.40-4.16(m,2H),3.54-3.34(m,6H),3.16-3.02(m,3H),2.63-1.53(m,18H),0.85-0.72(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=711.3。

实例665

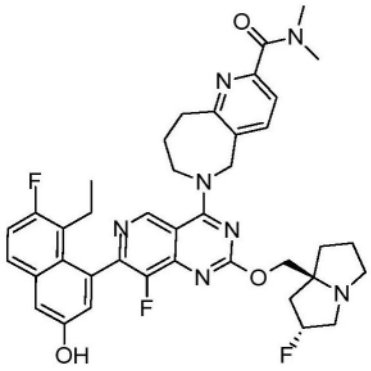


1-((1S,3aS,6aR)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)甲烷磺酰胺

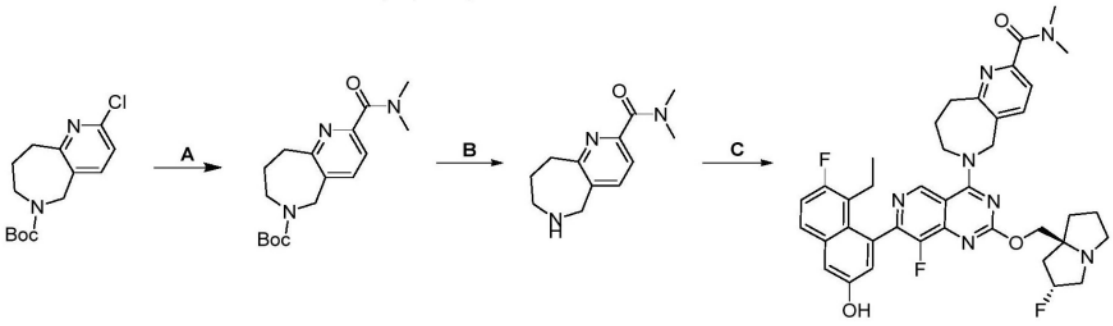


[0610] 向1-((1S,3aS,6aR)-3-氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)甲烷磺酰胺、中间体13D(33.7mg,2.0当量,TFA)在DMF(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(53.7mg,5.0当量)和4Å分子筛(30.0mg)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30.0mg,1.0当量)并将混合物在25℃下搅拌1.5小时。将所得混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi Polar-RP 100×25mm×4um;A:水(TFA),B:ACN,B%:26%-46%,在7min内]纯化,并且然后进一步通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:23%-53%,在8min内]再纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(7.34mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.97(s,1H),9.36(d,J=3.4Hz,1H),8.09(br s,1H),7.78(dd,J=6.4,9.0Hz,1H),7.40-7.34(m,2H),7.08(s,2H),7.02(d,J=2.8Hz,1H),5.56-5.34(m,1H),4.50-4.32(m,3H),4.21(br d,J=8.4Hz,2H),3.96(br d,J=6.8Hz,2H),3.45(br d,J=7.6Hz,4H),3.28(br s,3H),3.13-3.03(m,1H),2.41-2.29(m,3H),2.21-2.11(m,2H),2.06-1.90(m,3H),0.73(d,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=712.3。SFC:Rt=2.068min;方法细节:柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3um;流动相:相A为CO_2,并且相B为MeOH+ACN(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA);流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴。

实例666



6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-2-甲酰胺



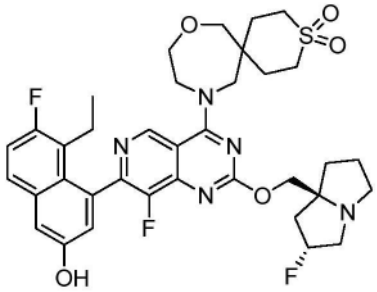
[0611] 步骤A.2-(二甲基氨基甲酰基)-8,9-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-8,9-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.0当量)和TEA(1.07g,3.0当量)在EtOH(10mL)中的混合物中添加(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(258mg,0.1当量)和二甲胺(478mg,3.0当量)。将混合物脱气并用氩气吹扫3次,并且然后将混合物脱气并用CO吹扫3次。将反应在80℃下在50psi的CO下搅拌24小时。将混合物在真空下浓缩以给出残余物。将残余物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黑色油状物的标题化合物(700mg,62%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=320.2

[0612] 步骤B.N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-2-甲酰胺:向2-(二甲基氨基甲酰基)-8,9-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-6(7H)-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,0.6mL)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(150mg,粗品,HCl)并且不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0613] 步骤C.6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-2-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)、N,N-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,2-c]氮杂卓-2-甲酰胺(74.0mg,1.7当量,HCl)在DMF(0.2mL)和MeCN(0.2mL)中的混合物中添加K_3PO_4(179mg,5.0当量)和4 Å分子筛(10mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex

luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,在10min内)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(52.0mg,42%产率,FA 0.26)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15(s,1H),8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.19(m,2H),7.04(s,1H),5.47-5.29(m,1H),5.29-5.18(m,2H),4.49-4.36(m,2H),4.34-4.16(m,2H),3.50-3.33(m,3H),3.26(br d,J=7.2Hz,2H),3.12(s,4H),3.02(s,3H),2.55-2.43(m,1H),2.42-2.23(m,4H),2.16(br d,J=9.2Hz,2H),2.11-2.02(m,2H),2.01-1.88(m,1H),0.78(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=712.6。

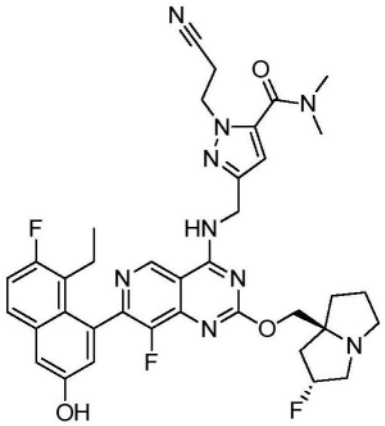
实例667



11-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-硫杂-11-氮杂螺[5.6]十二烷3,3-二氧化物

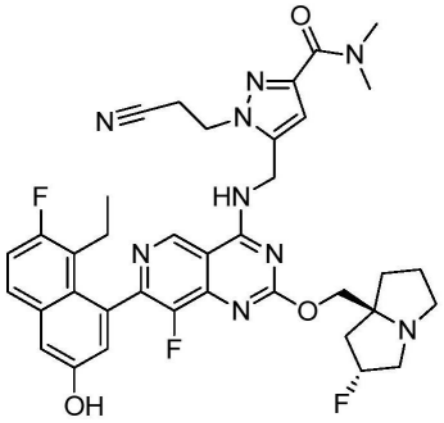
[0614] 按照实例538所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.89甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.20(s,1H),8.46(br s,1H),7.69(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),5.63-5.36(m,1H),4.72-4.37(m,4H),4.37-4.23(m,3H),4.21(br d,J=2.8Hz,2H),3.81-3.68(m,3H),3.67-3.56(m,2H),3.50-3.34(m,2H),3.17-3.04(m,2H),2.65-2.43(m,3H),2.40-2.31(m,1H),2.26-2.10(m,6H),2.06-1.95(m,2H),0.80(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=712.3

实例668

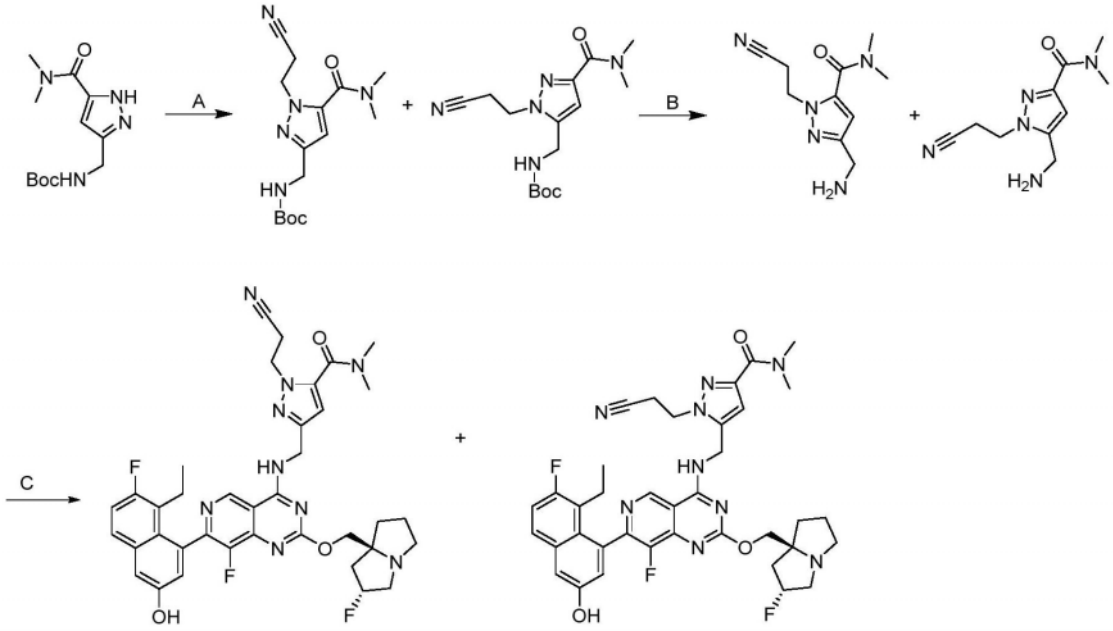


1-(2-氰基乙基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

实例669



1-(2-氰基乙基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



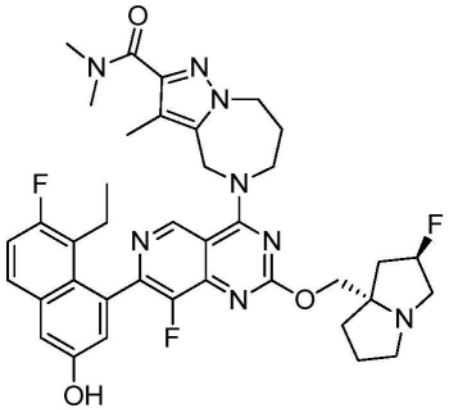
[0615] 步骤A.((1-(2-氰基乙基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)、3-溴丙腈(149mg,2.0当量)在ACN(3mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(364mg,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-50%,在10min内]纯化,以得到呈白色油状物的标题化合物,区域异构体的混合物(60mg,33%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.39-6.31(m,1H),5.05-4.89(m,1H),4.61-4.53(m,2H),4.35-4.29(m,2H),3.20-3.09(m,6H),2.98-2.93(m,2H),1.47-1.45(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=322.2。

[0616] 步骤B.3-(氨基甲基)-1-(2-氰基乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:向((1-(2-氰基乙基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,1.0当量)在DCM(43μL)中的混合物中添加TFA(133mg,15当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物,区域异构体的混合物(26mg,粗品,TFA)。

[0617] 步骤C.1-(2-氰基乙基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,

7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺和1-(2-氰基乙基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30mg,1.0当量)和3-(氨基甲基)-1-(2-氰基乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(25mg,1.5当量,TFA)在ACN(0.2mL)和DMF(0.2mL)中的混合物中添加K_3PO_4(32mg,3.0当量)和4Å分子筛(20mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:19%-49%,在10min内]纯化,随后通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:37%-67%,在8min内]纯化,以得到呈灰白色固体的实例668(4.82mg,13%产率);SFC:Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D.,3μm;等度洗脱:在CO_2中的20% MeOH(0.05% DEA);3mL/min;t_R:1.224min,1.888min;^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.95-9.89(m,1H),9.57-9.49(m,1H),9.35-9.31(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.39-7.31(m,2H),7.00-6.97(m,1H),6.64-6.61(m,1H),5.36-5.17(m,1H),4.87-4.70(m,2H),4.50-4.40(m,2H),4.16-4.10(m,1H),4.08-4.01(m,1H),3.11-3.04(m,5H),3.03(s,2H),3.01-2.95(m,4H),2.87-2.76(m,1H),2.37(brs,1H),2.15-1.97(m,4H),1.88-1.72(m,3H),0.74-0.67(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-119.682,-139.503;-172.082;LCMS(ESI,M+1):m/z=714.4,和呈白色固体的实例669(1.66mg,2.8%产率,0.64FA);SFC:>99%ee,Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm;等度洗脱:在CO_2中的50% MeOH+ACN(0.05% DEA),3mL/min,220nm,t_R:0.891min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23-9.16(m,1H),7.72-7.64(m,1H),7.34-7.28(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.07-7.01(m,1H),6.78-6.71(m,1H),5.49-5.31(m,1H),5.07-5.02(m,2H),4.70-4.63(m,2H),4.51-4.38(m,2H),3.61-3.44(m,3H),3.37(s,3H),3.23-3.13(m,3H),3.12-3.06(m,3H),2.53-2.31(m,3H),2.30-2.21(m,1H),2.19-2.05(m,3H),2.04-1.91(m,1H),0.82-0.73(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-121.153,-139.106,-173.885;LCMS(ESI,M+1):m/z=714.3。

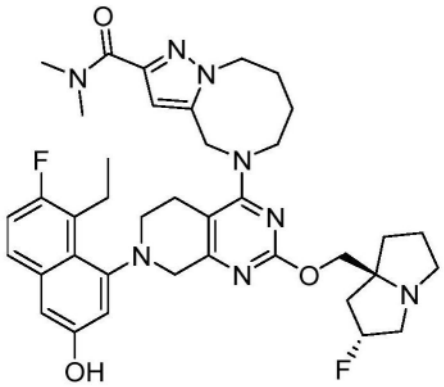
实例670



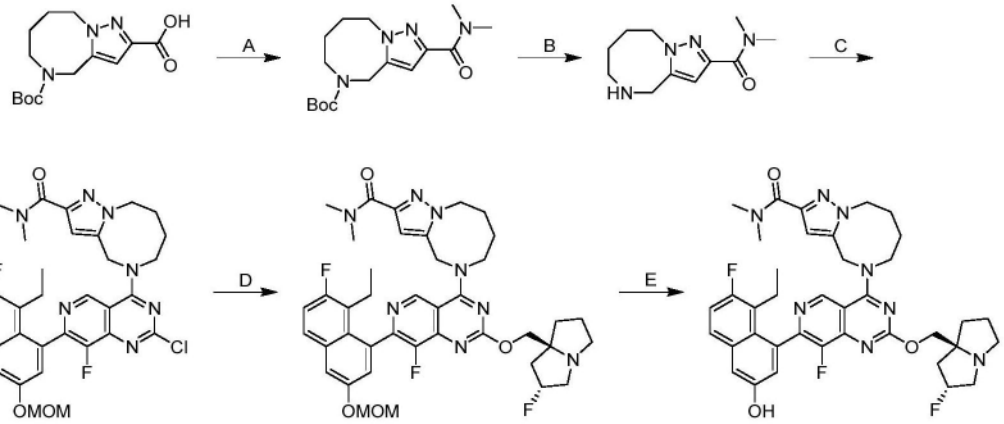
5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N,3-三甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0618] 按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈粉色固体的期望化合物(0.14甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.14-9.08(m,1H),9.10(s,1H),8.55-8.51(m,1H),7.68(dd,J=5.8,9.0Hz,1H),7.30(d,J=2.6Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),5.41(br s,1H),5.26-5.12(m,2H),4.50(br d,J=9.4Hz,2H),4.42(br s,2H),4.38-4.28(m,2H),3.44-3.32(m,4H),3.30-3.27(m,1H),3.17-3.06(m,7H),2.52-2.27(m,5H),2.23-1.89(m,6H),0.78(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=715.3。

实例671



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺



[0619] 步骤A 2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-5(4H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酸(300mg,1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加DIEA(1.3g,10当量)、HATU(1.2g,3.0当量)和甲胺盐酸盐(172mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(50mL×3)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=2/1至1/0)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(210mg,64.1%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=323.2。

[0620] 步骤B N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺:将2-(二甲基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-5(4H)-甲酸叔丁酯(190mg,1.0当量)在MeCN(1.00mL)和HCl/二噁烷(4M,1.0mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应浓缩以得到标题化合物(120mg,粗品),LCMS(ESI,M+1):m/z

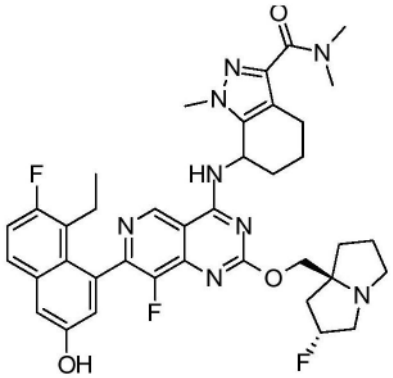
＝223.2。

[0621] 步骤C:5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺:向2,4-二氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(203mg,1.00当量)在DCM(2.00mL)中的溶液中添加N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺(100mg,1.00当量)和DIPEA(174mg,3.00当量)。将混合物在-40℃下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(20.0mL)与水(10.0mL)之间分配。将有机相分离,在减压下浓缩以给出残余物,并得到标题化合物(120mg,42%产率,60%纯度),LCMS(ESI,M+1):m/z＝636.1

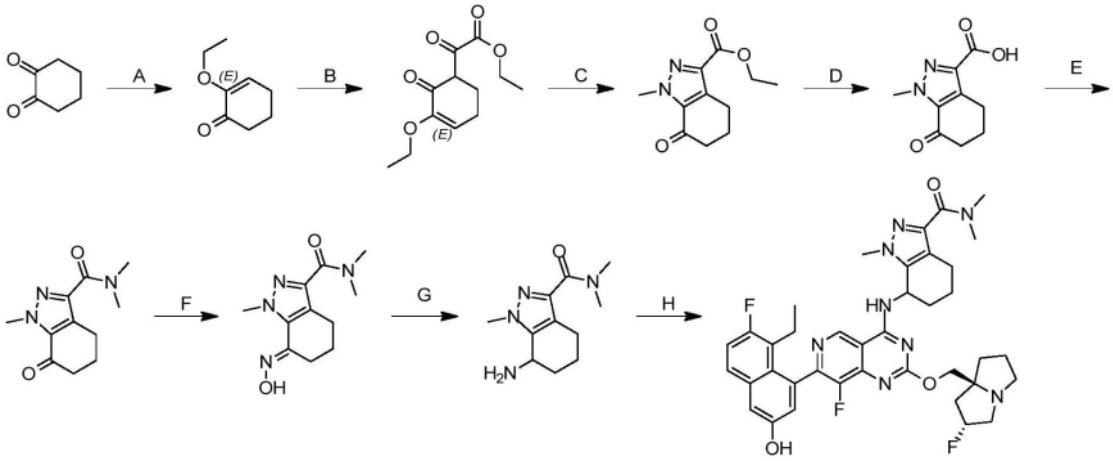
[0622] 步骤D:5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺:向5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺(90.0mg,1.00当量)在THF(3.00mL)中的溶液中添加t-BuONa(40.8mg,3.00当量)、4Å分子筛(20.0mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(22.5mg,1.00当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50.0mL)与水(30.0mL)之间分配。将有机相分离,在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,DCM/MeOH＝10/1)纯化,以得到标题化合物(60.0mg,56%产率),LCMS(ESI,M+1):m/z＝759.4

[0623] 步骤E:5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺(50.0mg,1.00当量)中添加HCl/MeOH(4M,3.00mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex C18×75×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,7min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(2.51mg,4.80%产率,96.6%纯度);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.06(s,1H),7.67(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),7.04(d,J＝2.4Hz,1H),6.71(s,1H),5.42-5.23(m,3H),4.48(br d,J＝2.8Hz,2H),4.34-4.21(m,2H),4.15(br s,2H),3.35(s,3H),3.22(br d,J＝18.6Hz,2H),3.09(s,3H),3.06-2.98(m,1H),2.54-2.42(m,1H),2.38-2.10(m,4H),2.09-1.98(m,8H),1.94-1.83(m,1H),1.35-1.27(m,1H),0.79(br t,J＝7.4Hz,3H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝715.2。

实例672



7-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-N,N,1-三甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酰胺



[0624] 步骤A.2-乙氧基环己-2-烯酮:在25℃下在氮气气氛下向环己烷-1,2-二酮(15.0g,1.0当量)和EtOH(122g,19.9当量)在甲苯(300mL)中的混合物中添加TsOH(2.80g,0.12当量)。将反应在90℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(20.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯1:0至20:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(9.0g,42%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=5.98(t,J=4.8Hz,1H),3.71-3.63(m,2H),2.41-2.31(m,4H),1.89-1.81(m,2H),1.22(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=141.2。

[0625] 步骤B.2-(3-乙氧基-2-氧代环己-3-烯-1-基)-2-氧代乙酸乙酯:在-60℃下向2-乙氧基环己-2-烯-1-酮(2.00g,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中添加LiHMDS(3.1g,1.3当量)。在-60℃下搅拌30分钟后,将草酸二乙酯(2.7g,1.3当量)在THF(5.0mL)中的溶液添加到该溶液中。将反应在20℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水(50mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯1:0至20:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.30g,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=241.1

[0626] 步骤C.1-甲基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酸乙酯:在氮气下向2-(3-乙氧基-2-氧代-环己-3-烯-1-基)-2-氧代-乙酸乙酯(1.80g,1.0当量)在AcOH(10.0mL)中的混合物中添加甲基肼(949mg,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将溶剂浓缩。将残余物溶解在水(30mL)中,用30% NH_4OH调节至pH=8并用DCM(3×40mL)萃取。将有机层经无水硫

酸钠干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯10:1至4:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.50g,90%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=4.35-4.21(m,2H),4.10(s,3H),2.92(t,J=6.0Hz,2H),2.53(br d,J=4.8Hz,2H),2.11-1.99(m,2H),1.30(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=222.9。

[0627] 步骤D.1-甲基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酸:在20℃下在氮气下向1-甲基-7-氧代-5,6-二氢-4H-吲唑-3-甲酸乙酯(1.0g,1.0当量)在THF(18.0mL)中的混合物中添加NaOH(2.0M,9.0mL,4.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(2mL)稀释并用1N HCl水溶液调节至pH=5,并用乙酸乙酯(3×3.0mL)萃取。将合并的有机层过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(0.9g,97%产率)。

[0628] 步骤E.N,N,1-三甲基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酰胺:在20℃下在氮气下向1-甲基-7-氧代-5,6-二氢-4H-吲唑-3-甲酸(0.90g,1.0当量)在DMF(8.0mL)中的混合物中添加DIPEA(2.80g,5.0当量)和HATU(3.30g,2.0当量)。在20℃下搅拌5分钟后,添加N-甲基甲胺(2.0M,4.4mL,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.20g,99%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=4.06(s,3H),3.18(s,3H),2.97(s,3H),2.78(t,J=6.0Hz,2H),2.54-2.51(m,2H),2.05-1.97(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=222.2。

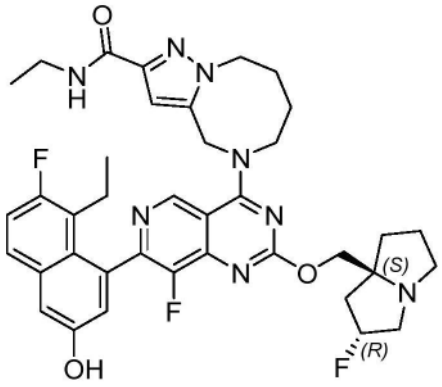
[0629] 步骤F.(E)-7-(羟基亚氨基)-N,N,1-三甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酰胺:在20℃下在氮气下向N,N,1-三甲基-7-氧代-5,6-二氢-4H-吲唑-3-甲酰胺(0.6g,1.0当量)和羟胺盐酸盐(376.9mg,2.0当量)在EtOH(8.0mL)中的混合物中添加吡啶(643.5mg,3.0当量)。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物用水(20.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(385mg,58%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=11.33(s,1H),4.00(s,3H),3.18(s,3H),2.95(s,3H),2.68-2.55(m,4H),1.78-1.69(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=236.8。

[0630] 步骤G.7-氨基-N,N,1-三甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酰胺:在氮气下向(7E)-7-羟基亚氨基-N,N,1-三甲基-5,6-二氢-4H-吲唑-3-甲酰胺(300mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL)和THF(1.0mL)中的溶液中添加Pd(OH)$_2$/C(100mg,20%纯度,0.56当量)。将反应在60℃下在氢气(45psi)下搅拌60小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(65.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=223.1

[0631] 步骤H.7-((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-N,N,1-三甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-甲酰胺:在氮气下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)在DMF(0.1mL)中的混合物中添加DIPEA(218mg,20.0当量)和7-氨基-N,N,1-三甲基-4,5,6,7-四氢吲唑-3-甲酰胺(37.5mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-

50％,在10min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(15.0mg,22％产率,0.46FA);SFC:Chiralcel OJ-350×4.6mm I.D.,3μm,梯度洗脱:在CO_2中的MeOH(0.05％DEA),5％至40％,3mL/min,220nm,t_R:1.548min,1.617min;1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=9.41(d,J=2.4Hz,1H),9.34-9.21(m,1H),7.84-7.70(m,1H),7.42-7.28(m,2H),6.98(d,J=2.4Hz,1H),5.83-5.68(m,1H),5.42-5.16(m,1H),4.25-4.06(m,2H),3.71(d,J=16.4Hz,3H),3.25(br s,3H),3.13-3.00(m,4H),2.97(s,3H),2.87-2.64(m,3H),2.41-2.35(m,1H),2.23-2.10(m,2H),2.06-1.92(m,3H),1.90-1.74(m,5H),0.78-0.67(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)=-119.679,-139.505,-172.081;LCMS(ESI,M+1):m/z=715.1。

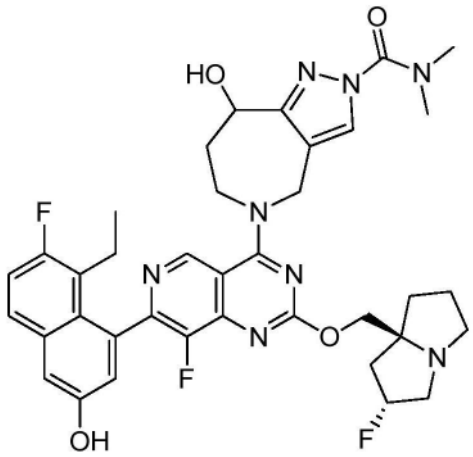
实例673



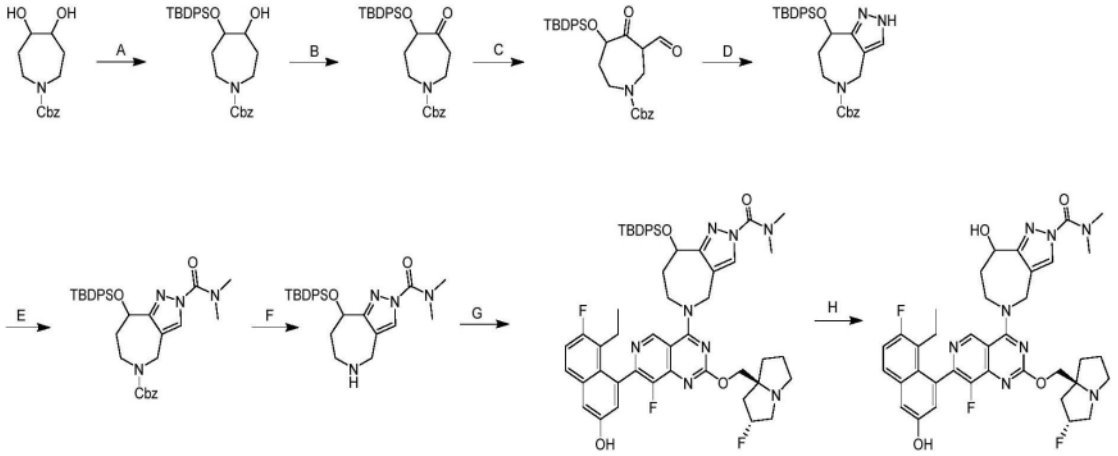
N-乙基-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-甲酰胺

[0632] 按照实例671合成。获得呈白色固体的标题化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.1Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),6.80(s,1H),5.42-5.23(m,3H),4.45(br d,J=4.4Hz,2H),4.31-4.11(m,4H),3.39(q,J=7.2Hz,2H),3.28-3.17(m,2H),3.10-2.98(m,1H),2.56-1.76(m,13H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),0.79(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=715.5。

实例674



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺



[0633] 步骤A.4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:在0℃下向4,5-二羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.50g,1.0当量)、咪唑(1.15g,3.0当量)和DMAP(6.91mg,0.01当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TBDPS-Cl(1.09g,0.7当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯3:1至1:1]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(1.20g,41%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.66-7.17(m,15H),5.12-4.93(m,2H),3.82-3.79(m,2H),3.67-3.43(m,1H),3.38-3.06(m,3H),2.29-2.19(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.62-1.39(m,2H),1.03(br d,J=2.0Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=504.3。

[0634] 步骤B.4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:向4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(1.20g,1.0当量)在DCM(12mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(3.03g,3.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤。将滤液用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(4×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1]纯化,以得到呈白色液体的标题化合物(900mg,75%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.57-7.44(m,15H),5.05-4.94(m,2H),4.41-4.27(m,1H),3.95-3.57(m,3H),3.46-3.25(m,1H),2.80-2.40(m,2H),1.71-1.41(m,2H),1.05(s,9H)。

[0635] 步骤C.5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲酰基-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯:将1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺和4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(2.0g,1.0当量)在THF(25mL)中的溶液在60℃下搅拌8小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.0g,粗品)。

[0636] 步骤D.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯:向5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-甲酰基-4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在EtOH(3mL)中的溶液中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(630mg,85%纯度,28当量)。将混合物在75℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色油状物的标题化合物(20.0mg,10%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.60-7.20(m,16H),5.08-4.88(m,3H),4.78-4.48(m,1H),4.29-4.08(m,1H),3.86(br d,J=6.4Hz,

2H),1.88-1.61(m,2H),0.97-0.96(m,9H)。

[0637] 步骤E.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(二甲基氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯:在0℃下向8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯(10.0mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的溶液中添加NaH(2.28mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将二甲基氨基甲酰氯(4.09mg,2.0当量)添加到混合物中。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(10.0mg,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.96-7.75(m,1H),7.61-7.60(m,2H),7.40-7.11(m,13H),5.09-4.75(m,4H),4.19-4.07(m,1H),4.03-3.97(m,1H),3.87-3.69(m,1H),2.91(s,6H),1.89-1.79(m,1H),1.77-1.62(m,1H),0.96(br s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=597.4。

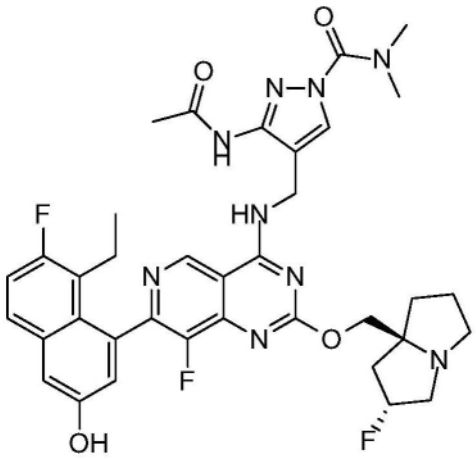
[0638] 步骤F.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:在N_2气氛下向Pd/C(50.0mg,10%纯度)在MeOH(2mL)中的溶液中添加8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(二甲基氨基甲酰基)-4,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-5(2H)-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(300mg,粗品)。

[0639] 步骤G.8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(130mg,1.0当量)和8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(152mg,1.5当量)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加DIPEA(85.0mg,3.0当量)和4Å MS(30mg)。将混合物在40℃下搅拌24小时。将反应混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50.0mg,21%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=955.4。

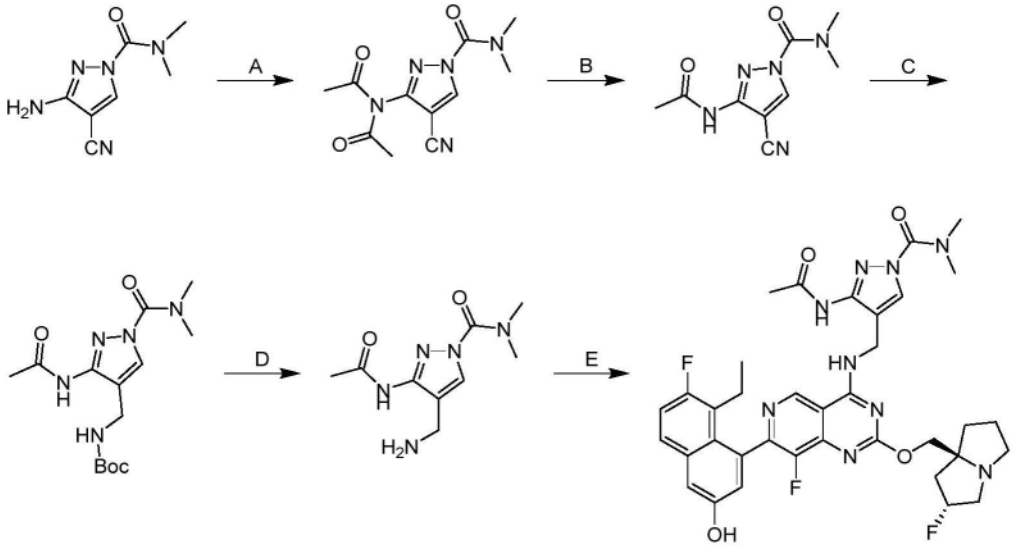
[0640] 步骤H.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-羟基-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺:向8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂卓-2(4H)-甲酰胺(50.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加CsF(80.0mg,10当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:33%-60%,在9min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(7.51mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.18(d,J=2.4Hz,1H),8.25(d,J=6.0Hz,1H),7.69-7.65(m,1H),7.34-7.18(m,2H),7.07-7.04(m,1H),5.40-5.22(m,2H),5.11-5.06(m,1H),4.98-4.90(m,2H),4.54-4.44(m,1H),4.34-4.19(m,2H),3.39-3.33(m,1H),3.25(br s,1H),3.20(br s,6H),3.28-3.12(m,1H),3.06-2.98(m,1H),2.52-2.34(m,3H),2.32-2.24(m,1H),2.23-2.12(m,3H),2.04-1.95(m,2H),1.94-1.83(m,1H),0.78(br

t,J＝7.1Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝717.4。

实例675



3-乙酰氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺



[0641] 步骤A.3-(N-乙酰基乙酰氨基)-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:在0℃下向3-氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺、中间体15(500mg,1.0当量)在Ac_2O(5.00mL)中的混合物中逐滴添加TEA(847mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌4小时。将混合物用水(10.0ml)淬灭并用EtOAc(3×10.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(644mg,粗品);^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ＝9.18(s,1H),3.07(s,6H),2.31(s,6H)。

[0642] 步骤B.3-乙酰氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向3-(N-乙酰基乙酰氨基)-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(644mg,1.0当量)在MeOH(6.50mL)中的混合物中添加$NH_3 \cdot H_2O$(1.30mL)。将反应脱气并在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(570mg,99%产率)。

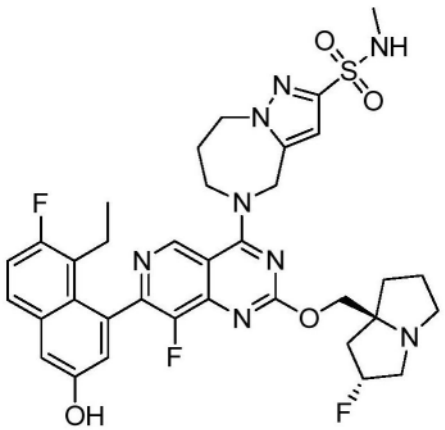
[0643] 步骤C.((3-乙酰氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在氮气气氛下向3-乙酰氨基-4-氰基-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(570mg,1.0当

量)在MeOH(8.00mL)中的混合物中添加(Boc)$_2$O(1.69g,3.0当量)和Pd/C(200mg,10%纯度)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在氢气(15psi)下在25℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯10:1至二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,随后通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,17%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=10.05(br s,1H),7.88(s,1H),7.12(br s,1H),3.88(br d,J=5.6Hz,2H),3.10(br s,6H),2.03(s,3H),1.38(s,9H)。

[0644] 步骤D.3-乙酰氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:在0℃下向((3-乙酰氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)在DCM(1.50mL)中的混合物中逐滴添加TFA(2.45g,50当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(169mg,TFA);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=10.51(br s,1H),8.23(s,1H),7.93(br s,2H),3.83(br d,J=5.6z,2H),3.11(br s,6H),2.08(s,3H)。

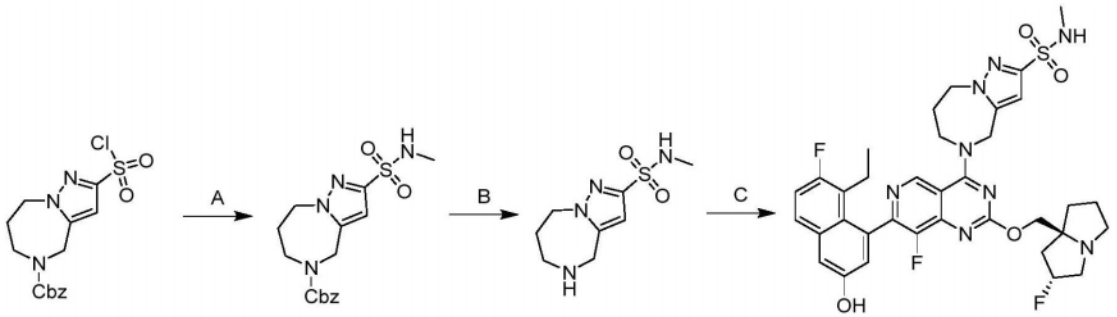
[0645] 步骤E.3-乙酰氨基-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)和3-乙酰氨基-4-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(114mg,3.0当量)在DMF(0.50mL)和ACN(0.50mL)中的混合物中添加K_3PO_4(107mg,3.0当量)和4Å分子筛(50.0mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌24小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN;B%:28%-58%,在10min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(24.8mg,20%产率);SFC:>99%ee,Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%,3mL/min,220nm,t_R:1.535min;^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=10.79-9.37(m,1H),9.33-9.12(m,1H),8.15(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.29(t,J=9.6Hz,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),6.96(d,J=2.4Hz,1H),5.41-5.11(m,1H),4.58(br d,J=8.4Hz,2H),4.17-4.11(m,1H),4.09-4.02(m,1H),3.19-2.98(m,9H),2.87-2.75(m,1H),2.40-2.28(m,1H),2.21-1.94(m,7H),1.88-1.69(m,3H),0.70(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-139.519,-171.851;LCMS(ESI,M+1):m/z=718.3。

实例676



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯

嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺



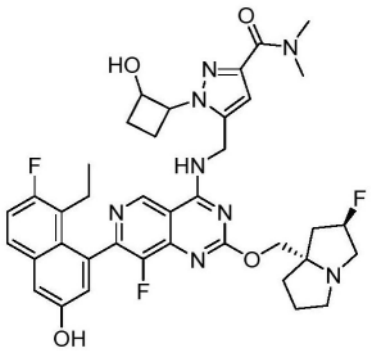
[0646] 步骤A.2-(N-甲基氨磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯:在低于5℃下向甲胺盐酸盐(109mg,3.0当量)和K_2CO_3(448mg,6.0当量)在THF(1.2mL)和H_2O(3.6mL)中的混合物中逐滴添加2-(氯磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(200mg,1.0当量)在THF(2.3mL)中的溶液。将反应在5℃-15℃下搅拌14小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用1N HCl(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(70mg,35%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.42-7.28(m,5H),6.71-6.49(m,1H),5.15-5.08(m,2H),4.60-4.52(m,2H),4.52-4.41(m,3H),3.87-3.77(m,2H),2.81-2.73(m,3H),2.04-1.93(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=364.9。

[0647] 步骤B.N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺:在氮气下向2-(N-甲基氨磺酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸苄酯(80mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的混合物中添加NH_3·MeOH(12M,0.5mL)和Pd/C(30mg,10%纯度)。将反应脱气并用氢气吹扫3次。将反应在20℃下在氢气(15psi)气氛下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(43mg,粗品)。

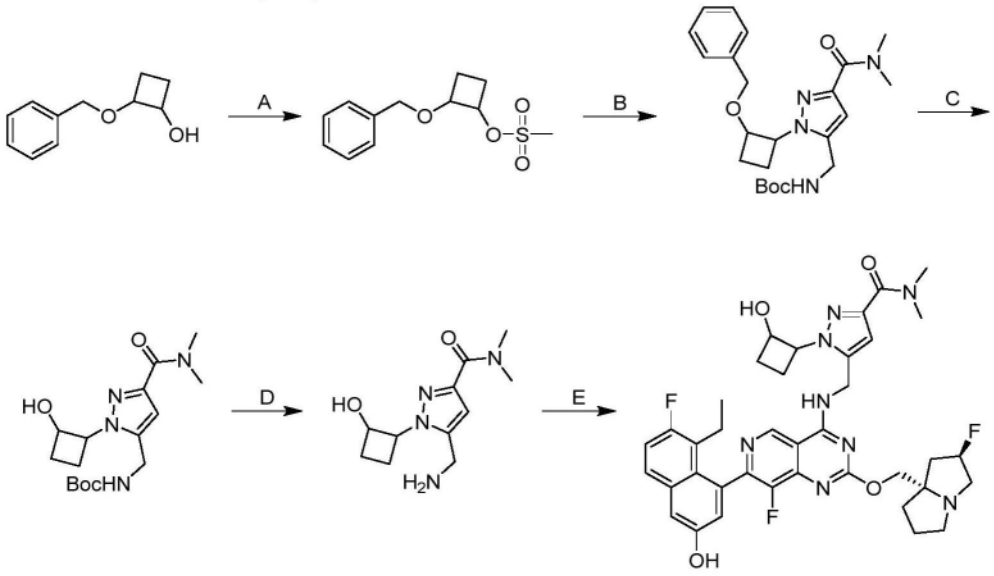
[0648] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(45mg,1.0当量)和N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺(35mg,2.0当量)在DMF(0.2mL)和ACN(0.2mL)中的混合物中添加4Å分子筛(20mg)和K_3PO_4(48mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌24小时。将混合物过滤并用HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:36%-66%,在8min内]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(16.1mg,29%产率);SFC:>99%ee,Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%;3mL/min;220nm;t_R:1.947min;1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19-9.16(m,1H),7.71-7.65(m,1H),7.32-7.29(m,1H),7.28-7.21(m,1H),7.06-7.03(m,1H),6.85-6.82(m,1H),5.41-5.16(m,3H),4.63-4.53(m,2H),4.52-4.38(m,2H),4.30-4.25(m,1H),4.25-4.20(m,1H),3.28(br d,J=1.6Hz,2H),3.16(s,1H),3.06-2.96(m,1H),2.69-2.62(m,3H),2.54-2.40(m,3H),2.35-2.23(m,1H),2.23-2.09(m,3H),2.05-1.87(m,3H),0.83-0.74(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-121.145,-

138.407,-173.621;LCMS(ESI,M+1):m/z＝723.4。

实例677



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(2-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0649] 步骤A.(2-苄氧基环丁基)甲磺酸酯:在0℃下在N_2下向2-苄氧基环丁醇(1g,1.0当量)和TEA(1.7g,2.3mL,3.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加MsCl(964mg,1.5当量)。将反应混合物升温至25℃并在25℃下搅拌2小时。将反应用冰水缓慢淬灭并且然后用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.3g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.04-2.15(m,1H)2.18-2.29(m,2H)2.30-2.45(m,1H)3.04(s,3H)4.22-4.28(m,1H)4.59(q,J＝11.6Hz,2H)5.11-5.18(m,1H)7.33-7.40(m,5H)。

[0650] 步骤B.N-[[2-[(1R,2S)-2-苄氧基环丁基]-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(325mg,1.0当量)和(2-苄氧基环丁基)甲磺酸酯(620.9mg,2.0当量)在DMF(4mL)中的溶液中添加4Å分子筛(250mg)和Cs_2CO_3(1.2g,3.0当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1% NH_4HCO_3条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(76mg,8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.43(s,9H)1.68-1.80(m,1H)1.91-2.01(m,1H)2.14-2.27(m,2H)3.07(s,3H)3.26-3.30(m,3H)4.18-4.33(m,2H)4.39-4.47(m,2H)

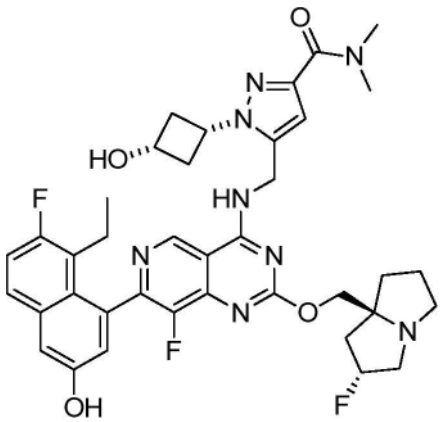
4.47-4.56(m,1H)4.70-4.78(m,1H)6.50(s,1H)7.18-7.31(m,5H)。

[0651] 步骤C.N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-(2-羟基环丁基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:在N_2下在25℃下向N-[[2-(2-苄氧基环丁基)-5-(二甲基氨基甲酰基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(76.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(54mg,粗品)。

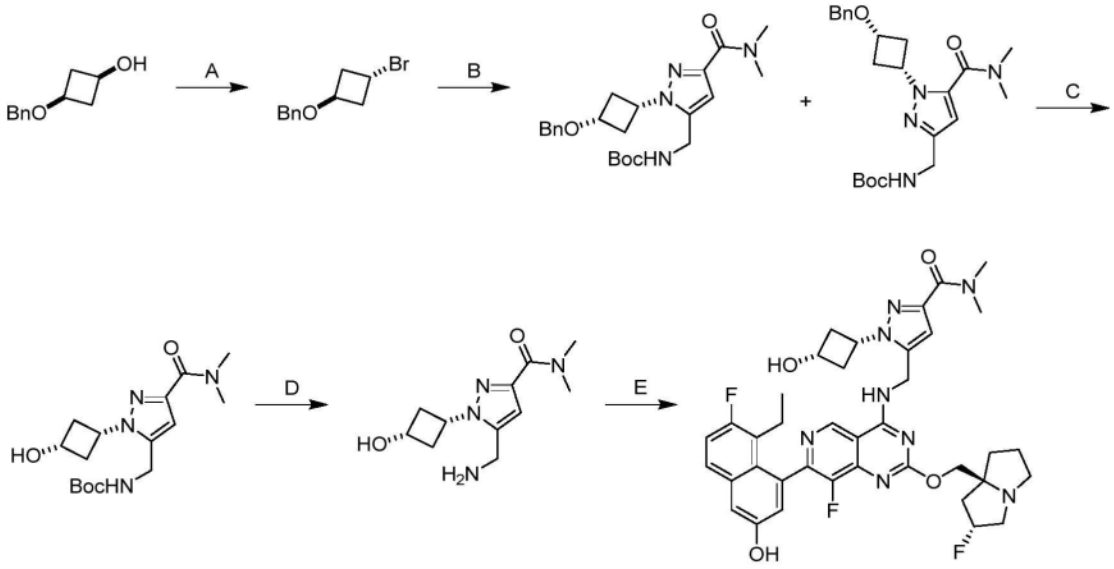
[0652] 步骤D.5-(氨基甲基)-1-(2-羟基环丁基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-(2-羟基环丁基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(60.0mg,1.0当量)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,44.3μL,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(42mg,粗品,HCl)。

[0653] 步骤E.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(2-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向5-乙基-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]萘-2-酚(20mg,1.0当量)和5-(氨基甲基)-1-(2-羟基环丁基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(38.3mg,4.0当量,HCl)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(37mg,5.0当量)。将混合物在60℃下搅拌6小时。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.2mg,20.1%产率)(0.33甲酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.78(br t,J=6.8Hz,3H)1.74(br t,J=9.2Hz,1H)1.86-2.29(m,9H)2.29-2.54(m,3H)3.10(s,3H)3.13-3.20(m,1H)3.39(s,3H)3.41(br s,2H)4.35-4.62(m,3H)4.92-5.16(m,3H)5.35(s,1H)6.71(s,1H)7.04(d,J=2.32Hz,1H)7.22-7.32(m,2H)7.68(dd,J=9.2,5.87Hz,1H)8.50-8.53(m,1H)9.19(s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.3。

实例678



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0654] 步骤A.((顺式-3-溴环丁氧基)甲基)苯:在0℃下向3-苄氧基环丁醇(1.0g,1当量)、CBr_4(4.5g,2.4当量)和TEA(1.3g,2.3当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加在DCM(5mL)中的PPh_3(3.4g,2.4当量)。将混合物在50℃下搅拌5小时。将残余物倒入冰$NaHCO_3$(饱和)(20mL)中并且搅拌5min。将水相用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯1:0,20:1)纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(1.1g,81.3%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.41-7.30(m,5H),4.59-4.49(m,2H),4.45(s,2H),2.78-2.64(m,4H)。

[0655] 步骤B.((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在N_2下向N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)和(3-溴环丁氧基)甲苯(674mg,1.5当量)在DMF(10mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(1.8g,3.0当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将残余物倒入冰水(20mL)中并搅拌2min。将水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:2)和SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um);流动相:[0.1% NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,3.5min)纯化,以得到标题化合物,呈黄色固体的((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(385mg,47.2%产率)和呈黄色固体的((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(193mg,23.0%产率)。

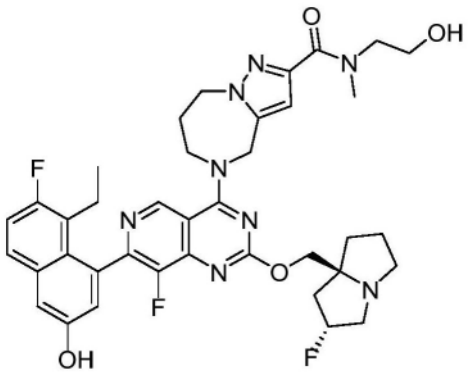
[0656] 步骤C.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在N_2下在25℃下向((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(385mg,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10%纯度,1.0当量)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将混合物在H_2(15Psi)下在40℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(193mg,粗品)。

[0657] 步骤D.5-(氨基甲基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基

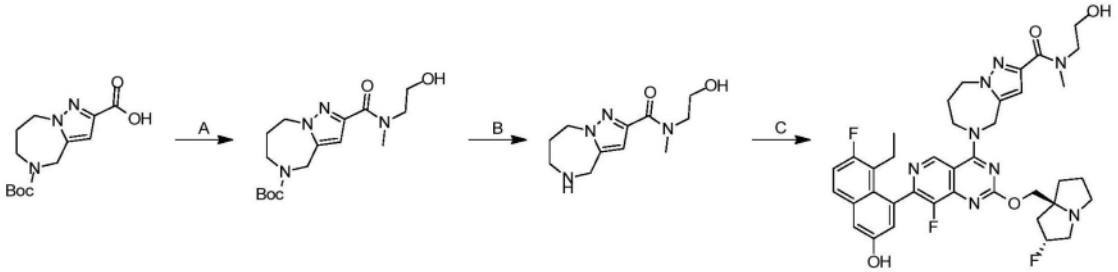
甲酸叔丁酯(152mg,1.0当量)在二噁烷(3.0mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,561μL,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,粗品,HCl)。

[0658] 步骤E.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50mg,1.0当量)和5-(氨基甲基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(46.4mg,2.0当量,HCl)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(89.5mg,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物用DMF(5mL)稀释,过滤并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(24.1mg,37.2%产率,95.1%纯度)(0.33甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23-9.19(m,1H),8.53(br s,1H),7.70(dd,J=5.8,9.0Hz,1H),7.33(d,J=2.7Hz,1H),7.27(t,J=9.4Hz,1H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),6.72(s,1H),5.50-5.31(m,1H),4.99-4.92(m,2H),4.69(t,J=7.6Hz,1H),4.49-4.37(m,2H),4.16(br t,J=7.2Hz,1H),3.50-3.39(m,5H),3.22-3.07(m,4H),2.91-2.81(m,2H),2.69-2.57(m,2H),2.54-1.80(m,10H),0.80(t,J=7.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4。

实例679



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



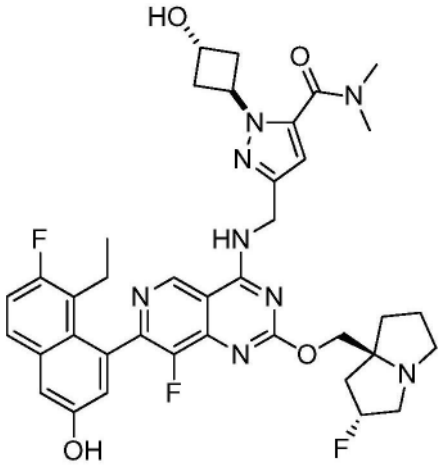
[0659] 步骤A:2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯:在0℃下向5-(叔丁氧基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酸(400mg,1当量)在二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中逐滴添加三乙胺(287mg,395μL,2当量)和HATU(193mg,3.00当量)并将混合物搅拌0.5小时。然后在0℃

下逐滴添加在四甲基脲六氟磷酸盐(540mg,1当量)中的2-(甲基氨基)乙醇(117mg,125μL,1.1当量)。将所得混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯3:1至0:1]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(350mg,73%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=339.2

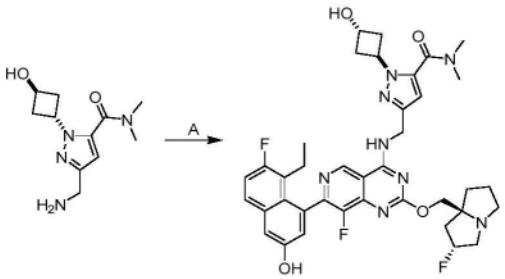
[0660] 步骤B:N-(2-羟基乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-甲酸叔丁酯(350mg,1当量)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1mL)并搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩以给出残余物。将残余物用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B%:2%-30%,9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(210mg,85%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=239.2

[0661] 步骤C:5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(90mg,1.0当量)和N-(2-羟基乙基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(181mg,5.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加K_3PO_4(96.7mg,3.0当量)。将混合物在60℃下搅拌5小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:7%-37%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12.8mg,11%产率)(0.68甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.15-8.95(m,1H),8.13(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.38-7.28(m,2H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),6.49(br s,1H),5.44-5.20(m,1H),4.89(br d,J=4.0Hz,2H),4.43-4.21(m,6H),4.08(br s,3H),2.96-2.87(m,3H),2.68(br s,1H),2.36-2.27(m,2H),2.26-2.14(m,3H),2.13-2.00(m,3H),1.96-1.78(m,6H),0.72(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.6。

实例680

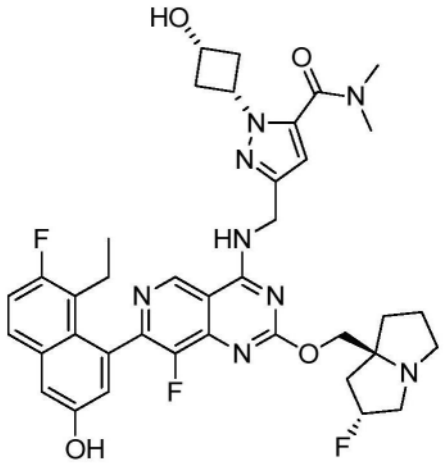


3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺



[0662] 步骤A.3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:按照实例622所述的程序使用3-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.22甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.19-9.72(m,1H),9.52(br t,J=5.6Hz,1H),9.34(s,1H),8.17(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.1Hz,1H),7.39-7.29(m,2H),6.99(d,J=2.1Hz,1H),6.50-6.44(m,1H),5.37-5.18(m,1H),5.08-4.95(m,1H),4.88-4.67(m,2H),4.49-4.38(m,1H),4.19-4.12(m,1H),4.06(dd,J=1.6,10.3Hz,1H),3.08(br d,J=5.8Hz,2H),3.00(br s,1H),2.96(br d,J=5.2Hz,6H),2.86-2.78(m,1H),2.72-2.59(m,3H),2.38-2.23(m,4H),2.20-1.94(m,5H),1.87-1.71(m,3H),0.70(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.1。

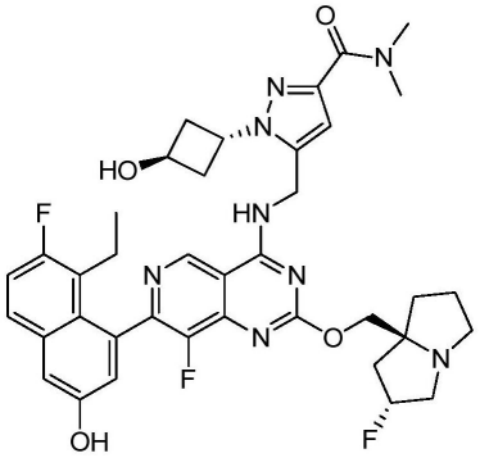
实例681



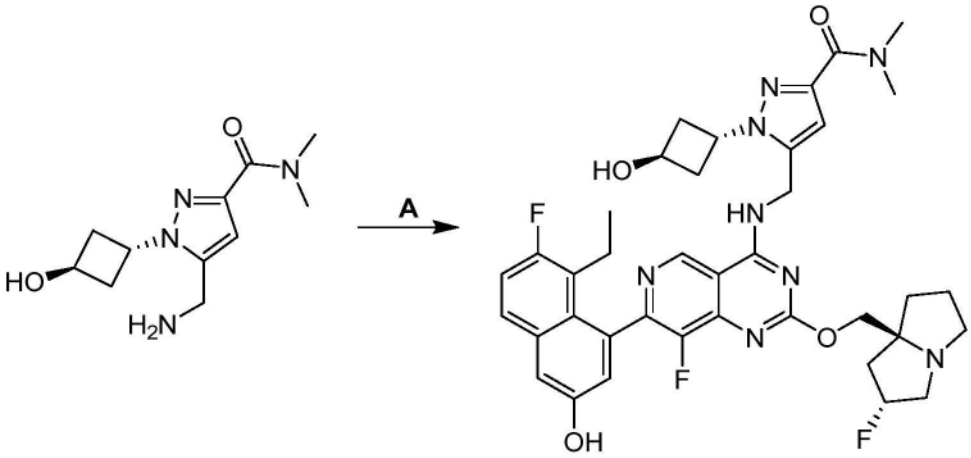
3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(顺式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0663] 按照实例678的步骤C、D、E中描述的3步程序,由((1-(顺式-3-(苄氧基)环丁基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.23甲酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21(s,1H),8.59-8.50(m,1H),7.70(dd,J=6.0,9.1Hz,1H),7.32(d,J=2.6Hz,1H),7.27(t,J=9.4Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),6.52(s,1H),5.47-5.28(m,1H),4.95(s,2H),4.50-4.35(m,3H),4.10(t,J=6.8Hz,1H),3.53-3.39(m,2H),3.15-3.03(m,7H),2.87-2.73(m,2H),2.63-2.55(m,2H),2.55-1.88(m,10H),0.81(t,J=7.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4。

实例682

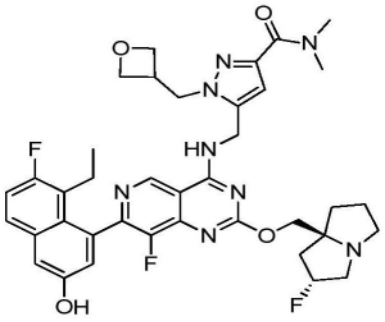


5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



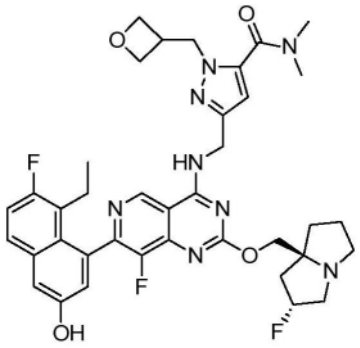
[0664] 步骤A.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下在N_2下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(80mg,1.0当量)和5-(氨基甲基)-1-(反式-3-羟基环丁基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(66.8mg,1.8当量,HCl盐)在DMF(1mL)中的溶液中逐滴添加4Å MS(50mg,1.0当量)和K_3PO_4(143mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将反应混合物用DMF(1mL)稀释,过滤,并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.5mg,3%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.30(s,1H),8.57-8.52(m,1H),7.72(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.34(d,J=2.4Hz,1H),7.29(t,J=9.6Hz,1H),7.08(s,1H),6.71(s,1H),6.03-5.93(m,1H),5.44-5.23(m,2H),4.46-4.36(m,2H),4.08(s,2H),3.48(s,3H),3.26-3.18(m,3H),3.16(s,3H),3.13-3.02(m,4H),2.53-1.85(m,9H),0.80(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.0。

实例683

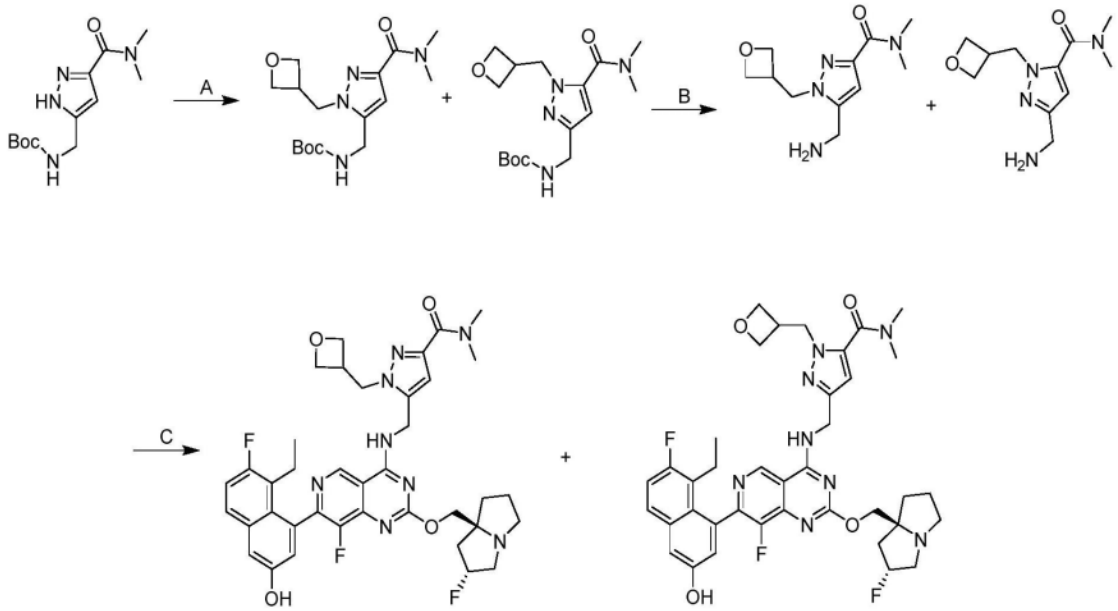


5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

实例684A



3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺



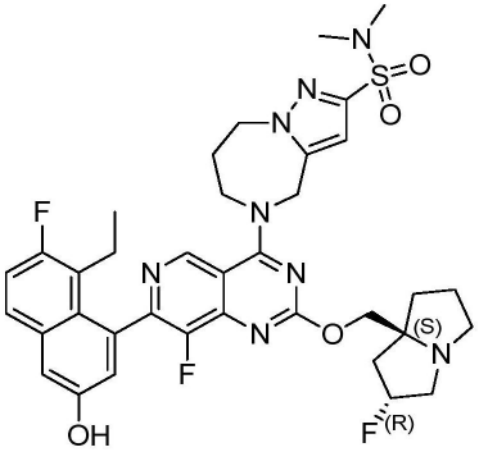
[0665] 步骤A.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和((5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((5-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,1当量)和3-(溴甲基)氧杂环丁烷(281mg,2.0当量)在ACN(3mL)中的混合物中

添加Cs_2CO_3(607mg,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:20%-50%,在10min内]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=339.1。

[0666] 步骤B.5-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和3-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺:向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(140mg,1.0当量)在DCM(229μL)中的混合物中添加TFA(707mg,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,TFA)。

[0667] 步骤C.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)和5-(氨基甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(47.6mg,2.0当量,TFA)在DMF(0.3mL)和ACN(0.3mL)中的混合物中添加4Å分子筛(20mg,1.0当量)和K_3PO_4(43.0mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌36小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水(1.26FA),B:ACN;B%:9%-39%,在10min内]纯化,随后通过手性SFC纯化,以得到呈灰白色固体的实例683(3.82mg,7%产率);SFC:>99%ee,Chiralcel AD-3.50×4.6mm I.D.,3μm;等度洗脱:在CO_2中的40% MeOH(0.05% DEA),3mL/min,220nm,t_R:0.617min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.21(s,1H),7.72-7.64(m,1H),7.37-7.30(m,1H),7.29-7.20(m,2H),7.08-6.99(m,1H),5.44-5.24(m,1H),5.11-4.99(m,2H),4.97-4.92(m,1H),4.78-4.75(m,1H),4.74-4.70(m,1H),4.60-4.53(m,1H),4.41-4.25(m,2H),3.88-3.75(m,2H),3.65-3.53(m,1H),3.43-3.32(m,2H),3.30-3.28(m,1H),3.27-3.22(m,3H),3.15-3.11(m,3H),3.10-3.04(m,1H),2.50-2.36(m,1H),2.35-2.22(m,2H),2.20-2.10(m,2H),2.09-2.05(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.97-1.86(m,1H),0.82-0.71(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-121.115,-138.670,-173.966;LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4,和呈灰白色固体的实例684(3.2mg,5%产率);SFC:>99%ee,Chiralcel OJ-3.50×4.6mm I.D.,3μm;等度洗脱:在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA),3mL/min,254nm,t_R:0.481min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25-9.17(m,1H),7.74-7.65(m,1H),7.36-7.30(m,1H),7.29-7.20(m,2H),7.06-6.99(m,1H),5.55-5.35(m,1H),5.10-5.03(m,2H),4.66-4.43(m,6H),3.87-3.76(m,2H),3.66-3.53(m,4H),3.27-3.22(m,4H),3.16-3.10(m,3H),2.56-2.36(m,3H),2.32-2.24(m,1H),2.23-2.08(m,4H),0.82-0.73(m,3H);^{19}F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-76.918,-121.100,-174.161;LCMS(ESI,M+1):m/z=731.4。

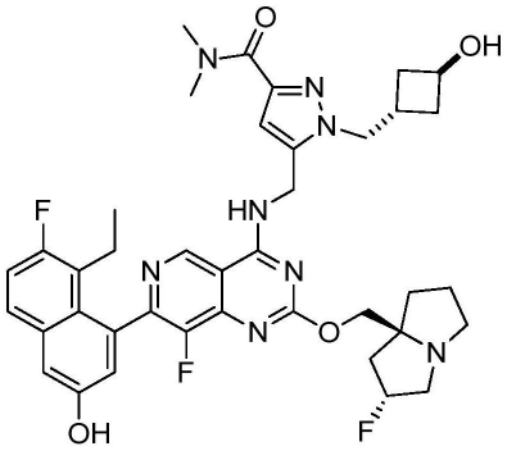
实例685



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-磺酰胺

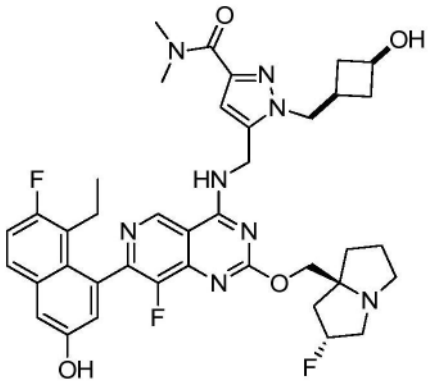
[0668] 按照实例676所述的3步程序合成标题化合物,除了将二甲胺用于步骤A中,以产生呈灰白色固体的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.17(s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.04(d,J=2.4Hz,1H),6.90-6.83(m,1H),5.41-5.15(m,3H),4.62-4.52(m,2H),4.51-4.37(m,2H),4.33-4.19(m,2H),3.39-3.32(m,1H),3.28-3.17(m,2H),3.09-2.98(m,1H),2.77(s,6H),2.54-2.40(m,3H),2.36-2.25(m,1H),2.24-2.12(m,3H),2.06-1.91(m,3H),0.83-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=737.4。

实例686

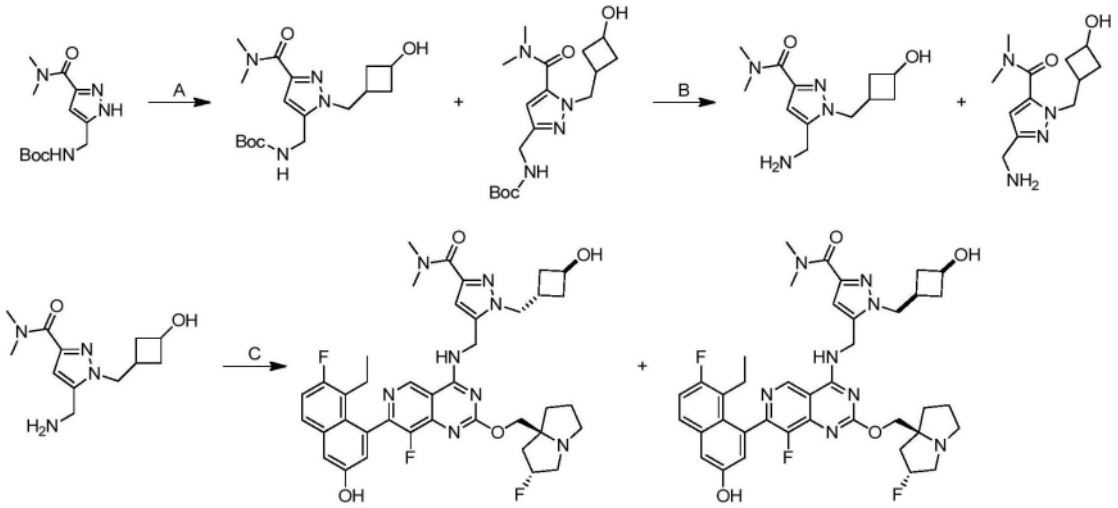


5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-((反式-3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

实例687



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-((顺式-3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0669] 步骤A.N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-[(3-羟基环丁基)甲基]吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯和N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1-[(3-羟基环丁基)甲基]吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:将N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(1g,1.0当量),(3-羟基环丁基)甲基4-甲苯磺酸酯(1.2g,1.2当量)和Cs_2CO_3(2.4g,2.0当量)在DMF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(340mg,混合物,23.2%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.04(s,1H),8.08-7.99(m,1H),6.60-6.26(m,1H),5.08-4.79(m,2H),4.38-4.26(m,3H),4.18-4.10(m,2H),3.37-3.04(m,6H),2.83-2.68(m,1H),2.49-2.35(m,1H),2.32-2.20(m,1H),1.77-1.61(m,1H),1.47(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=353.2。

[0670] 步骤B.5-(氨基甲基)-2-[(3-羟基环丁基)甲基]-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺和5-(氨基甲基)-1-[(3-羟基环丁基)甲基]-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺:向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-[(3-羟基环丁基)甲基]吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯和N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1-[(3-羟基环丁基)甲基]吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(340mg,1.0当量)在二噁烷(0.5mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,2.4mL,20当量)。将混合物在20℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到标题化合物(300mg,粗混合物,HCl)。将

粗混合物(150mg)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1% NH_3H_2O MEOH];B%:35%-35%,4.5min)分离,以得到5-(氨基甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg,33.3%产率)和3-(氨基甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(100mg,66.7%产率)。

[0671] 5-(氨基甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.48-6.47(m,1H),4.34-4.20(m,3H),4.08-3.95(m,1H),3.81(s,2H),3.15-3.11(m,7H),2.67(qdd,J=4.2,8.5,12.7Hz,1H),2.35-2.27(m,2H),2.25-2.07(m,2H),2.05-1.96(m,1H),1.68-1.57(m,2H)。

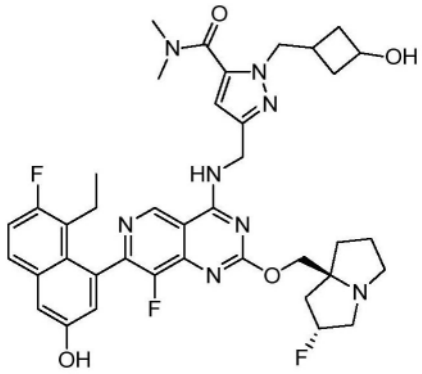
[0672] 3-(氨基甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=6.64(s,1H),4.20-4.14(m,5H),4.02-3.92(m,1H),3.25(d,J=3.2Hz,3H),3.00(s,3H),2.70-2.59(m,1H),2.33-2.06(m,4H),2.02-1.90(m,1H),1.66-1.55(m,2H)

[0673] 步骤C.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-((反式-3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺和5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-((顺式-3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:将5-(氨基甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(50.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(111.5mg,0.95当量)、K_3PO_4(126mg,3当量)在DMF(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在40C下搅拌4小时。将反应混合物过滤,浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1% $NH_3 \cdot H_2O$条件]纯化,以得到呈白色固体的两种标题化合物,实例686(6.8mg,4.6%产率)和实例687(3.6mg,2.4%产率)。

[0674] 实例686 ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22-9.12(m,1H),8.53(s,1H),7.68(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),7.25(t,J=9.4Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),6.69(s,1H),5.46-5.24(m,1H),5.04-4.94(m,3H),4.62(s,1H),4.43-4.30(m,4H),4.22-3.99(m,1H),3.37-3.34(m,3H),3.24-3.20(m,1H),3.10-3.06(m,4H),2.85-2.71(m,1H),2.51-1.86(m,12H),1.86-1.60(m,1H),0.78(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ=-121,-138,-173;LCMS(ESI,M+1):m/z=745.2。

[0675] 实例687 ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23-9.13(m,1H),7.69(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.3Hz,1H),7.04(d,J=1.6Hz,1H),6.65(d,J=5.4Hz,1H),5.71(quin,J=6.4Hz,1H),5.48(br t,J=7.3Hz,1H),5.41-5.22(m,1H),4.74-4.50(m,1H),4.42-4.31(m,4H),4.06-4.00(m,2H),3.37-3.34(m,4H),3.21(br s,1H),3.10(d,J=5.6Hz,3H),3.08-3.00(m,2H),2.83-2.72(m,1H),2.66-2.56(m,2H),2.46-2.35(m,1H),2.34-2.20(m,3H),2.17-2.07(m,2H),2.06-1.96(m,3H),1.96-1.86(m,1H),0.76(t,J=7.3Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ=-121,-138,-173;LCMS(ESI,M+1):m/z=745.2。

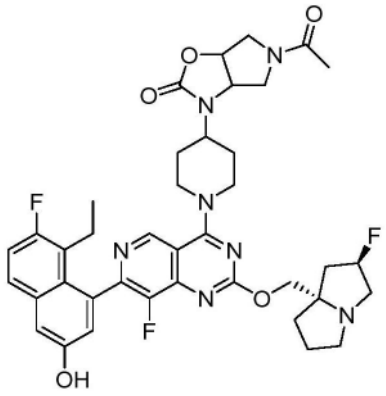
实例688



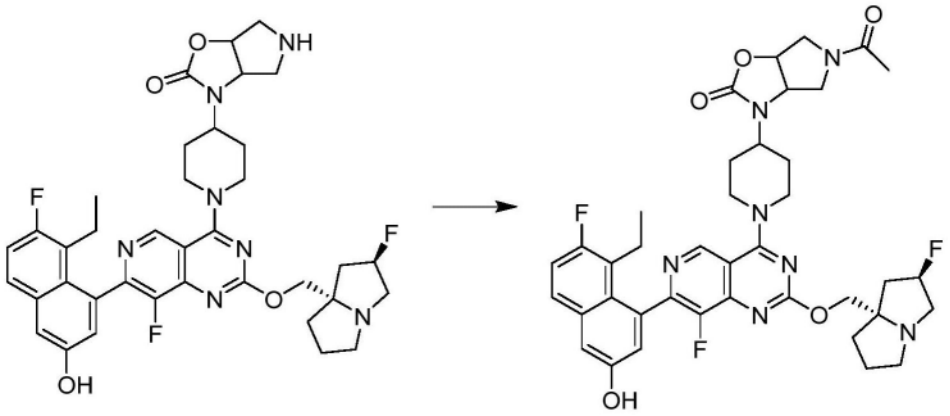
3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-((3-羟基环丁基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0676] 使用5-(氨基甲基)-2-[(3-羟基环丁基)甲基]-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺按照实例622所述的程序合成标题化合物,以产生呈黄色油状物的期望化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.17(s,1H),8.55(s,1H),7.67(dd,J=5.6,9.1Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=2.8Hz,1H),6.58-6.56(m,1H),5.39-5.21(m,1H),4.90(s,2H),4.32-4.23(m,4H),4.01(quin,J=7.6Hz,1H),3.29-3.20(m,2H),3.20-3.16(m,1H),3.12-3.09(m,6H),3.04-2.97(m,1H),2.71-2.60(m,1H),2.47(td,J=7.2,8.9Hz,1H),2.36-2.08(m,8H),2.04-1.93(m,3H),1.93-1.84(m,1H),1.66(br d,J=2.8Hz,1H),1.64-1.57(m,1H),0.79(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=745.1。

实例689

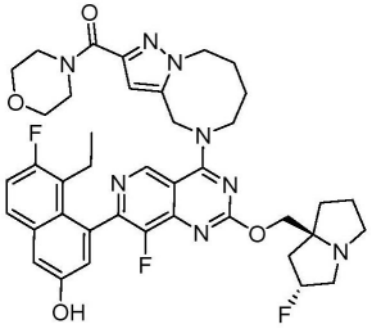


5-乙酰基-3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)六氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮



[0677] 将3-(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)六氢-2H-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮(15.0mg,1.0当量)、TEA(6.50mg,3.0当量)、乙酰氯(2.00mg,1.2当量)在DCM(0.5mL)中的混合物在0℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型TLC(MeOH(10% $NH_3.H_2O$)/DCM 1:5)纯化,以得到标题化合物(3.4mg,20.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.00(s,1H),7.58(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.21(d,J=2.8Hz,1H),7.15(t,J=9.6Hz,1H),6.96(d,J=2.0Hz,1H),5.42-5.17(m,1H),5.12-4.93(m,1H),4.54-4.24(m,3H),4.04-3.57(m,4H),3.56-3.23(m,6H),3.18-2.98(m,2H),2.59-1.73(m,13H),1.29-1.08(m,4H),0.81-0.63(m,3H);19F NMR(377MHz,甲醇-d4)δ=-121.09(br s,1F),-139.12(br s,1F),-173.88(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=746.4。

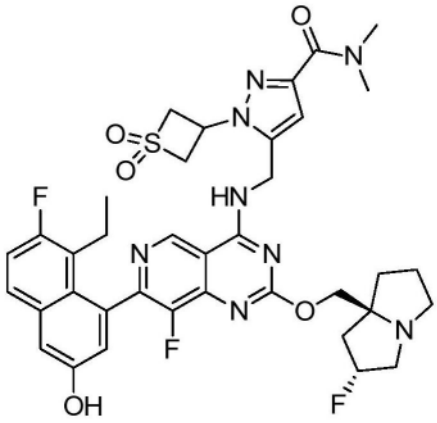
实例690



(5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂环辛间四烯-2-基)(吗啉代)甲酮

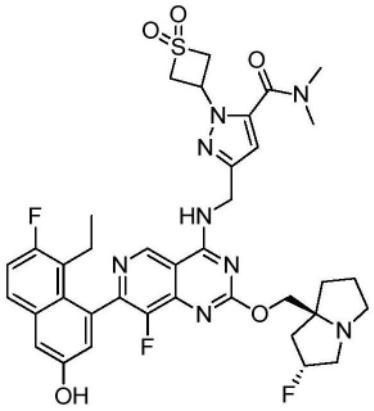
[0678] 按照实例671所述的3步程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.04(s,1H),7.63(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.29-7.16(m,2H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),6.74(s,1H),5.42-5.20(m,3H),4.47(br s,2H),4.31-4.19(m,2H),4.15(br s,2H),4.06(br s,2H),3.79-3.66(m,6H),3.19(br d,J=19.2Hz,2H),3.06-2.95(m,1H),2.52-2.40(m,1H),2.36-1.86(m,12H),0.79(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ=-122.10(br s,1F),-138.16(s,1F),-173.58(s,1F)。LCMS(ESI,M+1):m/z=757.2

实例691

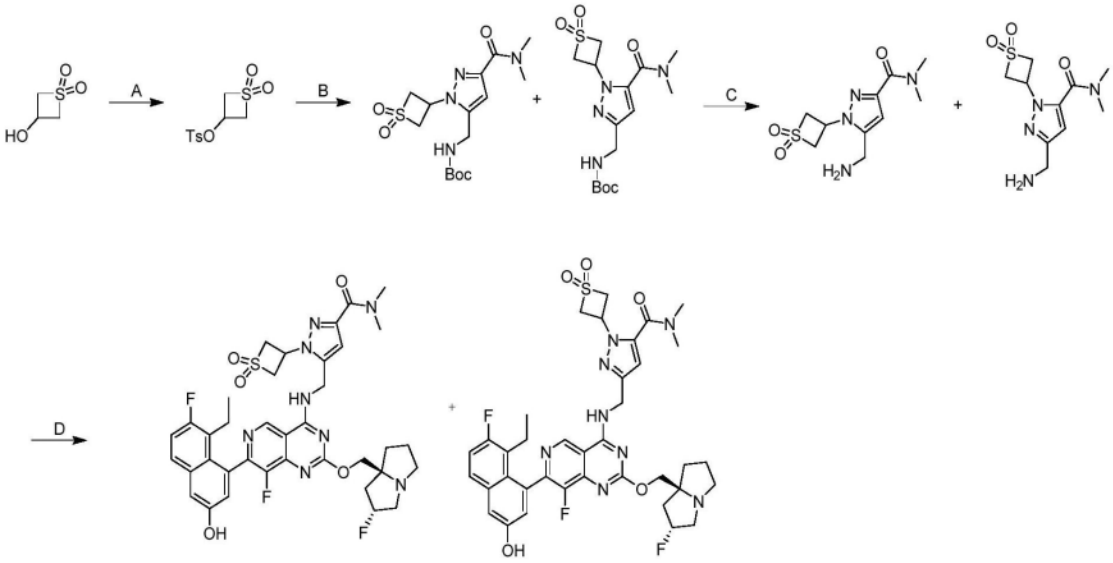


1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺

实例692



1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺



[0679] 步骤A1,1-二环氧硫杂环丁-3-基4-甲苯磺酸酯:在0℃下向1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-醇(200mg,1.64mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(130.99mg,3.27mmol,

60％纯度,2当量)并将所得混合物搅拌0.5小时。然后添加TosCl(936.51mg,4.91mol,3当量)并将混合物在40℃下搅拌2.5小时。将混合物用H_2O(1mL)淬灭,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以36mL/min的0-30％乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈白色固体的(1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基)4-甲苯磺酸酯(100mg,361.89μmol,22.10％产率)。

[0680] LCMS(ESI,M+1):m/z＝277.0

[0681] 步骤B.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和((5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:将(1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基)4-甲苯磺酸酯(61.8mg,1当量)、N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(60mg,1当量)和Cs_2CO_3(219mg,3当量)在DMF(4.00mL)中的混合物脱气并在60℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物用EtOAc 90mL(30mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO2,DCM/MeOH 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,54％产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝373.1

[0682] 步骤C.5-(氨基甲基)-1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺和3-(氨基甲基)-1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:将N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-(1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,1当量)在DCM(1.5mL)和TFA(0.5mL)中的混合物在10℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Waters Atlantis T3 150*30mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B％:1％-20％,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(25mg,68％产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝273.1

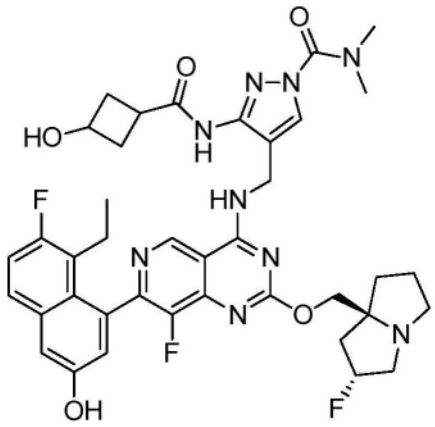
[0683] 步骤D.1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺和1-(1,1-二环氧硫杂环丁-3-基)-3-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:将区域异构的3-和5-(氨基甲基)-1-(1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(18.4mg,2当量)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(20.0mg,1当量)、4Å分子筛(10mg)和K_3PO_4(71.7mg,10当量)在ACN(1.00mL)和DMF(1.00mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(中性条件;柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(氢氧化铵v/v)-ACN];B％:32％-62％,8.5min)纯化,并且随后通过手性SFC(条件:柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm,10um);流动相:[0.1％ NH_3H_2O ETOH];B％:40％-40％,6.5min)分离,以得到标题化合物,呈黄色固体的实例691(11.2mg,93％产率)和呈黄色固体的实例692(2.45mg,20％产率)。

[0684] 实例691 ^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.15(br s,1H),7.67(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J＝2.4Hz,1H),7.24(t,J＝9.6Hz,1H),7.04(br s,1H),6.77(s,1H),5.83(br s,1H),5.44-5.14(m,1H),4.99-4.93(m,2H),4.80(br s,3H),4.36-4.24(m,2H),3.41(s,3H),3.26(br d,J＝10.3Hz,2H),3.19(br s,1H),3.10(s,3H),3.06-2.98(m,1H),2.49-

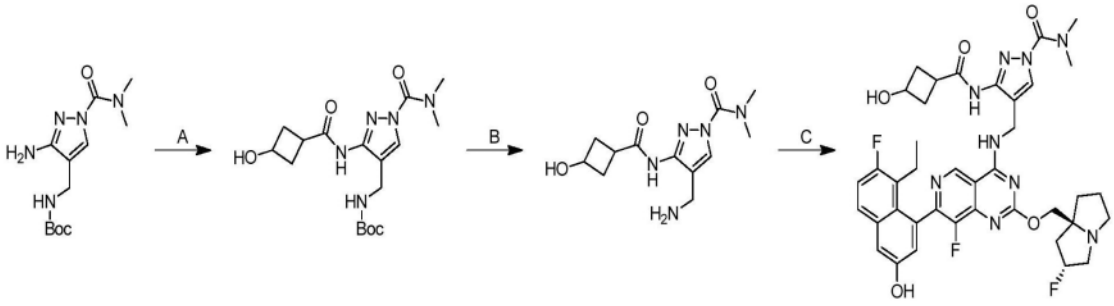
2.38(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.25-2.20(m,1H),2.18-2.08(m,2H),2.03-1.95(m,2H),1.92-1.82(m,1H),1.34-1.27(m,1H),0.77(br t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝765.4

[0685] 实例692 ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.19(s,1H),7.67(dd,J＝2.8,8.8Hz,1H),7.31(d,J＝2.8Hz,1H),7.25(t,J＝9.6Hz,1H),7.04(d,J＝2.8Hz,1H),6.67(s,1H),5.50-5.44(m,1H),4.95(s,2H),4.79-4.70(m,2H),4.67-4.58(m,4H),4.49-4.34(m,2H),3.46-3.36(m,3H),3.35(s,1H),3.15(s,3H),3.09(s,3H),2.48-2.43(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.20(br d,J＝8.7Hz,1H),2.12-2.06(m,2H),2.00-1.92(m,1H),1.29(s,1H),0.78(t,J＝7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝765.4

实例693



4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺



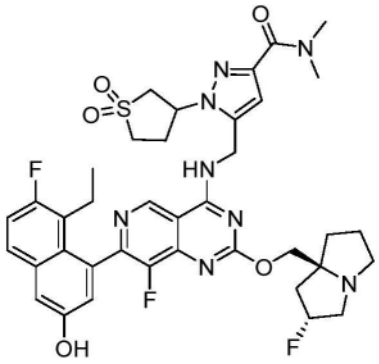
[0686] 步骤A.((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(3-羟基环丁烷甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((3-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量)和3-羟基环丁烷甲酸(245mg,1.5当量)在二氯甲烷(4mL)中的混合物中添加DIPEA(547mg,3.0当量)和HATU(805mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(20ml)稀释并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(53mg,10%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝382.0。

[0687] 步骤B.4-(氨基甲基)-3-(3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(3-羟基环丁烷甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(43mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中添加TFA(193mg,15当量)。将反应

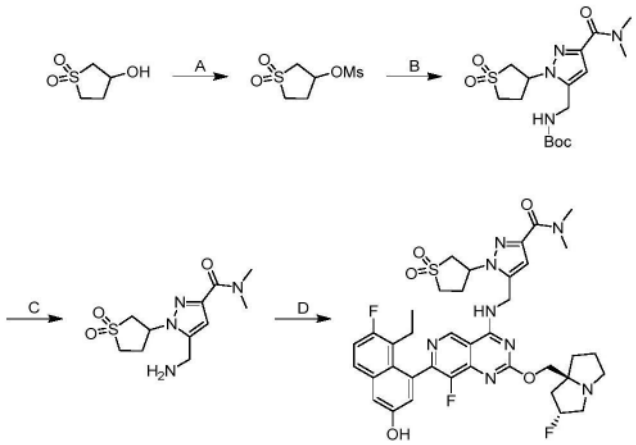
在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(45mg,TFA)。

[0688] 步骤C.4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:按照实例541所述的程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;SFC:Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm,梯度洗脱:在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%,3mL/min;220nm,t_R:1.593min;^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ=10.12-10.02(m,1H),9.92(br t,J=7.2Hz,1H),9.29(s,1H),9.20(br d,J=4.4Hz,1H),8.17(d,J=3.6Hz,1H),7.76(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),7.38-7.28(m,2H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),5.36-5.17(m,1H),5.16-5.05(m,1H),4.63-4.52(m,2H),4.26-3.91(m,3H),3.11(br s,6H),3.09-2.99(m,3H),2.86-2.78(m,1H),2.35-2.25(m,3H),2.20-2.08(m,2H),2.06-1.97(m,4H),1.96-1.67(m,4H),0.71(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(377MHz,二甲亚砜-d_6)δ=-119.689,-139.615,-172.029;LCMS(ESI,M+1):m/z=774.6。

实例694



1-(1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



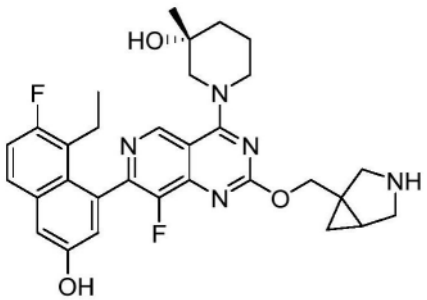
[0689] 步骤A.(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)甲磺酸酯:在0℃下在N_2下向1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-醇(400mg,1.0当量)和TEA(445.9mg,1.5当量)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(403.8mg,1.2当量)。将反应混合物升温至25℃并且搅拌2小时。将反应用冰水缓慢淬灭并且然后用DCM(25Ml×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体的标题化合物(615mg,粗品)。

[0690] 步骤B.N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(260mg,1.0当量)和(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)甲磺酸酯(415.2mg,2.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(947.2mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌4小时。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM/MeOH 10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(350mg,85%产率)。

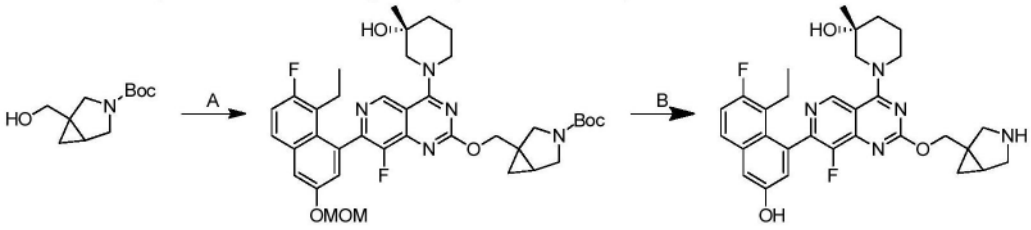
[0691] 步骤C.5-(氨基甲基)-1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺:向N-[[5-(二甲基氨基甲酰基)-1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(380mg,1.0当量)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(770mg,6.9当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将残余物浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1% $NH_3.H_2O$条件]纯化,将其通过SFC进一步分离,以得到呈白色固体的标题化合物(72mg,25%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ2.60-2.75(m,2H)3.09(s,3H)3.19-3.27(m,1H)3.37(s,3H)3.48-3.57(m,2H)3.68(dd,J=13.6,8.44Hz,1H)3.92(s,2H)5.34-5.46(m,1H)6.61(s,1H)。

[0692] 步骤D.1-(1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)-5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在25℃下向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(12mg,当量)和5-(氨基甲基)-1-(1,1-二氧代硫杂环戊烷-3-基)-N,N-二甲基-吡唑-3-甲酰胺(23.2mg,4.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(21.5mg,5.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时,然后过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.5mg,46.6%产率)(0.39甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ0.71-0.85(m,3H)1.30(br s,1H)1.95-2.34(m,6H)2.36-2.56(m,3H)2.66-2.81(m,2H)3.10(s,3H)3.40(s,2H)3.53-3.80(m,6H)4.48-4.67(m,5H)5.03-5.10(m,1H)5.34-5.54(m,1H)5.63-5.77(m,1H)6.77(s,1H)7.01(s,1H)7.25(t,J=9.6Hz,1H)7.29-7.36(m,1H)7.64-7.72(m,1H)8.48(br d,J=6.8Hz,1H)9.17-9.23(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=779.4。

实例695



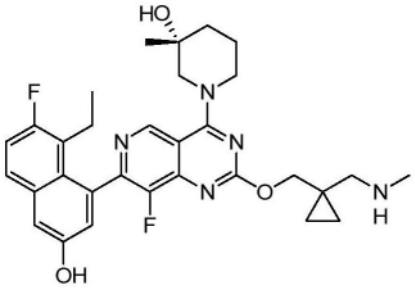
(3R)-1-(2-((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



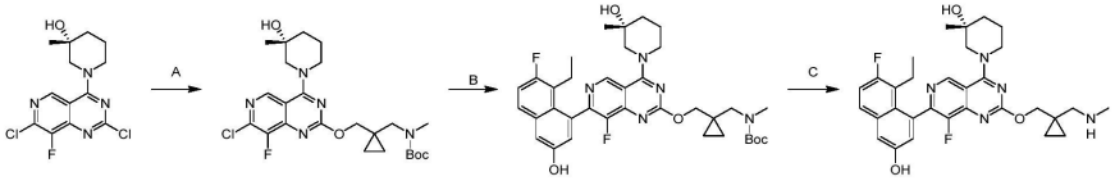
[0693] 步骤A.1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯:向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(200mg,2.2当量)和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(225mg,1.0当量)在THF(4.00mL)中的溶液中添加t-BuOK(1.07mL,2.50当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。通过添加水(20.0mL)将反应混合物在20℃下淬灭,并用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过制备型TLC(SiO_2,DCM/MeOH 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(220mg,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=706.4。

[0694] 步骤B.(3R)-1-(2-((3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在HCl/MeOH(2.00mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.13mg,18%产率)(0.76甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.24(s,1H),8.55(s,1H),7.74-7.64(m,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.27(t,J=9.6Hz,1H),7.07(s,1H),4.75-4.53(m,4H),4.39-4.26(m,1H),3.72-3.56(m,1H),3.54-3.39(m,4H),2.58-2.40(m,1H),2.30-2.11(m,2H),1.96-1.73(m,4H),1.31(d,J=10.0Hz,3H),1.17-1.07(m,1H),0.83(q,J=7.2Hz,4H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ=-121.15(br d,J=11.2Hz,1F),-135.57--143.88(m,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=562.3。

实例696



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((1-((甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

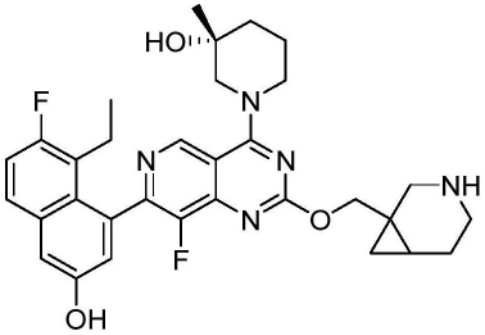


[0695] 步骤A:(R)-((1-(((7-氯-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:向(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(2g,1.0当量)和((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.82g,1.4当量)在DMSO(10mL)中的溶液中添加CsF(4.56g,5.0当量)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.1g,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=510.3。

[0696] 步骤B:(R)-((1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:将(R)-((1-(((7-氯-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(88.6mg,1.3当量)、CataCXium A Pd G3(15.8mg,0.1当量)和K_3PO_4(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(1.0mL)中的混合物脱气并在90℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1% $NH_3 \cdot H_2O$条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(20mg,13%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=664.3。

[0697] 步骤C:(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((1-((甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(R)-((1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(161mg,175μL,10.0当量)和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(335mg,10当量)。将反应溶液在20℃下搅拌0.5小时。将溶液用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过制备型HPLC(Phenomenex Synergi,C18 150×25mm×10μm,A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,在10min内)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(19.6mg,0.85甲酸盐,21%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.57(br d,J=12.4Hz,1H),4.47-4.38(m,2H),4.36-4.27(m,1H),3.67-3.55(m,1H),3.47-3.37(m,1H),3.20-3.10(m,2H),2.72(s,3H),2.53-2.40(m,1H),2.27-2.08(m,2H),1.91-1.73(m,3H),1.29(d,J=8.8Hz,3H),0.93-0.88(m,2H),0.87-0.84(m,2H),0.84-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=564.4。

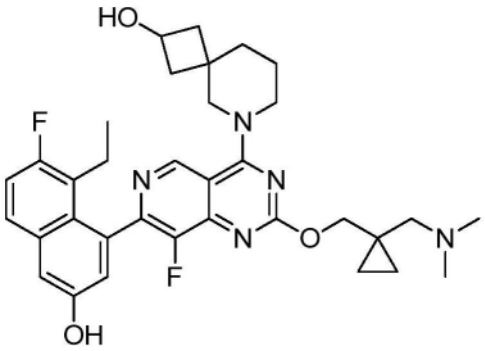
实例697



(3R)-1-(2-((3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0698] 由1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯按照实例695所述的2步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.66甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.22(s,1H),8.55(s,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.35-7.20(m,2H),7.08-7.02(m,1H),4.55(br d,J=12.8Hz,1H),4.47-4.39(m,1H),4.35-4.23(m,2H),3.72-3.54(m,2H),3.48-3.39(m,1H),3.24(br d,J=13.6Hz,1H),3.09-2.98(m,1H),2.77(m,1H),2.47(m,1H),2.32-2.09(m,3H),1.97-1.73(m,4H),1.41-1.33(m,1H),1.29(d,J=10.0Hz,3H),1.05(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),0.88-0.74(m,4H);^{19}F NMR(377MHz,CD_3OD)δ=-121.17(s,1F),-139.53(s,1F).LCMS(ESI,M+1):m/z=576.2。

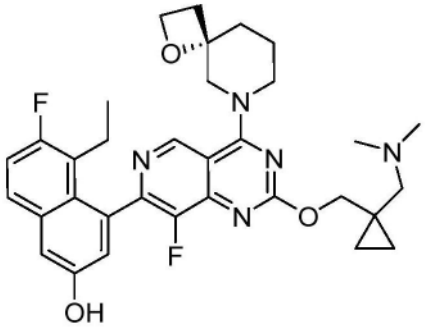
实例698



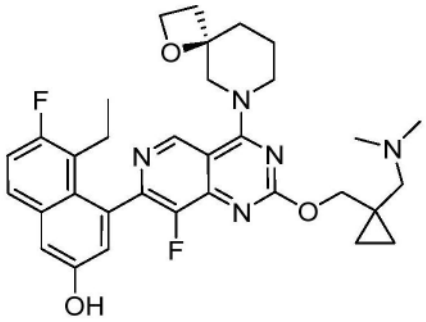
6-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇

[0699] 按照实例585所述的3步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.24FA)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(d,J=5.8Hz,1H),7.68-7.66(m,1H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.07(t,J=2.4Hz,1H),4.50-4.38(m,2H),4.33-4.21(m,1H),4.18-4.05(m,2H),4.04-3.90(m,2H),2.94-2.80(m,2H),2.63-2.62(m,6H),2.54-2.44(m,1H),2.34-2.14(m,3H),1.87-1.67(m,6H),0.87-0.78(m,5H),0.70(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=604.3。

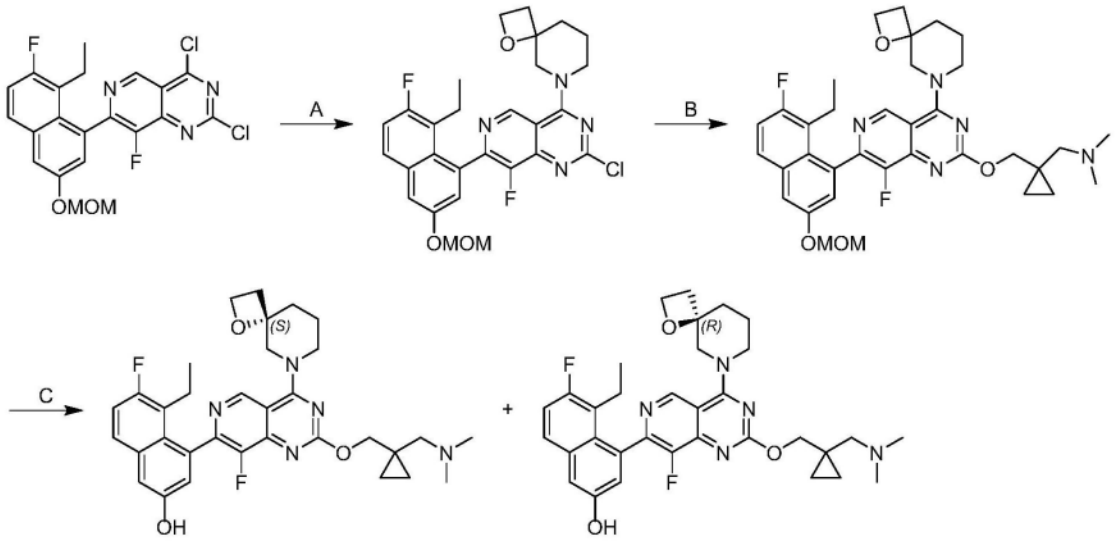
实例699



(S)-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚实例700



(R)-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



[0700] 步骤A.6-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷:向2,4-二氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)和DIEA(717mg,5.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(241mg,1.0当量)。将反应混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(130mg,22%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.36(s,1H),7.70(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.61-7.47(m,1H),7.31-7.27(m,1H),7.22(s,1H),5.60-5.05(m,2H),4.81-4.51(m,3H),4.49-4.31(m,1H),3.78(dd,J=13.6,18.4Hz,1H),3.58-3.39(m,4H),2.62-2.43(m,3H),2.39-2.28(m,1H),2.24-2.02(m,2H),1.99-1.75

(m,2H),0.85(q,J=7.2Hz,3H)。

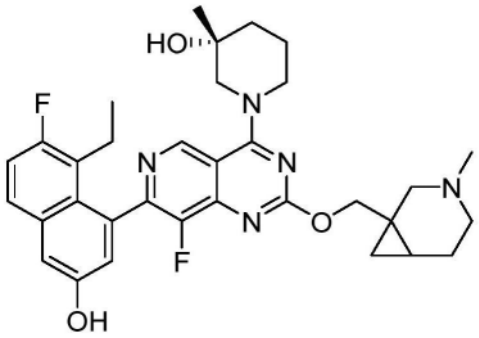
[0701] 步骤B.1-(1-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:将8-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(60.0mg,1.0当量)和[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲醇(400mg,28.0当量)的混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(5mL)中并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg,85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.25(d,J=3.0Hz,1H),7.70(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.53(d,J=2.8Hz,1H),7.29(s,1H),7.25(s,1H),5.40-5.24(m,2H),4.67-4.58(m,2H),4.52-4.37(m,3H),4.25(br t,J=12.4Hz,1H),3.97-3.68(m,1H),3.53(d,J=0.8Hz,4H),2.87-2.67(m,2H),2.64-2.41(m,8H),2.38-2.17(m,2H),2.14-2.00(m,1H),1.99-1.75(m,2H),0.93-0.79(m,5H),0.68(br s,2H)。

[0702] 步骤C.(S)-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚和(R)-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:在0℃下向1-[1-[[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基甲基]环丙基]-N,N-二甲基-甲胺(40.0mg,1.0当量)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加TFA(108mg,15当量)。将反应混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$(5mL)中并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机相浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到两种标题化合物:

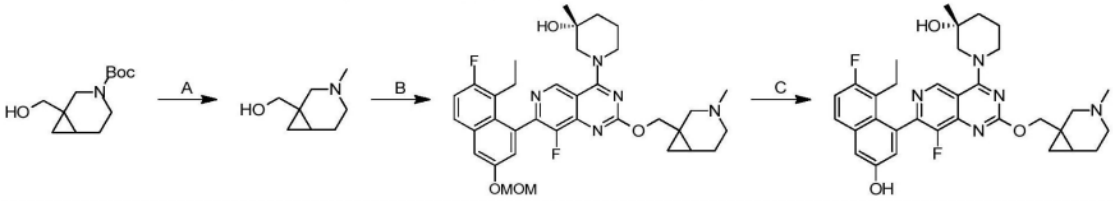
[0703] 呈白色固体的实例699(10.6mg,27%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31(d,J=6.8Hz,1H),7.71(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.34(d,J=2.8Hz,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.10(d,J=2.4Hz,1H),4.82-4.35(m,7H),3.90(s,1H),3.57-3.37(m,1H),3.11-2.93(m,2H),2.86-2.67(m,6H),2.60-2.44(m,3H),2.37-2.27(m,1H),2.27-2.13(m,1H),2.12-1.71(m,3H),0.92(s,2H),0.87-0.80(m,3H),0.77(br s,2H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-121.06(br s,1F),-139.88(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=590.5。

[0704] 呈白色固体的实例700(8.8mg,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.32(d,J=7.6Hz,1H),7.71(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.34(d,J=2.8Hz,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.10(d,J=2.0Hz,1H),4.84-4.66(m,1H),4.64-4.40(m,5H),3.83(dd,J=9.6,13.6Hz,1H),3.58-3.36(m,1H),3.26-3.10(m,2H),2.89(s,6H),2.63-2.44(m,3H),2.43-2.27(m,1H),2.27-2.12(m,1H),2.11-1.89(m,2H),1.88-1.73(m,1H),1.04-0.91(m,2H),0.90-0.74(m,5H);^{19}FNMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-121.05(br s,1F),-140.12(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=590.5。

实例701



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



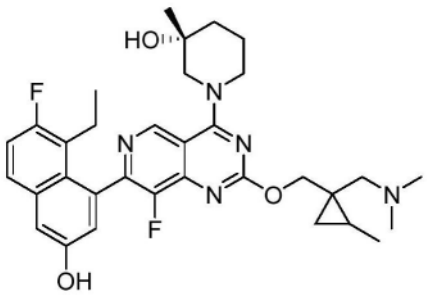
[0705] 步骤A:(3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲醇:在0℃下向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在THF(5.00mL)中的溶液中缓慢添加氢化铝锂(25.1mg,1.5当量)。将混合物在60℃下搅拌4小时。通过添加水(25.0μL)、15%NaOH溶液(25.0μL)和水(75.0μL)将反应混合物在0℃下淬灭,并且然后用乙酸乙酯(10.0mL)稀释,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(150mg,粗品);MS(ESI,M+1):m/z=142.2。

[0706] 步骤B:(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲醇(150mg,2.0当量)在THF(5.00mL)中的溶液中添加t-BuOK/THF(1M,1.33mL,2.5当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将混合物添加至在THF(5.00mL)中的(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(281mg,1.0当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50.0mL)稀释并用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(55.0mg,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

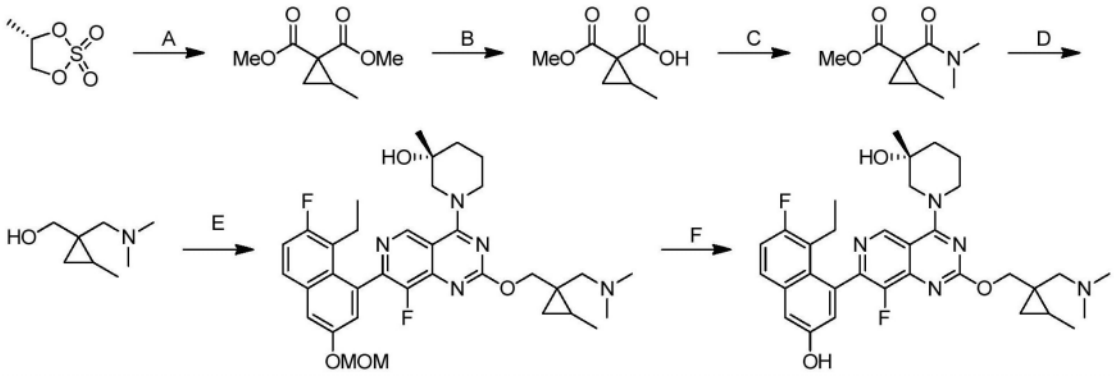
[0707] 步骤C:(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(3R)-1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-2-[(3-甲基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-1-基)甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(55.0mg,1.0当量)在HCl/MeOH(2.50mL)中的溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10min)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(13.5mg,25%产率)(0.74甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.25-9.20(m,1H),8.53(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.35-7.20(m,2H),7.05(s,1H),4.59-4.49(m,1H),4.48-4.21(m,3H),3.68-3.54(m,1H),3.53-

3.38(m,2H),3.30-3.23(m,1H),3.09(br d,J＝13.2Hz,1H),2.90-2.76(m,1H),2.62(s,3H),2.54 -2.41(m,1H),2.36-2.10(m,3H),2.04-1.93(m,1H),1.91-1.73(m,3H),1.46-1.23(m,4H),1.13-0.98(m,1H),0.86-0.74(m,4H);^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ＝-121.12(s,1F),-139.44(s,1F)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝590.3。

实例702



(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[0708] 步骤A.2-甲基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯:在0℃下在氮气气氛下向丙二酸二甲酯(3.70g,1.0当量)在DME(40.0mL)中的溶液中缓慢添加NaH(2.30g,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下逐滴添加在DME(40.0mL)中的(S)-4-甲基-1,3,2-二氧硫杂环戊烷2,2-二氧化物(3.90g,1.0当量)并将所得混合物升温至25℃并在25℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用氯化铵溶液(80.0mL)逐滴淬灭,并用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至10:1]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(3.00g,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.76(s,3H),3.71(s,3H),1.98-1.88(m,1H),1.42(dd,J＝4.4,9.0Hz,1H),1.34(dd,J＝4.4,7.6Hz,1H),1.09(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0709] 步骤B.1-(甲氧基羰基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸:向2-甲基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯(3.00g,1.0当量)在MeOH(30.0mL)中的溶液中添加NaOH(1.7M,1.20当量)和THF(125mg)。将混合物在30℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,乙酸乙酯/MeOH 1:0至10/1]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(2.50g,91%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝3.59(s,3H),1.53-1.47(m,1H),1.12-1.05(m,2H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0710] 步骤C.1-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸甲酯:在20℃下向1-(甲氧基羰基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸(2.50g,1.0当量)在DMF(40.0mL)中的溶液中添加HATU

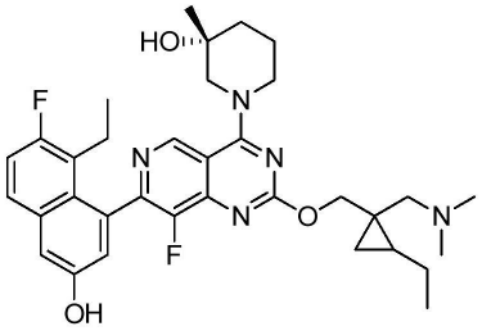
(18.0g,3.0当量)和DIPEA(20.4g,10当量)。添加后,将混合物在此温度下搅拌0.5小时,并且然后在20℃下添加N-甲基甲胺(1.80g,40%纯度,1.0当量)。将所得混合物在20℃下搅拌11.5小时。将反应混合物用水(80.0mL)稀释并用乙酸乙酯(40.0mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至3:1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(1.00g,34%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.74(s,3H),3.01(s,3H),2.97(s,3H),1.91-1.81(m,1H),1.43(dd,J=4.4,7.2Hz,1H),1.33(dd,J=4.4,9.2Hz,1H),1.25(d,J=6.4Hz,3H)

[0711] 步骤D.(1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲醇:在0℃下向1-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸甲酯(1.00g,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(819mg,4.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。通过添加水(0.8mL)、15% NaOH溶液(0.8mL)和水(2.4mL)将反应混合物在0℃下淬灭,并且然后用乙酸乙酯稀释。将混合物过滤,将滤液浓缩并通过反相快速色谱法[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:1%-30%,10分钟]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(240mg,31%产率)。

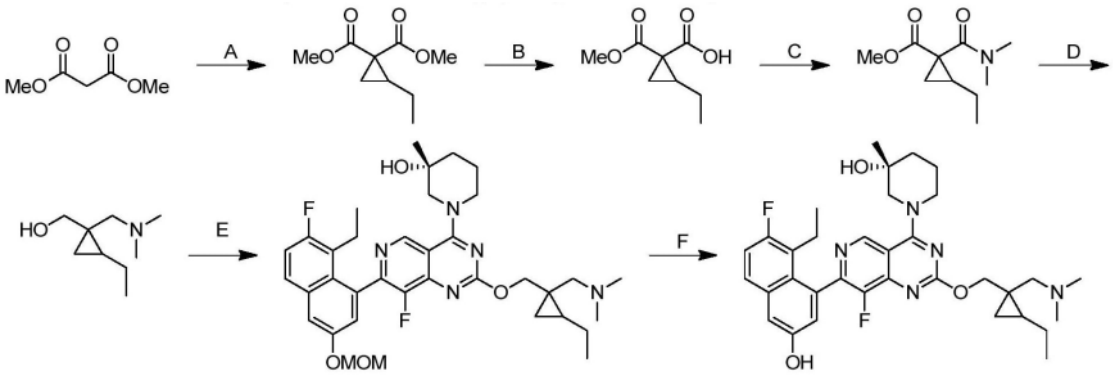
[0712] 步骤E.(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-78℃下向(1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲醇(50.0mg,1.0当量)和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(184mg,1.0当量)在二噁烷(2.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(341mg,3.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(30.0mL)稀释并用乙酸乙酯(15.0mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.00mg,3%产率)。

[0713] 步骤F.(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(6.00mg,1.0当量)在HCl/MeOH(0.50mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(2.00mg,33%产率)(0.69甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(d,J=2.0Hz,1H),8.54(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.06(t,J=2.8Hz,1H),4.69(d,J=12.0Hz,1H),4.60-4.55(m,1H),4.47(d,J=12.0Hz,1H),4.31(br t,J=13.2Hz,1H),3.69-3.58(m,1H),3.52-3.40(m,1H),3.05-2.79(m,2H),2.69(br s,6H),2.54-2.39(m,1H),2.26-2.10(m,2H),1.92-1.73(m,3H),1.33-1.23(m,6H),1.14-1.04(m,1H),0.90-0.76(m,4H),0.61(t,J=5.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.3。

实例703



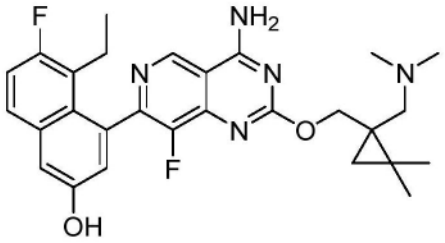
(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-乙基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



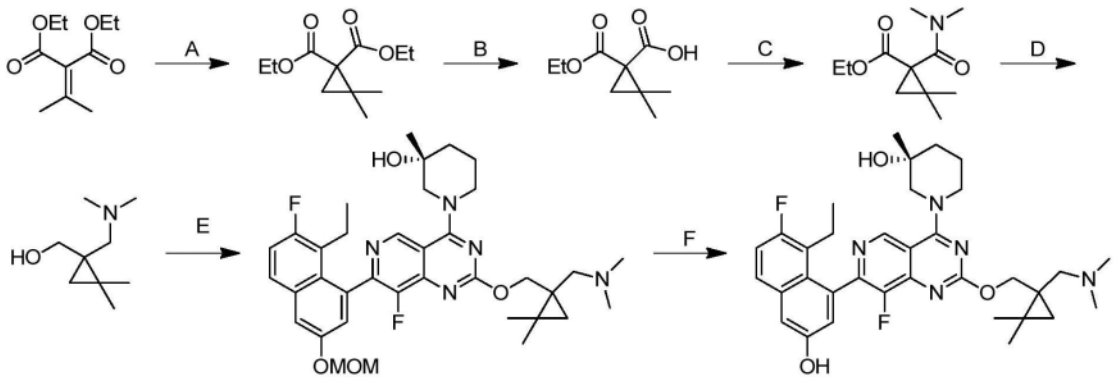
[0714] 步骤A.2-乙基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯:在25℃下在N_2下向丙二酸二甲酯(1.00g,1.0当量)和1,2-二溴丁烷(2.1g,1.3当量)在DMF(20mL)中的混合物中添加K_2CO_3(3.10g,3.0当量)和TBAB(2.40g,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应倒入冰水(15mL)中并且搅拌1min。将水相用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1,10/1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(1.20g,85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.76(s,3H),3.72(s,3H),1.88(quin,J=7.6Hz,1H),1.50-1.35(m,3H),1.30-1.20(m,1H),1.03-0.98(m,3H)。

[0715] 步骤B-F.(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2-乙基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:由2-乙基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯按照实例702的步骤B-F中所述的5步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.38甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(dd,J=2.0,4.0Hz,1H),8.54(s,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.66(d,J=12.0Hz,1H),4.60-4.45(m,2H),4.29(br t,J=12.0Hz,1H),3.70-3.56(m,1H),3.52-3.39(m,1H),2.94-2.77(m,2H),2.64(br s,6H),2.53-2.40(m,1H),2.28-2.08(m,2H),1.91-1.74(m,3H),1.66(td,J=7.2,14.0Hz,1H),1.44(td,J=7.2,14.4Hz,1H),1.29(d,J=9.6Hz,3H),1.12-1.03(m,3H),1.01-0.93(m,1H),0.87-0.76(m,4H),0.59(br t,J=5.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.5。

实例704



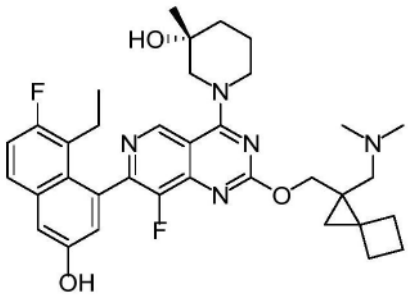
(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-酚



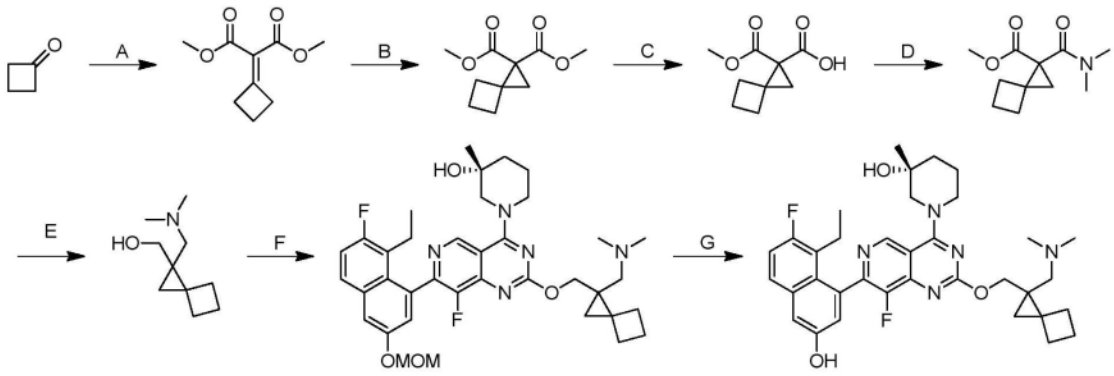
[0716] 步骤A.2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯:向三甲基氧化锍碘化物(4.95g,1.5当量)在DMSO(15mL)中的溶液中添加NaH(899mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。添加2-异亚丙基丙二酸二乙酯(3g,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌12小时。通过添加NH_4Cl(饱和,10mL)将反应混合物在0℃下淬灭,并且然后用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法[ISCO®;40gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以50mL/min的0-25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.3g,72%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.13(ttd,J=3.6,7.2,10.8Hz,4H),1.35(s,2H),1.21(t,J=7.2Hz,6H),1.18(s,6H)。

[0717] 步骤B-F.(3R)-1-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)-2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:由2,2-二甲基环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯按照实例702的步骤B-F中所述的5步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.48甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(dd,J=3.6,8.0Hz,1H),8.56(s,1H),7.70(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.27(t,J=9.2Hz,1H),7.08(s,1H),4.83-4.78(m,1H),4.60-4.54(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.31(br t,J=12.4Hz,1H),3.74-3.58(m,1H),3.56-3.42(m,1H),3.29-3.13(m,1H),2.87-2.73(m,1H),2.60(br s,5H),2.51-2.42(m,1H),2.34-2.11(m,2H),1.96-1.75(m,3H),1.40-1.28(m,6H),1.27-1.15(m,3H),0.93-0.77(m,4H),0.66(br d,J=4.8Hz,1H);^{19}F NMR(377MHz,甲醇-d_4)δ=-121.11(br s,1F),-139.72(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.4。

实例705



(3R)-1-[2-[[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲氧基]-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇



[0718] 步骤A.2-环亚丁基丙二酸二甲酯:在25℃下向环丁酮(10g,1.0当量)和丙二酸二甲酯(18.9g,1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液中添加$TiCl_4$(29.8g,1.1当量)和吡啶(22.6g,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至10:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(14.3g,54%产率)。

[0719] 步骤B.螺[2.3]己烷-2,2-二甲酸二甲酯:在N_2下,将NaH(3.3g,60%纯度,1.5当量)悬浮在火焰干燥的圆底烧瓶中的无水DMSO(100mL)中。添加三甲基氧化锍碘化物(17.9g,1.5当量)并将溶液在0℃下搅拌1小时。然后添加在无水DMSO(20mL)中的2-环亚丁基丙二酸二甲酯(10.0g,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌11小时。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至10:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.2g,48%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.64(s,2H)1.86-1.97(m,1H)2.02-2.10(m,3H)2.28-2.40(m,2H)3.70(s,6H)。

[0720] 步骤C.2-甲氧基羰基螺[2.3]己烷-2-甲酸:在0℃下在N_2下向螺[2.3]己烷-2,2-二甲酸二甲酯(1.2g,1.0当量)在EtOH(20mL)中的溶液中逐滴添加NaOH溶液(1.0M,6.7mL,1.1当量)。将反应混合物升温至25℃并在25℃下搅拌2小时。将残余物倒入冰水(20mL)中并用DCM(20mL×2)萃取。然后添加HCl(1M,5mL)并将所得混合物搅拌2min。将水相用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(840mg,粗品)。

[0721] 步骤D.2-(二甲基氨基甲酰基)螺[2.3]己烷-2-甲酸甲酯:在25℃下向2-甲氧基羰基螺[2.3]己烷-2-甲酸(840mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(744mg,2.0当量,HCl)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(3.5g,2.0当量)和DIPEA(3.0g,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:4)纯化,以得到呈无色液体的标题化合物(765mg,79%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.54-1.63(m,2H)1.89-2.01

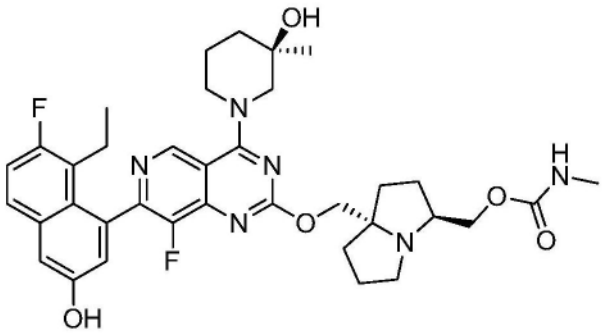
(m,2H)2.07-2.18(m,1H)2.21-2.31(m,2H)2.41-2.52(m,1H)2.99(s,3H)3.05(s,3H)3.69(s,3H)。

[0722] 步骤E.[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲醇:在0℃下向2-(二甲基氨基甲酰基)螺[2.3]己烷-2-甲酸甲酯(765mg,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(687mg,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。在0℃下将残余物倒入Na_2SO_4(饱和,2mL)中并且搅拌5分钟。将反应混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈无色液体的标题化合物(552mg,粗品)。

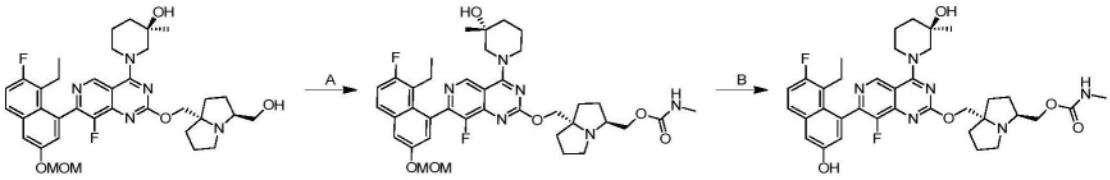
[0723] 步骤F.(3R)-1-[2-[[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲氧基]-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇:在0℃下向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)和[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲醇(64.0mg,1.0当量)在THF(1.5mL)中的溶液中添加NaHMDS(1M,567μL,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将残余物浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(81mg,32%产率)。

[0724] 步骤G.(3R)-1-[2-[[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲氧基]-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇:在0℃下向(3R)-1-[2-[[2-[(二甲基氨基)甲基]螺[2.3]己-2-基]甲氧基]-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(28mg,1.0当量)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,0.5mL,47.3当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.7mg,9.3%产率)(0.72甲酸盐)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=0.83(br dd,J=7.2,3.6Hz,3H),0.95(br d,J=3.6Hz,1H),1.07(br d,J=4.8Hz,1H),1.20(t,J=7.2Hz,2H),1.31(br d,J=8.4Hz,3H),1.74-1.94(m,3H),1.98-2.13(m,3H),2.13-2.33(m,4H),2.37-2.60(m,4H),3.41-3.52(m,1H),3.53-3.70(m,3H),4.19(br dd,J=11.2,6.8Hz,1H),4.28-4.39(m,1H),4.60(dt,J=7.69,3.78Hz,3H),7.08(br s,1H),7.28(br t,J=9.2Hz,1H),7.33(br d,J=2.0Hz,1H),7.70(br dd,J=8.8,5.6Hz,1H),8.47-8.62(m,1H),9.21-9.32(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.4。

实例706



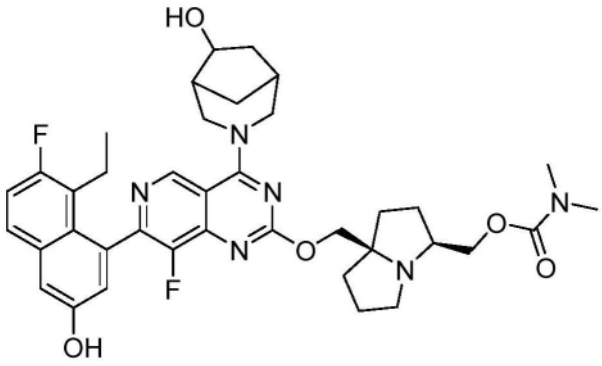
((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基甲基氨基甲酸酯



[0725] 步骤A.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基甲基氨基甲酸酯:在0℃下向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(300mg,1.0当量)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加NaH(36.1mg,60%纯度,2.0当量),将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后添加在四氢呋喃(2mL)中的N-甲基氨基甲酰氯(84.5mg,2.0当量)并将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇5:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(40.0g,11%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=721.3。

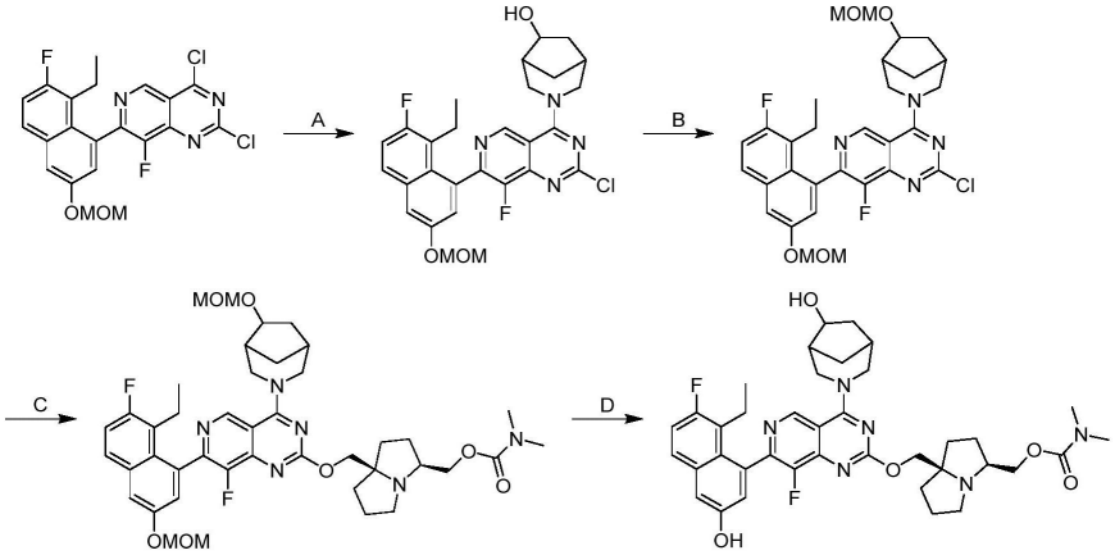
[0726] 步骤B.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基甲基氨基甲酸酯(40.0mg,1.0当量)在乙腈(0.5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,36当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩并用乙腈(3mL)稀释,并使用DIEA将混合物的pH调节至约7。将混合物通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3);B:ACN,B%:43%-73%,在9min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(6.61mg,17%产率);SFC:Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm,在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%,流速:3mL/min,检测器:220nm,t_{R1}=1.410min;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.12(d,J=13.2Hz,1H),7.58(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.24-7.16(m,2H),7.06(dd,J=2.4,6.4Hz,1H),4.48-4.16(m,4H),4.12-3.96(m,2H),3.68-3.52(m,1H),3.48-3.28(m,2H),3.12-2.92(m,3H),2.24-2.12(m,2H),1.92-1.84(m,3H),1.76-1.64(m,4H),1.48-1.24(m,13H),0.85(td,J=7.2,10.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=677.5。

实例707



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基

二甲基氨基甲酸酯



[0727] 步骤A.3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(1.27g,1.5当量)和2,4-二氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(3.00g,1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中添加DIPEA(2.58g,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌1.5小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用DCM(2.0mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.90g,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=541.2。

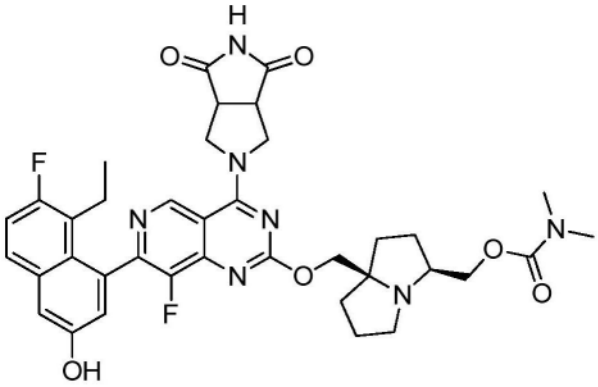
[0728] 步骤B.2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(6-(甲氧基甲氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(700mg,1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加DIPEA(1.00g,6.0当量)和溴(甲氧基)甲烷(912mg,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤。将滤液用水(5.0mL)稀释并用乙酸乙酯(5.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(800mg,68%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=585.3。

[0729] 步骤C.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(6-(甲氧基甲氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(6-(甲氧基甲氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)在THF(4mL)中的溶液中添加t-BuONa(98.6mg,3.0当量)和((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(91.1mg,1.1当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤。将滤液用水(5.0mL)稀释并用乙酸乙酯(5.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(90.0mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=791.5。

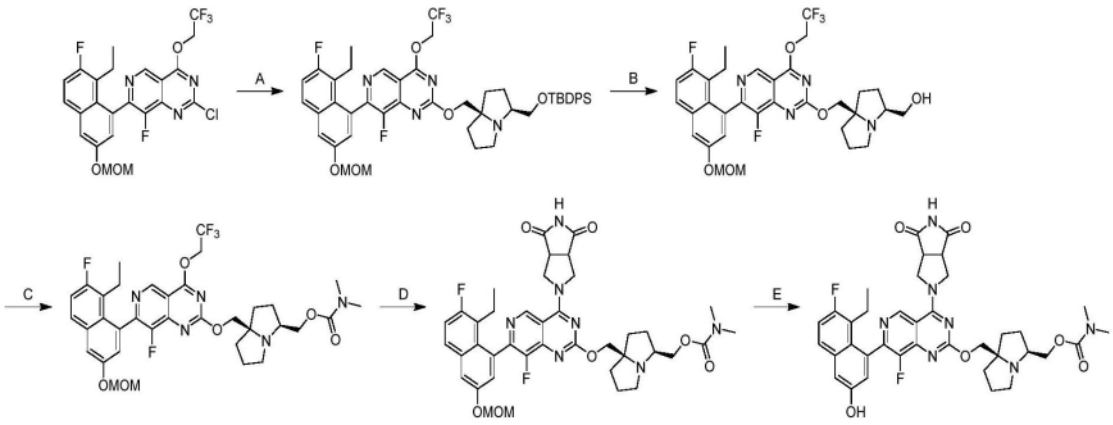
[0730] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(6-羟基-3-

氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(6-(甲氧基甲氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(90.0mg,1.0当量)在ACN(0.4mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,0.8mL,28当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物倒入冰$NaHCO_3$(2.0mL)中并过滤。将滤液用水(5.0mL)稀释并用乙酸乙酯(5.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5.0mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 150×25mm×5um;A:水[(FA)];B:ACN,B%:19%-49%,在10min内)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(30.0mg,35%产率)(0.47甲酸盐);SFC:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D,3μm,在CO_2中的ACN(0.05% DEA),5%至40%,流速:3mL/min,检测器:220nm,t_{R1}=0.745,t_{R2}=0.998,t_{R3}=1.165,t_{R4}=1.727;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.08(s,1H),7.66(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32-7.29(m,1H),7.26-7.19(m,1H),7.10-7.04(m,1H),5.05-5.0(m,1H),4.85-4.74(m,1H),4.56-4.47(m,2H),4.47-4.10(m,3H),3.85-3.32(m,3H),3.29-3.23(m,1H),3.05(br s,6H),2.59-2.36(m,3H),2.15-1.34(m,14H),0.84(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.2。

实例708



((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-二氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0731] 步骤A.2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙

氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10.0g,1.0当量)、((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(8.77g,1.1当量)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(6.19g,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1至2:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(7.50g,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=887.5。

[0732] 步骤B.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:在0℃下向2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(6.50g,1.0当量)在THF(35mL)中的溶液中添加HF·Py(2.09g,70%纯度,10当量)溶液。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(3.80g,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=649.4。

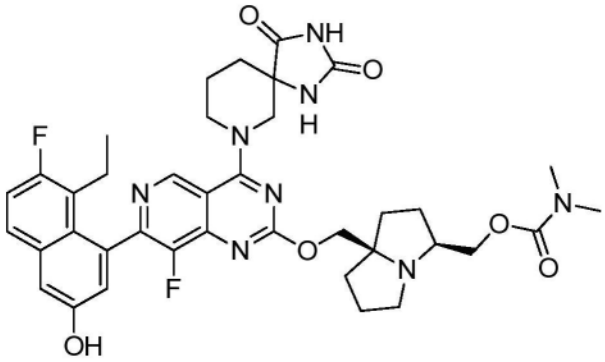
[0733] 步骤C.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(2.60g,1.0当量)和DIPEA(3.11g,6.0当量)在ACN(26mL)中的溶液中添加4-硝基苯基氯甲酸酯(3.23g,4.0当量)。将混合物在50℃下搅拌4小时。在0℃下向混合物中添加N-甲基甲胺(1M,4.0mL,1.0当量)并将所得混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1至1:1]和制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:25%-55%,在7min内]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(700mg,22%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.25(d,J=0.8Hz,1H),7.68(dd,J=5.6,9.0Hz,1H),7.53(d,J=2.8Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),5.34-5.24(m,2H),5.11-4.83(m,2H),4.45-4.27(m,1H),4.16-3.96(m,1H),3.90-3.71(m,2H),3.52(s,3H),3.13-2.97(m,1H),2.89(br s,6H),2.78-2.68(m,1H),2.51-2.35(m,1H),2.31-2.14(m,2H),2.02-1.85(m,4H),1.68-1.36(m,3H),0.83(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=720.4。

[0734] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-二氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(80.0mg,1.0当量)、四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(31.2mg,2.0当量)和4Å分子筛(20mg)在DMF(0.1mL)中的混合物中添加DIPEA(43.1mg,3当量)。将反应在90℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过反相快速

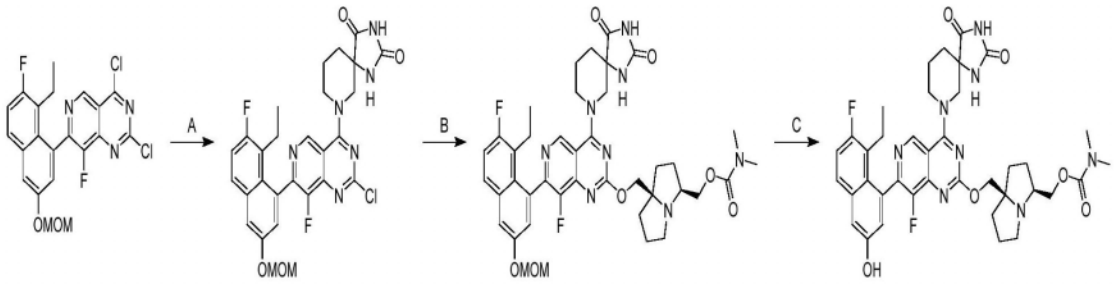
色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50.0mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=760.4。

[0735] 步骤E.((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-二氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-(((4-(4,6-二氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(50.0mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,0.5mL,30当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,并用饱和$NaHCO_3$将pH调节至8。将混合物用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]和制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,在7min内]和[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:40%-70%,在8min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.37mg,11%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.99(d,J=2.8Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.12-7.01(m,1H),4.45-4.31(m,1H),4.17-4.01(m,2H),3.94(br t,J=10.4Hz,1H),3.75-3.57(m,3H),3.56-3.44(m,3H),2.93-2.77(m,7H),2.71-2.51(m,2H),2.48-2.33(m,1H),2.28-2.12(m,1H),2.06-1.93(m,1H),1.90-1.49(m,6H),1.38-1.17(m,1H),0.86-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=716.4。

实例709



((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



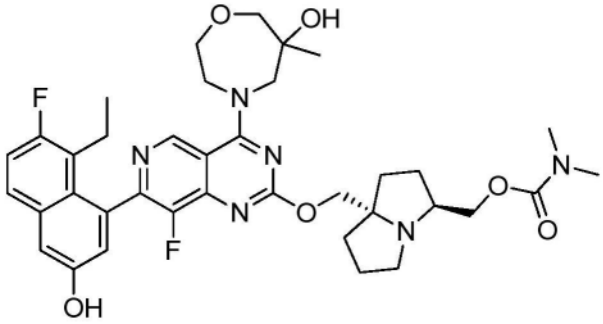
[0736] 步骤A.7-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在-40℃下向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(600mg,1.0当量)和DIPEA

(517mg,3.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(203mg,0.9当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(10mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=583.0。

[0737] 步骤B.((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(57.4mg,1.5当量)在THF(2mL)中的溶液中添加t-BuONa(2M,0.24mL,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中添加7-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(92.0mg,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩以给出残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(36.0mg,29%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=789.4。

[0738] 步骤C.((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-(((4-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(30.0mg,1.0当量)在ACN(0.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL,105当量)。将混合物在0℃下搅拌20分钟。将混合物浓缩并用饱和$NaHCO_3$将pH调节至9。将混合物用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:36%-66%,在9min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10.9mg,38产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15-9.05(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.35-7.18(m,2H),7.07(d,J=1.8Hz,1H),4.72-4.56(m,1H),4.52-4.20(m,3H),4.11(br d,J=5.2Hz,1H),4.04-3.91(m,1H),3.89-3.64(m,2H),3.13(br s,2H),2.91(br d,J=12.8Hz,7H),2.55-2.34(m,1H),2.30-2.02(m,6H),1.99-1.68(m,7H),0.80(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=745.4。

实例710

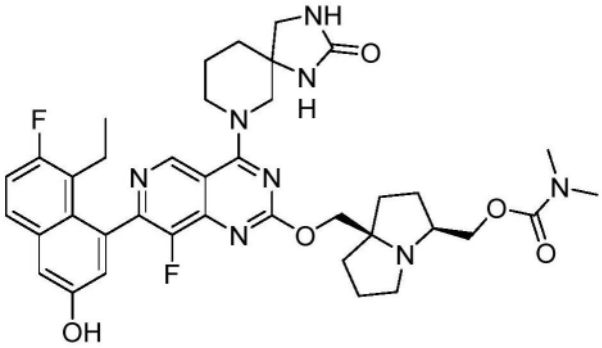


((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(6-羟基-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲

基二甲基氨基甲酸酯

[0739] 使用中间体3A按照实例709所述的3步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.54(br d,J=5.2Hz,1H),7.72-7.61(m,1H),7.30(br s,1H),7.24(br t,J=9.4Hz,1H),7.13-7.00(m,1H),4.64-4.41(m,2H),4.34-4.14(m,3H),4.10-3.83(m,5H),3.75-3.61(m,2H),3.10-2.77(m,9H),2.57-2.40(m,1H),2.21(br dd,J=5.2,11.2Hz,2H),2.08-1.61(m,7H),1.28(br s,3H),0.81(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=707.2。

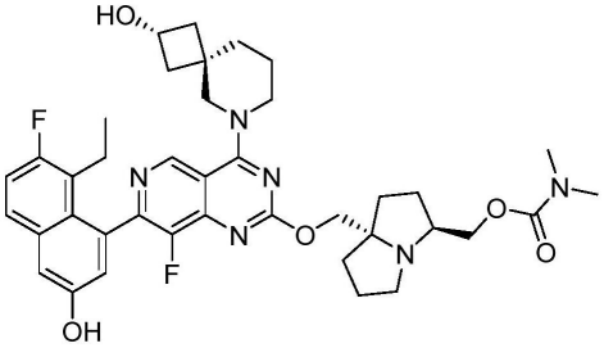
实例711



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(2-氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

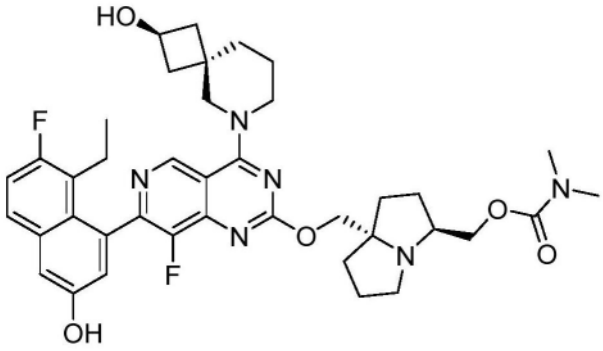
[0740] 按照实例709所述的3步程序使用中间体3合成标题化合物,除了在步骤A中添加4ÅMS(200mg)并将混合物在0℃下搅拌10分钟,以产生呈白色固体的期望化合物(0.65甲酸盐)。柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:在CO_2中的[60% MeOH+ACN(0.05% DEA)],流速:3mL/min,检测器:220nm,tR:0.965min;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ9.22-9.05(m,1H),7.69(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.10-7.04(m,1H),4.62-4.43(m,2H),4.39-4.12(m,4H),4.06-3.86(m,2H),3.54-3.41(m,2H),3.26-3.17(m,1H),2.99-2.79(m,6H),2.54-2.31(m,2H),2.25-1.83(m,14H),0.89-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.5。

实例712

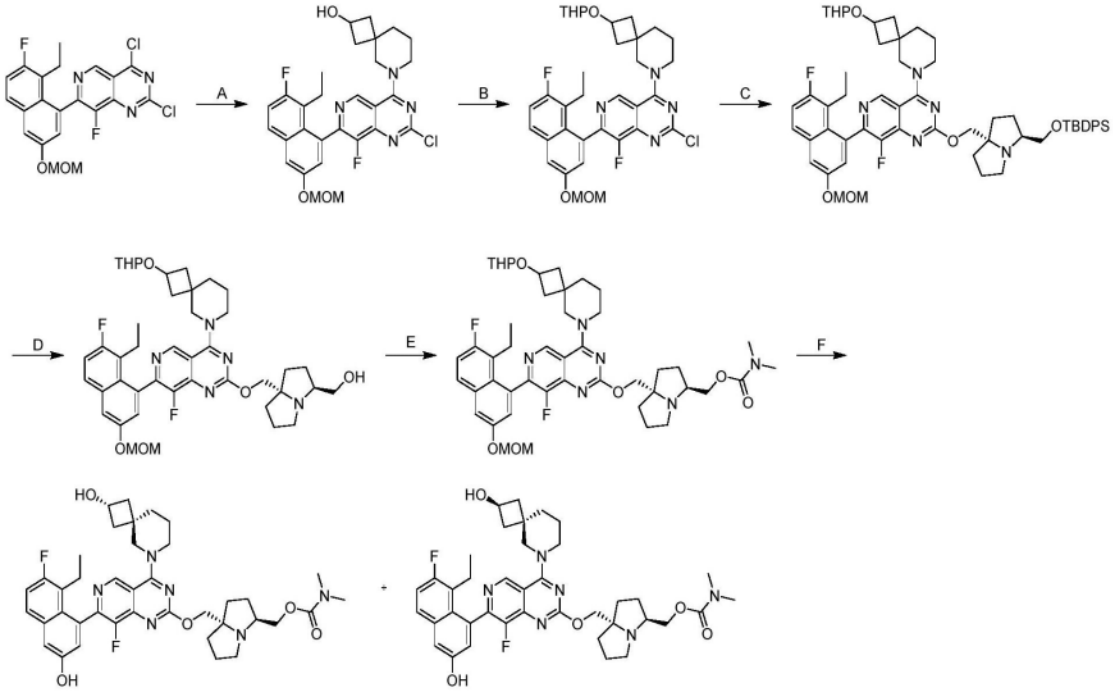


((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((2R,4r)-2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

实例713



((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((2S,4s)-2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0741] 步骤A.6-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:在-40℃下向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.20g,1.0当量)和DIPEA(1.89g,3.0当量)在DCM(22mL)中的溶液中添加6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(1.03g,1.5当量)。将混合物在-40℃下搅拌1.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.0g,73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=555.2。

[0742] 步骤B.2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向6-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(1.0g,1.0当量)、TsOH(15.5mg,0.05当量)在THF(10mL)中的溶液中添加DHP(455mg,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和Na_2HCO_3水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速

色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.0g,86％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝639.4。

[0743] 步骤C.2-(((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(769mg,3.0当量)、4Å分子筛(80mg)在THF(4mL)中的混合物中添加t-BuONa(2M,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400mg,1.0当量)添加到混合物中。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,21％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝1012.6。

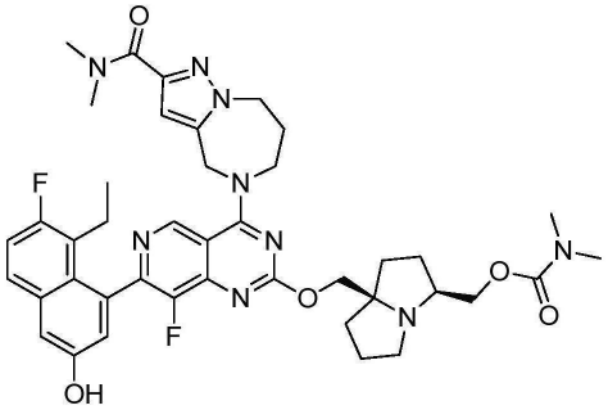
[0744] 步骤D.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向2-(((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(150mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加CsF(225mg,10当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用DMF(1mL)洗涤并通过反相快速色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,74％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝774.5。

[0745] 步骤E.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(100mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中添加NaH(10.3mg,60％纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将二甲基氨基甲酰氯(34.7mg,2.5当量)添加到混合物中。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg,37％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝845.5。

[0746] 步骤F.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((2R,4r)-2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯和((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((2S,4s)-2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(50.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加TsOH(204mg,20当量)。将混合物在

20℃下搅拌12小时。将所得混合物过滤,用MeOH(1mL)洗涤并将滤液用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN;B%:48%-78%,在8min内]纯化并冻干,以得到两个峰。呈白色固体的实例712(5.80mg,13%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.13-8.95(m,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.08(dd,J=2.4,5.2Hz,1H),4.45-4.19(m,3H),4.18-4.01(m,3H),4.00-3.85(m,3H),3.15-2.99(m,2H),2.92(br d,J=17.2Hz,6H),2.88-2.77(m,1H),2.57-2.43(m,1H),2.36-2.13(m,4H),2.07-2.00(m,1H),1.98-1.85(m,3H),1.85-1.75(m,6H),1.74-1.63(m,3H),0.81(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.4。呈白色固体的实例713(5.80mg,13%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.05(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.0Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.07(br s,1H),4.36-4.18(m,3H),4.15-3.89(m,6H),3.11-3.00(m,2H),2.92(br d,J=18.4Hz,6H),2.84(br dd,J=5.2,10.4Hz,1H),2.57-2.42(m,1H),2.29-2.14(m,4H),2.08-2.00(m,1H),1.97-1.88(m,3H),1.87-1.78(m,6H),1.77-1.63(m,3H),0.82(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.4。

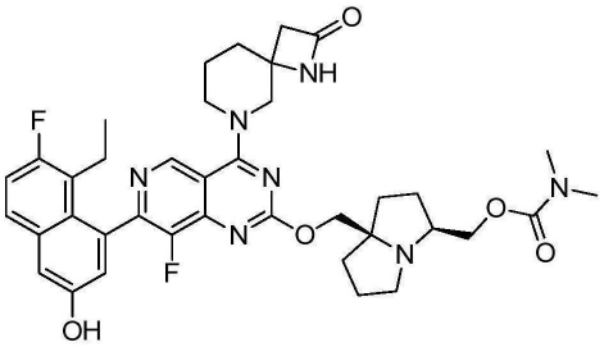
实例714



((3S,7aR)-7a-(((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

[0747] 使用中间体3按照实例709所述的3步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.16甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.17(s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.05(t,J=2.4Hz,1H),6.75(s,1H),5.41-5.16(m,2H),4.55(br d,J=6.0Hz,2H),4.50-4.35(m,2H),4.31(s,2H),4.13(br dd,J=3.0,6.4Hz,1H),4.08-3.97(m,1H),3.31(s,3H),3.16(br d,J=5.6Hz,2H),3.07(s,3H),3.00-2.81(m,7H),2.53-2.35(m,3H),2.29-2.11(m,2H),2.08-1.90(m,4H),1.89-1.70(m,3H),0.78(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=784.5。

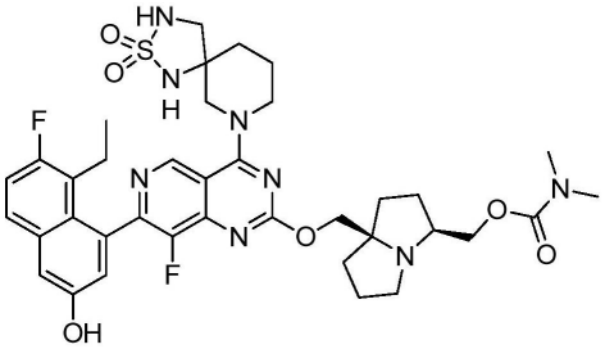
实例715



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(2-氧代-1,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

[0748] 使用中间体3按照实例709所述的3步程序合成标题化合物,除了在步骤C中使用TFA-DCM(1:1),以产生呈白色固体的期望化合物(0.25甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.12-9.04(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.33-7.20(m,2H),7.06(br s,1H),4.44-4.31(m,4H),4.18-4.11(m,1H),4.09-3.97(m,2H),3.85-3.72(m,1H),3.19(br d,J=1.2Hz,2H),2.99-2.84(m,8H),2.79-2.72(m,1H),2.51-2.40(m,1H),2.30-2.22(m,1H),2.18-1.99(m,6H),1.95-1.71(m,6H),0.79(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=716.5。

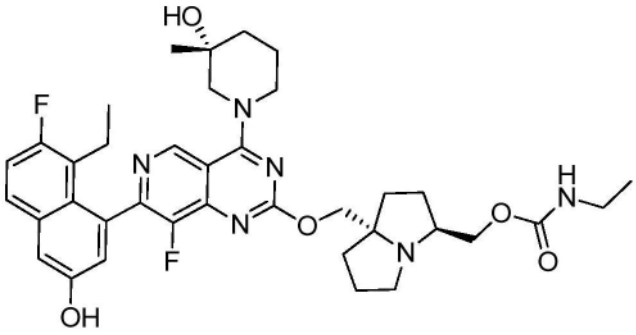
实例716



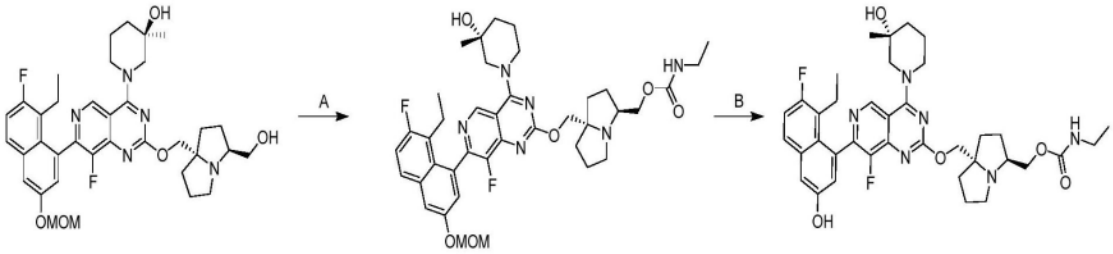
((3S,7aR)-7a-(((4-(2,2-二氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯

[0749] 使用中间体3按照实例709所述的3步程序合成标题化合物,除了步骤B中使用在THF中的NaH(3当量)并在25℃下搅拌12小时,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08(s,1H),7.68-7.65(m,1H),7.29(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),7.05(t,J=2.4Hz,1H),4.52-4.48(m,1H),4.31-4.23(m,3H),4.31(s,2H),4.06-3.99(m,1H),3.81-3.62(s,1H),3.38-3.33(s,1H),3.18-3.16(m,1H),3.10-3.01(s,2H),2.92-2.81(m,6H),2.80-2.72(m,1H),2.52-2.41(m,1H),2.20-2.00(m,5H),1.94-1.69(m,7H),1.67-1.63(m,1H),0.80(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=767.2。

实例717



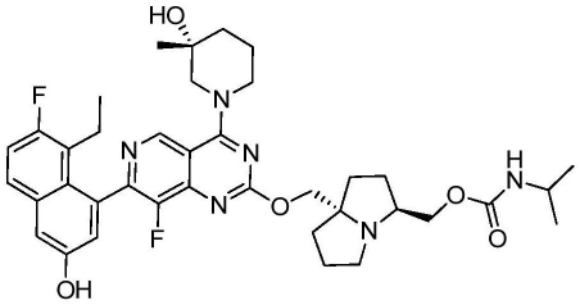
((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基乙基氨基甲酸酯



[0750] 步骤A.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基乙基氨基甲酸酯:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)和异氰酸基乙烷(53.5mg,5.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中添加DABCO(5.07mg,0.3当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用MeCN(1mL)洗涤。将滤液浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90.0mg,81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=735.5。

[0751] 步骤B.((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基乙基氨基甲酸酯:向((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基乙基氨基甲酸酯(90.0mg,1.0当量)在MeOH(0.25mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,4.50mL,147当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(3mL)将混合物的pH调节至8并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN;B%:45%-75%,在9min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(22.9mg,27%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.20(s,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),4.53(br d,J=13.6Hz,1H),4.37-4.21(m,3H),4.10-3.93(m,2H),3.71-3.55(m,1H),3.53-3.41(m,1H),3.12(q,J=7.2Hz,2H),3.08-2.96(m,2H),2.89-2.79(m,1H),2.56-2.38(m,1H),2.27-2.11(m,3H),2.07-1.99(m,1H),1.97-1.84(m,4H),1.83-1.73(m,4H),1.72-1.62(m,1H),1.29(d,J=10.4Hz,3H),1.09(t,J=7.2Hz,3H),0.88-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=691.5。

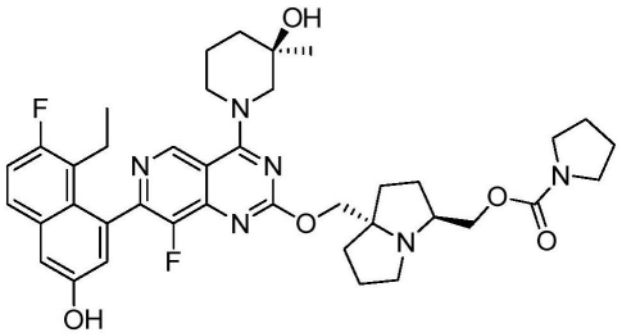
实例718



((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基异丙基氨基甲酸酯

[0752] 按照实例717所述的2步程序由中间体18合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.20(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),4.53(br d,J=13.2Hz,1H),4.36-4.20(m,3H),4.07-3.92(m,2H),3.76-3.56(m,2H),3.53-3.41(m,1H),3.11-2.95(m,2H),2.90-2.78(m,1H),2.55-2.41(m,1H),2.27-2.12(m,3H),2.08-1.99(m,1H),1.98-1.84(m,4H),1.83-1.72(m,4H),1.72-1.62(m,1H),1.29(d,J=10.6Hz,3H),1.12(d,J=6.4Hz,6H),0.81(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=705.5。

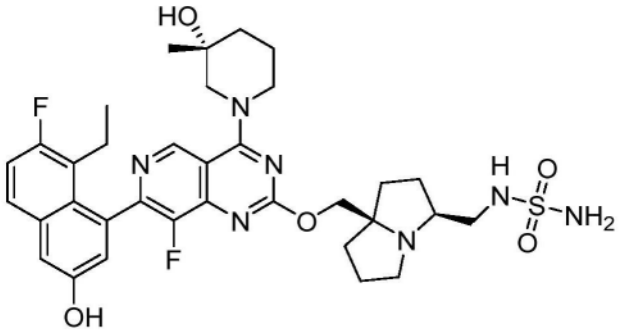
实例719



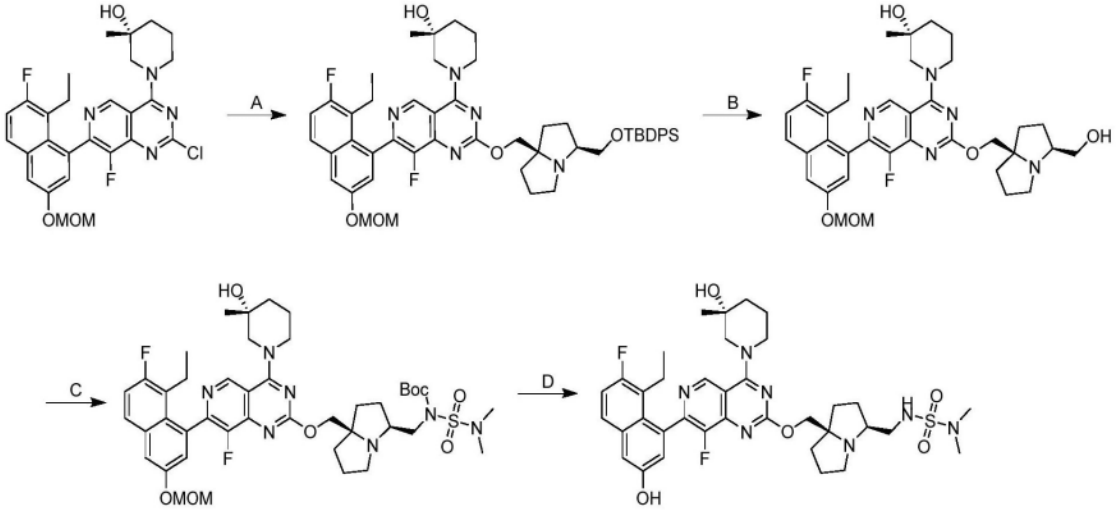
((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基吡咯烷-1-甲酸酯

[0753] 按照实例706所述的2步程序由中间体18合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;SFC:Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm,在CO_2中的MeOH(0.05% DEA),5%至40%,流速:3mL/min,检测器:220nm,t_{R1}=1.461min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.20-9.00(m,1H),7.60-7.44(m,1H),7.24-7.12(m,2H),7.04-6.92(m,1H),4.56-4.32(m,3H),4.20(br d,J=10.4Hz,1H),4.12-3.94(m,2H),3.44-3.24(m,6H),3.24-3.08(m,1H),3.04-2.92(m,2H),2.80-2.68(m,1H),2.64-2.40(m,1H),2.28-1.96(m,5H),1.96-1.84(m,3H),1.80-1.54(m,8H),1.36-1.28(m,3H),0.83(td,J=7.4,14.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.5。

实例720



N,N-二甲基-(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基)氨基磺酰胺



[0754] 步骤A.(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(851.8mg,1.1当量)、4Å MS(100mg)和t-BuONa(545mg,3.0当量)在甲苯(10mL)中的溶液在0℃下搅拌10min。然后将(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.00g,1.0当量)添加到混合物中并将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在0℃下用H_2O(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。然后将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过反相快速色谱法[C8,0.1%甲酸条件]纯化。收集期望的级分并用固体$NaHCO_3$中和,并在真空下浓缩以除去乙腈。将水层用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.2g,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.20(d,J=6.0Hz,1H),7.79(dd,J=6.0,9.0Hz,1H),7.74-7.66(m,4H),7.62(d,J=2.8Hz,1H),7.44-7.34(m,6H),7.31(t,J=9.6Hz,1H),7.22(t,J=2.8Hz,1H),5.33(s,2H),4.50(br d,J=13.2Hz,1H),4.30-4.16(m,3H),3.72-3.52(m,3H),3.50(s,3H),3.43-3.34(m,1H),3.02-2.87(m,2H),2.81-2.68(m,1H),2.56-2.42(m,1H),2.26-2.08(m,3H),1.95-1.59(m,10H),1.28-1.24(m,4H),1.04(d,J=1.2Hz,9H),0.81(td,J=7.2,11.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=902.4。

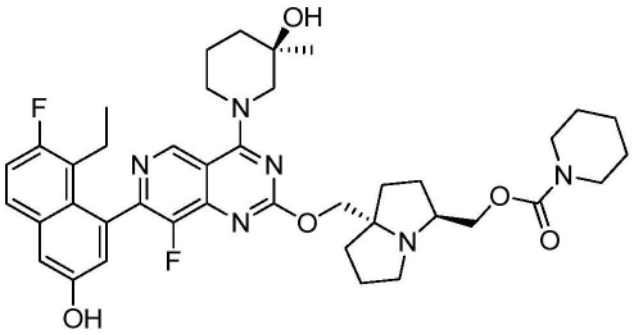
[0755] 步骤B.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.10g,1.0当量)在DMF(11mL)中的溶液中添加CsF(2.80g,15.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并收集滤液。将粗产物通过反相快速色谱法[C8,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(690mg,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.13(s,1H),8.38(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.6(d,J=2.8Hz,1H),7.26-7.19(m,2H),5.32-5.27(m,2H),4.77-4.46(m,4H),4.41(br t,J=12.6Hz,1H),3.95(d,J=4.0Hz,2H),3.72-3.58(m,2H),3.56-3.41(m,4H),3.33(dt,J=4.8,10.1Hz,1H),3.21(qd,J=5.6,11.4Hz,1H),2.54(ddd,J=2.8,6.8,13.2Hz,2H),2.25-2.07(m,7H),1.96-1.85(m,2H),1.80-1.62(m,2H),1.38(s,3H),0.85(dt,J=4.8,7.3Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.4。

[0756] 步骤C.(N,N-二甲基氨磺酰基)(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在N_2下向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)在THF(1.5mL)中的溶液中添加(N,N-二甲基氨磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(33.8mg,2.0当量)、PPh_3(39.5mg,2.0当量)和DIAD(30.5mg,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,27.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.24(d,J=5.2Hz,1H),7.90(dd,J=6.0,9.1Hz,1H),7.68(d,J=2.4Hz,1H),7.44(t,J=9.6Hz,1H),7.24(d,J=2.8Hz,1H),5.35(s,2H),4.80-4.70(m,1H),4.35(br t,J=13.6Hz,1H),4.19-3.98(m,3H),3.67-3.49(m,3H),3.44(s,3H),2.96-2.84(m,2H),2.81(d,J=1.6Hz,6H),2.69-2.64(m,1H),2.42-2.31(m,1H),2.24-2.10(m,1H),2.07-1.96(m,2H),1.95-1.86(m,1H),1.84-1.76(m,3H),1.75-1.52(m,7H),1.45(d,J=3.2Hz,9H),1.20-1.15(m,4H),0.75(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=870.4。

[0757] 步骤D.N,N-二甲基-(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基)氨基磺酰胺:在0℃下向TFA(0.45mL)在DCM(0.3mL)中的溶液中添加(N,N-二甲基氨磺酰基)(((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,1.0当量)在DCM(0.3mL)中的混合物。将混合物在25℃下搅拌2小时。用2N NaOH水溶液将反应混合物的pH调节至pH=8,将所得混合物用DCM(3mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩。将残余物用制备型HPLC[C18,0.1% TFA条件]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,78%产率,TFA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25(d,J=2.4Hz,1H),8.45(br s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.9Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.07(dd,J=2.4,11.4Hz,1H),4.64-4.49(m,3H),4.32(br t,J

＝13.6Hz,1H),3.69-3.55(m,1H),3.53-3.38(m,3H),3.36-3.32(m,1H),3.30-3.22(m,2H),2.75(d,J＝1.2Hz,6H),2.51-2.32(m,2H),2.27-2.08(m,6H),2.07-1.93(m,3H),1.91-1.73(m,3H),1.35-1.23(m,3H),0.82(dt,J＝4.0,7.2Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ＝-77,-121,-139;LCMS(ESI,M+1):m/z＝726.4。

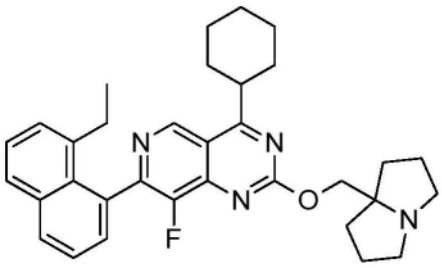
实例721



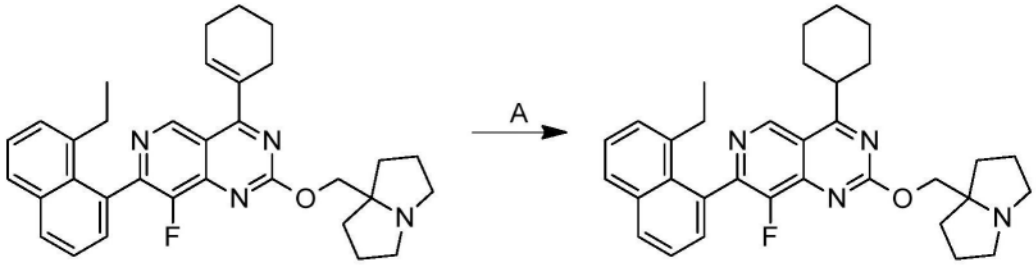
((3S,7aS)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基哌啶-1-甲酸酯

[0758] 按照实例706所述的2步程序由中间体18合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;SFC:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_{R1}＝1.409min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝9.25-9.03(m,1H),7.64-7.44(m,1H),7.24-7.08(m,2H),7.08-6.80(m,1H),4.64-4.28(m,3H),4.24-4.12(m,1H),4.12-3.76(m,2H),3.56-3.24(m,7H),3.20-2.92(m,2H),2.88-2.64(m,1H),2.64-2.40(m,1H),2.32-1.96(m,5H),1.94-1.64(m,9H),1.62-1.56(m,2H),1.36-1.16(m,5H),0.88-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝731.5

实例722



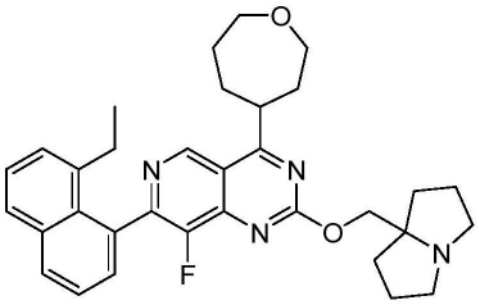
4-环已基-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



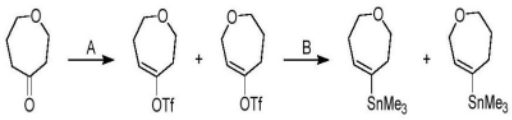
[0759] 在H_2气氛下向4-(环已-1-烯-1-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(经由与实例524所述相同的程序合成)

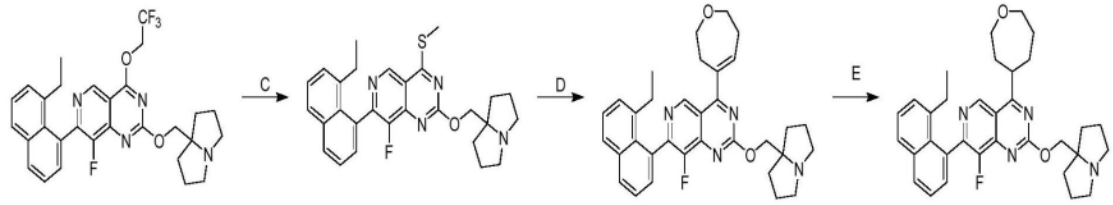
(10mg,1.0当量)在EtOAc(2mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将混合物在H_2气氛(15Psi)下在25℃下搅拌15min。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以给出残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:24%-54%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5mg,49%产率,99.6%纯度)(0.26甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.42(s,1H),8.53(br s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.45(d,J=6.4Hz,1H),7.41(d,J=7.2Hz,1H),4.46(s,2H),3.88-3.75(m,1H),3.24-3.16(m,2H),2.86-2.79(m,2H),2.40-2.25(m,2H),2.14(dd,J=6.4,12.4Hz,2H),2.09-2.05(m,1H),2.02-1.78(m,12H),1.70-1.59(m,2H),1.47-1.37(m,1H),0.89(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=525.3。

实例723



外消旋-(R)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-4-(氧杂环庚烷-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶





[0760] 步骤A.2,3,4,7-四氢噁庚英-5-基三氟甲磺酸酯:在-78℃下在氮气气氛下向氧杂环庚烷-4-酮(200mg,1.0当量)在THF(3mL)中的溶液中添加LDA(2M,1mL,1.2当量)。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时。然后添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(626mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液。将所得反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(10mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至3:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(150mg,混合物);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.46-7.38(m,2H),7.36-7.27(m,3H),6.76(br s,1H),5.98(t,J=6.0Hz,1H),5.83(t,J=4.4Hz,1H),4.25-4.16(m,1H),3.85(t,J=5.6Hz,1H),3.79(t,J=5.2Hz,2H),2.74(t,J=5.2Hz,1H),2.70-2.62(m,1H),2.37(q,J=5.4Hz,1H),1.99(td,J=5.9,11.8Hz,1H)

[0761] 步骤B.三甲基(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)锡烷:向2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基三

氟甲磺酸酯(100mg,1.0当量)和三甲基(三甲基甲锡烷基)锡烷(146mg,1.1当量)在THF(2mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(46.9mg,0.1当量)和LiCl(51.6mg,3.0当量)。将混合物在60℃下在氮气气氛下搅拌16小时。将混合物过滤。将滤液用EtOAc(30mL)稀释并用KF水溶液(50mL)淬灭。将混合物过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100:1至10:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(50.0mg,47%产率,混合物);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.30(m,13H),6.05-5.85(m,1H),4.20-4.16(m,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),3.70-3.60(m,2H),2.54-2.48(m,2H),2.45-2.38(m,1H),1.83(td,J=5.6,11.4Hz,2H),0.14-0.09(m,8H)

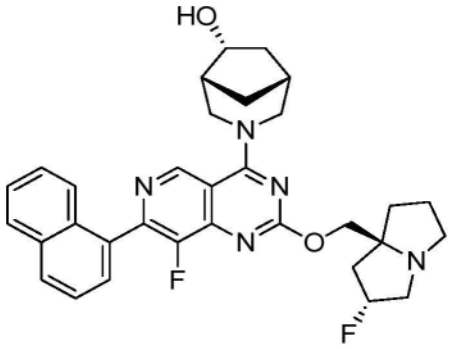
[0762] 步骤C.7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-4-(甲基硫代)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中添加NaSMe(233mg,1.8当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1)纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(650mg,72%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.23-9.16(m,1H),7.99(dd,J=1.2,8.1Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43(dd,J=1.2,7.2Hz,1H),7.37(d,J=7.2Hz,1H),4.36(s,2H),3.19-3.08(m,2H),2.80(s,3H),2.67(td,J=6.8,10.2Hz,3H),2.45-2.25(m,3H),2.09(br dd,J=6.2,12.5Hz,3H),1.90(quin,J=6.5Hz,5H),1.70(td,J=7.5,12.6Hz,3H),1.01-0.88(m,4H)

[0763] 步骤D.7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-4-(甲基硫代)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)和三甲基(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)锡烷(48.1mg,1.8当量,混合物)在THF(2mL)中的溶液中添加三(2-呋喃基)磷烷(7.13mg,0.3当量)、噻吩-2-羰基氧基铜(29.3mg,1.5当量)和$Pd_2(dpa)_3$(9.37mg,0.1当量)。将混合物在60℃下在氮气气氛下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至0:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(45.0mg,80.6%产率,98.8%纯度,混合物);LCMS(ESI,M+1):m/z=539.1。

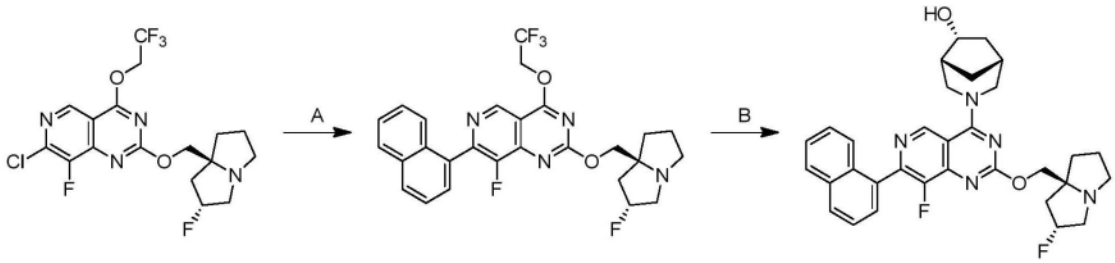
[0764] 步骤E.外消旋-(R)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-4-(氧杂环庚烷-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,3,6,7-四氢噁庚英-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(35.0mg,1.0当量)在EtOAc(1.5mL)中的溶液中添加Pd/C(30.0mg,10%纯度,湿的)。将混合物在20℃下在H_2气氛(15psi)下搅拌3小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释并过滤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:26%-46%,在10min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(3.24mg,8.8%产率,95.9%纯度)(0.45甲酸盐);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.32(s,1H),8.36(br s,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.56-7.51(m,1H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.41(dd,J=6.8,15.3Hz,2H),4.82-4.69(m,2H),4.07-3.88(m,4H),3.82-3.72(m,3H),3.01-2.89(m,2H),2.49-2.31(m,5H),2.23(br dd,J=6.6,12.7Hz,4H),2.17-2.05

(m,3H),2.04-1.90(m,4H),0.97(br t,J＝7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝541.3。

实例724



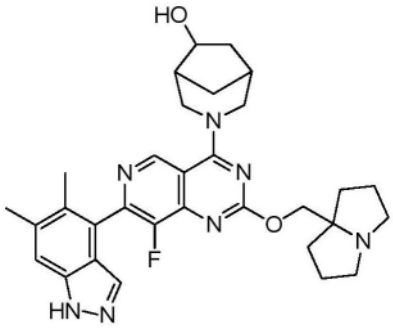
(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



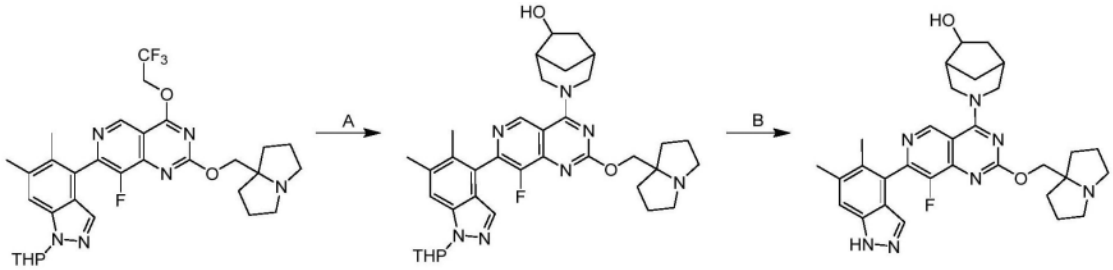
[0765] 步骤A.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(1.50M,1.37mL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(8mL)中的溶液中添加Ad_2nBuP-Pd-G3(49.8mg,0.1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(1-萘基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(261mg,1.5当量)。将混合物在100℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(10mL)稀释。将水溶液用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(180mg,47%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝531.2。

[0766] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中添加DIPEA(73.1mg,3.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(36.0mg,1.5当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 Ultra150×25mm×10μm;A:水(10mM FA),B:ACN,B%:15%-45%,在10min内]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(58.1mg,51%产率,0.8FA);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.32(s,1H),8.08-8.02(m,1H),7.99(d,J＝8.4Hz,1H),7.71-7.61(m,3H),7.57-7.51(m,1H),7.50-7.44(m,1H),5.58-5.39(m,1H),4.98-4.91(m,1H),4.84-4.78(m,1H),4.61-4.48(m,2H),4.38-4.29(m,1H),3.86-3.59(m,4H),3.55-3.45(m,1H),3.36-3.26(m,1H),2.67-2.38(m,3H),2.36-2.18(m,5H),2.14-2.03(m,1H),1.98-1.88(m,1H),1.86-1.74(m,1H),1.44-1.31(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝558.2。

实例725



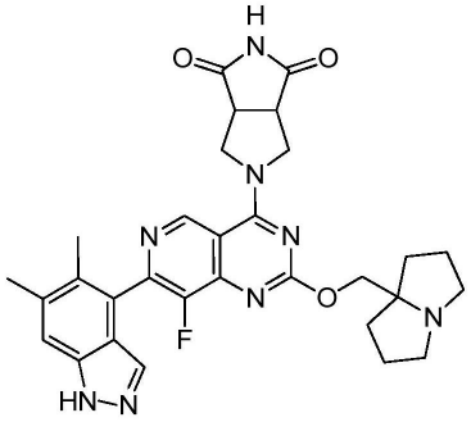
3-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[0767] 步骤A.3-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(52mg,2.5当量)在DMF(0.6mL)中的混合物中添加DIPEA(42.0mg,2.0当量)和4Å分子筛(10mg)。将混合物在40℃下搅拌13小时。将混合物过滤,浓缩并用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/1]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(97mg,90%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=642.5。

[0768] 步骤B.3-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下向3-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(95mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1.5mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物倒入DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中。在低于10℃下用固体Na_2CO_3将混合物的pH调节至9。将混合物用DCM(4×5mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:9%-39%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(38.3mg,46%产率,0.42FA);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.34(br d,J=5.5Hz,1H),7.59(br d,J=9.2Hz,1H),7.51(s,1H),5.00-4.92(m,2H),4.85-4.72(m,1H),4.34(br dd,J=4.8,10.4Hz,1H),3.80(br dd,J=13.6,16.0Hz,1H),3.64-3.43(m,3H),3.23-3.07(m,2H),2.51(s,3H),2.41(br s,1H),2.36-1.88(m,15H),1.87-1.77(m,1H),1.42-1.32(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=558.4。

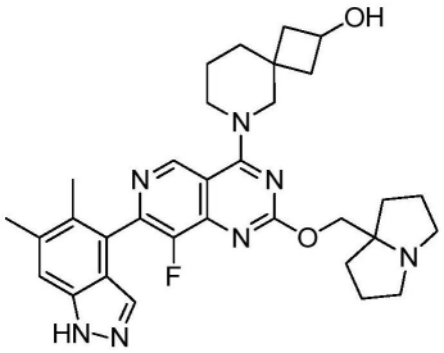
实例726



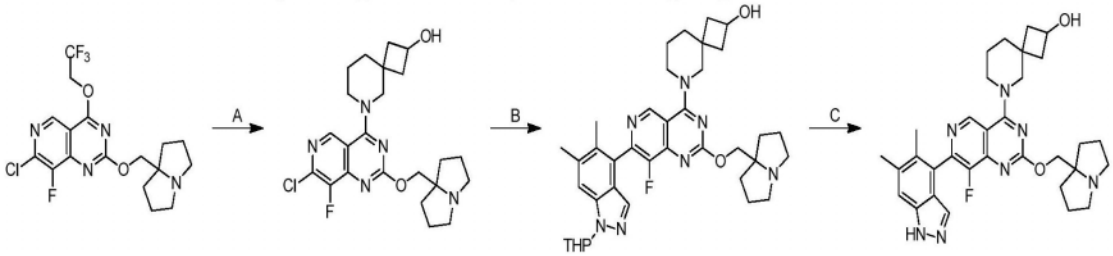
5-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

[0769] 按照实例725所述的2步程序由中间体19合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.52甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.37(s,1H),7.60(s,1H),7.52(s,1H),4.71-4.61(m,2H),4.44-4.29(m,2H),3.84-3.69(m,2H),3.58-3.47(m,2H),3.18-3.08(m,2H),2.51(s,3H),2.32-1.95(m,13H);LCMS(ESI,M+1):m/z=571.4。

实例727



6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇

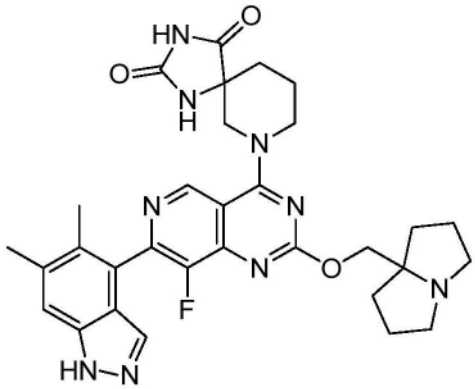


[0770] 步骤A.6-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.9g,1.0当量)、6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(604mg,1.6当量,HCl)在DMF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(1.93g,7.0当量)和4Å分子筛(100mg)。将混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌18小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈4:1至3:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(380mg,38%产率)。

[0771] 步骤B.6-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:在N_2下向6-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(135mg,1.0当量)、5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑(115mg,1.1当量)、K_3PO_4(1.5M,585μL,3.0当量)在CPME(2.5mL)中的溶液中添加CataCXium A Pd G3(213mg,1.0当量)。将混合物在90℃下在N_2下搅拌1.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥。将溶剂浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30.0mg,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=656.5。

[0772] 步骤C.6-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:在20℃下向6-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(95.0mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,93当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物倒入DCM(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中。在低于10℃下用固体Na_2CO_3将混合物的pH调节至9。将混合物用DCM(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:8%-38%,在7分钟内]和制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:27%-57%,在8分钟内]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(16.1mg,19%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(d,J=6.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.52(s,1H),4.68(d,J=7.2Hz,1H),4.58(s,1H),4.74-4.55(m,1H),4.31(br d,J=8.3Hz,1H),4.13(s,1H),4.11-3.98(m,3H),3.76-3.63(m,2H),3.29-3.23(m,1H),2.52(s,3H),2.43-2.28(m,3H),2.26-1.98(m,10H),1.84(br s,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=572.4。

实例728

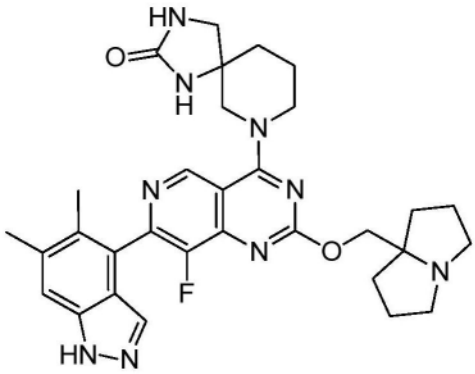


7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0773] 按照实例725所述的2步程序由中间体19合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;白色固体(0.54甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.22(s,1H),7.60(s,1H),7.52(s,1H),4.65(br d,J=13.2Hz,1H),4.60-4.51(m,2H),4.52-4.44(m,1H),3.91-3.77

(m,2H),3.62-3.52(m,2H),3.20-3.12(m,2H),2.51(s,3H),2.32-2.25(m,2H),2.22(s,3H),2.19-2.09(m,5H),2.07-1.94(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝600.3。

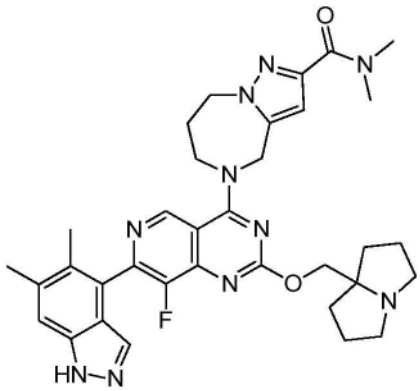
实例729



7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮

[0774] 按照实例725所述的2步程序由中间体19合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.54甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.22-9.18(m,1H),7.60(s,1H),7.52(s,1H),4.63-4.55(m,1H),4.52-4.43(m,2H),4.35-4.09(m,1H),4.06-3.78(m,2H),3.58-3.36(m,3H),3.10-3.06(m,2H),2.51(s,3H),2.39-2.15(m,5H),2.14-1.85(m,10H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝586.4。

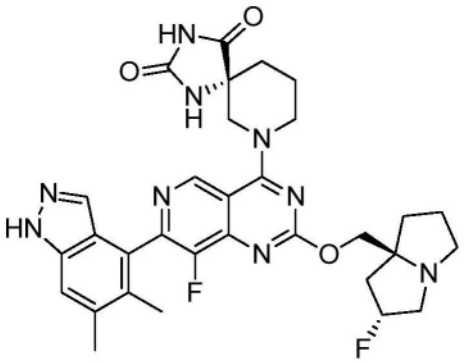
实例730



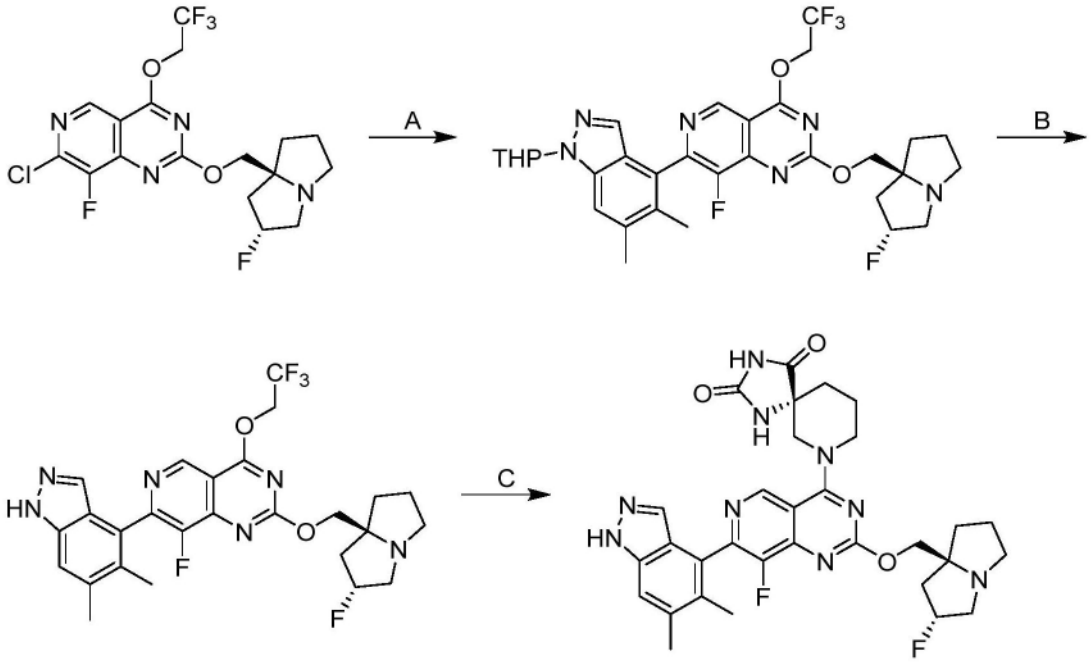
5-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0775] 按照实例727所述的3步程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.21甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.31(s,1H),7.61(s,1H),7.52(s,1H),6.78(s,1H),5.28(s,2H),4.61(s,2H),4.55-4.47(m,4H),3.72-3.59(m,2H),3.35(s,3H),3.28-3.21(m,2H),3.09(s,3H),2.51(s,3H),2.47(br d,J＝4.4Hz,2H),2.36-2.28(m,2H),2.22(s,4H),2.20-2.13(m,3H),2.12-2.04(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝639.5。

实例731



(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



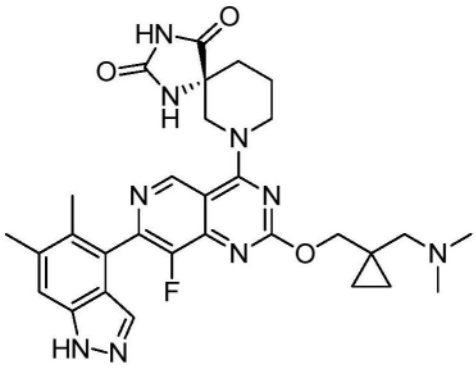
[0776] 步骤A:7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.50g,1.14mmol,1.0当量)在CPME(6.0mL)中的溶液中添加CataCXium A Pd G3(83.0mg,0.1当量)、5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑(528mg,1.3当量)和Cs_2CO_3(1.0M,3.0mL,2.6当量)。将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(370mg,51%产率);LCMS(ESI,M+1):633.4。

[0777] 步骤B.7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(250mg,1.0当量)在二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,1.0mL)。将混合物在0℃-15℃下搅拌16小时。通过添加H_2O(10mL)

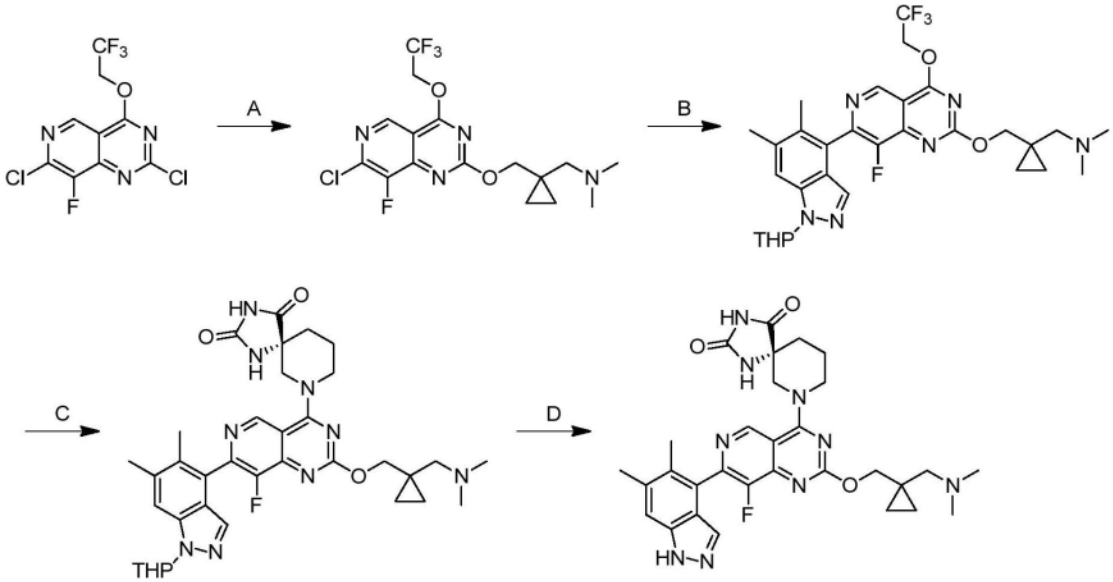
将混合物淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg,50%);LCMS(ESI,M+1):549.3。

[0778] 步骤C.(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(110mg,1.0当量)在DMF(0.2mL)中的溶液中添加DIPEA(77.8mg,3.0当量)、4Å MS(20.0mg)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40.7mg,1.2当量)。将混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(51.4mg,39%产率)(0.41甲酸盐);柱:Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:在CO_2中的40%[MeOH+0.05% DEA],流速:3mL/min,检测器:220nm,tR:1.429min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.20(d,J=1.6Hz,1H),7.60(s,1H),7.52(s,1H),5.52-5.28(m,1H),4.66(br d,J=13.6Hz,1H),4.54-4.39(m,3H),3.81(br d,J=13.6Hz,2H),3.65-3.40(m,3H),3.19(br dd,J=4.0,9.2Hz,1H),2.51(s,3H),2.49-2.19(m,7H),2.17-1.92(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.4。

实例732



(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



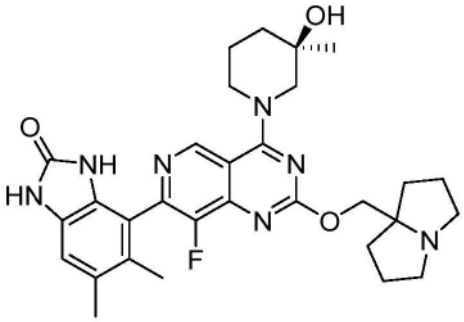
[0779] 步骤A.1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:在-40℃下向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(5.0g,1.0当量)、DIPEA(6.13g,3.0当量)和4Å分子筛(1.00g)在THF(50mL)中的溶液中添加(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲醇(1.84g,0.9当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.20g,34%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=409.1。

[0780] 步骤B.1-(1-(((7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(1.0g,1.0当量)、5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑(1.31g,1.5当量)和Cs_2CO_3(1.5M,4.89mL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的混合物中添加Ad_2nBuP-Pd G3(178mg,0.1当量)。将混合物在90℃下在N_2下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(950mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=603.3。

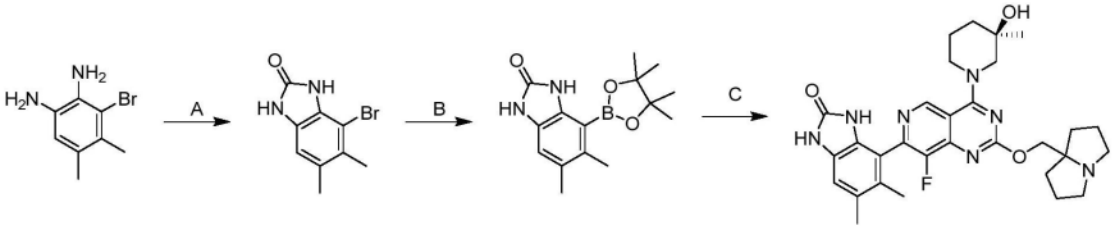
[0781] 步骤C.(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向1-(1-(((7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(150mg,1.0当量)、(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(84.2mg,2.0当量)和4Å分子筛(20mg)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIPEA(96.5mg,3.0当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将残余物过滤并用DMF(1mL)洗涤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,57%产率);LCMS(ESI,M/2+1):m/z=672.4。

[0782] 步骤D.(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下向(5R)-7-(7-(5,6-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,272当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)将混合物的pH调节至8并将所得混合物用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN;B%:8%-38%,在7min内]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(9.28mg,21%产率)(0.40甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.20(d,J=1.2Hz,1H),7.60(s,1H),7.52(s,1H),4.63(br d,J=13.6Hz,1H),4.54-4.34(m,3H),3.88-3.73(m,2H),2.96-2.77(m,2H),2.63(br s,6H),2.51(s,3H),2.32-2.24(m,1H),2.22(s,3H),2.15-2.07(m,1H),2.06-1.90(m,2H),0.86(s,2H),0.69(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=588.5。

实例733



4-(8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



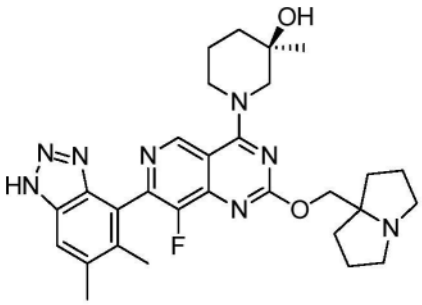
[0783] 步骤A.4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮:向3-溴-4,5-二甲苯-1,2-二胺(500mg,1.0当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加CDI(301mg,0.8当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤。将滤饼用H_2O(20ml)洗涤。将固体在减压下干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=241.0,243.0。

[0784] 步骤B.5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮:向4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(200mg,1.0当量)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(527mg,2.5当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加KOAc(244mg,3.0当量)和PCy_3 Pd G2(49.0mg,0.1当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时。通过添加水(2mL)将混合物淬灭并且然后用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1至1:1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(110mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=289.2

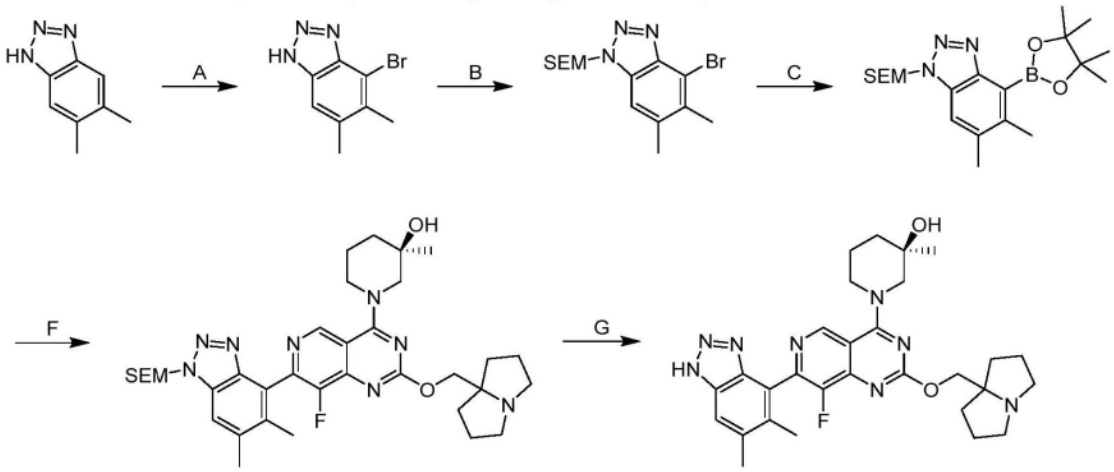
[0785] 步骤C.4-(8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)和5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(39.6mg,1.2当量)在四氢呋喃(1.6mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液中添加Ad_2nBup-Pd-G3(8.35mg,0.1当量)和K_3PO_4(73.0mg 3.0当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(2mL)稀释并且然后用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN,B%:10%-40%,在10min内]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.38mg,9.0%产率)(0.81甲酸盐);SFC:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3μm,在CO_2中的40%50% MeOH+ACN(0.05% DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,t_{R1}=0.900min,t_{R2}=1.793min;^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.29(br s,1H),8.54(s,1H),8.96-8.40(m,1H),7.02(s,1H),4.68-4.52(m,3H),4.40-4.32(m,1H),3.68-3.52(m,3H),3.48-3.36(m,1H),3.28-3.08(m,2H),2.37(s,3H),2.32-2.24(m,2H),2.24-2.12(m,4H),

2.12-2.08(m,3H),2.08-1.96(m,3H),1.91(br s,3H),1.30(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝562.2。

实例734



(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[0786] 步骤A.4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:在50℃下向5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1.00g,1.0当量)在AcOH(10mL)中的混合物中添加Br_2(1.52g,1.4当量)在AcOH(10mL)中的溶液。将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%FA条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,32%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z＝225.9,227.9。

[0787] 步骤B.4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:在0℃下向4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(300mg,1当量)在THF(9mL)中的溶液中分批添加NaH(106mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中添加SEM-Cl(332mg,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时并且然后在0℃下用水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(245mg,粗品)。

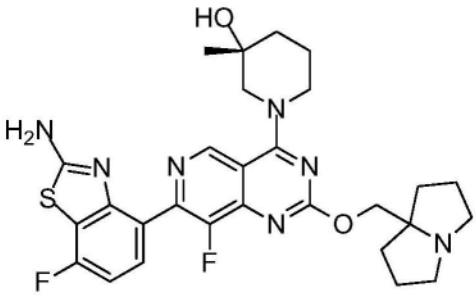
[0788] 步骤C.5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:将4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(130mg,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(232mg,2.5当量)和KOAc(130mg,3.6当量)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。添加PCy_3 PdG2(21.5mg,0.1当量)并将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将

混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(12mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(257mg,粗品)。

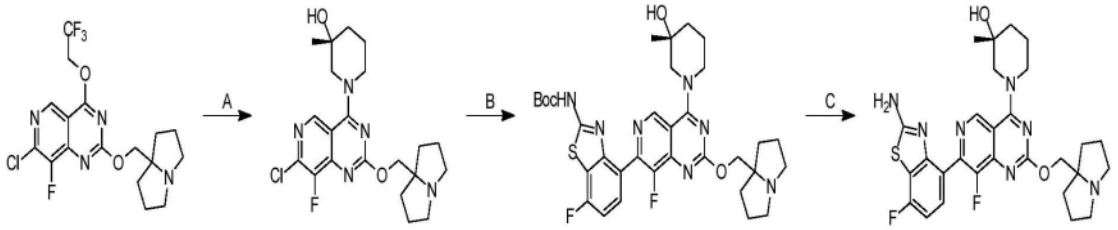
[0789] 步骤F.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)、5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(278mg,3.0当量)、cataCXium A Pd G3(16.7mg,0.1当量)和K_3PO_4(1.5M,459μL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的混合物在真空下脱气并在90℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(15mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(25mg,7.2%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=677.3。

[0790] 步骤G.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在25℃下向(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(23.0mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,397当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10um;流动相:A:水(FA),B:ACN;B%:4%至34%,在10min内)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.80mg,30%产率)(0.80甲酸盐);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.48-9.24(m,1H),7.87(s,1H),4.92-4.74(m,1H),4.66(br s,2H),4.34-4.19(m,1H),3.85-3.68(m,2H),3.12-2.81(m,4H),2.66-2.49(m,1H),2.42-2.31(m,4H),2.30-2.07(m,5H),2.05-1.73(m,7H),1.71-1.58(m,1H),1.30(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=547.4。

实例735



(R)-1-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



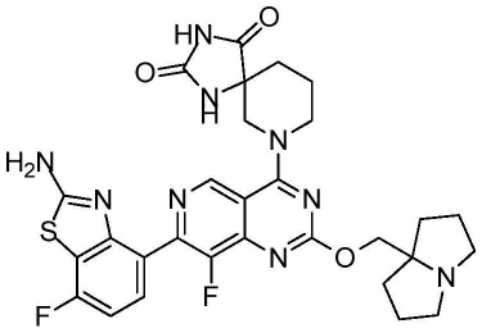
[0791] 步骤A.(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-3-甲基哌啶-3-醇盐酸盐(540mg,3.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中添加DIPEA(768mg,5.0当量)和7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)。将混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释并且然后用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(177mg,92%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=436.2。

[0792] 步骤B.(R)-(7-氟-4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯:将(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(177mg,1.0当量)、[2-(叔丁氧基羰基氨基)-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基]硼酸(152mg,1.2当量)、K_3PO_4(1.5M,3.0当量)和Xphos Pd G4(34.9mg,0.1当量)在DMAc(4mL)中的混合物脱气并在60℃下在N_2气氛下搅拌48小时。将混合物用水(20mL)稀释并且然后用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(73.0mg,26%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.4

[0793] 步骤C.(R)-1-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(R)-(7-氟-4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(68.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,6mL)中的混合物在25℃下搅拌2.5小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:13%-43%,在7min内]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(13.0mg,22%产率)(0.75甲酸盐)。SFC分析:Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相:相A为CO_2,并且相B为MeOH+ACN(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中的40% MeOH+ACN(0.05% DEA)。流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35C;背压:100巴"。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(s,1H),7.52-7.44(m,1H),7.09-6.95(m,1H),4.65-4.52(m,3H),4.30(br d,J=13.2Hz,1H),3.65-3.55(m,3H),3.41(br t,J=11.2Hz,1H),3.25-3.16(m,2H),2.33-2.24(m,2H),2.23-2.08(m,5H),2.07-1.97(m,2H),1.91-1.82(m,1H),1.82-1.70(m,2H),1.28(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=568.3。

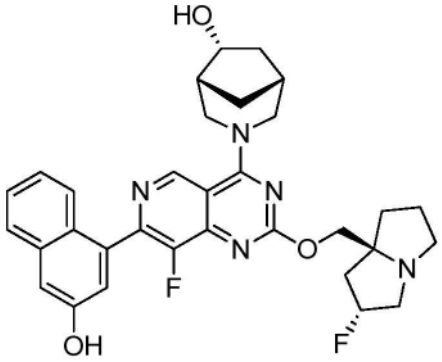
实例736



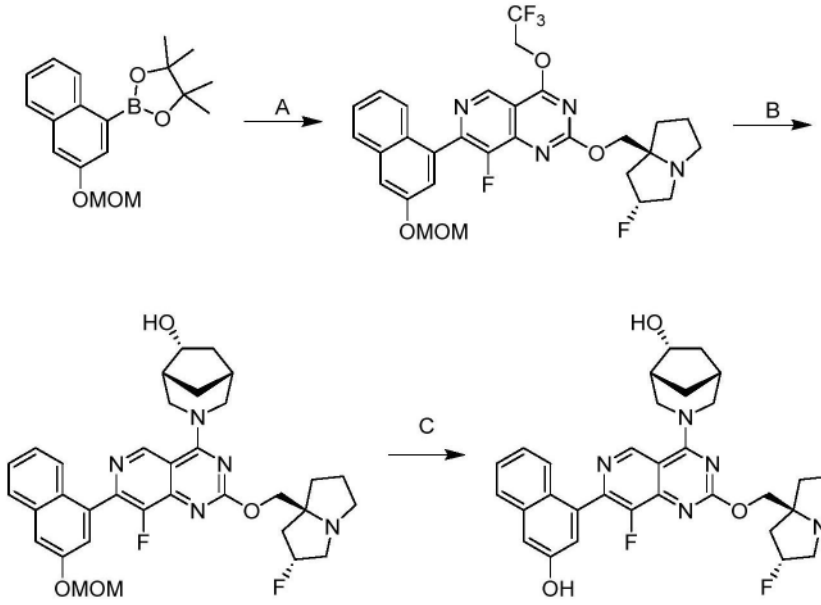
7-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0794] 按照实例735所述的3步程序由7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.14(s,1H),7.49(dd,J=5.6,8.4Hz,1H),7.03(t,J=8.8Hz,1H),4.70-4.59(m,3H),4.50-4.39(m,1H),3.98-3.61(m,4H),3.36-3.32(m,1H),3.29-3.21(m,1H),2.32-1.99(m,12H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.3。

实例737



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



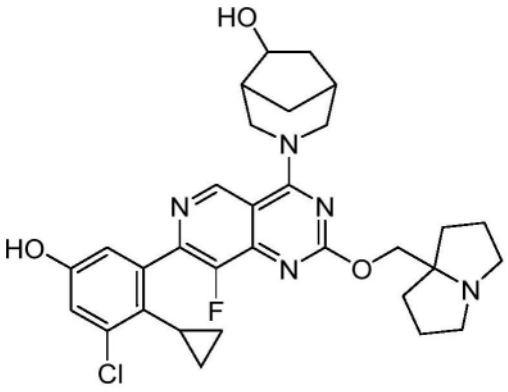
[0795] 步骤A.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.0g,1.0当量)和2-[3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(859mg,1.2当量)在甲氧基环戊烷(50mL)中的溶液中添加Ad_2nBuP-Pd-G3(166mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)。然后将混合物在100℃下在N_2下搅拌6小时。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩并通过制备型HPLC[C18,0.1%NH_3·H_2O条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(540mg,38%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.27(s,1H),7.95(d,J=8.0Hz,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.60-7.48(m,2H),7.42(d,J=2.0Hz,1H),7.39-7.32(m,1H),

5.52-5.11(m,5H),4.35-4.12(m,2H),3.45(s,3H),3.17-3.00(m,3H),2.92-2.78(m,1H),2.22-2.00(m,3H),1.93-1.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=591.2。

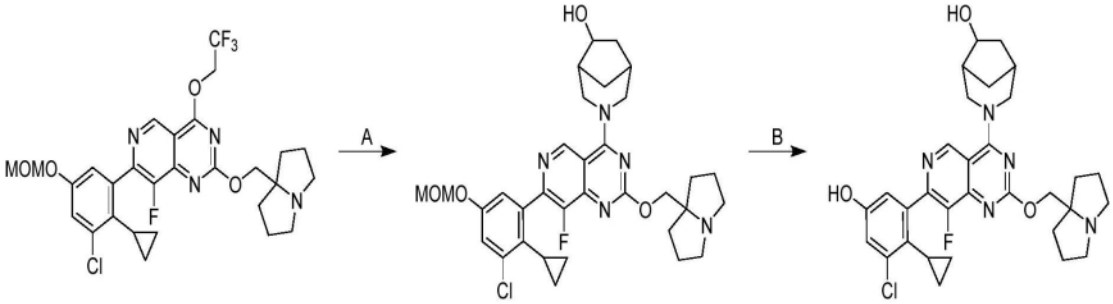
[0796] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(83.1mg,1.5当量,HCl)在DMF(0.6mL)中的溶液中添加DIPEA(219mg,5.0当量)和4Å分子筛(80mg)。然后将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并在减压下浓缩。将粗产物用制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,57%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.3。

[0797] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(20.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,1mL,123当量)中的溶液在0℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。然后将残余物溶解在MeCN(5mL)中。用固体$NaHCO_3$将pH调节至7。将混合物过滤并在减压下浓缩。将粗产物用制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:10%-40%,在10min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.0mg,37%产率,0.33FA);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.39(s,1H),8.18(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.52(br d,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=7.2Hz,1H),7.32-7.19(m,3H),5.42-5.17(m,1H),4.87-4.51(m,3H),4.25-4.09(m,2H),4.03(dd,J=4.0,10.4Hz,1H),3.72(br d,J=12.4Hz,1H),3.40-3.35(m,1H),3.35(br d,J=12.0Hz,1H),3.13-3.05(m,2H),3.02(s,1H),2.90-2.75(m,1H),2.33(br d,J=1.6Hz,1H),2.19-2.11(m,2H),2.10-1.97(m,3H),1.89-1.81(m,1H),1.77(br d,J=9.2Hz,3H),1.70-1.60(m,1H),1.26(br d,J=14.4Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=574.3。

实例738



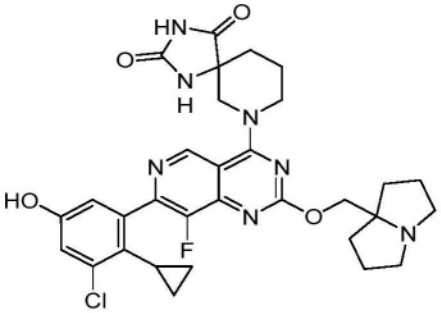
(1S,5S,6R)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[0798] 步骤A.3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)在DMF(1mL)和ACN(1mL)中的溶液中添加3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(25.6mg,1.2当量)和K_3PO_4(107mg,3.0当量)。将反应在40℃下在氮气气氛下搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(5mL)中并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=624.5。

[0799] 步骤B.(1S,5S,6R)-3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向3-(7-(3-氯-2-环丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(80.0mg,1.0当量)在ACN(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,3mL,93.6当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:13%-43%,在10min内]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18.5mg,22%产率,(0.7甲酸盐));^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(s,1H),8.47(s,1H),6.91(d,J=2.8Hz,1H),6.73(d,J=2.4Hz,1H),4.73(d,J=12.4Hz,1H),4.49(s,2H),4.29-4.21(m,1H),3.71(d,J=12.0Hz,1H),3.56-3.48(m,2H),3.43(d,J=12.8Hz,1H),3.15-3.07(m,2H),2.37-2.32(m,1H),2.28-2.16(m,4H),2.16-2.00(m,5H),2.00-1.92(m,2H),1.90-1.85(m,1H),1.80-1.73(m,2H),1.33-1.25(m,1H),0.55(s,2H),0.00(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=580.3。

实例739

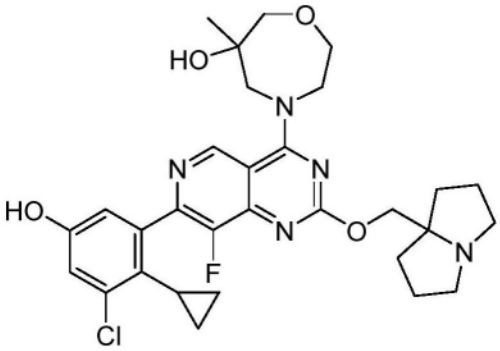


7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

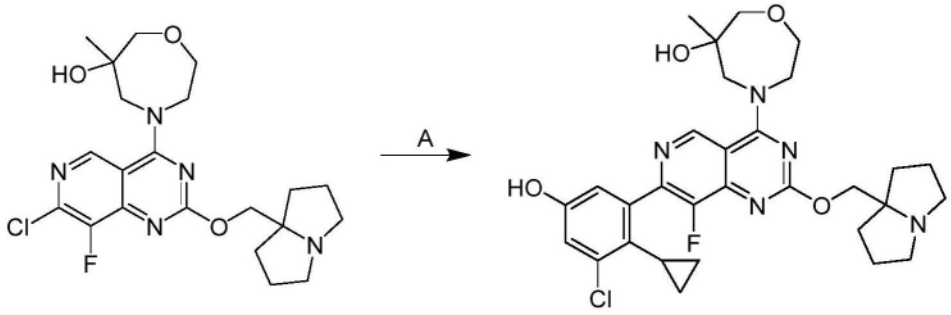
[0800] 按照实例738所述的2步程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物;

^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15(s,1H),6.98(d,J=2.6Hz,1H),6.82-6.80(m,1H),4.61-4.57(m,3H),4.48-4.41(m,1H),3.89-3.81(m,2H),3.68-3.62(m,2H),3.27-3.20(m,2H),2.34-2.26(m,3H),2.18(dt,J=6.1,12.8Hz,5H),2.10-2.06(m,2H),2.02-1.92(m,2H),1.88-1.81(m,1H),0.67-0.56(m,2H),0.07(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.3。

实例740

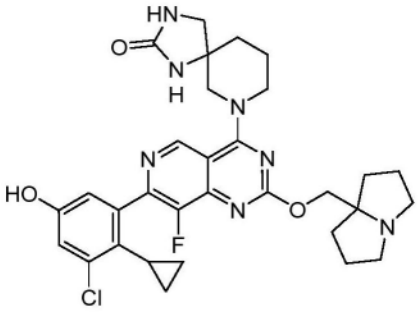


外消旋-(R)-4-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚-6-醇



[0801] 向4-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚-6-醇(30.0mg,1.0当量)和3-氯-4-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(29.3mg,1.5当量)在CPME(0.8mL)中的溶液中添加Ad_2nBuP-Pd-G_3(9.67mg,0.2当量)和K_3PO_4(1.5M,0.13mL,3.0当量)。将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(5mL)中并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,在10min内]纯化。将产物溶解在饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)中并用DCM(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(8.56mg,21%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.52-9.49(m,1H),6.90(d,J=2.6Hz,1H),6.73(d,J=2.4Hz,1H),4.53-4.46(m,4H),4.15-4.09(m,1H),3.98-3.93(m,1H),3.90-3.79(m,2H),3.67-3.58(m,2H),3.52-3.46(m,2H),3.15-3.07(m,2H),2.23-2.17(m,2H),2.12-2.02(m,4H),1.98-1.93(m,2H),1.82-1.75(m,1H),1.21(s,3H),0.55(br s,2H),0.01(br dd,J=7.1,10.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=584.4。

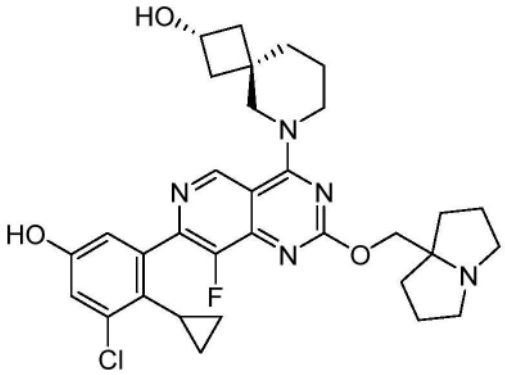
实例741



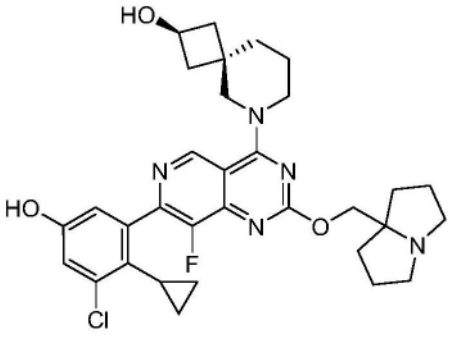
7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮

[0802] 按照实例738所述的2步程序合成标题化合物,以产生呈黄色固体的期望化合物(0.85甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.14(s,1H),8.54(s,1H),6.98(d,J=2.6Hz,1H),6.81(d,J=2.5Hz,1H),4.65-4.56(m,2H),4.55-4.48(m,1H),4.35(br d,J=12.8Hz,1H),4.21(br dd,J=4.1,14.3Hz,1H),4.03-3.94(m,1H),3.89(d,J=13.0Hz,1H),3.63-3.51(m,2H),3.42(d,J=9.4Hz,1H),3.23-3.11(m,2H),2.33-2.22(m,2H),2.14(qd,J=6.9,13.6Hz,4H),2.07-1.94(m,5H),1.93-1.80(m,2H),0.76-0.52(m,2H),0.07(br d,J=1.5Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.1。

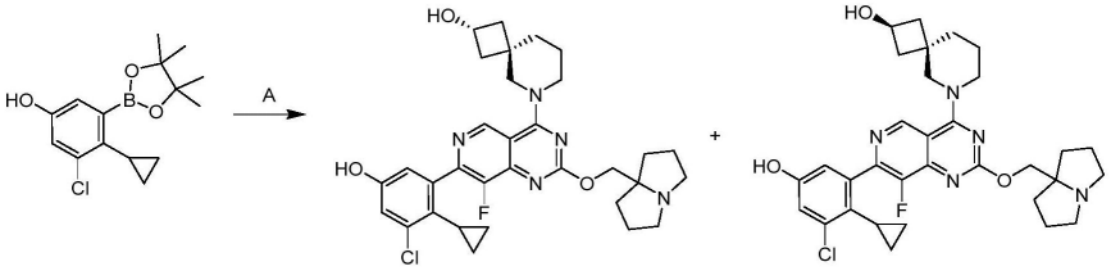
实例742



(2s,4r)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇实例743



(2r,4s)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇

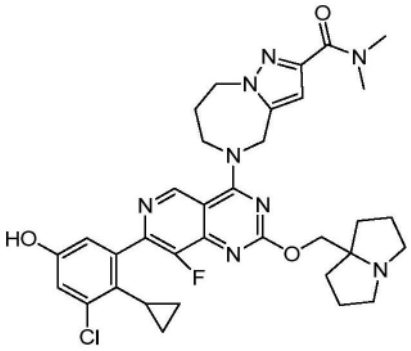


[0803] 步骤A.(2s,4r)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇和(2r,4s)-6-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:向6-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(40.0mg,1.0当量)和3-氯-4-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(33.2mg,1.3当量)在CMPE(0.8mL)中的溶液中添加Catacium Pd G3(12.6mg,0.2当量)和K_3PO_4(1.5M,0.17mL,3.0当量)。将反应在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(5mL)中并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA),B:ACN,B%:13%-43%,在10min内]纯化,以得到标题化合物,呈黄色固体的实例742(3.22mg,5.5%产率,0.4FA)和呈黄色固体的实例743(7.44mg,13%产率,0.4FA);

[0804] 实例742:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.10(s,1H),8.52(s,1H),6.98(d,J=2.4Hz,1H),6.81(d,J=2.6Hz,1H),4.63(s,2H),4.32-4.24(m,1H),4.04(s,4H),3.65(dd,J=6.8,11.6Hz,2H),3.26-3.23(m,2H),2.31(br dd,J=6.7,12.0Hz,4H),2.24(br s,4H),2.12-2.05(m,3H),1.82(s,4H),1.73-1.69(m,2H),0.63(d,J=6.4Hz,2H),0.07(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=594.5。

[0805] 实例743:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.05-9.00(m,1H),8.46-8.43(m,1H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),6.74(d,J=2.4Hz,1H),4.60-4.57(m,2H),4.24-4.19(m,1H),4.05-3.92(m,4H),3.63-3.56(m,2H),3.21-3.15(m,2H),2.25(dd,J=6.4,12.4Hz,2H),2.17-2.08(m,6H),2.06-1.96(m,3H),1.77-1.74(m,4H),1.73-1.59(m,2H),0.56(d,J=6.4Hz,2H),0.05--0.05(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=594.3。

实例744

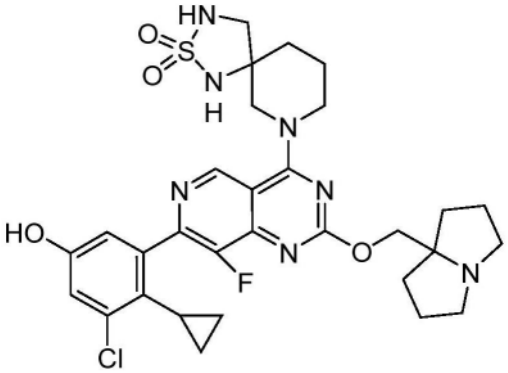


5-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂

卓-2-甲酰胺

[0806] 按照实例740所述的程序由中间体23合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物(0.64FA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.21(s,1H),6.97(d,J=2.4Hz,1H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.76(s,1H),5.26(s,2H),4.55-4.52(m,4H),4.47(br t,J=5.2Hz,2H),3.54-3.51(m,2H),3.34(s,3H),3.14-3.11(m,2H),3.10-3.03(m,3H),2.44(br d,J=3.2Hz,2H),2.24(dd,J=6.4,12.4Hz,2H),2.19-2.06(m,4H),2.05-1.95(m,2H),1.84(dt,J=2.0,5.6Hz,1H),0.61(br d,J=6.4Hz,2H),0.06(br d,J=1.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.3。

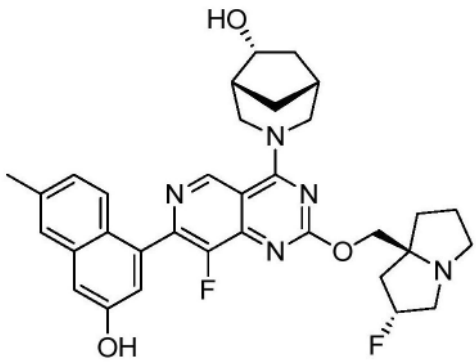
实例745



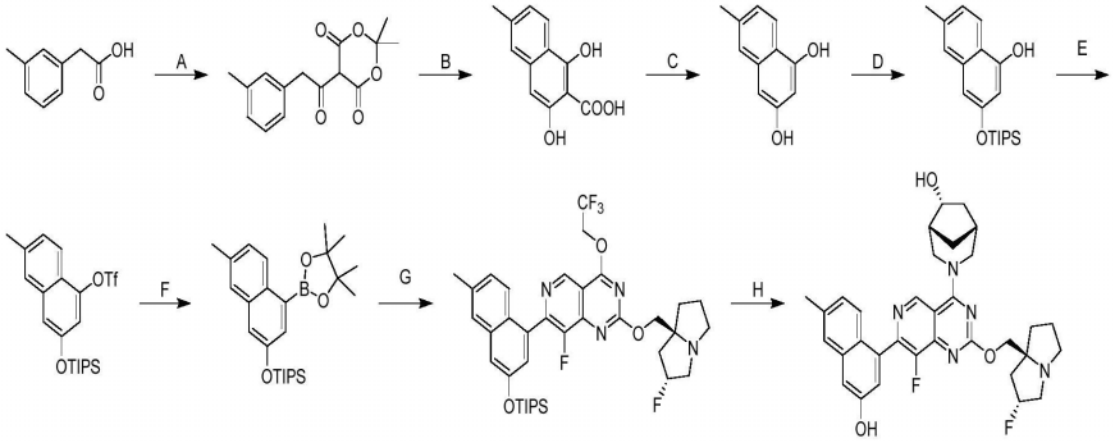
7-(7-(3-氯-2-环丙基-5-羟基苯基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

[0807] 按照实例738所述的2步程序合成标题化合物,以产生呈白色固体的期望化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08(s,1H),6.95(d,J=2.6Hz,1H),6.79(d,J=2.6Hz,1H),4.56(br d,J=13.5Hz,1H),4.40(br d,J=13.5Hz,1H),4.37-4.26(m,2H),3.81(d,J=13.3Hz,1H),3.72-3.62(m,1H),3.41(d,J=11.9Hz,1H),3.22-3.17(m,1H),3.17-3.09(m,2H),2.80-2.70(m,2H),2.16-2.01(m,4H),2.00-1.83(m,7H),1.82-1.72(m,2H),0.64(br s,2H),0.08(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.3。

实例746



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基-6-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[0808] 步骤A.2,2-二甲基-5-(2-(间甲苯基)乙酰基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮:在0℃下向2-(间甲苯基)乙酸(8.60g,1.0当量)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(9.90g,1.2当量)在DCM(90.0mL)中的溶液中添加DMAP(8.40g,1.2当量)和EDCI(13.2g,1.2当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(100mL)洗涤并将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至3:1]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(12.0g,72%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.24-7.18(m,1H),7.14-7.04(m,3H),4.29-4.27(m,2H),2.28(s,3H),1.72-1.68(s,6H)。

[0809] 步骤B.1,3-二羟基-6-甲基-2-萘甲酸:将2,2-二甲基-5-[2-(间甲苯基)乙酰基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(10.0g,1.0当量)添加到CF_3SO_3H(80.0mL)中,然后将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下,将冰水(200mL)添加至反应混合物中,并且然后过滤。将滤饼用水(150mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.0g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=219.1。

[0810] 步骤C.6-甲基萘-1,3-二醇:将1,3-二羟基-6-甲基-萘-2-甲酸(10.0g,1.0当量)溶解在ACN(60.0mL)和H_2O(60.0mL)中,然后在85℃下搅拌12小时。将反应混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.30g,39%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.95(s,1H),9.37(s,1H),7.83(d,J=8.5Hz,1H),7.31(s,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),6.48(s,1H),6.42(s,1H),2.37(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=175.1。

[0811] 步骤D.6-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-酚:向6-甲基萘-1,3-二醇(3.00g,1.0当量)在DCM(30.0mL中)的溶液中添加DIPEA(4.45g,2.0当量)和TIPSCl(2.99g,0.9当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1]纯化,以得到呈棕色油状物的标题化合物(1.40g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=331.3。

[0812] 步骤E.6-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯:向6-甲基-3-三异丙基甲硅烷基氧基-萘-1-酚(1.30g,1.0当量)在DCM(15.0mL)中的溶液中添加DIPEA(1.52g,3.0当量)和Tf_2O(1.66g,1.5当量)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚]纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物

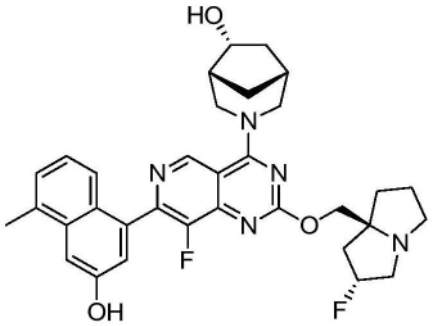
(1.40g,75%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=463.3。

[0813] 步骤F.三异丙基((7-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)硅烷:向(6-甲基-3-三异丙基甲硅烷基氧基-1-萘基)三氟甲磺酸酯(1.39g,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(1.14g,1.5当量)在二噁烷(20.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(220mg,0.1当量)和KOAc(885mg,3.0当量)。将混合物在100℃下搅拌6小时。将反应混合物过滤,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100:1至50:1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.15g,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=441.4。

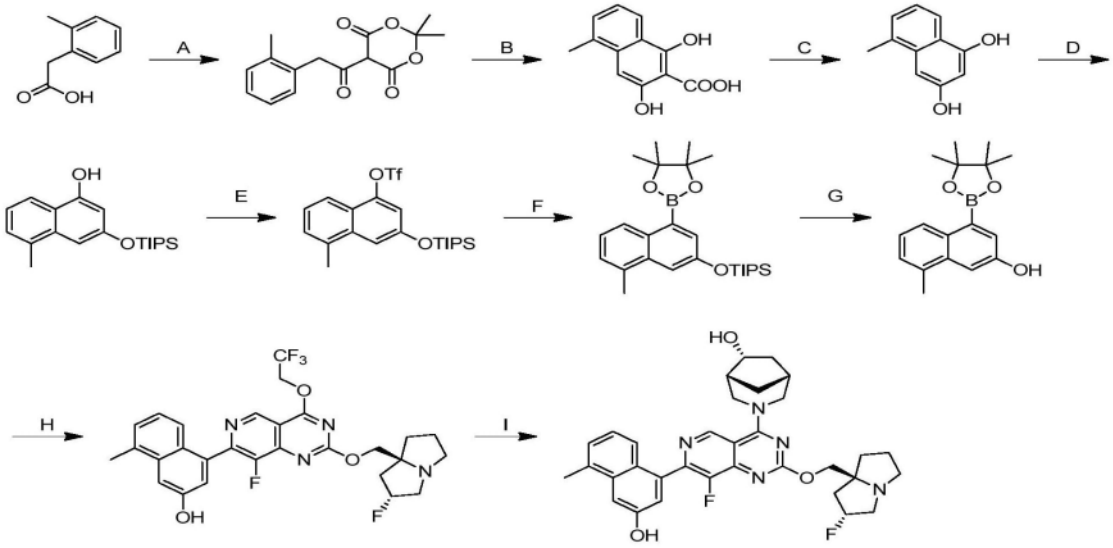
[0814] 步骤G.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(900mg,1.0当量)、三异丙基-[[7-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-萘基]氧基]硅烷(1.08g,1.2当量)在甲氧基环戊烷(20.0mL)中的溶液中添加Ad_2nBup-Pd-G3(149mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.00当量)。将混合物在100℃下搅拌6小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.6。

[0815] 步骤H.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基-6-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIPEA(14.4mg,8.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(1当量)和4 Å分子筛(10.0mg)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并浓缩,通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:13%-43%,在10min内]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.00mg,59%产率)(0.30甲酸盐);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.94-9.89(m,1H),9.38(s,1H),7.57(s,1H),7.42(br d,J=6.4Hz,1H),7.19(d,J=2.4Hz,1H),7.13(d,J=2.0Hz,1H),7.09(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),5.38-5.17(m,1H),4.78-4.57(m,2H),4.12(dd,J=7.2,10.5Hz,1H),4.06-3.98(m,1H),3.77-3.68(m,1H),3.13-3.05(m,2H),3.01(s,1H),2.88-2.78(m,1H),2.70-2.63(m,3H),2.42(s,3H),2.37-2.29(m,3H),2.19-2.10(m,2H),2.06-1.98(m,2H),1.87-1.80(m,1H),1.77(br d,J=9.6Hz,2H),1.71-1.60(m,1H),1.31-1.21(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=588.4。

实例747



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-5-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[0816] 步骤A-F.三异丙基((8-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)硅烷:按照实例746步骤A-F所述的6步程序由2-(邻甲苯基)乙酸合成标题化合物,以产生呈浅黄色油状物的期望化合物(3.5g);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.40(d,J=7.6Hz,1H),7.57(d,J=2.8Hz,1H),7.43(d,J=2.4Hz,1H),7.34-7.28(m,2H),2.56(s,3H),1.36(s,12H),1.34-1.28(m,3H),1.11(d,J=7.6Hz,18H)。

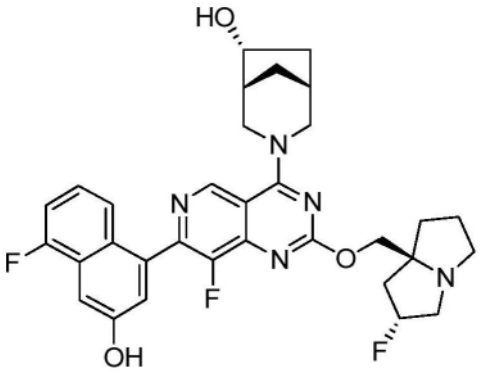
[0817] 步骤G.8-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚:向三异丙基((8-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)硅烷(2.0g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加CsF(6.90g,10当量)并将所得混合物搅拌15min。将混合物倒入H_2O(100mL)和乙酸乙酯(30mL)中,保持温度低于5℃。将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至5:1]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(0.95g,63%产率,86%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=285.1。

[0818] 步骤H.4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-8-甲基萘-2-酚:向8-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(500mg,1.5当量)、7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1当量)和Cs_2CO_3(在H_2O中1M,3.42mL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的混合物中添加CataCXium A Pd G3(83mg,0.1当量)。将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌5小时。将混合物

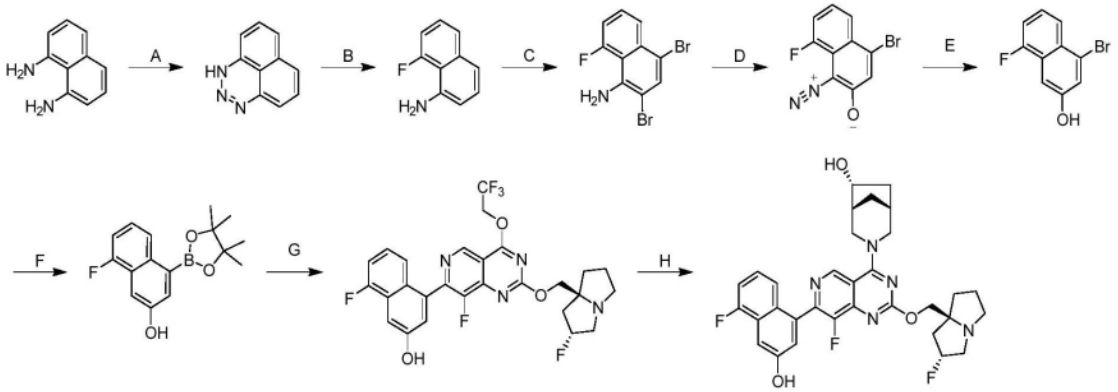
用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/1至2/1]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(0.38g,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=561.3。

[0819] 步骤I.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-5-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-8-甲基萘-2-酚(150mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(55mg,1.6当量)在DMF(0.7mL)中的混合物中添加DIPEA(69.2mg,2.0当量)和4分子筛(20mg)。将混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌40小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:17%-37%,7分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(66.0mg,40%产率,0.33FA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(s,1H),7.45(d,J=2.0Hz,1H),7.35(br d,J=8.4Hz,1H),7.29(br d,J=6.8Hz,1H),7.21(d,J=2.0Hz,1H),7.12(dd,J=7.2,8.0Hz,1H),5.39(d,J=53.2Hz,1H),4.78(br d,J=12.4Hz,1H),4.45-4.42(m,1H),4.36-4.32(m,2H),3.77(br d,J=12.4Hz,1H),3.64-3.33(m,5H),3.16(dt,J=5.2,9.6Hz,1H),2.65(s,3H),2.53-2.32(m,3H),2.30-2.05(m,5H),2.03-1.75(m,3H),1.42-1.34(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=588.2。

实例748



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(5-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[0820] 步骤A.1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪:在0℃下向萘-1,8-二胺(8.50g,1.0当量)在MeCN(100mL)中的溶液中加入AcOH(40mL)和$NaNO_2$(7.41g,2.0当量)在H_2O(40mL)中的溶

液。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到作为棕色固体的标题化合物(9.50g,97%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=170.1。

[0821] 步骤B.8-氟萘-1-胺:将1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪(8.50g,1.0当量)在吡啶氢氟化物(62.3g,12.5当量)中的溶液在90℃下搅拌2小时。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(500mL)中并用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后将混合物过滤,浓缩并且通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至30:1]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物8-氟萘-1-胺(5.90g,73%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.27-7.21(m,1H),7.12-7.06(m,1H),7.06-6.99(m,1H),6.74(br d,J=7.6Hz,1H),5.74(br s,2H)。

[0822] 步骤C.2,4-二溴-8-氟萘-1-胺:在25℃下向Br_2(12.2g,2.2当量)在AcOH(44.1g,21当量)中的溶液中加入8-氟萘-1-胺(5.60g,1.0当量)在AcOH(14.7g,7.0当量)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤。将滤饼用AcOH(60mL)洗涤,然后添加至20%水性NaOH(50mL)中。将该混合物搅拌20分钟并过滤。将固体用水(50mL)洗涤并且干燥,以得到作为棕色固体的标题化合物2,4-二溴-8-氟-萘-1-胺(7.2g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.85(s,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.57(dt,J=5.6,8.0Hz,1H),7.32(dd,J=7.6,14.8Hz,1H),5.92(br d,J=2.8Hz,2H)。

[0823] 步骤D.4-溴-1-重氮基-8-氟-萘-2-酚盐:在5℃-8℃下,向2,4-二溴-8-氟-萘-1-胺(7.10g,1.0当量)在AcOH(100mL)和丙酸(17.6g,10.7当量)中的溶液中分部分加入$NaNO_2$(1.84g,1.2当量)。将反应混合物在5℃-8℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水(500mL)中,将生成的固体过滤,用水(2×200mL)洗涤并且干燥,以得到作为棕色固体的标题化合物4-溴-1-重氮基-8-氟-萘-2-酚盐(6.0g,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.51(br dd,J=8.0,11.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.21(s,1H)。

[0824] 步骤E.4-溴-8-氟萘-2-酚:在0℃下向4-溴-1-重氮基-8-氟-萘-2-酚盐(5.50g,1.0当量)在EtOH(50mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(2.22g,2.8当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭,然后用EtOAc(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(1.35g,5.42mmol,26%产率,96%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.44(br s,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.28(d,J=1.6Hz,1H)。

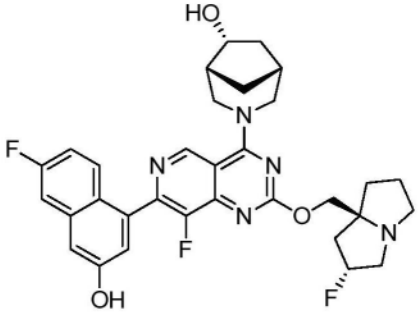
[0825] 步骤F.8-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚:向4-溴-8-氟-萘-2-酚(0.50g,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(1.05g,2.0当量)在DMSO(20mL)中的溶液中加入KOAc(610mg,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(152mg,0.1当量)。将反应混合物在75℃下在N_2下搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至20:1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(410mg,58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.01(s,1H),8.32(d,J=8.4Hz,1H),7.63(br s,1H),7.35(br s,1H),7.31-7.19(m,2H),1.36(s,12H)。

[0826] 步骤G.8-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向8-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(300mg,1.2当量)和7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(381mg,1.0当量)在环戊基甲基醚(12mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)和Ad_2nBuP Pd G3(63.2mg,0.1当量)。将混合物在100℃下在N_2下搅拌3小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯3:1至1:2]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(188mg,30%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.35(s,1H),9.26(s,1H),7.42(d,J=2.0Hz,1H),7.35-7.31(m,2H),7.31-7.20(m,2H),5.41-5.35(m,2H),4.30-4.17(m,2H),3.31(s,2H),3.14-3.06(m,2H),2.89-2.80(m,1H),2.10-2.01(m,2H),1.92-1.75(m,4H)。

[0827] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(5-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(90.0mg,1.0当量)和(1S,5S,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(30.4mg,1.2当量,HCl)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入DIPEA(103mg,5.0当量)和4Å分子筛(90mg)。将混合物在60℃下搅拌5小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:38%-68%,经9min]纯化并且进一步通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:11%-41%,经10min]再纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(40.0mg,42%产率)(0.50甲酸盐);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29(d,J=0.8Hz,1H),8.51(s,1H),7.47(d,J=2.4Hz,1H),7.34(br d,J=8.0Hz,1H),7.29(d,J=2.8Hz,1H),7.23-7.12(m,2H),5.57-5.30(m,1H),4.98-4.92(m,1H),4.85-4.74(m,1H),4.54-4.38(m,2H),4.33(td,J=4.8,10.0Hz,1H),3.78(br dd,J=4.4,12.4Hz,1H),3.70-3.46(m,4H),3.27-3.15(m,1H),2.57-2.33(m,3H),2.30-2.11(m,5H),2.07-1.97(m,1H),1.91(s,1H),1.86-1.77(m,1H),1.38(br d,J=13.6Hz,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=592.4。

实例749

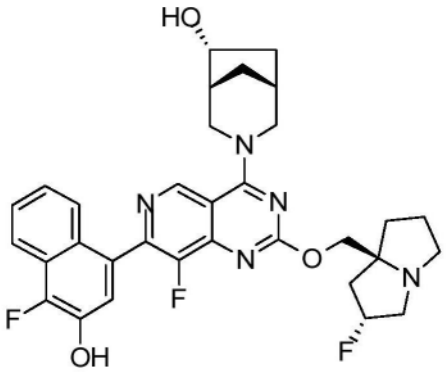


(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(6-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

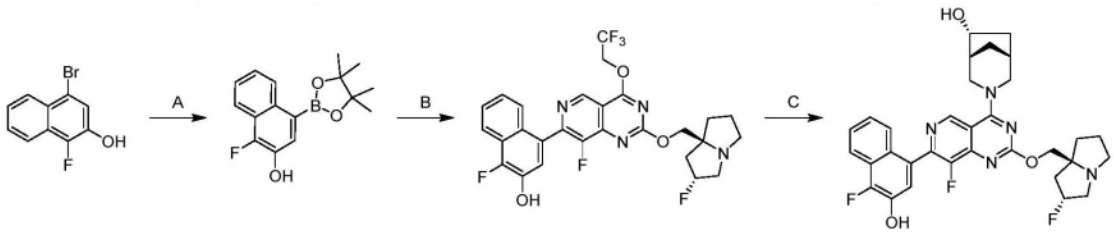
[0828] 标题化合物由2-(3-氟苯基)乙酸根据对于实例746描述的8-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.41甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.21(br s,1H),9.39(s,1H),8.21(s,1H),7.69-7.52(m,2H),7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.24-7.08(m,

2H),5.43-5.17(m,1H),4.75(br d,J=13.2Hz,2H),4.66-4.51(m,1H),4.21-4.08(m,2H),4.01(dd,J=3.2,10.4Hz,1H),3.77-3.67(m,1H),3.37-3.36(m,1H),3.15-3.06(m,2H),3.01(s,1H),2.90-2.77(m,1H),2.21-1.95(m,6H),1.87-1.74(m,4H),1.70-1.62(m,1H),1.30-1.19(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.3。

实例750



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(4-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



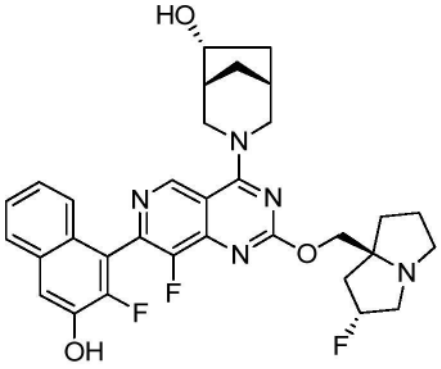
[0829] 步骤A.1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚:向4-溴-1-氟萘-2-酚(500mg,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(1.05g,2.0当量)和KOAc(407mg,2.0当量)在二噁烷(10mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(152mg,0.1当量)。将反应脱气并在90℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(50mL)和EtOAc(50mL)稀释,并且将水层用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至5:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(420mg,63%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.05(s,1H),8.57(br d,J=8.4Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=9.6Hz,1H),7.53(t,J=7.2Hz,1H),7.49-7.38(m,1H),1.36(s,12H)。

[0830] 步骤B.1-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(49.2mg,1.5当量)、7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(1.5M,228μL,3.0当量)在CPME(1mL)中的混合物中加入Ad_2nBuP Pd G_3(16.6mg,0.2当量)。将反应脱气并在100℃下在N_2气氛(15psi)下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(10mL)和EtOAc(10mL)稀释,然后过滤并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过制备型TLC(SiO_2,MeCN)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(55.0mg,85%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.40(s,1H),9.27(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.48-7.42(m,1H),7.40-7.33

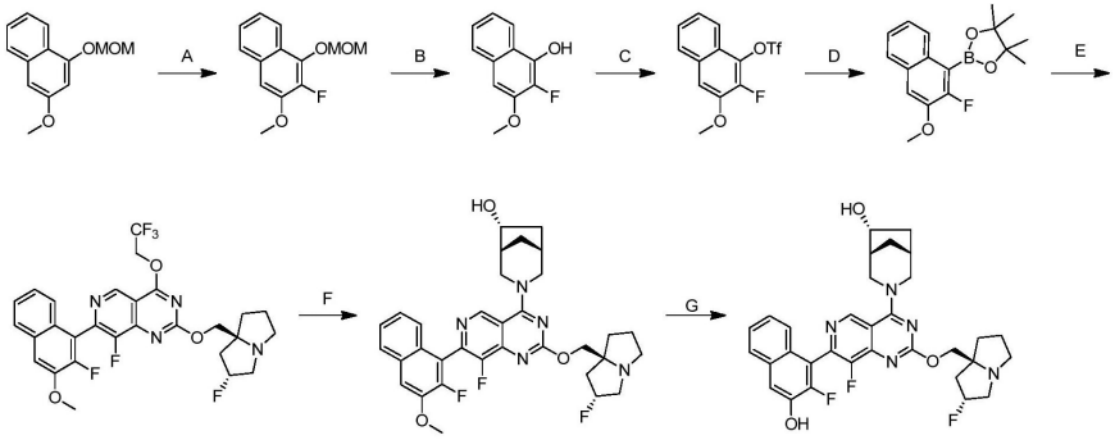
(m,1H),5.40(br d,J＝8.8Hz,2H),4.32-4.16(m,2H),3.13-3.04(m,2H),2.96-2.79(m,2H),2.19-2.09(m,2H),1.93-1.81(m,3H),1.73-1.62(m,1H),1.23(br s,1H)。

[0831] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(4-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向1-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(29.0mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.25mL)中的混合物中加入DIPEA(57.2mg,5.0当量)和4 ÅMS(20.0mg)。将混合物在60℃下搅拌6小时。将反应混合物过滤并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.83mg,9%产率)(0.18甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝11.06-9.84(m,1H),9.39(s,1H),8.20(s,1H),8.00(d,J＝8.4Hz,1H),7.72-7.51(m,2H),7.50-7.29(m,2H),5.43-5.13(m,1H),4.95-4.68(m,2H),4.60(br d,J＝12.0Hz,1H),4.24-4.09(m,2H),4.02(dd,J＝4.0,10.4Hz,1H),3.72(br d,J＝12.0Hz,1H),3.13-3.00(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.33(br d,J＝0.8Hz,1H),2.21-1.98(m,5H),1.92-1.74(m,4H),1.72-1.61(m,1H),1.25(br d,J＝12.8Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝592.4。

实例751



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(2-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0832] 步骤A.2-氟-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘:在N_2下向3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘(7.50g,1.0当量)在THF(75mL)中的溶液中缓慢加入n-BuLi(2.5M,2.0当量)和四甲基

乙二胺(3.99g,1.0当量)并将混合物在0℃下搅拌2小时。然后将NFSI(21.7g,2.0当量)在THF(10mL)中的溶液加入至以上反应溶液并将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用水(200mL)缓慢淬灭,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并且真空浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30:1至10:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.1g,39%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.13-8.07(m,1H),7.74-7.69(m,1H),7.48-7.38(m,2H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),5.36(d,J=0.8Hz,2H),4.01(s,3H),3.66(s,3H)。

[0833] 步骤B.2-氟-3-甲氧基萘-1-酚:在0℃下向2-氟-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘(3.10g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入TFA(30.8g,21当量)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(30mL)稀释,用EtOAc(10mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30:1至10:1)纯化,以得到作为红色油状物的标题化合物(1.50g,59%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.12-8.08(m,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.34(m,2H),6.83(d,J=7.6Hz,1H),5.63(d,J=4.8Hz,1H),4.00(s,3H)。

[0834] 步骤C.2-氟-3-甲氧基萘-1-基三氟甲磺酸酯:在0℃下向2-氟-3-甲氧基-萘-1-酚(1.00g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(1.05g,2.0当量)和Tf_2O(2.20g,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30:1至10:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.56mg,92%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.99-7.92(m,1H),7.81-7.74(m,1H),7.59-7.51(m,2H),7.27-7.24(m,1H),4.04(s,3H)。

[0835] 步骤D.2-(2-氟-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:将(2-氟-3-甲氧基-1-萘基)三氟甲磺酸酯(500mg,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(1.57g,4.0当量)、KOAc(454mg,3.0当量)、和Pd(dppf)Cl_2(113mg,0.1当量)在二噁烷(5mL)中的混合物脱气并在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黑色油状物的标题化合物(270mg,44%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.23-8.18(m,1H),7.74-7.68(m,1H),7.43-7.37(m,2H),3.98(s,3H),1.47(s,12H);LCMS(ESI,M+1):m/z=303.1。

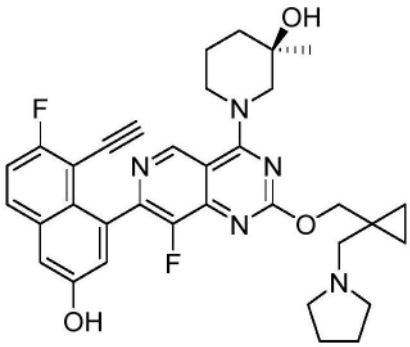
[0836] 步骤E.8-氟-7-(2-氟-3-甲氧基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)、2-(2-氟-3-甲氧基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(207mg,1.5当量)、CataCXium A Pd G3(33.2mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(4mL)中的混合物脱气并在85℃下在N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到残余物并且通过制备型-TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=579.3。

[0837] 步骤F.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(2-氟-3-甲氧基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六

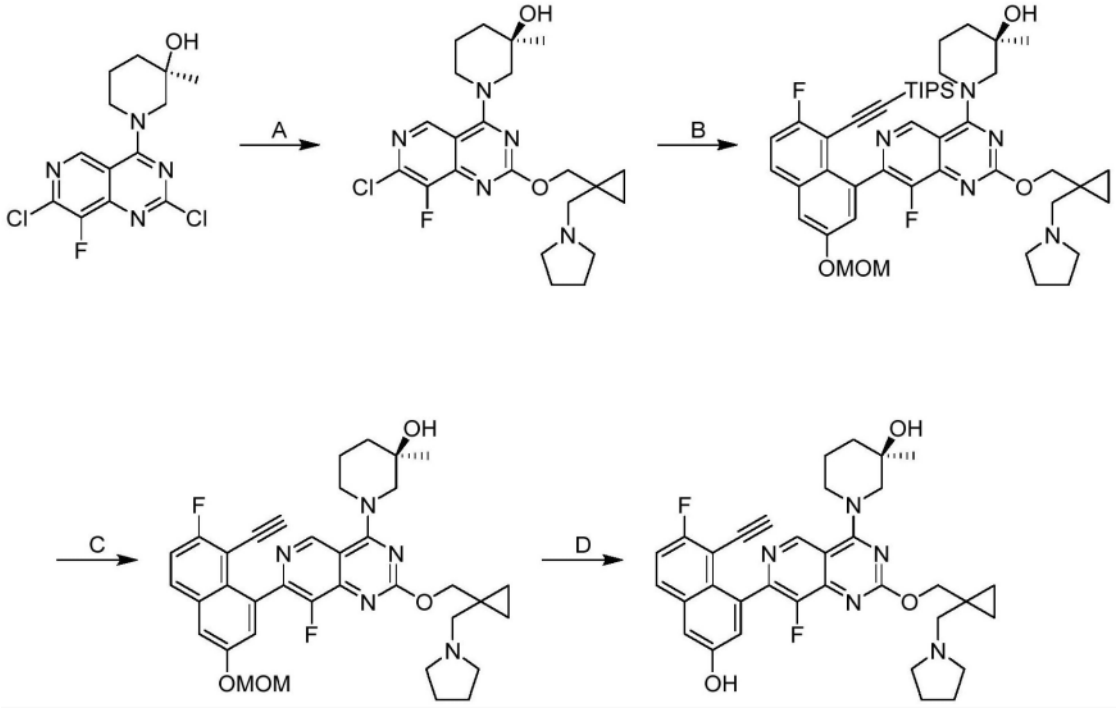
氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-7-(2-氟-3-甲氧基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(160mg,1.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(70.4mg,2.0当量)、DIPEA(107mg,3.0当量)和4Å分子筛(20mg)。将反应混合物在40℃下搅拌4小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(160mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.3。

[0838] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(2-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在0℃下向(1R,5R,6R)-3-(8-氟-7-(2-氟-3-甲氧基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中逐滴添加在DCM(0.5mL)中的BBr_3(207mg,5.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌5小时。将混合物倒入冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)中,用EtOAc(2×5mL)萃取,将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:32%-62%,经8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20.9mg,21%产率);柱:Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.,3um流动相:相A,对于CO_2,并且相B,对于MeOH+CAN(0.05% DEA);梯度洗脱:40% MeOH+ACN(0.05% DEA),在CO_2中;流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温度:35C;背压:100巴。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.32(d,J=2.4Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.34(m,3H),7.30-7.23(m,1H),5.43-5.21(m,1H),5.01-4.90(m,1H),4.79-4.74(m,1H),4.39-4.27(m,2H),4.26-4.20(m,1H),3.79-3.76(m,1H),3.48(br d,J=12.6Hz,1H),3.29-3.12(m,3H),3.07-2.95(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.35-2.10(m,5H),2.05-1.86(m,4H),1.85-1.76(m,1H),1.46-1.36(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.4;

实例752



(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



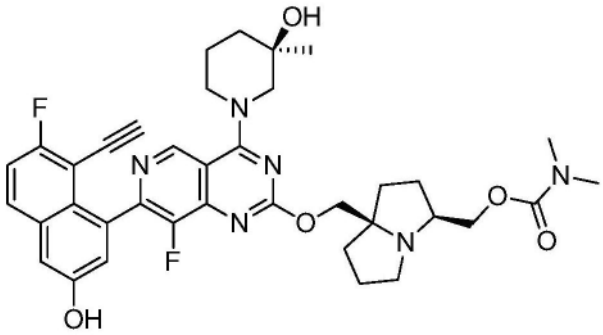
[0839] 步骤A:(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.10g,1.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入(1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲醇(567mg,1.1当量)、4Å分子筛(100mg)和Cs_2CO_3(3.25g,3.0当量)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(20.0mL)与水(10.0mL)之间分段。将有机相分离,在减压下浓缩,以得到标题化合物(850mg,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=450.1

[0840] 步骤B(R)-1-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(850mg,1.00当量)在二噁烷(10.0mL)和H_2O(2.00mL)中的溶液中加入K_3PO_4(802mg,2.0当量)、((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(968mg,1.0当量)和CataCXium A Pd G3(138mg,0.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50mL)与水(30mL)之间分段。将有机相分离,并减压浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(310mg,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=800.4

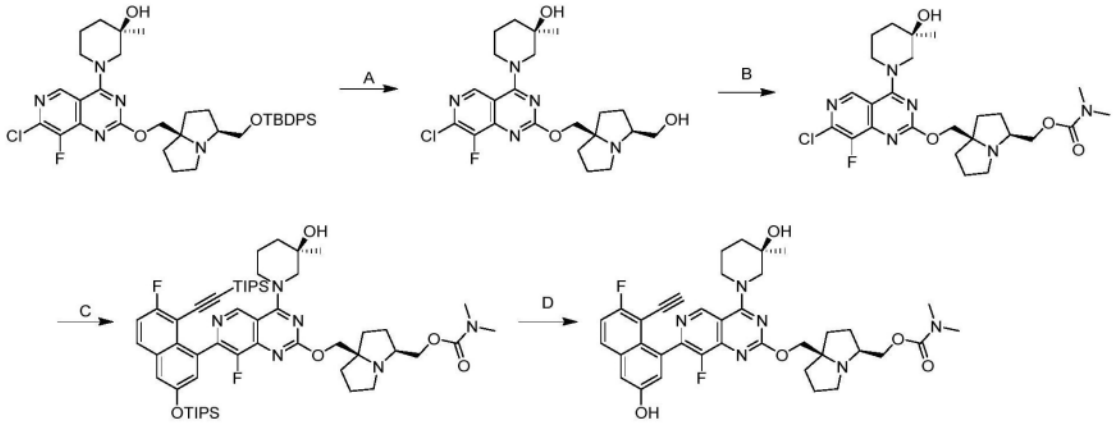
[0841] 步骤C(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(300mg,1.0当量)在DMF(8.0mL)中的溶液中加入CsF(570mg,10当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,46%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.4

[0842] 步骤D(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)在EtOAc(3.0mL)中的溶液中加入HCl/EA(4M,3.0mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(13.1mg,13%产率)(0.60甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.30-9.04(m,1H),8.56(s,1H),7.94-7.85(m,1H),7.42-7.21(m,3H),4.73-4.53(m,3H),4.41-4.26(m,2H),3.72-3.37(m,3H),3.22-2.98(m,5H),2.32-2.11(m,1H),1.99(br s,4H),1.92-1.64(m,3H),1.33-1.21(m,3H),0.88(br s,2H),0.82(s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.4

实例753



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[0843] 步骤A.(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下在N_2下向(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(5.00g,1.0当量)在DMF(50mL)中的混合物中加入CsF(16.2g,15当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将残余物倒入冰水(100mL)中并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法[DCM/MeOH 10:1至5:1]纯

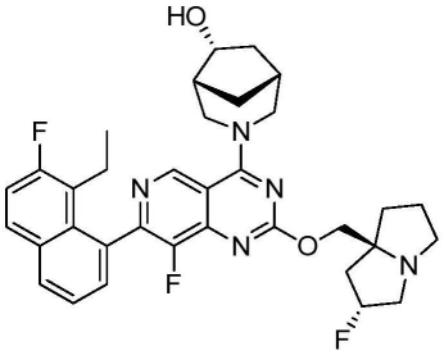
化,以得到作为无色油状物的标题化合物(3.00g,91%产率)。

[0844] 步骤B.((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下在N_2下向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(1.00g,1.0当量)、TEA(568mg,3.0当量)在DCM(10mL)中的混合物中加入(4-硝基苯基)氯甲酸酯(565mg,1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。然后在0℃下在N_2下逐滴添加N-甲基甲胺(213mg,1.5当量,HCl)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将残余物倒入冰水(15mL)中并且搅拌1min。将水相用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(35mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯3:1至1:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.00g,91%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.04-8.96(m,1H),5.74(s,1H),4.75-4.63(m,1H),4.34(br d,J=13.2Hz,1H),4.03-3.95(m,3H),3.90(dd,J=5.2,10.6Hz,1H),3.79(dd,J=6.4,10.5Hz,1H),2.97-2.87(m,2H),2.82(br d,J=13.6Hz,6H),2.70-2.62(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.85-1.73(m,4H),1.71-1.49(m,7H),1.14(s,3H)。

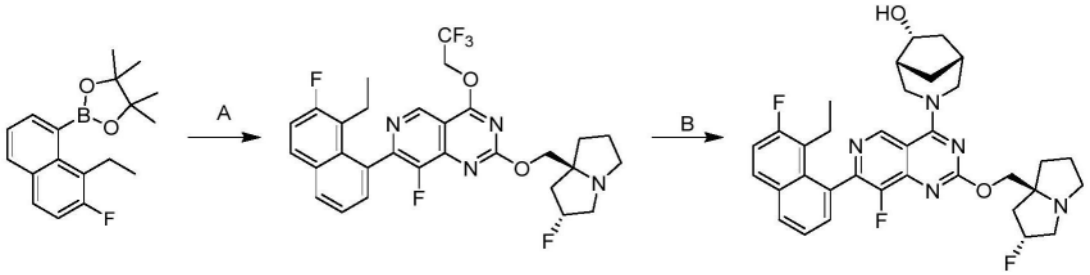
[0845] 步骤C.:((3S,7aR)-7a-(((8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:将在二噁烷(10mL)和H_2O(2.5mL)中的((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(400mg,1.0当量)、[6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(2-三异丙基甲硅烷基乙炔基)-2-萘基]氧基-三异丙基-硅烷(698mg,1.5当量)、K_3PO_4(474mg,3.0当量)、和Pd(dppf)Cl_2(48.5mg,74.5μmol,0.1当量)脱气并且然后在N_2下加热至80℃持续2小时。将残余物倒入冰水(5mL)中并且搅拌5分钟。将水相用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且真空浓缩。将混合物过滤并通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(180mg,24%产率)。

[0846] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在25℃下在N_2下向((3S,7aR)-7a-(((8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(80.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中加入CsF(182mg,15当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将残余物倒入冰水(10mL)中并且搅拌2分钟。将水相用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机相过滤并浓缩并且通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(50.6mg,85%产率)(0.25甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.24-9.08(m,1H),8.54(s,1H),7.92-7.85(m,1H),7.39-7.31(m,2H),7.30-7.23(m,1H),4.72-4.55(m,1H),4.46-4.28(m,3H),4.25-4.17(m,1H),4.11-4.02(m,1H),3.70-3.60(m,2H),3.51-3.38(m,1H),3.28-3.19(m,1H),3.12-3.01(m,1H),2.97-2.84(m,6H),2.36-1.71(m,12H),1.35-1.24(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.5。

实例754



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

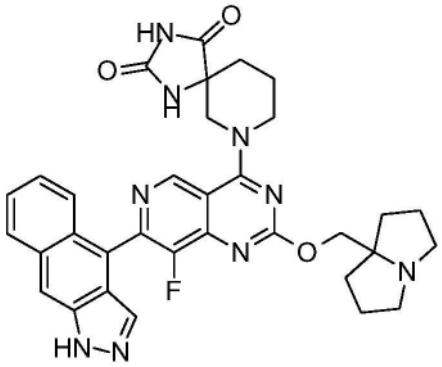


[0847] 步骤A.7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:将2-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(150mg,1.3当量)、7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(175mg,1.0当量)、Ad_2 n-BuP Pd G_3(43.7mg,0.15当量)、Cs_2CO_3(391mg,3.0当量)在甲氧基环戊烷(5.0mL)中的混合物脱气并在100℃下在N_2气氛下搅拌3小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇10:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50.0mg,22%产率)。LCMS[M+1]=577.2。

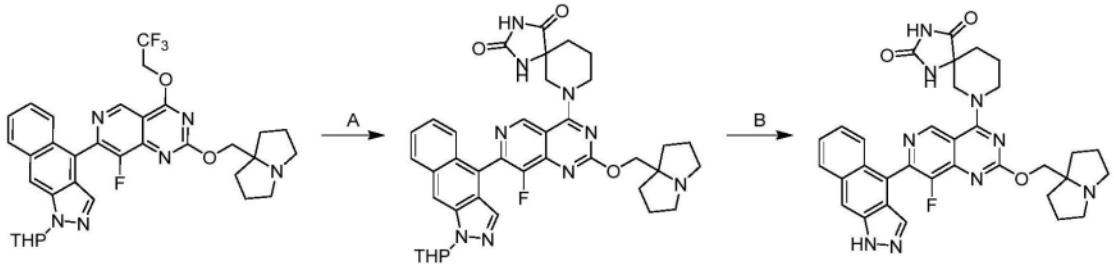
[0848] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)和乙腈(0.5mL)中的溶液中加入(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(13.2mg,1.2当量)、DIPEA(33.6mg,3当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将混合物在25℃下搅拌5小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(4.30mg,8.13%产率)(0.18甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.43-9.20(m,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),8.03(dd,J=6.4,8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.54-7.44(m,2H),5.43-5.15(m,1H),4.91-4.69(m,2H),4.64-4.51(m,1H),4.24-4.07(m,2H),4.01(d,J=10.0Hz,1H),3.75(br s,1H),3.09(br d,J=7.6Hz,2H),3.02(s,1H),2.83(br d,J=6.0Hz,1H),2.69-2.65(m,1H),2.34(br d,J=1.6Hz,3H),2.26-1.95(m,6H),1.93-1.59(m,5H),1.34-1.17(m,

2H),0.75(dt,J＝4.0,7.2Hz,3H);LCMS[M+1]＝604.4。

实例755



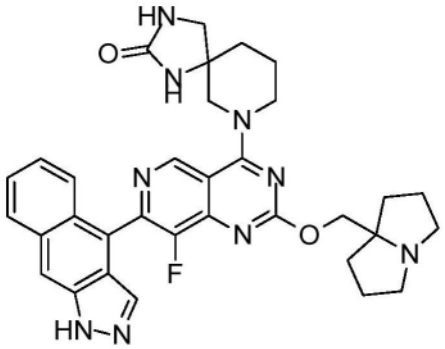
7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0849] 步骤A.7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(50.0mg,1.0当量)、DIPEA(101mg,10当量)和4Å分子筛(5mg)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(19.9mg,1.5当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(26.9mg,46%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝706.3。

[0850] 步骤B.7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:将7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25.0mg,1.0当量)在TFA(962mg,238当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:12%-42%,8min)纯化并且然后通过制备型-HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:10%-40%,10min)进一步再纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.01mg,14%产率,TFA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.35(s,1H),8.25(s,1H),8.15-8.05(m,2H),7.83(br d,J＝8.8Hz,1H),7.56-7.49(m,1H),7.42-7.36(m,1H),4.93-4.90(m,1H),4.86(br s,1H),4.75-4.64(m,3H),4.59-4.51(m,1H),4.04-3.89(m,2H),3.80-3.66(m,2H),2.41-2.00(m,12H),LCMS(ESI,M+1):m/z＝622.3。

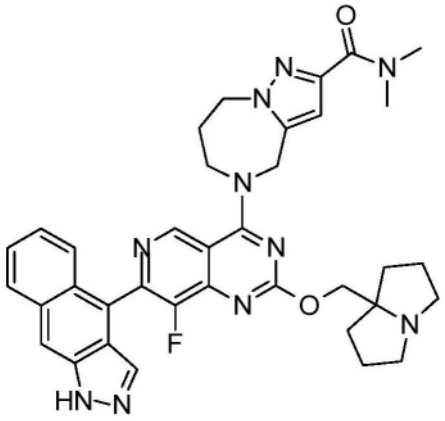
实例756



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[0851] 标题化合物由中间体21根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(TFA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.33(s,1H),8.22(s,1H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.05-8.02(m,1H),7.80(br d,J＝9.2Hz,1H),7.52-7.47(m,1H),7.39-7.34(m,1H),4.71-4.61(m,2H),4.49-4.28(m,2H),4.10-3.98(m,1H),3.96-3.88(m,1H),3.77-3.68(m,2H),3.50-3.43(m,1H),3.34(br s,2H),3.29(br s,1H),2.40-2.29(m,2H),2.28-2.17(m,4H),2.16-2.08(m,2H),2.07-1.87(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝608.3。

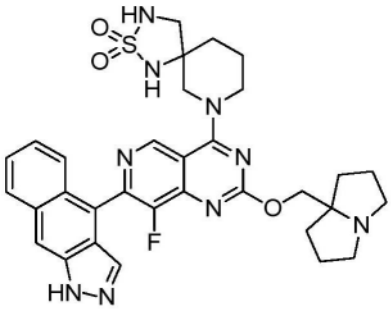
实例757



5-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0852] 标题化合物由中间体21根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.74甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.36(s,1H),8.21(s,1H),8.10-8.03(m,2H),7.79(br d,J＝8.0Hz,1H),7.52-7.46(m,1H),7.38-7.32(m,1H),6.81(s,1H),5.30(s,2H),4.58-4.46(m,6H),3.49-3.33(m,5H),3.12-2.98(m,5H),2.48(br s,2H),2.25-2.17(m,2H),2.07(qd,J＝6.4,17.6Hz,4H),1.99-1.90(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝661.4。

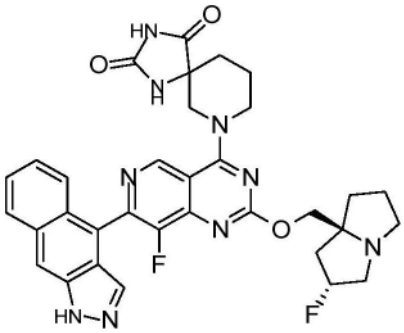
实例758



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

[0853] 标题化合物由中间体21根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.6甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31(s,1H),8.21(s,1H),8.12-7.98(m,2H),7.85-7.76(m,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.41-7.29(m,1H),4.68(br d,J=12.8Hz,2H),4.65-4.49(m,2H),3.92-3.81(m,1H),3.81-3.65(m,3H),3.51-3.38(m,1H),3.23(br d,J=11.6Hz,3H),2.44-2.30(m,2H),2.29-2.16(m,4H),2.16-2.04(m,4H),2.03(br s,1H),1.93-1.85(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.2。

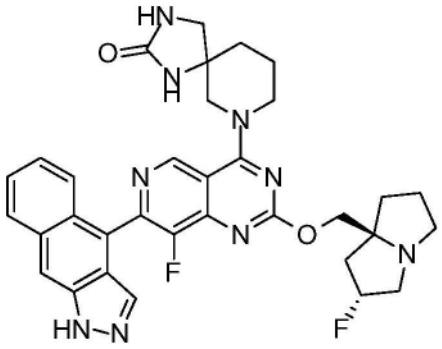
实例759



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0854] 标题化合物由中间体20根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.993FA)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31(s,1H),8.43(s,1H),8.22(s,1H),8.13-8.01(m,2H),7.80(br d,J=9.6Hz,1H),7.54-7.46(m,1H),7.40-7.31(m,1H),5.59-5.38(m,1H),4.73-4.58(m,2H),4.56-4.47(m,2H),3.95-3.81(m,2H),3.80-3.67(m,1H),3.67-3.55(m,2H),3.26(br s,1H),2.64-2.41(m,2H),2.38-2.25(m,2H),2.25(br s,2H),2.17-2.03(m,3H),2.02-1.93(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=640.4。

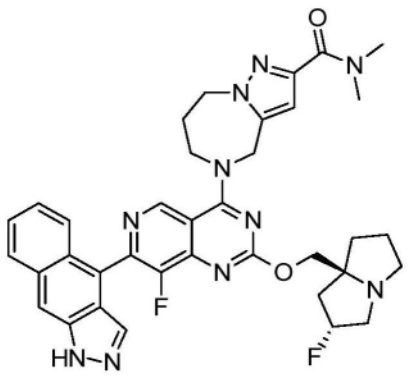
实例760



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[0855] 标题化合物由中间体20根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27(s,1H),8.20(s,1H),8.14-7.97(m,2H),7.79(br d,J=9.2Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.40-7.32(m,1H),5.46-5.17(m,1H),4.39-4.24(m,2H),4.18-3.98(m,4H),3.52-3.36(m,2H),3.25-3.18(m,3H),3.04-2.97(m,1H),2.35(br t,J=4.8Hz,3H),2.08-1.87(m,7H)LCMS(ESI,M+1):m/z=626.3

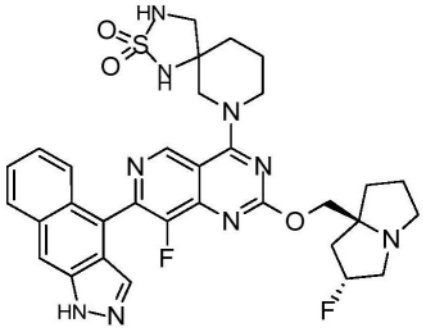
实例761



5-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[0856] 标题化合物由中间体20根据对于实例755描述的2-步骤31程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34(s,1H),8.20(s,1H),8.10-8.03(m,2H),7.79(br d,J=8.8Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.38-7.32(m,1H),6.80(s,1H),5.47-5.31(m,1H),5.29(s,2H),4.58-4.52(m,2H),4.49(br t,J=5.2Hz,2H),4.39(q,J=11.2Hz,2H),3.55-3.37(m,3H),3.35(s,3H),3.14(dt,J=5.8,9.6Hz,1H),3.08(s,3H),2.50-2.28(m,4H),2.23-1.95(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=679.4;

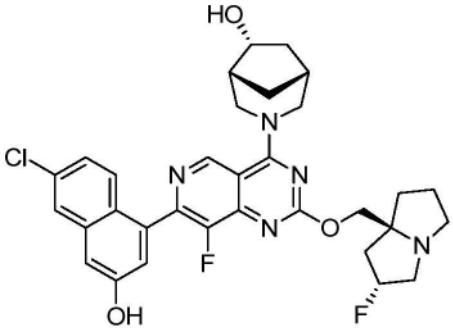
实例762



7-(7-(1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

[0857] 标题化合物由中间体20根据对于实例755描述的2-步骤程序合成,以产生作为白色固体的希望的化合物(0.64甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29-9.23(m,1H),8.20(s,1H),8.09-8.02(m,2H),7.84-7.77(m,1H),7.51-7.45(m,1H),7.39-7.30(m,1H),5.50-5.25(m,1H),4.67-4.62(m,1H),4.56-4.49(m,2H),4.42(br d,J=10.8Hz,1H),3.90-3.79(m,1H),3.76-3.64(m,1H),3.62-3.51(m,1H),3.46(br s,1H),3.41(br d,J=11.6Hz,2H),3.23-3.17(m,2H),2.54-2.40(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.30-2.21(m,1H),2.17-2.07(m,3H),2.06-1.95(m,3H),1.91-1.82(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.3

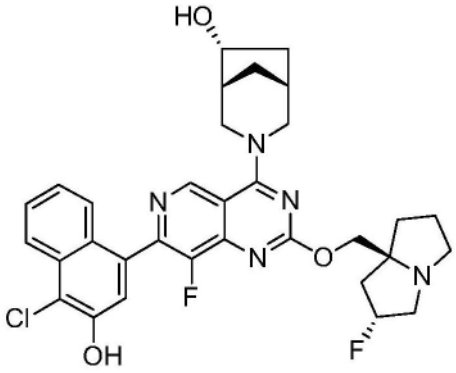
实例763



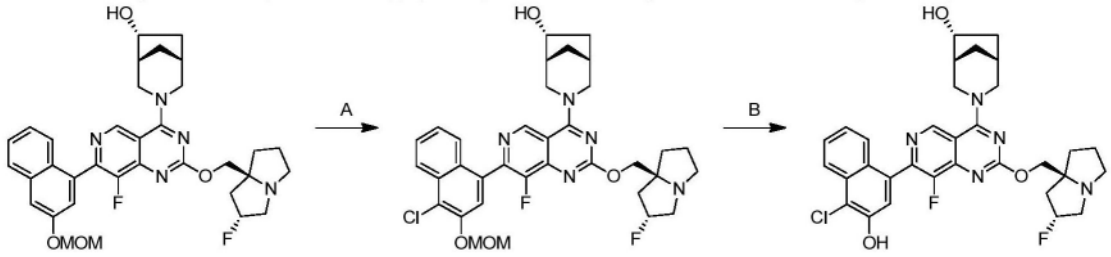
(1R,5R,6R)-3-(7-(6-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

[0858] 标题化合物由2-(3-氯苯基)乙酸根据对于实例746描述的8-步骤程序合成,以产生作为白色固体的希望的化合物(0.40甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.39(s,1H),8.22(s,1H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.56(br d,J=8.4Hz,1H),7.29(d,J=2.0Hz,1H),7.28-7.22(m,2H),5.42-5.15(m,1H),4.88-4.51(m,3H),4.22-4.08(m,2H),4.03(dd,J=4.0,10.4Hz,1H),3.71(br d,J=12.0Hz,1H),3.35(br d,J=12.8Hz,1H),3.12-2.99(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.33(br d,J=2.0Hz,1H),2.23-1.93(m,5H),1.93-1.58(m,5H),1.25(br d,J=13.2Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.2。

实例764



(1R,5R,6R)-3-(7-(4-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

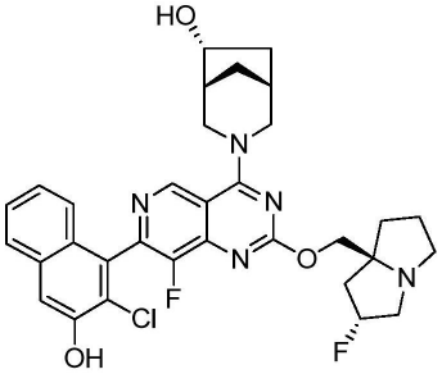


[0859] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(100mg,1.00当量)和NCS(28.1mg,1.30当量)在ACN(1.50mL)和DMF(0.20mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,浓缩并用制备型HPLC(柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:34%-54%,9min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(40.0mg,36%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.83-10.67(m,1H),9.48(s,1H),8.28(d,J=8.4Hz,1H),7.79-7.65(m,3H),7.57-7.48(m,1H),5.65-5.50(m,1H),5.46(s,2H),4.84-4.80(m,1H),4.63(br d,J=12.4Hz,1H),4.59(br d,J=2.4Hz,2H),4.18(td,J=5.2,10.4Hz,1H),3.92-3.69(m,5H),3.48(s,3H),3.39(br d,J=13.2Hz,1H),3.35-3.28(m,1H),2.57(br d,J=5.6Hz,1H),2.35-2.31(m,2H),2.21-2.05(m,5H),1.80(br d,J=12.0Hz,1H),1.68(br dd,J=4.4,7.2Hz,1H),1.27-1.20(m,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=652.4。

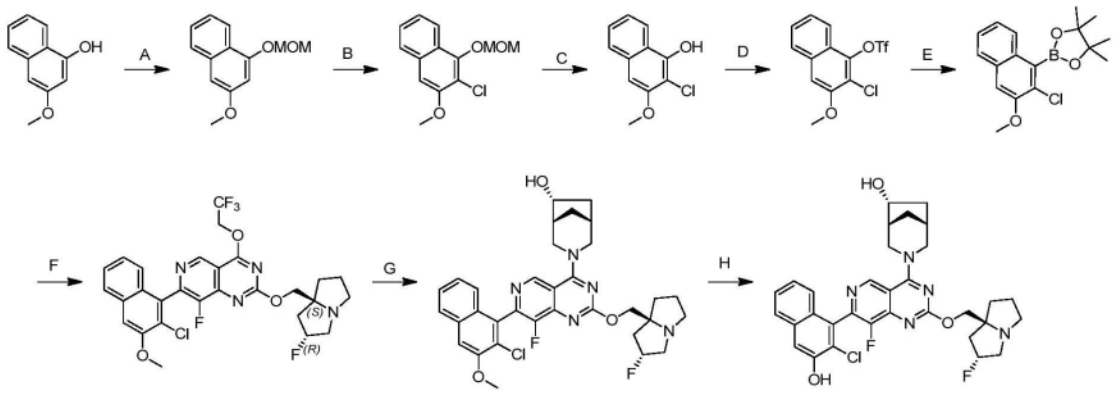
[0860] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(4-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(7-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(30.0mg,46.0μmol,1.00当量)在HCl/MeOH(4M,3.00mL,261当量)中的溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:14%-44%,10min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(7.81mg,28%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.74(s,1H),9.41(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.71-7.57(m,2H),7.44(s,1H),7.42-7.35(m,1H),5.44-5.17(m,1H),4.80-

4.71(m,2H),4.61(br d,J＝12.4Hz,1H),4.15(br dd,J＝5.4,8.8Hz,2H),4.10-4.00(m,1H),3.72(br d,J＝11.2Hz,1H),3.38(br s,1H),3.21-2.97(m,3H),2.90-2.80(m,1H),2.22-1.94(m,6H),1.89-1.73(m,4H),1.71-1.61(m,1H),1.25(br d,J＝13.6Hz,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝608.3。

实例765



(1R,5R,6R)-3-(7-(2-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0861] 步骤A.3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘:向3-甲氧基萘-1-酚(10.0g,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中加入DIPEA(22.3g,3.0当量)和溴(甲氧基)甲烷(8.61g,1.2当量),将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)和水(200mL)稀释,用EtOAc(100mL)萃取,将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯15:1至10:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10.5g,82%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝8.08(d,J＝8.4Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.36(t,J＝7.6Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),6.72(s,2H),5.28(s,2H),3.82(s,3H),3.46(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝219.2。

[0862] 步骤B.2-氯-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘:在氮气下在0℃下向3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘(7.50g,1.0当量)在THF(75mL)中的溶液中缓慢加入n-BuLi(2.5M,27.5mL,2.0当量)和四甲基乙二胺(4.04g,1.0当量)并将混合物在0℃下搅拌2小时。然后将1,1,1,2,2,2-六氯乙烷(16.3g,2.0当量)在THF(10mL)中的溶液加入以上反应并将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(300mL)缓慢淬灭并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且真空浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯30:1至10:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(8.00g,

92%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.10(dd,J=0.6,8.0Hz,1H),7.76-7.71(m,1H),7.51-7.39(m,2H),7.04(s,1H),5.31(s,2H),4.05-3.98(m,3H),3.76-3.68(m,3H)。

[0863] 步骤C.2-氯-3-甲氧基萘-1-酚:向2-氯-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘(4.00g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入TFA(30.8g,17当量)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(2×50mL)萃取,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.80g,54%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.17-8.10(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.47(t,J=7.2Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),6.82(s,1H),6.16(br s,1H),4.00(s,3H)。

[0864] 步骤D.2-氯-3-甲氧基萘-1-基三氟甲磺酸酯:在0℃下向2-氯-3-甲氧基萘-1-酚(1.00g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(970mg,2.0当量)和Tf_2O(2.03g,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(2×20mL)萃取,将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至30:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.33mg,81%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.83-7.77(m,1H),7.61-7.50(m,2H),7.25(s,1H),4.05(s,3H)。

[0865] 步骤E.2-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:将(2-氯-3-甲氧基-1-萘基)三氟甲磺酸盐(1.33g,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼(3.97g,4.0当量)、KOAc(1.15g,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(286mg,0.1当量)在二噁烷(13mL)中的混合物脱气并在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯20:1至5:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(590mg,47%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.44-7.36(m,1H),7.39-7.33(m,1H),7.19(s,1H),3.99(s,3H),1.52(s,12H)。

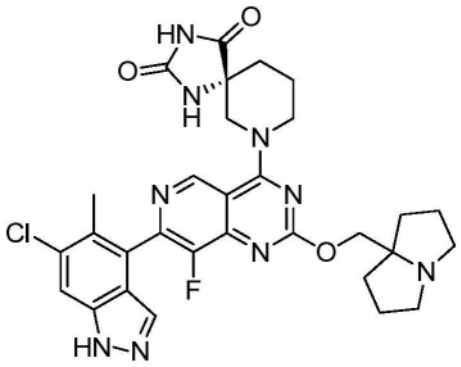
[0866] 步骤F.7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400mg,1.0当量)、2-(2-氯-3-甲氧基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(377mg,1.3当量)、CataCXium A Pd G3(66.4mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌6小时。将反应混合物用水(40mL)稀释,用EtOAc(2×30mL)萃取,将合并的有机相用盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(289mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=595.2。

[0867] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(280mg,1.0当量)在DMF(3mL)中的混合物中加

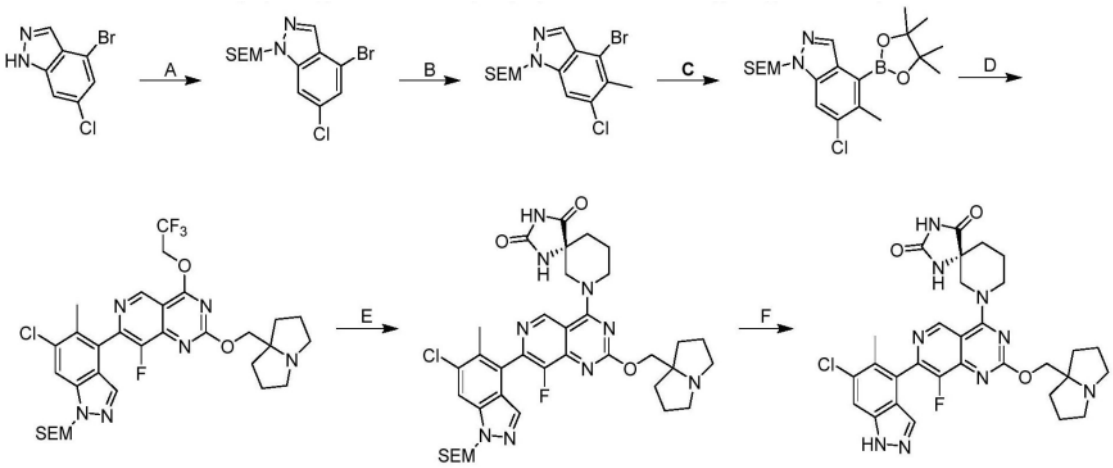
入(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(120mg,2.0当量)、DIPEA(182mg,3.0当量)和4Å分子筛(20mg)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(240mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.3。

[0868] 步骤H.(1R,5R,6R)-3-(7-(2-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在0℃下向(1R,5R,6R)-3-(7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(40.0mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中逐滴加入BBr_3(80.5mg,5.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌5小时。将混合物倒入冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)中,并用EtOAc(2×5mL)萃取,将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;相A:水(10mM NH_4HCO_3),相B:ACN,B%:28%-58%,经8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(7.10mg,17%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.33(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.19-7.14(m,1H),5.41-5.22(m,1H),5.00-4.92(m,2H),4.39-4.28(m,2H),4.28-4.19(m,1H),3.83-3.75(m,1H),3.49(br d,J=12.4Hz,1H),3.28-3.19(m,3H),3.07-2.97(m,1H),2.43-2.40(m,1H),2.36-2.11(m,5H),2.07-1.88(m,4H),1.86-1.79(m,1H),1.46-1.37(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.4。

实例766



(5R)-7-(7-(6-氯-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0869] 步骤A.4-溴-6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在0℃下向4-溴-6-氯-1H-吲唑(15.0g,1.0当量)在THF(200mL)中的溶液中加入NaH(3.89g,60%纯度,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中加入SEM-Cl(13.0g,1.2当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(100mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(15.0g,64%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.99(d J=0.8Hz,1H),7.55(d,J=0.8Hz,1H),7.36(d,J=1.6Hz,1H),5.69(s,2H),3.57-3.50(m,2H),0.93-0.86(m,2H),-0.05(s,9H)。

[0870] 步骤B.4-溴-6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:在-65℃下在N_2下向2-[(4-溴-6-氯-吲唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(2.0g,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中加入LDA(2.0M,4.15mL,1.5当量)。将混合物在-65℃下搅拌1小时。在-65℃下,向此溶液中缓慢加入MeI(3.92g,5当量)。将混合物在25℃下在N_2下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用H_2O(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.10g,52%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.99(s,1H),7.43(s,1H),5.88(s,2H),3.65-3.53(m,2H),2.81(s,3H),0.99-0.88(m,2H),0.00(s,9H)。

[0871] 步骤C.6-氯-5-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:在N_2下向4-溴-6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(5.0g,1.0当量)和Pin_2B_2(5.07g,1.5当量)在甲苯(100mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(974mg,0.1当量)和KOAc(3.92mg,3.0当量)。将混合物在110℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色液体的标题化合物(3.0g,52%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.32(s,1H),7.68(s,1H),5.85(s,2H),3.56-3.51(m,2H),2.85(s,3H),1.40(s,12H),0.90-0.86(m,2H),-0.05(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=423.1。

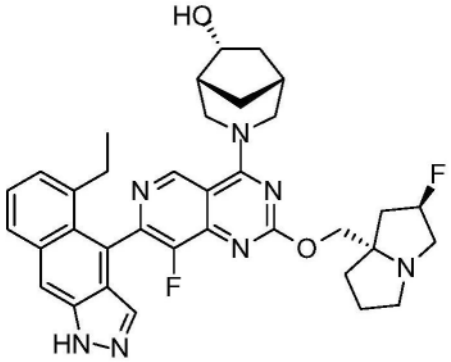
[0872] 步骤D.7-(6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(800mg,1.0当量)和K_3PO_4(1.50M,3.80mL,3.0当量)在甲苯(8.0mL)中的溶液中加入Ad_2nBup-Pd-G3(138mg,0.1当量)和6-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(1.21g,1.5当量)。将混合物在60℃下在N_2下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,22%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=681.1。

[0873] 步骤E.(5R)-7-(7-(6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)

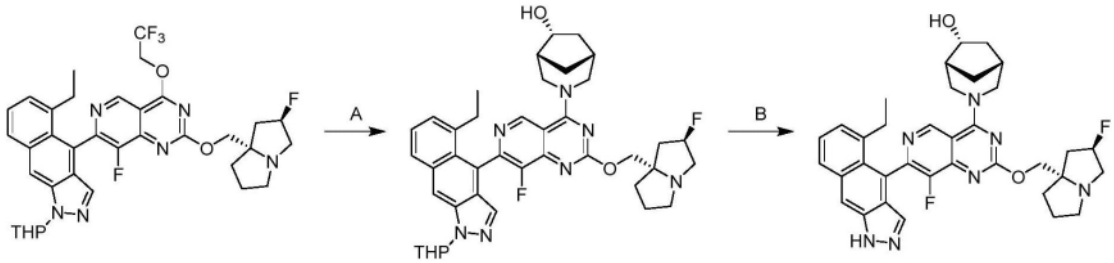
吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(171mg,3.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(223mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌6小时。将反应混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(200mg,58%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=750.2。

[0874] 步骤F.(5R)-7-(7-(6-氯-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-7-(7-(6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(100mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,203当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(10mM FA),B:ACN,B%:10%-40%,经7min]纯化并冻干,以得到作为白色固体的标题化合物(135mg,75%产率,0.61FA);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24-9.19(m,1H),8.52(s,1H),8.37(d,J=1.2Hz,1H),7.71(s,1H),4.67-4.61(m,1H),4.60-4.53(m,2H),4.50-4.41(m,1H),3.88-3.74(m,2H),3.67-3.58(m,2H),3.26-3.15(m,2H),2.68(s,3H),2.35-2.24(m,3H),2.23-2.10(m,5H),2.09-2.01(m,3H),1.99-1.94(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.2。

实例767



(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

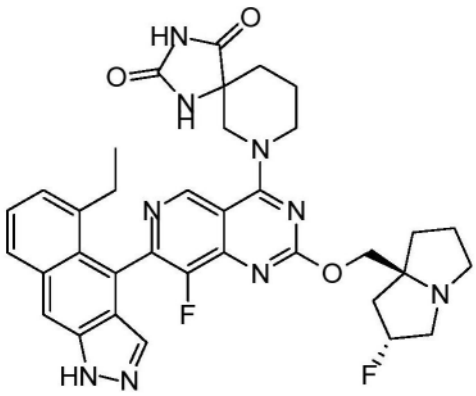


[0875] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向5-乙基-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(51.0mg,1.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(14.2mg,1.5当量)和4Å分子筛(10mg)在DMF(1mL)中的混合物中加入DIPEA(29.0mg,3.0当

量)。将混合物在40℃下搅拌10小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(43.0mg,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=710.5。

[0876] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在0℃下向(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(40.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,240当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将混合物的pH通过饱和水性$NaHCO_3$调节至8。将混合物用DCM(2×10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:YMC Triart C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN,B%:20%-50%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.53mg,0.15FA,18%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34(d,J=11.6Hz,1H),8.20(s,1H),7.94(br d,J=8.4Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.41(br t,J=7.2Hz,1H),7.27(br d,J=7.2Hz,1H),5.49-5.29(m,1H),4.49-4.31(m,3H),3.82(br t,J=11.2Hz,1H),3.56-3.36(m,4H),3.21-3.09(m,1H),2.52-2.17(m,8H),2.14-2.06(m,2H),2.00-1.76(m,4H),1.48-1.17(m,2H),1.03-0.91(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=626.4。

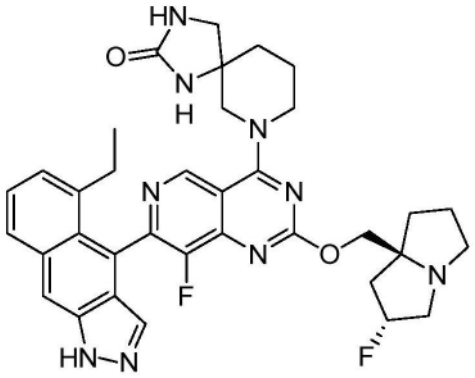
实例768



7-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0877] 标题化合物由中间体22根据对于实例767描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(s,1H),8.20(s,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.76-7.67(m,1H),7.45-7.38(m,1H),7.30-7.24(m,1H),5.38-5.23(m,1H),4.71-4.45(m,2H),4.43(br s,2H),3.87-3.67(m,2H),3.30-3.15(m,3H),3.07-2.96(m,1H),2.54-2.35(m,2H),2.34-2.11(m,4H),2.06-1.88(m,6H),1.04-0.89(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.3。

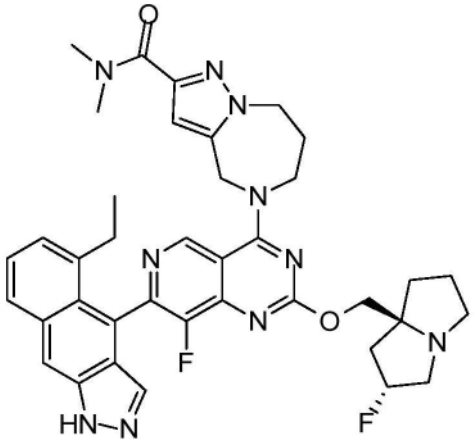
实例769



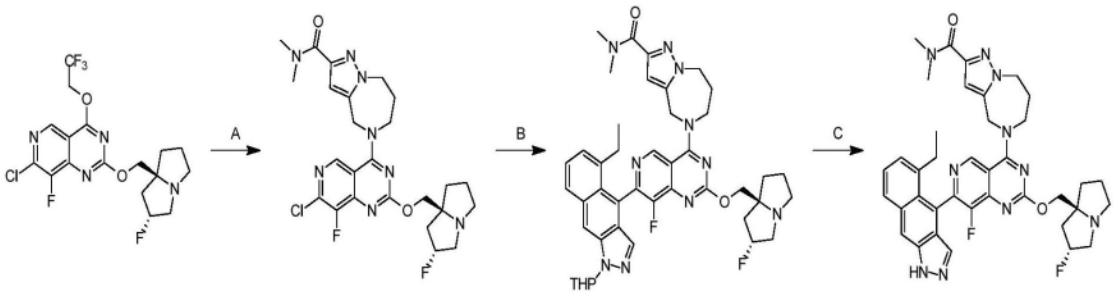
7-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-2-酮

[0878] 标题化合物由中间体22根据对于实例767描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.29甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(s,1H),8.20(s,1H),7.95(br d,J=8.6Hz,1H),7.71(br d,J=4.8Hz,1H),7.41(br t,J=7.6Hz,1H),7.28(br d,J=2.4Hz,1H),5.49-5.26(m,1H),4.53-4.10(m,4H),4.05-3.85(m,2H),3.62-3.34(m,5H),3.14(br d,J=5.4Hz,1H),2.60-2.34(m,3H),2.33-2.17(m,2H),2.08(br d,J=7.6Hz,2H),2.03-1.81(m,5H),1.04-0.87(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=654.4。

实例770



5-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



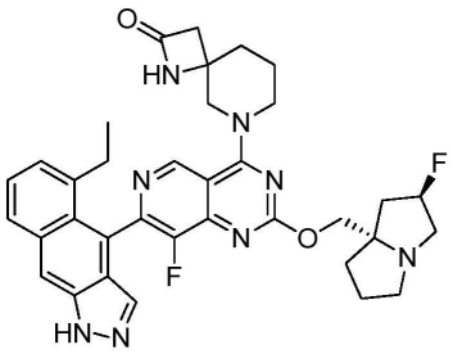
[0879] 步骤A.5-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三

氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(171mg,1.2当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(265mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌10小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(180mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=547.3。

[0880] 步骤B.5-(7-(5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在N_2下向5-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(160mg,1.3当量)、5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(90.0mg,0.98当量)和K_3PO_4(1.5M,0.45mL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(1.5mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(16.4mg,0.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=791.5。

[0881] 步骤C.5-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下向5-(7-(5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(95.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,112当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,经10min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(12.2mg,14%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29(s,1H),8.20(s,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.72(s,1H),7.44-7.37(m,1H),7.27(d,J=6.8Hz,1H),6.77(s,1H),5.53-5.16(m,3H),4.60-4.37(m,6H),3.65-3.43(m,3H),3.33(s,3H),3.25-3.13(m,1H),3.08(s,3H),2.59-2.33(m,6H),2.32-2.22(m,1H),2.19-1.96(m,3H),0.96(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=707.5。

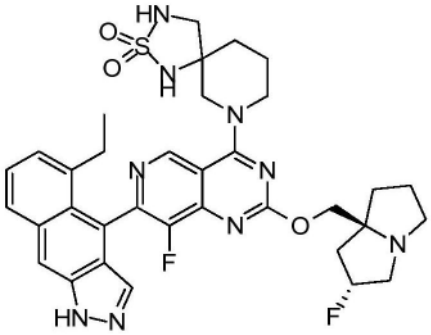
实例771



6-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-酮

[0882] 标题化合物根据对于实例770描述的3-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.28FA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(s,1H),8.23(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,1H),7.74(s,1H),7.47-7.40(m,1H),7.30(br d,J=6.8Hz,1H),5.51-5.35(m,1H),4.55-4.32(m,4H),4.05(dd,J=8.8,13.2Hz,1H),3.98-3.79(m,1H),3.65-3.45(m,3H),3.25-3.16(m,1H),3.00-2.88(m,1H),2.79(br d,J=14.8Hz,1H),2.57-2.36(m,4H),2.27-2.12(m,4H),2.07-1.98(m,4H),0.99(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=639.4。

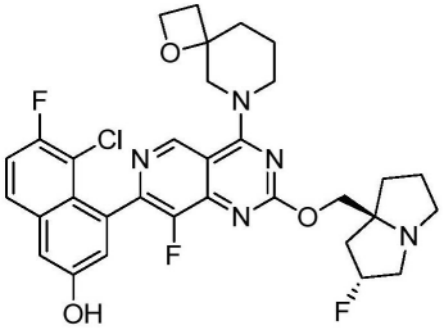
实例772



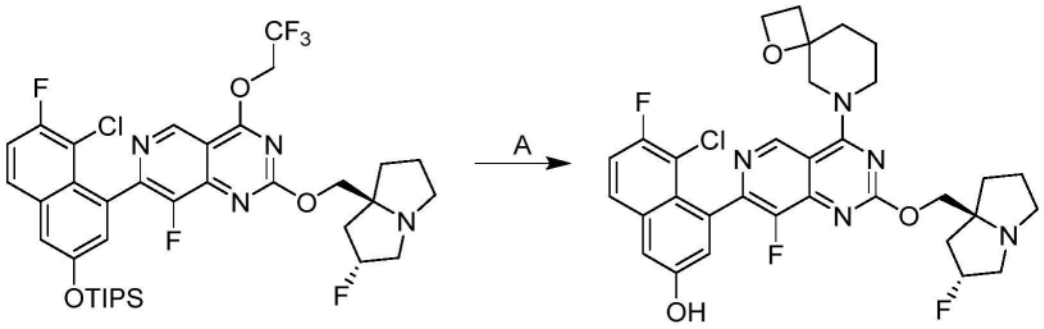
7-(7-(5-乙基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

[0883] 标题化合物由中间体22根据对于实例767描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.60甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.20(d,J=8.0Hz,1H),8.20(d,J=3.6Hz,1H),7.95(br d,J=8.4Hz,1H),7.85-7.68(m,1H),7.45-7.38(m,1H),7.28(br d,J=6.4Hz,1H),5.52-5.34(m,1H),4.81-4.66(m,1H),4.63-4.42(m,3H),3.86-3.73(m,1H),3.72-3.58(m,2H),3.58-3.48(m,2H),3.42-3.36(m,1H),3.19(br dd,J=12.0,18.2Hz,2H),2.57-2.41(m,3H),2.40-2.24(m,2H),2.22-2.05(m,4H),2.02-1.80(m,3H),0.99(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=690.1。

实例773

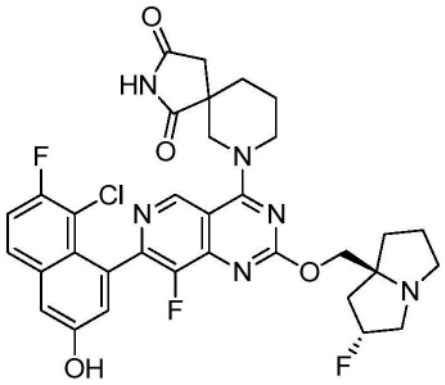


5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[0884] 将5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30mg,1.0当量)、1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(11.6mg,2.0当量)、DIPEA(17.5mg,4.0当量)和4Å分子筛(30mg)在DMF(0.2mL)中的混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液浓缩并且通过制备型HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(10.3mg,15.5%产率)(0.40甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.28(br d,J=11.0Hz,1H),8.60-8.44(m,1H),7.82(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.49-7.32(m,2H),7.25(s,1H),5.57-5.28(m,1H),4.77-4.58(m,2H),4.57 -4.36(m,4H),3.81(br d,J=13.2Hz,1H),3.73-3.38(m,4H),3.22(br s,1H),2.61-2.33(m,4H),2.28(br s,2H),2.15(br d,J=2.2Hz,2H),2.08-1.87(m,3H),1.82(br d,J=8.4Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=626.4。

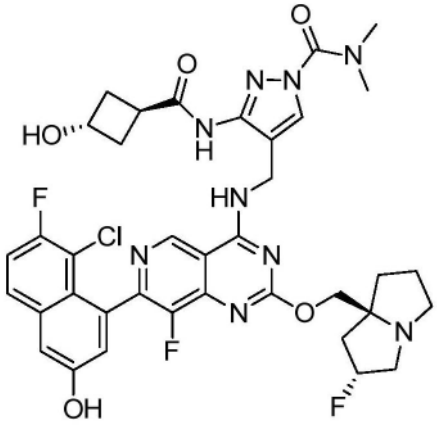
实例774



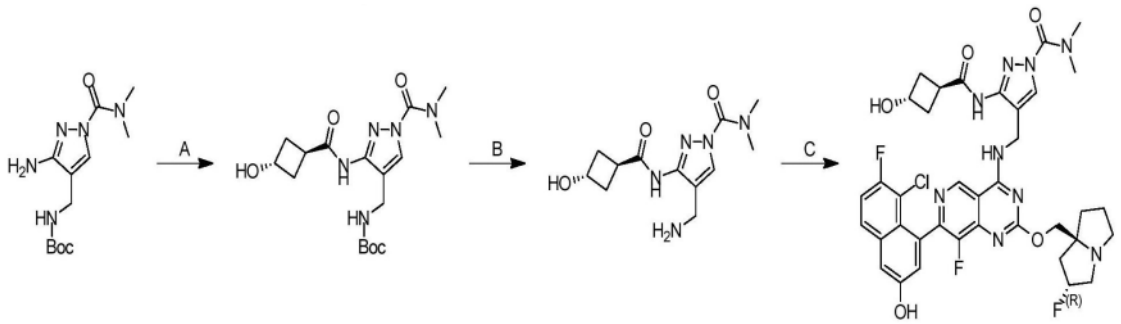
7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1,3-二酮

[0885] 标题化合物由中间体24根据对于实例773描述的程序合成,以产生作为白色固体的希望的化合物^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08-9.01(m,1H),7.86-7.76(m,1H),7.41-7.34(m,2H),7.24-7.17(m,1H),5.42-5.21(m,1H),4.71-4.54(m,3H),4.45-4.36(m,1H),4.33-4.21(m,2H),3.97-3.75(m,2H),3.20-2.90(m,3H),2.71-2.63(m,1H),2.40-2.06(m,5H),2.03-1.83(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=667.2。

实例775



4-(((7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-((1r,3S)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺



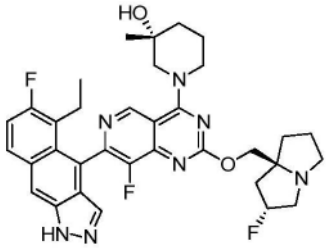
[0886] 步骤A.((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-((1r,3r)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((3-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)和(1r,3r)-3-羟基环丁烷甲酸(184mg,1.5当量)在DMF(9mL)中的混合物中加入TEA(321mg,3.0当量)和T3P(1.01g,在EtOAc中50%纯度,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌3小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(130mg,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=7.94-7.83(m,1H),7.20-7.05(m,1H),5.26-5.10(m,1H),5.10-5.01(m,1H),4.32-4.21(m,1H),3.91-3.86(m,2H),3.84(br d,J=6.0Hz,1H),3.11(br s,6H),2.40-2.36(m,2H),2.12-2.02(m,2H),1.38-1.37(m,9H)。

[0887] 步骤B.4-(氨甲基)-3-((1r,3r)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-((1r,3r)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在ACN(0.6mL)中的混合物中加入HCl·二噁烷(4M,1.28mL,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(108mg,粗品,HCl)。

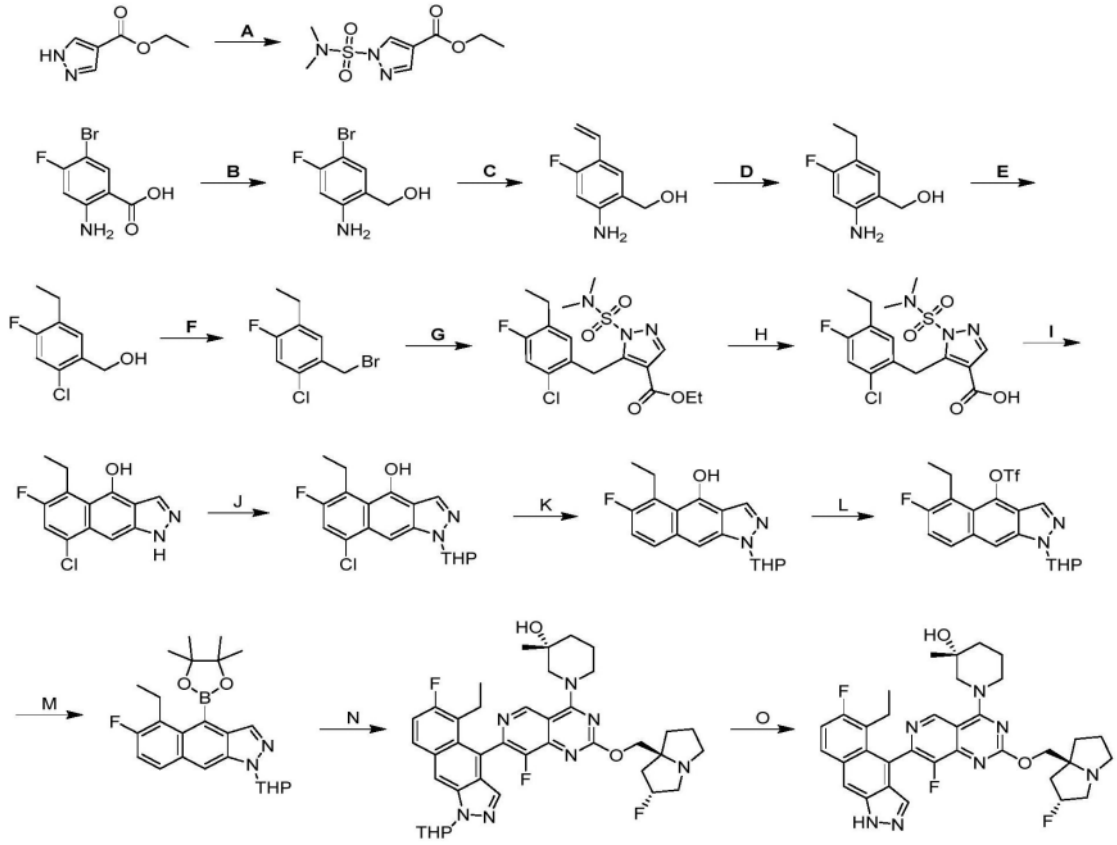
[0888] 步骤C.4-(((7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-((1r,3S)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(64mg,1.0当量)和4-(氨甲基)-3-((1r,3r)-3-羟基环丁烷甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺(108mg,4.0当量,HCl)在ACN(0.5mL)和DMF

(0.5mL)中的混合物中加入K_3PO_4(144mg,8.0当量)和4Å分子筛(40mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(30mg,43%产率);SFC:>99%ee,柱:Chiralcel OJ-3 50×4.6mm I.D.,3μm;梯度洗脱:MeOH(0.05% DEA),在CO_2中,从5%至40%;3mL/min;220nm;t_R:1.579min;^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=10.29-10.20(m,1H),10.09-9.99(m,1H),9.31-9.26(m,1H),9.25-9.18(m,1H),8.18-8.15(m,1H),7.97-7.90(m,1H),7.59-7.52(m,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.20-7.15(m,1H),5.42-5.23(m,1H),4.62-4.55(m,2H),4.28-4.19(m,2H),4.18-4.09(m,1H),3.12(br s,6H),2.95-2.87(m,1H),2.38-2.28(m,4H),2.24-2.11(m,2H),2.10-1.97(m,4H),1.96-1.75(m,4H);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=9.26-9.21(m,1H),8.19-8.11(m,1H),7.94-7.87(m,1H),7.58-7.50(m,1H),7.45-7.40(m,1H),7.19-7.15(m,1H),5.42-5.24(m,1H),4.63-4.53(m,2H),4.15(s,3H),3.31-3.20(m,2H),3.20-3.15(m,1H),3.09(br s,6H),2.97-2.89(m,1H),2.36-2.27(m,3H),2.25-2.19(m,1H),2.16-2.12(m,1H),2.09-1.97(m,3H),1.96-1.75(m,3H);^{19}F NMR(376MHz,二甲基亚砜-d_6+氧化氘-d_2)δ=-114.879,-140.224,-172.016;LCMS(ESI,M+1):m/z=780.1。

实例776



(3R)-1-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[0889] 步骤A:1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:在20℃下向1H-吡唑-4-甲酸乙酯(150g,1.0当量)和DABCO(132g,1.1当量)在MeCN(1500mL)中的溶液中分部分加入N,N-二甲基氨磺酰氯(169g,1.1当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物在40℃下真空浓缩。将混合物用水(800mL)稀释并用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1-3:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(550g,99%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=248.0。

[0890] 步骤B:(2-氨基-5-溴-4-氟苯基)甲醇:在0℃下向2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸(90.0g,1.0当量)在THF(1000mL)中的溶液中加入$BH_3 \cdot Me_2S$(115mL,10M,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物通过在0℃下缓慢加入MeOH(700mL)淬灭。将混合物浓缩并且用EtOAc(300mL)稀释。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1-3:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(92.0g,粗品)。

[0891] 步骤C.(2-氨基-4-氟-5-乙烯基苯基)甲醇:向(2-氨基-5-溴-4-氟苯基)甲醇(170g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(259g,2.5当量)和Cs_2CO_3(755g,3.0当量)在二噁烷(1500mL)、H_2O(500mL)中的混合物中加入双-三苯基膦-氯化钯(II)(28.3g,0.050当量)。将反应脱气并在90℃下在氮气气氛下搅拌12小时。将混合物用H_2O(900mL)稀释并用EtOAc(2×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:3)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(124g,96%产率);LCMS(ESI,M-17):m/z=150.0。

[0892] 步骤D.(2-氨基-5-乙基-4-氟苯基)甲醇:在氮气气氛下向(2-氨基-4-氟-5-乙烯基苯基)甲醇(93.0g,1.0当量)在MeOH(900mL)中的混合物中加入Pd/C(4.5g,5%纯度)。将

悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌24小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(52.8g,49%产率);LCMS(ESI,M-17):m/z=152.0。

[0893] 步骤E.(2-氯-5-乙基-4-氟苯基)甲醇:向(2-氨基-5-乙基-4-氟苯基)甲醇(75.0g,1.0当量)在MeCN(1000mL)、H_2O(500mL)和HCl(258mL,12M,7.0当量)中的冷却溶液中逐滴添加$NaNO_2$(36.7g,1.2当量)在H_2O(250mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌1小时。将CuCl(263g,6.0当量)加入至冷却混合物中。将反应在70℃下再搅拌1小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释。将混合物在减压下浓缩以除去MeCN。将混合物过滤以除去残余物。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(2×1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯5:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(28.9g,32%产率);LCMS(ESI,M-17):m/z=171.0。

[0894] 步骤F.1-(溴甲基)-2-氯-5-乙基-4-氟苯:将(2-氯-5-乙基-4-氟苯基)甲醇(15.0g,1.0当量)在DCM(100mL)和PBr_3(43.1g,2.0当量)中的混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(2×50mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1)纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(10.8g,51%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=9.6Hz,1H),4.60(s,2H),2.69-2.58(m,2H),1.23-1.18(m,3H)。

[0895] 步骤G.5-(2-氯-5-乙基-4-氟苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:在-78℃下向1-(溴甲基)-2-氯-5-乙基-4-氟苯(6.89g,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液中加入LDA(18.1mL,2M,1.3当量)和HMPA(6.49g,1.3当量)持续0.5小时。然后将4-(1-乙氧基乙烯基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺酰胺(5.61g,0.80当量)加入到混合物中。将反应在-78℃下搅拌0.5小时。将反应升温至20℃并在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 250×50mm×7μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:55%-75%,经20min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.28g,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=418.0。

[0896] 步骤H.5-(2-氯-5-乙基-4-氟苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸:向5-(2-氯-5-乙基-4-氟苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5.70g,1.0当量)在二噁烷(50mL)和H_2O(50mL)中的混合物中加入NaOH(10.9g,20当量)。将反应在100℃下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)稀释并且分离。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(7.5g,粗品)并且用于下一步骤无需进一步纯化;LCMS(ESI,M+1):m/z=389.9。

[0897] 步骤I.8-氯-5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:将5-(2-氯-5-乙基-4-氟苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(4.40g,1.0当量)在CF_3SO_3H(44mL)中的混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物用$NaHCO_3$水溶液稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100×30mm×5μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:19%-49%,经8min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.17g,39%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=264.8。

[0898] 步骤J:8-氯-5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:向8-氯-5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-醇(1.80g,1.0当量)和DHP(1.14g,2.0当量)在THF(20mL)中的溶液中加入TsOH·H_2O(12.9mg,0.010当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(3×5mL)稀释并用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.0g,42%产率)。LCMS(ESI,M-83):m/z=265.0。

[0899] 步骤K:5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:在N_2气氛下向8-氯-5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇(2.90g,1.0当量)和$NaHCO_3$(2.10g,3.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液中加入Pd/C(1.0g,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(40mL)稀释。将混合物在25℃下浓缩。将混合物用二氯甲烷(3×40mL)萃取并且经无水硫酸钠干燥,在25℃下减压浓缩并且用反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.2g,84%产率)。LCMS(ESI,M-83):m/z=231.0。

[0900] 步骤L:5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇(1.10g,1.0当量)、DIPEA(1.81g,4.0当量)和4Å分子筛(50.0mg)在DCM(20mL)中的溶液中加入Tf_2O(1.97g,2.0当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(3×30mL)稀释并用EtOAc二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,在25℃下减压浓缩,并且用柱(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯20:1-5:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.0g,粗品)。LCMS(ESI,M-83):m/z=362.7。

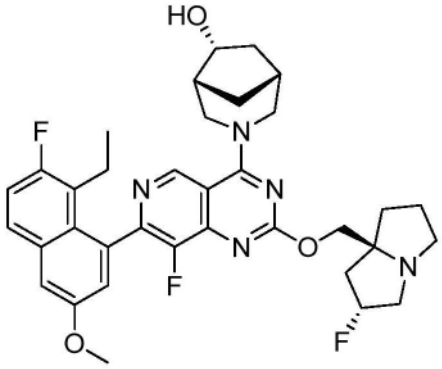
[0901] 步骤M:5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲磺酸酯(800mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.29g,10当量)和TEA(544mg,3.0当量)在MeCN(10mL)中的溶液中加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(131mg,0.10当量)。将反应在80℃下搅拌3小时。将混合物用水(3×15mL)稀释并用二氯甲烷(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,16%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=425.2。

[0902] 步骤N:(3R)-1-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(112mg,1.2当量)和K_3PO_4(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2mL)中的溶液中加入CataCXium A Pd G3(16.1mg,0.10当量)。将反应在90℃下搅拌4小时。将混合物用水(3×5mL)稀释并用二氯甲烷(3×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(68mg,42%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=716.5。

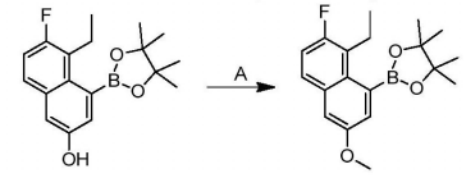
[0903] 步骤O:(3R)-1-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-

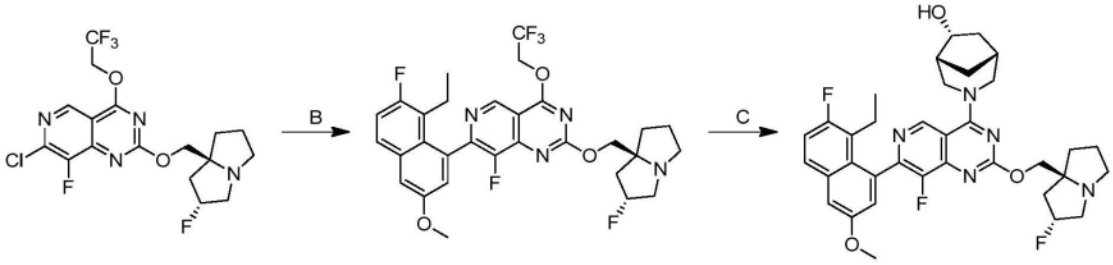
2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(35.0mg,1.0当量)在DCM(0.6mL)中的溶液中加入TFA(924mg,166当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。将混合物在20℃下浓缩。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH约7,用二氯甲烷(2×3mL)萃取。将合并的有机层浓缩并用制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:18%-48%,经10min)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(9.78mg,31%产率,TFA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.41(d,J=3.6Hz,1H),8.26(s,1H),8.02(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.71(d,J=16.4Hz,1H),7.34(t,J=9.2Hz,1H),5.66-5.48(m,1H),4.78-4.70(m,2H),4.69(s,1H),4.42(br t,J=14.8Hz,1H),4.11-3.95(m,1H),3.94-3.80(m,2H),3.74-3.57(m,1H),3.54-3.40(m,2H),2.80-2.56(m,3H),2.49-2.28(m,4H),2.25-2.09(m,2H),1.95-1.76(m,3H),1.32(d,J=6.8Hz,3H),0.92-0.81(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

实例777



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇





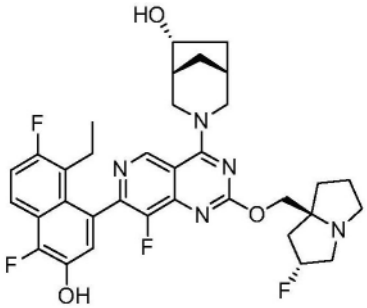
[0904] 步骤A.2-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:在30分钟时段期间向5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(5.0g,1.0当量)在MeOH(50mL)中的溶液中缓慢加入重氮基甲基(三甲基)硅烷(2M,23.7mL,3.0当量)。将混合物在15℃下搅拌24小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸

乙酯(4×20mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100:1至50:1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(4.50g,85%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.72-7.54(m,1H),7.40-6.99(m,3H),3.88(s,3H),3.11-3.01(m,2H),1.42(br s,12H),1.25-1.26(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=331.3

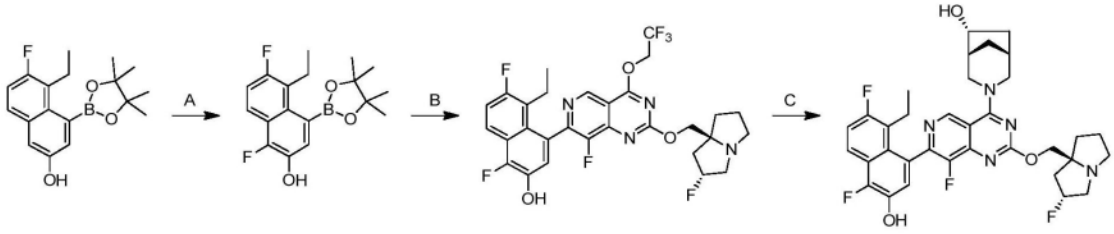
[0905] 步骤B.7-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.50g,1.0当量)、Cs_2CO_3(1.5M,20.5mL,3.0当量)、2-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.06g,1.2当量)在甲氧基环戊烷(100mL)中的混合物脱气并且然后加入Ad_2nBuP-Pd-G3(747mg,0.1当量)。将混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.0g,46%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=607.1

[0906] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.50g,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(472mg,1.5当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(959mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并用制备型HPLC[柱:Kromasil Eternity XT 250×80mm×10μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:50%-80%,经20min]纯化并冻干,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.50g,95%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(d,J=19.2Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.45(d,J=2.8Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),7.14-7.10(m,1H),5.37-5.23(m,1H),5.03-4.97(m,1H),4.78-4.75(m,1H),4.35-4.29(m,2H),4.23-4.19(m,1H),3.95(s,3H),3.83-3.76(m,1H),3.50-3.43(m,1H),3.28-3.17(m,3H),3.03-3.00(m,1H),2.55-2.47(m,1H),2.40-2.30(m,2H),2.26-2.10(m,5H),2.02-1.86(m,4H),1.82-1.80(m,1H),1.42-1.38(m,1H),0.83-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.2。

实例778



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-4,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇

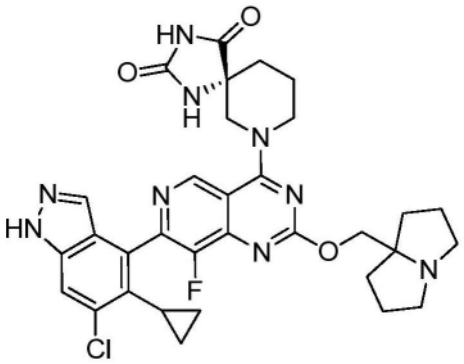


[0907] 步骤A.5-乙基-1,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚:在0℃下向5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(1.50g,1.0当量)在MeCN(15mL)中的溶液中加入Select F(1.68g,1.0当量)。将反应在0℃-20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(650mg,40%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.06(s,1H),7.85(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),3.03(dq,J=2.0,7.6Hz,2H),1.42-1.30(m,12H),1.21-1.15(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=334.9。

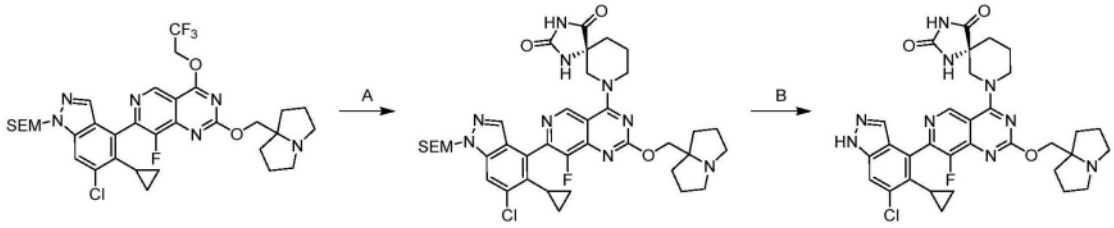
[0908] 步骤B.5-乙基-1,6-二氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)、5-乙基-1,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(343mg,1.5当量)、CataCXium A Pd G3(49.8mg,0.10当量)和Cs_2CO_3(668mg,3.0当量)在甲氧基环戊烷(3mL)和H_2O(0.75mL)中的混合物脱气并在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将混合物用H_2O(3mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(80.0mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=611.3。

[0909] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-4,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向5-乙基-1,6-二氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(80.0mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(25.0mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入DIPEA(371mg,22当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化并且通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_3·H_2O)-ACN];B%:22%-52%,8min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(23.8mg,28%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(d,J=19.6Hz,1H),7.99(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.35(t,J=9.2Hz,1H),7.18(dd,J=8.8,14.4Hz,1H),5.39-5.22(m,1H),4.68-4.53(m,2H),4.37-4.28(m,2H),4.25-4.17(m,1H),3.85-3.74(m,1H),3.46(br dd,J=13.2,16.8Hz,1H),3.30-3.16(m,3H),3.06-2.95(m,1H),2.55-2.11(m,8H),2.04-1.75(m,5H),1.40(br d,J=13.6Hz,1H),0.91-0.69(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.4。

实例779



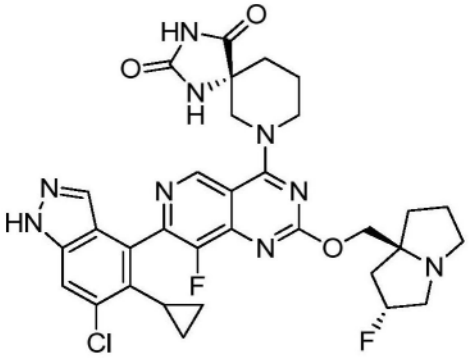
(5R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[0910] 步骤A.(5R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(60.0mg,1.0当量)和(5R)-1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4二酮(43.1mg,3.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入DIPEA(32.9mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,然后通过制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(10mM FA),B:ACN,2%-32%,经7min]纯化并冻干,以得到作为灰白色固体的标题化合物(50.0mg,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=776.3。

[0911] 步骤B.(5R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50.0mg,1.0当量)在DCM(0.25mL)中的溶液中加入TFA(1.93g,1.25mL,262当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[Unisil 3-100C18 Ultra150×50mm×3μm;A:水(10mM FA),B:ACN,B%:12%-42%,经7min]纯化并冻干,以得到作为灰白色固体的标题化合物(11.4mg,26%产率)(0.61甲酸盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=1.6Hz,1H),7.81(d,J=6.8Hz,2H),4.72-4.63(m,1H),4.57-4.46(m,3H),3.95-3.76(m,2H),3.51-3.42(m,2H),3.13-2.99(m,2H),2.33-2.20(m,3H),2.17-1.93(m,10H),0.97-0.86(m,1H),0.70-0.53(m,1H),0.35-0.24(m,1H),0.17-0.02(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=646.2。

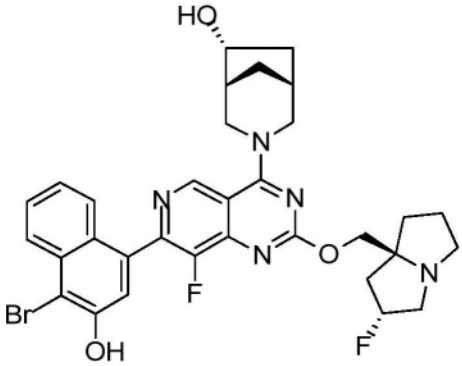
实例780



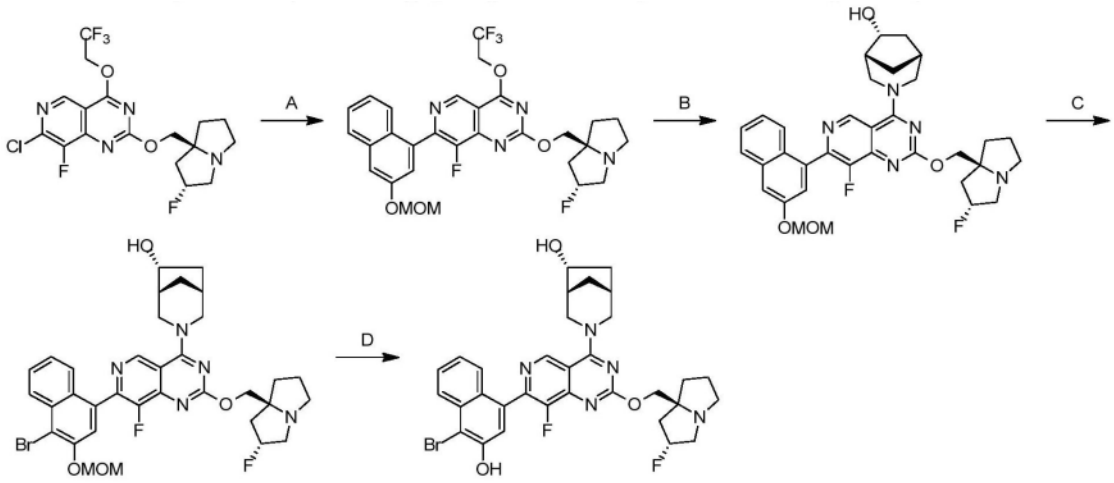
(5R)-7-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0912] 标题化合物由中间体25根据对于实例779描述的2-步骤程序合成,以产生作为黄色固体的希望的化合物(0.38FA);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.24(d,J=2.4Hz,1H),7.80(d,J=9.6Hz,2H),5.47(d,J=36.0Hz,1H),4.69-4.62(m,1H),4.49-4.36(m,3H),3.85-3.72(m,2H),3.48-3.35(m,4H),3.25-3.11(m,1H),2.53-2.33(m,2H),2.30-2.20(m,2H),2.17-2.07(m,3H),2.05-1.92(m,3H),1.03-0.80(m,1H),0.69-0.50(m,1H),0.34-0.19(m,1H),0.10-0.06(m,1H);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=664.2。

实例781



(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0913] 步骤A.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在N_2下向7-氯-8-氟-2-

(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,2.28mmol,1.0当量)和2-[3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(859mg,2.73mmol,1.2当量)在甲氧基环戊烷(50mL)中的溶液中加入CataCxium A Pd G3(166mg,228μmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(1.5M,4.56mL,3.0当量)。将反应在100℃下在N_2下搅拌6小时。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并经反相HPLC[0.1% $NH_3 \cdot H_2O$]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(640mg,1.02mmol,44%产率,94%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=591.4。

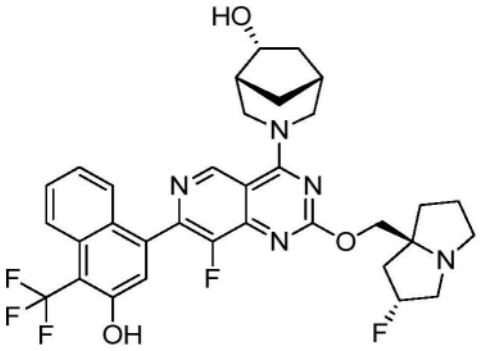
[0914] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(640mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(266mg,1.5当量,HCl)在DMF(1.92mL)中的溶液中加入DIPEA(700mg,5.0当量)和4ÅMS(256mg)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并经反相HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(480mg,71%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=618.5。

[0915] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(100mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中加入1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(55.5mg,1.2当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(15mL)稀释并用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:24%-54%,10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(22mg,30.6μmol,18%产率,97%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=696.2。

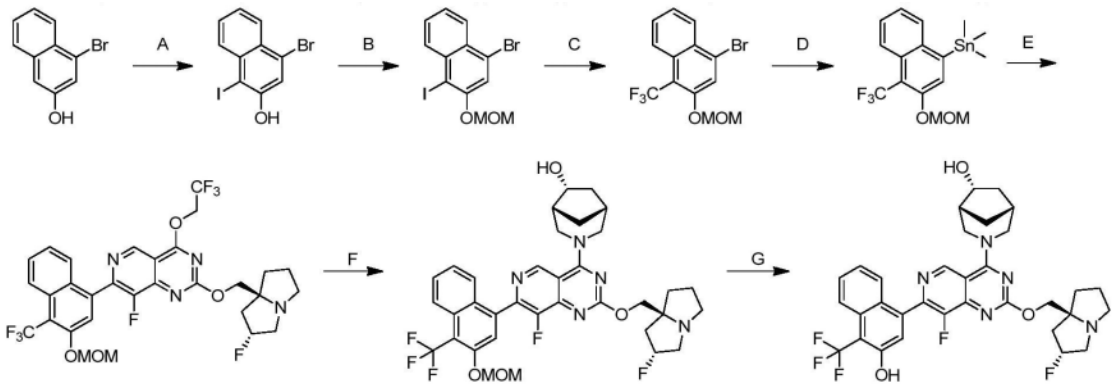
[0916] 步骤D.(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(7-(4-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(22mg,31.6μmol,1.0当量)在HCl/MeOH(2mL)中的溶液在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并且溶解在MeCN(5mL)中。将pH用固体$NaHCO_3$调节至7。将混合物过滤,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:13%-43%,10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(8mg,11.3μmol,35%产率,99%纯度,0.15FA);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.86(br s,1H),9.43(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.53(m,2H),7.45(s,1H),7.41-7.33(m,1H),5.57-5.30(m,1H),4.87-4.70(m,2H),4.63(br d,J=11.6Hz,1H),4.46-4.22(m,2H),4.17(br dd,J=5.2,10.0Hz,1H),3.74(br d,J=12.0Hz,1H),3.38(br d,J=12.8Hz,1H),3.16(br s,2H),3.13-2.96(m,1H),2.89-2.72(m,1H),2.39-2.21(m,3H),2.20-1.87(m,6H),1.78(br d,J=10.4Hz,1H),1.72-1.60(m,1H),

1.25(br d,J＝14.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+3):m/z＝652.0,654.0。

实例782



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-4-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0917] 步骤A.4-溴-1-碘代萘-2-酚:向4-溴萘-2-酚(100mg,448.30μmol,1当量)在乙酸(1.0mL)中的溶液中加入NIS(151mg,1.5当量)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌3小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)0%-100%]纯化,以得到作为棕色固体的4-溴-1-碘代萘-2-酚(50.0mg,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.80(d,J＝8.4Hz,1H),7.61(d,J＝8.4Hz,1H),7.23(dt,J＝1.2,7.6Hz,1H),7.16-7.10(m,1H),5.43(s,1H)。

[0918] 步骤B.4-溴-1-碘代-2-(甲氧基甲氧基)萘:向4-溴-1-碘代-萘-2-酚(100mg,1.0当量)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(111mg,3.0当量)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中加入溴(甲氧基)甲烷(71.6mg,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na2SO4干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至5:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,89%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝8.28-8.13(m,2H),7.74(s,1H),7.64-7.46(m,2H),5.36(s,2H),3.59(s,3H)。

[0919] 步骤C.4-溴-2-(甲氧基甲氧基)-1-(三氟甲基)萘:向4-溴-1-碘代-2-(甲氧基甲氧基)萘(100mg,1.0当量)和2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸甲酯(978mg,20当量)在N,N-二甲基乙酰胺(2.0mL)中的溶液中加入CuI(485mg,10当量)。将反应混合物在90℃下搅拌18小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用制备型-TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1)纯化,以得到作为

黄色油状物的标题化合物(50.0mg,59%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.23(br d,J=8.8Hz,1H),7.85(s,1H),7.64-7.59(m,1H),7.57-7.50(m,1H),5.32(s,2H),3.57(s,3H)。

[0920] 步骤D.(3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)萘-1-基)三甲基锡烷:在25℃下在N_2下向4-溴-2-(甲氧基甲氧基)-1-(三氟甲基)萘(50mg,1.0当量)和$Pd(PPh_3)_4$(17.2mg,0.10当量)在甲苯(2.0mL)中的混合物中加入三甲基(三甲基甲锡烷基)锡烷(0.990g,20当量)。将反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌2.5小时。将混合物倒入冰水(5mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法通过制备型-TLC(SiO2,DCM:PE 0:1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.00mg,3.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.41-8.21(m,1H),7.78(br d,J=8.0Hz,1H),7.62(s,1H),7.60-7.53(m,1H),7.51-7.43(m,1H),5.58-5.21(m,2H),3.59(s,3H),0.73-0.32(m,9H)

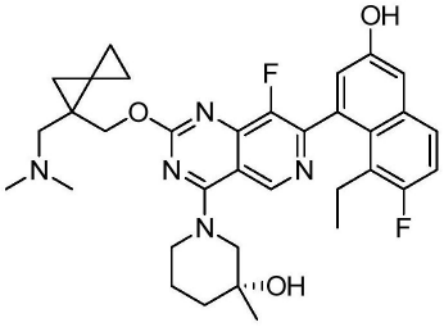
[0921] 步骤E.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向[3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)-1-萘基]-三甲基-锡烷(477mg,1.0当量)、7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)、CuI(86.8mg,0.40当量)在甲苯(20mL)中的混合物中加入$Pd(dppf)Cl_2$(83.4mg,0.10当量)和(±)-2,2′-双(联苯膦基)-1,1’-联二萘(142mg,228μmol,0.20当量)。将反应混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)0%至100%]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(170mg,20%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=659.2

[0922] 步骤F.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(150mg,1.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(57.9mg,2.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(147mg,5.0当量)和4Å分子筛(100mg)。将反应混合物在40℃下在N_2气氛下搅拌36小时。将反应混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[水(0.1%甲酸)/乙腈)0%至100%]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(140mg,90%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=686.1

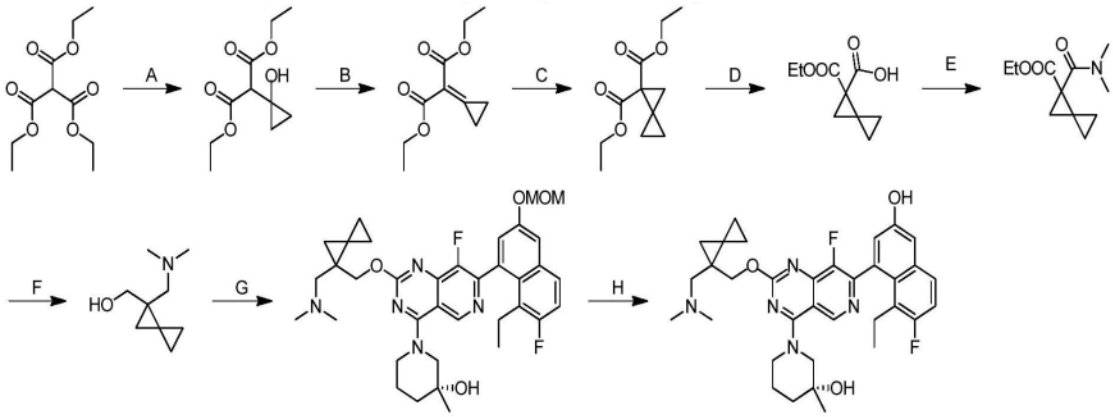
[0923] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-4-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(110mg,160.42μmol,1当量)和HCl·MeOH(4M,1.10mL,27.43当量)在MeOH(1mL)中的混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌10min。将混合物倒入冰水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA);B:ACN,B%:20%-50%,经

7min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(36.4mg,35%产率,0.74HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.09(s,1H),8.16(br d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.53(t,J=8.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.35-7.28(m,1H),5.50-5.30(m,1H),5.12(br d,J=12.0Hz,1H),4.85(br d,J=10.8Hz,1H),4.39(br d,J=11.2Hz,1H),4.36-4.26(m,2H),3.89(br dd,J=1.6,14.0Hz,1H),3.83-3.60(m,3H),3.42-3.28(m,2H),3.20-3.08(m,1H),2.70-2.45(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.33-2.25(m,2H),2.25-2.06(m,4H),1.83-1.69(m,2H),1.21(br d,J=14.8Hz,1H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=642.2。

实例783



(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[0924] 步骤A.2-(1-羟基环丙基)丙二酸二乙酯:向甲烷三甲酸三乙酯(25.0g,1.0当量)和Ti(Oi-Pr)$_4$(12.2g,0.4当量)在THF(200mL)中的混合物中加入EtMgBr(3M,7.0当量)。将反应混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物用水性HCl溶液(4M,500mL)淬灭,用EtOAc(500mL)萃取,用盐水(500mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至3:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(6.1g,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.26-4.17(m,4H),3.86-3.69(m,1H),2.94(s,1H),1.24(t,J=7.2Hz,6H),0.92-0.83(m,2H),0.65-0.58(m,2H)。

[0925] 步骤B.2-环丙亚基丙二酸二乙酯:向2-(1-羟基环丙基)丙二酸二乙酯(6.0g,1.0当量)和TEA(15.7g,7.0当量)在DCM(60.0mL)中的混合物中加入甲磺酰甲磺酸酯(7.7g,2.0当量)。将反应混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(50mL)中,用DCM(20mL×2)萃取,用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至4:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.9g,43%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.31-4.28(m,4H),1.55(s,4H),1.35-1.31(m,6H)。

[0926] 步骤C.螺[2.2]戊烷-1,1-二甲酸二乙酯:向三甲基碘化亚砜(3.2g,1.5当量)在DMSO(20mL)中的溶液中加入NaH(575mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后加入2-环丙亚基丙二酸二乙酯(1.9g,1.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物在0℃下用NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭,用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至4:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(680mg,33%产率)。^1H NMR(400MHz,x氯仿-d)δ=4.29-4.18(m,4H),1.91(s,2H),1.31-1.26(m,6H),1.10-1.01(m,4H)。

[0927] 步骤D.1-(乙氧基羰基)螺[2.2]戊烷-1-甲酸:向螺[2.2]戊烷-1,1-二甲酸二乙酯(630mg,1.0当量)在EtOH(6mL)中的混合物中加入NaOH水溶液(1M,1.1当量)。将反应混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物用1M HCl调节至pH=2并用EtOAc(10mL)萃取。将合并的层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(480mg,88%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.40-4.20(m,2H),2.35(d,J=3.2Hz,1H),2.26(d,J=3.2Hz,1H),1.35-1.29(m,3H),1.22-1.01(m,4H)。

[0928] 步骤E.1-(二甲基氨基甲酰基)螺[2.2]戊烷-1-甲酸乙酯:向1-(乙氧基羰基)螺[2.2]戊烷-1-甲酸(200mg,1.0当量)、N-甲基甲胺(177mg,2.0当量,HCl盐)和HATU(826mg,2.0当量)在DCM(3mL)中的混合物中加入DIEA(702mg,5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(3mL)中,用EtOAc(6mL)萃取,用盐水(3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯10:1至1:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,87%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.19(q,J=7.2Hz,2H),2.98(s,3H),2.83(s,3H),1.89-1.80(m,2H),1.28-1.22(m,3H),1.15-0.88(m,4H)。

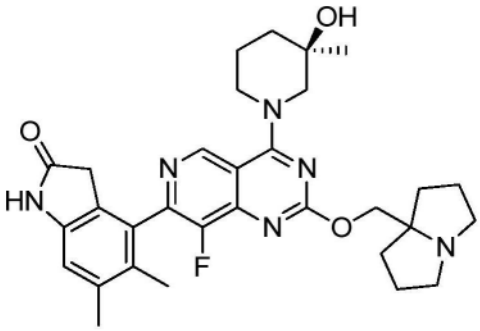
[0929] 步骤F.(1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲醇:在0℃下向1-(二甲基氨基甲酰基)螺[2.2]戊烷-1-甲酸乙酯(150mg,1.0当量)在THF(1mL)中的混合物中加入$LiAlH_4$(135mg,5.0当量)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物加入饱和Na_2SO_4(3mL)中,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,91%产率)。

[0930] 步骤G.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(395mg,1.0当量)和(1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲醇(180mg,1.0当量)在THF(2mL)中的混合物中加入NaHMDS(1M,897μL,1.5当量)。将反应混合物在-10℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(20mL)萃取,用盐水(10mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:23%-53%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(38mg,10%产率,HCOOH盐)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.23(s,1H),7.90(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.68(d,J=2.4Hz,1H),7.44(t,J=9.6Hz,1H),7.24(s,1H),5.35(s,2H),4.92-4.65(m,1H),4.49(br d,J=9.6Hz,1H),4.42-4.16(m,2H),4.12-3.92(m,1H),2.67(d,J=1.6Hz,1H),2.33(br s,2H),2.28-2.09(m,9H),2.07-1.92(m,2H),1.82-1.42(m,4H),1.27-1.06(m,4H),0.93-0.41(m,9H);

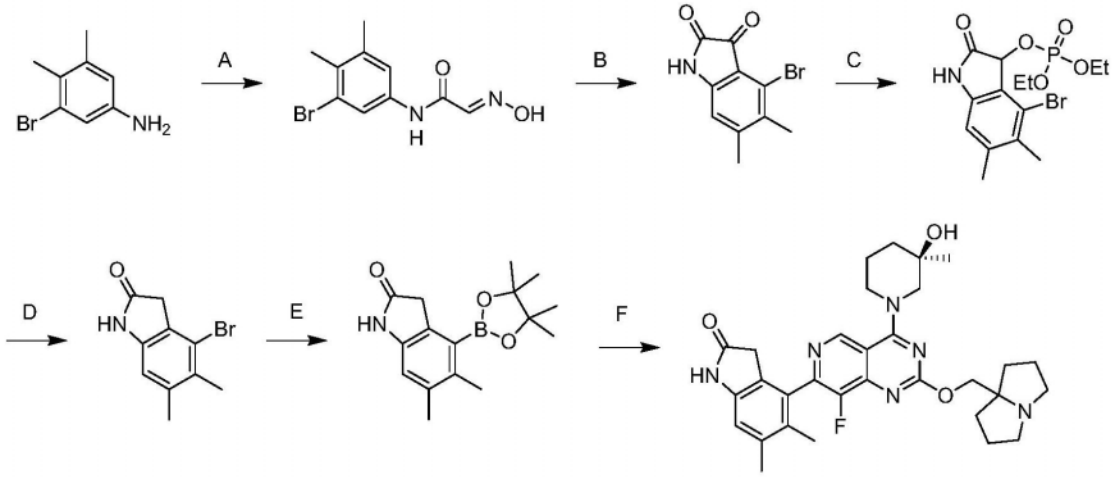
LCMS(ESI,M+1):m/z=648.1。

[0931] 步骤H.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)螺[2.2]戊-1-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(38.0mg,1.0当量)在HCl·MeOH(4M,1mL,68.2当量)中的溶液在0℃下搅拌1小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL),用EtOAc(5mL×2)萃取,用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(10.7mg,29%产率,0.78HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(dd,J=4.2,6.9Hz,1H),8.37(s,1H),7.70(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.27(t,J=9.2Hz,1H),7.08(s,1H),4.78-4.52(m,3H),4.46-4.26(m,2H),3.74-3.54(m,1H),3.52-3.35(m,2H),2.88-2.63(m,7H),2.62-2.38(m,1H),2.35-2.06(m,2H),1.98-1.69(m,3H),1.42-1.19(m,5H),1.14-0.71(m,7H);LCMS(ESI,M+1):m/z=604.4。

实例784



4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基吲哚啉-2-酮



[0932] 步骤A.(E)-N-(3-溴-4,5-二甲基苯基)-2-(肟基)乙酰胺:将3-溴-4,5-二甲基-苯胺(10.0g,1.0当量)、2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(9.92g,1.2当量)、Na_2SO_4(28.4g,20.3mL,4.0当量)和NH_2OH·HCl(5.21g,1.5当量)在乙醇(200mL)和H_2O(200mL)中的混合物脱气并在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐

水(500mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,FA条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(7.50g,粗品)。

[0933] 步骤B.4-溴-5,6-二甲基二氢吲哚-2,3-二酮:将(E)-N-(3-溴-4,5-二甲基苯基)-2-(肟基)乙酰胺(8.00g,1.0当量)和H_2SO_4(18.1M,20当量)在H_2O(32mL)中的混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物冷却至室温。将pH用氢氧化铵调节至7。将混合物用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1% FA]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.00g,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=254.0。

[0934] 步骤C.4-溴-5,6-二甲基-2-氧代吲哚啉-3-基二乙基磷酸酯:向4-溴-5,6-二甲基-二氢吲哚-2,3-二酮(270mg,1.0当量)、1-乙氧基膦酰基氧基乙烷(176mg,1.2当量)在乙腈(2.0mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(11.3mg,0.10当量)。将反应混合物在60℃下在N_2气氛下搅拌6小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过研磨纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(290mg,70%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=392.0。

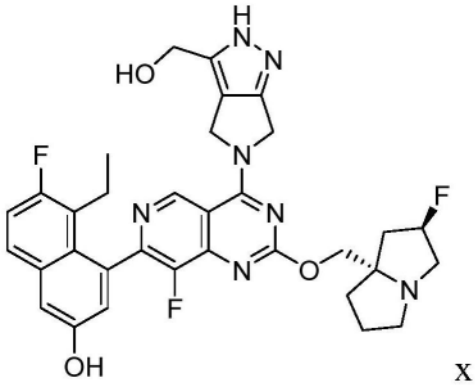
[0935] 步骤D.4-溴-5,6-二甲基吲哚啉-2-酮:向(4-溴-5,6-二甲基-2-氧代-吲哚啉-3-基)二乙基磷酸酯(200mg,1.0当量)在乙腈(1.0mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入氢碘酸(572mg,57%纯度,5.0当量)。将反应混合物在50℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过研磨纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=240.0

[0936] 步骤E.5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮:向4-溴-5,6-二甲基-吲哚啉-2-酮(500mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.06g,2.0当量)、KOAc(613mg,3.0当量)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入PCy3 Pd G2(123mg,0.1当量)。将反应混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,水(FA);B:ACN,B%:0%-75%,25min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=288.1

[0937] 步骤F.4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基吲哚啉-2-酮:向5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮(160mg,1.5当量)、(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(162mg,1.0当量)在甲苯(3mL)中的溶液中加入CataCXium A Pd G3(27.1mg,0.10当量)和K_3PO_4(在H_2O中1.5M,3.0当量)。将反应混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Welch Ultimate XB-SiOH 250×50×10um;A:己烷;B:EtOH,B%:5%-45%,经15min]以及制备型-HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;A:水(FA);B:ACN,B%:10%-40%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(22.5mg,11%产率,0.84HCOOH盐);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29(d,J=8.8Hz,1H),

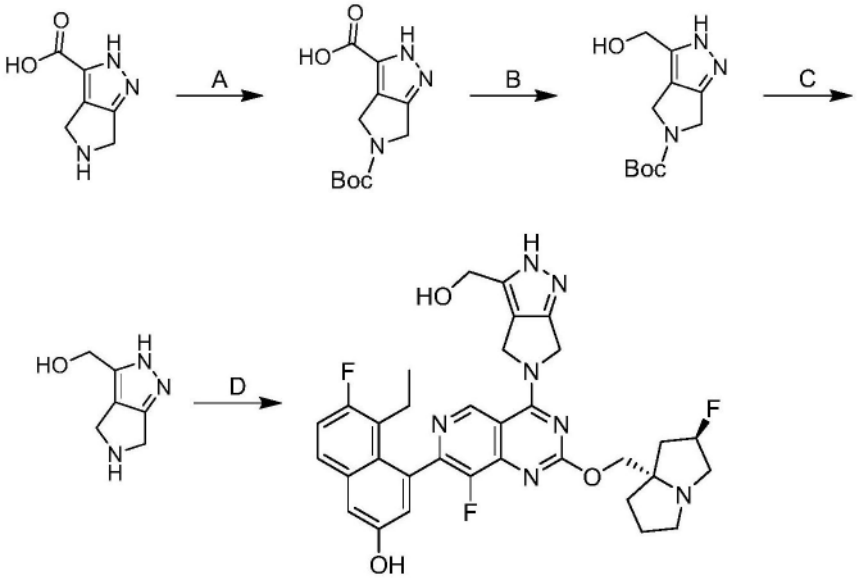
6.89(s,1H),4.60(s,3H),4.33(br d,J＝13.2Hz,1H),3.74-3.52(m,3H),3.51-3.32(m,2H),3.27-3.10(m,2H),2.58-2.33(m,4H),2.32-2.25(m,2H),2.24-2.08(m,6H),2.08-2.00(m,4H),1.94-1.69(m,3H),1.30(d,J＝1.6Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝561.4

实例785



x

5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-(羟甲基)吡咯并[3,4-c]吡唑-5(2H,4H,6H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[0938] 步骤A:5-(叔丁氧基羰基)-2,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸:向2,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(40.0mg,1.0当量)和TEA(79.3mg,3.0当量)在DCM(2.00mL)中的溶液中加入Boc_2O(85.5mg,1.5当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC[FA条件;柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:21%-51%,10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(35.0mg,53%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝198.0。

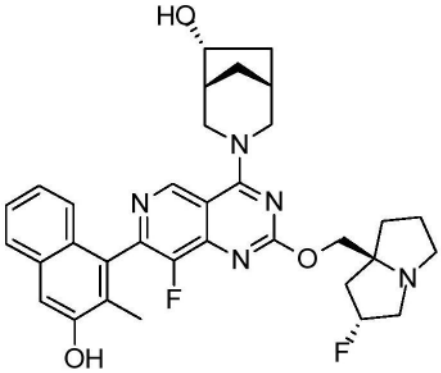
[0939] 步骤B:3-(羟甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(2H)-甲酸叔丁酯:向5-(叔丁氧基羰基)-2,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(100mg,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中缓慢加入BH_3•Me_2S(10M,197μL,5.0当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物在0℃下用甲醇(1.0mL)淬灭,用水(20.0mL)稀释,用乙酸乙酯(20.0mL×2)萃取,用盐水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并用制备型HPLC[TFA条件;柱:3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:19%-39%,9分钟]纯化,以得到作

为白色固体的标题化合物(60.0mg,64%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=240.1。

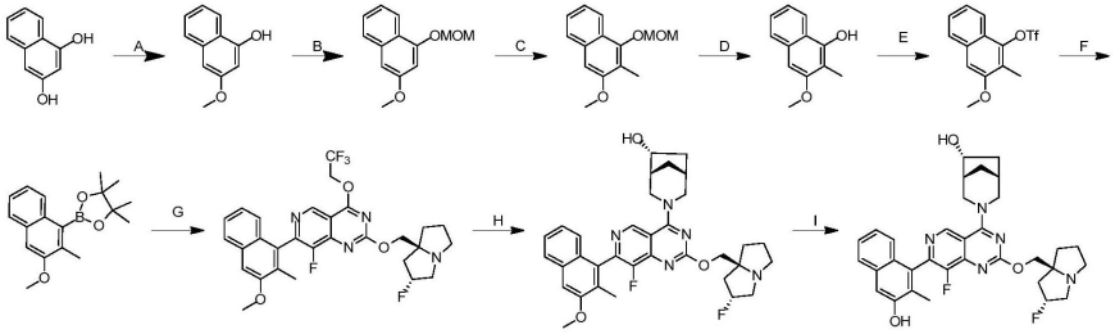
[0940] 步骤C:(2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)甲醇:向3-(羟甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(2H)-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在DCM(0.75mL)中的溶液中加入TFA(0.25mL)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50.0mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=140.1。

[0941] 步骤D:5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(3-(羟甲基)吡咯并[3,4-c]吡唑-5(2H,4H,6H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向(2,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)甲醇(50.0mg,3.0当量)、K_3PO_4(254mg,10.0当量)和4Å分子筛(100mg)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(71.0mg,1.0当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(50.0mL)稀释,用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取,用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[碱性条件;柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:27%-57%,9分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(12.5mg,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.43(s,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.07(s,1H),5.41-5.07(m,5H),4.71(s,2H),4.66-4.51(m,1H),4.47-4.25(m,2H),3.26-3.18(m,2H),3.08-2.98(m,1H),2.53-1.90(m,8H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

实例786



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-2-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0942] 步骤A.3-甲氧基萘-1-酚:在0℃下向萘-1,3-二醇(50.0g,1.0当量)在甲醇(750mL)中的溶液中逐滴加入HCl·MeOH(4M,750mL)。将混合物在15℃下搅拌36小时。在0℃

下将混合物的pH值用3M水性NaOH调节至7。将混合物浓缩,用水(1L)稀释并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1]纯化,以得到作为红色固体的标题化合物(38.0g,70%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.20(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.45-7.36(m,1H),7.30-7.19(m,1H),6.77(d,J=2.0Hz,1H),6.52(d,J=2.4Hz,1H),3.81(s,3H)。

[0943] 步骤B.3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘:在0℃下向3-甲氧基萘-1-酚(12.5g,1.0当量)和N-乙基-N,N-二异丙胺(21.7g,2.3当量)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中逐滴加入溴(甲氧基)甲烷(10.5g,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用饱和水性$NaHCO_3$(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯100:1至20:1]纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(44.2g,92%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.47(dt,J=1.2,7.6Hz,1H),7.33(ddd,J=1.2,7.2,8.4Hz,1H),6.96(d,J=2.0Hz,1H),6.76(d,J=2.4Hz,1H),5.40(s,2H),3.85(s,3H),3.45(s,3H)。

[0944] 步骤C.3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基萘:在0℃下经5分钟时段向3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘(3.00g,1.0当量)和N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.61g,1.0当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M,11mL,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。在0℃下经2分钟缓慢加入CH_3I(3.90g,2.0当量),并将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物用饱和的水性NH_4Cl(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯0:1至20:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.80g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.33-7.27(m,1H),7.01(s,1H),5.09(d,J=1.2Hz,2H),3.90(d,J=1.2Hz,3H),3.61(d,J=1.2Hz,3H),2.29(d,J=0.8Hz,3H)。

[0945] 步骤D.3-甲氧基-2-甲基萘-1-酚:在0℃下向3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基萘(1.40g,1.0当量)在ACN(7mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,14mL,9.3当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物倒入饱和的水性$NaHCO_3$(15mL)并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯0:1至10:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(500mg,44%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.32(dt,J=1.2,7.6Hz,1H),7.27-7.21(m,1H),6.81(s,1H),3.91(s,3H),2.24(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=189.2。

[0946] 步骤E.3-甲氧基-2-甲基萘-1-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向3-甲氧基-2-甲基萘-1-酚(1.00g,1.0当量)和N-乙基-N,N-二异丙胺(2.06g,3.0当量)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(2.25g,1.5当量)。将混合物在-40℃下搅拌30分钟。将混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至20:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.50g粗品)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.89(dd,J=8.0,14.0Hz,2H),7.55-7.49(m,1H),7.47(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.37(s,1H),4.01(s,3H),2.39(s,3H)。

[0947] 步骤F.2-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:

向3-甲氧基-2-甲基萘-1-基三氟甲磺酸酯(700mg,1.0当量)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)(2.22g,4.0当量)在二噁烷(8mL)中的溶液中加入乙酸钾(643mg,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(160mg,0.1当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯1:0至20:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(350mg,54%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),7.29-7.22(m,1H),7.21(s,1H),3.93(s,3H),2.41(s,3H),1.48(s,12H)。

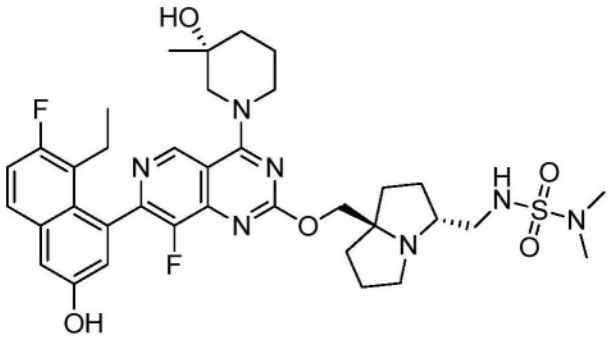
[0948] 步骤G.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和2-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(285mg,1.4当量)在甲氧基环戊烷(0.6mL)中的溶液中加入CataCXium A Pd G3(50mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(在H_2O中1.5M,1.37mL,3.0当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(50mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=575.2。

[0949] 步骤H.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(44.3mg,2.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液中加入N-乙基-N,N-二异丙胺(45.0mg,2.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]以及制备型-HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:45%-75%,经8分钟]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=602.2。

[0950] 步骤I.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-2-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在0℃下向(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基-2-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(30.0mg,1.0当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入BBr_3(100mg,8.0当量)持续5分钟。将混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物添加至饱和水性$NaHCO_3$(15mL)。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3),B:ACN,B%:37%-67%,经8分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(5.21mg,17%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.32(d,J=3.1Hz,1H),7.68(d,J=8.1Hz,1H),7.34(br t,J=7.4Hz,1H),7.26(s,1H),7.18-7.08(m,2H),5.37(br s,1H),5.00-4.93(m,2H),4.33(br d,J=10.5Hz,2H),4.27-4.19(m,1H),3.79(br d,J=2.0Hz,1H),3.49(br dd,J=5.1,

12.7Hz,1H),3.27-3.17(m,3H),3.05-2.97(m,1H),2.44-2.36(m,1H),2.30-2.15(m,4H),2.12(s,3H),2.05-1.73(m,6H),1.42(br d,J＝12.6Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝588.2。

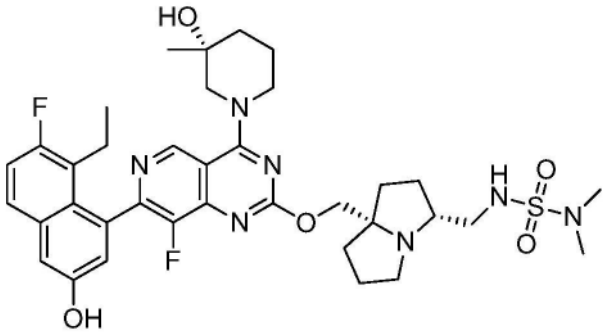
实例787



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0951] 标题化合物根据对于实例720描述的4-步骤程序合成,以产生作为白色固体的希望的化合物(0.27甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.29(d,J＝8.0Hz,1H),8.47-8.40(m,1H),7.73-7.64(m,1H),7.34-7.22(m,2H),7.13-7.03(m,1H),4.75-4.53(m,4H),4.35(br t,J＝11.2Hz,1H),4.12-3.92(m,1H),3.73-3.55(m,2H),3.51-3.34(m,3H),2.78(d,J＝10.0Hz,6H),2.54-2.29(m,3H),2.28-2.13(m,4H),2.13-1.96(m,4H),1.93-1.74(m,3H),1.30(d,J＝9.0Hz,3H),0.81(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝726.3。

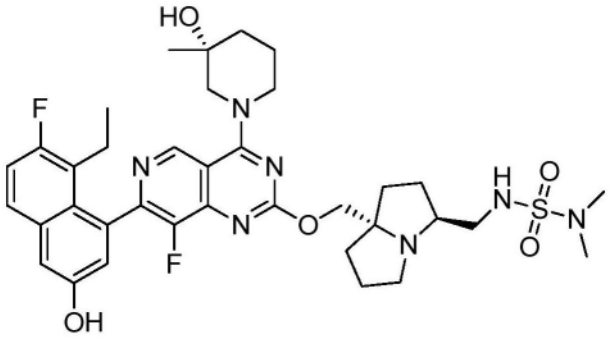
实例788



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(((二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0952] 标题化合物根据对于实例720描述的4-步骤程序合成,以产生作为灰白色固体的希望的化合物(0.5340甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.24(d,J＝2.8Hz,1H),8.52(br s,1H),7.69(dd,J＝6.0,9.0Hz,1H),7.32(d,J＝2.4Hz,1H),7.27(t,J＝9.2Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),4.64-4.53(m,1H),4.52-4.39(m,2H),4.37-4.26(m,1H),3.71-3.57(m,1H),3.54-3.43(m,1H),3.30-3.12(m,4H),3.11-3.00(m,1H),2.77(d,J＝1.2Hz,6H),2.58-2.40(m,1H),2.38-2.11(m,4H),2.10-1.99(m,3H),1.97-1.73(m,6H),1.32(d,J＝9.0Hz,3H),0.83(q,J＝7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝726.5。

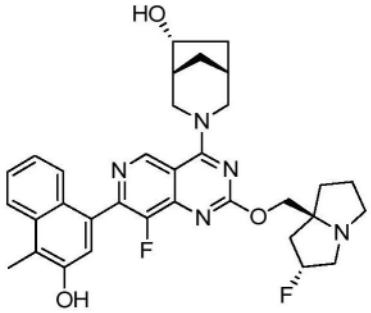
实例789



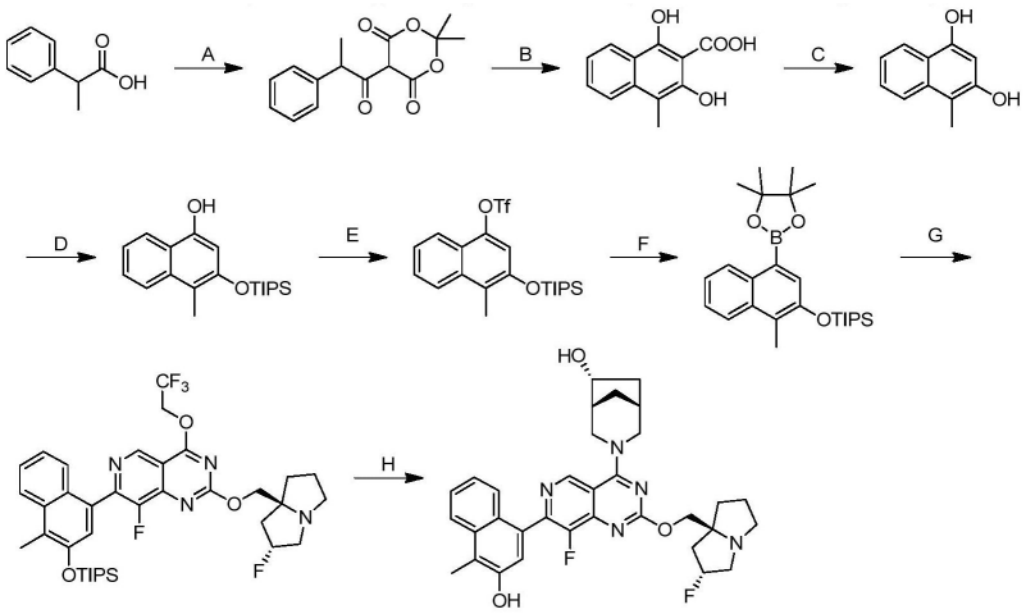
(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(((二甲基氨磺酰基)氨基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[0953] 标题化合物根据对于实例720描述的4-步骤程序合成,以产生作为白色固体的希望的化合物(0.54甲酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(s,1H),8.60-8.49(m,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.07(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.64-4.41(m,3H),4.40-4.27(m,1H),3.81-3.69(m,1H),3.68-3.57(m,1H),3.53-3.33(m,4H),3.15-2.99(m,1H),2.78(d,J=4.0Hz,6H),2.55-2.40(m,1H),2.36-2.27(m,1H),2.26-2.04(m,5H),2.02-1.74(m,7H),1.30(d,J=8.4Hz,3H),0.87-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=726.5。

实例790



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-4-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0954] 步骤A.2,2-二甲基-5-(2-苯基丙酰基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮:在20℃下向2-苯基丙酸(10.0g,1.0当量)、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(10.5g,1.1当量)、DMAP(732mg,0.10当量)和DIEA(18.5g,2.1当量)在ACN(100mL)中的混合物中加入新戊酰氯(8.83g,1.1当量)。将反应在45℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(35.0g,粗品)。

[0955] 步骤B.1,3-二羟基-4-甲基-2-萘甲酸:将2,2-二甲基-5-(2-苯基丙酰基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(35.0g,1.0当量)在CF_3SO_3H(595g,31当量)中的混合物在10℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并过滤,以得到作为黄色固体的标题化合物(25.0g,粗品)。LCMS(ESI,M-44):m/z=174.8。

[0956] 步骤C.4-甲基萘-1,3-二醇:将1,3-二羟基-4-甲基-2-萘甲酸(25.0g,1.0当量)在ACN(125mL)和H_2O(125mL)中的混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,用水(100mL)稀释并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:24%-54%,10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.00g,13%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=175.1。

[0957] 步骤D.4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-酚:向4-甲基萘-1,3-二醇(2.50g,1.0当量)和DIEA(14.8g,8.0当量)在DCM(25mL)中的混合物中加入TIPSCl(2.49g,0.90当量)。将反应在0℃下搅拌20min。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 200×40mm×10um;流动相:[水(TFA)-ACN];B%:70%-100%,10min]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.20g,25%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=331.3。

[0958] 步骤E.4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-酚(500mg,1.0当量)、DIEA(1.56g,8.0当量)和4Å分子筛(100mg)在DCM(5mL)中的混合物中加入Tf_2O(85.0mg,2.0当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(5mL)淬灭并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐

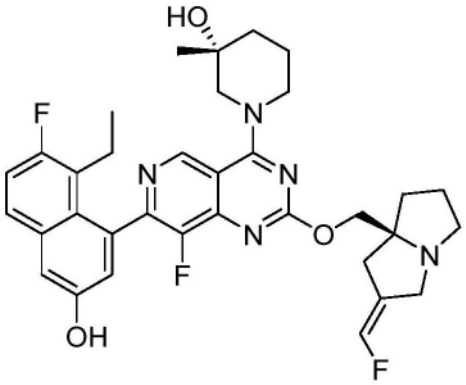
水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(450mg,51%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=463.1。

[0959] 步骤F.三异丙基((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)硅烷:向4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(400mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.11g,10当量)和TEA(262mg,3.0当量)在ACN(5mL)中的混合物中加入顺-二氯-1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)(63.2mg,0.10当量)。将反应脱气并在80℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(500mg,90%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=441.3。

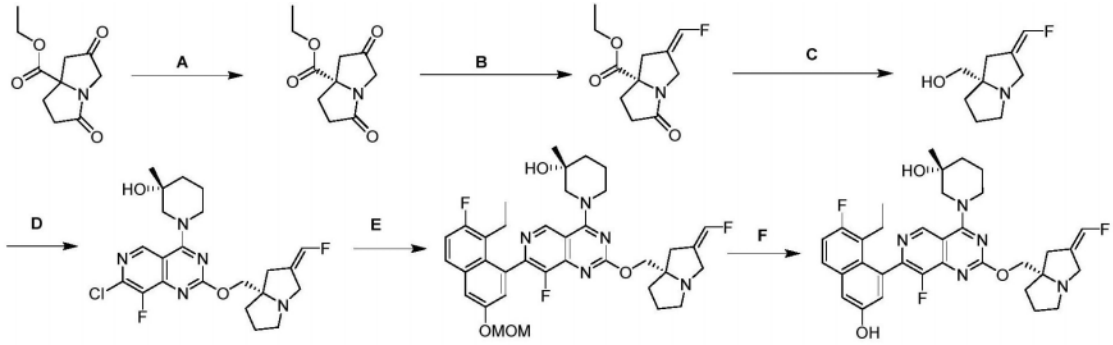
[0960] 步骤G.8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(451mg,1.2当量)和Cs_2CO_3(835mg,3.0当量)在甲氧基环戊烷(6mL)和H2O(2mL)中的混合物中加入[2-(2-氨基苯基)苯基]钯双(1-金刚烷基)丁基膦甲磺酸盐(62.2mg,0.10当量)。将反应脱气并在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将混合物过滤并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(270mg,39%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=717.3。

[0961] 步骤H.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基-4-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(4-甲基-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)、(1S,5S,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(35.4mg,2.0当量)和4Å分子筛(50mg)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIEA(108mg,6.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,9min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(62.4mg,75%产率,0.5μ HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.28(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.43(m,2H),7.34-7.17(m,2H),5.52-5.33(m,1H),4.94(br d,J=12.4Hz,1H),4.80(br d,J=12.8Hz,1H),4.57-4.37(m,2H),4.33(td,J=5.2,10.4Hz,1H),3.86-3.61(m,2H),3.58-3.47(m,3H),3.27-3.15(m,1H),2.59(s,3H),2.56-2.44(m,1H),2.43-2.35(m,2H),2.31-2.20(m,3H),2.19-2.09(m,2H),2.07-1.96(m,1H),1.96-1.88(m,1H),1.86-1.76(m,1H),1.37(d,J=6.4Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=588.2。

实例791



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[0962] 步骤A:(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯。将外消旋2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(12.0g)通过SFC(柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3um;流动相:相A,对于CO_2,以及相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:B,在A中,从5%至40%;流速:3mL/min;检测器:DAD;柱温度:35C;背压:100巴)分离,以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.00g,第一峰)以及另一作为黄色油状物的对映异构体(6.0g,第二峰)。

[0963] 步骤B:(S,Z)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯。在-78℃下向2-((氟甲基)磺酰基)吡啶(18.0g,102mmol,1.07当量)在THF(800mL)中的溶液中加入KHMDS(1M,122mL,1.27当量),并将混合物在-78℃下搅拌30min。在-78℃下逐滴加入在THF(100mL)中的(S)-2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(20.0g,96.0mmol,1.0当量),并且然后将反应在N_2下再搅拌3小时。将反应用NH_4Cl饱和溶液淬灭,用HCl(3M,102mL)酸化并搅拌30分钟。然后将混合物用H_2O(1.00L)稀释,用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)并且然后反相HPLC纯化。

[0964] 步骤C:(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇。在0℃下向(S,Z)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(2.00g)在THF(10.0mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1M,96.8mL,10.0当量)。然后将反应在此温度下搅拌2小时。将反应用$Na_2SO_4.10\cdot H_2O$(5.0g)淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至二氯甲烷:甲醇=5/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.20g,7.01mmol,79.6%产率)。

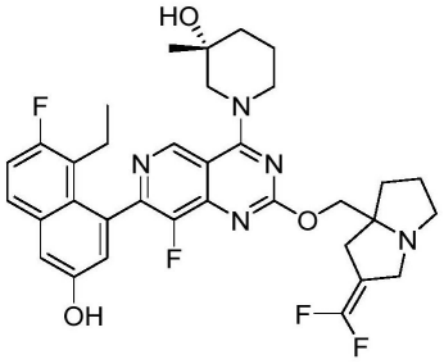
[0965] 步骤D:(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。向(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(108mg,634μmol,1.05当量)在二噁烷(2.00mL)中的溶液中加入4A MS(200mg)、DIEA(351mg,2.72mmol,473μL,4.50当量)以及然后(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,603.92μmol,1.00当量)。将反应在95℃下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯10.0mL(5.00mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(5.00mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.50)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(80.0mg,142μmol,83.0%纯度)。LCMS:Rt=0.396min,m/z=466.3,$M+H^+$。

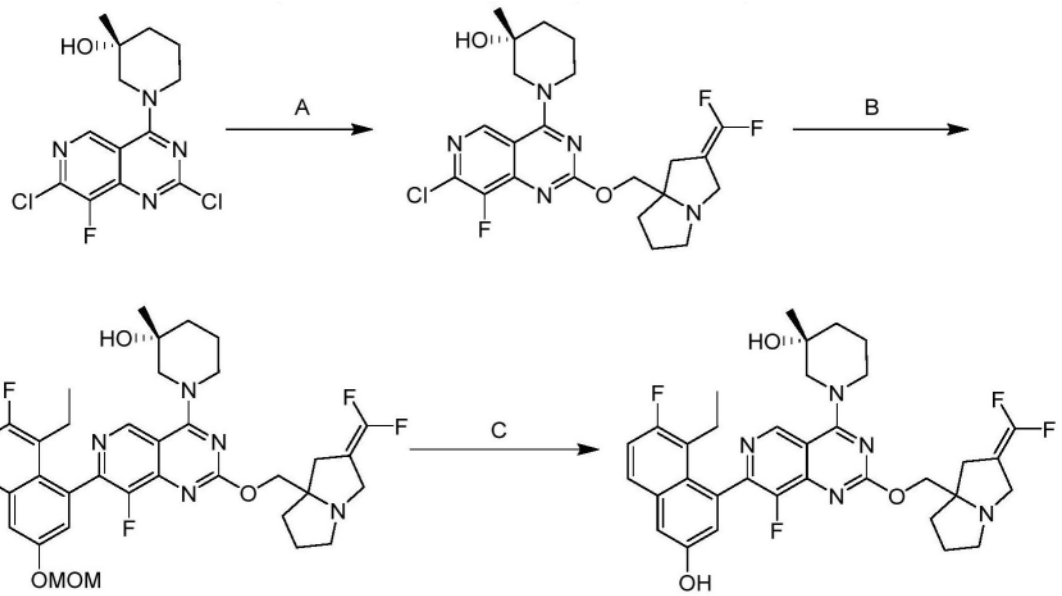
[0966] 步骤E:(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。将(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(60.0mg,128μmol,1.00当量)、2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(69.6mg,193μmol,1.50当量)、Ad_2nBup-Pd-G3(28.1mg,38.6μmol,0.30当量)和K_3PO_4(1.50M,258μL,3.00当量)在THF(1.00mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在60℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将残余物用H_2O(2.00mL)稀释并用乙酸乙酯5.00mL(2.50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水5.00mL(2.50mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.70)纯化以得到作为白色固体的标题化合物(63.0mg,88.5μmol,93.2%纯度)。

[0967] 步骤F:(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。将(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇和HCl/二噁烷(4M,218μL,10.0当量)在MeCN(0.70mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在0℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(1.00mL)稀释并用乙酸乙酯2.00mL(1.00mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水2.00mL(1.00mL×2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];梯度:15%-45% B,经10min)纯化。然后将级分冷冻干燥,以得到作为白色固体的标题化合物(17.5mg,25.6umol,FA盐,97.4%纯度)。LCMS:Rt=0.460min,m/z=620.3,$M+H^+$。

实例792



(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



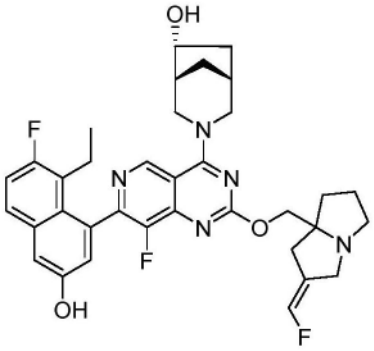
[0968] 步骤A:(3R)-1-(7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇。(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,604μmol,1.00当量)、(2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(114mg,6042μmol,1.00当量)在THF(4.00mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在-10℃下向混合物中逐滴添加NaHMDS(1M,755μL,1.25当量)。将反应在20℃下搅拌3小时。将残余物倒入NH_4Cl(5.00mL)中并搅拌30min。将水相用乙酸乙酯(5.00mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(5.00mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,以得到作为黄色固体的化合物标题化合物(130mg,268μmol,44.5%产率)。LCMS:RT=0.413min,M/Z=484.3$[M+H]^-$。

[0969] 步骤B:(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在20℃下在N_2下向(3R)-1-(7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(130mg,268μmol,1.00当量)、2-(8-乙基-7-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(116mg,322μmol,1.20当量)和K_3PO_4(171mg,806μmol,3.00当量)在二噁烷(2.00mL)H_2O(50.0uL)中的混合物中一次性加入Pd(dtbpf)Cl_2(17.5mg,26.9μmol,0.10当量)。然后将反应加热至100℃并且搅拌2h。将残余物倒入冰水(5.00mL)中并且搅拌5min。将水相用乙酸乙酯(5.00mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(3.00mL)洗涤,用无水的Na_2SO_4干燥,过滤,并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,176μmol,66%产率)。LCMS:RT=0.501min,M/Z=682.6$[M+H]^+$。

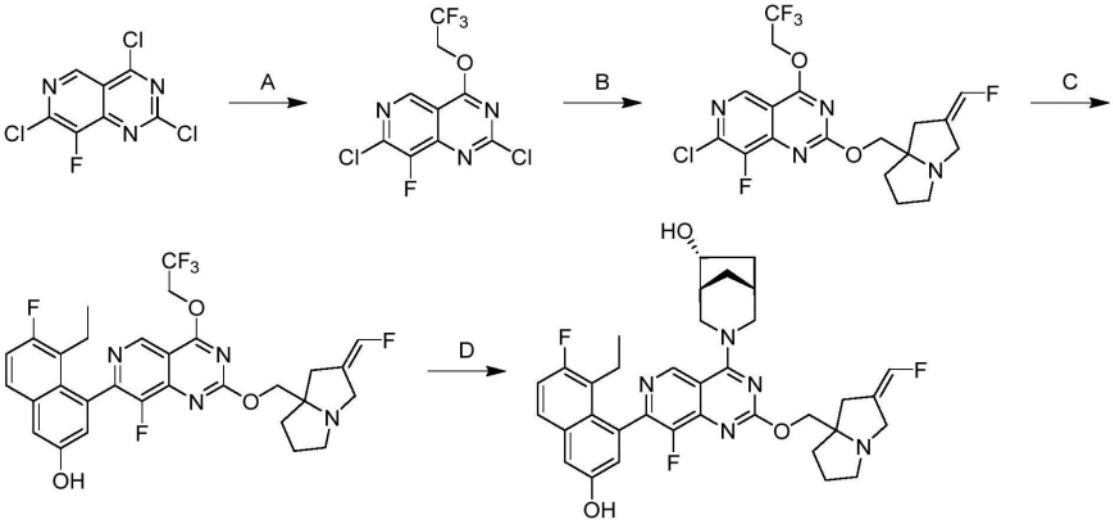
[0970] 步骤C:(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在20℃下在N_2下向(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-

醇(110mg,161μmol,1.00当量)在MeCN(1.00mL)中的混合物中一次性加入HCl/二噁烷(4M,0.5mL,12.4当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(HCl)-ACN];梯度:22%-52% B,经8min)纯化,以得到作为黄色固体的化合物标题化合物(45.6mg,59.3μmol,44.3%产率,HCl)。^{1}H NMR:400MHz CD_3OD,δ9.63(s,1H),7.77-7.74(m,1H),7.42-7.41(d,J=2.40Hz,1H),7.36-7.31(t,J=9.20Hz,1H),7.21-7.20(d,J=2.40Hz,1H),5.00-4.94(m,2H),4.63-4.57(m,1H),4.49-4.45(m,1H),4.17-4.14(d,J=14.0Hz,1H),3.74-3.70(m,1H),3.51-3.50(m,1H),3.41-3.35(m,1H),3.17-3.14(d,J=12.0Hz,1H),2.99-2.95(d,J=16.0Hz,1H),2.51-2.19(m,8H),1.92-1.90(m,3H),1.40(s,3H),0.93-0.88(m,3H)。LCMS:RT=0.464min,M/Z=638.3$[M+H]^+$。

实例793



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0971] 步骤A.2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,2,2-三氟乙-1-醇(872mg,1.1当量)在THF(10mL)中的溶液中加入t-BuONa(2M,4.36mL,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。在-40℃下将2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.00g,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液加入反应混合物中。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(15mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化,以得到作为白色

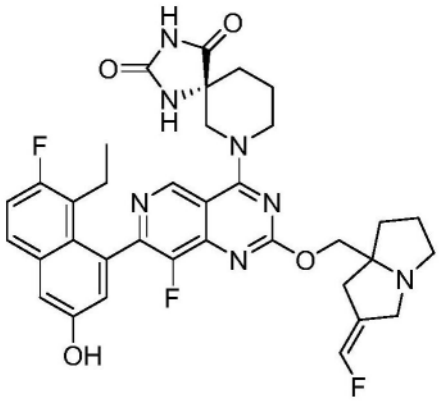
固体的标题化合物(1.60g,57%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.18(s,1H),5.19-5.02(m,2H)。

[0972] 步骤B.(Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(250mg,1.0当量)、(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(203mg,1.5当量)和4Å分子筛(30.0mg)在THF(5.0mL)中的溶液中加入DIEA(307mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(175mg,47%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=451.0。

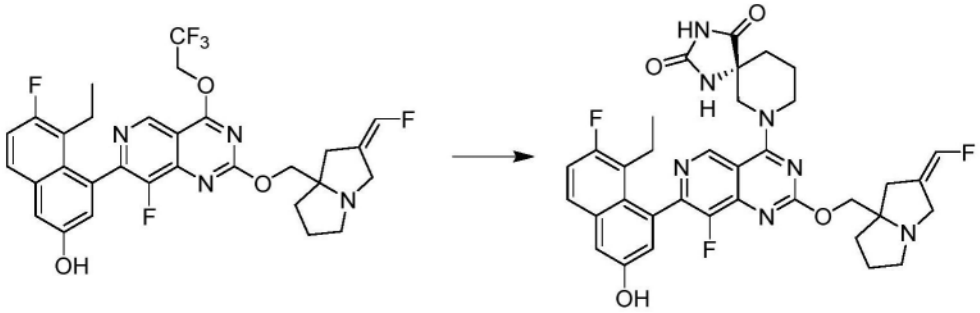
[0973] 步骤C.(Z)-5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向(Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(175mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(307mg,2.5当量)和K_3PO_4(1.5M,0.776mL,3.0当量)在1,4-二噁烷(3.0mL)中的溶液中加入cataCXium Pd G4(28.3mg,0.1当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在90℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(60.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=605.2。

[0974] 步骤D.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向(Z)-5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(60.0mg,1.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(48.7mg,3.0当量,HCl)和4Å分子筛(30mg)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入DIEA(64.1mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5um;A:水(FA),B:ACN,B%:11%-41%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(22.0mg 34%产率,0.33HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29-9.16(m,1H),7.72-7.61(m,1H),7.34-7.19(m,2H),7.06(br d,J=16.0Hz,1H),6.86-6.56(m,1H),5.07-4.91(m,1H),4.85-4.71(m,2H),4.49-4.25(m,3H),4.01(br d,J=14.4Hz,1H),3.88-3.72(m,1H),3.64(br d,J=14.4Hz,1H),3.54-3.38(m,1H),2.93-2.75(m,2H),2.61-2.33(m,3H),2.31-2.12(m,4H),2.10-1.89(m,4H),1.87-1.73(m,1H),1.40(br d,J=13.2Hz,1H),0.87-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

实例794

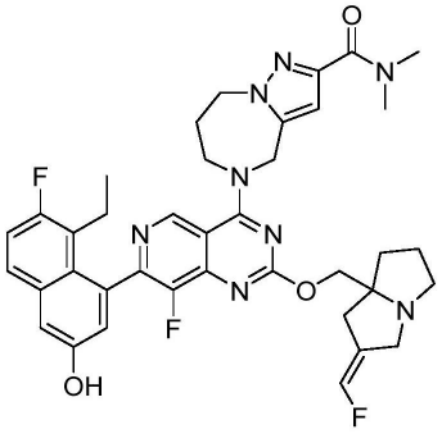


(5R)-7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

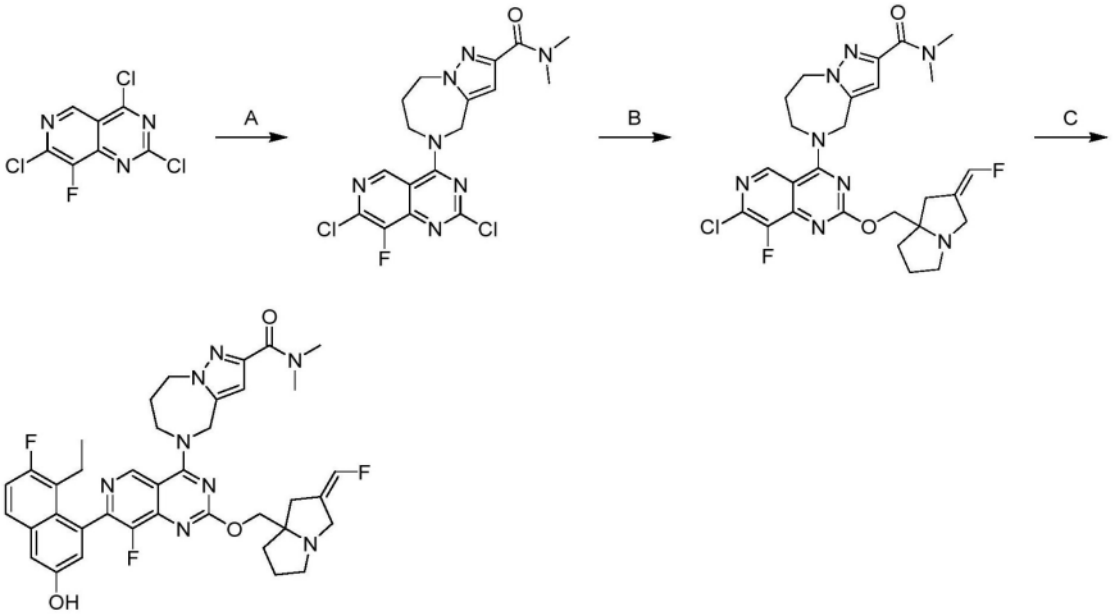


[0975] 向(Z)-5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(45.0mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(25.2mg,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入DIEA(48.1mg,5.0当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN;B%:16%-46%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(7.91mg,20%产率,0.28HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.96-10.80(m,1H),9.88(s,1H),9.16-9.04(m,1H),8.70(d,J=5.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.42-7.29(m,2H),7.06(s,1H),6.89-6.58(m,1H),4.56-4.31(m,2H),4.21-4.10(m,1H),4.09-4.01(m,1H),3.77-3.65(m,1H),3.63-3.37(m,4H),3.05-2.97(m,1H),2.63-2.56(m,2H),2.38-2.28(m,2H),2.19-2.00(m,3H),2.00-1.89(m,2H),1.85(br s,2H),1.75(br s,1H),0.80-0.67(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=674.3。

实例795



(Z)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



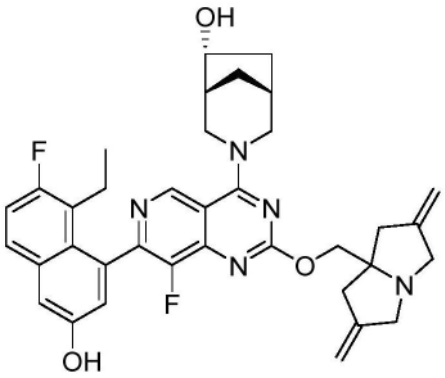
[0976] 步骤A.5-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在-40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和DIEA(768mg,5.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(291mg,1.0当量,HCl)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(20.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(450mg,88%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=423.9。

[0977] 步骤B.(Z)-5-(7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:将5-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(180mg,1.0当量)和(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(145mg,2.0当量)在DMSO(0.5mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。将混合物用水(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水

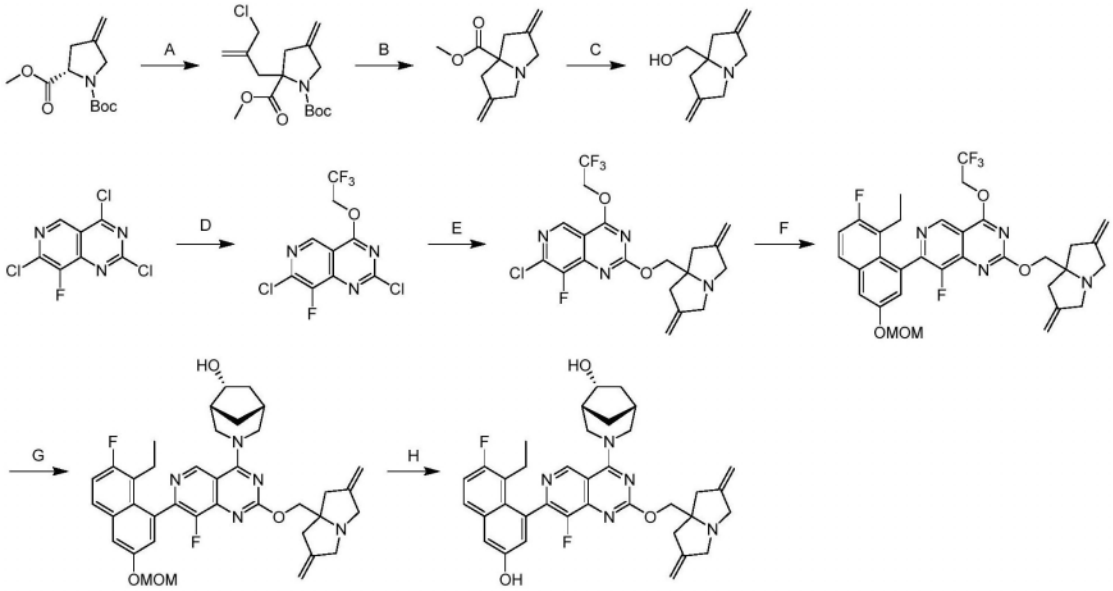
洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用制备型-TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(55.0mg,20%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=559.3。

[0978] 步骤C.(Z)-5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向(Z)-5-(7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(50.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(42.4mg,1.5当量)和K_3PO_4(1.5M,3.0当量)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的溶液中加入cataCXium Pd G4(6.51mg,0.10当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在90℃下搅拌1小时。将混合物过滤,浓缩并且通过制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5um;A:水(FA),B:ACN;B%:13%-43%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(19.3mg,29%产率,0.34HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(s,1H),7.72-7.62(m,1H),7.35-7.20(m,2H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),6.81-6.55(m,2H),5.37-5.29(m,1H),5.27-5.18(m,1H),4.56(br d,J=5.4Hz,2H),4.48-4.35(m,3H),4.35-4.29(m,1H),3.94(br d,J=14.8Hz,1H),3.57(br d,J=14.8Hz,1H),3.32(br s,3H),3.28-3.22(m,1H),3.08(s,3H),2.85-2.68(m,2H),2.56-2.36(m,4H),2.21-2.09(m,2H),2.06-1.86(m,3H),0.79(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.6。

实例796



(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0979] 步骤A.2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯:在-78℃下向(S)-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(5.00g,1.00当量)在THF(50mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(1M,41.4mL,2.00当量)。将混合物在此温度下搅拌1小时,并且然后在-78℃下逐滴添加3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(6.48g,2.50当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.00g,44%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.34(d,J=7.6Hz,1H),5.07-4.94(m,3H),4.28-3.96(m,4H),3.75(s,3H),3.38-3.21(m,1H),2.91-2.68(m,3H),1.47(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=230.1。

[0980] 步骤B.2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯:向1-(叔丁基)2-甲基2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(12.5g,1.00当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入TFA(64.8g,15.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物用H_2O(100mL)稀释并用MTBE(2×100mL)洗涤。在20℃下将水相用饱和水性Na_2CO_3调节至pH=9持续1小时并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(6.00g,61%产率,74%纯度);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.89(d,J=19.2Hz,4H),4.06-3.65(m,5H),3.18(d,J=16.4Hz,2H),2.93-2.88(m,2H),2.50(d,J=16.8Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=194.2。

[0981] 步骤C.(2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在0℃至10℃下向LAH(2.5M,6.99mL,0.75当量)在THF(50.0mL)中的溶液中逐滴添加2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(4.50g,1.00当量)在THF(10mL)中的溶液。将反应在10℃下搅拌2小时。在0℃至5℃下将混合物依次用水(0.81mL)、15% NaOH(0.81mL)和水(2.43mL)淬灭并在25℃下搅拌30分钟。将混合物过滤并且真空浓缩,以得到作为无色油状物的标题化合物(3.00g,72%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.96-4.84(m,4H),3.67(d,J=14.8Hz,2H),3.29-3.23(m,4H),3.11-2.98(m,1H),2.55-2.51(m,2H),2.42-2.37(m,2H);LCMS(ESI,M+

1):m/z＝166.1。

[0982] 步骤D.2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向CF_3CH_2OH(2.28g,1.15当量)在THF(40mL)中的溶液中加入t-BuONa(2.09g,1.10当量)。将反应搅拌0.5小时。在-50℃下在N_2气氛下逐滴添加2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(5.00g,1.00当量)在THF(25.0mL)中的溶液。将反应在此温度下搅拌1.5小时。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。在25℃下将粗产物用MTBE(50.0mL)研磨5小时,以得到作为白色固体的标题化合物(4.00g,64%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝315.9。

[0983] 步骤E.7-氯-2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.05g,1.10当量)和(2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(500mg,1.00当量)在二噁烷(5.00mL)中的溶液中加入DIEA(1.56g,4.00当量)。将反应在60℃下搅拌6小时。在0℃下将混合物用饱和的水性NH_4Cl(1mL)淬灭并用DCM(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝50/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(500mg,35%产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.92(s,1H),4.98-4.94(m,3H),4.91-4.28(m,6H),4.30(s,2H),3.74(d,J＝14.4Hz,2H),3.24(d,J＝14.4Hz,2H),2.69(d,J＝16.4Hz,2H),2.47(d,J＝16.0Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝445.0。

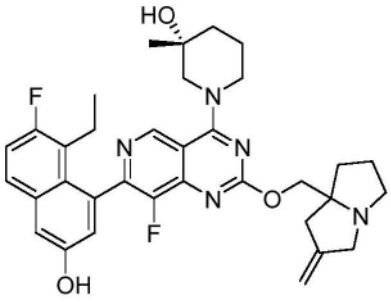
[0984] 步骤F.2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(340mg,1.00当量)和2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(330mg,1.20当量)在甲氧基环戊烷(6.8mL)中的溶液中加入水性Cs_2CO_3(1M,2.29mL,3.00当量)和Ad_2nBuP-Pd-G_3(83.5mg,0.15当量)。将反应在90℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用MTBE(5mL)萃取。将有机相用盐水(5.00mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并且用制备型-TLC(石油醚:乙酸乙酯＝1:1.5)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(160mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝643.3。

[0985] 步骤G.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(140mg,1.00当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(53.4mg,1.50当量,HCl盐)在DMF(0.70mL)和MeCN(0.70mL)中的溶液中加入K_2CO_3(90.3mg,3.00当量)。将反应在40℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机相用盐水(3×10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并且用制备型-TLC(DCM:MeOH＝10:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(125mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝670.4。

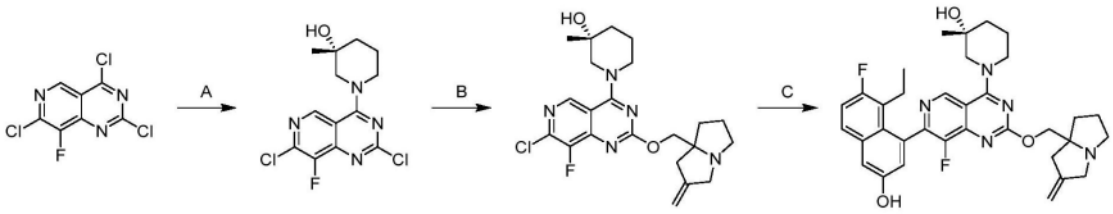
[0986] 步骤H.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]

辛-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(125mg,1.00当量)在MeCN(1.25mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,699μL,15.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物用饱和的水性$NaHCO_3$(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并且用制备型-TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(40.0mg,31%产率);^1H NMR(400MHz,MeOD)δ=9.29-9.16(m,1H),7.67(m,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(m,1H),7.06(m,1H),5.02(m,4H),4.82-4.71(m,2H),4.37-4.28(m,3H),3.84-3.73(m,3H),3.52-3.34(m,3H),2.81(d,J=16.4Hz,2H),2.59(d,J=16.8Hz,2H),2.54-2.44(m,1H),2.40(s,1H),2.28-2.09(m,3H),1.92(m,1H),1.84-1.75(m,1H),1.45-1.33(m,1H),0.80(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=626.2。

实例797



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



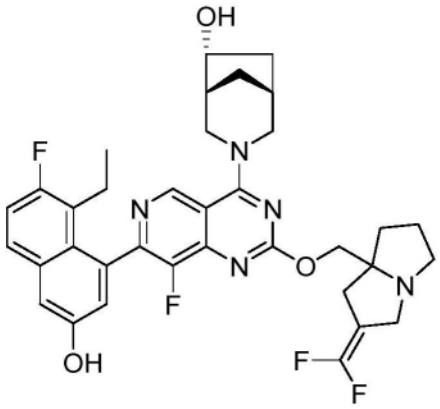
[0987] 步骤A.(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和DIEA(307.16mg,3.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中加入(R)-3-甲基哌啶-3-醇(96.1mg,0.8当量,HCl)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(5.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(95.0mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=331.0。

[0988] 步骤B.(3R)-1-(7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(65.0mg,1.0当量)、(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(45.0mg,1.5当量)和4Å分子筛(10.0mg)在THF(1.0mL)中的溶液中加入DIEA(76.1mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌24小时。将混合物用水(5.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,57%

产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝448.1。

[0989] 步骤C.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(42.3mg,1.2当量)和K_3PO_4(1.5M,3.0当量)在二噁烷(1.0mL)中的溶液中加入cataCXium Pd G4(8.13mg,0.10当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在90℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(4.29mg,5.9%产率,0.51HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.73(s,1H),9.34-9.08(m,1H),7.76(dd,J＝6.0,8.8Hz,1H),7.42-7.27(m,2H),7.03(d,J＝2.0Hz,1H),4.94-4.85(m,2H),4.82-4.66(m,1H),4.40-4.26(m,1H),4.11-3.99(m,3H),3.65-3.54(m,2H),3.21(brs,1H),3.02-2.97(m,1H),2.62-2.54(m,2H),2.40-2.23(m,3H),2.18-2.08(m,1H),2.04-1.93(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.72-1.62(m,4H),1.16(br d,J＝8.8Hz,3H),0.73(q,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝602.3。

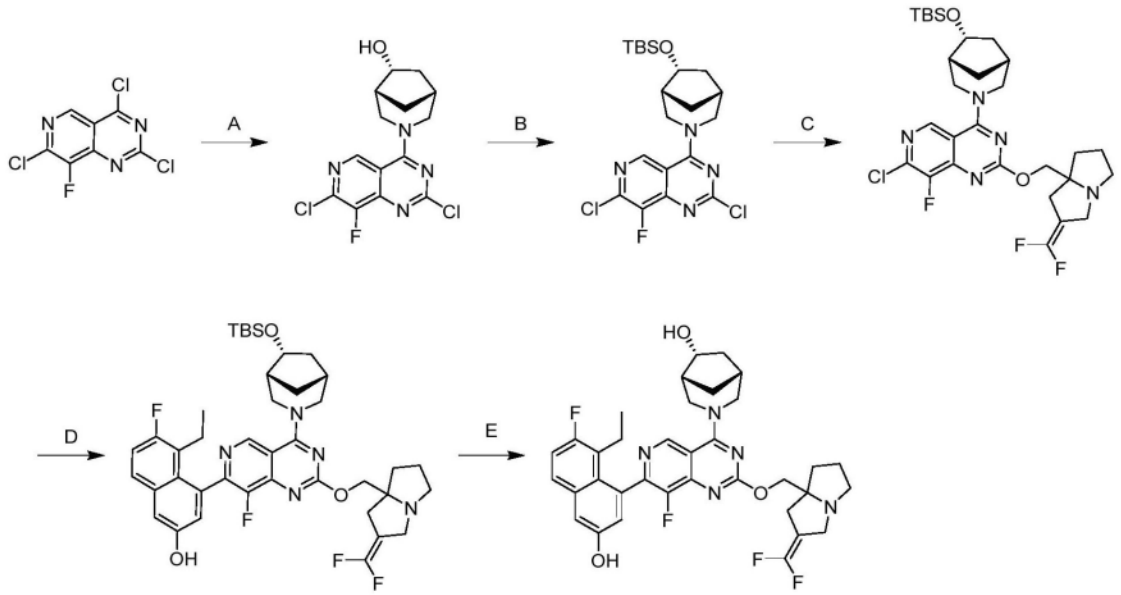
实例798



(1R,5R,6R)-3-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-

乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]

辛-6-醇



[0990] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在-40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.00g,1.0当量)和DIEA(3.07g,3.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中缓慢加入(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(1.01g,1.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用二氯甲烷(2×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.50g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=343.1。

[0991] 步骤B.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向(1R,5R,6R)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(2.60g,1.0当量)、叔丁基氯二甲基硅烷(2.28g,2.0当量)和DMAP(463mg,0.5当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入1H-咪唑(1.6g,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并且用硅胶色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.00g,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=457.2。

[0992] 步骤C.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)、(2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(310mg,1.5当量)和DABCO(123mg,1.0当量)在THF(5mL)和DMF(5mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(1.07g,3.0当量)。将反应在30℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(130mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=610.3。

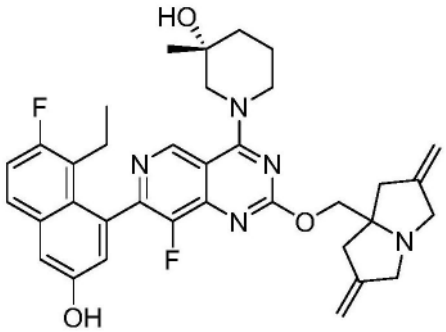
[0993] 步骤D.4-(4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷

基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(110mg,1.0当量)、K_3PO_4(1.5M,318mg,8.3当量)和5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(171mg,3.0当量)在甲氧基环戊烷(1mL)中的溶液中加入cataCXium-A-Pd-G3(39.0mg,0.3当量)。将反应在90℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=764.4。

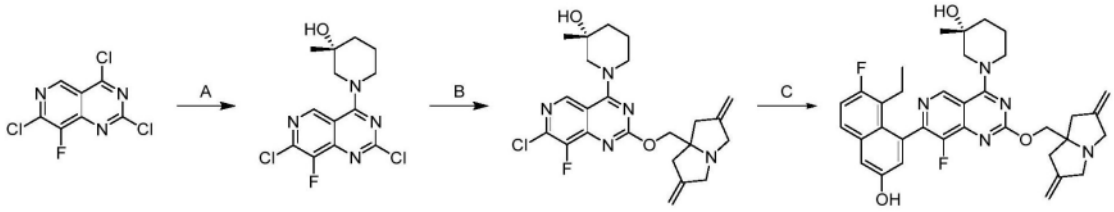
[0994] 步骤E.(1R,5R,6R)-3-(2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将4-(4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-((2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚(45mg,1.0当量)在HCl·MeOH(2mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。

[0995] 将混合物用水(20mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并用制备型HPLC[Welch Xtimate 150×25mm×5μm;A:水(0.1% FA);B:ACN;B%:15%-45%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(22.1mg,53%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.32-9.17(d,J=10.8Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),7.06(dd,J=2.4,15.6Hz,1H),5.01(br d,J=12.4Hz,1H),4.79(br t,J=11.2Hz,1H),4.54-4.44(m,1H),4.42-4.28(m,2H),4.01(br d,J=14.8Hz,1H),3.88-3.72(m,1H),3.64(br d,J=14Hz,1H),3.48(br dd,J=14,18.8Hz,1H),3.40-3.33(m,1H),3.01-2.83(m,2H),2.63(br d,J=16.4Hz,1H),2.56-2.36(m,2H),2.31-1.88(m,8H),1.86-1.73(m,1H),1.46-1.33(m,1H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.3。

实例799



(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



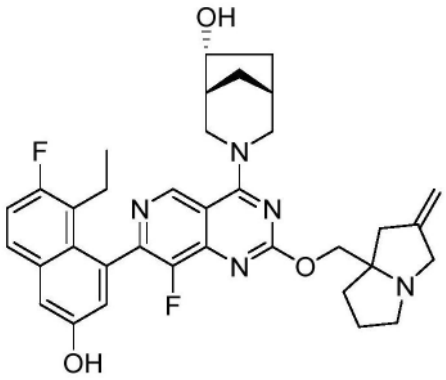
[0996] 步骤A.(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-

40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)和DIEA(1.54g,3.0当量)在DCM(30mL)中的溶液中加入(R)-3-甲基哌啶-3-醇(456mg,1.0当量)。将反应在-40℃下搅拌2小时。在0℃下将混合物用水(1.0mL)淬灭并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.02g,77%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.07(s,1H),4.61-4.40(m,2H),3.43-3.31(m,2H),2.18-2.03(m,1H),1.94-1.87(m,1H),1.82-1.68(m,2H),1.36(s,3H);LCMS(ESI,M+1,M+2):m/z=331.2,333.2。

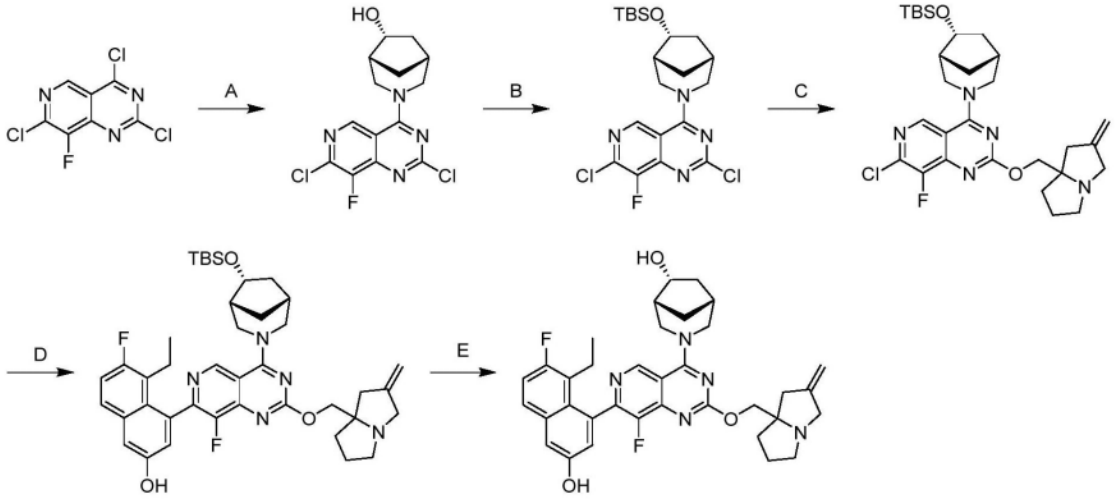
[0997] 步骤B.(R)-1-(7-氯-2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(120mg,1.0当量)、(2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(89.8mg,1.5当量)和DIEA(140mg,3当量)在DMF(0.05mL)中的混合物在80℃下搅拌17小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg,49%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=460.2。

[0998] 步骤C.(R)-1-(2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-2-((2,6-二亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(48.1mg,1.4当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2.2mL)中的混合物中加入cataCXium Pd G4(7.92mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌2.5小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5.0mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:19%-49%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(22.2mg,30%产率,0.74HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(d,J=2.0Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(t,J=2.4Hz,1H),5.18-5.10(m,4H),4.57(br d,J=12.4Hz,1H),4.53(s,2H),4.32(br t,J=12.8Hz,1H),4.07(br d,J=14.8Hz,2H),3.67-3.56(m,3H),3.49-3.40(m,1H),2.93(br d,J=17.2Hz,2H),2.71(br d,J=16.4Hz,2H),2.46(m,1H),2.25-2.11(m,2H),1.87-1.75(m,3H),1.29(d,J=9.2Hz,3H),0.81(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.4。

实例800



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[0999] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在-40℃下向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和DIEA(307mg,3.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中加入(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(104mg,0.8当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(5.0mL)淬灭并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并且在25℃下用乙腈研磨,以得到作为棕色油状物标题化合物(170mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=343.0,345.0。

[1000] 步骤B.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向(1R,5R,6R)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(170mg,1.0当量)、DMAP(30.3mg,0.5当量)和咪唑(101mg,3.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入TBSCl(224mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用制备型-TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(196mg,86%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=457.1。

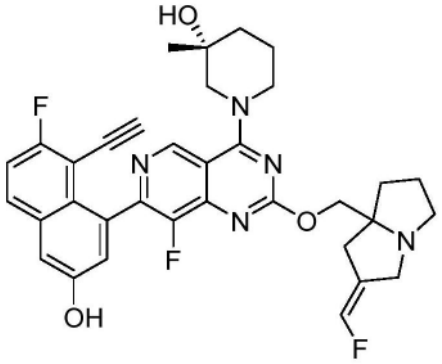
[1001] 步骤C.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(170mg,1.0当量)、(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(85.4mg,1.5当量)和4Å分子筛(10mg)在THF(1.0mL)中的混合物中加入DIEA(192mg,4.0当量)。将反应在60℃下搅拌16小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为灰白色油状物的标题化合物(117mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=574.3。

[1002] 步骤D.4-(4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(112mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

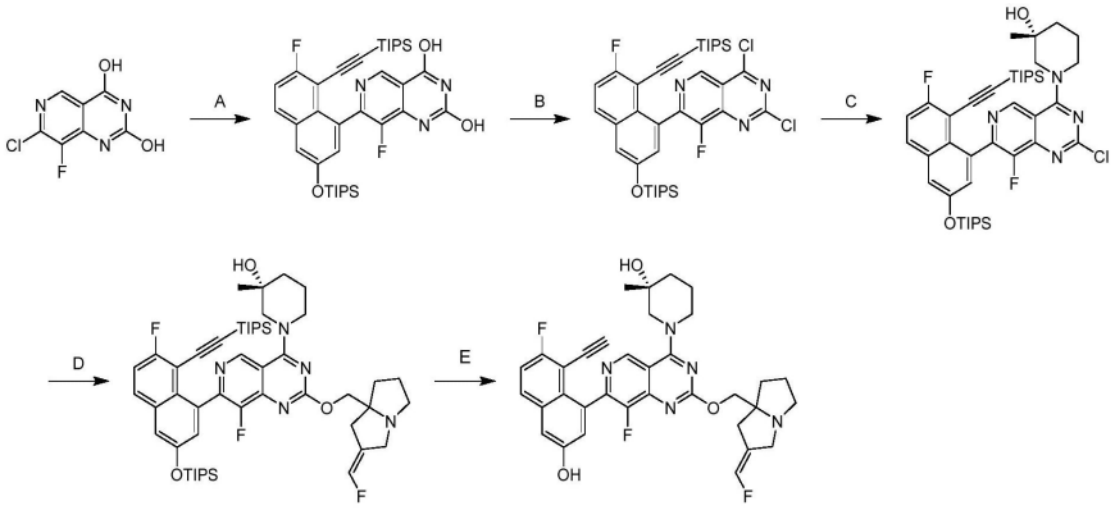
二氧杂环戊硼烷-2-基)萘-2-酚(92.5mg,1.5当量)和K_3PO_4(1.5M,3.0当量)在二噁烷(1.0mL)中的混合物中加入cataCXium Pd G4(14.2mg,0.1当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在90℃下搅拌1小时。将混合物用水(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(45.0mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=728.6。

[1003] 步骤E.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向4-(4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,1.0mL)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:20%-50%,经8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(14.4mg,41%产率,0.40HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.31-9.59(m,1H),9.39-9.21(m,1H),7.76(br dd,J=6.4,8.4Hz,1H),7.39-7.29(m,2H),7.03(dd,J=2.0,14.8Hz,1H),4.91(br s,2H),4.86-4.77(m,1H),4.75-4.66(m,1H),4.58(br t,J=10.4Hz,1H),4.20-4.12(m,1H),4.09-3.97(m,2H),3.78-3.68(m,1H),3.57(br d,J=14.0Hz,1H),3.21(br d,J=14.4Hz,2H),3.04-2.99(m,1H),2.63-2.56(m,2H),2.37(br d,J=16.0Hz,3H),2.17-2.05(m,3H),2.01-1.95(m,1H),1.89-1.75(m,3H),1.71-1.62(m,2H),1.25(br d,J=11.6Hz,1H),0.77-0.67(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.3。

实例801



(3R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1004] 步骤A.8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇:向7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(517mg,1.0当量)、((6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-基)氧基)三异丙基硅烷(1.50g,1.0当量)和K_3PO_4(在水中1.5M,4.80mL,3.0当量)在EtOH(15mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(175mg,0.1当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次并在80℃下在N_2气氛下搅拌4小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至8/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.46g,42%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.3。

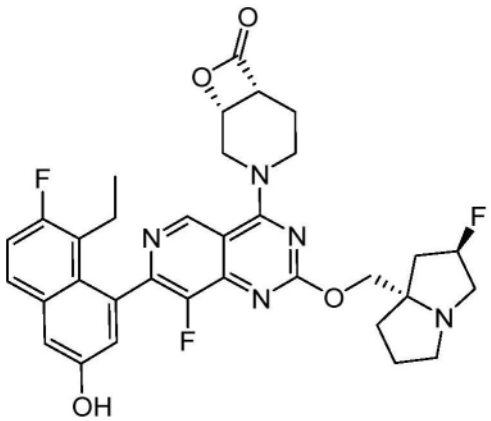
[1005] 步骤B.2,4-二氯-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(1.36g,1.0当量)和DIEA(778mg,3.0当量)在甲苯(15mL)中的溶液中逐滴加入$POCl_3$(1.54g,5.0当量)。将反应在100℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,用乙酸乙酯(10mL)稀释,在0℃下缓慢倒入饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)中,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(430mg,30%产率)。

[1006] 步骤C.(R)-1-(2-氯-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向2,4-二氯-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(430mg,1.0当量)和(R)-3-甲基哌啶-3-醇盐酸盐(95.8mg,1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中缓慢加入DIEA(233mg,3.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并用硅胶柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(443mg,93%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.41-9.23(m,1H),7.74(dd,J=5.6,9.0Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),7.21(dd,J=2.5,7.0Hz,1H),4.69-4.33(m,2H),3.58-3.25(m,2H),2.27-2.08(m,1H),1.98-1.88(m,1H),1.86-1.62(m,2H),1.38(d,J=1.6Hz,3H),1.35-1.29(m,3H),1.15(br s,36H),0.69-0.45(m,3H)。

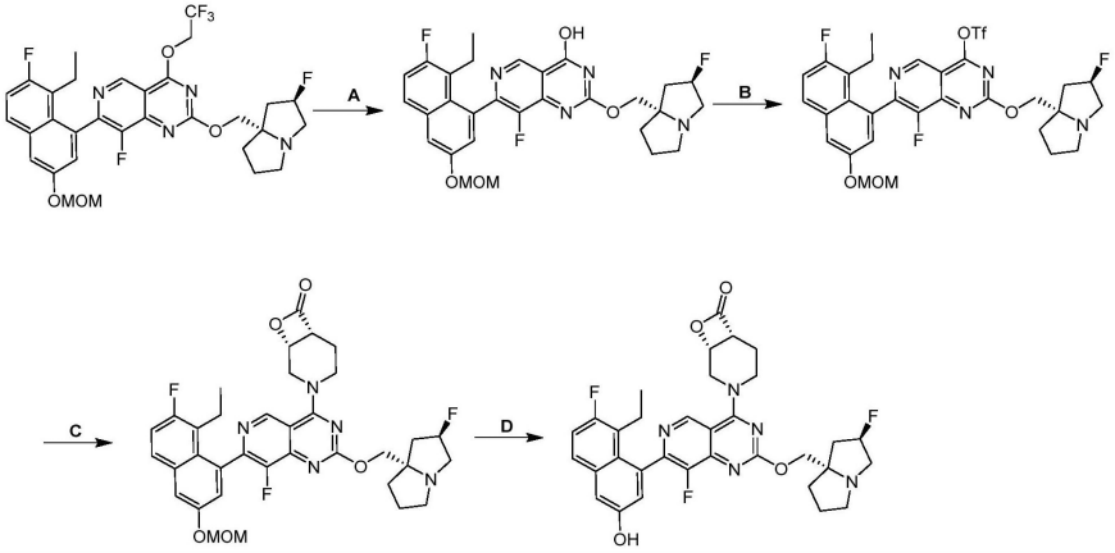
[1007] 步骤D.(3R)-1-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(47.5mg,1.1当量)在THF(2mL)中的溶液中加入NaH(18.1mg,60%纯度,1.8当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。加入(R)-1-(2-氯-8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物通过添加水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(207mg,粗品)。

[1008] 步骤E.(3R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(207mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入CsF(339mg,10当量)。将反应在40℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48% B,经9min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(31.3mg,22%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.26-9.03(m,1H),7.98(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.46(t,J=9.2Hz,1H),7.39(s,1H),7.21(dd,J=2.4,18.0Hz,1H),6.91-6.61(m,1H),4.93-4.62(m,1H),4.43-4.27(m,1H),4.16-3.98(m,3H),3.95(s,1H),3.71(br d,J=14.6Hz,1H),3.64-3.51(m,2H),3.31(br s,1H),3.01(ddd,J=4.4,6.0,9.6Hz,1H),2.61-2.52(m,2H),2.33(br d,J=14.8Hz,1H),2.14-1.92(m,2H),1.91-1.75(m,2H),1.74-1.57(m,4H),1.16(d,J=16.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.3。

实例802



3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[4.2.0]辛-7-酮



[1009] 步骤A:7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,1.57mmol,1.00当量)在H_2O(10.00mL)和THF(10.0mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(197mg,4.71mmol,3.00当量)。将反应在25℃下搅拌16小时并且然后用10%柠檬酸淬灭。在25℃下将混合物的pH调节至7,并用乙酸乙酯(10.0mL)萃取。将有机层用盐水(20.0mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(820mg,1.28mmol,81.2%产率,86.3%纯度)。LCMS:Rt=0.468min,m/z=555.2,$M+H^+$

[1010] 步骤B:7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯。向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(50.0mg,90.1umol,1.00当量)在二氯甲烷(1.00mL)中的溶液中加入TEA(54.7mg,541umol,75.3uL,6.00当量)和Tf_2O(61.0mg,216umol,35.7uL,2.40当量)。将混合物在0℃下搅拌15min。在25℃下将反应用2mL水性$NaHCO_3$淬灭,并用2mL二氯甲烷萃取两次。

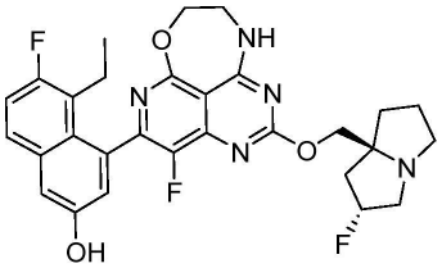
[1011] 将合并的有机层用盐水2.00mL洗涤,用Na2SO4干燥,过滤,并减压浓缩以得到作为黄色油状物的7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯(72mg,粗品)。

[1012] 步骤C:3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[4.2.0]辛-7-酮。将7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯(120mg,175umol,1.00当量)和顺-8-氧杂-3-氮杂双环[4.2.0]辛-7-酮(44.4mg,349umol,2.00当量)、TEA(53.0mg,524umol,73.0uL,3.00当量)在DMF(1.00mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(34.0mg,51.2umol,14.7%产率)。LCMS:Rt=

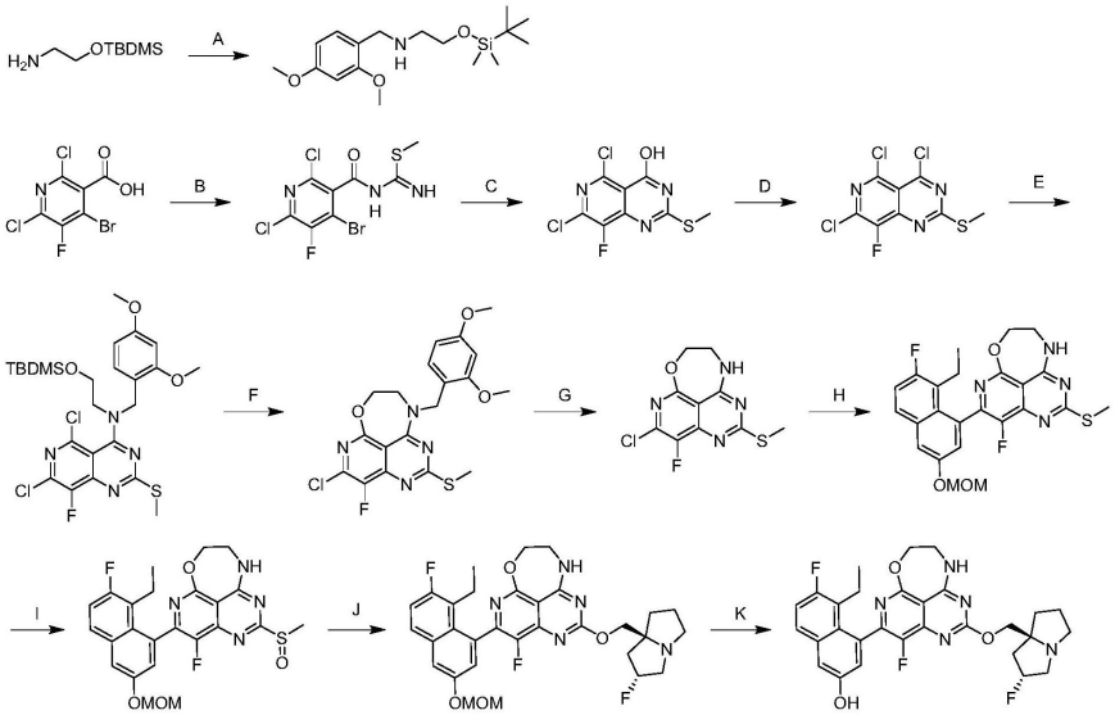
0.712min,m/z＝664.5,M+H$^+$

[1013] 步骤D:3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[4.2.0]辛-7-酮。将3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[4.2.0]辛-7-酮(20.0mg,30.1umol,1.00当量)、HCl/EtOAc(4M,22.6uL,3.00当量)在二氯甲烷(0.20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在0℃下在N2气氛下搅拌1小时。将混合物浓缩并且将残余物通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.6mg,12.28umol,40.75%产率,89.0%纯度);^{1}H NMR:EW39947-1-P1E(400MHz,$CDCl_3$):δ:9.03-9.00(m,1H),7.54-7.51(m,1H),7.24-7.16(m,2H),7.09-7.01(m,1H),5.49-5.26(m,1H),4.93-4.88(m,1H),4.67-4.58(m,2H),4.44-4.35(m,2H),4.09-3.80(m,4H)。3.59-3.56(m,2H),3.45-3.28(m,2H),3.15-3.08(m,2H),2.58-2.28(m,6H),1.32-1.26(m,4H)。LCMS:Rt＝0.440min,m/z＝620.3,M+H$^+$

实例803



5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘-5-基)萘-2-酚



[1014] 步骤A.2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(2,4-二甲氧苄基)乙-1-胺:在0℃下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙-1-胺(5.00g,1.0当量)和2,4-二甲氧基苯甲醛

(2.37g,0.50当量)在DCE(30mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(7.25g,1.2当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=100/1至50/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(3.00g,31%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=326.3。

[1015] 步骤B.(4-溴-2,6-二氯-5-氟烟碱基)异硫脲硫酸甲酯:将4-溴-2,6-二氯-5-氟烟酸(20.0g,1.0当量)在$SOCl_2$(200mL)和DMF(1mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。将混合物浓缩。将残余物溶解在中THF(200mL)。在0℃下加入DIEA(25.2g,3.0当量)和异硫脲硫酸甲酯(36.2g,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤,用水(200mL)稀释并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(8.00g,32%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=359.8,361.8。

[1016] 步骤C.5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇:向(4-溴-2,6-二氯-5-氟烟碱基)异硫脲硫酸甲酯(6.00g,1.0当量)在二噁烷(40mL)中的溶液中加入DIEA(6.44g,3.0当量)。将反应在100℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.00g,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=280.0。

[1017] 步骤D.4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(1.00g,1.0当量)和DIEA(1.38g,3.0当量)在MeCN(10mL)中的混合物中加入$POCl_3$(2.74g,5.0当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.00g,粗品)。

[1018] 步骤E.N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5,7-二氯-N-(2,4-二甲氧苄基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺:在-40℃下向4,5,7-三氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(250mg,1.0当量)和DIEA(325mg,3.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中加入2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(2,4-二甲氧苄基)乙-1-胺(409mg,1.5当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(380mg,72%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=587.2。

[1019] 步骤F.5-氯-10-(2,4-二甲氧苄基)-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘:向N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5,7-二氯-N-(2,4-二甲氧苄基)-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(370mg,1.0当量)在DMF(8mL)中的溶液中加入CsF(478mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,72%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=437.2。

[1020] 步骤G.5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三

烯并[de]萘:将5-氯-10-(2,4-二甲氧苄基)-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘(190mg,1.0当量)在TFA(2mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。在0℃下将混合物的pH用饱和水性$NaHCO_3$(10mL)调节至>8并将混合物用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=286.9。

[1021] 步骤H.5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘:向5-氯-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘(170mg,1.0当量)、K_3PO_4(在H_2O中1.5M,1.19mL,3.0当量)和2-(8-乙基-7-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(214mg,1.0当量)在DMF(3mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(43.2mg,0.10当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=485.2。

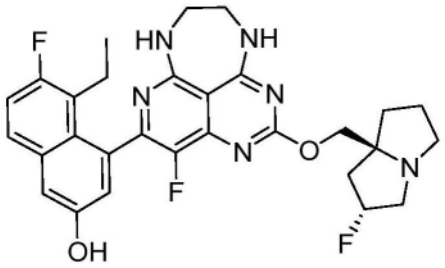
[1022] 步骤I.5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(甲基亚磺酰基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘:在0℃下向5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(甲硫基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘(110mg,1.0当量)在MeOH(0.3mL)、THF(1mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中加入oxone(126mg,0.9当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(3mL)稀释并用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=501.2。

[1023] 步骤J.5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘:将5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(甲基亚磺酰基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘(110mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(175mg,5.0当量)的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=596.3。

[1024] 步骤K.5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘-5-基)萘-2-酚:向5-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-9,10-二氢-8H-7-氧杂-1,3,6,10-四氮杂环庚三烯并[de]萘(50.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,0.5mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将混合物的pH用饱和水性$NaHCO_3$(5mL)调节至pH>8,并将混合物用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:24%-44%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20.1mg,43%产率,0.41HCOOH);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.68-7.64(m,1H),7.33-7.19(m,2H),7.15-7.05(m,1H),5.50-5.28(m,1H),

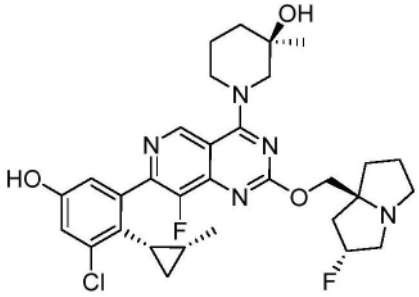
4.65-4.58(m,2H),4.49-4.30(m,2H),3.85-3.82(m,2H),3.64-3.41(m,3H),3.24-3.11(m,1H),2.60-2.49(m,1H),2.49-2.26(m,3H),2.25-2.06(m,3H),1.98-1.96(m,1H),0.87(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=552.3。

实例804

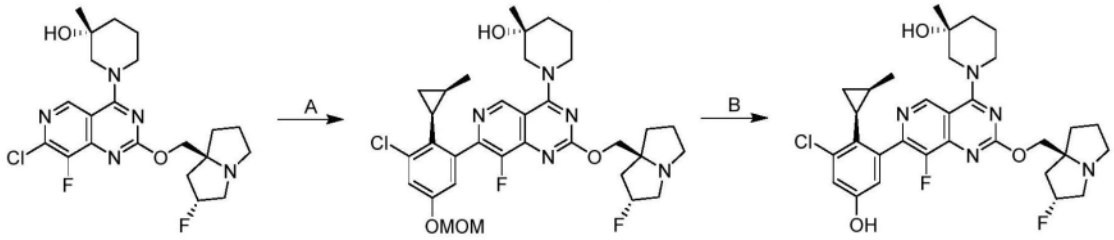


5-乙基-6-氟-4-(4-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7,8,9,10-四氢-1,3,6,7,10-五氮杂环庚三烯并[de]萘-5-基)萘-2-酚

实例805



(R)-1-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

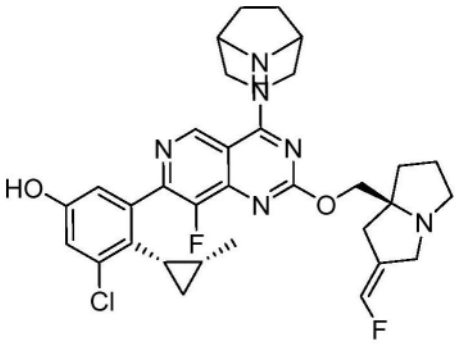


[1025] 步骤A.(R)-1-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)、2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(186mg,1.2当量)和K_3PO_4(在水中1.5M,3.0当量)在CPME(3.0mL)中的溶液中加入CataCXium A Pd G3(32.1mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(100mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.3。

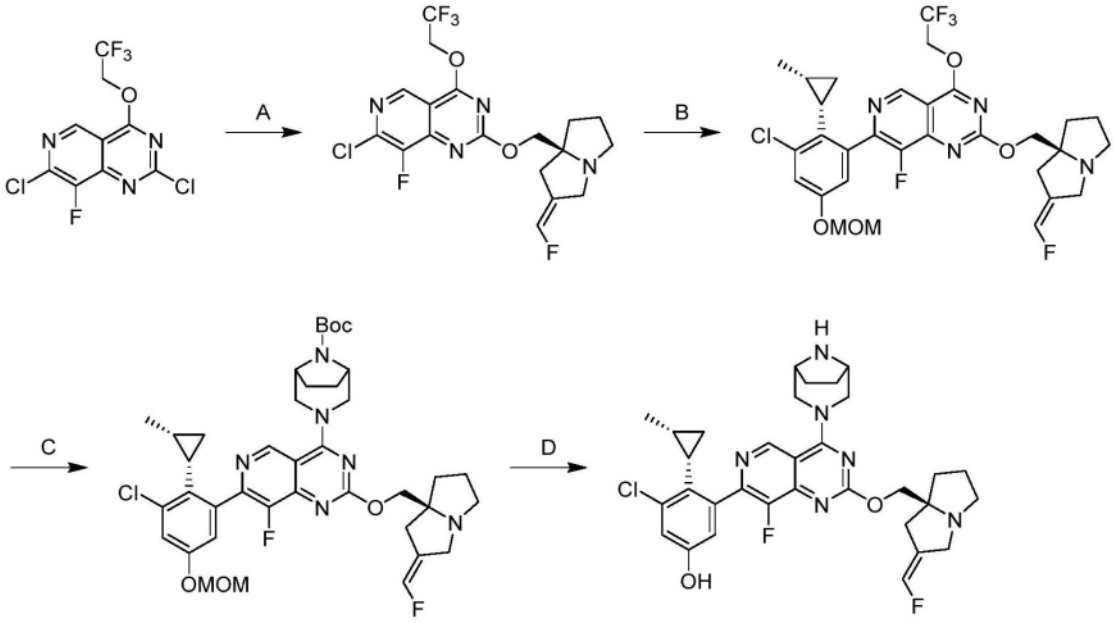
[1026] 步骤B.(R)-1-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-

(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(R)-1-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)在MeCN(1.5mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,100当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:51%-81%,经10min]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(29.0mg,31%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(d,J=13.2Hz,1H),7.00(d,J=2.8Hz,1H),6.82(d,J=2.4Hz,1H),5.41-5.18(m,1H),4.62-4.46(m,2H),4.37-4.18(m,3H),3.61(br d,J=13.2Hz,1H),3.50-3.39(m,1H),3.30-3.12(m,3H),3.01(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.40-2.06(m,4H),2.05-1.69(m,7H),1.28(d,J=2.0Hz,3H),1.18-1.02(m,1H),0.74-0.52(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=600.4。

实例806



3-(4-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-(顺-2-甲基环丙基)苯酚



[1027] 步骤A.(S,Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a

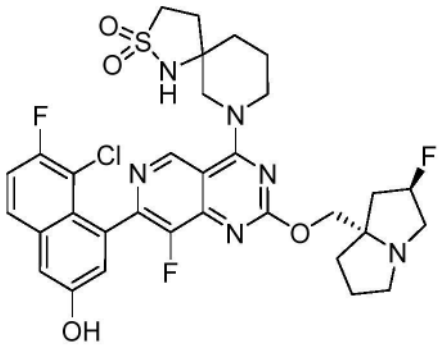
(5H)-基)甲醇(130mg,1.2当量)在THF(5mL)中的溶液中加入DIEA(327mg,4.0当量)和4Å分子筛(30.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(250mg,72%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=450.9。

[1028] 步骤B.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向(S,Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(156mg,1.0当量)在甲氧基环戊烷(4mL)和水(1mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(434mg,3.0当量)和CataCXium APd G3(64.6mg,0.2当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在100℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(55.0mg,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=641.2。

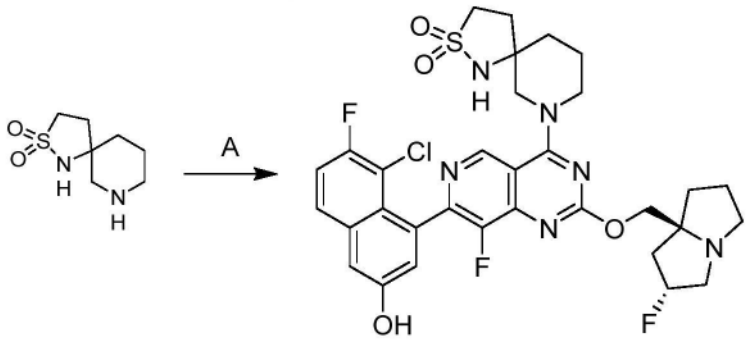
[1029] 步骤C.(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)和(1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(24.8mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIEA(30.2mg,3.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30.0mg,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.4。

[1030] 步骤D.3-(4-(顺-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-(顺-2-甲基环丙基)苯酚:向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(27.0mg,1.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(2mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:40%-70% B,经10分钟]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(9.06mg,41%产率),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.04(s,1H),7.00(d,J=2.4Hz,1H),6.82(d,J=2.4Hz,1H),6.77-6.50(m,1H),4.67-4.53(m,2H),4.36-4.21(m,2H),3.84(br d,J=14.8Hz,1H),3.75-3.63(m,4H),3.46(br d,J=15.2Hz,1H),3.22-3.06(m,1H),2.80-2.64(m,2H),2.44(br d,J=15.6Hz,1H),2.19-1.67(m,10H),1.23-1.01(m,1H),0.65(br d,J=6.0Hz,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=609.3。

实例807

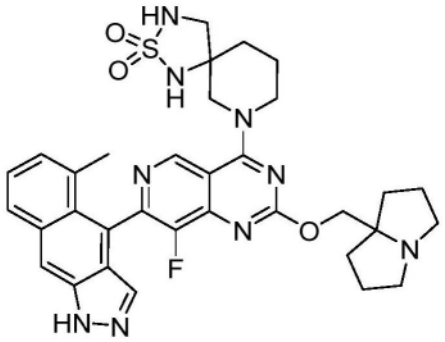


7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

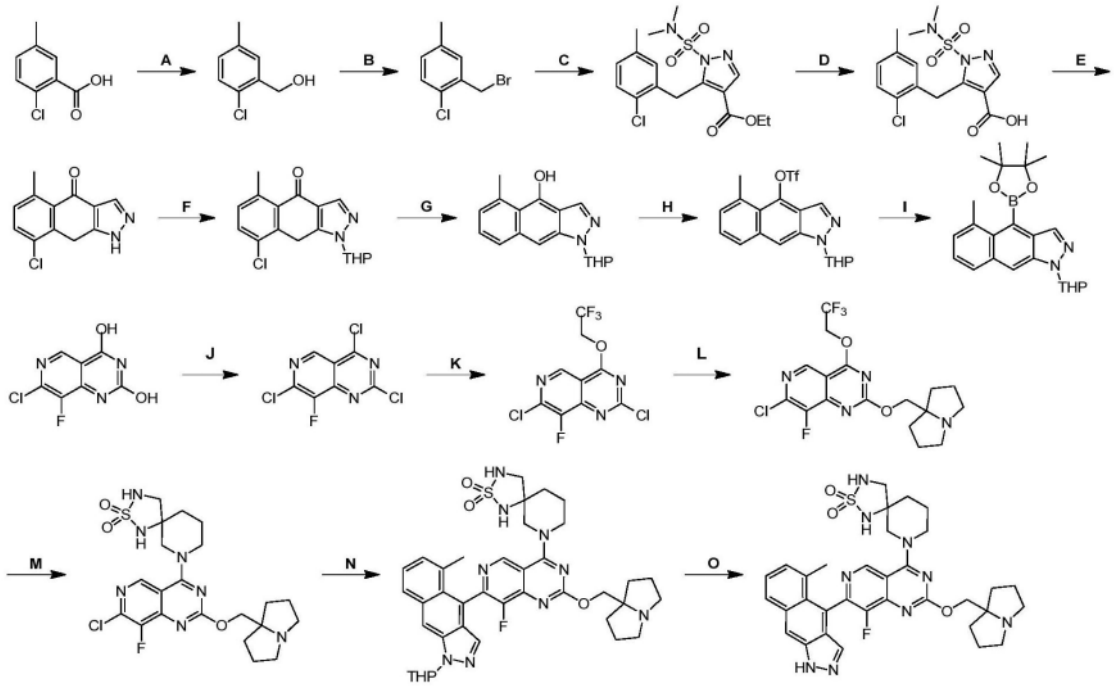


[1031] 步骤A.7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,66.2umol,1.00当量)、2-硫杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(37.8mg,3.00当量)、4Å分子筛(50mg)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入K_3PO_4(70.3mg,5.00当量),将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤,浓缩并且通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水($NH_3 \cdot H_2O$);B:ACN,B%:30%-60%,经9min],然后通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN,B%:13%-43%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(15.1mg,15%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.10(d,J=7.6Hz,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.99-7.89(m,1H),7.56(dt,J=3.6,8.8Hz,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.42-7.33(m,1H),7.24-7.15(m,1H),5.40-5.16(m,1H),4.23-3.97(m,4H),3.83-3.70(m,1H),3.69-3.49(m,2H),3.25-3.17(m,2H),3.15-3.06(m,2H),3.06-2.98(m,1H),2.91-2.77(m,1H),2.31-2.21(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.03-1.89(m,3H),1.88-1.68(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.3。

实例808



7-(8-氟-7-(5-甲基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



[1032] 步骤A.(2-氯-5-甲基苯基)甲醇:在0℃下向2-氯-5-甲基苯甲酸(45.0g,1.0当量)在THF(500mL)中的混合物中加入$BH_3 \cdot Me_2S$(10M,158mL,6.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用MeOH(500ml)淬灭并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(40g,粗品)。

[1033] 步骤B.2-(溴甲基)-1-氯-4-甲苯:在0℃下向(2-氯-5-甲基苯基)甲醇(40.0g,1.0当量)在DCM(400mL)中的混合物中加入PBr_3(138g,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩。将混合物在0℃下用水稀释(100mL)。将混合物的pH值用饱和碳酸氢钠调节至7。将混合物用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(47.1g,83%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=7.30(d,J=1.2Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.10(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),4.59(s,2H),2.30(s,3H)。

[1034] 步骤C.5-(2-氯-5-甲苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:在-78℃下在0.5小时内向1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(74.6g,1.0当量)在THF(500mL)中的溶液中加入LDA(2M,196mL,1.3当量)和HMPA(70.3g,1.3当量)。将反应在-78℃下搅拌0.5小时。将2-(溴甲基)-1-氯-4-甲苯(53.0g,0.8当量)加入以上混合物中。将

反应在-78℃下搅拌0.5小时并且在20℃下搅拌3小时。将混合物在0℃下用水(500mL)淬灭并用乙酸乙酯(1000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(17.0g,14%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=386.1。

[1035] 步骤D.5-(2-氯-5-甲苄基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸:向5-(2-氯-5-甲苄基,甲苯甲基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(23.0g,1.0当量)在二噁烷(160mL)中的混合物中加入NaOH(47.7g,20.0当量)在H_2O(160mL)中的溶液。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(27.0g,粗品)。

[1036] 步骤E.8-氯-5-甲基-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮:将5-(2-氯-5-甲苄基,甲苯甲基)-1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(36.6g,1.0当量)在CF_3SO_3H(300mL)中的混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(600mL)中并用$NaHCO_3$水溶液调节至pH约8。将混合物用乙酸乙酯(3×1000ml)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(20.1g,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=233.1。

[1037] 步骤F.8-氯-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮:向8-氯-5-甲基-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮(5.40g,1.0当量)和$TsOH\cdot H_2O$(44.1mg,0.01当量)在THF(50mL)中的混合物中加入DHP(3.90g 2.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.62g,49%产率)。

[1038] 步骤G.5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇:在N_2气氛下向8-氯-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4(9H)-酮(3.60g,1.0当量)和$NaHCO_3$(2.86g,3.0当量)在MeOH(50mL)中的混合物中加入Pd/C(360mg,5%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌5小时。将混合物用水(50mL)稀释并且真空浓缩以除去MeOH。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.29g,60%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=282.8。

[1039] 步骤H.5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-醇(2.7g,1.0当量)、DIEA(4.9g,4.0当量)和4Å分子筛(100mg)在DCM(20mL)中的混合物中加入Tf_2O(5.40g,2.0当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(20mL)淬灭并用二氯甲烷(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.08g,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=415.0。

[1040] 步骤I.5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基三氟甲磺酸酯(550mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.70g,10.0当

量)和TEA(403mg,3.0当量)在MeCN(5mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(97.1mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:54%-84%,8min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(229mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=393.1。

[1041] 步骤J.2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向$POCl_3$(17.8g,5.0当量)在甲苯(50mL)中的混合物中加入7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(5.00g,1.0当量)和DIEA(6.00g,2.0当量)。将反应在110℃下搅拌24小时。将混合物真空浓缩。将残余物用冰冷的饱和$NaHCO_3$溶液(50ml)稀释并且将pH达到8。将混合物过滤并且将滤饼溶解在中乙酸乙酯(100ml)中。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(4.9g,粗品)。

[1042] 步骤K.2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在25℃下向2,2,2-三氟乙醇(991mg,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中加入t-BuONa(2M,4.95mL,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。在-40℃下将以上混合物加入到2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.5g,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.28g,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=315.7。

[1043] 步骤L.7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.00g,1.0当量)和Na_2CO_3(4.02g,3.0当量)在THF(40mL)中的混合物中加入(六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(3.57g,2.0当量)。将反应在60℃下搅拌3小时。将混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(800mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=421.2。

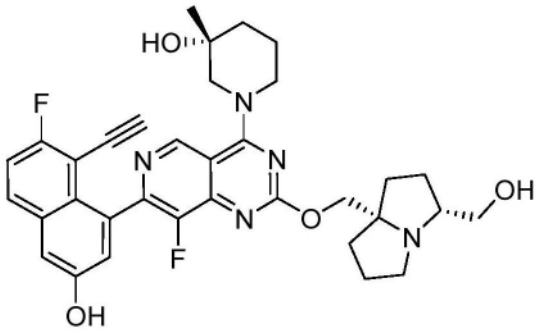
[1044] 步骤M.7-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)、DIEA(614mg,10当量)和4Å分子筛(20mg)在DMF(2mL)中的混合物中加入2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(227mg,2.5当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩并且用反相快速色谱法[水(FA 0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,81%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=512.1。

[1045] 步骤N.7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(50.0mg,1.0当量)、5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(38.3mg,1.0当量)和K_3PO_4(62.2mg,3.0当量)在甲氧基环戊烷(1mL)和H_2O(0.3mL)中的混合物中加入cataCXium®A Pd G3(7.11mg 0.1当量)。将反应脱气并且用氮

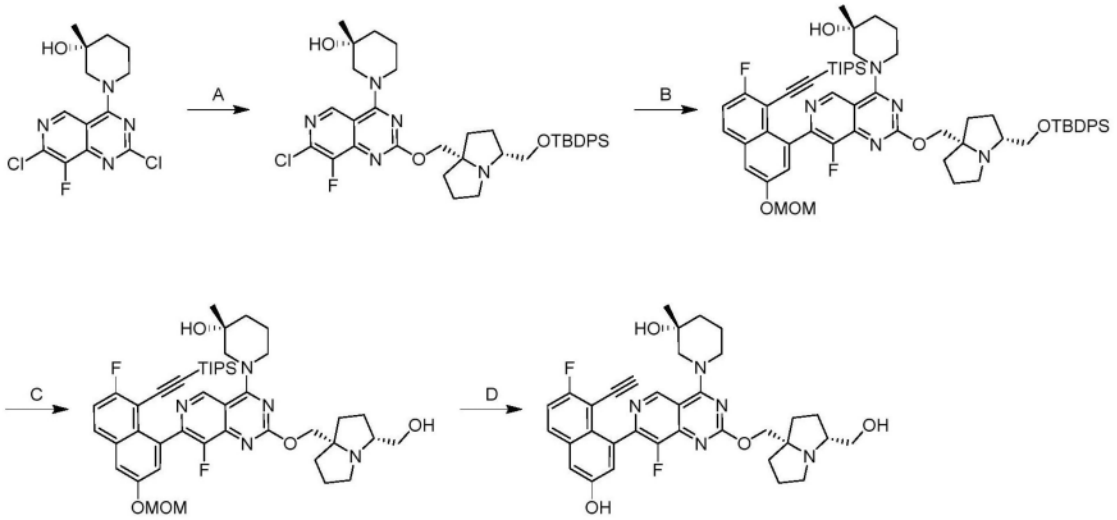
气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌3小时。将混合物用水(3mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并用柱色谱法纯化(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=0/1),以得到作为黄色固体的标题化合物(17.8mg,23%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=742.8。

[1046] 步骤0.7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-苯并[f]吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:将7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(25.0mg 1.0当量)在TFA(770mg,0.5mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物真空浓缩。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=8并用乙酸乙酯(3×2ml)萃取。将合并的有机层用盐水(4mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,10min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.40mg 15%产率,HCOOH盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26-9.15(m,1H),8.54(br s,1H),8.19(d,J=4.0Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.88-7.66(m,1H),7.39-7.33(m,1H),7.19(br d,J=6.4Hz,1H),4.66-4.49(m,4H),3.84(d,J=13.6Hz,1H),3.67-3.36(m,4H),3.22-3.15(m,1H),3.14-3.01(m,2H),2.32-2.20(m,2H),2.15(s,3H),2.13-2.04(m,5H),2.03-1.76(m,5H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=658.3。

实例809



(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(羟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



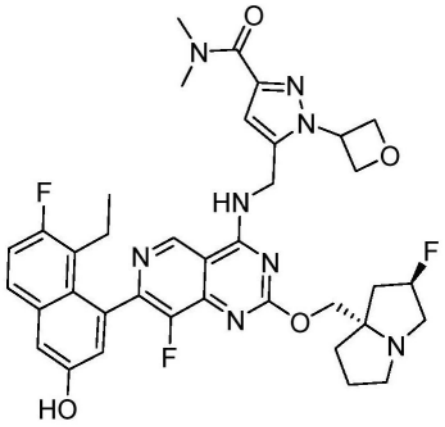
[1047] 步骤A.(R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(618mg,1.0当量)、t-BuONa(2M,1.5mL,2.0当量)和4Å分子筛(100mg)在甲苯(5.0mL)中的混合物中加入(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(500mg,1.0当量)。将反应在0℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物用水稀释(30mL),用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,用盐水(2×30mL)洗涤,干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=2/1至二氯甲烷/甲醇=10/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(860mg,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.5。

[1048] 步骤B.(R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)、Ad_2nBu Pd G_3(5.17mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(69.4mg,3.0当量)在H_2O(0.2mL)和CPME(1.0mL)中的混合物中加入((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(43.7mg,1.2当量)。将反应在80℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(3×20mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并且用制备型-TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=1054.5。

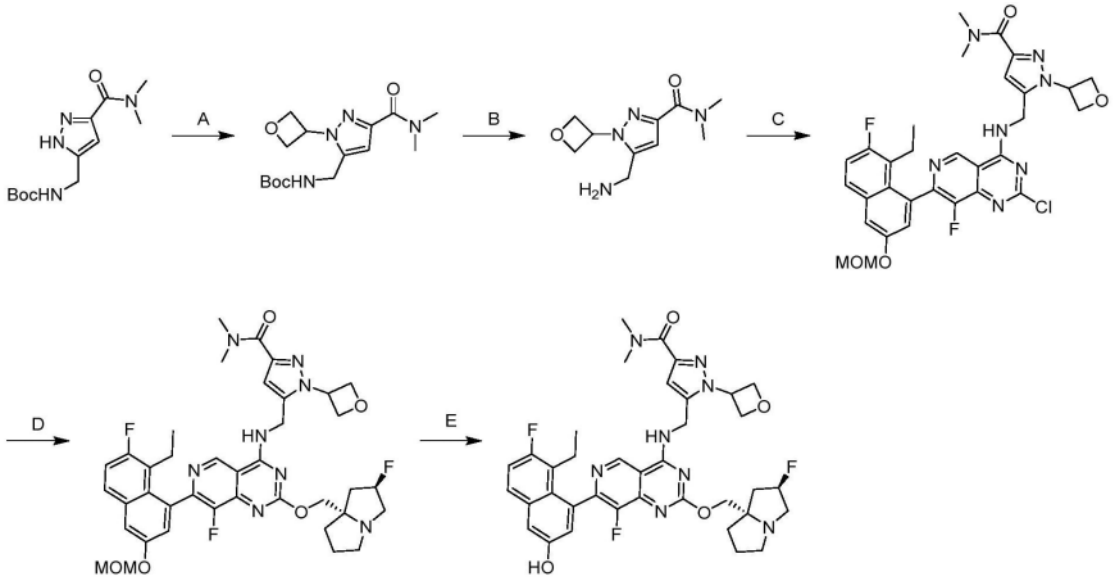
[1049] 步骤C.(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入CsF(259mg,30当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(3×20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(30.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.3。

[1050] 步骤D.(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(羟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(30.0mg,1.0当量)在ACN(1.0mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1.0mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用$NaHCO_3$淬灭并且将pH调节至7,过滤并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:10%-40%,10min]纯化,以得到作为橙色固体的标题化合物(10.0mg,36%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26-9.03(m,1H),8.54(s,1H),7.94-7.79(m,1H),7.40-7.17(m,3H),4.70-4.58(m,1H),4.55-4.44(m,2H),4.40-4.25(m,1H),3.76-3.49(m,4H),3.46-3.33(m,2H),3.28-3.13(m,2H),2.39-2.27(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.14-2.02(m,4H),2.00-1.88(m,3H),1.88-1.70(m,3H),1.38-1.19(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.3。

实例810



5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[1051] 步骤A.((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)

氨基甲酸叔丁酯:向N-[[3-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(686mg,2.0当量)在ACN(5mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(1.21g,2.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(500mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=324.9。

[1052] 步骤B.5-(氨甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向((3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,1.0当量)在DCM(120μL)中的溶液中加入TFA(369mg,15当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(73mg,CF_3COOH)。

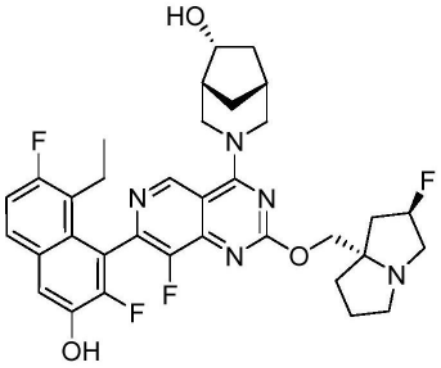
[1053] 步骤C.5-(((2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:在-40℃下向5-(氨甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(73.0mg,0.9当量,CF_3COOH)和DIEA(651mg,21当量)在DCM(1mL)中的混合物中加入2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(108mg,1.0当量)和4Å分子筛(50.0mg,1.0当量)。将反应在-40℃下搅拌15分钟。将混合物用水(5mL)稀释并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:35%-65%,经2min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(30.0mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.6。

[1054] 步骤D.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-(((2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(200mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(100mg,2.0当量)在二噁烷(2mL)中的混合物中加入DIEA(406mg,10当量)。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,然后通过制备型HPLC[Waters xbridge 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:39%-69%,经9min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=761.4。

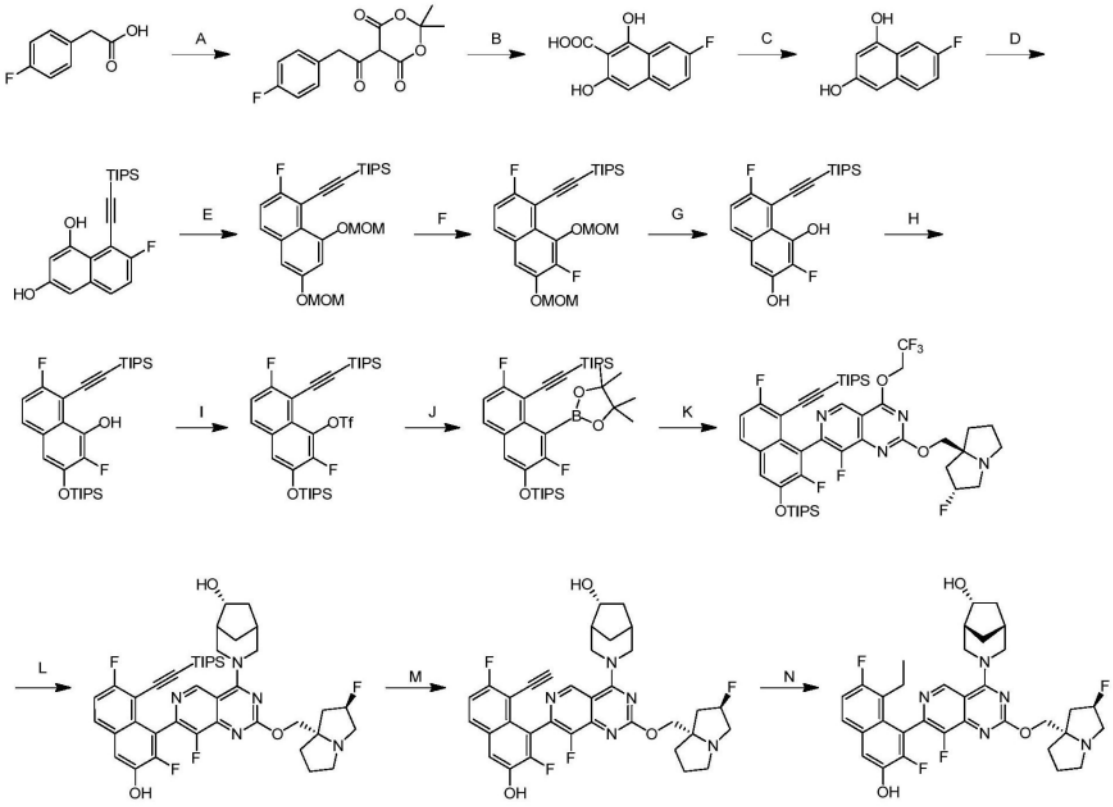
[1055] 步骤E.5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向5-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1-(氧杂环丁烷基-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(25.0mg,1.0当量)在DCM(2.5mL)中的混合物中加入TFA(770mg,205当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物通过吹入氮气浓缩,溶解于甲醇(1mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,过滤并且通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18×150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,经60min]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(6.25mg,24%产率,HCOOH);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19-9.13(m,1H),8.501(s,1H),7.71-7.64(m,1H),7.35-7.29(m,1H),7.28-7.21(m,1H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),6.78-6.72(m,1H),6.04-5.95(m,1H),5.49-

5.30(m,1H),5.20-5.12(m,2H),5.09-5.01(m,2H),4.93(s,2H),4.50-4.36(m,2H),3.58-3.39(m,6H),3.23-3.15(m,1H),3.14-3.08(m,3H),2.53-2.31(m,3H),2.29-2.19(m,1H),2.18-2.06(m,3H),2.05-1.92(m,1H),0.77(t,J＝7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝717.5。

实例811



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-2,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[1056] 步骤A.5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮:在低于30℃下向2-(4-氟苯基)乙酸(250g,1.0当量)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(257g,1.1当量)在乙腈(1.25L)中的混合物中加入DMAP(16.9g,0.09当量)和DIPEA(451g,2.1当量)持续1小时。在低于40℃下将新戊酰氯(215g,1.1当量)逐滴加入以上混合物中持续1小时。将反应在45℃下搅拌3小时。将混合物冷却至0℃并且将pH用4NHCl(5.00L)调节至5。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(15L)稀释并且将混合物的pH用4N HCl调节至2。将混合物过滤。将滤饼用H_2O洗涤直至滤液的pH为5至6。并将固体减压干燥,以得到作为白色固体

的标题化合物(500g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.36(dd,J=5.6,8.4Hz,2H),7.01(t,J=8.4Hz,2H),4.38(s,2H),1.72(s,6H)。

[1057] 步骤B.7-氟-1,3-二羟基-2-萘甲酸:在低于30℃下向在反应瓶中的CF_3SO_3H(2.04kg,7.8当量)中分部分加入5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(490g,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(30L)中并过滤。将滤饼用H_2O洗涤直至滤液的pH为3至4,以得到作为棕色固体的标题化合物(500g,粗品)。

[1058] 步骤C.7-氟萘-1,3-二醇:将7-氟-1,3-二羟基-2-萘甲酸(375g,粗品)在H_2O(1.8L)和乙腈(1.8L)中的混合物在78℃下搅拌13小时。将混合物浓缩以除去乙腈。将残余物用H_2O(1L)和饱和水性$NaHCO_3$(0.3L)稀释并用乙酸乙酯(4×0.5L)萃取。将合并的有机层用饱和水性$NaHCO_3$(0.5L)、H_2O(0.5L)和盐水(0.5L)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到残余物。将固体分散在中正庚烷(0.8L)中并且将该混合物搅拌1小时。将混合物过滤并且将固体减压干燥,以得到作为浅红色固体的标题化合物(145g,60%产率,经三个步骤);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.18(s,1H),9.48(s,1H),7.65-7.56(m,2H),7.23(dt,J=2.8,8.8Hz,1H),6.64(d,J=1.6Hz,1H),6.56(d,J=1.6Hz,1H)。

[1059] 步骤D.7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇:向7-氟萘-1,3-二醇(173g,1.0当量)和(溴乙炔基)三异丙基硅烷(266g,1.05当量)在二噁烷(1.5L)中的混合物中加入KOAc(191g,2.0当量)和$[Ru(对-伞花烃)Cl_2]_2$(17.8g,0.03当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌3.5小时。将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤饼用乙酸乙酯(4×500mL)洗涤。将滤液浓缩并且溶解在乙酸乙酯(3L)中。将溶液用饱和水性$NaHCO_3$(0.5L)和盐水(0.2L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1]纯化,以得到残余物。将残余物分散在正庚烷(0.5L)中并且搅拌1小时。将混合物过滤,并且将滤饼用正庚烷(0.5L)洗涤。将固体减压干燥,以得到作为浅黄色固体的标题化合物(204g,56%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.04(s,1H),9.58(s,1H),7.63(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),6.63(d,J=2.4Hz,1H),6.58(d,J=2.0Hz,1H),1.13(s,21H)。

[1060] 步骤E.((2-氟-6,8-双(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷:在0℃下向7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(50.0g,1.0当量)和DIEA(90.1g,5.0当量)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中加入溴(甲氧基)甲烷(69.7g,4.0当量)。将反应在15℃下搅拌10小时。将混合物用水(200mL)稀释。将有机层浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(58.0g,93%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.61(dd,J=5.6,9.0Hz,1H),7.21(t,J=8.8Hz,1H),7.04(s,2H),5.33(s,2H),5.26(s,2H),3.55(s,3H),3.52(s,3H),1.20(s,21H);LCMS(ESI,M+1):m/z=447.3。

[1061] 步骤F.((2,7-二氟-6,8-双(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷:在0℃下向((2-氟-6,8-双(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(6.70g,1.0当量)和TMEDA(1.92g,1.1当量)在THF(100mL)中的溶液中加入n-BuLi(在THF中2.5M,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。在-60℃下向混合物中加入NFSI(5.20g,1.1当量)在THF(30mL)中的混合物。将反应在15℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至15/1]纯化,

以得到作为黄色固体的标题化合物(1.90g,27%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.64(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.20(t,J=8.8Hz,1H),5.33(s,2H),5.24(s,2H),3.67(s,3H),3.56(s,3H),1.21-1.18(m,21H);LCMS(ESI,M+1):m/z=465.3。

[1062] 步骤G.2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇:在0℃下向((2,7-二氟-6,8-双(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(3.00g,1.0当量)在MeOH(8mL)中的溶液中加入HCl·MeOH(4M,10当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩。将残余物用水(10mL)稀释。将混合物用饱的饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7。将混合物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.10g,82%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.11(s,1H),7.60(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,1H),6.92(d,J=8.0Hz,1H),5.87(br d,J=3.2Hz,1H),1.24-1.16(m,21H);LCMS(ESI,M+1):m/z=377.1。

[1063] 步骤H.2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-酚:在0℃下向2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1,3-二醇(2.10g,1.0当量)和DIEA(1.44g,2.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入氯三异丙基硅烷(1.18g,1.1当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至15/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.20g,74%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.97(s,1H),7.58(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.13(t,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=7.6Hz,1H),1.22-1.11(m,42H);LCMS(ESI,M+1):m/z=533.3。

[1064] 步骤I.2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯:在-40℃下向2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-酚(2.20g,1.0当量)和DIEA(1.60g,3.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入Tf_2O(1.63g,1.4当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.20g,80%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.62(dd,J=5.2,9.0Hz,1H),7.31-7.28(m,1H),7.28-7.25(m,1H),1.22-1.10(m,42H)。

[1065] 步骤J.((3,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-基)氧基)三异丙基硅烷:向2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基三氟甲磺酸酯(1.20g,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(924mg,4.0当量)和TEA(730mg,4.0当量)在乙腈(20mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(132mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用甲醇(0.5mL)淬灭,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至15/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(700mg,54%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.57(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),7.16(t,J=8.8Hz,1H),1.48(s,12H),1.19-1.16(m,21H),1.15-1.11(m,21H)。

[1066] 步骤K.7-(2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(246mg,1.2当量)、((3,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-基)

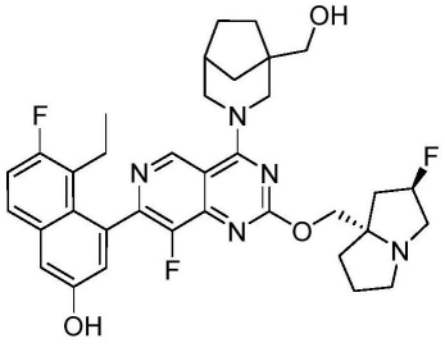
氧基)三异丙基硅烷(300mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(在水中1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2.5mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(34.0mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(120mg,21产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=919.5。

[1067] 步骤L.(1R,5R,6R)-3-(7-(2,7-二氟-3-羟基-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向7-(2,7-二氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(120mg,1.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(24.9mg,1.5当量)和4Å分子筛(30mg)在DMF(0.8mL)中的混合物中加入DIEA(50.6mg,3.0当量)。将混合物在40℃下搅拌36小时。将混合物过滤。将滤液用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=790.4。

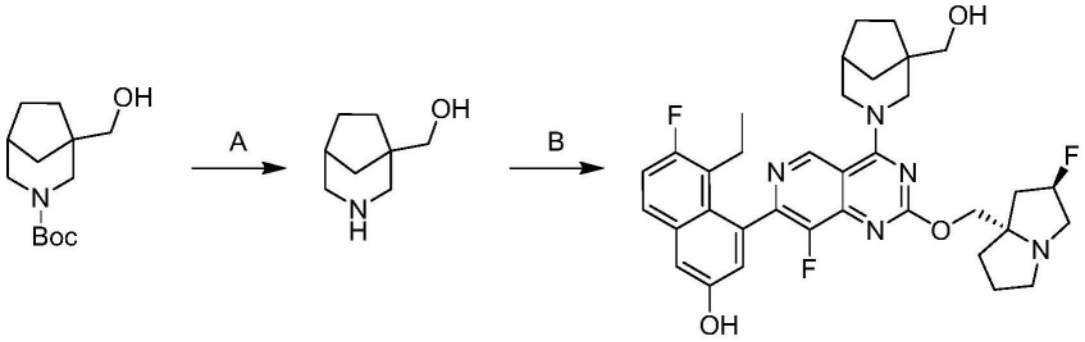
[1068] 步骤M.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙炔基-2,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(2,7-二氟-3-羟基-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(200mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入CsF(384mg,10当量)。将反应在40℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(45.0mg,56%产率,经两个步骤);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

[1069] 步骤N.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-2,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在N_2下向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙炔基-2,7-二氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(45.0mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入Pd/C(20mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15psi)下在20℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:17%-47%,经7min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.76mg,19%产率,HCOOH盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.35-9.22(m,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),5.50-5.29(m,1H),5.07-4.97(m,1H),4.83-4.70(m,1H),4.46-4.41(m,1H),4.37-4.28(m,2H),3.91-3.73(m,1H),3.60-3.36(m,4H),3.21-3.07(m,1H),2.52-2.17(m,7H),2.14-1.88(m,5H),1.82(br s,1H),1.39(br d,J=13.6Hz,1H),0.78(td,J=7.2,10.8Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.3。

实例812



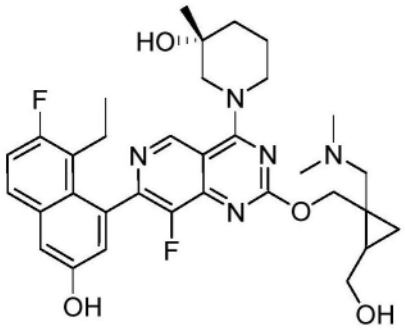
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



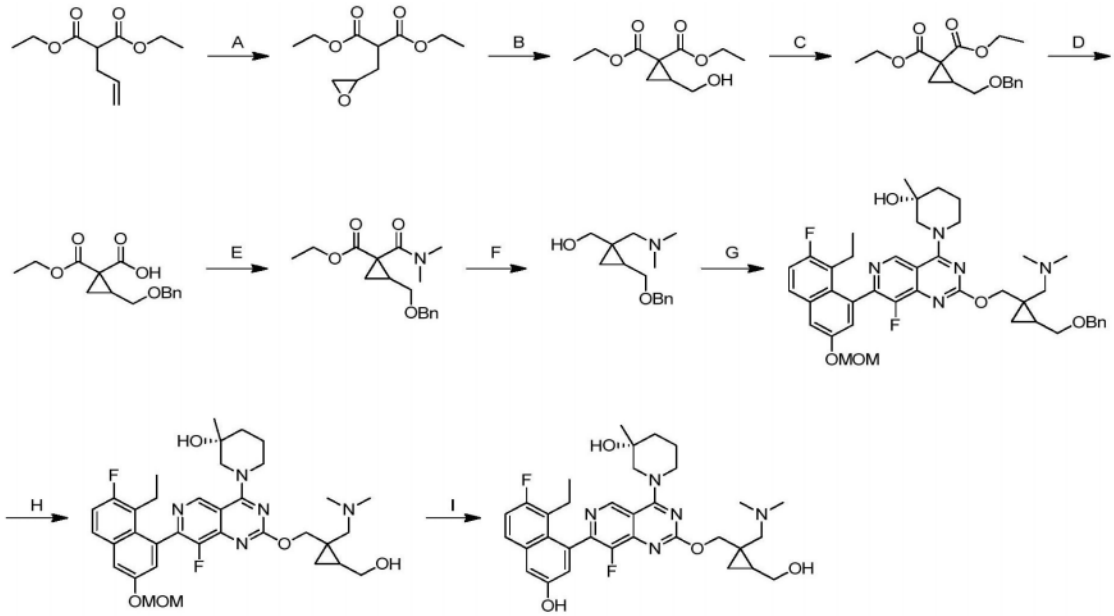
[1070] 步骤A.3-氮杂双环[3.2.1]辛-1-基甲醇:向1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,2.00mL,19当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到标题化合物(50.0mg,85.45%产率,盐酸盐)。

[1071] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(140mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入3-氮杂双环[3.2.1]辛-1-基甲醇盐酸盐(50.0mg,1.5当量)、DIEA(152mg,5.0当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,经10min]纯化,以得到标题化合物(43.0mg,27%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.96-8.84(m,1H),7.45(br s,1H),7.17-6.78(m,3H),5.40-5.16(m,1H),4.62-4.20(m,4H),3.56-2.96(m,10H),2.53-2.09(m,6H),2.06-1.89(m,3H),1.57-1.16(m,5H),0.78(br d,J=5.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

实例813



(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1072] 步骤A.2-(环氧乙烷-2-基甲基)丙二酸二乙酯:向2-烯丙基丙二酸二乙酯(10.0g,1.0当量)在DCM(100mL)中的混合物中加入m-CPBA(12.9g,80%纯度,1.2当量)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌15小时。将混合物过滤并且将滤液真空浓缩。在25℃下将残余物由石油醚(100mL)重结晶并且将固体用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)研磨,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10.4g,85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.23-4.09(m,4H),3.47(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),3.01-2.89(m,1H),2.71(t,J=4.4Hz,1H),2.46(dd,J=2.4,4.8Hz,1H),2.28-2.13(m,1H),2.02-1.86(m,1H),1.21(dt,J=4.0,7.2Hz,6H)。

[1073] 步骤B.2-(羟甲基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯:向2-(环氧乙烷-2-基甲基)丙二酸二乙酯(5.00g,1.0当量)在THF(50mL)中的混合物中加入$Mg(ClO_4)_2$(5.16g,1.0当量)。将混合物在60℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(50mL)中并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩并且用快速硅胶色谱法(ISCO®;80g SepaFlash® Silica Flash Column,洗脱液:0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度,75mL/min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.10g,22%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.32-4.17(m,4H),3.96(dd,J=5.2,12.4Hz,1H),3.27(dd,J=9.6,12.4Hz,1H),2.15(ddt,J=5.2,7.2,9.2Hz,1H),1.55(dd,J=5.2,9.2Hz,1H),1.36-1.21(m,9H)。

[1074] 步骤C.2-((苄氧基)甲基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯:向2-(羟甲基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯(500mg,1.0当量)和DIEA(598mg,2.0当量)在DMF(5mL)中的混合物中加入BnBr(791mg,2.0当量)。将混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(5mL)中并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩并且用快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®Silica Flash Column,洗脱液:0-10%乙酸乙酯/石油醚梯度,20mL/min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(490mg,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.36-7.28(m,5H),4.45(br d,J=8.8Hz,2H),4.28-4.08(m,4H),3.53(dq,J=6.4,10.8Hz,2H),2.34-2.19(m,1H),1.55(dd,J=4.8,7.6Hz,1H),1.44(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),1.26(q,J=7.2Hz,6H)。

[1075] 步骤D.2-((苄氧基)甲基)-1-(乙氧基羰基)环丙烷甲酸:向2-((苄氧基)甲基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯(420mg,1.0当量)在EtOH(6mL)中的混合物中加入NaOH水溶液(1M,1.51mL,1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用1M HCl调节至pH=2,用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。将有机相用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,以得到作为白色固体的粗品标题化合物(350mg,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.29(m,5H),4.54-4.49(m,1H),4.45-4.39(m,1H),4.23(qd,J=7.2,10.8Hz,1H),4.16-4.02(m,1H),3.86(dd,J=5.6,10.8Hz,1H),3.49(dd,J=9.6,10.8Hz,1H),2.47(dq,J=5.6,9.2Hz,1H),2.02(dd,J=4.4,9.2Hz,1H),1.81(dd,J=4.4,8.4Hz,1H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[1076] 步骤E.2-((苄氧基)甲基)-1-(二甲基氨基甲酰基)环丙烷甲酸乙酯:向2-(苄氧基甲基)-1-乙氧基羰基-环丙烷甲酸(240mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(141mg,2.0当量,HCl盐)在DCM(3mL)中的混合物中加入HATU(656mg,2.0当量)和DIEA(557mg,5.0当量)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(3mL)中并用乙酸乙酯(6mL)萃取。将有机相用盐水(3mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩并且用快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®Silica Flash Column,洗脱液:0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度,36mL/min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(180mg,68%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.29(m,5H),4.52(d,J=3.6Hz,2H),4.28-4.09(m,2H),3.86(dd,J=5.6,10.4Hz,1H),3.74-3.56(m,1H),3.13(s,3H),2.99(s,3H),2.19-2.07(m,1H),1.60-1.47(m,2H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。

[1077] 步骤F.(2-((苄氧基)甲基)-1-((二甲氨基)甲基)环丙基)甲醇:在0℃下向2-(苄氧基甲基)-1-(二甲基氨基甲酰基)环丙烷甲酸乙酯(3.00g,1.0当量)在THF(30mL)中的混合物中加入LAH(1.86g,5.0当量)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌1小时。将混合物冷却至0℃并且将饱和Na_2SO_4水溶液(6mL)小心地逐滴加入到混合物中。在搅拌15分钟之后,将混合物用无水Na_2SO_4干燥,过滤并且真空浓缩,以得到作为黄色油状物的粗品标题化合物(1.70g,69%产率)。

[1078] 步骤G.(3R)-1-(2-((2-((苄氧基)甲基)-1-((二甲氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-10℃下向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(683mg,1.0当量)和(2-((苄氧基)甲基)-1-((二甲氨基)甲基)环丙基)甲醇(500mg,0.97当量)在THF(5mL)中的混合物中加入NaHMDS

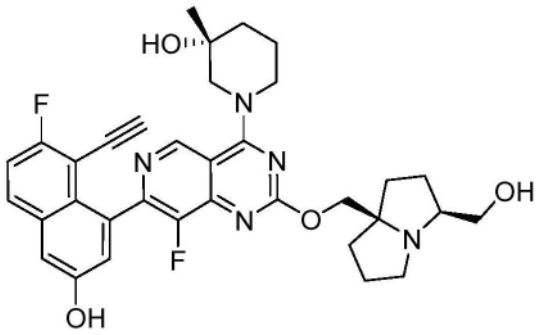
(1M THF溶液,1.55mL,1.5当量)。将混合物在-10℃下在N_2气氛下搅拌1小时。在0℃下将反应混合物用NH_4Cl水溶液(饱和,10mL)淬灭,用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用盐水(2×10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并用制备型HPLC(柱:YMC Triart C18 150*25mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:13%-43%,10min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(320mg,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.25-9.07(m,1H),8.29(s,1H),7.68(br dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.52(br d,J=2.4Hz,1H),7.35-7.26(m,5H),6.71-6.41(m,2H),5.37-5.23(m,2H),4.89-4.65(m,1H),4.62-4.40(m,5H),3.86-3.68(m,1H),3.52(s,4H),3.46-3.37(m,1H),3.35-3.07(m,2H),2.73-2.61(m,6H),2.60-2.45(m,2H),2.33-2.04(m,2H),1.88(br d,J=11.6Hz,1H),1.78-1.57(m,2H),1.46(br d,J=6.8Hz,1H),1.32(s,3H),0.87(br dd,J=6.8,14.0Hz,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=742.4。

[1079] 步骤H.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在N_2气氛下向(3R)-1-(2-((2-((苄氧基)甲基)-1-((二甲氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)在EtOAc(1mL)中的溶液中加入Pd/C(10.0mg,10%纯度)和$Pd(OH)_2$/C(10.0mg,20%纯度)。将悬浮液在真空下脱气用H_2吹扫几次。将混合物在25℃下在H_2(15Psi)气氛下搅拌2小时。将反应混合物过滤。将滤液在减压下浓缩并用制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:47%-77%,8min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20.0mg,46%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.16(d,J=4.4Hz,1H),7.75-7.65(m,1H),7.57-7.51(m,1H),7.32-7.28(m,1H),7.24(td,J=2.4,5.2Hz,1H),5.43-5.24(m,2H),5.14-4.99(m,1H),4.64-4.35(m,2H),4.30-4.14(m,1H),4.08-3.92(m,1H),3.60-3.39(m,5H),3.38-3.20(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.62-2.45(m,1H),2.29(s,6H),2.16-2.08(m,1H),1.98-1.60(m,9H),1.36(s,3H),1.25(br d,J=7.2Hz,1H),0.96-0.76(m,4H),0.75-0.60(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=652.3。

[1080] 步骤I.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(43.9mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,0.3mL)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(5mL,饱和)中并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:17%-37%,10min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(6.50mg,15%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=3.2Hz,1H),8.55(br s,1H),7.70(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.32-7.23(m,1H),7.08(s,1H),4.77-4.63(m,2H),4.63-4.52(m,1H),4.34(br t,J=12.0Hz,1H),3.90(br dd,J=5.6,11.6Hz,1H),3.72-3.55(m,2H),3.54-3.41(m,1H),3.23(br s,1H),2.80(br s,7H),2.49(br dd,J=7.6,14.4Hz,1H),2.33-2.07(m,2H),1.95-1.69(m,3H),1.43(br d,J=5.2Hz,1H),1.31(d,J=8.8Hz,3H),1.01-0.75(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=

608.2。

实例814

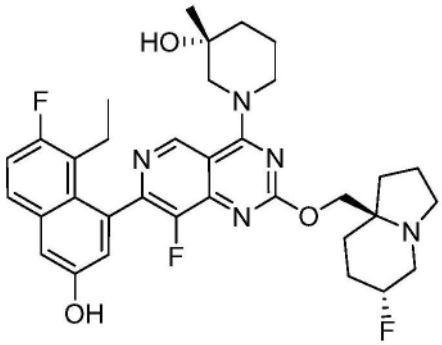


(R)-1-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟甲基)四氢

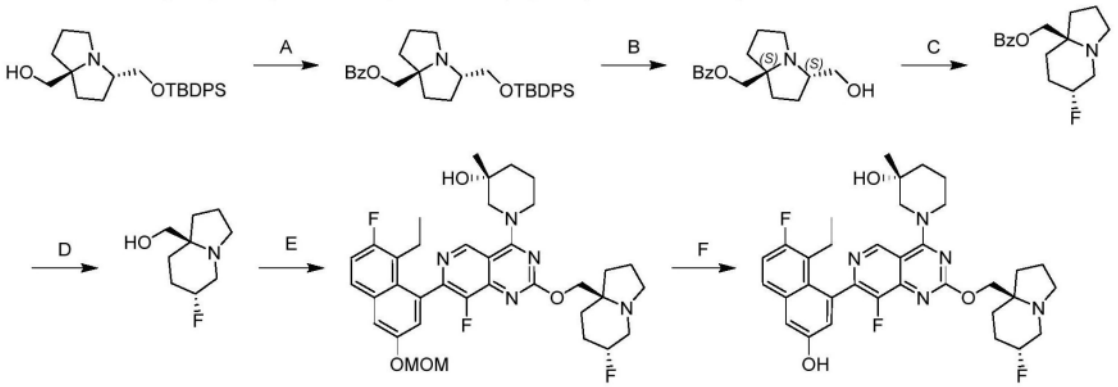
-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

[1081] 根据实例809合成。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27-9.01(m,1H),8.54(s,1H),7.91-7.82(m,1H),7.38-7.29(m,2H),7.28-7.19(m,1H),4.51(br s,3H),4.48-4.40(m,1H),4.39-4.26(m,1H),3.73-3.60(m,3H),3.50-3.35(m,2H),3.28-3.10(m,2H),2.39-2.27(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.14-2.00(m,4H),2.00-1.88(m,3H),1.87-1.68(m,3H),1.28(d,J=19.6Hz,3H);LCMS[ESI,M+1]:m/z=616.3。

实例815



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((6R,8aS)-6-氟六氢吲嗪-8a(1H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1082] 步骤A.((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)苯甲酸甲酯:在0℃下向((3R,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四

氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.6g,1当量)在DCM(26mL)中的溶液中加入TEA(1.28g,1.77mL,2当量)和BzCl(1.34g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用饱$NaHCO_3$(80mL)洗涤,用DCM(3×50mL)萃取,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.9g,88.94%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.12-8.03(m,2H),8.02-7.95(m,2H),7.70-7.60(m,4H),7.58-7.49(m,1H),7.44-7.31(m,10H),4.53-4.33(m,2H),3.99(br s,2H),3.76-3.64(m,1H),3.47-3.33(m,1H),3.20-2.98(m,1H),2.20(br dd,J=3.9,6.2Hz,1H),2.01-1.82(m,5H),1.80-1.59(m,1H),1.06(s,9H)。

[1083] 步骤B.((3S,7aS)-3-(羟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)苯甲酸甲酯:向((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)苯甲酸甲酯(2.9g,1当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入CsF(8.57g,10当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.5g,94%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.42(s,1H),8.06(dd,J=1.2,8.4Hz,2H),7.61-7.54(m,1H),7.51-7.42(m,2H),4.61-4.50(m,2H),4.16-4.04(m,1H),3.98(dd,J=3.6,13.2Hz,1H),3.93-3.85(m,1H),3.77-3.70(m,1H),3.04(dt,J=7.2,10.7Hz,1H),2.36-2.26(m,1H),2.26-2.16(m,1H),2.16-2.03(m,3H),1.98(dd,J=8.0,13.2Hz,1H),1.92-1.83(m,1H),1.82-1.68(m,1H)。

[1084] 步骤C.((6R,8aS)-6-氟六氢吲嗪-8a(1H)-基)苯甲酸甲酯:在0℃下向((3S,7aS)-3-(羟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)苯甲酸甲酯(300mg,1当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入DAST(526mg,3当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将反应设置为四个批次。将反应混合物用饱和NaHCO3(10mL)淬灭,用DCM(2×20mL)萃取,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(330mg,35.20%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.04(br d,J=8.0Hz,2H),7.63-7.54(m,1H),7.51-7.42(m,2H),4.83-4.60(m,1H),4.47(d,J=11.2Hz,1H),4.14(d,J=10.8Hz,1H),3.32-3.18(m,2H),3.13-2.95(m,2H),2.11-1.97(m,2H),1.95-1.77(m,4H),1.76-1.63(m,2H)

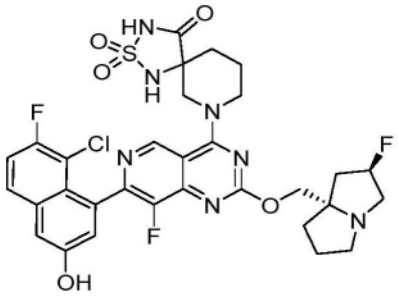
[1085] 步骤D.((6R,8aS)-6-氟六氢吲嗪-8a(1H)-基)甲醇:向[(6R,8aS)-6-氟-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吲嗪-8a-基]甲基苯甲酸酯(200mg,1当量)在MeOH(2mL)中的溶液中加入NaOMe(5M,144uL,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(0.5mL)淬灭,用石油醚(3×1mL)洗涤,浓缩,用DCM(5mL)稀释,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(107mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.77-4.50(m,1H),3.58(d,J=10.0Hz,1H),3.32(q,J=8.4Hz,1H),3.22-3.08(m,3H),2.91-2.75(m,1H),2.05-1.55(m,9H)。

[1086] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((6R,8aS)-6-氟六氢吲嗪-8a(1H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向[(6R,8aS)-6-氟-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吲嗪-8a-基]甲醇(50.00mg,1.0当量)和(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(153mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1M,433uL,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC[Phenomenex

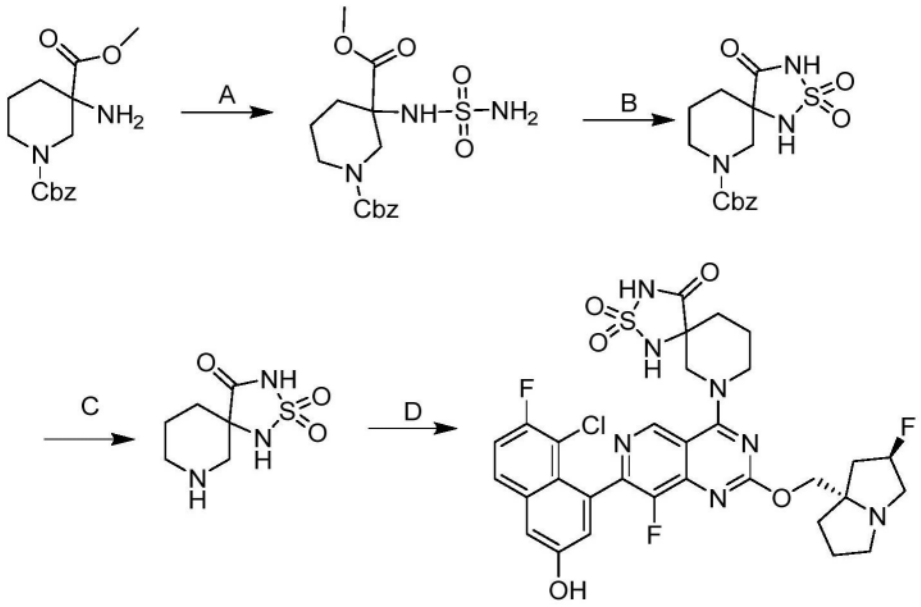
C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,经7min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,39%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=666.3

[1087] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((6R,8aS)-6-氟六氢吲嗪-8a(1H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-[2-[[(6R,8aS)-6-氟-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-吲嗪-8a-基]甲氧基]-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(40mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(2M,0.5mL,16.6当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并且通过制备型-HPLC[Phenomenex C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:16%-46%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(8.85mg,23%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.74(br s,1H),4.66(br dd,J=3.2,11.2Hz,1H),4.56(br d,J=14.8Hz,2H),4.50(br d,J=11.2Hz,1H),4.37-4.24(m,1H),3.70-3.54(m,1H),3.52-3.38(m,2H),3.27-3.14(m,2H),2.54-2.39(m,1H),2.26-2.03(m,4H),2.03-1.92(m,3H),1.91-1.73(m,6H),1.29(d,J=9.4Hz,3H),0.81(q,J=7.1Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.3

实例816



7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物



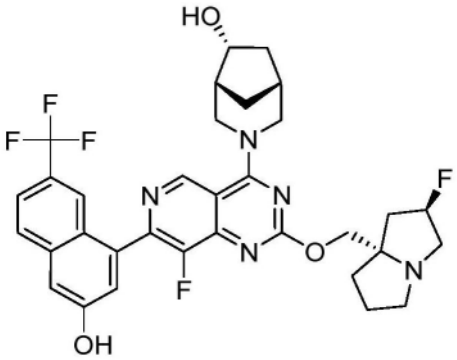
[1088] 步骤A.3-(氨磺酰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯:在0℃下向3-氨基哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(1.35g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中加入TEA(1.87g,4.0当量)和氨磺酰氯(1.07g,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌10分钟并且在50℃下搅拌24小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(400mg,11%产率)。

[1089] 步骤B.4-氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物:向NaOMe(349mg,6.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中缓慢加入3-(氨磺酰基氨基)哌啶-1,3-二甲酸1-苄基3-甲基酯(400mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液。将反应在68℃下搅拌18小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(80mg,13%产率);LCMS(ESI,M+23):m/z=362.0。

[1090] 步骤C.2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物:在N_2气氛下向Pd/C(25.0mg,10%纯度)在MeOH(1mL)中的混合物中缓慢加入4-氧代-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸苄酯2,2-二氧化物(60.0mg,1.0当量)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在30℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(30.0mg,粗品)。

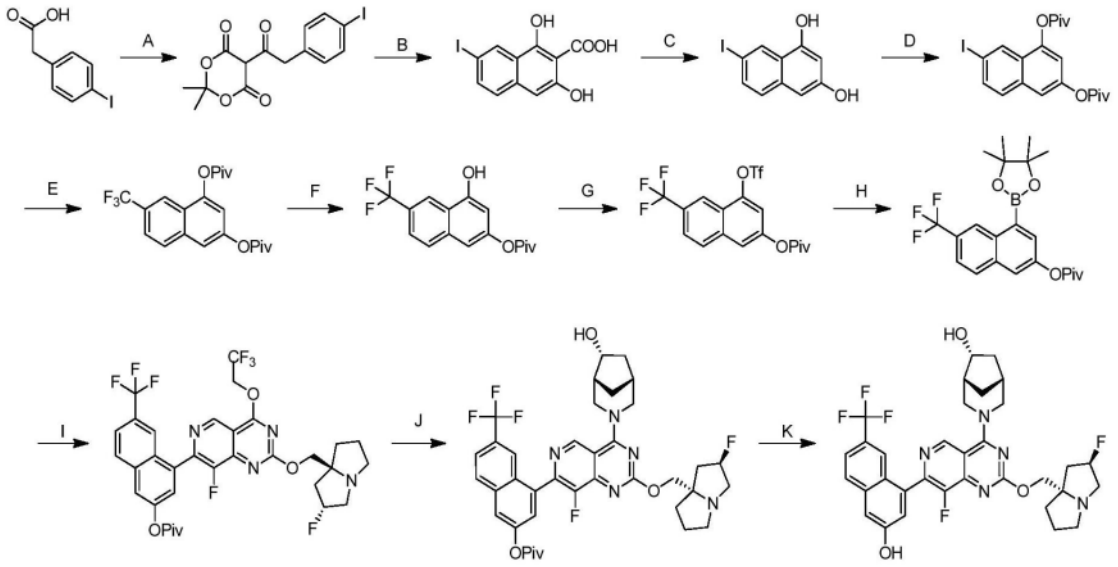
[1091] 步骤D.7-(7-(8-氯-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物:向7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮2,2-二氧化物(45.6mg,粗品)在DMF(0.1mL)中的溶液中加入DIEA(54.8mg,4.0当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10min]以及制备型-HPLC[柱:Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:17%-47%,10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(11.3mg,15%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.15(s,1H),7.81(ddd,J=1.2,5.6,9.2Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.26-7.19(m,1H),5.68-5.47(m,1H),4.81-4.55(m,4H),4.54-4.39(m,1H),4.16-3.95(m,2H),3.93-3.80(m,2H),3.49-3.38(m,1H),2.62-2.41(m,2H),2.87-2.40(m,1H),2.37-2.22(m,4H),2.15-2.01(m,1H),1.93(br dd,J=1.6,10.8Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=704.2。

实例817



(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

7-(3-羟基-7-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[1092] 步骤A.5-(2-(4-碘代苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮:在低于30℃下向2-(4-碘代苯基)乙酸(30.0g,1.0当量)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(18.1g,1.1当量)在乙腈(150mL)中的溶液中加入DMAP(1.26g,0.09当量)和DIEA(31.1g,2.1当量)。在低于40℃下向混合物中逐滴加入新戊酰氯(15.2g,1.1当量)。将反应在45℃下搅拌3小时。将混合物冷却至0℃并且在低于15℃下通过加入4M HCl(500mL)将pH调节至5。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(1L)稀释并且将混合物的pH用4N HCl调节至2。将混合物过滤。将滤饼用水洗涤直至滤液的pH为5至6。滤饼为作为白色固体的标题化合物(40.0g,89%产率);LCMS(ESI,M-1):m/z=386.9。

[1093] 步骤B.1,3-二羟基-7-碘代-2-萘甲酸:在低于30℃下将5-(2-(4-碘代苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(40.0g,1.0当量)分部分加入至CF_3SO_3H(136g,8.8当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物缓慢倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用水洗涤直至滤液的pH为3至4。滤饼为作为黄色固体的标题化合物(20.0g,57%产率);LCMS(ESI,M-1):m/z=328.8。

[1094] 步骤C.7-碘代萘-1,3-二醇:将1,3-二羟基-7-碘代-2-萘甲酸(30.0g,1.0当量)在乙腈(600mL)和水(450mL)中的混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=5/1至1/1]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(10.0g,46%产率)。

[1095] 步骤D.7-碘代萘-1,3-二基双(2,2-二甲基丙酸酯):在0℃下向7-碘代萘-1,3-二醇(4.00g,1.0当量)、DIEA(9.04g,12.2mL,5.0当量)和DMAP(170mg,0.1当量)在THF(40mL)中的溶液中加入新戊酰氯(5.90g,3.5当量)。将反应在0℃下搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1/0]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(4.00g,59%产率)。

[1096] 步骤E.7-(三氟甲基)萘-1,3-二基双(2,2-二甲基丙酸酯):在25℃下向7-碘代萘-

1,3-二基双(2,2-二甲基丙酸酯)(6.00g,1.0当量)和CuI(25.1g,10当量)在DMAC(90mL)中的混合物中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(53.3g,21当量)。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1/0]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(2.00g,38%产率)。

[1097] 步骤F.4-羟基-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯:向7-(三氟甲基)萘-1,3-二基双(2,2-二甲基丙酸酯)(1.00g,1.0当量)在THF(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(233mg,2.2当量)。将反应在0℃下搅拌1.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并且将pH用2M HCl调节至2。将混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1/0至4/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(260mg,30%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.57-10.42(m,1H),8.42(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.74(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.25(d,J=1.6Hz,1H),6.72(d,J=2.0Hz,1H),1.34(s,9H)。

[1098] 步骤G.6-(三氟甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)萘-2-基新戊酸酯:在-40℃下向4-羟基-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯(330mg,1.0当量)和DIEA(273mg,2.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入Tf_2O(358mg,1.2当量)。将反应在-40℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100/1至16/1]纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(330mg,66%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.36(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.79(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.41(d,J=2.0Hz,1H),1.46-1.40(m,9H)。

[1099] 步骤H.4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯:向6-(三氟甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)萘-2-基新戊酸酯(330mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(380mg,4.0当量)和TEA(301mg,4.0当量)在ACN(12mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(54.3mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌2小时。将混合物用MeOH(0.5mL)淬灭。将混合物浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100/1至6/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(170mg,25%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.17(s,1H),7.97(s,1H),7.88-7.83(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.66-7.61(m,1H),1.43(d,J=6.4Hz,21H)。

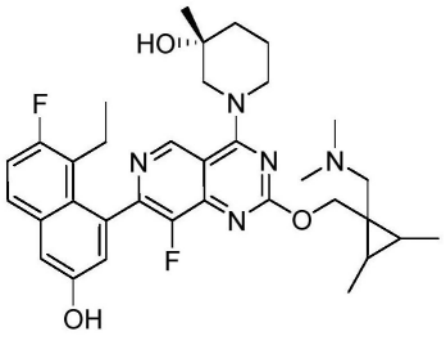
[1100] 步骤I.4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(156mg,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯(150mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(在水中1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2.5mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(25.9mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌1小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(400mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=699.3。

[1101] 步骤J.4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-(三氟甲

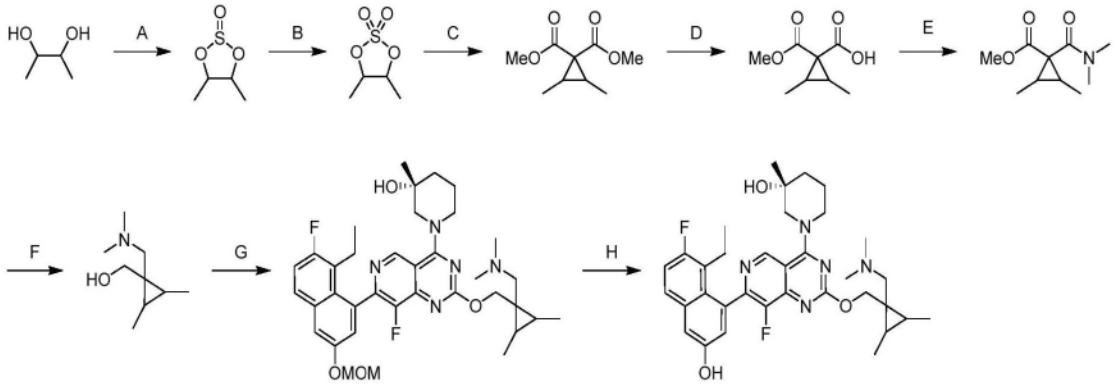
基)萘-2-基新戊酸酯:向4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯(360mg,1.0当量)、(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(131mg,2.0当量)和4Å分子筛(100mg)在DMF(1.5mL)中的混合物中加入DIEA(200mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌1小时。将混合物过滤。将滤液用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(600mg,粗品)。

[1102] 步骤K.(1R,5R,6R)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基-7-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5R,6R)-6-羟基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-(三氟甲基)萘-2-基新戊酸酯(600mg,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(在水中3M,2.0当量)。将反应在15℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]以及制备型-HPLC[柱:Unisil 3-100C18 Ultra 150×50mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:19%-49%,经7min]以及制备型-HPLC[柱:Waters Xbridge BEH C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:52%-82%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(26.5mg,13%产率,经三个步骤);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.33(s,1H),7.94(d,J=8.8Hz,1H),7.88(s,1H),7.61(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.38(s,2H),5.46-5.21(m,1H),4.94(br d,J=13.2Hz,1H),4.79(br d,J=13.2Hz,1H),4.44-4.18(m,3H),3.78(br d,J=11.6Hz,1H),3.54-3.32(m,2H),3.30-3.20(m,2H),3.10-2.98(m,1H),2.46-2.10(m,6H),2.07-1.97(m,2H),1.96-1.85(m,2H),1.84-1.77(m,1H),1.40(td,J=3.2,14.0Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=642.3。

实例818



(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1103] 步骤A.4,5-二甲基-1,3,2-二硫杂环戊烷2-氧化物:向丁烷-2,3-二醇(1.00g,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入$SOCl_2$(1.72g,1.3当量)。将反应脱气,用N_2吹扫3次并在40℃下搅拌2小时。将混合物倒入冰水(10mL)中并且搅拌30分钟,并且然后用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.50g,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.16-4.95(m,2H),1.33-1.28(m,6H)。

[1104] 步骤B.4,5-二甲基-1,3,2-二硫杂环戊烷2,2-二氧化物:向4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫环戊烷2-氧化物(10.0g,1.0当量)在DCM(30mL)和ACN(30mL)混合溶剂中的溶液中逐滴加入$RuCl_3$(15.2mg,0.001当量)在H_2O(60mL)中的溶液,然后在0℃下分部分加入$NaIO_4$(17.3g,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(30mL)中并且搅拌30min,并且然后用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×4mL)洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩并且通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®Silica Flash Column,洗脱液:0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度,48mL/min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10.5g,94%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.26-5.00(m,2H),1.54-1.41(m,6H)。

[1105] 步骤C.2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯:在0℃下向丙二酸二甲酯(6.77g,1.2当量)在DMF(60mL)中的溶液中加入NaH(4.27g,60%纯度,2.5当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下加入4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫环戊烷2,2-二氧化物(6.50g,1.0当量)。将反应在80℃下在N_2气氛下搅拌11.5小时。将混合物倒入冰水(300mL)中并且搅拌30分钟,并且然后用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩并且通过快速硅胶色谱法(ISCO®;80gSepaFlash®Silica Flash Column,洗脱液:0-20%乙酸乙酯/石油醚梯度,150mL/min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.60g,45%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.75(s,3H),3.71(s,3H),1.85-1.77(m,2H),1.15-1.11(m,6H)。

[1106] 步骤D.1-(甲氧基羰基)-2,3-二甲基环丙烷甲酸:向2,3-二甲基环丙烷-1,1-二甲酸二甲酯(1.60g,1.0当量)在MeOH(16mL)中的溶液中加入NaOH水溶液(2M,5.16mL,1.2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用1M HCl酸化,直至pH=2,用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(1.48g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.87-3.80(m,3H),2.21-2.10(m,2H),1.24-1.20(m,6H)。

[1107] 步骤E.1-(二甲基氨基甲酰基)-2,3-二甲基环丙烷甲酸甲酯:将1-(甲氧基羰基)-

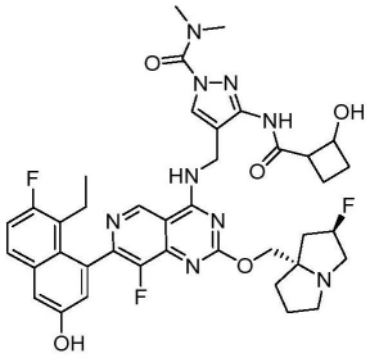
2,3-二甲基环丙烷甲酸(925mg,1.0当量)、N-甲基甲胺(876mg,2.0当量,HCl盐)、HATU(4.08g,2.0当量)和DIEA(3.47g,5.0当量)在DCM(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物倒入冰水(30mL)中并且搅拌5分钟,并且然后用乙酸乙酯(60mL)萃取。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩并且通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®Silica Flash Column,洗脱液:0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度,36mL/min)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(800mg,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.67-3.57(m,3H),2.98-2.87(m,3H),2.86-2.76(m,3H),1.73-1.61(m,2H),1.22-1.12(m,6H)。

[1108] 步骤F.(1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲醇:在0℃下向1-(二甲基氨基甲酰基)-2,3-二甲基环丙烷甲酸甲酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的混合物中分部分加入$LiAlH_4$(890mg,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和Na_2SO_4水溶液(6mL)淬灭,过滤并且将滤液经硫酸钠干燥,浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(737mg,粗品)。

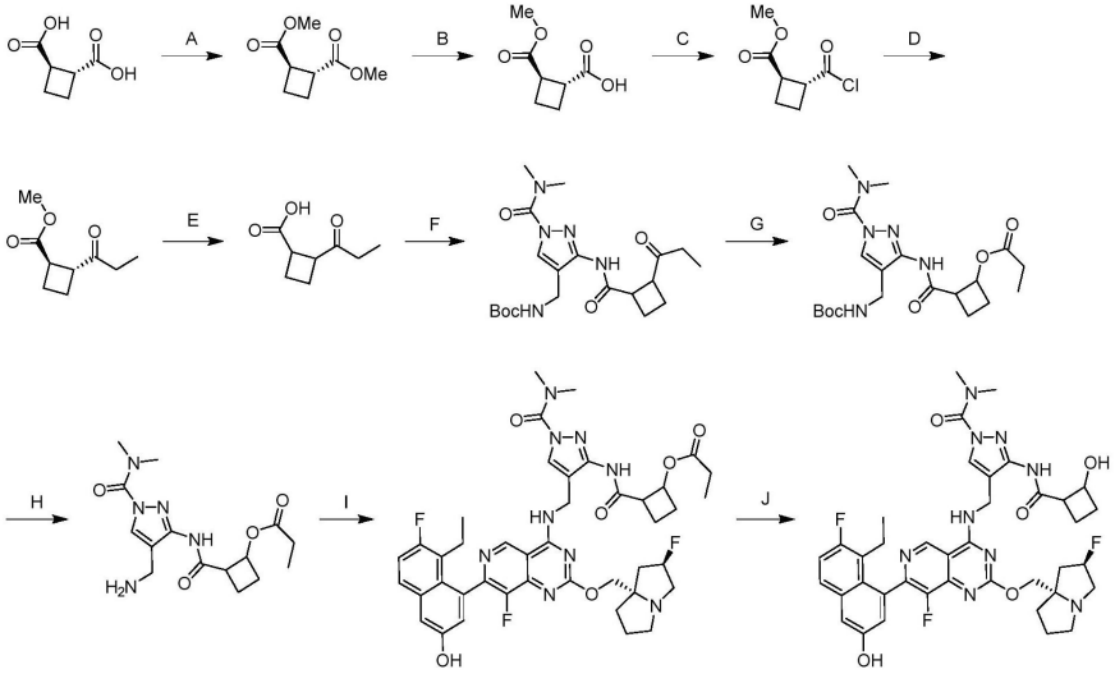
[1109] 步骤G.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(433mg,1.0当量)和(1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲醇(200mg,0.97当量)在THF(4mL)中的溶液中逐滴加入NaHMDS(1M,983uL,1.5当量)。将反应在-10℃下在N_2气氛下搅拌1小时。在0℃下将混合物通过添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:22%-52%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(152mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=650.3。

[1110] 步骤H.(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(3R)-1-(2-((1-((二甲氨基)甲基)-2,3-二甲基环丙基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(120mg,1.0当量)在HCl/MeOH(4M,1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在-10℃下在N_2气氛下搅拌1小时。在0℃下将混合物通过添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:16%-46%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(54.4mg,59%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25(d,J=2.8Hz,1H),8.62-8.52(m,1H),7.70(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.08(s,1H),4.69-4.60(m,3H),4.32(br t,J=12.8Hz,1H),3.72-3.59(m,1H),3.56-3.44(m,1H),2.99-2.82(m,2H),2.79-2.59(m,6H),2.56-2.40(m,1H),2.31-2.11(m,2H),1.97-1.73(m,3H),1.31(d,J=9.2Hz,3H),1.18(br d,J=5.2Hz,6H),1.13-1.00(m,2H),0.83(q,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ=-121.12(br s,1F),-139.82(br s,1F);LCMS(ESI,M+1):m/z=606.4。

实例819



4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(2-羟基环丁烷-1-甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺



[1111] 步骤A.(1R,2R)-环丁烷-1,2-二甲酸二甲酯:向(1R,2R)-环丁烷-1,2-二甲酸(500mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中加入硫酸(460mg,1.4当量)。将反应在40℃下搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(515mg,86%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.69(s,6H),3.33-3.47(m,2H),2.13-2.20(m,4H)。

[1112] 步骤B.(1R,2R)-2-(甲氧基羰基)环丁烷-1-甲酸:向(1R,2R)-环丁烷-1,2-二甲酸二甲酯(500mg,1.0当量)在二噁烷(8mL)和H_2O(8mL)中的溶液中加入NaOH(1M,2.90mL,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用1M HCl(5mL)调节至pH=2-3并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(360mg,78%产率);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.66-3.78(m,3H),3.39-3.52(m,2H),2.17-2.30(m,4H)。

[1113] 步骤C.(1R,2R)-2-(氯羰基)环丁烷-1-甲酸甲酯:在0℃下向(1R,2R)-2-(甲氧基羰基)环丁烷-1-甲酸(350mg,1.0当量)和草酰氯(308mg,1.1当量)在DCM(6mL)中的溶液中

加入DMF(51.7mg,0.32当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(350mg,89.55%产率)。

[1114] 步骤D.(1R,2R)-2-丙酰基环丁烷-1-甲酸甲酯:将(1R,2R)-2-(氯羰基)环丁烷-1-甲酸甲酯(350mg,1.0当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯化物(72.51mg,0.05当量)在甲苯(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在0℃下将$ZnEt_2$(1M,2.38mL,1.2当量)加入以上混合物中。将反应在25℃下在N_2气氛下搅拌3小时。将混合物在0℃下用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(150mg,44%产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.67-3.73(m,3H),3.33-3.57(m,2H),2.37-2.47(m,2H),2.05-2.20(m,4H),1.03-1.08(m,3H)。

[1115] 步骤E.2-丙酰基环丁烷-1-甲酸:向(1R,2R)-2-丙酰基环丁烷-1-甲酸甲酯(3.00g,1.0当量)在THF(20mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入KOH(2.97g,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.00g,73%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.08-12.14(m,1H),3.38-3.49(m,1H),3.13-3.23(m,1H),2.41(dd,J=7.2,1.2Hz,2H),1.96-2.05(m,4H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。

[1116] 步骤F.((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(2-丙酰基环丁烷-1-甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((3-氨基-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)和(2-丙酰基环丁烷-1-甲酸(551mg,5.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入DIEA(365mg,4.0当量)和HATU(537mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=422.4。

[1117] 步骤G.2-((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯:在0℃下向((1-(二甲基氨基甲酰基)-3-(2-丙酰基环丁烷-1-甲酰胺基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)和三氟乙酸酐(1.49g,15当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入H_2O_2(807mg,30%纯度,15当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。在0℃下将混合物用亚硫酸钠水溶液(60mL)淬灭,用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH=8并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=438.2。

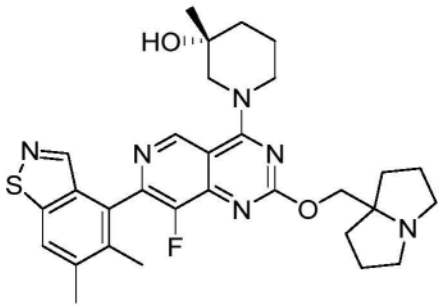
[1118] 步骤H.2-((4-(氨甲基)-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯:在0℃下向2-((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯(150mg,1.0当量)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入HCl/二噁烷(4M,4.2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(100mg,86%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=338.0

[1119] 步骤I.2-((1-(二甲基氨基甲酰基)-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯:向2-((4-(氨甲基)-1-(二甲基氨基

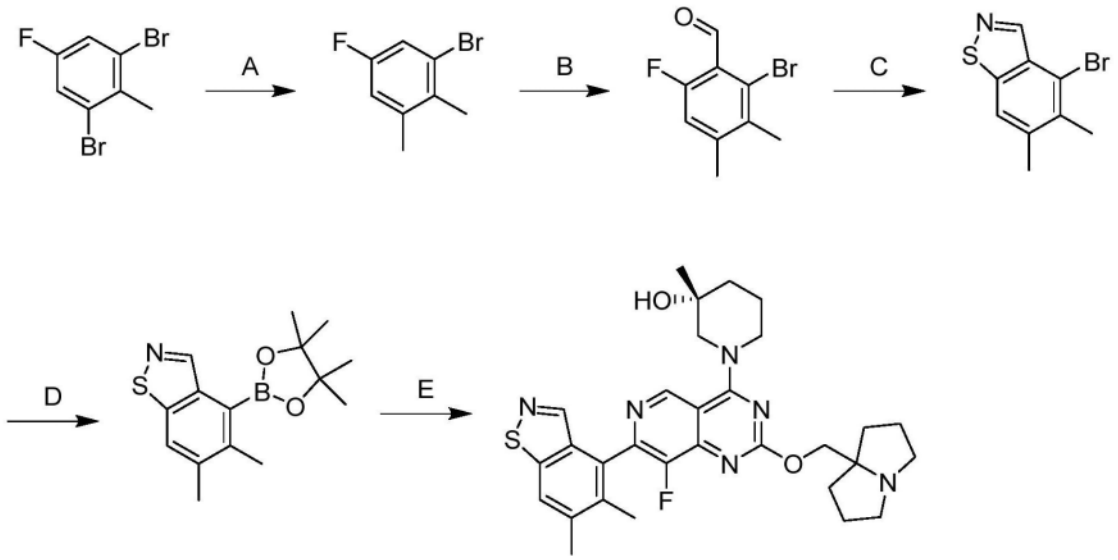
甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯(30.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(三氟甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(52.7mg,1.0当量)在MeCN(1mL)和DMF(1mL)中的混合物中加入和K_3PO_4(189mg,10当量)和4Å分子筛(300mg)。将反应在60℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Waters xbridge 150×25mm 10um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B%:31%-61%,8min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(20mg,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=830.5。

[1120] 步骤J.4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(2-羟基环丁烷-1-甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-甲酰胺:向2-((1-(二甲基氨基甲酰基)-4-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)环丁基丙酸酯(15.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.1M,0.7mL,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。在25℃下将混合物用HCOOH(0.5M,0.5mL,10当量)淬灭,过滤并且通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:12%-42%,8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.97mg,12%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.12-9.17(m,1H),8.46-8.58(m,1H),8.16-8.27(m,1H),7.63-7.72(m,1H),7.28-7.33(m,1H),7.20-7.28(m,1H),6.99-7.06(m,1H),5.45-5.54(m,1H),5.26-5.44(m,1H),4.65-4.76(m,2H),4.30-4.49(m,2H),3.50-3.68(m,1H),3.35(br s,4H),3.13(br s,8H),2.41-2.53(m,3H),2.27-2.34(m,1H),2.20-2.25(m,1H),2.08(br d,J=6.4Hz,3H),1.96(br dd,J=10.8,6.4Hz,1H),1.73-1.84(m,1H),0.73-0.82(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=774.8。

实例820



(3R)-1-(7-(5,6-二甲基苯并[d]异噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1121] 步骤A.1-溴-5-氟-2,3-二甲苯:向1,3-二溴-5-氟-2-甲苯(3.5g,1当量)、三氟(甲基)硼酸钾(2.07g,1.3当量)在二噁烷(50mL)和H_2O(10mL)中的混合物中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物(956mg,0.1当量)和K_2CO_3(3.61g,2当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用石油醚(100mL)稀释并且用盐水(2×100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0)纯化,以得到作为浅黄色油状物的标题化合物(1.8g,粗品)。

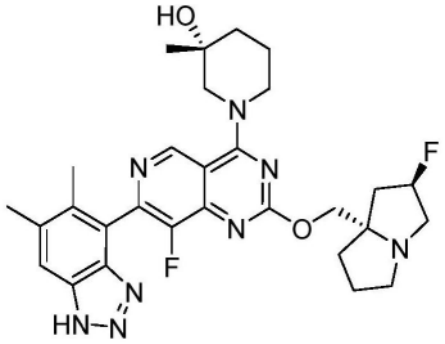
[1122] 步骤B.2-溴-6-氟-3,4-二甲基苯甲醛:在-78℃下向1-溴-5-氟-2,3-二甲苯(7g,1当量)在THF(150mL)中的溶液中加入LDA(2M,22.4mL,1.3当量)。将反应在-78℃下搅拌0.5小时。在-78℃下将混合物加入DMF(2.77g,1.1当量)在THF(4mL)中的溶液。将反应在-78℃下搅拌0.5小时。将混合物用NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(0.9g,11%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=231.0,233.0。

[1123] 步骤C.4-溴-5,6-二甲基苯并[d]异噻唑:将2-溴-6-氟-3,4-二甲基苯甲醛(0.9g,1当量)和$NH_3 \cdot H_2O$(5mL,28%纯度,9.33当量)在2-甲氧乙醇(5mL)中的混合物加入硫磺(125mg,1当量)。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并且用盐水(3×20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(600mg,34%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=242.0,244.0。

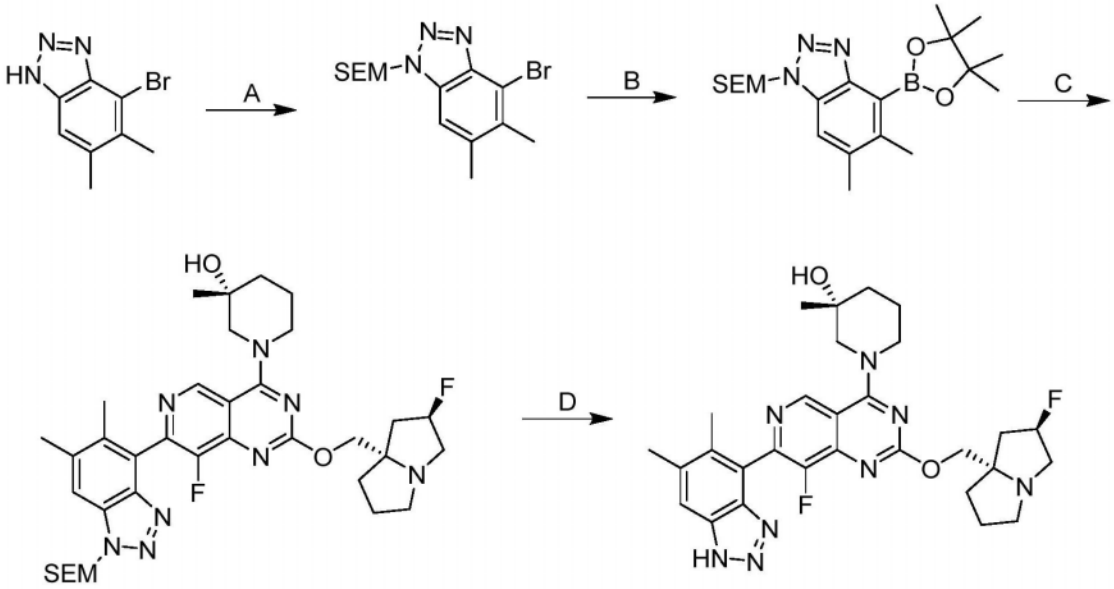
[1124] 步骤D.5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]异噻唑:向4-溴-5,6-二甲基-1,2-苯并噻唑(300mg,1.0当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(503mg,1.6当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入KOAc(365mg,3.0当量)和PCy_3 Pd G2(73.2mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌6小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为红色固体的标题化合物(120mg,31%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=290.0。

[1125] 步骤E.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基苯并[d]异噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)和5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]异噻唑(79.6mg,1.2当量)在THF(0.5mL)中的溶液中加入K_3PO_4(在H_2O中1.5M,459μL,3.0当量)和CataCXium A Pd G3(16.7mg,0.1当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水的无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-CAN;B%:14%-44%,经10分钟]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(62.7mg,48%产率,0.81HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.35(d,J=8.8Hz,1H),8.48(d,J=5.6Hz,1H),8.02(s,1H),4.62(s,3H),4.36-4.33(m,1H),3.69-3.56(m,3H),3.45-3.34(m,1H),3.22-3.18(m,2H),2.54(s,3H),2.32-2.23(m,5H),2.22-2.10(m,5H),2.08-2.00(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.79-1.73(m,2H),1.29(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=563.2。

实例821



(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1126] 步骤A.4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:向4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(20.0g,1.0当量)在四氢呋喃

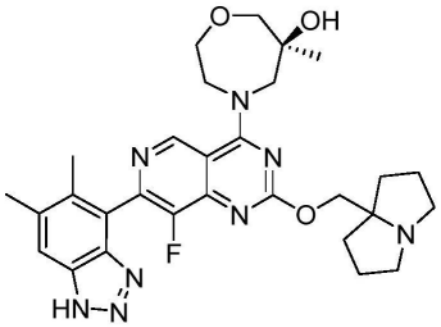
(200mL)中的混合物中加入NaH(5.31g,60%纯度,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(29.5g,2.0当量)加入以上混合物中。将反应在0℃下搅拌3小时。在0℃下将混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(14.5g,45%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=356.0,358.0。

[1127] 步骤B.5,6-二甲基-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-苯并[d][1,2,3]三唑:向4-溴-5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(12.0g,1.0当量)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)(12.8g,1.5当量)在二噁烷(120mL)中的溶液中加入KOAc(9.92g,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(3.70g,0.15当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(7.00g,24%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=404.2。

[1128] 步骤C.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(170mg,1.0当量)和5,6-二甲基-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-苯并[d][1,2,3]三唑(227mg,1.5当量)在甲氧基环戊烷(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中加入cataCXium A Pd G3(40.9mg,0.15当量)和Cs_2CO_3(336mg,3.0当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将混合物在90℃下搅拌6小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(100mg,31%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=695.3。

[1129] 步骤D.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(164mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩。将残余物用水(2mL)稀释。在0℃下将混合物用NaOH溶液(10%w/w)调节至pH=10并用二氯甲烷(3×2mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:9%-39%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(40.4mg,49%产率,0.78HCOOH);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.47-9.17(m,1H),8.55-8.28(m,1H),7.92-7.66(m,1H),5.59-5.40(m,1H),4.71-4.48(m,3H),4.40-4.31(m,1H),3.91-3.58(m,4H),3.52-3.33(m,1H),2.68-2.43(m,5H),2.39-2.21(m,6H),2.19-2.06(m,2H),1.91-1.72(m,3H),1.34-1.22(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=565.3。

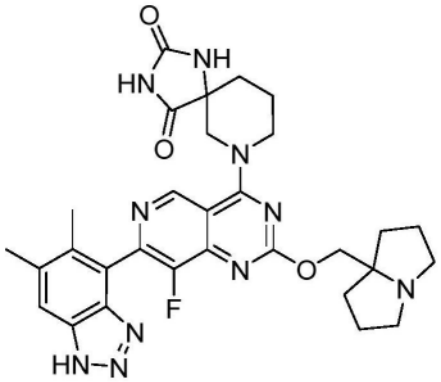
实例822



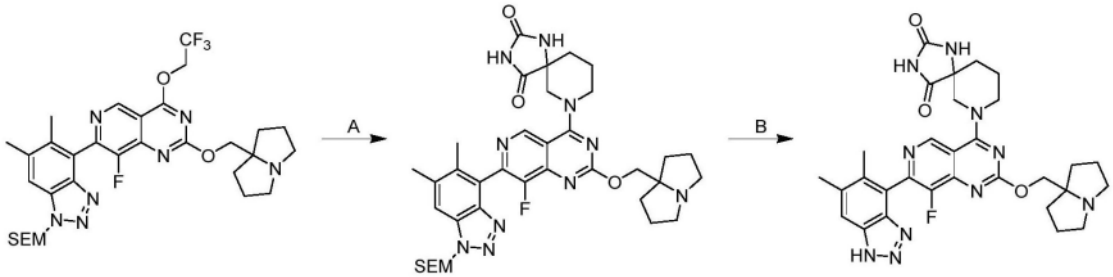
(6S)-4-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-醇

[1130] 根据实例821合成。获得作为白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.64(s,1H),7.80(s,1H),4.60-4.47(m,4H),4.22-4.12(m,1H),4.05-3.97(m,1H),3.95-3.81(m,2H),3.74-3.63(m,2H),3.51-3.41(m,2H),3.12-3.02(m,2H),2.54(s,3H),2.31-2.26(m,3H),2.26-2.18(m,2H),2.15-2.02(m,4H),2.01-1.92(m,2H),1.29(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=563.4。

实例823



7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

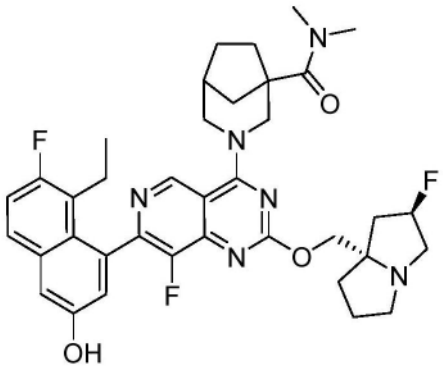


[1131] 步骤A.7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(根据实例732步骤A-B合成,150mg,1.0当量)、1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(76.7mg,2.0当量)和4Å分子筛(50.0mg)在DMF(1mL)中的混合物中加入DIEA(87.9mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过

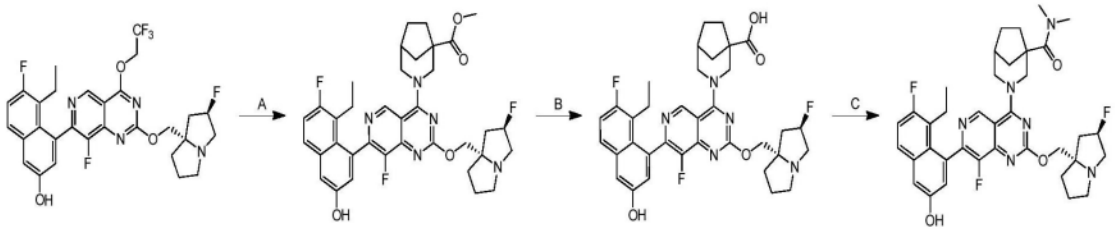
滤并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=731.1。

[1132] 步骤B.7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下向7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(100mg,1.0当量)在二氯甲烷(0.5mL)中的混合物中加入TFA(1.54g,99当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)调节pH至8并用二氯甲烷(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:5%-35%,经7min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(13.4mg,16%产率,0.67HCOOH);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(s,1H),7.80(s,1H),4.67-4.56(m,3H),4.51-4.29(m,1H),3.90-3.69(m,2H),3.67-3.56(m,2H),3.25-3.11(m,2H),2.60-2.50(m,3H),2.35-2.22(m,6H),2.22-2.12(m,4H),2.12-2.02(m,3H),2.02-1.91(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=601.3。

实例824



3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺

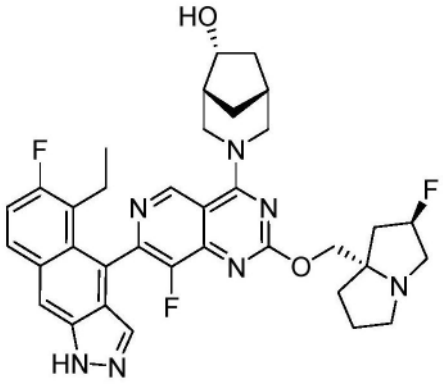


[1133] 步骤A.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯:向3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯(320mg,1.2当量,HCl)和DIEA(670mg,4.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中加入4Å分子筛(25mg)。将反应在20℃下搅拌0.1小时。将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(768mg,1.0当量)添加至以上混合物中。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且通过反相色谱法(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(500mg,52%产率,90%纯度);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.2。

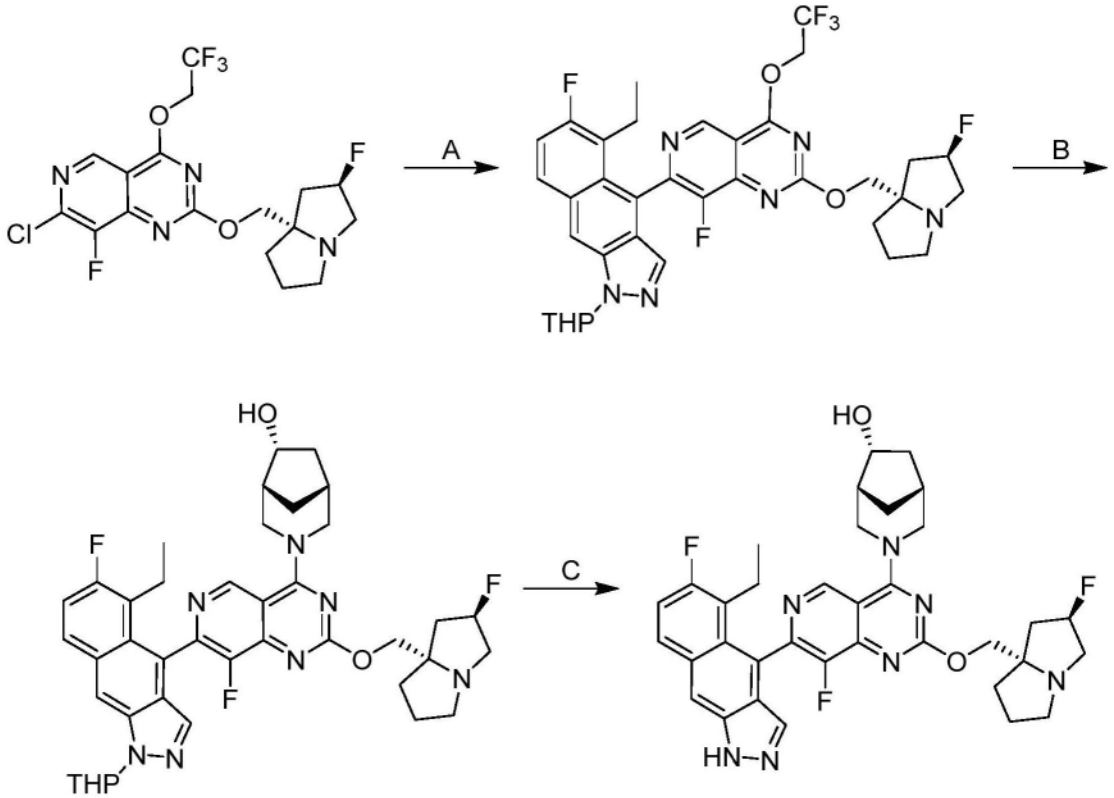
[1134] 步骤B.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸:向3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯(450mg,1.0当量)在H_2O(0.9mL)和THF(4.5mL)中的溶液中加入NaOH(136mg,5.0当量)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。在0℃下将混合物通过1N水性HCl调节pH至6并且通过反相色谱法(0.1%甲酸条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(130mg,29.5%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.2。

[1135] 步骤C.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:向3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸(30mg,1.0当量)和TEA(37mg,8.0当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中加入EDCI(11mg,1.2当量)和HOBt(12mg,2.0当量)。将反应在20℃下搅拌0.1小时。将N-甲基甲胺(2M,232uL,10.0当量)加入到混合物中。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用反相HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:16%-46%,10分钟)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20mg,63%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.13-9.03(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),5.52-5.24(m,2H),4.49-4.19(m,3H),3.98-3.84(m,1H),3.69-3.32(m,7H),3.23-2.89(m,4H),2.56-2.35(m,3H),2.35-2.24(m,2H),2.22-2.03(m,6H),2.00-1.81(m,3H),1.59-1.42(m,1H),0.86-0.72(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.5。

实例825



(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



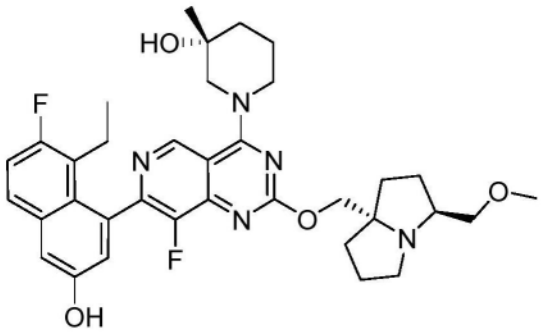
[1136] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(20.7mg,1.0当量)和5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(20.0mg,1.0当量)在甲氧基环戊烷(4mL)和H_2O(1.3mL)中的混合物中加入CataCXium A Pd G3(3.43mg,0.10当量)和Cs_2CO_3(46.1mg,3.0当量)。将反应脱气并且用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并经反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(9.00mg,24%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.2。

[1137] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(20.0mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(7.26mg,2.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中加入DIEA(22.1mg,6.0当量)和4Å分子筛(2.00mg)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并经反相HPLC[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(20.0mg,93%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=728.7。

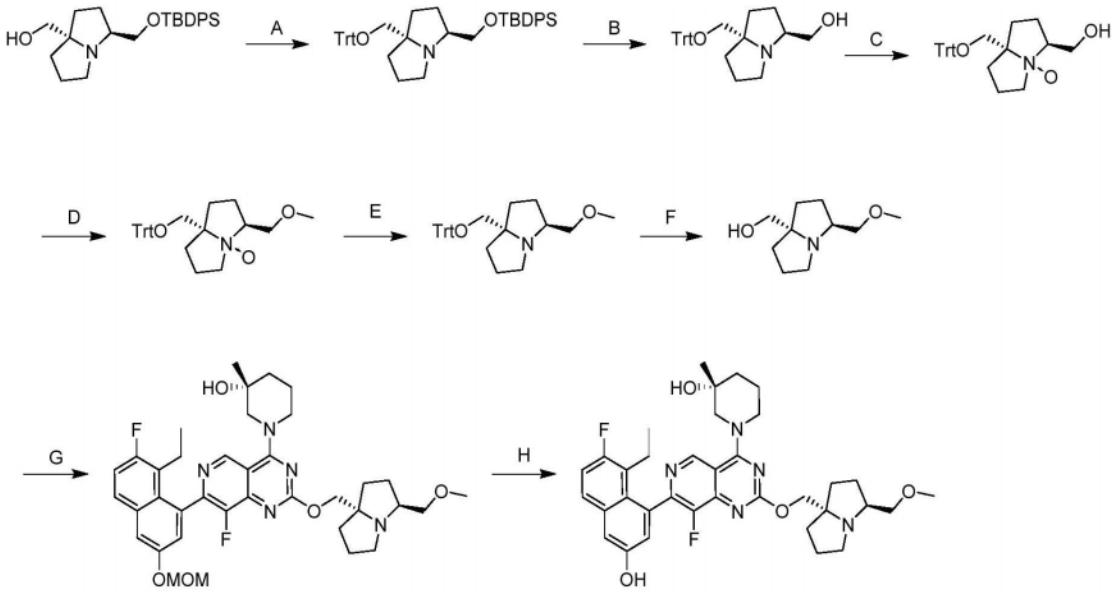
[1138] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:将(1R,5R,6R)-3-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(15.0mg,1.0当量)在TFA(578mg,246当量)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合并的有机层并且通过无水硫酸钠干燥,浓缩,并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,10min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.03mg,45%产率,0.17HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.39-9.30(m,1H),8.24(s,1H),8.01(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.33(dt,J=1.6,9.2Hz,1H),5.44-5.23(m,1H),5.09-5.00(m,1H),4.79(br s,1H),4.42-4.23(m,3H),3.90-3.76(m,1H),3.57-3.36(m,2H),3.27(br d,J=7.6Hz,1H),3.12-3.00(m,1H),2.65(br dd,J=7.2,14.8Hz,1H),2.46-2.37(m,2H),2.36-2.14(m,5H),2.06-1.79(m,5H),1.43(br d,J=13.6Hz,1H),0.92-0.80(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=644.2。

实例826



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1139] 步骤A.(3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(6.00g,1.0当量)和TEA(2.96g,2.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入TrtCl(6.12g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并且用反

相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(3.60g,38%产率)。

[1140] 步骤B.((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向(3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(2.00g,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中加入CsF(6.99g,15当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,将滤液浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(0.80g,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=414.2。

[1141] 步骤C.(3S,7aS)-3-(羟甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物:向((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(250mg,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入m-CPBA(147mg,1.2当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(2.5mL)淬灭并用DCM(10mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(230mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=430.2。

[1142] 步骤D.(3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物:向(3S,7aS)-3-(羟甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物(460mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入NaH(64.3mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。加入MeI(228mg,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物通过添加冰水(15mL)淬灭并且用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水($NH_3\cdot H_2O$),B:ACN,B%:44%-74%,经9min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(130mg,26%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=444.2。

[1143] 步骤E.(3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在N_2气氛下向(3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物(30.0mg,1.0当量)在MeOH(0.6mL)中的溶液中加入Pd/C(5.00mg,10%纯度)。将悬浮液脱气,用H_2吹扫3次并在25℃下在H_2(15Psi)气氛下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土过滤并用MeOH(10mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(25.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=428.2。

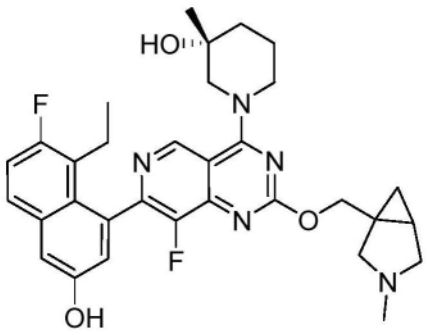
[1144] 步骤F.((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向(3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(25.0mg,1.0当量)在DCM(0.3mL)中的溶液中加入TFA(156uL)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(25.0mg,粗品),将其直接用于下一步骤无需进一步纯化。

[1145] 步骤G.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(21.0mg,1.2当量)、4Å分子筛(5mg)和t-BuONa(36.3mg,4.0当量)在甲苯(0.5mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟。加入(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(50.0mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水

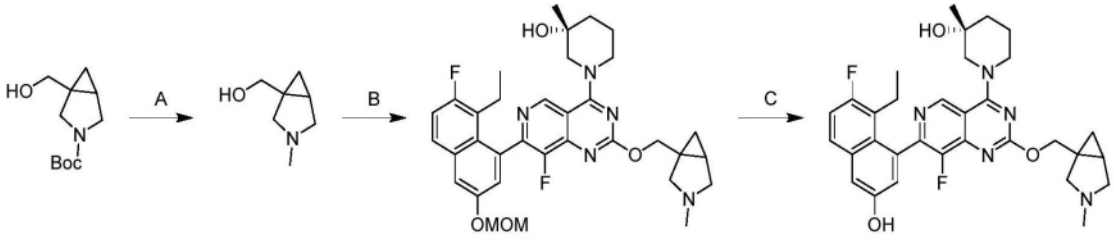
(FA),B:ACN,B%:24%-44%,经8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(15.0mg,23%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.5。

[1146] 步骤H.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(10.0mg,1当量)在MeOH(0.2mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(4M,200uL)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,用MeCN(0.5mL)稀释并用10% $NH_3 \cdot H_2O$调节至pH约7。将混合物直接通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:19%-49%,经10min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.00mg,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29-9.17(m,1H),8.55(s,1H),7.75-7.62(m,1H),7.31(t,J=2.8Hz,1H),7.25(dt,J=1.6,9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.64-4.42(m,3H),4.39-4.24(m,2H),3.69-3.56(m,2H),3.50-3.41(m,2H),3.39(d,J=1.6Hz,1H),3.34(d,J=4.8Hz,2H),3.21-2.92(m,2H),2.54-2.40(m,1H),2.35-1.71(m,13H),1.34-1.25(m,3H),0.88-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

实例827



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

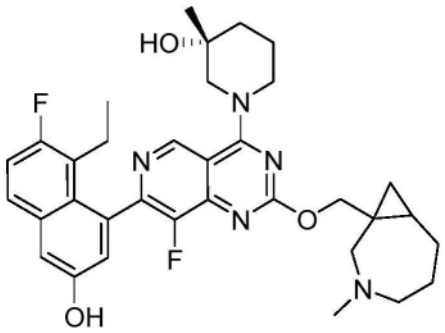


[1147] 步骤A.(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲醇:在0℃下向1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在THF(8.0mL)中的溶液中加入LAH(222mg,2.5当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用水(0.2mL)、15% NaOH溶液(0.2mL)和水(0.6mL)淬灭。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并过滤。将滤液干燥,过滤,浓缩并且用制备型-TLC(SiO2,二氯甲烷/甲醇=5:1)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(200mg,67%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.67(br s,1H),3.76-3.69(m,1H),3.65-3.59(m,1H),3.07(d,J=8.8Hz,1H),2.96(d,J=8.8Hz,1H),2.43-2.36(m,2H),2.32(s,3H),1.27(td,J=4.0,8.0Hz,1H),1.02(t,J=4.4Hz,1H),0.49(dd,J=4.4,8.0Hz,1H)。

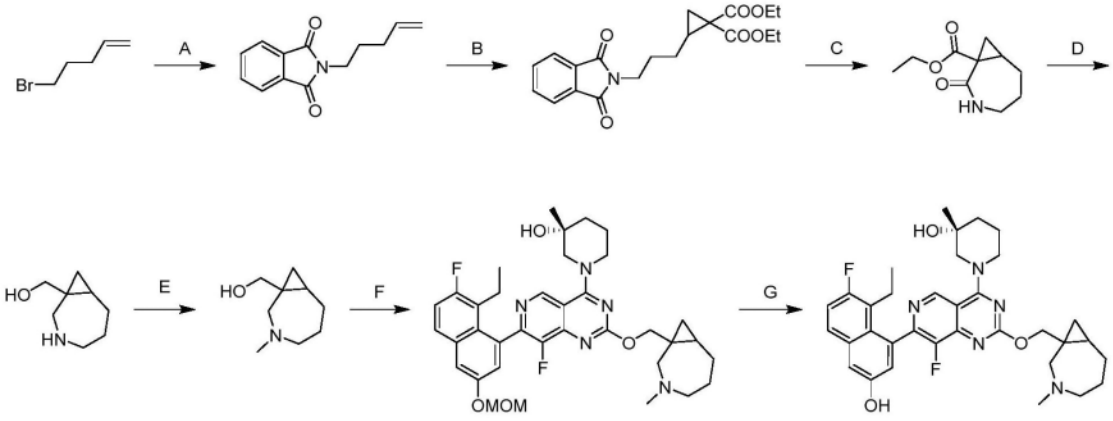
[1148] 步骤B.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲醇(50.0mg,1.0当量)在THF(2.0mL)中的溶液中加入t-BuOK(1.0M,2.2当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物加入(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(145mg,0.7当量)在THF(2.0mL)中的溶液中。将反应在60℃下搅拌5小时。将混合物用水(0.2mL)淬灭,浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3um;流动相:水(FA)-ACN;B%:15%-45%,7min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(40.0mg,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.0

[1149] 步骤C.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-[7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-2-[(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(20.0mg,1.0当量)在ACN(1mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC[柱:Phenomenex C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:12%-42%,5min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(4.2mg,22%产率,HCOOH盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.22(s,1H),8.52(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(s,1H),4.68-4.50(m,4H),4.38-4.21(m,1H),3.68-3.50(m,2H),3.50-3.36(m,2H),3.26(br d,J=10.4Hz,1H),3.20-3.10(m,1H),2.71(s,3H),2.57-2.39(m,1H),2.30-2.07(m,2H),1.91-1.68(m,4H),1.29(d,J=10.0Hz,3H),1.15-0.91(m,2H),0.81(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=576.4。

实例828



(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1150] 步骤A.2-(戊-4-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮:向5-溴戊-1-烯(4.0g,1.0当量)在DMF(30mL)中的溶液中加入K_2CO_3(11.1g,3.0当量)和异吲哚啉-1,3-二酮(4.74g,1.2当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.6g,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=216.1。

[1151] 步骤B.2-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯:在25℃下向2-(戊-4-烯1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.5g,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中逐滴添加PhCl(1.57g,1.41mL,2.0当量)和$Rh_2(OAc)_4$(308mg,0.1当量),并且然后在60℃下逐滴添加2-重氮基丙二酸二乙酯(1.56g,1.2当量)。将反应在60℃下搅拌1小时。然后在60℃下逐滴添加2-重氮基丙二酸二乙酯(1.56g,1.2当量)。将所得混合物在60℃下搅拌11小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的层用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(2.4g,69%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=374.1。

[1152] 步骤C.2-氧代-3-氮杂双环[5.1.0]辛烷-1-甲酸乙酯:向2-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)环丙烷-1,1-二甲酸二乙酯(1.0g,1.0当量)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$N_2H_4.H_2O$(410mg,98%纯度,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的层用盐水(40mL)洗涤,干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(200mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=198.2。

[1153] 步骤D.(3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲醇:向2-氧代-3-氮杂双环[5.1.0]辛烷-1-甲酸乙酯(200mg,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(57.7mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌3小时。将混合物在25℃下用水(10mL)淬灭,并且用制备型-TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10:1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(120mg,82%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=142.1。

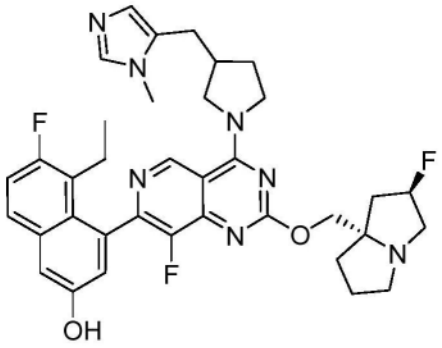
[1154] 步骤E.(3-甲基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲醇:向3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基甲醇(60.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(29.4mg,1当量)和MeI(30.2mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10:1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(64mg,95%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=156.0。

[1155] 步骤F.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲

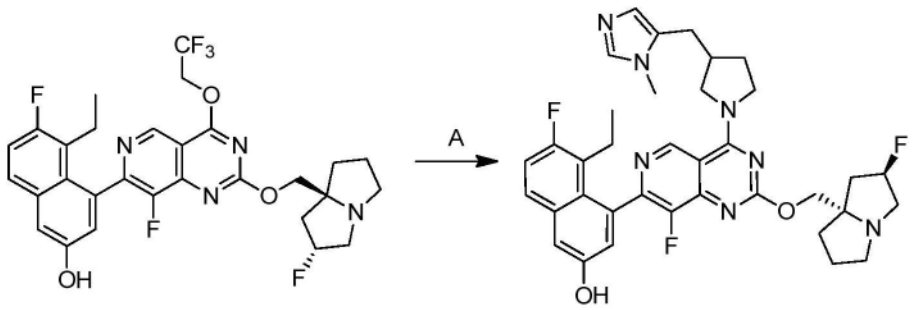
基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下向(3-甲基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲醇(32mg,1.0当量)在THF(3mL)中的溶液中逐滴添加t-BuONa(1M,600uL,3当量)。添加后,将混合物在此温度下搅拌0.5小时,并且然后加入(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(109mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0:1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30mg,22%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.4。

[1156] 步骤G.(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基-3-氮杂双环[5.1.0]辛-1-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(30.0mg,1.0当量)在HCl·二噁烷(2.0mL)中的溶液中。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩并用制备型HPLC[柱:3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%-40%,8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(3.8mg,12%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.25(d,J=4.4Hz,1H),8.48(s,1H),7.76(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.43-7.27(m,2H),7.03(s,1H),4.85-4.63(m,1H),4.57-4.33(m,3H),4.22-4.00(m,2H),3.18(s,4H),2.70-2.63(m,3H),2.32(br d,J=2.0Hz,3H),2.26-1.84(m,7H),1.76-1.58(m,4H),1.17(d,J=10.0Hz,3H),0.80-0.69(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=604.4。

实例829



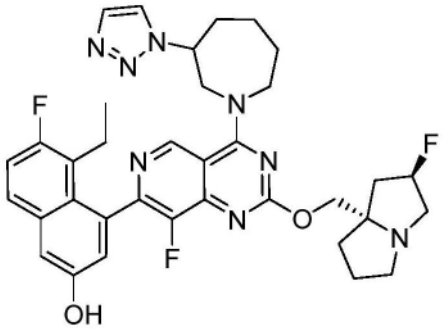
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



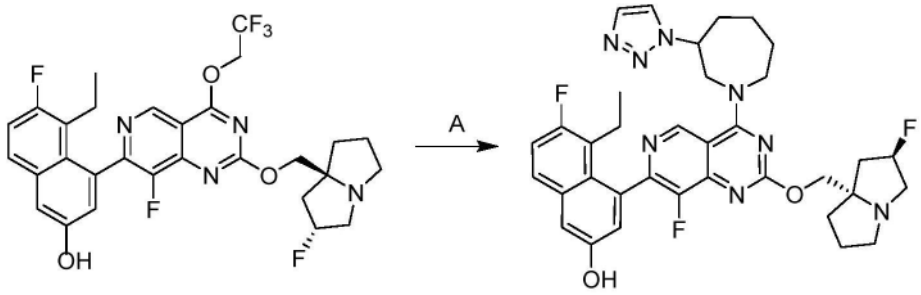
[1157] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-

4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(60.0mg,1.0当量)和1-甲基-5-(吡咯烷-3-基甲基)-1H-咪唑(41.8mg,2.5当量)在DMF(1mL)中的混合物中加入4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)和K_3PO_4(215mg,10.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:35%-65%,9min]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(13.4mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.31(br s,1H),8.25(br s,1H),7.69(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.0Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.21(br s,1H),7.04(br d,J=4.8Hz,1H),5.69-5.42(m,1H),4.76-4.60(m,3H),4.45-4.11(m,3H),3.92-3.77(m,6H),3.50-3.39(m,1H),3.03-2.91(m,2H),2.88-2.77(m,1H),2.77-2.63(m,1H),2.63-2.55(m,1H),2.54-2.23(m,6H),2.21-2.09(m,2H),2.03-1.88(m,1H),0.84-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.4。

实例830

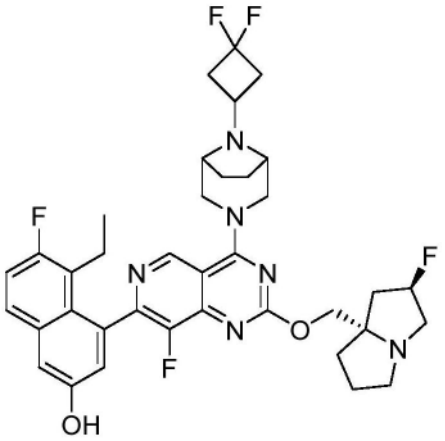


4-(4-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环庚烷-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

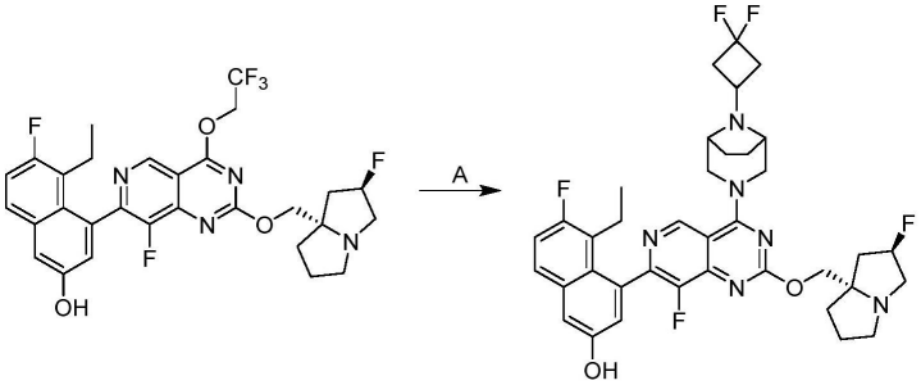


[1158] 根据实例829合成。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=2.0Hz,1H),8.69-8.40(m,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.82(s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.26(br t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.01(m,1H),5.51-5.22(m,2H),4.74-4.58(m,4H),4.51-4.31(m,2H),4.29-4.08(m,3H),3.18-3.02(m,1H),2.56-2.36(m,2H),2.33-1.89(m,11H),1.64-1.43(m,1H),0.87-0.72(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=659.4。

实例831

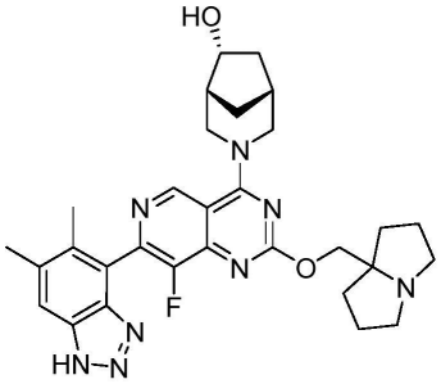


4-(4-((1R,5S)-8-(3,3-二氟环丁基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

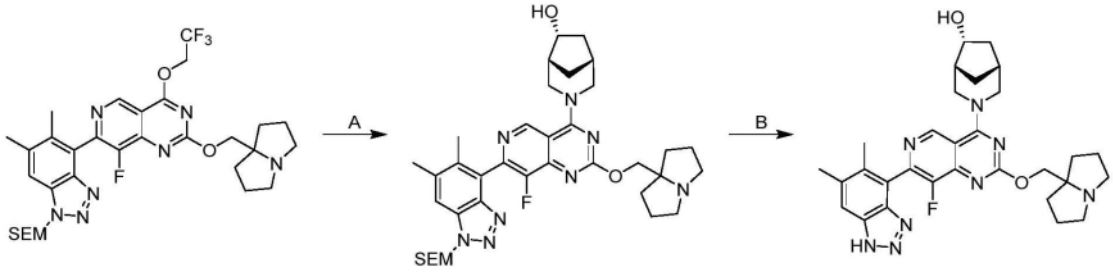


[1159] 根据实例829合成。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08(s,1H),8.51(br s,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.44-7.16(m,2H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.56-5.21(m,1H),4.59(s,5H),4.46-4.30(m,2H),3.75(br d,J=6.4Hz,2H),3.42(br d,J=2.4Hz,4H),3.18-3.09(m,1H),3.08-2.97(m,1H),2.85-2.69(m,2H),2.54-2.43(m,3H),2.24-2.13(m,2H),2.08(br d,J=4.4Hz,2H),2.04-1.93(m,3H),1.68(br d,J=8.8Hz,2H),0.85-0.73(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=695.4。

实例832



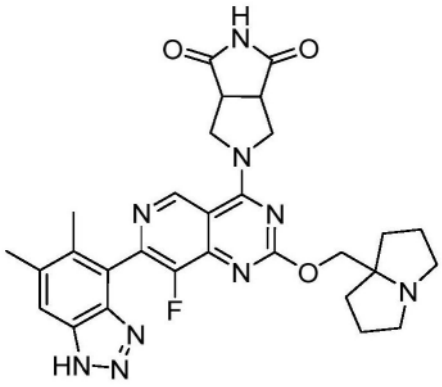
(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[1160] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(76.9mg,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入DIEA(117mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且用反相HPLC[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.4。

[1161] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(130mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(770mg,35当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并且用H_2O(5mL)稀释。将混合物用饱和Na_2CO_3水溶液(3mL)调节pH至8并用DCM(2×10mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:8%-38%,9min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(46.7mg,43%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.36(s,1H),8.53(s,1H),7.81(s,1H),4.97-4.92(m,1H),4.84-4.81(m,1H),4.60(s,2H),4.41-4.28(m,1H),3.88-3.72(m,1H),3.67-3.48(m,3H),3.26-3.14(m,2H),2.55(s,3H),2.42(br s,1H),2.35-2.22(m,7H),2.21-2.00(m,6H),1.98-1.90(m,1H),1.87-1.78(m,1H),1.45-1.32(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=559.4。

实例833

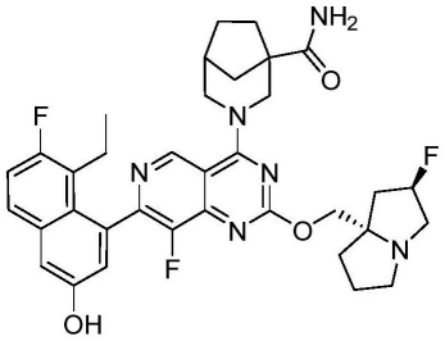


5-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)四氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二

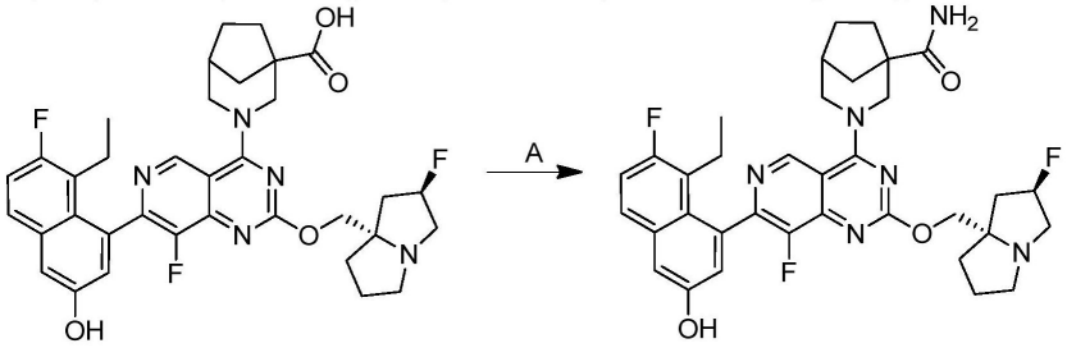
酮

[1162] 根据实例832合成。获得作为白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.38(s,1H),7.81(s,1H),4.68-4.63(m,4H),4.40-4.32(m,2H),3.83-3.74(m,2H),3.66-3.60(m,2H),3.27-3.16(m,2H),2.55(s,3H),2.34-2.29(m,2H),2.29-2.27(s,3H),2.24-2.17(m,2H),2.16-2.11(m,2H),2.10-2.03(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=572.2。

实例834

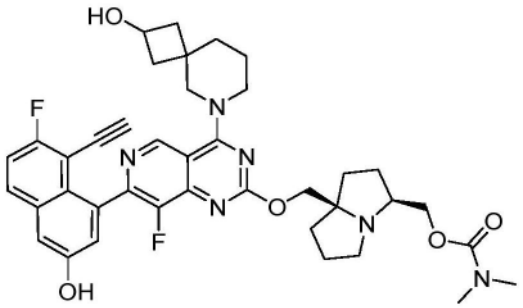


3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺

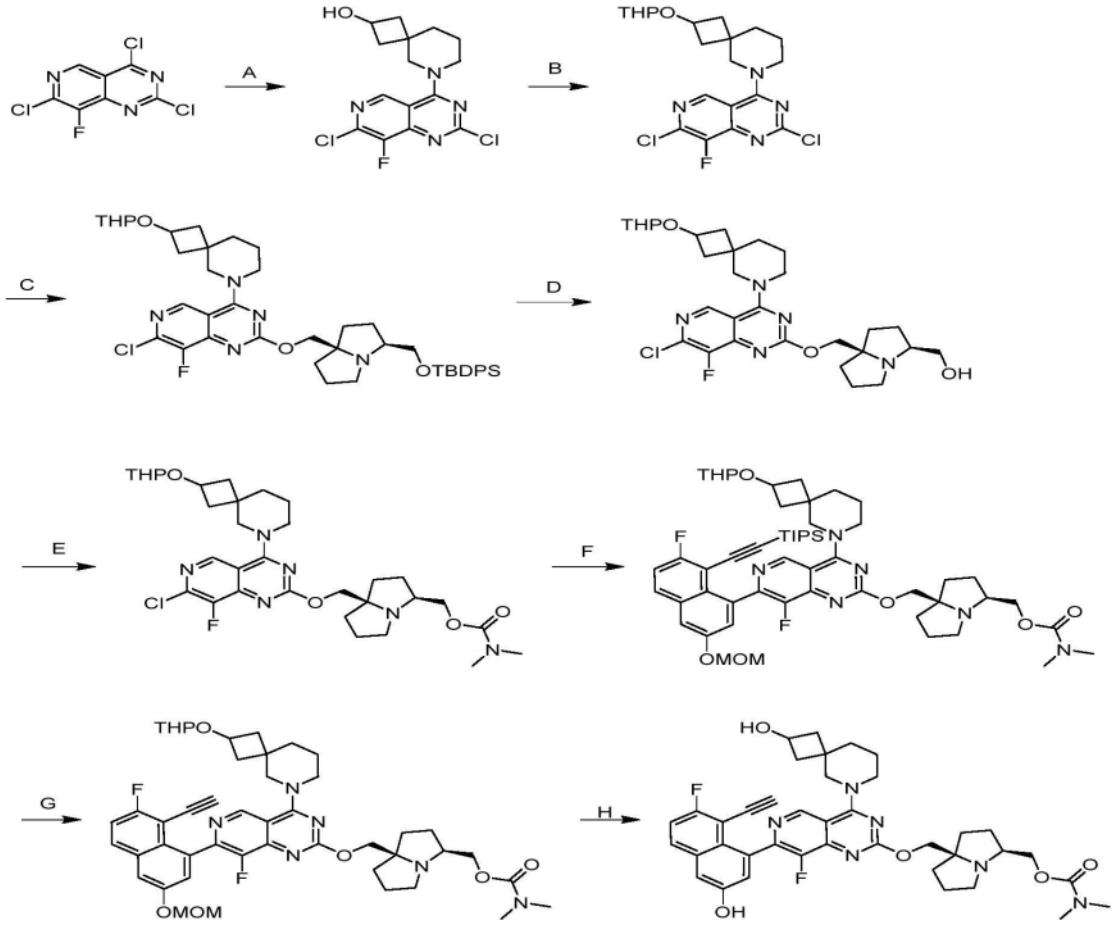


[1163] 步骤A.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:向3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸(30.0mg,1.0当量)和NH_4Cl(24.8mg,10当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中加入EDCI(10.6mg,1.2当量)、HOBt(12.5mg,2.0当量)和TEA(37.5mg,8.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:40%-70%,8min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(12.9mg,42%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.11(d,J=1.2Hz,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.33-7.20(m,2H),7.06(t,J=2.4Hz,1H),5.50-5.28(m,1H),5.11-4.99(m,1H),4.68-4.59(m,1H),4.51-4.33(m,2H),3.78-3.47(m,3H),3.46-3.36(m,2H),3.20-3.07(m,1H),2.62-2.30(m,4H),2.28-2.04(m,6H),2.01-1.85(m,4H),1.68-1.52(m,1H),0.84-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.2。

实例835



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[1164] 步骤A.6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇:向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)和DIEA(1.54g,3.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(559mg,1.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(800mg,56%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=357.1。

[1165] 步骤B.2,7-二氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(800mg,1.0当量)和TsOH(77.1mg,0.2当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入DHP

(282mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌16小时。在0℃下将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭,用DCM(50×3mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(700mg,71%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=441.1。

[1166] 步骤C.2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(650mg,1.0当量)、4Å分子筛(50mg)在甲苯(10mL)中的溶液中加入t-BuONa(2M,2.38mL,3.0当量)持续0.5小时,并且然后在0℃下将混合物加入2,7-二氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(700mg,1.0当量)。将反应在0℃下在N_2气氛下搅拌0.5小时。将混合物用水(50mL,在0℃下)淬灭,用DCM(3×50mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥,浓缩并用柱色谱法[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(700mg,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=814.3。

[1167] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(700mg,1.0当量)在DMF(8mL)中的溶液中加入CsF(2.61g,20.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=576.2。

[1168] 步骤E.((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下向((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(280mg,1.0当量)和TEA(148mg,3.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中加入(4-硝基苯基)氯甲酸酯(196mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时,然后在0℃下加入TEA(98.4mg,2.0当量)和N-甲基甲胺(2M,729uL,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释,用DCM(3×30mL)萃取,用盐水(30mL)洗涤,干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(300mg,95%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.4。

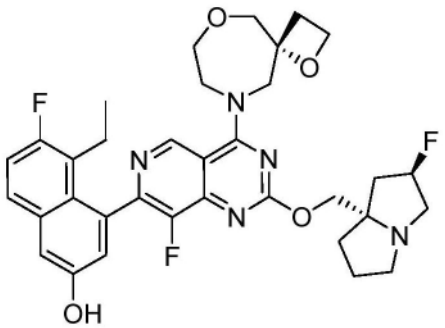
[1169] 步骤F.((3S,7aR)-7a-(((8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-氯-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(300mg,1.0当量)、Ad_2nBuP Pd G_3(33.8mg,0.1当量)和Cs_2CO_3(453,3.0当量)在水(1mL)和CPME(5mL)中的溶液中加入((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(285mg,1.2当量),将反应在100℃下在N_2气氛

下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释,用DCM(3×30mL)萃取,用盐水(30mL)洗涤,干燥,浓缩并且用制备型-TLC[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,43%产率);

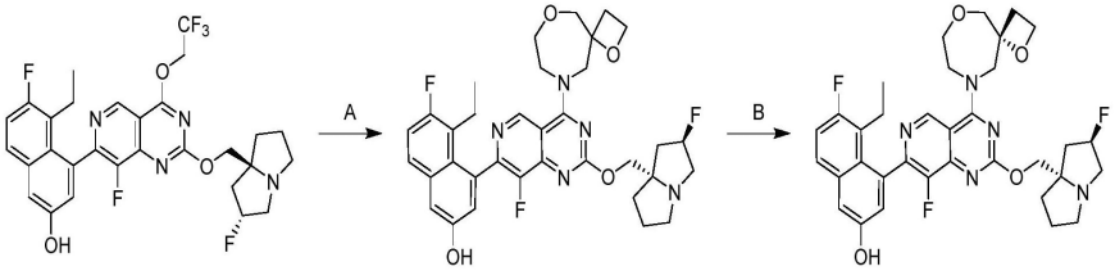
[1170] 步骤G.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(50.0mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中加入CsF(228mg,30当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,用DCM(3×20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥,并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=841.4。

[1171] 步骤H.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-(2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(60.0mg,1.0当量)在ACN(2mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下将反应混合物用$NaHCO_3$淬灭,将pH调节至7,用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(3×20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥,浓缩并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:38%-68%,8min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(7.80mg,15%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=8.99(d,J=7.2Hz,1H),7.86(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.37-7.29(m,2H),7.25-7.20(m,1H),4.68-4.55(m,1H),4.38-4.16(m,3H),4.15-3.86(m,6H),3.51-3.37(m,1H),3.04(td,J=5.2,10.0Hz,2H),2.92(br d,J=18.4Hz,6H),2.83(br dd,J=5.2,10.4Hz,1H),2.41-2.27(m,1H),2.25-2.18(m,2H),2.07-1.99(m,1H),1.97-1.87(m,3H),1.82(br s,5H),1.71(br dd,J=7.2,11.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=713.3。

实例836



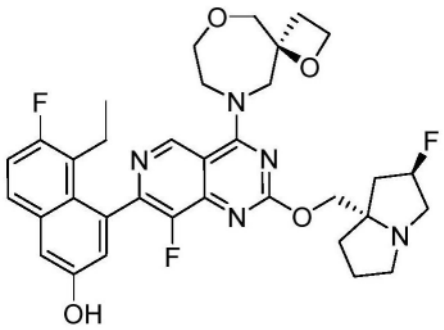
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



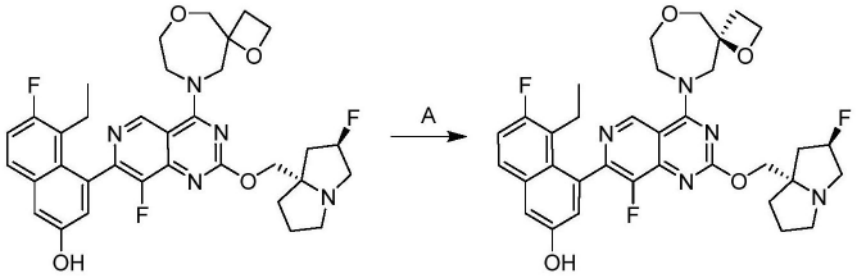
[1172] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(150mg,1.0当量)和1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸烷(109mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中加入4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)和K_3PO_4(537mg,10当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:30%-60%,9min]纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(41.6mg,29%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.3。

[1173] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(41.6mg)通过SFC[柱:纤维素-4 50×4.6mm I.D.,3um流动相:相A,对于CO_2,以及相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中40% EtOH(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴]分离,以得到作为白色固体的标题化合物(6.44mg,4%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.54(s,1H),7.68(dd,J=5.8,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(dd,J=2.5,10.4Hz,1H),5.43-5.20(m,1H),4.69-4.53(m,4H),4.40-4.32(m,1H),4.30-4.16(m,2H),4.13-3.95(m,4H),3.92-3.80(m,1H),3.29-3.17(m,3H),3.03(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.77-2.65(m,1H),2.62-2.43(m,2H),2.39-2.20(m,2H),2.20-2.11(m,2H),2.05-1.88(m,3H),0.80(td,J=7.2,17.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.5。

实例837

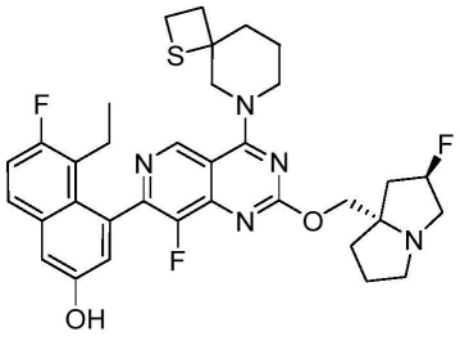


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

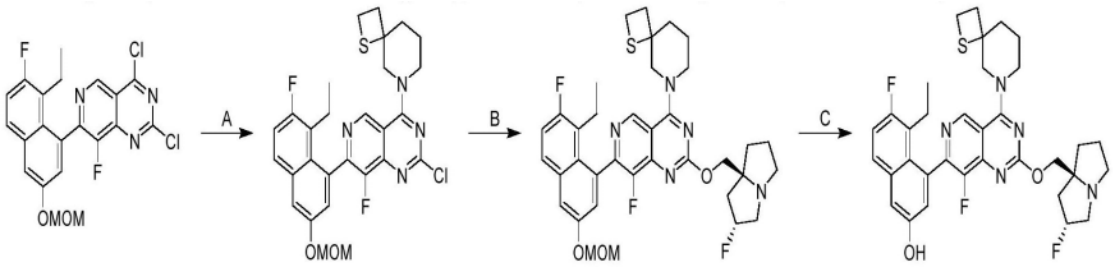


[1174] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二噁-9-氮杂螺[3.6]癸-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(41.6mg)通过SFC[柱:纤维素-4 50×4.6mm I.D.,3um流动相:相A,对于CO_2,并且相B,对于EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中40% EtOH(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:PDA柱温度:35C;背压:100巴]分离,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.70mg,3%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.62(s,1H),7.69(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.09-7.03(m,1H),5.65-5.40(m,1H),4.73-4.52(m,6H),4.27-4.14(m,1H),4.13-3.99(m,4H),3.94-3.71(m,4H),3.38(br dd,J=4.0,9.6Hz,1H),2.78-2.67(m,1H),2.66-2.43(m,4H),2.42-2.34(m,1H),2.33-2.23(m,2H),2.22-2.07(m,2H),0.86-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.5。

实例838



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



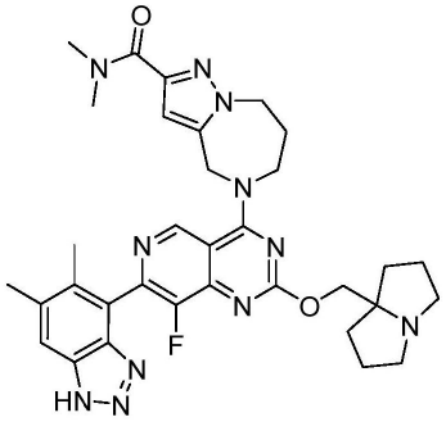
[1175] 步骤A.6-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷:向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(66.0mg,1.0当量)和1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(23.7mg,0.9当量,HCl盐)在DCM(0.6mL)中的混合物中加入DIEA(75.8mg,4.0当量)和4Å分

子筛(50mg)。将反应在0℃下搅拌30分钟。将混合物用水(5mL)淬灭并用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(32.0mg,39%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.47(d,J=6.4Hz,1H),7.70(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),7.29(s,1H),7.24(d,J=2.4Hz,1H),5.36-5.25(m,2H),4.75-4.50(m,1H),4.41-4.22(m,1H),4.02-3.82(m,1H),3.52(d,J=0.8Hz,3H),3.50-3.38(m,1H),3.24-3.05(m,2H),2.82-2.63(m,2H),2.59-2.44(m,1H),2.38-2.26(m,1H),2.23-2.11(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.89(br d,J=4.4Hz,2H),0.85(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=557.1。

[1176] 步骤B.6-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷:向6-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(50.0mg,1.0当量)和4Å分子筛(50mg,1.0当量)在甲苯(0.5mL)中的混合物中加入t-BuONa(25.9mg,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌10分钟。向混合物中加入((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(15.7mg,1.1当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。在0℃下将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:24%-57%,9min)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(18.0mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=680.3。

[1177] 步骤C.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向6-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(21.0mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(500uL)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物真空浓缩。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(3mL)调节至pH=7并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩并用制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:24%-44%,10min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.00mg,30%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.44-9.28(m,1H),8.53(br d,J=2.8Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.40-7.19(m,2H),7.10(br d,J=2.4Hz,1H),5.56-5.24(m,1H),4.64(br d,J=13.2Hz,1H),4.51-4.27(m,3H),4.05-3.88(m,1H),3.58-3.37(m,4H),3.21-2.99(m,3H),2.82-2.63(m,2H),2.54-2.32(m,3H),2.31-1.94(m,7H),1.82(br d,J=3.6Hz,2H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=636.3。

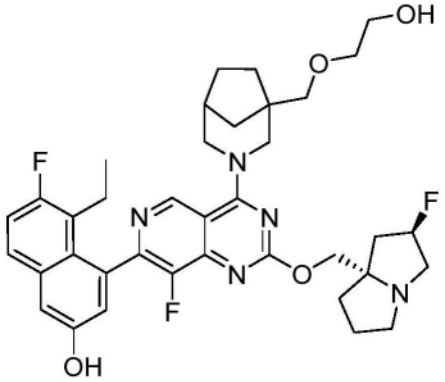
实例839



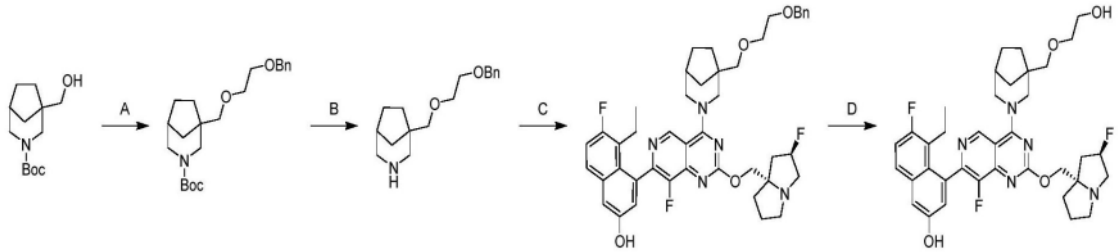
5-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

[1178] 根据实例832合成。获得作为白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.37-9.23(m,1H),8.57-8.52(m,1H),7.93-7.71(m,1H),6.86-6.76(m,1H),5.32-5.24(m,2H),4.57(s,2H),4.56-4.46(m,4H),3.64-3.51(m,2H),3.37-3.34(m,3H),3.22-3.14(m,2H),3.12-3.05(m,3H),2.58-2.52(m,3H),2.51-2.41(m,2H),2.34-2.23(m,5H),2.22-1.99(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝640.4。

实例840



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-((2-羟基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[1179] 步骤A.基1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃下向1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)在DMAC(3.00mL)中的溶液中加入NaH(149mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后加入((2-碘代乙氧基)甲基)苯(977mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将

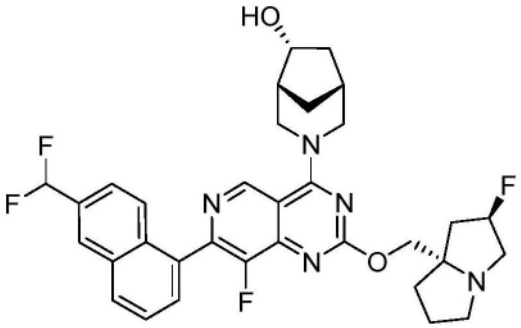
混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并且用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(137mg,28%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.38-7.28(m,5H),4.58(br s,2H),3.89(br d,J=11.2Hz,1H),3.82-3.70(m,1H),3.62(br d,J=4.4Hz,4H),3.42-3.35(m,2H),2.88-2.69(m,2H),2.31-2.16(m,1H),1.77-1.63(m,2H),1.63-1.49(m,3H),1.46(s,9H),1.43-1.38(m,1H);LCMS(ESI,M-55):m/z=320.2。

[1180] 步骤B.1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷:向1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在乙腈(1.00mL)中的溶液中加入HCl·二噁烷(4M,2.00mL)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物真空浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(110mg,粗品,HCl盐);LCMS(ESI,M+1):m/z=276.3。

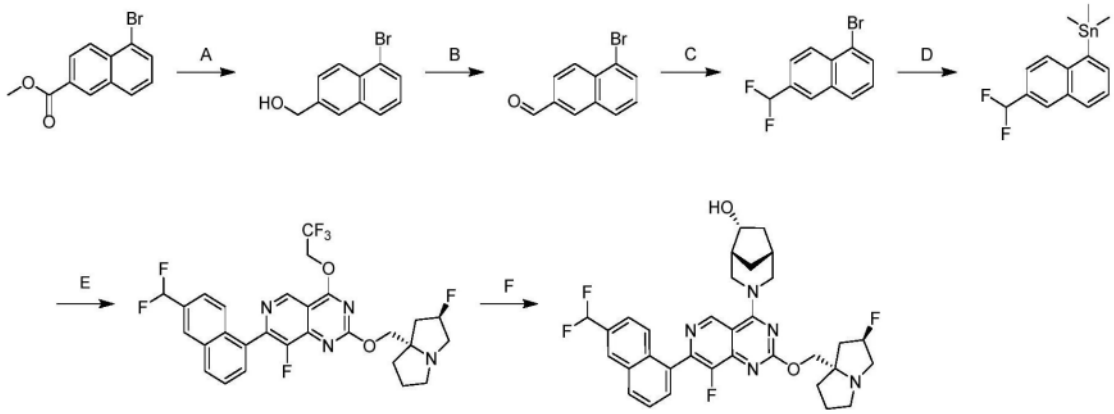
[1181] 步骤C.4-(4-(1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(150mg,1.0当量)、DIEA(164mg,5.0当量)和4Å分子筛(30.0mg)在DMF(1.50mL)中的混合物中加入1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(103mg,1.3当量,HCl)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液用反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(103mg,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=768.4。

[1182] 步骤D.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-((2-羟基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:在N_2气氛下向4-(4-(1-((2-(苄氧基)乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚(80mg,1.0当量)在MeOH(5.00mL)中的溶液中加入$Pd(OH)_2/C$(50.0mg,20%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在20℃下在H_2(15Psi)下搅拌5小时。将混合物过滤并且将滤液真空浓缩,以得到残余物。将残余物用制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:CAN,B%:48%-78%,经8min]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.52mg,8.0%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.09(d,1H),7.73-7.62(m,1H),7.34-7.20(m,2H),7.07(br s,1H),5.42-5.25(m,1H),4.78-4.61(m,2H),4.41-4.20(m,2H),3.75-3.61(m,3H),3.59-3.47(m,5H),3.29-3.18(m,2H),3.16-2.99(m,1H),2.55-2.40(m,2H),2.39-2.23(m,2H),2.22-2.12(m,2H),2.08-1.97(m,2H),1.97-1.43(m,8H),0.87-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.5。

实例841



(1R,5R,6R)-3-(7-(6-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇



[1183] 步骤A.(5-溴萘-2-基)甲醇:在-40℃下向5-溴-2-萘甲酸甲酯(100mg,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液中分部分加入LAH(28.6mg,2.0当量)。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(0.2mL)、15% NaOH溶液(0.2mL)、H_2O(0.6mL)淬灭,将残余物过滤并且将滤液真空浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(50.0mg,粗品)。

[1184] 步骤B:5-溴-2-萘甲醛:在25℃下向(5-溴萘-2-基)甲醇(1.16g,1.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入戴斯-马丁(2.49g,1.2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和Na_2SO_3(15mL)淬灭并用二氯甲烷(20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(476mg,41%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.20(s,1H),8.67(s,1H),8.26(dd,J=8.8,15.2Hz,2H),8.10-8.03(m,2H),7.59(t,J=8.0Hz,1H)。

[1185] 步骤C:1-溴-6-(二氟甲基)萘:将5-溴-2-萘甲醛(470mg,1.0当量)和BAST(6.41g,14当量)的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应用水(6mL)稀释并用乙酸乙酯(8mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(370mg,72%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.29-8.22(m,2H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.25(t,J=55.6Hz,1H)。

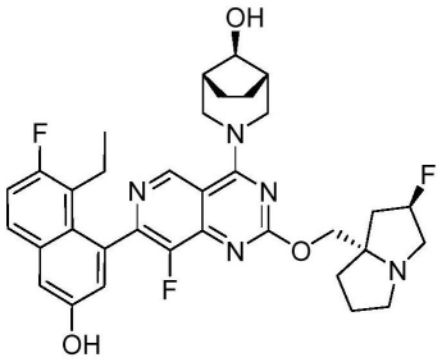
[1186] 步骤D:(6-(二氟甲基)萘-1-基)三甲基锡烷:将1-溴-6-(二氟甲基)萘(311mg,1.0当量)、三甲基(三甲基甲锡烷基)锡烷(3.96g,10当量)和$Pd(PPh_3)_4$(279mg,0.2当量)在甲苯(20mL)中的混合物在真空下脱气并用N_2吹扫三次。将反应在100℃下搅拌14小时。将混合物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(380mg,92%产率)。

[1187] 步骤E:7-(6-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(140mg,1.0当量)、[6-(二氟甲基)-1-萘基]-三甲基-锡烷(217mg,2.0当量)、BINAP(39.7mg,0.2当量)、CuI(24.3mg,0.4当量)在甲苯(10mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(23.3mg,0.1当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在100℃下在N_2气氛下搅拌16小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(49.0mg,20%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=581.3。

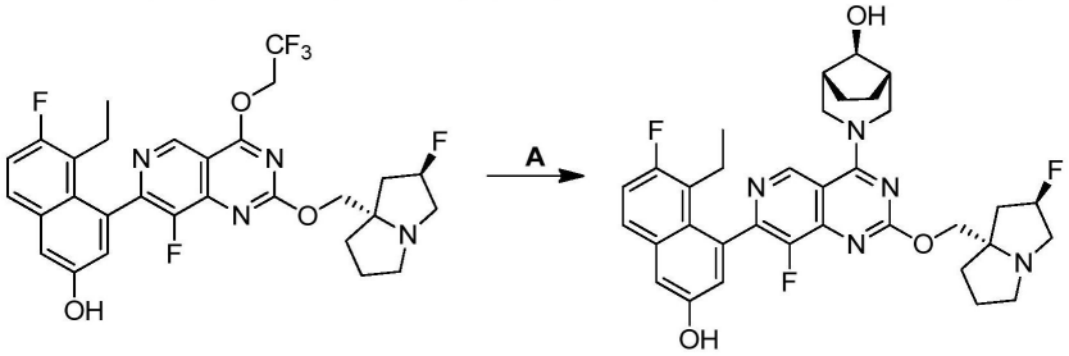
[1188] 步骤F:(1R,5R,6R)-3-(7-(6-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇:在40℃下向7-(6-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(49mg,1.0当量)和(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-6-醇(21.5mg,2.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入DIEA(32.7mg,3.0当量)和4Å分子筛(40.0mg)。将混合物升温至40℃并且搅拌14小时。将混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL)萃取。

[1189] 将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩并且通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×50mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:50%-80%,经10min]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(9.20mg,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.33(s,1H),8.22-8.14(m,2H),7.83(br d,J=9.2Hz,1H),7.79-7.71(m,2H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),6.95(t,J=56.8Hz,1H),5.52-5.29(m,1H),4.97(br s,1H),4.51-4.42(m,1H),4.40-4.30(m,2H),3.80(br d,J=12.4Hz,1H),3.60-3.40(m,4H),3.22-3.08(m,1H),2.52-2.32(m,3H),2.30-2.19(m,3H),2.17-2.06(m,2H),2.05-1.89(m,2H),1.87-1.77(m,1H),1.45-1.35(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=608.4。

实例842

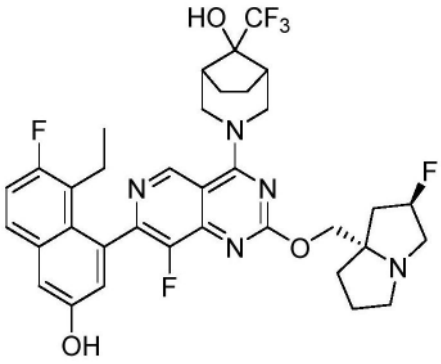


(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇



[1190] 步骤A.(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇:将5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和(1R,5S,8s)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇(21.5mg,1.5当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的混合物加入DIEA(109mg,10当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Waters xbridge 150*25mm 10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:30%-60%,11min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(11.8mg,22%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.04(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.37-7.16(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.48-5.18(m,1H),4.74-4.68(m,2H),4.36-4.12(m,3H),3.64(br t,J=9.6Hz,2H),3.26-3.11(m,3H),3.07-2.94(m,1H),2.48(br s,1H),2.40-2.07(m,6H),2.05-1.82(m,5H),1.53(br d,J=9.6Hz,2H),0.87-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

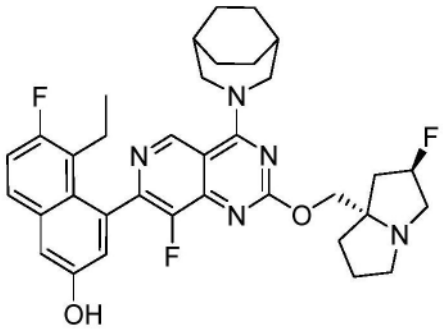
实例843



(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇

[1191] 根据实例842合成。获得作为白色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.94(br s,1H),9.15(s,1H),7.76(dd,J=6.4,8.8Hz,1H),7.42-7.26(m,2H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.41-5.12(m,1H),4.50(br t,J=13.6Hz,2H),4.23-3.93(m,4H),3.14-2.97(m,3H),2.89-2.77(m,1H),2.45-2.30(m,3H),2.19-1.98(m,4H),1.91-1.72(m,5H),1.63(br d,J=8.0Hz,2H),0.72(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.0。

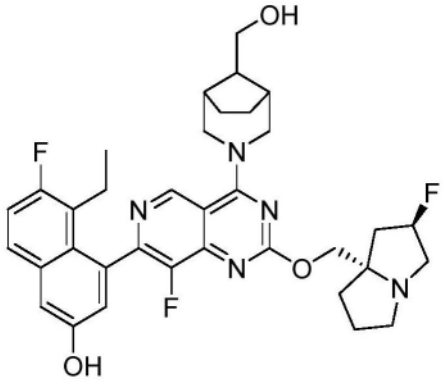
实例844



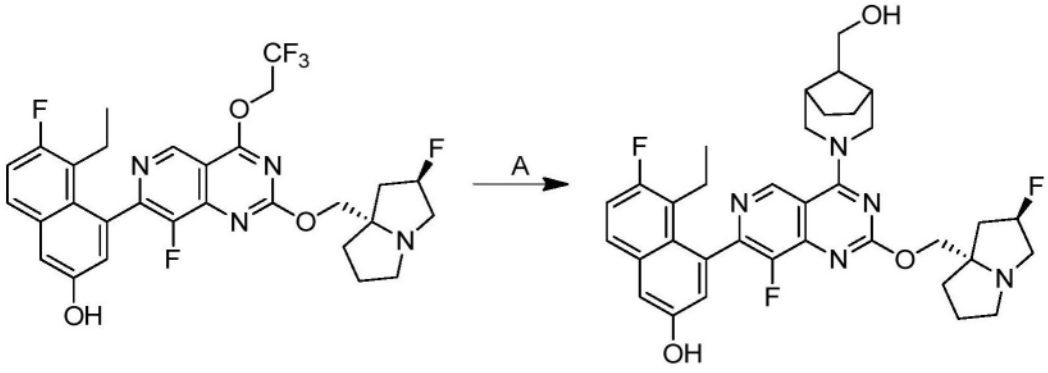
4-(4-(3-氮杂双环[3.2.2]壬-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

[1192] 根据实例842合成。获得作为橙色固体的标题化合物;^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.05(s,1H),7.74-7.61(m,1H),7.37-7.19(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.44-5.19(m,1H),4.36-4.31(m,1H),4.30-4.17(m,4H),3.27-3.12(m,3H),3.06-2.96(m,1H),2.55-2.42(m,1H),2.39-2.08(m,6H),2.06-1.94(m,2H),1.93-1.73(m,9H),0.94-0.68(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.4。

实例845



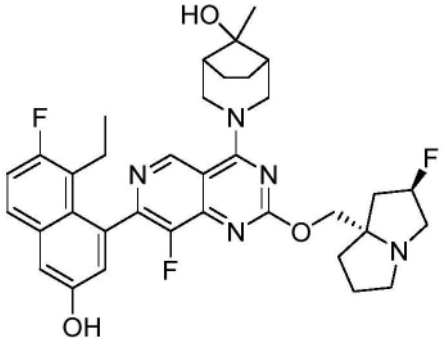
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5S,8S)-8-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[1193] 根据实例842合成。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.09(s,1H),8.51(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.34-7.20(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.51-5.27(m,1H),4.78(br d,J=12Hz,2H),4.49-4.41(m,1H),4.40-4.33(m,1H),3.69-3.58(m,2H),3.56-3.36(m,5H),3.17(br d,J=5.2Hz,1H),2.34(br s,

5H),2.28-2.05(m,5H),2.02-1.91(m,1H),1.87-1.73(m,2H),1.55(br d,J=10.4Hz,2H),0.79(dt,J=2.4,7.2Hz,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3

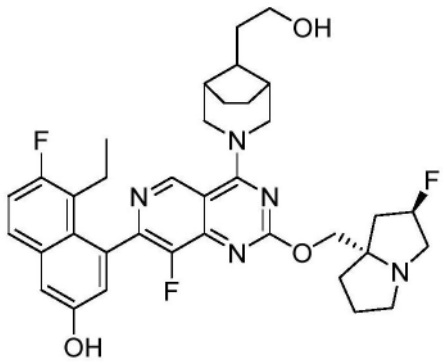
实例846



(1R,5S,8R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇

[1194] 根据实例842合成。获得作为黄色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.16-9.69(m,1H),9.15(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),5.36-5.18(m,1H),5.07(s,1H),4.40-4.30(m,2H),4.13(dd,J=6.8,10.4Hz,1H),4.09-3.99(m,3H),3.08(br d,J=9.6Hz,2H),3.01(s,1H),2.87-2.77(m,1H),2.39-2.29(m,1H),2.19-2.09(m,2H),2.05(br d,J=2.0Hz,1H),2.01(br s,1H),1.91-1.74(m,5H),1.74-1.66(m,2H),1.43(br d,J=12.4Hz,2H),1.23(s,3H),0.72(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.7。

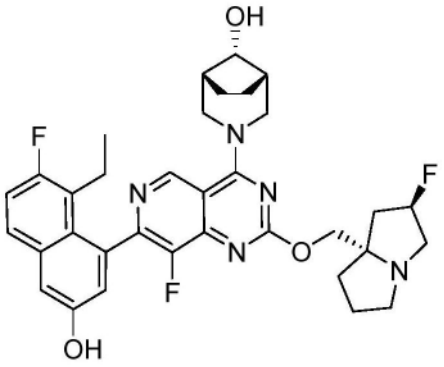
实例847



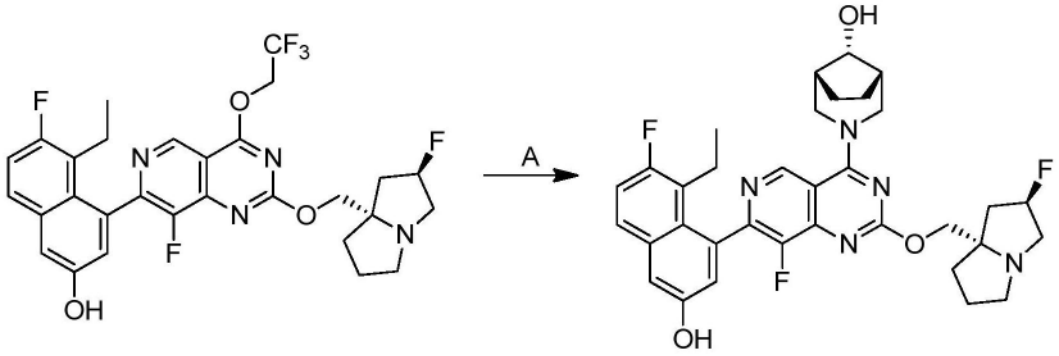
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5S,8S)-8-(2-羟乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

[1195] 根据实例842合成。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15(s,1H),8.53(br s,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.49-5.25(m,1H),4.50(br t,J=11.2Hz,2H),4.42-4.37(m,1H),4.35-4.28(m,1H),3.91(br dd,J=8.8,11.6Hz,2H),3.76(t,J=6.4Hz,2H),3.37(br d,J=6.4Hz,3H),3.16-3.06(m,1H),2.55-2.26(m,5H),2.24-2.13(m,2H),2.07(q,J=6.4Hz,4H),1.95(br dd,J=4.0,6.8Hz,2H),1.89-1.80(m,2H),1.61(br d,J=10.0Hz,2H),0.79(dt,J=2.4,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.4。

实例848

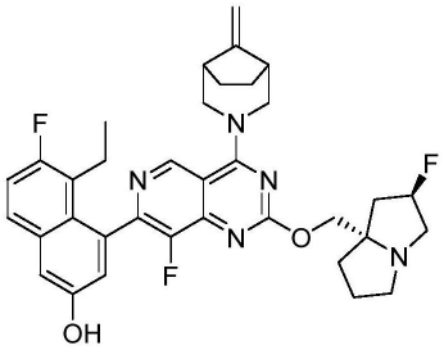


(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-醇

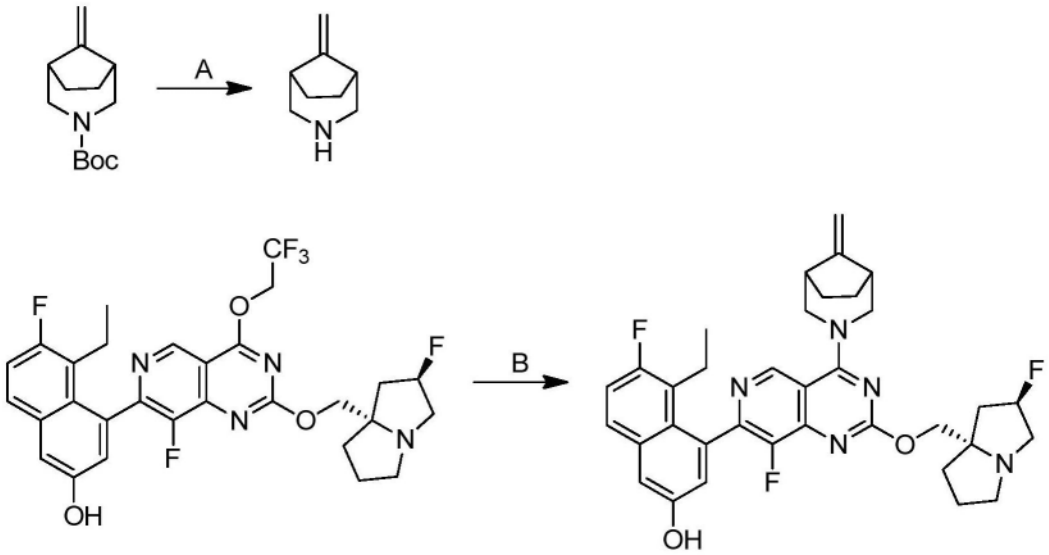


[1196] 根据实例842合成。获得作为黄色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.15(s,1H),7.75(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.44-7.28(m,2H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),5.36-5.18(m,1H),4.33(br s,2H),4.13(dd,J=6.0,10.0Hz,1H),4.08-3.88(m,4H),3.04-3.04(m,1H),3.14-3.03(m,2H),3.00(s,1H),2.85-2.78(m,1H),2.39-2.29(m,1H),2.20-1.94(m,6H),1.89-1.61(m,5H),1.54-1.34(m,2H),0.72(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.2

实例849



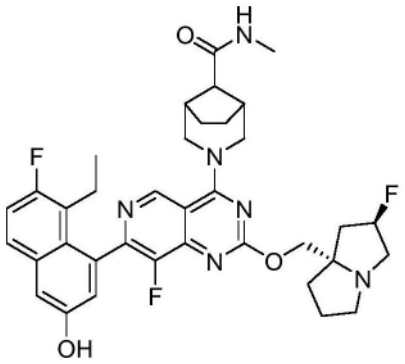
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[1197] 步骤A.(1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷:将(1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,1.34mmol,1.0当量)和HCl·二噁烷(4M,1.0当量)在MeCN(0.5mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,粗品)。

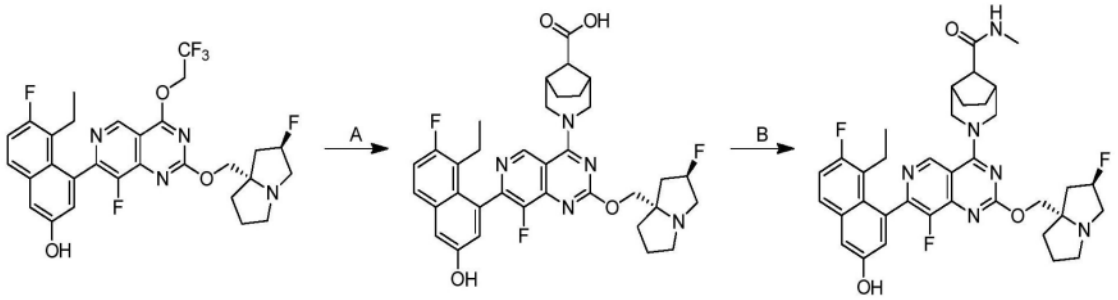
[1198] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和(1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(10.4mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入DIEA(65.4mg,6.0当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在40℃搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-55%,10min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(21.7mg,94%产率,0.41HCOOH)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.09(s,1H),8.24(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.44-7.21(m,2H),7.11-6.89(m,1H),5.38-5.16(m,1H),4.87-4.66(m,3H),4.22-4.00(m,2H),3.67-3.59(m,2H),3.14-2.89(m,4H),2.86-2.78(m,1H),2.77-2.68(m,2H),2.41-1.96(m,6H),1.89-1.56(m,7H),0.72(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.7。

实例850



(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环

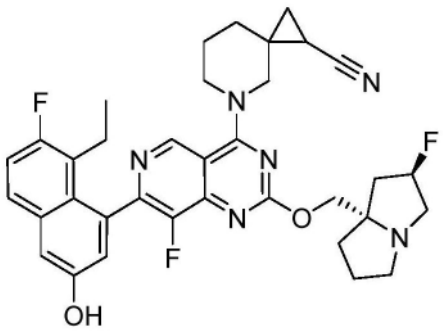
[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺



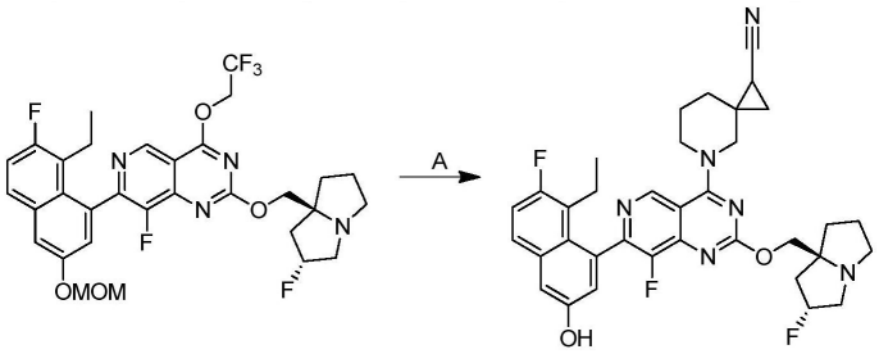
[1199] 步骤A.(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(300mg,1.0当量)和(1R,5S,8r)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸(194.mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.1mL)中的混合物中加入DIEA(654mg,10当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_3H_2O)-ACN];B%:10%-40%,8min)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(115mg,33%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.4。

[1200] 步骤B.(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺:向(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸(50.0mg,1.0当量)和甲胺(10.4mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入HATU(88.1mg,3.0当量)和DIEA(59.9mg,6.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%-50%,10min)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(15.9mg,30%产率,0.5HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.09(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.35-7.20(m,2H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.59-5.34(m,1H),4.78(br d,J=3.6Hz,2H),4.55-4.41(m,2H),3.76-3.47(m,5H),3.27-3.20(m,1H),2.82(s,1H),2.76-2.66(m,5H),2.59-2.36(m,3H),2.34-2.25(m,1H),2.24-2.13(m,3H),2.11-1.96(m,1H),1.92-1.82(m,2H),1.55(br d,J=8.8Hz,2H),0.79(dt,J=2.8,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4。

实例851

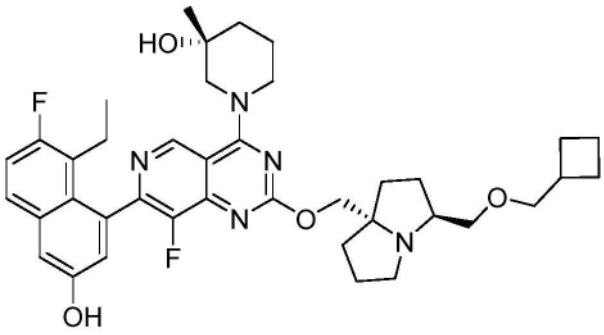


5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈

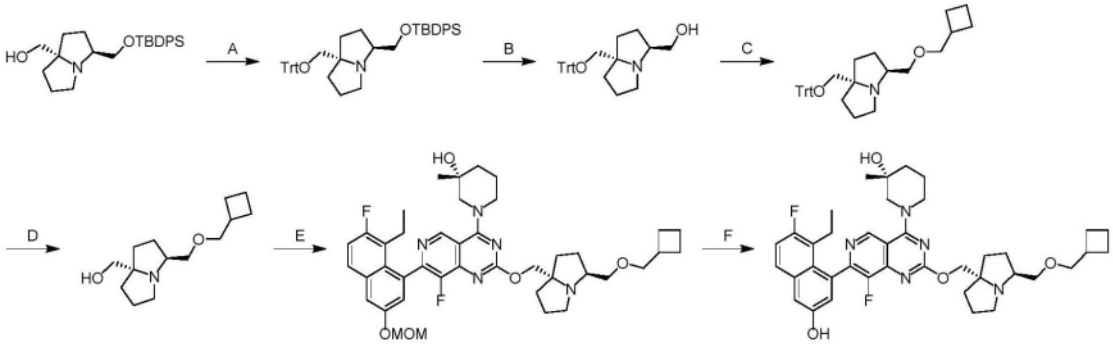


[1201] 根据实例842合成。获得呈黄色固体的标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=0.81(br t,J=6.8Hz,3H),1.13-1.21(m,1H),1.32-1.46(m,1H),1.81-1.89(m,1H),1.90-2.00(m,1H),2.02-2.15(m,4H),2.16-2.31(m,3H),2.33-2.41(m,1H),2.42-2.70(m,3H),3.36(br s,1H),3.64-4.14(m,6H),4.27-4.44(m,1H),4.48-4.68(m,2H),5.37-5.65(m,1H),7.08(br s,1H),7.28(t,J=9.2Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.70(dd,J=9.2,5.6Hz,1H),8.42(br s,1H),9.11(d,J=3.6Hz,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=629.4。

实例852



(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1202] 步骤A.(3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(16.0g,1当量)和TEA(7.90g,2.0当量)在DCM(160mL)中的溶液中添加[氯(二苯基)甲基]苯(16.3g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水

(20mL)稀释并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物液体的标题化合物(25.0g,98%产率)。

[1203] 步骤B.((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:在N_2下,向(3S,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(24.0g,1.0当量)在DMF(300mL)中的溶液中一次性添加CsF(83.9g,15当量)。将反应在40℃下搅拌6小时。将混合物浓缩以除去DMF并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3.30g,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=7.61-7.17(m,15H),3.94-3.72(m,3H),3.59-3.43(m,3H),3.41-3.32(m,1H),3.31(s,1H),2.14-1.79(m,8H);LCMS(ESI,M+1):m/z=414.5。

[1204] 步骤C.(3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下,在N_2下,向((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(470mg,1.0当量)在THF(2.5mL)和DMF(2.5mL)中的溶液中添加NaH(282mg,60%纯度,6.2当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。然后添加(溴甲基)环丁烷(508mg,3当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌47小时。将混合物在0℃下用水(5.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×3.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(85mg,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.46(br d,J=7.6Hz,6H),7.37-7.28(m,6H),7.27-7.20(m,3H),3.88-3.73(m,2H),3.71-3.55(m,2H),3.54-3.43(m,2H),3.22-3.07(m,2H),3.05-2.86(m,1H),2.61-2.48(m,1H),2.13-1.53(m,14H)。

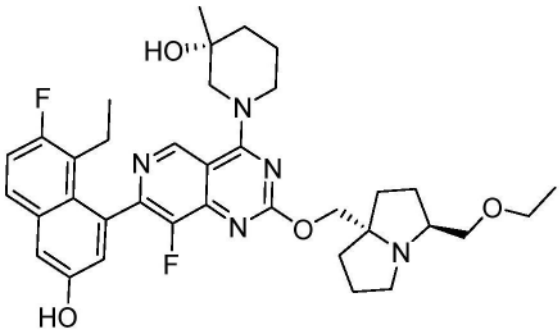
[1205] 步骤D.((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:向(3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(110mg,1.0当量)在DCM(1.1mL)中的溶液中添加TFA(260mg,10当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌12小时。将混合物用水(2.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×2.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,二氯甲烷/甲醇=15:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(55mg,粗品)。

[1206] 步骤E.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(80.0mg,1.0当量)和((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(43.4mg,1.2当量)在甲苯(0.80mL)中的溶液中添加t-BuONa(2.0M,151μL,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(2.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×2.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(95mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=732.3。

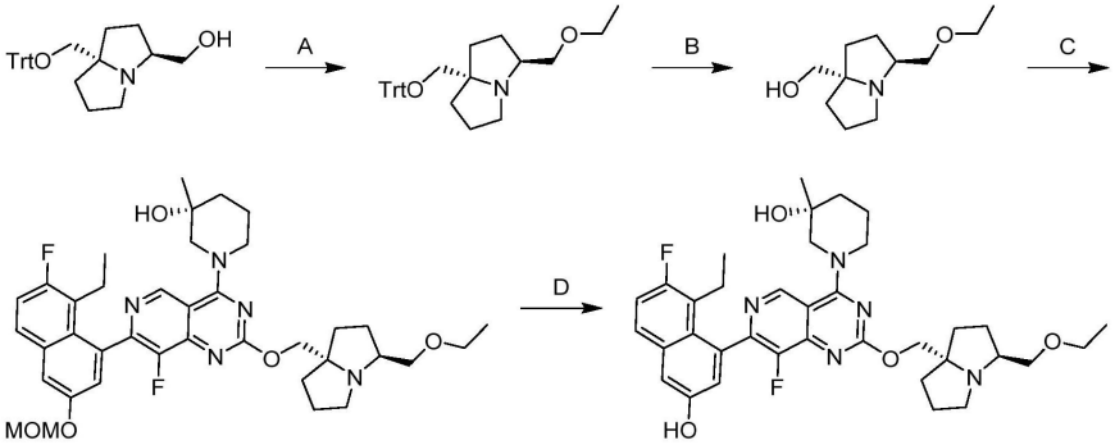
[1207] 步骤F.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丁基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(95.0mg,1.0当量)在MeCN(0.95mL)中的溶液中添加

HCl·二噁烷(4.0M,1.9mL,59当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用冰饱和$NaHCO_3$溶液(5.0mL)逐滴淬灭并用乙酸乙酯(3×3.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩并通过反相HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:24%-54%,10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(12.5mg,13%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=1.2Hz,1H),7.70(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.27(t,J=9.6Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),5.06(br s,1H),4.71-4.62(m,1H),4.57-4.49(m,1H),4.35(br dd,J=9.2,12.8Hz,1H),4.07-3.95(m,1H),3.76-3.67(m,2H),3.66-3.59(m,1H),3.53-3.48(m,2H),3.46(br s,1H),3.36(br s,2H),2.67-2.54(m,1H),2.52-2.42(m,1H),2.37-2.23(m,3H),2.20-2.10(m,3H),2.08-1.93(m,7H),1.89-1.71(m,6H),1.31(d,J=8.8Hz,3H),0.88-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=688.7。

实例853



(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



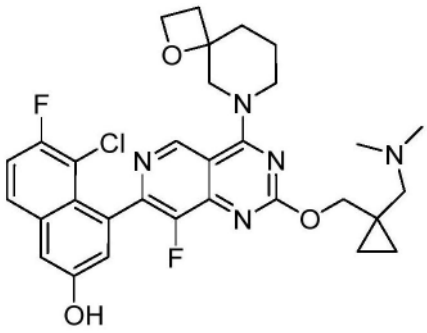
[1208] 步骤A.(3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下,在N_2下,向NaH(58.03mg,1.45mmol,60%纯度,1.2当量)在THF(5mL)和DMF(5mL)中的悬浮液中一次性添加((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(500mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌30分钟。向上述混合物中添加碘乙烷(283mg,1.5当量)。将反应温热至20℃并搅拌12小时。将混合物用冰水(4mL)稀释,用浓HCl调节至pH=1,用乙酸乙酯(15mL×3)萃取,用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(200mg,36%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=442.3。

[1209] 步骤B.((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在N_2下,向(3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(200mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的混合物中一次性添加TFA(516mg,10当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(5mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,过滤并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=1/0至0:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,99%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.60-3.54(m,1H),3.52-3.40(m,4H),3.29-3.19(m,3H),2.96-2.74(m,2H),1.98-1.91(m,1H),1.83-1.54(m,6H),1.53-1.40(m,1H),1.15-1.07(m,3H)。

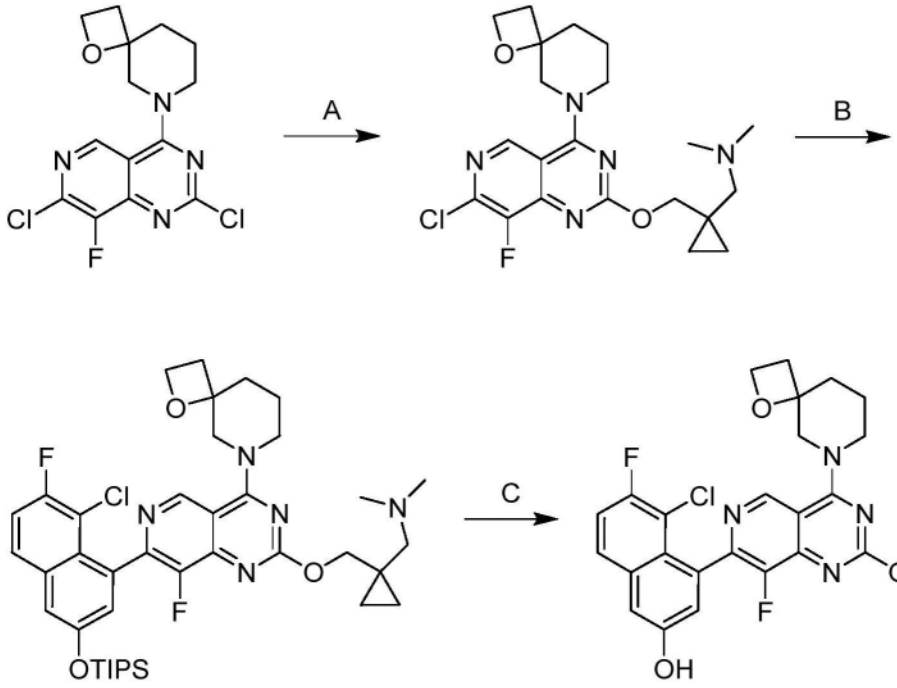
[1210] 步骤C.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,在N_2下,向((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(239mg,1.0当量)在甲苯(1mL)中的混合物中一次性添加t-BuONa(2M,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:25%-45%,58min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=692.8。

[1211] 步骤D.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,在N_2下,向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-(乙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(80.0mg,1.0当量)在ACN(0.8mL)中的混合物中一次性添加HCl/二噁烷(4M,6.9当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:20%-50%,10min]纯化,以得到呈粉色固体的标题化合物(15.9mg,21%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25(s,1H),8.55(s,1H),7.71-7.65(m,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.06(s,1H),4.65-4.60(m,1H),4.55(br s,1H),4.50-4.44(m,1H),4.34(br t,J=11.6Hz,1H),3.99-3.85(m,1H),3.75-3.67(m,2H),3.63(br d,J=11.2Hz,1H),3.59-3.51(m,2H),3.49-3.41(m,1H),3.22-3.16(m,1H),2.53-2.41(m,1H),2.36-2.28(m,1H),2.27-2.13(m,3H),2.12-2.00(m,3H),1.99-1.85(m,4H),1.84-1.75(m,2H),1.30(d,J=9.2Hz,3H),1.24-1.14(m,3H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=648.7。

实例854



5-氯-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-酚



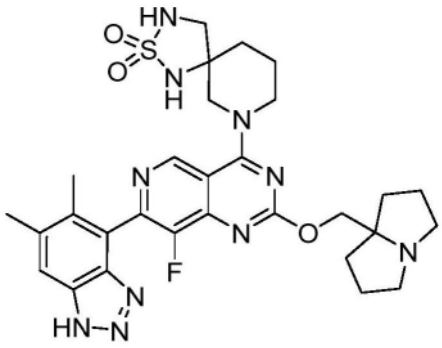
[1212] 步骤A.1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向6-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷(2.00g,1.0当量)和[1-[(二甲基氨基)甲基]环丙基]甲醇(753mg,1.0当量)在二噁烷(20mL)中的混合物中添加DIEA(2.26g,3.0当量)。将反应在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(436mg,12%产率,FA盐);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.01(s,1H),4.42-4.29(m,4H),4.26(s,2H),4.18-4.12(m,1H),3.81(br d,J=13.6Hz,1H),2.35-2.29(m,4H),2.22(s,6H),2.13-2.02(m,2H),1.88-1.77(m,2H),0.69-0.63(m,2H),0.47-0.42(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=436.2。

[1213] 步骤B.1-(1-(((7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺:向1-(1-(((7-氯-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(200mg,1.0当量)、CuI(26.2mg,0.3当量)和((5-氯-6-氟-4-(三甲基甲锡烷基)萘-2-基)氧基)三异丙基硅烷(592mg,2.5当量)在甲苯(3mL)中的混合物中添加BINAP(57.1mg,0.2当量)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯

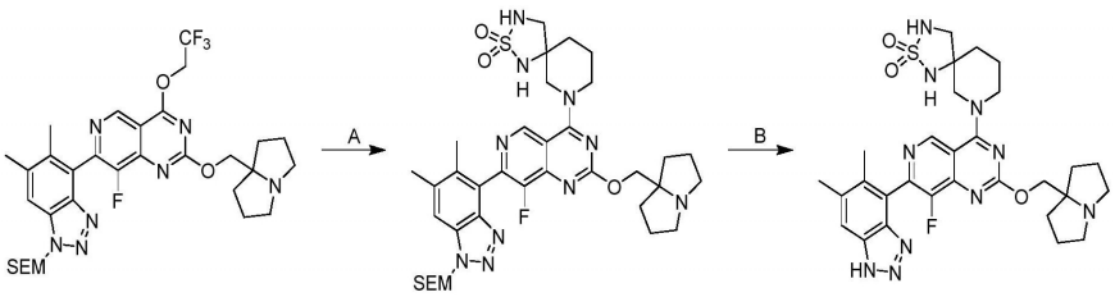
化钯(II)(33.6mg,0.1当量)。将反应在N_2下在90℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(151mg,28.4%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.28-9.17(m,1H),7.73(br d,J=6.0Hz,2H),7.40(br s,2H),4.63-4.54(m,2H),4.46-4.35(m,3H),4.31-4.18(m,3H),3.63-3.45(m,2H),2.66-2.59(m,2H),2.51-2.46(m,2H),2.10-2.04(m,2H),1.54(s,6H),1.35-1.30(m,3H),1.13(d,J=7.2Hz,18H),0.98-0.81(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=752.4。

[1214] 步骤C.5-氯-4-(2-((1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)甲氧基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟萘-2-酚:向1-(1-(((7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺(130mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加CsF(105mg,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:16%-46%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.35mg,5.9%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(d,J=10.4Hz,1H),7.82(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.38(d,J=2.4Hz,1H),7.24(d,J=2.4Hz,1H),4.73-4.64(m,1H),4.63-4.58(m,2H),4.57-4.49(m,2H),4.46-4.37(m,2H),3.82(dd,J=5.2,13.6Hz,1H),3.51-3.42(m,1H),2.94-2.75(m,2H),2.71-2.53(m,6H),2.52-2.45(m,1H),2.36-2.24(m,1H),2.09-1.91(m,2H),1.89-1.76(m,1H),0.90-0.82(m,2H),0.69(br s,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=596.5。

实例855



7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

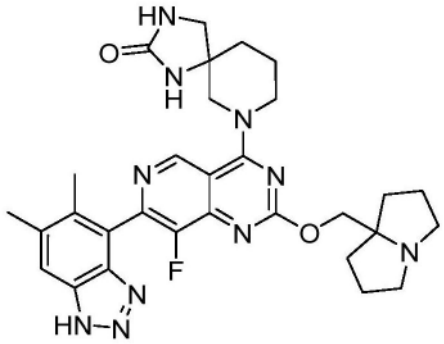


[1215] 步骤A.7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]

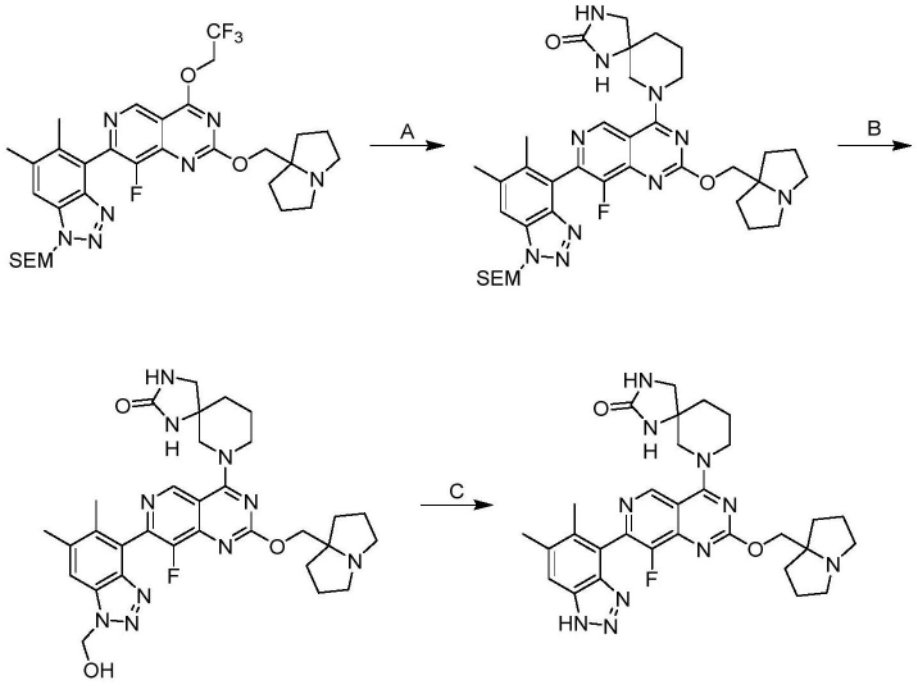
[1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(130mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(176mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg,83%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=753.4。

[1216] 步骤B.7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(100mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中添加TBAF(1M,0.7mL,5.0当量)。将反应在50℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:22%-52%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.01mg,5.6%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(s,1H),7.79(s,1H),4.54-4.31(m,4H),3.48(s,2H),3.30-3.13(m,4H),2.93-2.80(m,2H),2.55-2.49(m,3H),2.29-2.22(m,3H),2.20-2.10(m,2H),2.08-1.90(m,7H),1.89-1.79(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=623.5。

实例856



7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮



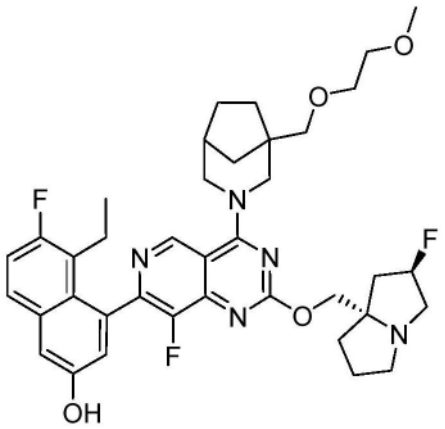
[1217] 步骤A.7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮:向7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)和1,3,9-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮(141mg,2.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加4Å分子筛(50mg)和DIEA(176mg,3.0当量)。将反应在50℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=717.5。

[1218] 步骤B.7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮:在0℃下,向7-(7-(5,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮(60.0mg,1.0当量)在THF(0.5mL)中的混合物中添加TBAF(1M,418μL,5.0当量)。将反应在50℃下搅拌12小时。将混合物用水(1mL)稀释并用二氯甲烷/甲醇=10/1(3×2mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到标题化合物(60.0mg,96%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=617.2。

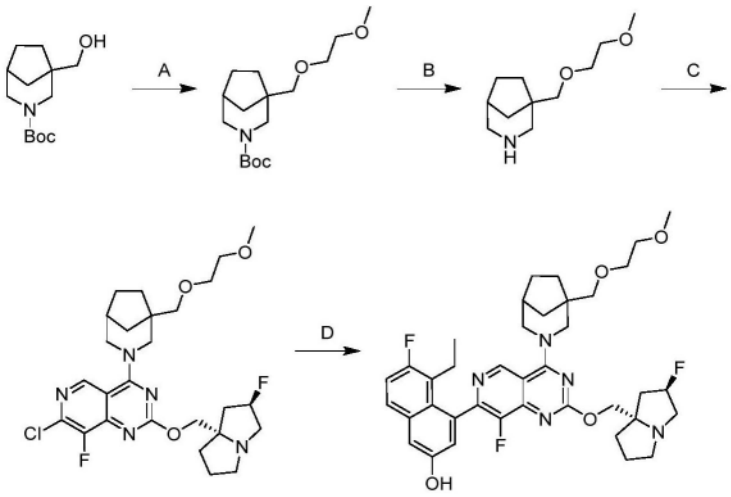
[1219] 步骤C.7-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮:向7-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(1-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮(60.0mg,1.0当量)在THF(0.2mL)中的溶液中添加$NH_3 \cdot H_2O$(455mg,25%纯度,33当量)。将反应在20℃下搅拌24小时。将混合物用水(2mL)稀释并用二氯甲烷(3×3mL)萃取。将合并的有机层经无

水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:19%-49%,经8min]和制备型HPLC[Phenomenex Luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:5%-35%,经9min]纯化,以得到呈绿色固体的标题化合物(7.73mg,13%产率,0.72HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(s,1H),7.80(s,1H),4.65-4.48(m,3H),4.36-4.06(m,2H),4.03-3.81(m,2H),3.60-3.50(m,2H),3.44(br d,J=9.6Hz,1H),3.14(td,J=5.6,11.2Hz,2H),2.54(s,3H),2.28(s,3H),2.27-2.18(m,2H),2.18-2.05(m,4H),2.05-1.80(m,6H);LCMS(ESI,M+1):m/z=587.4。

实例857



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[1220] 步骤A.1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃下,向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)在DMAC(10mL)中的溶液中逐份添加NaH(249mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下添加1-溴-2-甲氧基乙烷(576mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(25mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=15/1至3/1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(470mg,76%产率)。

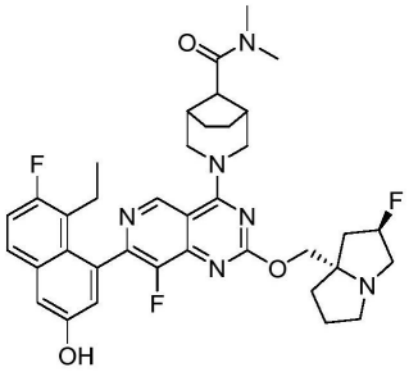
[1221] 步骤B.1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在0℃下,向1-((2-

甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在MeCN(3mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,7mL,42当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(157mg,粗品,HCl)。

[1222] 步骤C.7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在25℃下,向1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(153mg,1.9当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(221mg,5.0当量)和7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(150mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(183mg,粗品)。

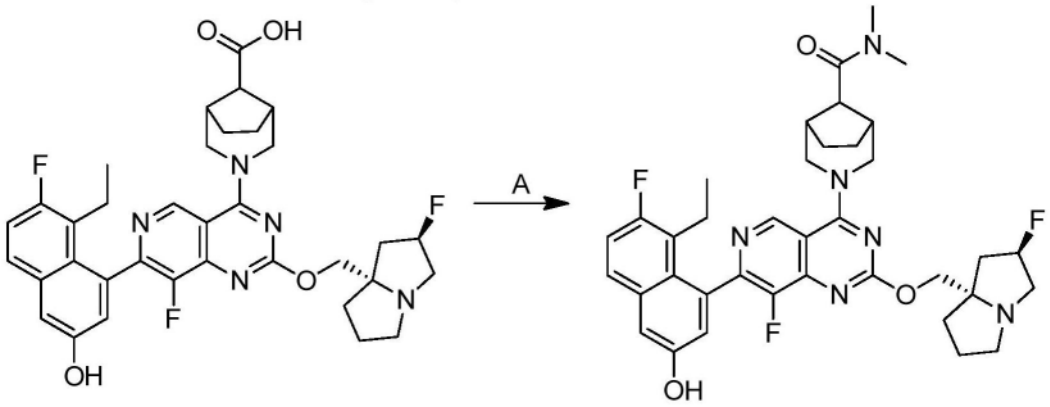
[1223] 步骤D.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(183mg,1.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(161mg,1.5当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的溶液中添加cataCXium A Pd G3(49.5mg,0.2当量)和K_3PO_4(1.5M,680μL,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在80℃下搅拌3小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=50/1至10/1),随后通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150×25mm×5μm;流动相:A:水(NH_4HCO_3);B:ACN;B%:60%-90%,经8min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(105mg,44%产率);SFC:柱:Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.,3μm,流动相在CO2中60% EtOH(0.05%DEA),流速:3mL/min,检测器:220nm,tR_1:0.511min,tR_2:1.603min;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.07(d,J=3.2Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.06(s,1H),5.43-5.19(m,1H),4.77-4.65(m,2H),4.37-4.18(m,2H),3.65-3.52(m,7H),3.51-3.45(m,1H),3.36(s,3H),3.27-3.12(m,3H),3.06-2.96(m,1H),2.54-2.41(m,2H),2.40-2.09(m,4H),2.05-1.95(m,2H),1.94-1.75(m,3H),1.70-1.48(m,4H),0.85-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=692.4。

实例858



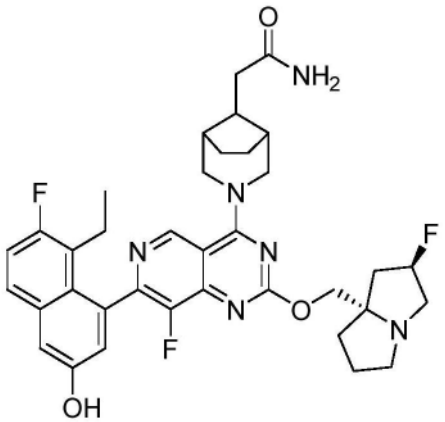
(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-3-氮杂双环

[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺

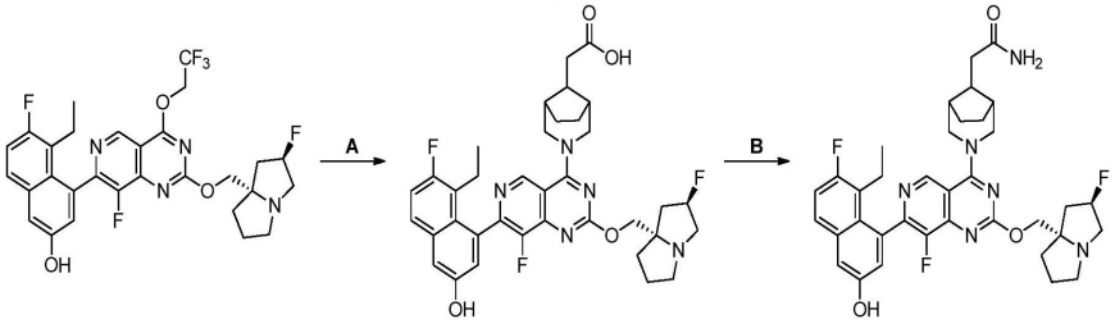


[1224] 步骤A.(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺:向(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸(50.0mg,1.0当量)、二甲胺(6.96mg,2.0当量,在THF中2M)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(88.0mg,3.0当量)和DIEA。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,0min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(14.6mg,27%产率,0.19HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.10(s,1H),8.55-8.43(m,1H),7.74-7.62(m,1H),7.35-7.18(m,2H),7.06(br s,1H),5.54-5.31(m,1H),4.81-4.73(m,2H),4.53-4.36(m,2H),3.85-3.71(m,2H),3.67-3.42(m,3H),3.22(s,5H),2.94(s,3H),2.64(br s,2H),2.56-2.34(m,3H),2.31-2.09(m,4H),1.98(br d,J=5.2Hz,3H),1.57(br d,J=8.4Hz,2H),0.85-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.5。

实例859



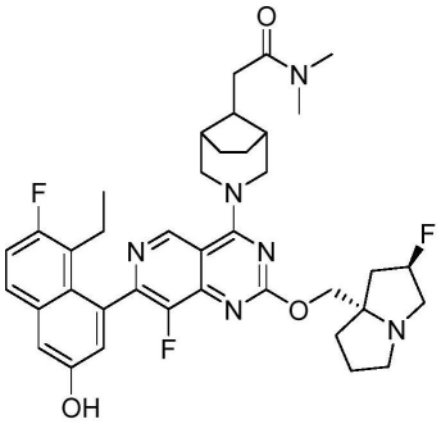
2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰胺



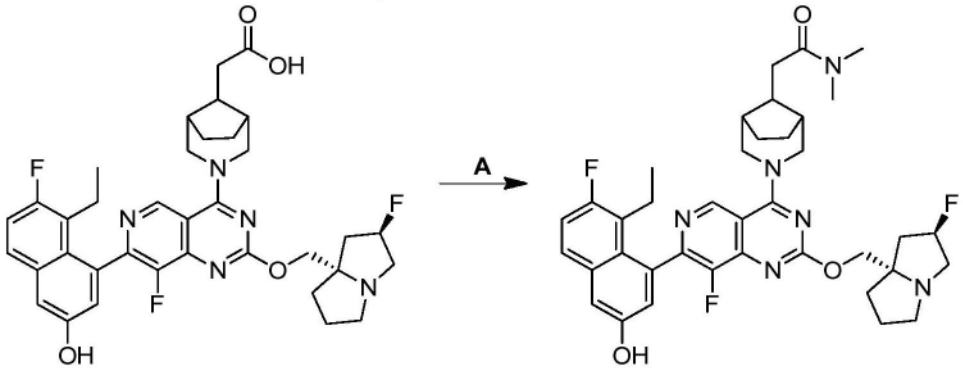
[1225] 步骤A.2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酸:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(300mg,1.0当量)和2-((1R,5S,8r)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酸(208mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.1mL)中的混合物中添加DIEA(196mg,3.0当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Waters xbridge 150*25mm 10um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:18%-48%,11min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90.0mg,26%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=662.6。

[1226] 步骤B.2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰胺:向2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酸(50.0mg,1.0当量)和NH_4Cl(40.4mg,10当量)在DMF(0.3mL)中的混合物中添加HATU(86.2mg,3.0当量)和DIEA(97.7mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(17.1mg,32%产率,0.51HCOOH)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29-9.05(m,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.41-7.19(m,2H),7.06(d,J=2.0Hz,1H),5.62-5.35(m,1H),4.65-4.44(m,5H),3.98-3.78(m,2H),3.76-3.63(m,3H),2.75(d,J=7.6Hz,1H),2.67-2.54(m,1H),2.52-2.45(m,2H),2.40-2.15(m,8H),2.13-2.02(m,1H),1.93-1.81(m,2H),1.68-1.52(m,2H),0.79(dt,J=2.8,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.0。

实例860

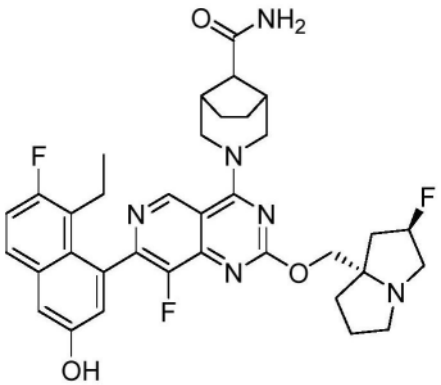


2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-N,N-二甲基乙酰胺

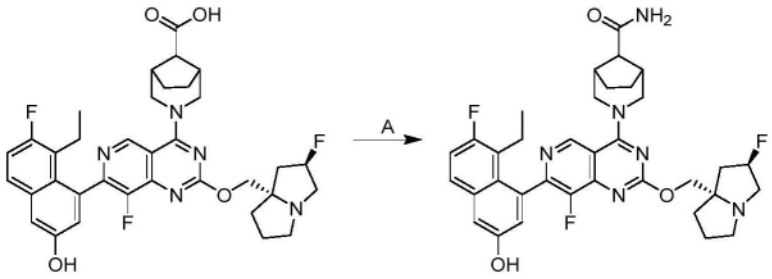


[1227] 步骤A.2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-N,N-二甲基乙酰胺:向2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酸(30.0mg,1.0当量)和二甲胺(20.4mg,在THF中2M)在DMF(0.1mL)中的混合物中添加HATU(51.7mg,3.0当量)和DIEA(58.6mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:18%-48%,0min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10.7mg,33%产率,0.3HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26-9.08(m,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.35-7.20(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.58-5.35(m,1H),4.62-4.43(m,5H),4.00-3.88(m,1H),3.76(br s,3H),3.21-3.06(m,4H),3.00-2.91(m,4H),2.65-2.41(m,3H),2.41-2.12(m,8H),2.12-1.99(m,1H),1.94-1.80(m,2H),1.68-1.51(m,2H),0.79(dt,J=2.8,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.7。

实例861

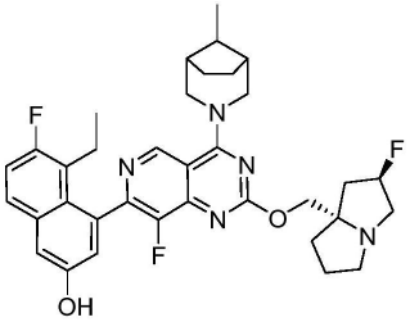


3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺

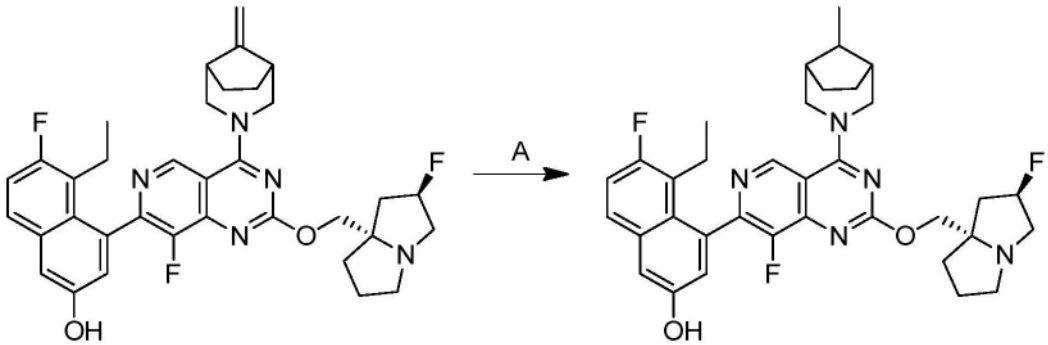


[1228] 步骤A.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺:向(1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸(50mg,1当量)和DIEA(59.8mg,6当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(88mg,3当量)和NH_4Cl(6.19mg,1.5当量)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(16.1mg,30%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.06(s,1H),7.68(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.40-7.17(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.40-5.22(m,1H),4.81-4.74(m,2H),4.38-4.20(m,2H),3.69(br t,J=8.4Hz,2H),3.27-3.17(m,2H),3.10-2.96(m,1H),2.85(s,1H),2.73(br s,2H),2.55-2.42(m,1H),2.39-2.12(m,4H),2.03-1.96(m,2H),1.89(br s,2H),1.57(br d,J=8.8Hz,2H),1.38-1.23(m,2H),0.86-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.6。

实例862



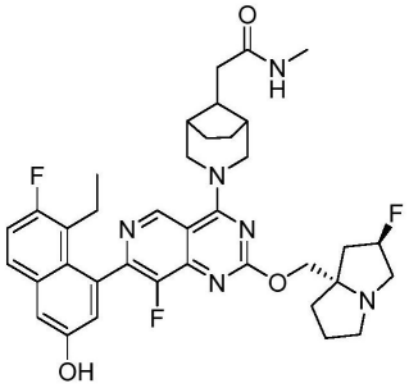
5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5S,8S)-8-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



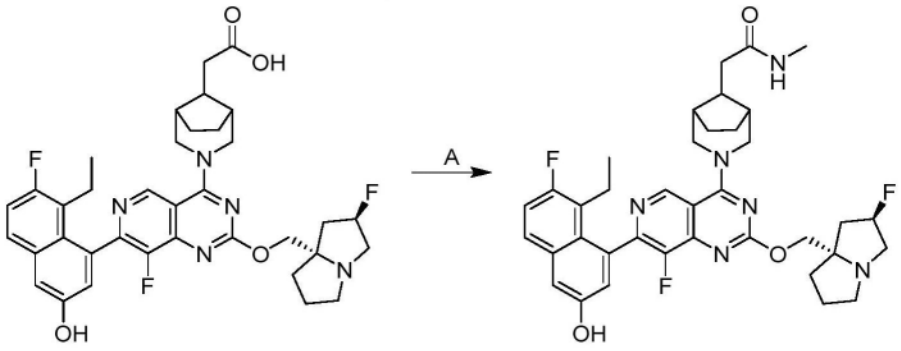
[1229] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

基)-4-((1R,5S,8S)-8-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-8-亚甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(150mg,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(10%纯度,10mg)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(以15psi)下在20℃下搅拌10min。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:27%-57%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(54.4mg,35%产率,0.2HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.26-9.52(m,1H),9.34-9.02(m,1H),8.19(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.47-7.22(m,2H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),5.45-5.15(m,1H),4.59-4.23(m,2H),4.17-3.96(m,2H),3.82(br t,J=13.2Hz,1H),3.60-3.53(m,1H),3.16-2.97(m,4H),2.88-2.76(m,1H),2.42-2.28(m,1H),2.19-1.98(m,6H),1.91-1.66(m,6H),1.54-1.25(m,4H),0.72(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.5。

实例863



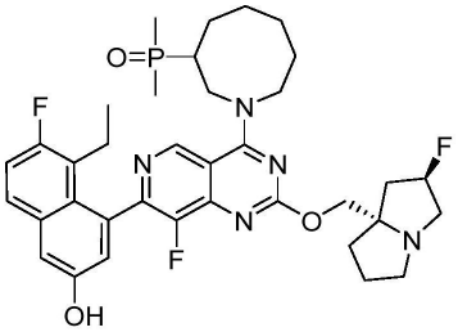
2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-N-甲基乙酰胺



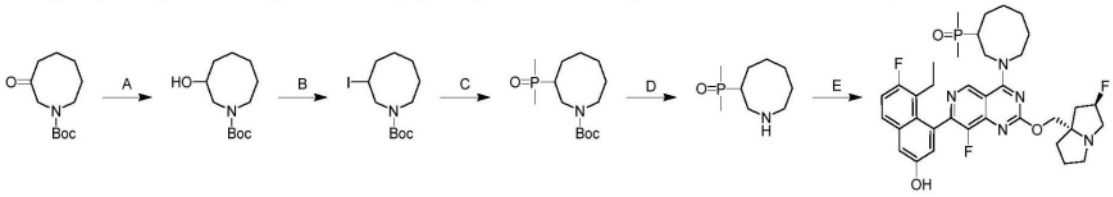
[1230] 步骤A.2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-N-甲基乙酰胺:向2-((1R,5S,8S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酸(60.0mg,1.0当量)和甲胺(61.2mg,10当量,HCl)在DMF(0.6mL)中的混合物中添加HATU(345mg,10当量)和DIEA(35.2mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18150×

25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.70mg,9%产率,0.38HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.20-9.08(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.36-7.16(m,2H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.55-5.36(m,1H),4.55(br s,5H),3.95-3.89(m,1H),3.69-3.53(m,3H),2.81-2.74(m,3H),2.72(br d,J=7.6Hz,2H),2.61-2.41(m,3H),2.34-2.15(m,7H),2.14-1.98(m,2H),1.88(br d,J=6.0Hz,2H),1.63(br d,J=8.4Hz,2H),0.87-0.72(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.5。

实例864



(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环辛烷-3-基)二甲基氧化膦



[1231] 步骤A.3-羟基氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下,向3-氧代氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.0当量)在MeOH(8mL)中的溶液中缓慢添加$NaBH_4$(266mg,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl(5mL)淬灭,浓缩并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(800mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.99-3.81(m,1H),3.68-3.50(m,1H),3.49-3.13(m,3H),2.03-1.80(m,3H),1.79-1.56(m,5H),1.49(s,9H)。

[1232] 步骤B.3-碘氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯:向3-羟基氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.0当量)、咪唑(356mg,1.5当量)和PPh_3(1.37g,1.5当量)在DCM(16mL)中的溶液中分批添加I_2(1.33g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌5小时。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以15mL/min的0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(750mg,63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.70-4.48(m,1H),3.63-3.13(m,4H),2.52-2.11(m,4H),1.82-1.63(m,4H),1.50(d,J=11.7Hz,9H)。

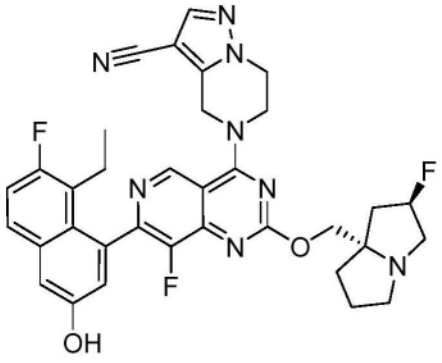
[1233] 步骤C.3-(二甲基磷酰基)氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下,向甲基膦酰甲烷(345mg,2.0当量)在THF(3mL)中的溶液中滴加NaHMDS(1M,4.42mL,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。添加3-碘氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌11小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,经10min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物

(176mg,28%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.68-3.49(m,1H),3.44-3.36(m,1H),3.35-3.24(m,2H),2.19-1.89(m,2H),1.77-1.57(m,7H),1.47(s,12H),1.45-1.41(m,3H)。

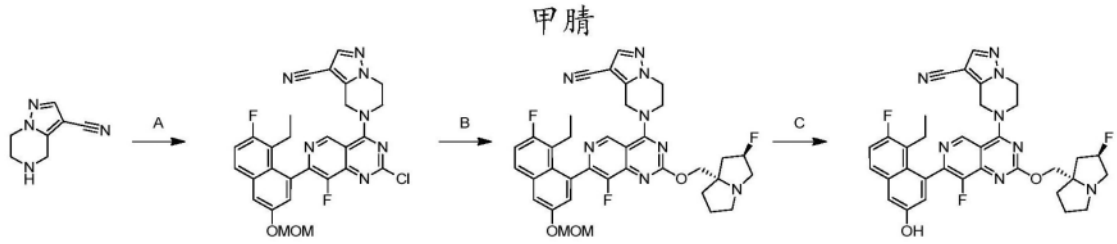
[1234] 步骤D.氮杂环辛烷-3-基二甲基氧化膦:向3-(二甲基磷酰基)氮杂环辛烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,1.0当量)在二噁烷(0.8mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,800uL,5.79当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,粗品,HCl盐)。

[1235] 步骤E.(1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环辛烷-3-基)二甲基氧化膦:将氮杂环辛烷-3-基二甲基氧化膦(50.0mg,1.0当量,HCl盐)、5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(84.0mg,0.8当量)、K_3PO_4(113mg,3.0当量)和4Å分子筛(50mg)在DMF(0.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且然后将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(氢氧化氨v/v),B:ACN,B%:30%-60%,经9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(21.0mg,17%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.13(br d,J=5.4Hz,1H),7.67(br dd,J=6.1,8.7Hz,1H),7.30(br s,1H),7.25(br t,J=9.3Hz,1H),7.05(br d,J=12.2Hz,1H),5.39-5.21(m,1H),4.42-4.17(m,4H),4.17-3.98(m,2H),3.29-3.12(m,3H),3.07-2.95(m,1H),2.48(td,J=7.1,14.5Hz,2H),2.37-2.10(m,5H),2.09-1.93(m,6H),1.86(br d,J=1.1Hz,3H),1.70-1.56(m,1H),1.50(br d,J=12.3Hz,6H),0.80(br d,J=6.5Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=682.5。

实例865



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈



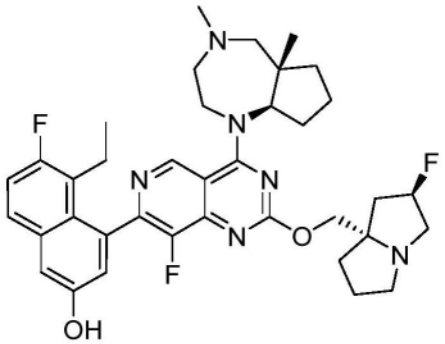
[1236] 步骤A.5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈:在-40℃下,向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(45.6mg,1.0当量)和4Å

分子筛(10.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(39.2mg,3.0当量)。将反应混合物搅拌5分钟。然后将4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈(15.0mg,1.0当量)添加至混合物中并在-40℃下搅拌30分钟。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,70%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=562.3

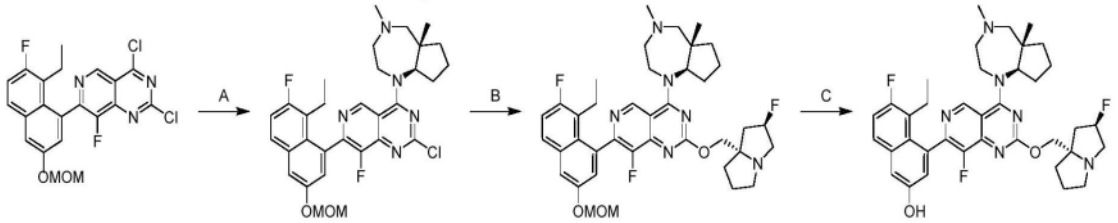
[1237] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈:向5-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈(40.0mg,1.0当量)、((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(28.3mg,2.5当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(27.6mg,3.0当量)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=685.4。

[1238] 步骤C.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲腈(30mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物用$NaHCO_3$调节至pH约为7。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:76%-76%,9min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(4.95mg,20%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.22(s,1H),7.95(s,1H),7.66(br dd,J=5.2,8.8Hz,1H),7.33-7.19(m,2H),7.04(br d,J=1.2Hz,1H),5.42-5.22(m,3H),4.54(br d,J=3.2Hz,4H),4.35(q,J=10.8Hz,2H),3.19(s,2H),3.09-2.95(m,1H),2.52-1.85(m,9H),0.85-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=641.4。

实例866



4-(4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

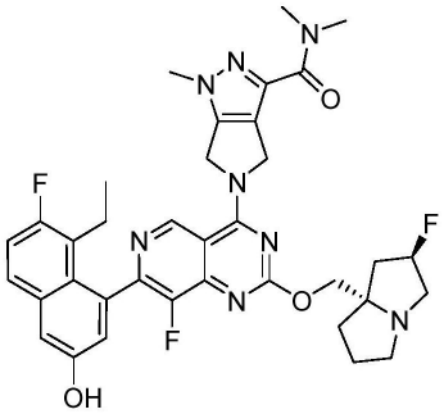


[1239] 步骤A.2-氯-4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(64.2mg,0.8当量)和(5aS,8aR)-4,5a-二甲基十氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓(30.0mg,1.0当量)在ACN(2.0mL)中的溶液中添加DIEA(69.1mg,3.0当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:22%-52%,9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20.0mg,19%产率)。

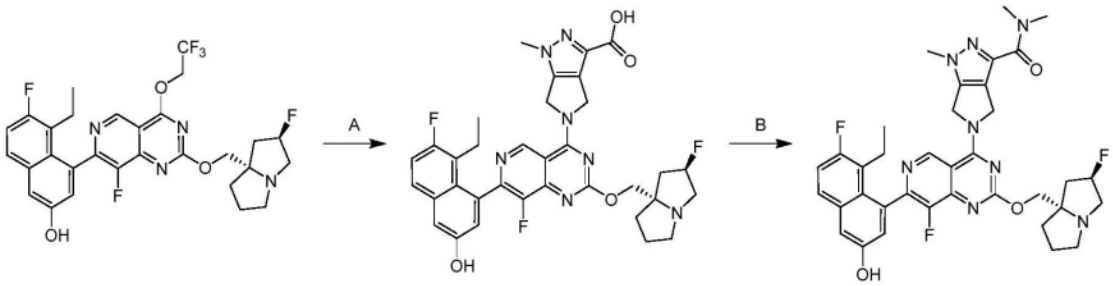
[1240] 步骤B.4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2-氯-4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(20.0mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(16.4mg,3.0当量)在THF(2mL)中的溶液中添加DIEA(22.2mg,5.0当量)和4Å分子筛(20.0mg)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:75%-100%,9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,41%产率)。

[1241] 步骤C.4-(4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向4-((5aS,8aR)-4,5a-二甲基八氢环戊二烯并[e][1,4]二氮杂卓-1(2H)-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10.0mg,1.0当量)在ACN(2.4mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,0.5mL)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:60%-90%,9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(2.50mg,26%产率,96%纯度);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(d,J=2.4Hz,1H),7.69(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.04(dd,J=2.4,19.6Hz,1H),5.60-5.42(m,1H),4.74-4.50(m,8H),4.32-4.26(m,1H),3.79-3.65(m,2H),3.23-2.92(m,3H),2.57-2.23(m,10H),1.91-1.65(m,3H),1.46(d,J=4.4Hz,4H),1.36-1.22(m,2H),0.85-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.5。

实例867



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N,1-三甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酰胺

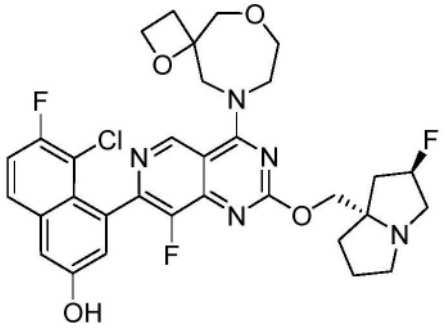


[1242] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(255mg,0.6当量)和1-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸甲酯(130mg,1.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1.52g,10当量)和4Å分子筛(100mg,10当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:17%-47%,10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,10%产率)。

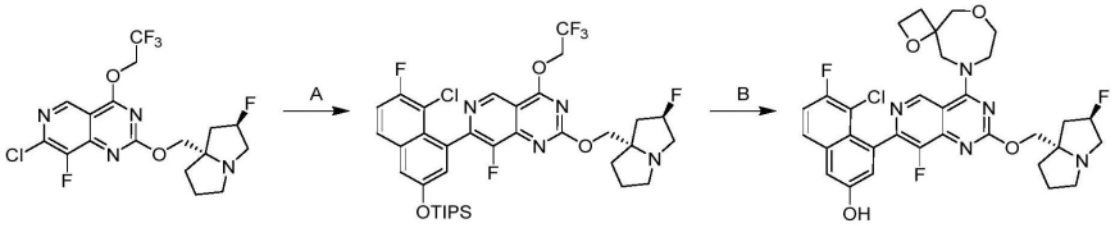
[1243] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N,1-三甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酰胺:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-甲酸(20.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(17.3mg,1.5当量)和TEA(9.20mg,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。然后向反应中添加二甲胺(2M,75.8μL),并且将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:21%-41%,8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4mg,19%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=11.54(br t,J=7.2Hz,3H),10.28-10.12(m,4H),10.09-9.83(m,4H),9.19(br s,4H),8.89-8.75

(m,6H),8.46-8.26(m,3H),7.81-7.64(m,4H),7.01-6.76(m,3H),5.37-5.20(m,1H),5.14-4.95(m,2H),4.66(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),3.90-3.76(m,1H),2.87(br s,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=687.5。

实例868



5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸烷-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

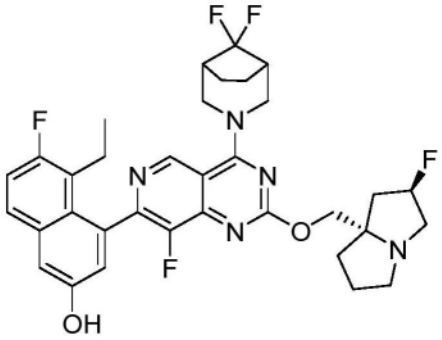


[1244] 步骤A.7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)、CuI(26.0mg,0.3当量)和((5-氯-6-氟-4-(三甲基甲锡烷基)萘-2-基)氧基)三异丙基硅烷(353mg,1.5当量)在甲苯(3mL)中的混合物中添加BINAP(56.8mg,0.2当量)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(33.4mg,0.1当量)。将反应在N_2下在90℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;水(0.1%FA)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(171mg,46.2%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.25(s,1H),7.70(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.37-7.30(m,2H),7.27(s,2H),7.24(s,1H),5.42-5.21(m,1H),5.17-4.97(m,2H),3.43-3.13(m,3H),3.07-2.95(m,1H),2.36-2.09(m,3H),2.03-1.89(m,3H),1.38(br s,3H),1.13(d,J=7.4Hz,18H);LCMS(ESI,M+1):m/z=755.3。

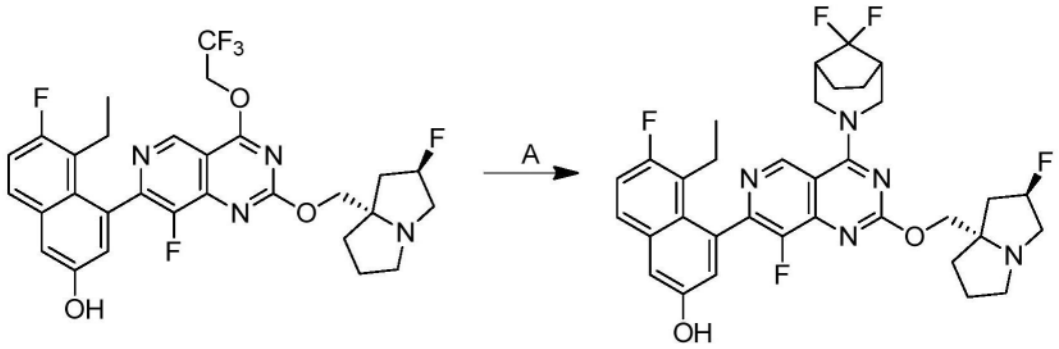
[1245] 步骤B.5-氯-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1,6-二氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸烷-9-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向7-(8-氯-7-氟-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(80.0mg,1.0当量)和1,6-二氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸烷(38.1mg,2.0当量,HCl)在DMF(1mL)中的混合物中添加K_3PO_4(112mg,5.0当量)和4Å分子筛(80mg)。将反应在100℃下搅拌7小时。将混合物过滤并将滤液通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:13%-43%,9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(7.9mg,11%产率,

HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.65-9.52(m,1H),7.88-7.79(m,1H),7.48-7.34(m,2H),7.24(dd,J=2.4,9.6Hz,1H),5.58-5.35(m,1H),4.71-4.36(m,6H),4.30-4.15(m,1H),4.12(br s,4H),3.95-3.80(m,1H),3.77-3.45(m,4H),2.79-2.67(m,1H),2.63-2.36(m,3H),2.29(br d,J=8.8Hz,1H),2.24-2.14(m,2H),2.12-1.96(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=642.6。

实例869

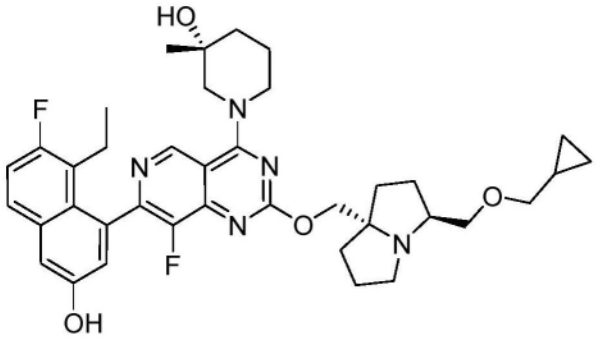


4-(4-(8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

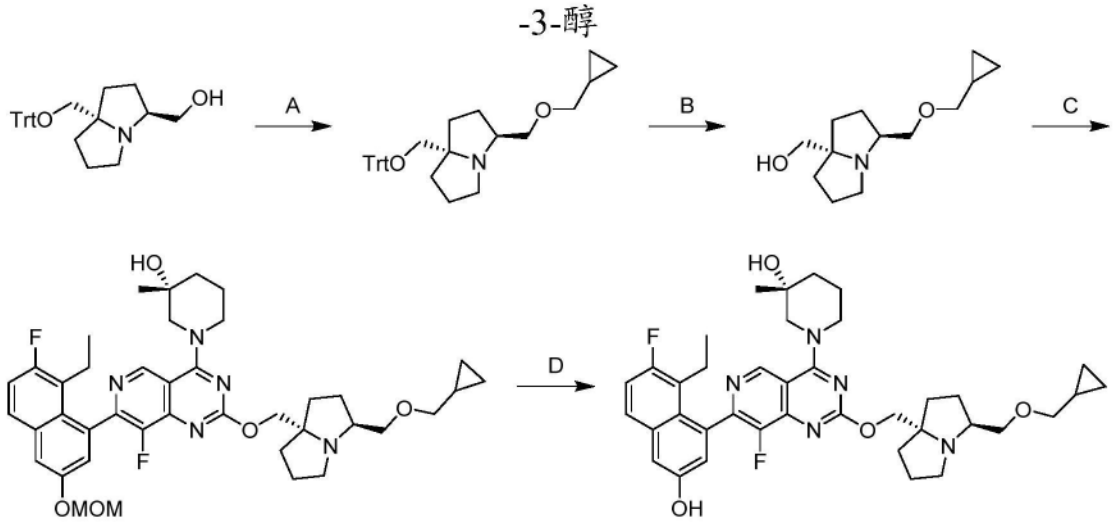


[1246] 步骤A.4-(4-(8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(31.0mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.2mL)中的溶液中添加DIEA(109mg,10当量)和4Å分子筛(5.00mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:22%-52%,10min)纯化,并通过反相HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(NH_3H_2O)-ACN];B%:45%-75%,8min)纯化,以得到呈蓝色固体的标题化合物(3.67mg,6.7%产率);^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.06-8.92(m,1H),7.65-7.44(m,1H),7.25-7.17(m,2H),7.12-6.93(m,1H),5.45-5.18(m,1H),4.77-4.61(m,2H),4.33-4.25(m,1H),3.90-3.72(m,2H),3.41-3.17(m,2H),3.09-2.95(m,1H),2.52-2.33(m,3H),2.31-2.11(m,3H),2.06-1.89(m,5H),1.34-1.26(m,4H),0.92-0.78(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=640.0。

实例870



(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶



[1247] 步骤A.(3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(500mg,1.0当量)在THF(2mL)和DMF(2mL)中的混合物中添加NaH(96.7mg,60%纯度,2.0当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌0.5小时。向混合物中添加(碘甲基)环丙烷(330mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌11.5小时。将混合物用H_2O(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;水(0.1% FA)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(415mg,71%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.27(s,5H),7.14-7.06(m,7H),7.06-6.99(m,3H),3.50(dd,J=6.4,9.6Hz,1H),3.35(br s,1H),3.09(d,J=6.8Hz,2H),3.05-2.82(m,2H),2.73(br d,J=6.0Hz,2H),2.48(br s,1H),1.93(br dd,J=6.8,12.0Hz,1H),1.65-1.56(m,2H),1.53(br d,J=5.6Hz,2H),1.43(br s,2H),1.32-1.22(m,1H),0.91-0.79(m,1H),0.37-0.28(m,2H),0.01(q,J=4.8Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=468.4。

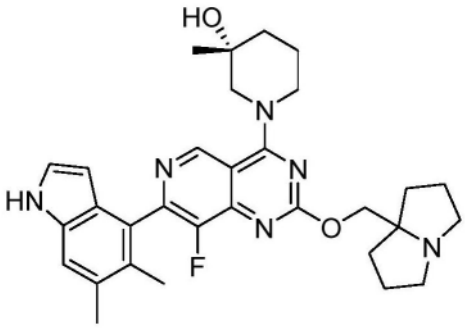
[1248] 步骤B.((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:向(3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(415mg,1.0当量)在DCM(4mL)中的混合物中添加TFA(1.01g,10当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$中和并过滤。将滤液浓缩并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚:乙酸乙酯=5:1至0:1至二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(210mg,95%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.67(dd,J=

7.6,10.0Hz,1H),3.40-3.34(m,2H),3.33-3.29(m,3H),2.94-2.89(m,1H),2.76-2.65(m,2H),2.07-1.96(m,3H),1.80-1.71(m,3H),1.65-1.60(m,2H),1.12-1.01(m,1H),0.58-0.49(m,2H),0.20(q,J=4.8Hz,2H)。

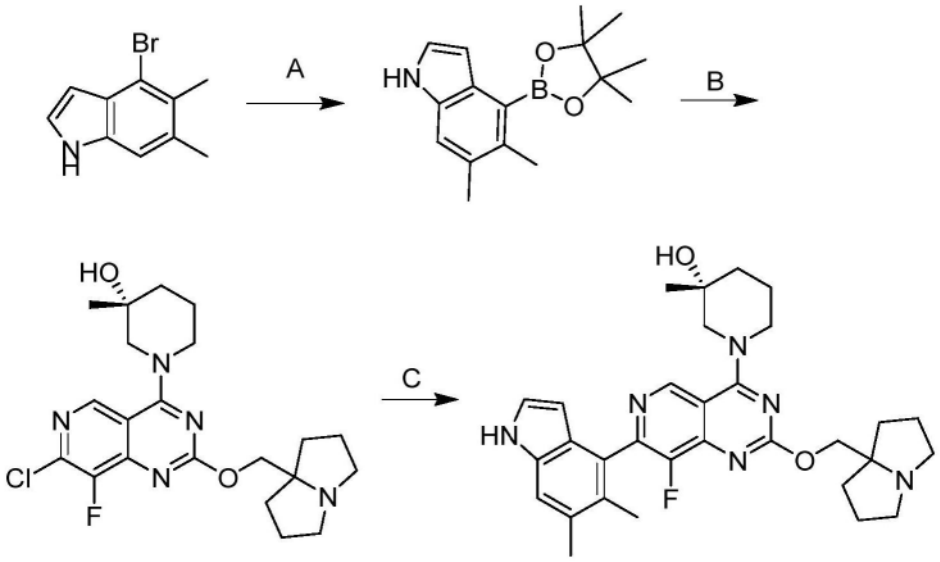
[1249] 步骤C.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(101mg,1.1当量)和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(215mg,1.0当量)在甲苯(1mL)中的混合物中添加t-BuONa(2M,4.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(460mg,95%产率);

[1250] 步骤D.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环丙基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(450mg,1.0当量)在ACN(3mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,38当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(3mL)中,用固体$NaHCO_3$中和并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:21%-51%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(84.9mg,19%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(d,J=3.2Hz,1H),7.69(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.26(t,J=9.2Hz,1H),7.05(br s,1H),4.70-4.57(m,4H),4.42-4.31(m,1H),4.24-4.11(m,1H),3.86-3.77(m,1H),3.75-3.60(m,2H),3.60-3.52(m,1H),3.50-3.37(m,3H),2.50-2.33(m,3H),2.27-2.13(m,4H),2.11-1.98(m,4H),1.93-1.74(m,3H),1.31(d,J=8.4Hz,3H),1.10-0.98(m,1H),0.81(td,J=7.2,14.0Hz,3H),0.49(br d,J=7.6Hz,2H),0.19(br t,J=3.2Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=674.6。

实例871



(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-吲哚-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



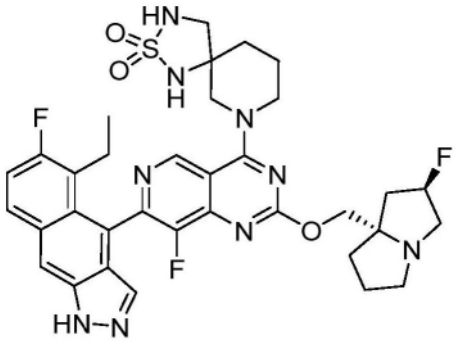
[1251] 步骤A.5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚:向4-溴-5,6-二甲基-1H-吲哚(100mg,1.0当量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(571mg,10当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(32.6mg,0.1当量)在MeCN(1.0mL)中的混合物中添加TEA(135mg,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(96mg,73%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=272.1。

[1252] 步骤B.(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和(R)-3-甲基哌啶-3-醇(109mg,2.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加DIEA(1.23g,20当量)和4Å分子筛(20.0mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,62%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=436.1。

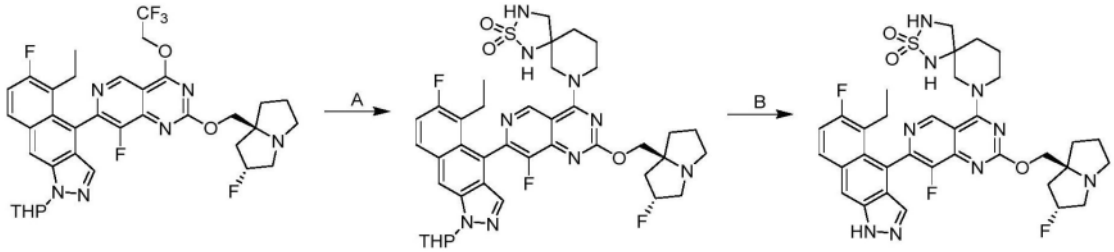
[1253] 步骤C.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-吲哚-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(120mg,1.0当量)和5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚(90.0mg,1.2当量)在H_2O(3.0mL)和THF(10mL)中的混合物中添加CataCXium A Pd G3(20.1mg,0.1当量)和K_3PO_4(176mg,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(2mL)洗涤并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:8%-38%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(23.1mg,14%产率,0.59HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(d,J=5.6Hz,1H),7.36(s,1H),7.13(d,J=3.2Hz,1H),5.97(dd,J=3.2,7.6Hz,1H),4.66-4.56(m,3H),4.33(br d,J=13.2Hz,1H),3.64(br dd,J=1.6,13.6Hz,1H),3.53(td,J=5.6,11.2Hz,2H),3.48-3.40(m,1H),3.13(td,J=6.4,11.2Hz,2H),2.45(s,3H),2.31-2.31(m,1H),2.31-2.22(m,1H),2.20-2.14(m,4H),2.14-2.06(m,3H),2.06-1.93(m,3H),1.90-1.74(m,3H),1.29(s,3H);LCMS(ESI,M+1):

m/z＝545.3。

实例872



7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

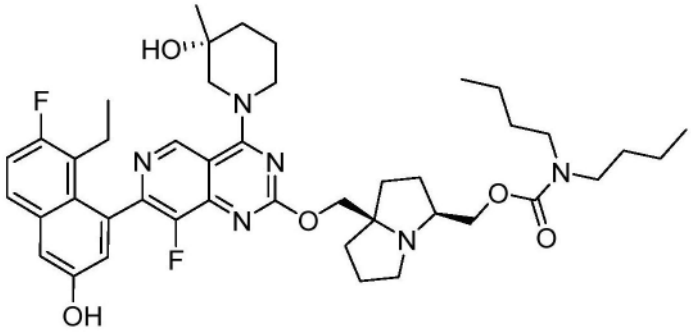


[1254] 步骤A.7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(9.00mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(4.91mg,2.0当量)在DMF(0.2mL)中的混合物中添加DIEA(16.6mg,10当量)和4Å分子筛(1.00mg,1.0当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.00mg,52%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝792.5。

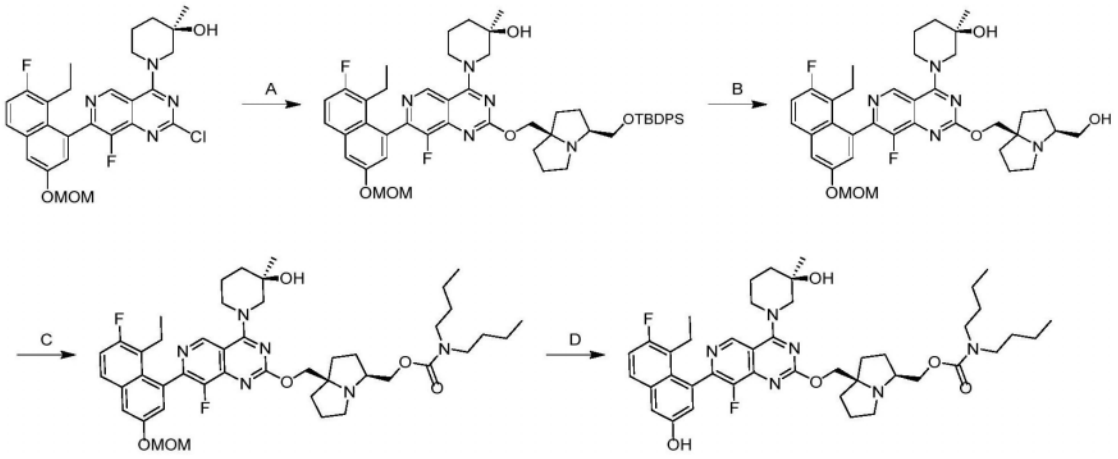
[1255] 步骤B.7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:将7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(12.0mg,1.0当量)在TFA(308mg,0.2mL,178当量)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH＝7,并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:15%-45%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.09mg,18%产率,0.34HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.21(d,J＝7.2Hz,1H),8.24(d,J＝3.2Hz,1H),8.01(br dd,J＝5.6,8.8Hz,1H),7.87-7.62(m,1H),7.33(t,J＝9.6Hz,1H),5.41-5.33(m,1H),4.41(br t,J＝11.2Hz,2H),3.95-3.78(m,2H),3.75-3.57(m,2H),3.46-

3.38(m,2H),3.26-3.06(m,3H),2.72-2.60(m,1H),2.52-2.17(m,5H),2.15-1.78(m,7H),0.95-0.78(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝708.6。

实例873



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二丁基氨基甲酸酯



[1256] 步骤A.(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(302mg,1.3当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加t-BuONa(2M,2.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。将(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(300mg,1.0当量)添加到混合物中。将反应在0℃下搅拌40分钟。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH＝10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(400mg,70%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝902.3

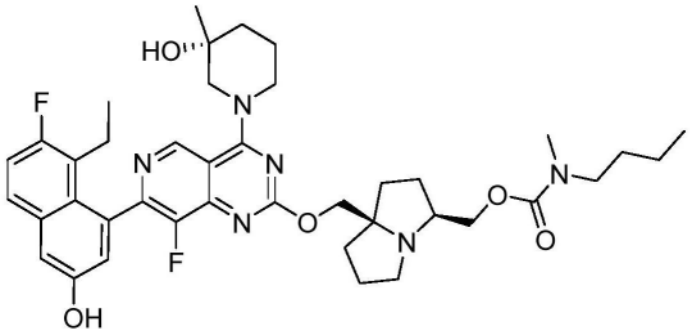
[1257] 步骤B.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(400mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加CsF(1.01g,15当量)。将反应在25℃下搅拌24小时。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用盐水(20mL×3)洗涤。

将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH＝10/1]纯化,以得到呈灰红色固体的标题化合物(180mg,61％产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z＝664.3

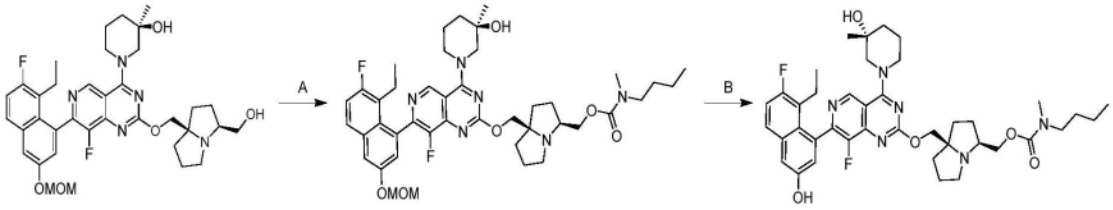
[1258] 步骤C.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二丁基氨基甲酸酯:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(90.0mg,1.0当量)在THF(1.5mL)中的混合物中添加TEA(137mg,0.2mL,10当量)。将反应在25℃下搅拌4分钟。在0℃下,将在THF(0.5mL)中的氯甲酸4-硝基苯酯添加到混合物中。将反应在40℃下搅拌5小时。将TEA(137mg,0.2mL,10当量)和N-丁基丁烷-1-胺(52.6mg,0.7mL,3.0当量)添加到上述混合物中。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH＝10/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30mg,27％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝819.3。

[1259] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二丁基氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基二丁基氨基甲酸酯(30mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1.0mL)。将反应在0℃下搅拌30分钟。将混合物用$NaHCO_3$溶液调节pH＝7。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B％:80％-100％,8min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.5mg,44％产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.22(d,J＝2.4Hz,1H),7.69(dd,J＝6.0,9.2Hz,1H),7.32(d,J＝2.8Hz,1H),7.27(t,J＝9.6Hz,1H),7.08(t,J＝2.4Hz,1H),4.61(br s,1H),4.55(br d,J＝13.2Hz,1H),4.37-4.21(m,3H),4.10-4.04(m,1H),4.03-3.96(m,1H),3.71-3.57(m,1H),3.54-3.43(m,1H),3.26(br s,4H),3.11-3.02(m,2H),2.88-2.78(m,1H),2.58-2.41(m,1H),2.30-2.12(m,3H),2.11-2.01(m,1H),2.00-1.86(m,4H),1.85-1.75(m,4H),1.74-1.65(m,1H),1.60-1.49(m,4H),1.36-1.27(m,7H),0.94(t,J＝7.2Hz,6H),0.87-0.78(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝775.3。

实例874



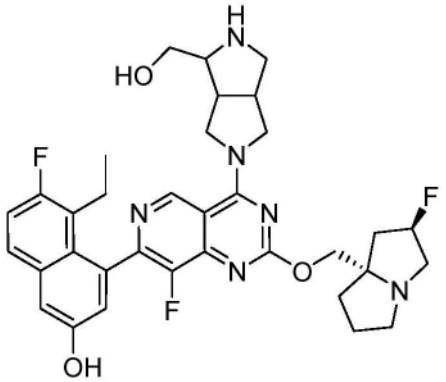
((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基丁基(甲基)氨基甲酸酯



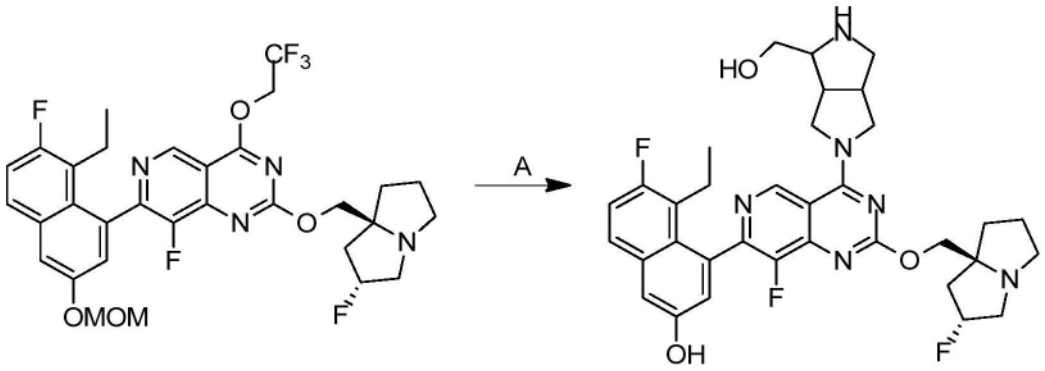
[1260] 步骤A.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基丁基(甲基)氨基甲酸酯:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(90.0mg,1.0当量)在THF(1.5mL)中的混合物中添加TEA(137mg,0.2mL,10当量)。将反应在25℃下搅拌4分钟。在0℃下,将在THF(0.5mL)中的氯甲酸4-硝基苯酯添加到混合物中。将反应在40℃下搅拌5小时。将TEA(137mg,0.2mL,10当量)和N-甲基丁烷-1-胺(35.5mg,3.0当量)添加到上述混合物中。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30.0mg,28%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=777.3。

[1261] 步骤B.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基丁基(甲基)氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基丁基(甲基)氨基甲酸酯(30.0mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物用$NaHCO_3$溶液调节pH=7。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:2%-32%,7min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,71%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.24(d,J=2.4Hz,1H),7.70(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.27(t,J=9.2Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),4.57(br d,J=15.6Hz,2H),4.44-4.27(m,3H),4.25-4.12(m,1H),4.07(br dd,J=6.4,10.8Hz,1H),3.73-3.57(m,1H),3.54-3.45(m,1H),3.26(br d,J=6.4Hz,3H),3.08-2.97(m,1H),2.95-2.84(m,3H),2.48(br dd,J=7.2,14.8Hz,1H),2.36-2.09(m,4H),2.07-1.96(m,3H),1.95-1.73(m,6H),1.51(br s,2H),1.37-1.22(m,5H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.87-0.78(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=733.2。

实例875

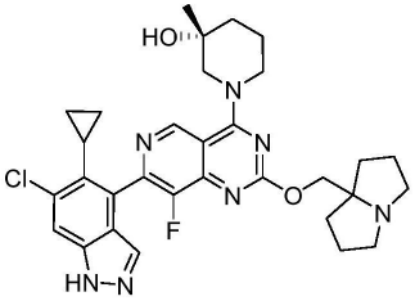


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

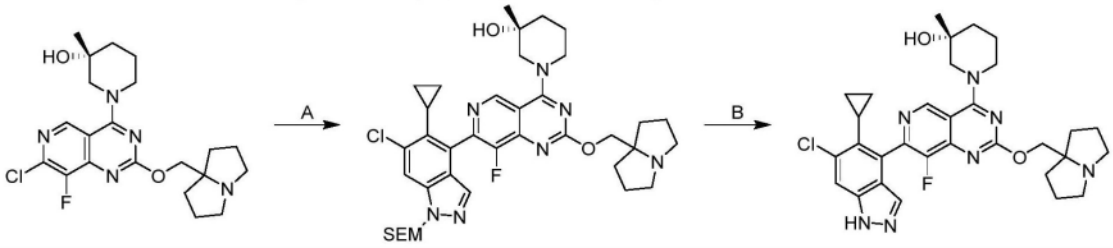


[1262] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(59.2mg,1.0当量)和(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)甲醇(20.0mg,1.0当量,2HCl盐)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加DIEA(60.1mg,5.0当量)和4Å分子筛(50mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:3%-33%,10min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(15.0mg,25%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.28(s,1H),8.49(br s,2H),7.68(br dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32(br d,J=2.0Hz,1H),7.25(br t,J=9.2Hz,1H),7.05(br d,J=2.0Hz,1H),5.59-5.34(m,1H),4.54(br s,2H),4.33(br s,2H),4.27-4.08(m,2H),3.97-3.54(m,7H),3.44-3.33(m,2H),3.27(br s,1H),3.12(br s,1H),2.68-2.37(m,3H),2.35-2.05(m,5H),0.89-0.62(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.1。

实例876



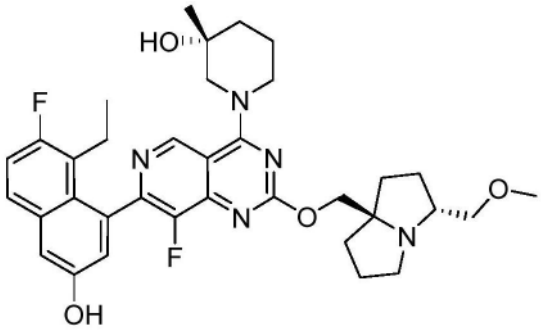
(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



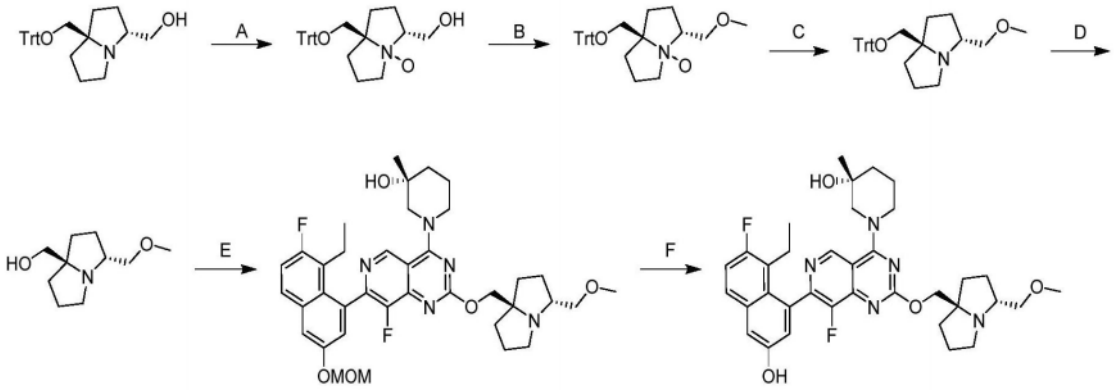
[1263] 步骤A.(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)和6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(268mg,1.3当量)在甲苯(5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1.5M,917uL,3.0当量)和APhos Pd G3(29.1mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法与制备型TLC[SiO_2,DCM:MeOH=10:1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,38%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=722.4。

[1264] 步骤B.(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(112mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,1.0mL,97当量)。将反应在25℃下搅拌5小时。浓缩混合物。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(5mL)调节至pH=7,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:25%-55%,经8min]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(36.9mg,43%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31(d,J=5.8Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.77(s,1H),4.59-4.49(m,1H),4.39-4.23(m,3H),3.70-3.57(m,1H),3.53-3.42(m,1H),3.16-3.04(m,2H),2.77-2.65(m,2H),2.24-2.00(m,4H),1.99-1.70(m,9H),1.31(d,J=8.6Hz,3H),0.96-0.81(m,1H),0.71-0.57(m,1H),0.33-0.20(m,1H),0.14-0.02(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.3。

实例877



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1265] 步骤A.(3R,7aR)-3-(羟基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物:向((3R,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(500mg,1.0当量)在DCM(6mL)中的溶液中添加m-CPBA(295mg,85%纯度,1.2当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(0.5mL)淬灭并用DCM(10mL)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(520mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=430.1。

[1266] 步骤B.(3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物:向(3R,7aR)-3-(羟基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物(520mg,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(72.6mg,60%纯度,1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加MeI(258mg,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物通过添加冰水(15mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水($NH_3\cdot H_2O$),B:ACN,B%:45%-75%,经9min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=444.2。

[1267] 步骤C.(3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在N_2气氛下,向(3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)八氢吡咯嗪4-氧化物(80.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加Pd/C(10.0mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次,并在H_2(15Psi)气氛下在25℃下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤饼用MeOH(10mL)洗涤。将滤液浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(75.0mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=428.3。

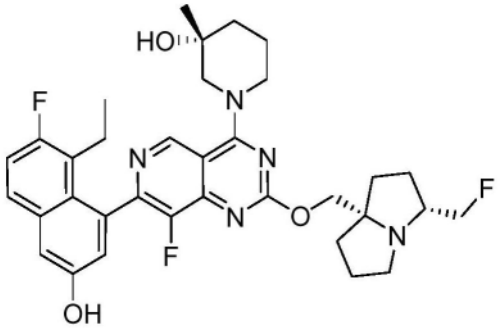
[1268] 步骤D.((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向(3R,7aR)-3-

(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(75.0mg,1.0当量)在DCM(0.6mL)中的溶液中添加TFA(0.3mL),并且然后将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(75.0mg,粗品)。

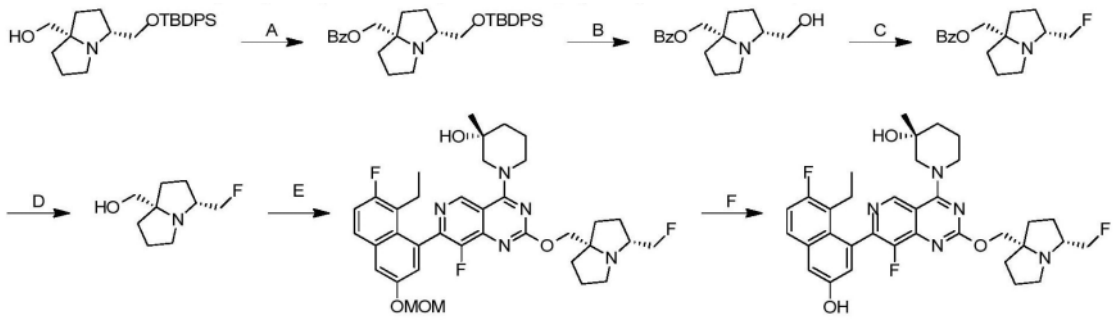
[1269] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.5mg,1.1当量)、4Å分子筛(50mg)和t-BuONa(72.7mg,4.0当量)在甲苯(1mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟。添加(S)-2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)。将反应在0℃下再搅拌1小时。将混合物在0℃下用H_2O(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:25%-45%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(25.0mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.4。

[1270] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(20.0mg,1.0当量)在MeOH(200uL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,200uL)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,用MeCN(0.5mL)稀释,并用10% $NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=约7。将混合物直接通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C1875×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:18%-48%,经7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(15.0mg,78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.29-9.15(m,1H),8.55(s,1H),7.72-7.61(m,1H),7.33-7.29(m,1H),7.25(br t,J=9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.66-4.43(m,2H),4.39-4.23(m,2H),3.70-3.50(m,2H),3.49-3.41(m,2H),3.38(d,J=3.6Hz,1H),3.34(d,J=2.8Hz,2H),3.17-2.90(m,2H),2.52-2.40(m,1H),2.36-1.67(m,14H),1.32-1.25(m,3H),0.87-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.4。

实例878



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(氟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1271] 步骤A.((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:在0℃下,向((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(2.60g,1.0当量)和TEA(1.28g,2.0当量)在DCM(26mL)中的溶液中添加BzCl(1.34g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用DCM(100mL)稀释,经硫酸钠干燥,浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以80mL/min的0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.30g,71%产率)。

[1272] 步骤B.((3R,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:向((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(8.00g,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液中添加CsF(35.5g,15.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.60g,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=276.1。

[1273] 步骤C.((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:在0℃下,向((3R,7aS)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(500mg,1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中小心地添加MOST(954mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌72小时。将混合物用冰冷的饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)稀释并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过SFC分离[柱:DAICEL CHIRALPAK AD,250×30mm,10μm;A:CO2,B:IPA(0.1% NH3H2O),B%:20% B,经5.4min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(75.0mg,27%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.61-7.52(m,1H),7.49-7.40(m,2H),4.40(d,J=5.6Hz,1H),4.28(d,J=5.6Hz,1H),4.09(s,2H),3.14-2.92(m,2H),2.78(td,J=5.6,10.8Hz,1H),2.13(br dd,J=6.4,11.6Hz,1H),2.07-1.97(m,1H),1.92-1.83(m,4H),1.78-1.58(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z=278.1。

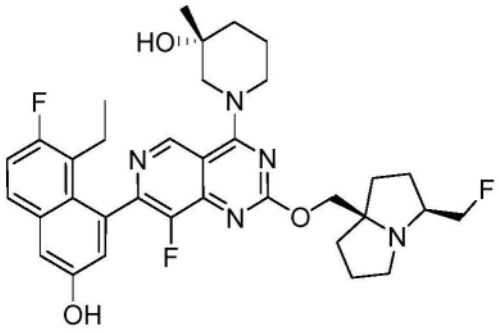
[1274] 步骤D.((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(70.0mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加NaOMe甲醇溶液(5M,101uL,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(1mL)淬灭并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(40.0mg,粗品)。

[1275] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(40.0mg,1.0当量)和(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(73.3mg,0.6当量)在甲苯(1mL)中的溶液中添加t-BuONa(44.4mg,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:

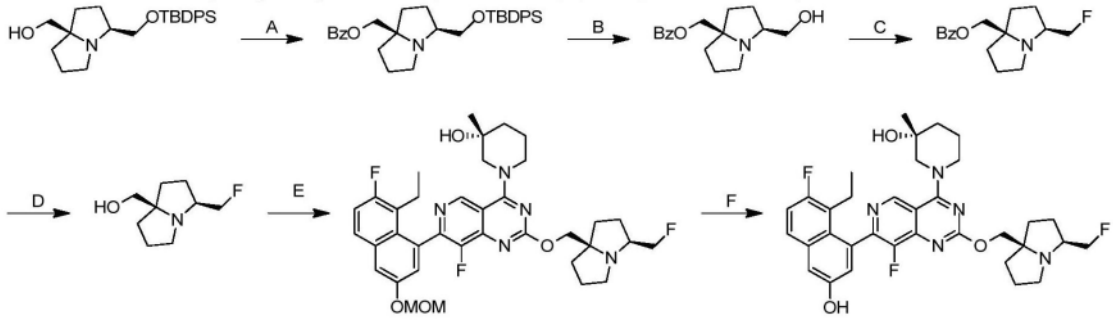
Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:20%-50%,经7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(27.0mg,18%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=666.2。

[1276] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(27.0mg,1.0当量)在MeOH(0.2mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(2M,180uL,8.9当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,经7min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(8.39mg,32%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.23(br s,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(s,1H),4.67-4.52(m,3H),4.46-4.38(m,2H),4.31(br t,J=12.8Hz,1H),3.72-3.55(m,1H),3.51-3.36(m,2H),3.29-3.18(m,1H),3.17-3.02(m,1H),2.56-2.40(m,1H),2.38-2.24(m,1H),2.23-2.13(m,2H),2.13-1.97(m,4H),1.97-1.83(m,4H),1.82-1.73(m,2H),1.29(d,J=10.0Hz,3H),0.81(q,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.4。

实例879



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(氟甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1277] 步骤A.((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:在0℃下,向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(3.00g,1.0当量)和TEA(1.48g,2.0当量)在DCM(30mL)中的溶液中添加BzCl(1.55g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用DCM(100mL)稀释,经硫酸钠干燥,浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以80mL/min的0%-30%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.40g,64%产率)。

[1278] 步骤B.((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(2.40g,1.0当量)在DMF(240mL)中的溶液中添加CsF(10.6g,15.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.04g,66%产率)。

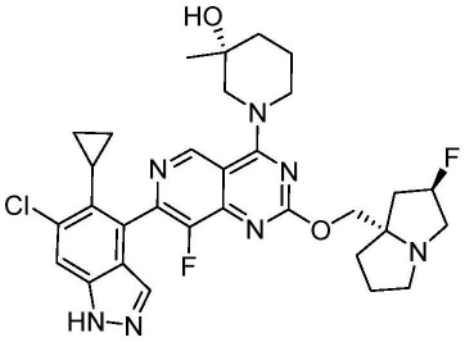
[1279] 步骤C.((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯:在0℃下,向((3S,7aR)-3-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(500mg,1.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中小心地添加MOST(954mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌72小时。将混合物用冰冷的饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件],随后通过SFC分离[柱:DAICEL CHIRALPAK AD,250×30mm,10μm;A:CO2,B:MeOH(0.1%NH_3H_2O),B%:20% B,经4.6min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(75.0mg,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=278.2。

[1280] 步骤D.((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲基苯甲酸酯(160mg,1.0当量)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加NaOMe甲醇溶液(5M,231uL,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(1mL)淬灭,并且然后浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(40.0mg,粗品)。

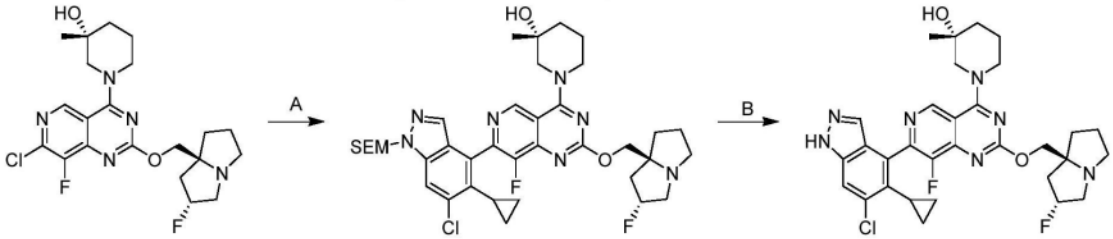
[1281] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(20.0mg,1.0当量)和(3R)-1-[2-氯-7-[8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-哌啶-3-醇(48.9mg,0.8当量)在甲苯(0.5mL)中的溶液中添加t-BuONa(22.2mg,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(75.0mg,粗品)。

[1282] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(氟甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(75.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(2M,0.5mL,8.9当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,经7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.62mg,5%产率)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.22(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.06(s,1H),4.92(br s,1H),4.65-4.46(m,3H),4.44-4.25(m,3H),3.70-3.58(m,1H),3.53-3.40(m,1H),3.29-3.07(m,2H),3.07-2.91(m,1H),2.57-2.36(m,1H),2.35-2.09(m,3H),2.09-1.90(m,4H),1.89-1.75(m,5H),1.29(d,J=10.4Hz,3H),0.81(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.4。

实例880



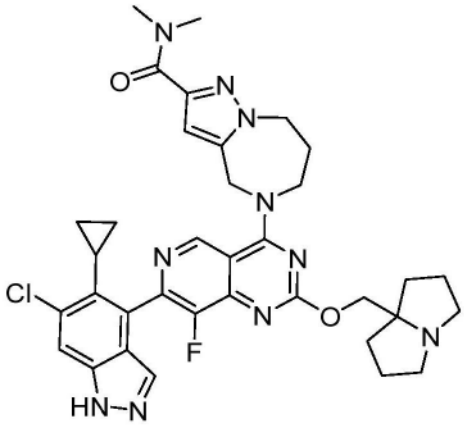
(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



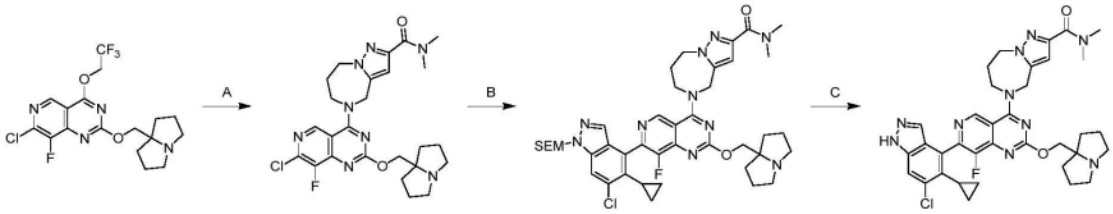
[1283] 步骤A.(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.0当量)和6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(237mg,1.2当量)在甲苯(2mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加APhos Pd G3(42.0mg,0.15当量)和K_2CO_3(280mg,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(150mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=740.5。

[1284] 步骤B.(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(120mg,1.0当量)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(164mg,10当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。浓缩混合物。将残余物用水(2mL)稀释。将混合物在0℃下用NaOH溶液(10%w/w)调节至pH=10,并用二氯甲烷(3×2mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:13%-43%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(26.5mg,27%产率,HCOOH盐);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.33(d,J=6.4Hz,1H),7.79(d,J=12.4Hz,2H),5.49-5.27(m,1H),5.44-4.57(m,1H),4.46-4.29(m,3H),3.64(dd,J=13.6,17.2Hz,1H),3.53-3.34(m,4H),3.13(,J=5.4,9.8Hz,1H),2.55-1.95(m,8H),1.94-1.75(m,3H),1.31(d,J=8.0Hz,3H),0.95-0.83(m,1H),0.69-0.56(m,1H),0.27-0.24(m,1H),0.13-0.03(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=610.4。

实例881



5-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



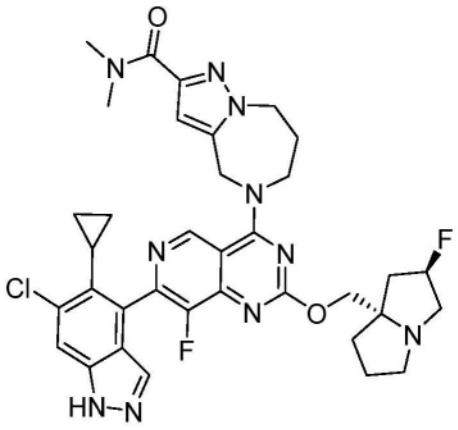
[1285] 步骤A.5-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.00g,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(742mg,1.5当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(921mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(400mg,32%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=529.3。

[1286] 步骤B.5-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(200mg,1.0当量)和6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(204mg,1.2当量)在甲苯(2.0mL)和H_2O(756μL)中的混合物中添加Aphos-Pd-G3(27.5mg,0.10当量)和K_3PO_4(241mg,3当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至二氯甲烷/甲醇=5/1]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,29%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=815.3。

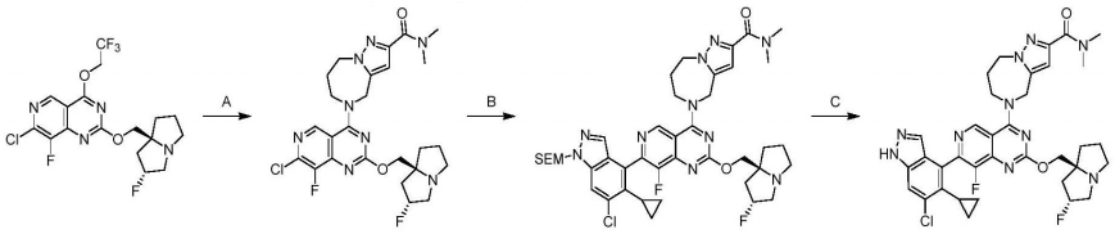
[1287] 步骤C 5-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-

a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(80mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭并用EtOAc(4×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以给出残余物。将残余物溶解在THF(0.2mL)中。添加$NH_3 \cdot H_2O$(0.4mL,25%纯度)。将反应在20℃下搅拌4小时。将混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:10%-40%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(29.5mg,50%产率,0.50HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31(s,1H),7.81(s,1H),7.78(s,1H),6.79(s,1H),5.38-5.22(m,2H),4.60(br s,2H),4.53-4.43(m,4H),3.45-3.37(m,2H),3.34(s,3H),3.08(s,3H),3.06-2.97(m,2H),2.47(br d,J=5.2Hz,2H),2.26-2.15(m,2H),2.12-1.99(m,5H),1.98-1.89(m,2H),0.93-0.86(m,1H),0.64-0.57(m,1H),0.30-0.20(m,1H),0.11-0.01(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=685.2。

实例882



5-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺



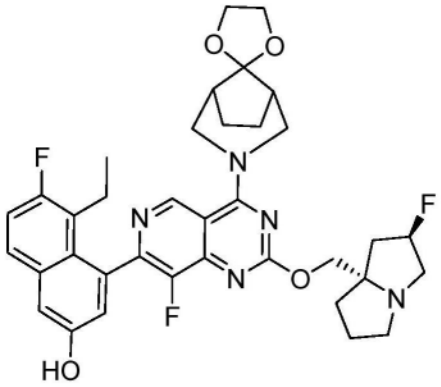
[1288] 步骤A.5-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(500mg,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(356mg,1.5当量)在DMF(1.5mL)中的溶液中添

加DIEA(442mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,80%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=547.3。

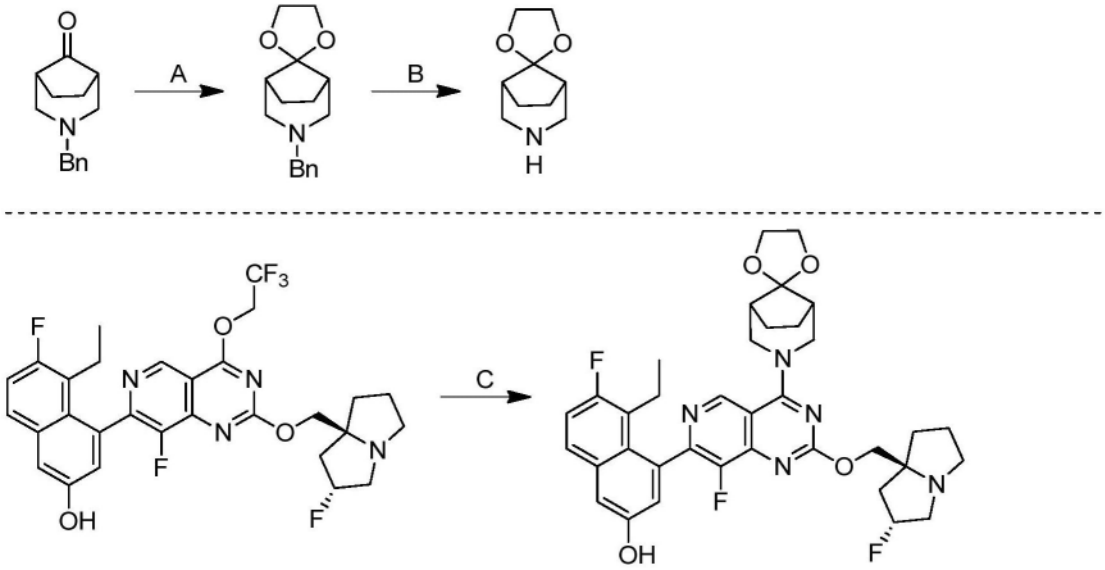
[1289] 步骤B.5-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(200mg,1.0当量)和6-氯-5-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(197mg,1.2当量)在甲苯(2mL)和H_2O(731μL)中的混合物中添加Aphos-Pd-G3(26.6mg,0.10当量)和K_3PO_4(233mg,3当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至二氯甲烷/甲醇=5/1]和反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=833.4。

[1290] 步骤C.5-(7-(6-氯-5-环丙基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(7-(6-氯-5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(80mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭并用EtOAc(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用THF(0.2mL)和$NH_3\cdot H_2O$(0.4mL,25%纯度)稀释。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:34%-64%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(58.5mg,76%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27(s,1H),7.81(s,1H),7.77(d,J=1.2Hz,1H),6.78(s,1H),5.41-5.20(m,3H),4.59-4.54(m,2H),4.53-4.38(m,2H),4.34-4.20(m,2H),3.34(s,3H),3.30-3.14(m,3H),3.08(s,3H),3.03-2.99(m,1H),2.52-2.40(m,2H),2.36-2.24(m,1H),2.23-2.17(m,1H),2.17-2.10(m,1H),2.07-1.95(m,3H),1.95-1.83(m,1H),0.96-0.81(m,1H),0.66-0.53(m,1H),0.32-0.18(m,1H),0.13-0.02(m,1H);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.2。

实例883



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



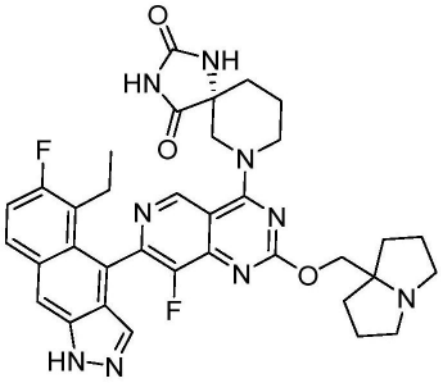
[1291] 步骤A.(1R,5S)-3-苄基-3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环]:向(1R,5S)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-酮(300mg,1当量)和乙烷-1,2-二醇(86.5mg,1.0当量)在甲苯(3mL)中的溶液中添加TsOH·H_2O(26.5mg,0.1当量)。将反应在100℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,55%产率)。

[1292] 步骤B.(1R,5S)-3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环]:在氮气氛下,向(1R,5S)-3-苄基-3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环](200mg,1.0当量)和NH_3·MeOH(4M,0.2mL)在MeOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10%纯度)。将反应脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(80mg,60%产率)。

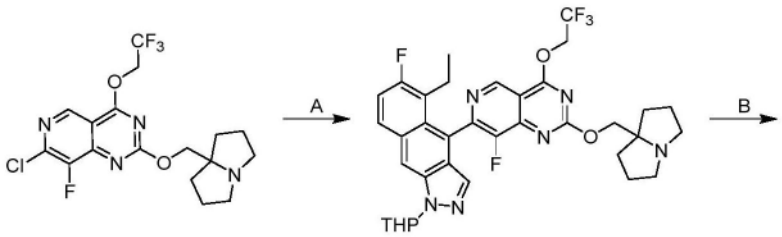
[1293] 步骤C.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

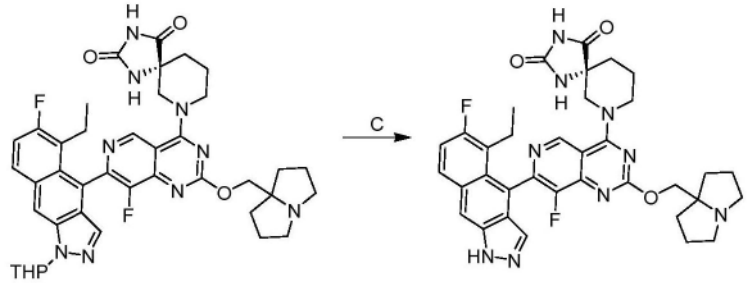
(100mg,1.0当量)和(1R,5S)-3-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-8,2'-[1,3]二氧戊环](42.8mg,1.5当量)在什么溶剂?中的溶液中添加DIEA(218mg,10当量)和4Å分子筛(10mg)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Waters xbridge 150×25mm×10μm;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.48mg,51%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.21-9.03(m,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32-7.21(m,2H),7.08-7.02(m,1H),5.39-5.22(m,1H),4.75-4.64(m,3H),4.34-4.29(m,1H),4.27-4.21(m,1H),4.11-3.96(m,5H),3.26-3.16(m,3H),3.01(dt,J=6.0,9.2Hz,1H),2.55-2.44(m,1H),2.35-2.05(m,6H),2.03-1.84(m,5H),1.56(br d,J=9.6Hz,2H),0.78-0.78(m,1H),0.80(dt,J=2.0,7.2Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=662.2。

实例884



(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮





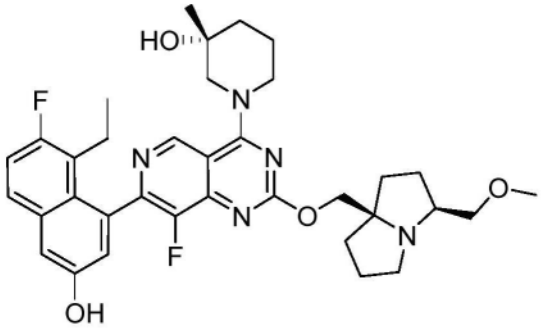
[1294] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向7-氯-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(50mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(50.4mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(1.5M,3.0当量)在甲氧基环戊烷(2mL)中的溶液中添加CataCXium A Pd G3(8.65mg,0.1当量)。将反应脱气并用

氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌5小时。向混合物中添加H_2O(5mL)并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(17.0mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=683.3。

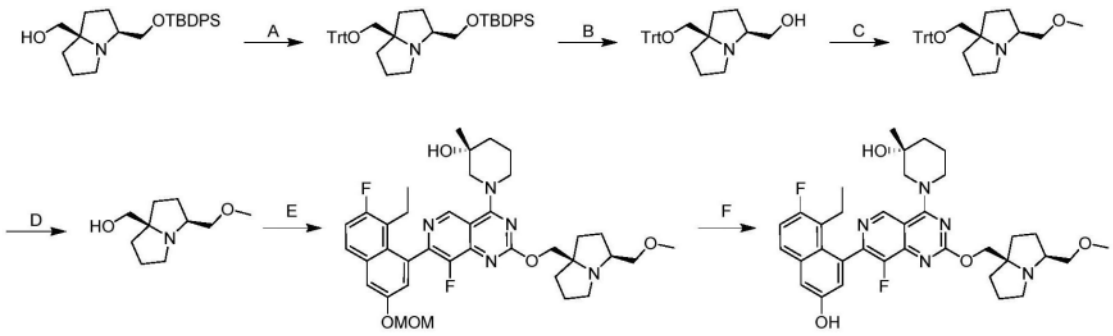
[1295] 步骤B.(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(15.0mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(15mg,4.04当量)在DMAc(1.5mL)中的溶液中添加4Å分子筛(2.0mg)和CsF(33.4mg,10.0当量)。将反应在40℃下搅拌1.5小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法(C18,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(15mg,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=752.6。

[1296] 步骤C.(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(15.0mg,1.0当量)在DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(770mg,0.5mL)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物在25℃下浓缩。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7,并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18150×25mm×10μm;流动相:[水(FA)-ACN];B%:11%-41%,经12min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(2.89mg,21%产率,0.52HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.25(s,1H),8.26(s,1H),8.03(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),7.70(d,J=2.8Hz,1H),7.34(t,J=9.6Hz,1H),4.74-4.63(m,2H),4.53-4.47(m,2H),3.96-3.79(m,2H),3.46-3.40(m,2H),3.10-2.96(m,2H),2.70-2.56(m,1H),2.43-2.34(m,1H),2.32-2.16(m,4H),2.14-2.03(m,5H),2.01-1.92(m,3H),0.92-0.80(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=668.3。

实例885



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1297] 步骤A.(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(9.00g,1.0当量)和TEA(4.45g,2.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中添加TrtCl(9.19g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(12.0g,粗品)。

[1298] 步骤B.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向(3S,7aR)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(1.00g,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加CsF(2.33g,10当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(500mg,79%产率)。

[1299] 步骤C.(3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下,向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(200mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(38.7mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加MeI(103mg,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将反应通过添加冰水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:27%-47%,经8min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,56%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=428.3。

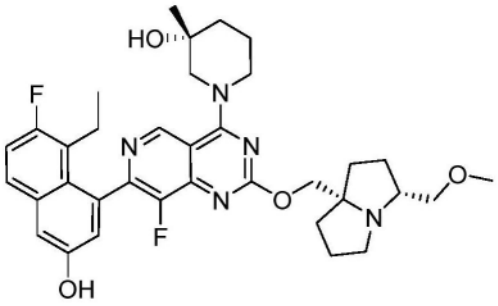
[1300] 步骤D.((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向(3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(100mg,1.0当量)在DCM(0.8mL)中的溶液中添加TFA(400uL,23.1当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,粗品)。

[1301] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(29.8mg,1.0当量)、4Å分子筛(5mg)和t-BuONa(61.8mg,4.0当量)在甲苯(1mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟。添加(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(85.0mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,在真空下浓缩并通过制备型HPLC[柱:YMC Triart C18 150×25mm×5μ

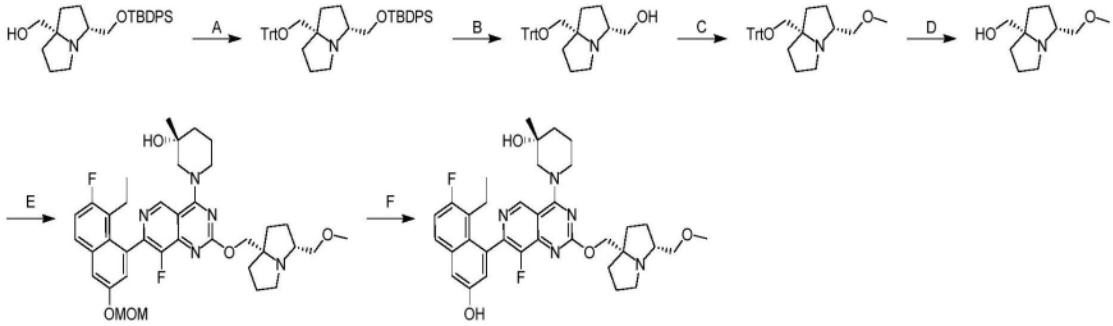
m;A:水(FA),B:ACN,B%:40%-60%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,27%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.5。

[1302] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(20.0mg,1.0当量)在MeOH(0.2mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,0.2mL)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,用MeCN(0.5mL)稀释,并用10% $NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=约7。将混合物直接通过制备型HPLC[柱:YMC Triart C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN,B%:20%-50%,经8.5min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(14.0mg,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(s,1H),8.56(br d,J=2.0Hz,1H),7.70(dd,J=5.9,9.0Hz,1H),7.33(d,J=2.7Hz,1H),7.27(t,J=9.4Hz,1H),7.08(s,1H),4.61(br s,5H),4.44(br s,1H),4.33(br t,J=14.8Hz,1H),3.72-3.58(m,1H),3.57-3.42(m,3H),3.34(br s,3H),2.54-2.42(m,1H),2.39-1.74(m,13H),1.31(d,J=10.0Hz,3H),0.88-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

实例886



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1303] 步骤A.(3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(6.00g,1.0当量)和TEA(2.96g,2.0当量)在DCM(60mL)中的溶液中添加TrtCl(6.12g,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)洗涤并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(9.00g,粗品)。

[1304] 步骤B.((3R,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇:向

(3R,7aS)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(9.00g,1.0当量)在DMF(90mL)中的溶液中添加CsF(31.5g,15当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤,并将滤液直接通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(4.00g,70%产率)。

[1305] 步骤C.(3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3R,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(100mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加NaH(19.3mg,60%纯度,2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加MeI(34.3mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物通过添加冰水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:22%-52%,经7min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,47%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=428.4。

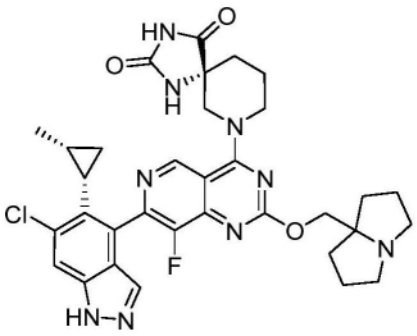
[1306] 步骤D.((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:向(3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(50.0mg,1.0当量)在DCM(0.4mL)中的溶液中添加TFA(200uL,23.1当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(50.0mg,粗品)。

[1307] 步骤E.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.5mg,1.0当量)、4Å分子筛(2mg)和t-BuONa(79.9mg,4.0当量)在甲苯(1mL)中的混合物在0℃下搅拌10分钟。添加(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(110mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用H_2O(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:YMC Triart C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN,B%:24%-54%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(25.0mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.5。

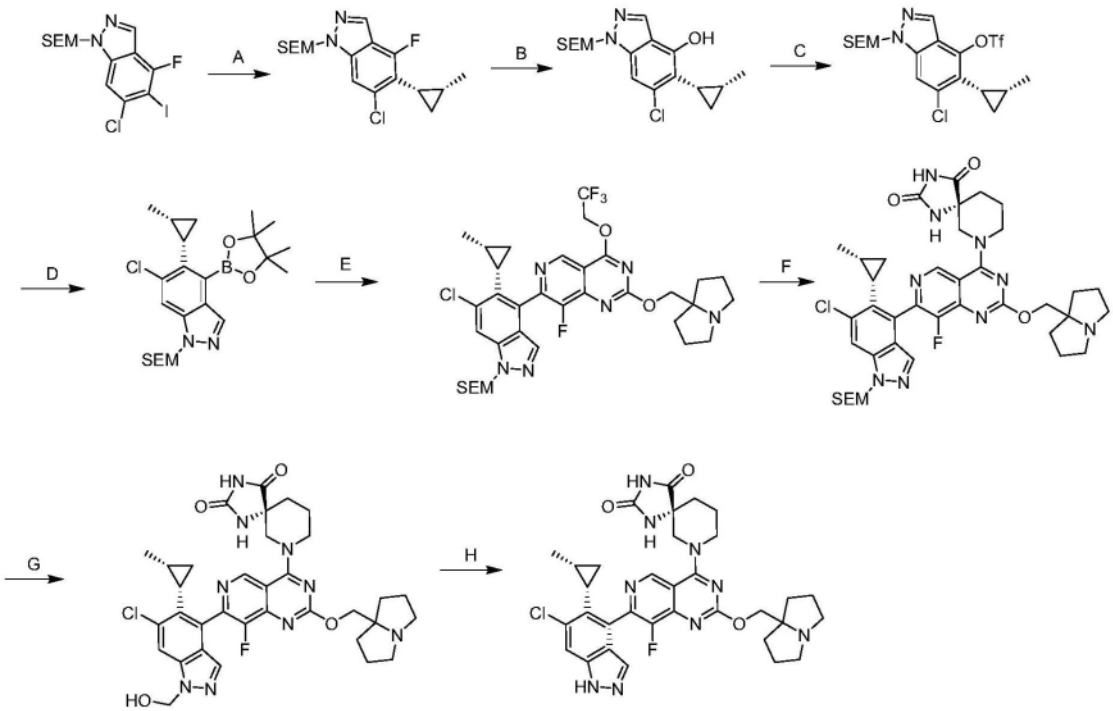
[1308] 步骤F.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在0℃下,向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aS)-3-(甲氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(15.0mg,1.0当量)在MeOH(0.15mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,300uL)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在减压下在30℃下浓缩,用MeCN(0.5mL)稀释并用10% $NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=约7。将混合物直接通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×5μm;A:水(FA),B:ACN,B%:47%-54%,经8min]、制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:17%-47%,min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(8.00mg,55%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(d,J=5.6Hz,1H),8.64-8.48(m,1H),7.70(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.27(t,J=9.2Hz,1H),7.13-7.00(m,1H),4.61(br s,3H),4.45-4.28(m,3H),3.71-3.57(m,1H),3.50(br d,J=5.2Hz,3H),3.36(d,J=6.8Hz,3H),3.24-3.05(m,2H),2.48(qd,J=7.2,14.4Hz,1H),2.35-

2.13(m,3H),2.12-1.95(m,4H),1.94-1.75(m,6H),1.31(d,J＝9.2Hz,3H),0.90-0.77(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝634.3。

实例887



(R)-7-(7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1309] 步骤A.6-氯-4-氟-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:向6-氯-4-氟-5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(10.0g,1.0当量)和4,4,5,5-四甲基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(8.53g,2.0当量)在二噁烷(75mL)和H_2O(25mL)中的混合物中添加K_3PO_4(14.9g,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(1.71g,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(4.70g,54%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝355.0。

[1310] 步骤B.6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇:在0℃下,向6-氯-4-氟-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲

硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(3.00g,1.0当量)和2-(甲基磺酰基)乙烷-1-醇(4.20g,4.0当量)在DMAc(30mL)中的溶液中逐份添加NaH(2.03g,60%纯度,6.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(1.50g,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=353.1。

[1311] 步骤C.6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯:在-70℃下,向6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-醇(4.10g,1.0当量)和DIEA(6.07mL,3.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中添加Tf_2O(3.83mL,2.0当量)。将反应在-70℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(40mL)稀释并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(4.50g,78%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.97(d,J=6.8Hz,1H),7.71(dd,J=0.8,9.2Hz,1H),5.70(d,J=5.6Hz,2H),3.63-3.50(m,2H),1.61-1.55(m,1H),1.54-1.38(m,1H),1.38-1.32(m,2H),1.01-0.97(m,1H),0.93-0.86(m,2H),0.84-0.62(m,2H),-0.05(d,J=4.0Hz,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=485.0。

[1312] 步骤D.6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑:向6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基三氟甲烷磺酸酯(500mg,1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(314mg,1.2当量)和KOAc(202mg,2.0当量)在MeCN(10mL)中的混合物中添加$P(Cy_3)$-Pd-G3(75.7mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在90℃下搅拌6小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释并过滤,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色液体的标题化合物(850mg,44%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.12(d,J=0.8Hz,1H),7.65(d,J=0.8Hz,1H),5.67(s,2H),3.55-3.45(m,2H),1.47(d,J=10.8Hz,12H),1.32(d,J=5.6Hz,3H),1.27-1.26(m,1H),0.92-0.78(m,5H),0.01--0.10(m,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z=463.2。

[1313] 步骤E.7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)、6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑(121mg,1.1当量)和K_3PO_4(1.5M,475μL,3.0当量)在甲苯(2mL)中的混合物中添加APhos-Pd-G3(15.1mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在70℃下搅拌4小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(85.0mg,16%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=721.6。

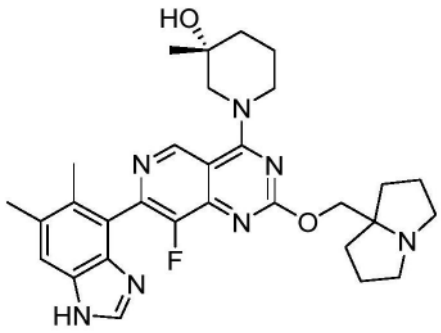
[1314] 步骤F.(R)-7-(7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(85mg,1.0当量)、(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(39.9mg,2.0当量)和4Å分子筛(50mg)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(61.6μL,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=790.4。

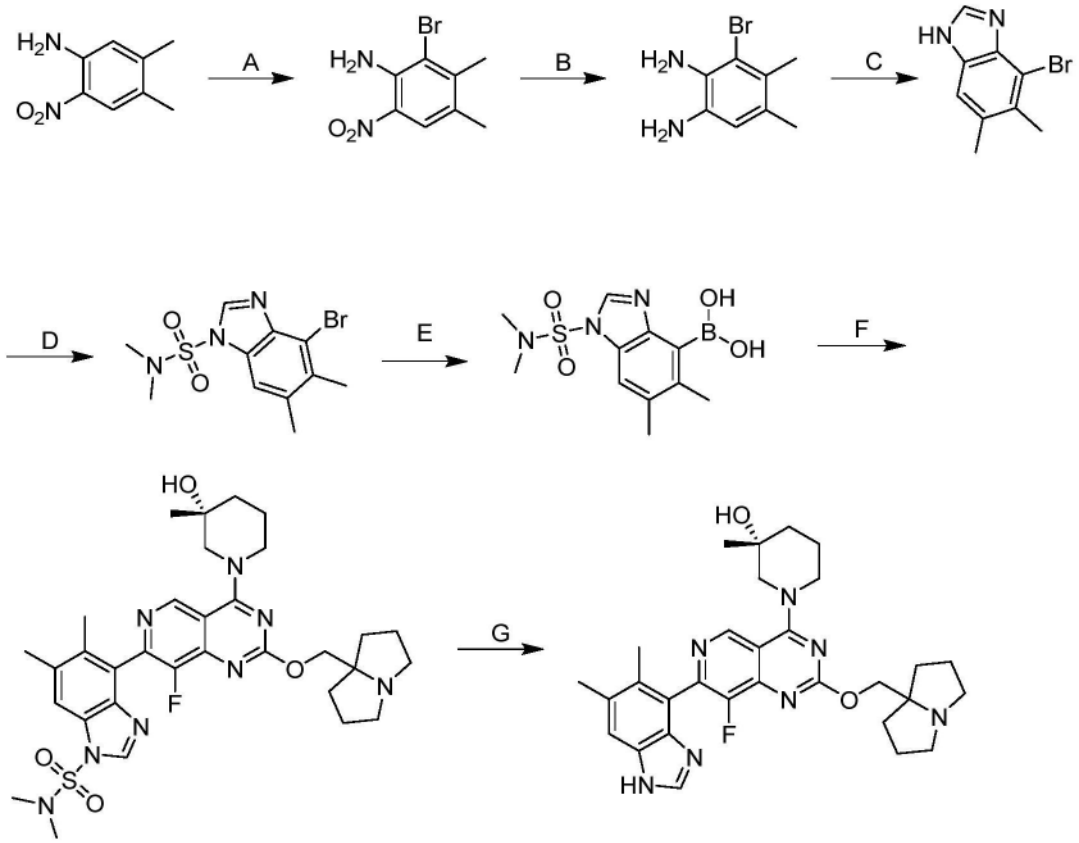
[1315] 步骤G.(R)-7-(7-((R)-6-氯-1-(羟基甲基)-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下,向(R)-7-(7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40.0mg,1.0当量)在DCM(0.25mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,133当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)调节pH至8,并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(35mg,99%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=690.4。

[1316] 步骤H.(R)-7-(7-((R)-6-氯-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(R)-7-(7-((R)-6-氯-1-(羟基甲基)-5-((1S,2R)-2-甲基环丙基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(30mg,1.0当量)在THF(0.01mL)中的溶液中添加$NH_3 \cdot H_2O$(5.46g,6.00mL,25%纯度,896当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(2mL)稀释并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex C18 75×30mm×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,经7min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(9.32mg,32%产率,HCOOH盐);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34-9.12(m,1H),7.99-7.59(m,2H),4.69-4.57(m,2H),4.50(br d,J=8.0Hz,1H),4.01-3.69(m,3H),3.58-3.46(m,2H),3.13(br d,J=5.6Hz,2H),2.36-1.90(m,12H),1.81-1.65(m,1H),1.10-0.72(m,3H),0.64(br d,J=4.4Hz,1H),0.54-0.11(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=660.3。

实例888



(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1317] 步骤A.2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯胺:向4,5-二甲基-2-硝基苯胺(10.0g,1.0当量)在乙腈(200mL)中的溶液中添加NBS(11.8g,1.1当量)。将反应在20℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc(4×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(15.0g,粗品)。

[1318] 步骤B.3-溴-4,5-二甲基苯-1,2-二胺:向2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯胺(15.0g,1.0当量)和NH_4Cl(13.1g,4.0当量)在乙醇(300mL)和H_2O(150mL)中的溶液中缓慢添加Zn粉(16.2g,4.1当量)。将反应在60℃下搅拌30分钟并且在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)调节至pH=8,并用EtOAc(4×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10.0g,76%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.50(s,1H),3.56(br s,4H),2.29(s,3H),2.21(s,3H)。

[1319] 步骤C.4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑:将3-溴-4,5-二甲基苯-1,2-二胺(4.00g,1.0当量)在HCOOH(40mL)中的混合物在100℃下搅拌2小时。浓缩混合物。将混合物用饱和Na_2CO_3水溶液(100mL)调节至pH=8,并用EtOAc(4×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.20g,73%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=224.9,226.9。

[1320] 步骤D.4-溴-N,N,5,6-四甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-磺酰胺:在0℃下,向4-溴-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.50g,1.0当量)在DMAc(30mL)中的溶液中缓慢添加NaH(1.33g,60%纯度,3.0当量)持续0.5小时。将反应在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将二甲基氨磺酰氯(2.39g,1.5当量)添加到混合物中。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用

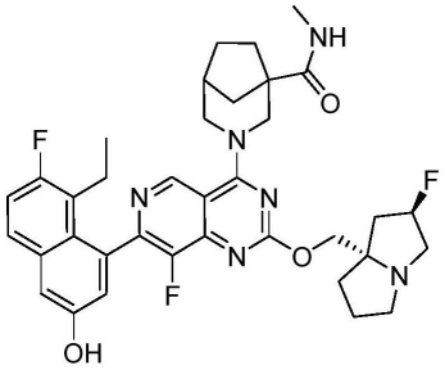
水(30mL)稀释并用EtOAc(4×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.50g,93%产率);LCMS(ESI,M+1,M+3):m/z=331.9,333.9。

[1321] 步骤E.(1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)硼酸:向4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.59g,3.0当量)、4-溴-N,N,5,6-四甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-磺酰胺(2.00g,1.0当量)和KOAc(1.18g,2.0当量)在甲苯(30mL)中的混合物中添加P(Cy_3)Pd G3(391mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌12小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(4×30mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1% $NH_3 \cdot H_2O$条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,25%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=298.0。

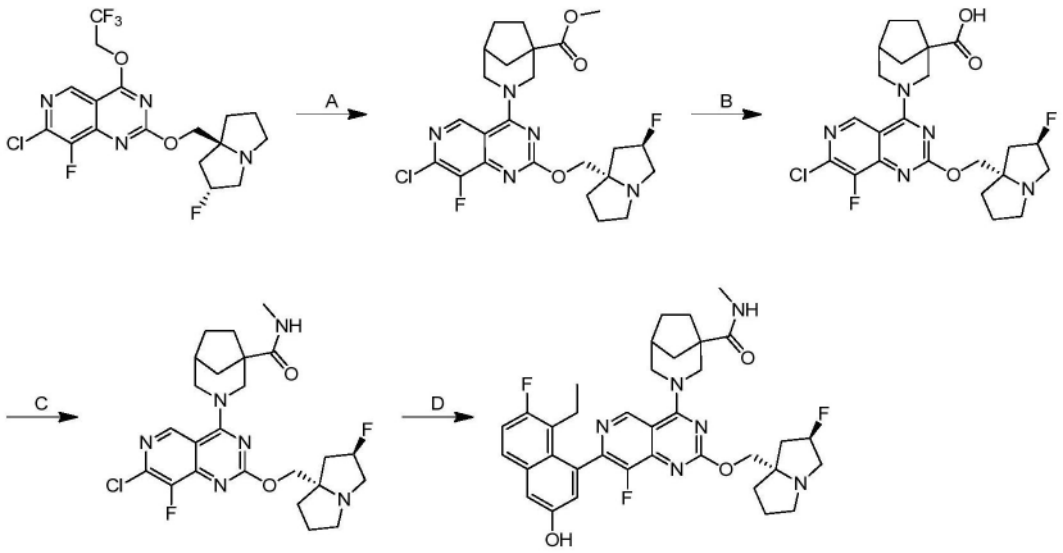
[1322] 步骤F.4-(8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N,N,5,6-四甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-磺酰胺:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)和(1-(N,N-二甲基氨磺酰基)-5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)硼酸(102mg,1.5当量)在甲苯(2mL)和H_2O(459μL)中的混合物中添加K_3PO_4(146mg,3.0当量)和Aphos-Pd-G3(14.6mg,0.10当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(4×5mL)萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,63%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=653.2。

[1323] 步骤G.(3R)-1-(7-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向4-(8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N,N,5,6-四甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-磺酰胺(130mg,1.0当量)在EtOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl(12M,2mL)。将反应在50℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用饱和Na_2CO_3水溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(4×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10/1]和制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:0%-30%,经10min]纯化两次,以得到呈白色固体的标题化合物(6.57mg,5.5%产率,0.73HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.30(s,1H),8.05(s,1H),7.57(s,1H),4.60(br s,3H),4.34(br d,J=13.2Hz,1H),3.67-3.55(m,3H),3.50-3.38(m,1H),3.24-3.12(m,2H),2.49(s,3H),2.34-2.24(m,2H),2.23-2.20(m,3H),2.20-2.13(m,3H),2.13-1.99(m,4H),1.93-1.84(m,1H),1.84-1.74(m,2H),1.30(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=546.4。

实例889



3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺



[1324] 步骤A.3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯:向3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯(609mg,1.3当量,HCl)和DIEA(1.60mL,4.0当量)在DMF(4mL)中的混合物中添加4Å分子筛(50mg)。将反应在20℃下搅拌10分钟。将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1g,1.0当量)添加到混合物中。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(900mg,76%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=508.2。

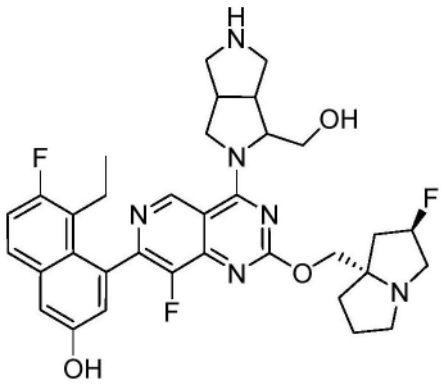
[1325] 步骤B.3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸:在0℃下,向3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯(400mg,1.0当量)在THF(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加NaOH(157mg,5.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用1N HCl水溶液调节pH至6,并通过反相(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(235mg,56%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=494.1。

[1326] 步骤C.3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)

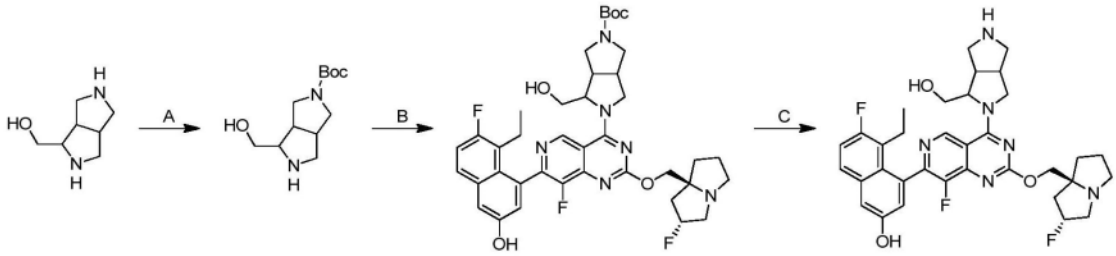
吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:在0℃下,向3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸(135mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中滴加TEA(442mg,16.0当量)和T_3P(1.64g,50%纯度,9.4当量)。将反应在0℃下搅拌0.1小时。将甲胺(284mg,10.0当量,HCl)添加至上述混合物中。将反应在20℃下搅拌1小时。在0℃下向混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(16mL)并用EtOAc(8×4mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(220mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=507.2。

[1327] 步骤D.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:向3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺(200mg,1.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(162mg,1.3当量)在甲氧基环戊烷(4mL)中的溶液中添加CataCXium A Pd G3和K_3PO_4(1.5M,789μL,3.0当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌4小时。将混合物用水(3mL)稀释并用EtOAc(4×4mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反向(0.1% FA条件)和制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,8分钟)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(95mg,36%产率);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.08(d,J=1.6Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.32-7.20(m,2H),7.06(t,J=2.4Hz,1H),5.43-5.19(m,1H),5.06-4.90(m,2H),4.58(br s,1H),4.38-4.21(m,2H),3.73-3.50(m,2H),3.26-3.17(m,2H),3.01(dt,J=5.6,9.2Hz,1H),2.77(d,J=2.8Hz,3H),2.59-2.41(m,2H),2.40-2.10(m,4H),2.09-1.94(m,4H),1.88(br s,4H),1.70-1.51(m,1H),0.80(br t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.4。

实例890



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

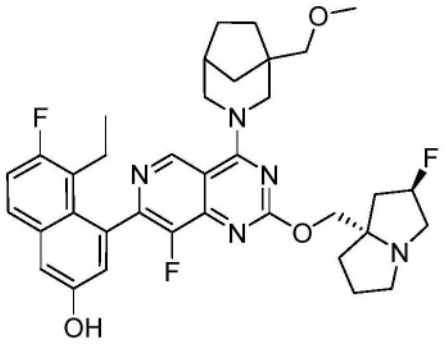


[1328] 步骤A.4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-基)甲醇(200mg,1.0当量,2HCl盐)和TEA(564mg,6.0当量)在DCM(2mL)和MeOH(2mL)中的溶液中添加Boc_2O(223mg,1.1当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(220mg,粗品)。

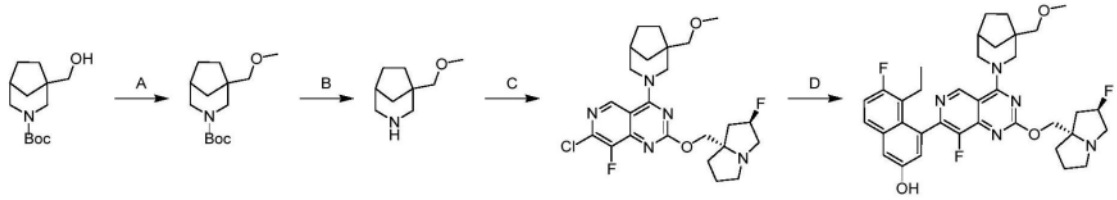
[1329] 步骤B.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(289mg,1.0当量)和4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(220mg,2.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(293mg,5.0当量)和4Å分子筛(200mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:47%-77%,9min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18.0mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=735.4。

[1330] 步骤C.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(1-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-(羟基甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(15.0mg,1.0当量)在DCM(0.1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,75.00uL)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:2%-32%,7min)纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(2.70mg,21%产率)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34-9.19(m,1H),8.48(br d,J=1.2Hz,1H),7.69(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.39-7.20(m,2H),7.08-6.95(m,1H),5.52-5.29(m,2H),5.14-5.00(m,3H),4.47-4.28(m,2H),4.25-4.09(m,1H),4.08-3.97(m,1H),3.88(br dd,J=1.6,13.2Hz,1H),3.74-3.52(m,3H),3.49-3.38(m,2H),3.22-3.05(m,2H),2.62-2.40(m,1H),2.39-2.28(m,1H),2.25-2.06(m,4H),2.01-1.87(m,1H),1.18(t,J=7.2Hz,2H),0.85-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=635.4。

实例891



5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



[1331] 步骤A.1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃下,向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DMAc(2mL)中的溶液中逐份添加NaH(49.7mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下添加MeI(118mg,2.0当量)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将混合物在0℃下用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(105mg,粗品)。

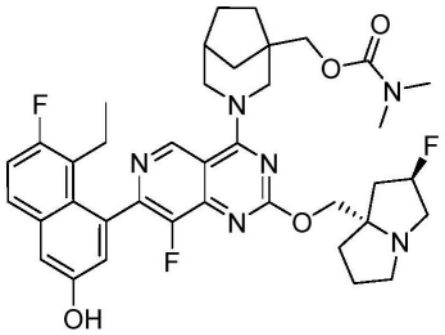
[1332] 步骤B.1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷:在0℃下,向1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(105mg,1.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4mL,39当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈白色固体的标题化合物(63.0mg,粗品,HCl)。

[1333] 步骤C.7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在25℃下,向1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(52.4mg,1.5当量,HCl)和7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(80.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(118mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(90.0mg,粗品)。

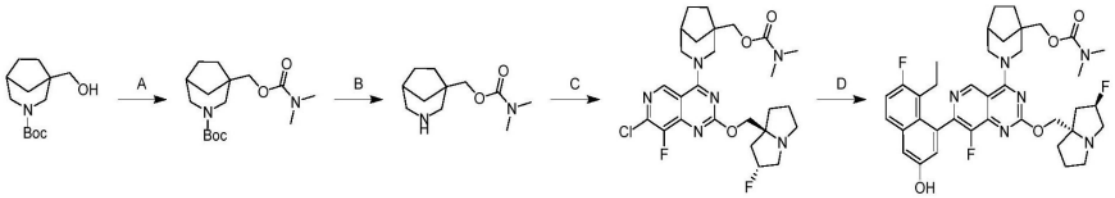
[1334] 步骤D.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:将7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-(甲氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(90.0mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(86.4mg,1.5当量)、cataCXium A Pd G3(26.5mg,0.2当量)和K_3PO_4(1.5M,364μL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在80℃下搅拌3小时。将混合物用

水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=100/1至10/1)纯化,并进一步通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:A:水(FA),B:ACN;B%:28%至48%,经9min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(27.6mg,23%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.09(d,J=4.4Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),5.55-5.24(m,1H),4.75-4.71(m,1H),4.50-4.34(m,2H),3.66-3.38(m,8H),3.36(d,J=4.8Hz,3H),3.21-3.12(m,1H),2.54-2.45(m,2H),2.44-2.29(m,2H),2.28-2.17(m,2H),2.16-2.05(m,2H),2.04-1.93(m,1H),1.89-1.73(m,2H),1.69-1.46(m,4H),0.86-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1,M/2+1):m/z=648.3,324.7。

实例892



(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲基二甲基氨基甲酸酯



[1335] 步骤A.1-(((二甲基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃下,向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在DMAc(2.00mL)中的溶液中逐份添加NaH(49.7mg,60%纯度,3.0当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下添加N,N-二甲基氨基甲酰氯(89.1mg,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物在0℃下用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,粗品)。

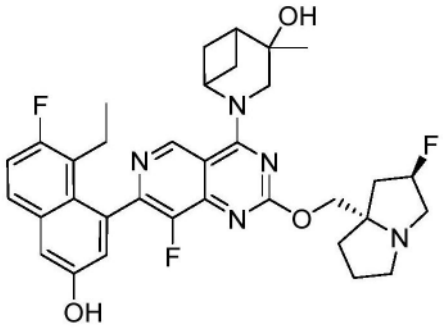
[1336] 步骤B.(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:在0℃下,向1-(二甲基氨基甲酰基氧基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在ACN(1.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,80.0uL,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(77.0mg,粗品)。

[1337] 步骤C.(3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(90mg,1.0当量)和3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基甲基N,N-二甲基

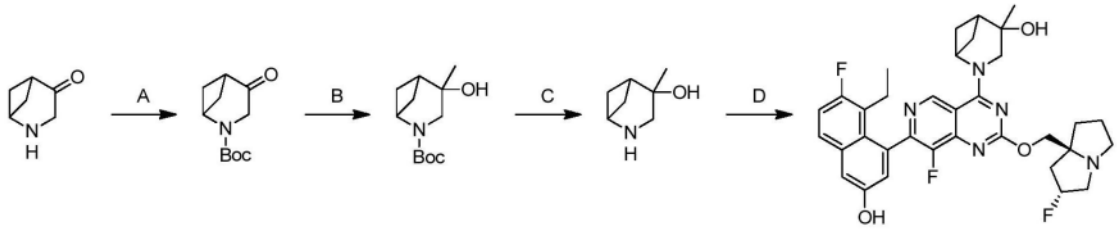
氨基甲酸酯(76.5mg,1.5当量,HCl)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加DIEA(79.5mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(130mg,粗品)。LCMS(ESI,M+1):m/z=551.1。

[1338] 步骤D.(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲基二甲基氨基甲酸酯:向(3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲基二甲基氨基甲酸酯(130mg,61%纯度,1.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(68.25mg,1.5当量)在甲氧基环戊烷(3.00mL)中的溶液中添加cataCXium®A Pd G3(21.0mg,0.2当量)和K_3PO_4水溶液(1.5M,288uL,3.0当量)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在N_2气氛下在80℃下搅拌3小时。将混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(4mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex lun 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:24%-54%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(32.1mg,31%产率,HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.10(d,J=3.6Hz,1H),7.67(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),5.47-5.20(m,1H),4.79-4.66(m,2H),4.41-4.25(m,2H),4.22-4.05(m,2H),3.63(td,J=5.6,11.6Hz,1H),3.53(td,J=7.8,12.3Hz,1H),3.46-3.32(m,2H),3.30-3.23(m,1H),3.08(dt,J=5.8,9.6Hz,1H),2.93(br d,J=12.4Hz,6H),2.55-2.44(m,2H),2.43-2.31(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.23-2.12(m,2H),2.09-2.00(m,2H),1.98-1.79(m,3H),1.74-1.64(m,2H),1.63-1.52(m,2H),0.84-0.74(m,3H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=705.3。

实例893



2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-4-醇



[1339] 步骤A.4-氧代-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯:向2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-4-酮(100mg,1.0当量)和TEA(376uL,3当量)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(21.3mg,0.2当量)和Boc_2O(393mg,2当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合

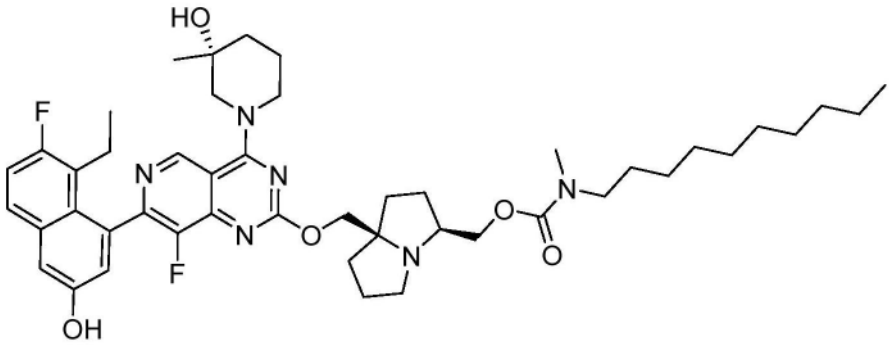
物用H_2O(5mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,84%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.67-4.63(m,1H),4.12-4.08(m,2H),2.90(q,J=5.6Hz,1H),2.68-2.61(m,2H),1.84(br s,2H),1.41(s,9H)。

[1340] 步骤B.4-羟基-4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯:在0℃下,向4-氧代-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(80mg,1当量)在THF(1mL)中的溶液中添加MeMgBr(1M,568uL,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(5mL)淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干,浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以20mL/min的0%-50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(47mg,粗品)。

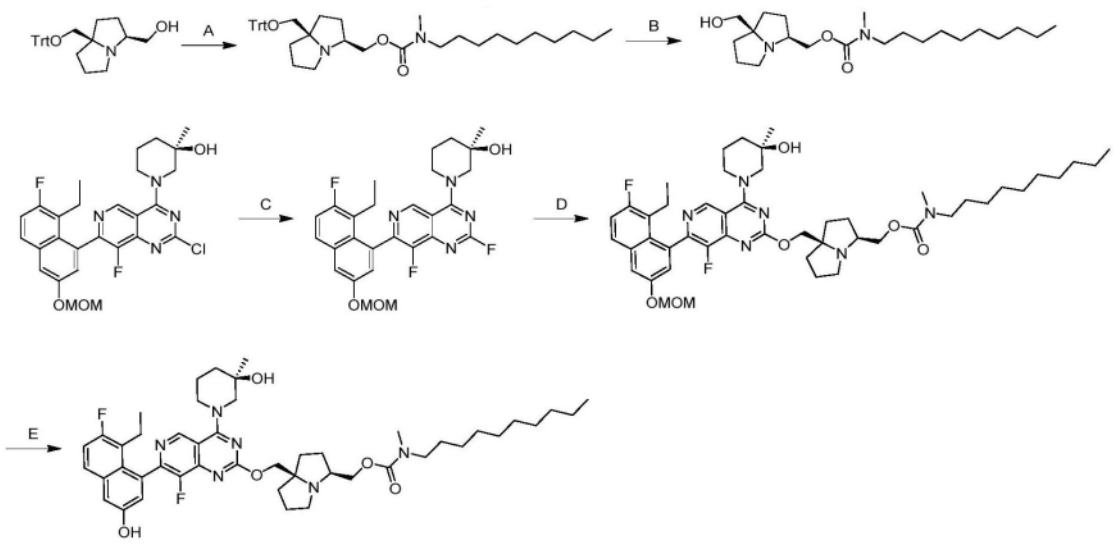
[1341] 步骤C.4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-4-醇:向4-羟基-4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(40mg,1当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,38当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色油状物的标题化合物(23mg,粗品)。

[1342] 步骤D.2-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-4-醇:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30mg,1当量)和4-甲基-2-氮杂双环[3.1.1]庚烷-4-醇(6.44mg,1当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加K_3PO_4(21.5mg,2当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC(柱:Boston Green ODS150*30mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%-50%,6min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.25mg,13%产率,0.39HCOOH)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.94(br s,1H),7.71-7.65(m,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.09-7.02(m,1H),5.45-5.26(m,1H),4.48-4.13(m,5H),3.50-3.37(m,1H),3.11-3.04(m,1H),2.67-1.81(m,15H),1.48-1.27(m,3H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=620.3。

实例894



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯



[1343] 步骤A.((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯:在40℃下,向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(200mg,1.0当量)和TEA(245mg,5.0当量)在THF(10mL)中的溶液中滴加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(195mg,2.0当量)。在40℃下搅拌3小时后,将N-甲基癸烷-1-胺盐酸盐(110mg,1.1当量)在DMF(0.5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应在80℃下搅拌9小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,51%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=611.6。

[1344] 步骤B.((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯(196mg,1当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(4.62g,126当量)。将反应在25℃下搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(189mg,粗品),其不经进一步纯化而用于下一步骤;LCMS(ESI,M+1):m/z=369.3。

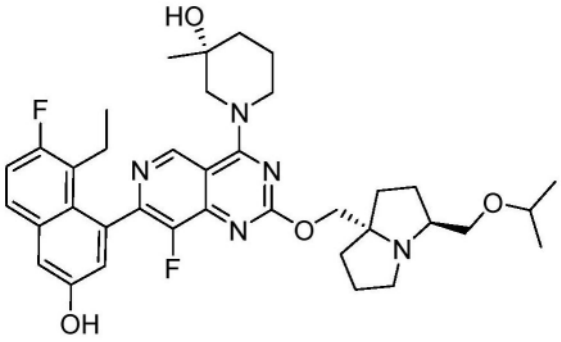
[1345] 步骤C.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2,8-二氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(100mg,1.0当量)在DMSO(2mL)中的溶液中添加KF(220mg,3.79mmol,20当量)。将反应在120℃下搅拌0.5小时。将混合物用EtOAc(20mL)稀释。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以15ml/min的0%-10%二氯甲烷/甲醇的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(92mg,74%产率);(ESI,M+1):m/z=513.1

[1346] 步骤D.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯:向(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2,8-二氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(92.0mg,1当量)和((3S,7aR)-7a-(羟基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯(86.0mg,1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中添加t-BuOK(1M,420uL,3当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物

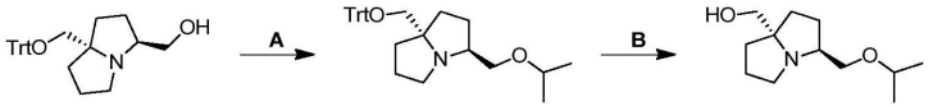
通过添加H_2O(10mL)淬灭并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,以15ml/min的0%-10%二氯甲烷/甲醇的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(69mg,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=861.3。

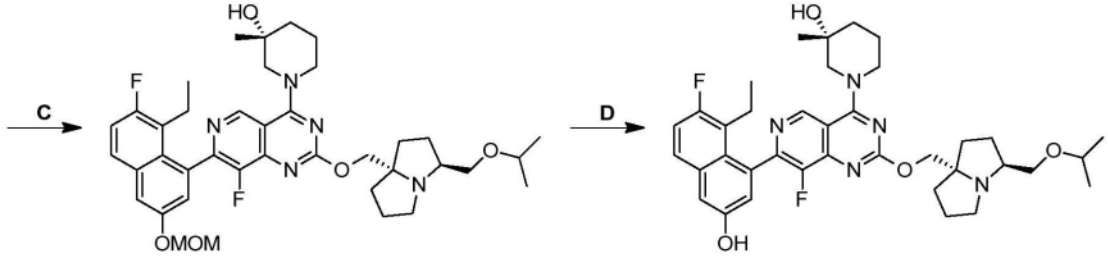
[1347] 步骤E.((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯:向((3S,7aR)-7a-(((7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲基癸基(甲基)氨基甲酸酯(69mg,1.0当量)在二噁烷(1mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(柱:0-Welch C18 150*30mm*5um;流动相:[水(FA)-ACN];B%:25%-65%,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.07mg,6.1%产率,0.23HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.27-9.17(m,1H),8.56-8.47(m,1H),7.71-7.64(m,1H),7.33-7.29(m,1H),7.28-7.22(m,1H),7.12-7.02(m,1H),4.55-4.50(m,1H),4.46-4.25(m,3H),4.24-4.09(m,1H),4.08-3.96(m,1H),3.71-3.57(m,1H),3.53-3.41(m,1H),3.29-3.08(m,4H),3.06-2.79(m,4H),2.53-2.39(m,1H),2.33-1.74(m,13H),1.61-1.43(m,2H),1.37-1.19(m,17H),1.02-0.68(m,6H)。LCMS(ESI,M+1):m/z=817.5。

实例895



(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇





[1348] 步骤A.(3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:在0℃下,向((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(500mg,

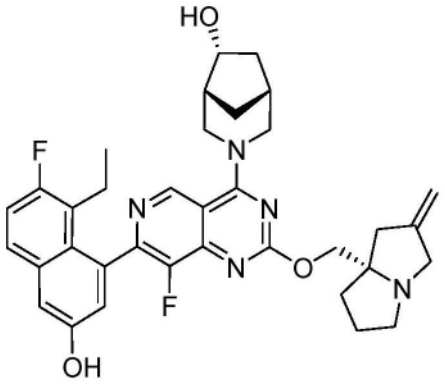
1.0当量)在THF(10mL)中的混合物中添加NaH(483mg,60％纯度,10当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将2-碘丙烷(4.11g,20当量)添加至上述混合物中。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(8mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1％)/乙腈]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(90.0mg,16％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝456.2。

[1349] 步骤B.((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:将(3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(50.0mg,1.0当量)在TFA(1.54g,123.当量)中的混合物在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用MeOH稀释。向混合物中添加$NaHCO_3$(200mg)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(125mg,粗品)。

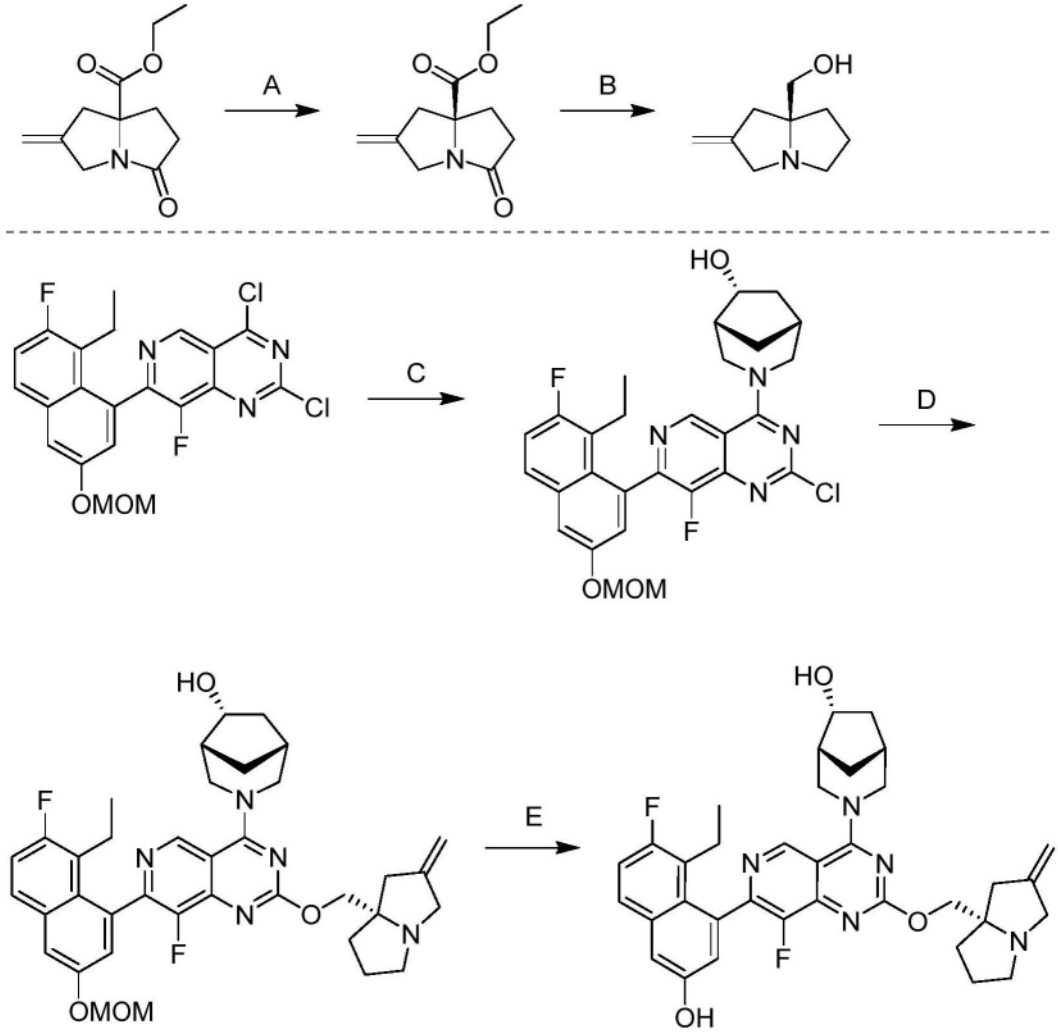
[1350] 步骤C.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-40℃下,向((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(120mg,1.5当量)和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(198mg,1.0当量)在THF(1.0mL)中的混合物中添加t-BuONa(1M,750uL,2.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc(2mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1％)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(32.0mg,12％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝706.6。

[1351] 步骤D.(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(R)-1-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aS)-3-(异丙氧基甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(30.0mg,1.0当量)在HCl•MeOH(2M,1.5mL,70当量)中的混合物在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH＝7,并用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(FA)-ACN];B％:23％-53％,10min)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3.03mg,10％产率,0.27HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝9.22(s,1H),7.68(dd,J＝5.2,8.8Hz,1H),7.37-7.19(m,2H),7.06(t,J＝2.4Hz,1H),4.61-4.44(m,2H),4.42-4.25(m,2H),3.67(br d,J＝4.8Hz,2H),3.65-3.57(m,2H),3.52-3.34(m,2H),3.19-2.96(m,2H),2.53-2.37(m,1H),2.31-2.07(m,4H),2.04-1.68(m,9H),1.29(d,J＝9.6Hz,3H),1.17(dt,J＝2.4,4.0Hz,6H),0.81(td,J＝7.2,11.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝662.3。

实例896



((1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[1352] 步骤A.(S)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯:将2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(10g)通过SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IK(250mm×50mm,10um);流动相:CO_2-i-PrOH(0.1% NH_3H_2O);B%:0%,等度洗脱模式]分离,以得到呈浅黄色胶状物的标题化合物(4.4g,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=210.1。

[1353] 步骤B.(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在0℃下,向(S)-2-亚甲

基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(3.40g,1.0当量)在THF(34mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(1M,162mL)。将反应在0℃下搅拌5小时。将混合物在0℃下用水(8mL)、15% NaOH(8mL)和水(24mL)淬灭,并且然后用EtOAc(500mL)稀释。将$NaSO_4$(60g)添加至混合物中。将混合物搅拌0.16小时并过滤。将滤饼用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液浓缩并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1]纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(1.02g,41%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.92(br d,J=10.4Hz,2H),3.66(br d,J=14.4Hz,1H),3.36-3.22(m,3H),3.17-3.06(m,1H),2.73-2.61(m,1H),2.51-2.45(m,1H),2.36-2.30(m,1H),1.96-1.85(m,2H),1.85-1.66(m,2H)。

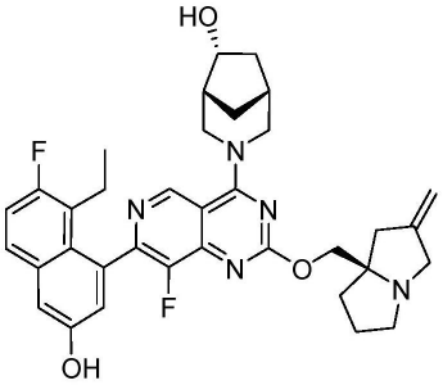
[1354] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在-40℃下,向2,4-二氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.26g,1.0当量)和DIEA(1.09g,3.0当量)在DCM(13mL)中的溶液中滴加(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(356mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液。将反应在-40℃下搅拌1小时。将混合物在20℃下用水(40mL)淬灭并用DCM(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.38g,91%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=541.2。

[1355] 步骤D.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(690mg,1.0当量)和(S)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(586mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(824mg,5.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物在20℃下用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15um;流动相:水(FA)-ACN;梯度:22%-52% B,经15min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(400mg,47%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.5。

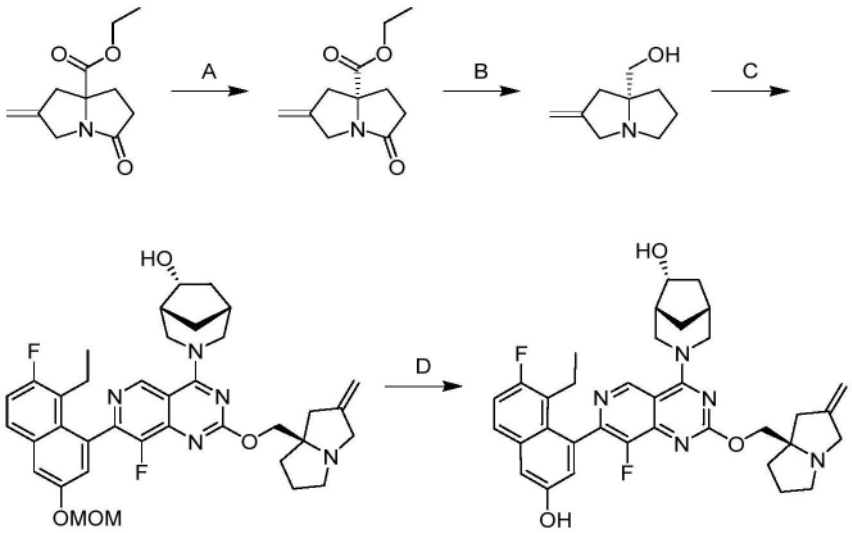
[1356] 步骤E.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(100mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,5mL)。将反应在0℃下搅拌6小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(3mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7,并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:C18 150×30mm;流动相:水(FA)-ACN;梯度:12%-42% B,经7min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(71.5mg,76%产率,0.75HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.12-9.73(m,1H),9.42-9.20(m,1H),7.77(br dd,J=6.0,8.0Hz,1H),7.44-7.27(m,2H),7.13-6.98(m,1H),4.93(br s,2H),4.89-4.77(m,1H),4.76-4.66(m,1H),4.63-4.54(m,1H),4.24-4.09(m,2H),4.05-3.96(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.63-3.56(m,1H),3.28-3.15(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.65-2.57(m,2H),2.42-2.30(m,3H),2.21-2.04(m,3H),2.03-1.95(m,1H),1.93-1.75(m,3H),1.75-1.60(m,

2H),1.32-1.21(m,1H),0.80-0.68(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝614.4。

实例897



((1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[1357] 步骤A.(R)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯:将2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(10g)通过SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IK(250mm×50mm,10μm);流动相:CO_2-i-PrOH(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$);B%:0%,等度洗脱模式]分离,以得到呈浅黄色胶状物的标题化合物(4.40g,42%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝210.1。

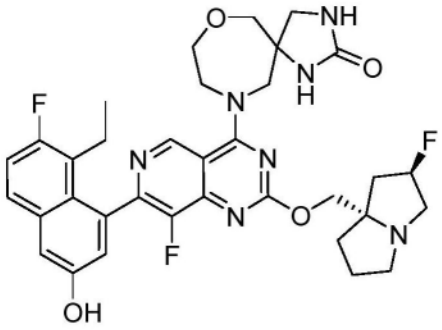
[1358] 步骤B.(R)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在0℃下,向(R)-2-亚甲基-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(3.40g,1.0当量)在THF(34mL)中的溶液中滴加DIBAL-H(1M,162mL)。将反应在0℃下搅拌5小时。将混合物在0℃下用水(8mL)、15% NaOH(8mL)和水(24mL)淬灭,并且然后用EtOAc(500mL)稀释。将无水$NaSO_4$(60g)添加至混合物中。将混合物搅拌0.16小时并过滤。将滤饼用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液浓缩并通过柱色谱法[Al_2O_3,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至0/1]纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(790mg,32%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝4.91(br d,J＝10.8Hz,2H),3.64(br d,J＝14.4Hz,1H),3.33-3.23(m,3H),3.14-3.04(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.37-2.29(m,1H),1.96-1.84(m,2H),1.83-1.64(m,2H)。

[1359] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-

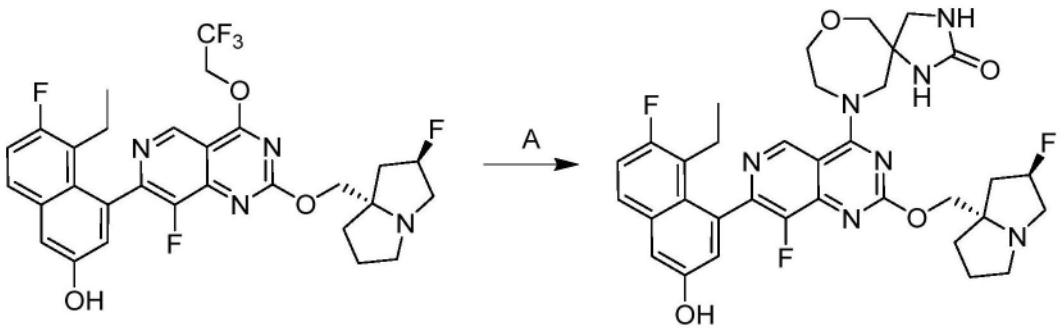
(((R)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(690mg,1.0当量)和(R)-(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(586mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(824mg,5.0当量)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物在20℃下用水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm;流动相:水(FA)-ACN;梯度:22%-52% B,经15min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,59%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=658.4。

[1360] 步骤D.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(100mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,5mL)。将反应在0℃下搅拌6小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(3mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7,并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:C18 150×30mm;流动相:水(FA)-ACN;梯度:12%-42% B,经7min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(37.0mg,39%产率,0.6OHCOOH);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.23-9.72(m,1H),9.36-9.23(m,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.38-7.30(m,2H),7.03(dd,J=2.4,14.4Hz,1H),4.90(br s,2H),4.86-4.76(m,1H),4.75-4.66(m,1H),4.62-4.54(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.08-3.97(m,2H),3.78-3.68(m 1H),3.57(br d,J=14.0Hz,1H),3.21(br d,J=14.4Hz,2H),3.04-2.98(m,1H),2.64-2.56(m,2H),2.36(br d,J=18.4Hz,3H),2.19-2.02(m,3H),2.01-1.94(m,1H),1.91-1.73(m,3H),1.72-1.61(m,2H),1.24(br d,J=11.6Hz,1H),0.77-0.65(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.4。

实例898

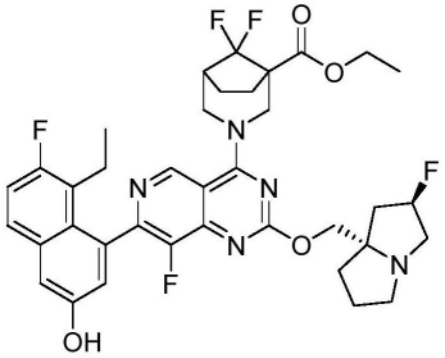


10-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氧杂-1,3,10-三氮杂螺[4.6]十一烷-2-酮

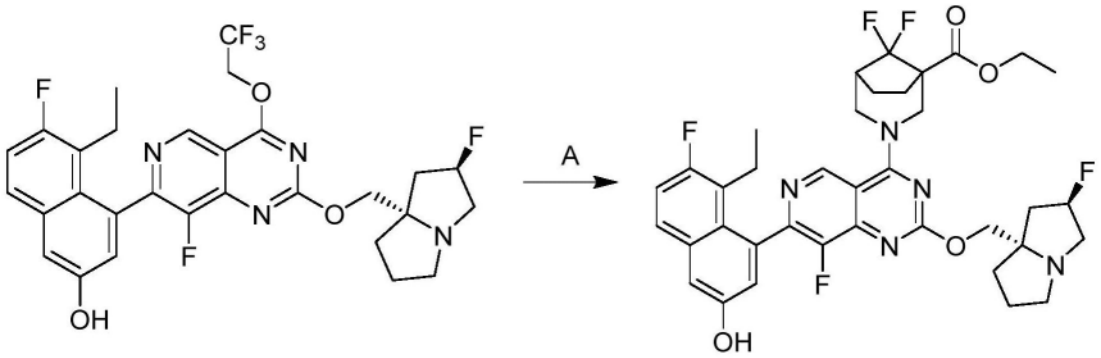


[1361] 步骤A.10-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-7-氧杂-1,3,10-三氮杂螺[4.6]十一烷-2-酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(80mg,1.0当量)和7-氧杂-1,3,10-三氮杂螺[4.6]十一烷-2-酮(34.7mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(86mg,3.0当量)和4Å分子筛(80mg)。将反应在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18×150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:10%-40%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(25.9mg,28%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.34-9.22(m,1H),7.72-7.64(m,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.05(dd,J=2.4,5.6Hz,1H),5.60-5.38(m,1H),5.24-5.11(m,1H),4.65-4.58(m,1H),4.52-4.43(m,1H),4.42-4.37(m,1H),4.29-4.18(m,2H),4.16-4.09(m,1H),4.01(ddd,J=5.6,8.4,14.0Hz,1H),3.86-3.73(m,3H),3.72-3.54(m,3H),3.43-3.34(m,2H),2.59-2.40(m,3H),2.34-2.27(m,1H),2.25-2.15(m,3H),2.13-2.05(m,1H),0.87-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.4。

实例899

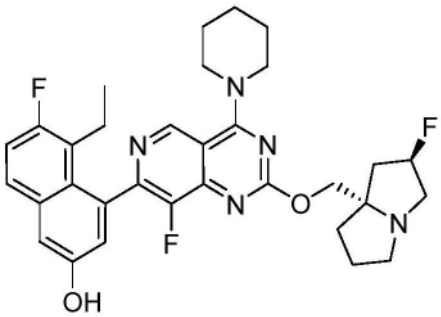


3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸乙酯

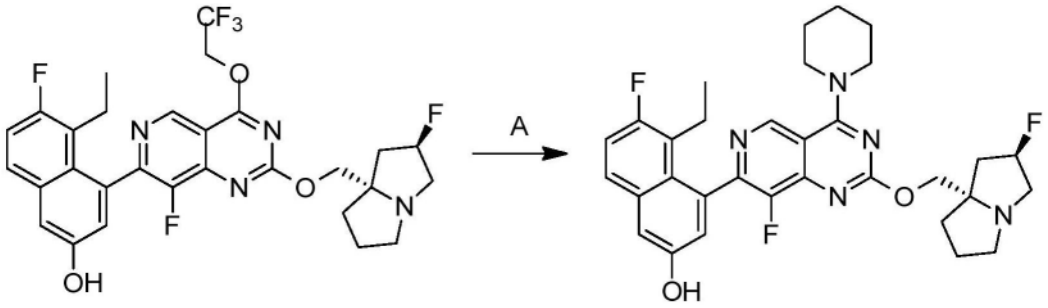


[1362] 步骤A.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸乙酯:在N_2下,向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(130mg,1.0当量)和8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸乙酯(168mg,3.0当量,HCl)在DMF(1.3mL)中的混合物中一次性添加4Å分子筛(75.0mg)和K_3PO_4(140mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:26%-56%,10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(14.2mg,8.6%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.12(s,1H),7.72-7.65(m,1H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),7.25(t,J=9.4Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),5.45-5.26(m,1H),5.04-4.95(m,1H),4.77-4.67(m,1H),4.43-4.34(m,2H),4.31-4.24(m,2H),4.16-4.01(m,2H),3.45-3.37(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.70-2.70(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.49-2.39(m,2H),2.37-2.27(m,2H),2.23-2.14(m,2H),2.11-1.89(m,6H),1.71-1.59(m,1H),1.32(t,J=7.2Hz,3H),0.83-0.76(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=712.2。

实例900

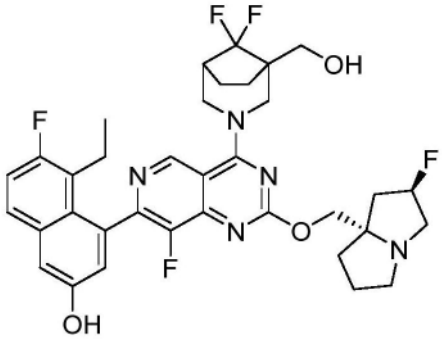


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

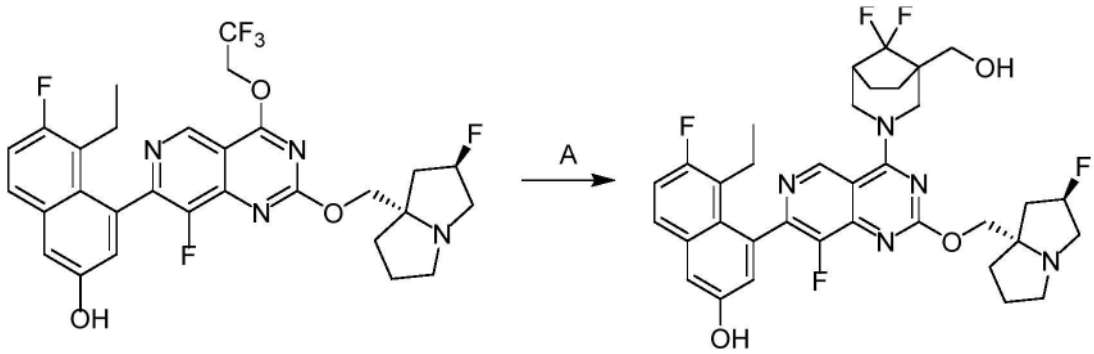


[1363] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(260mg,1.0当量)和4Å分子筛(100mg)在DMF(1mL)中的混合物中添加哌啶(299mg,8.0当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:23%-53%,经10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(62.8mg,24%产率,0.26HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.03(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33-7.18(m,2H),7.06(d,J=2.8Hz,1H),5.47-5.27(m,1H),4.47-4.28(m,2H),4.06(br s,4H),3.55-3.35(m,3H),3.12(dt,J=6.0,9.6Hz,1H),2.54-2.28(m,3H),2.26-2.13(m,2H),2.12-2.03(m,2H),2.02-1.91(m,1H),1.85(br s,6H),0.80(dt,J=1.2,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=578.4。

实例901



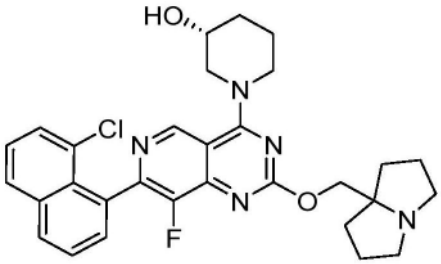
4-(4-(8,8-二氟-1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚



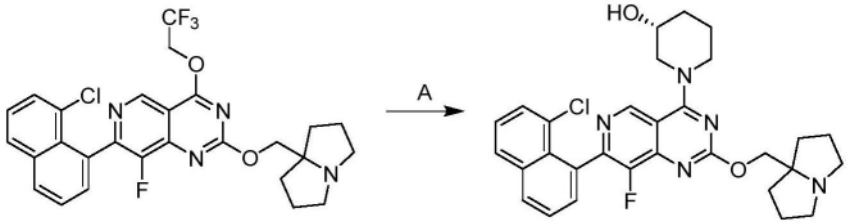
[1364] 步骤A.4-(4-(8,8-二氟-1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-

(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:在N_2下,向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(200mg,1.0当量)和(8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)甲醇(179mg,3.0当量)在DMF(2mL)中的混合物中一次性添加4Å分子筛(50.0mg)和K_3PO_4(215mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;流动相:水(FA)-ACN;B%:25%-45%,58min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(57.6mg,24.21%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.16(d,J=4.0Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.26(t,J=9.6Hz,1H),7.06(d,J=2.4Hz,1H),5.56-5.37(d,J=52.8Hz,1H),5.01-4.89(m,2H),4.59-4.47(m,2H),4.03-3.93(m,1H),3.92-3.81(m,1H),3.79(s,2H),3.75(m,1H),3.68-3.63(m,1H),3.61-3.55(m,1H),3.28(br s,1H),2.63-2.51(m,2H),2.48(br s,1H),2.44-2.37(m,1H),2.36-2.28(m,1H),2.24-2.15(m,3H),2.12-2.01(m,1H),2.00-1.88(m,1H),1.85-1.74(m,2H),1.72-1.59(m,1H),0.84-0.76(m,3H);F NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-72.48,-123.05,-173.72;LCMS(ESI,M+1):m/z=670.1。

实例902



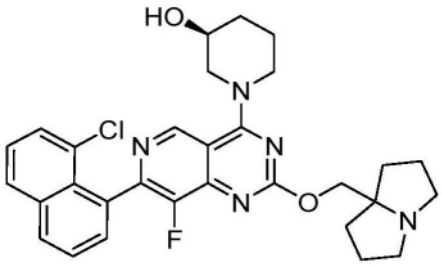
(R)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇



[1365] 步骤A.(R)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇:向7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(70.0mg,1.0当量)、(R)-哌啶-3-醇(38.8mg,3.0当量)和4Å分子筛(30mg)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(49.6mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]和制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:12%-42%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12.5mg,17%产率,0.42HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.15(d,J=6.0Hz,1H),8.18-8.07(m,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.75-7.65(m,1H),7.63-7.55(m,2H),7.55-7.44(m,1H),4.46(s,2H),4.25(br d,J=13.2Hz,1H),4.10-3.94(m,3H),3.92-3.79(m,1H),3.43-3.34(m,

2H),3.04-2.92(m,2H),2.24-2.14(m,2H),2.13-1.97(m,6H),1.96-1.87(m,2H),1.81-1.71(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝548.3。

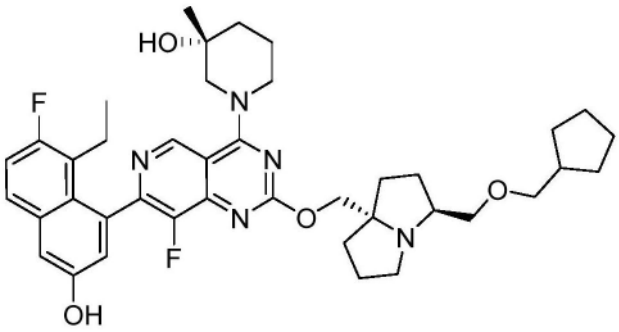
实例903



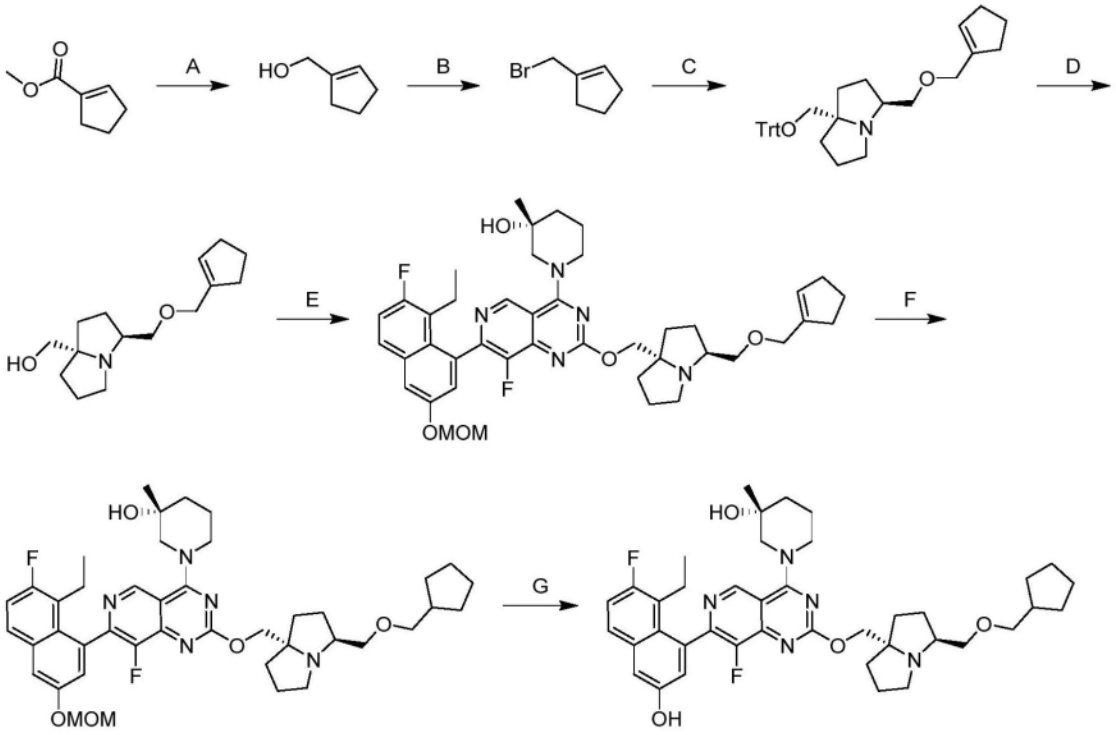
(S)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-醇

[1366] 根据实例902合成。获得呈白色固体的标题化合物(FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.15(d,J＝6.0Hz,1H),8.20-8.08(m,1H),8.04-7.96(m,1H),7.73-7.65(m,1H),7.63-7.57(m,2H),7.54-7.48(m,1H),4.43(s,2H),4.31-4.18(m,1H),4.10-3.94(m,3H),3.91-3.77(m,1H),3.38-3.32(m,2H),3.01-2.88(m,2H),2.25-2.13(m,2H),2.12-1.94(m,6H),1.94-1.83(m,2H),1.81-1.70(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝548.3。

实例904



(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1367] 步骤A.环戊-1-烯-1-基甲醇:向环戊-1-烯-1-甲酸甲酯(5.0g,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,43.6mL,1.1当量)。将反应在-78℃下搅拌3小时。完成后,将混合物用THF(100mL)稀释,温热至0℃,用H_2O(1.75mL)、15% NaOH水溶液(1.75mL)和H_2O(4.36mL)淬灭。将混合物经无水硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯10:1至5:1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(1.1g,27%产率);^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=5.61(br d,J=1.6Hz,1H),4.18(s,2H),2.39-2.27(m,4H),1.97-1.86(m,2H),1.72(br s,1H)。

[1368] 步骤B.1-(溴甲基)环戊-1-烯:向环戊-1-烯-1-基甲醇(500mg,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加PBr_3(5.52g,4.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用冰水(5mL)、饱和$NaHCO_3$(10mL)淬灭并用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到呈绿色油状物的标题化合物(300mg,粗品)。

[1369] 步骤C.(3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪:向((3S,7aS)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(514mg,1.0当量)在THF(3mL)和DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(99.4mg,60%纯度,2.0当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。添加1-(溴甲基)环戊烯(300mg,1.5当量),并将反应在0℃-25℃下搅拌11.5小时。将混合物用H_2O(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,在真空下浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(260mg,41%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=494.4。

[1370] 步骤D.((3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:向(3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氢-1H-吡咯嗪(260mg,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(601mg,10当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(3mL)中,用固体$NaHCO_3$中和,并过滤。将滤液在真空下浓缩并通过柱色谱法(Al_2O_3,石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1至二氯甲烷:甲

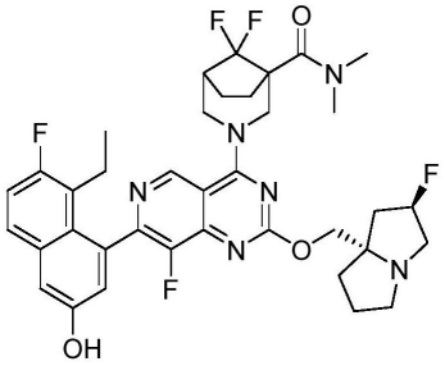
醇＝20:1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(60mg,41％产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝5.64(br s,1H),4.06(s,2H),3.72-3.62(m,2H),3.09-3.01(m,1H),2.88-2.73(m,2H),2.10-1.95(m,6H),1.91(br d,J＝7.6Hz,2H),1.83(br dd,J＝4.0,8.8Hz,6H),1.61-1.57(m,2H)。

[1371] 步骤E.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向((3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(60mg,1.0当量)和(R)-1-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(126mg,1.0当量)在甲苯(1mL)中的溶液中添加t-BuONa(2M,477uL,4.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1％甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(60mg,24％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝744.5。

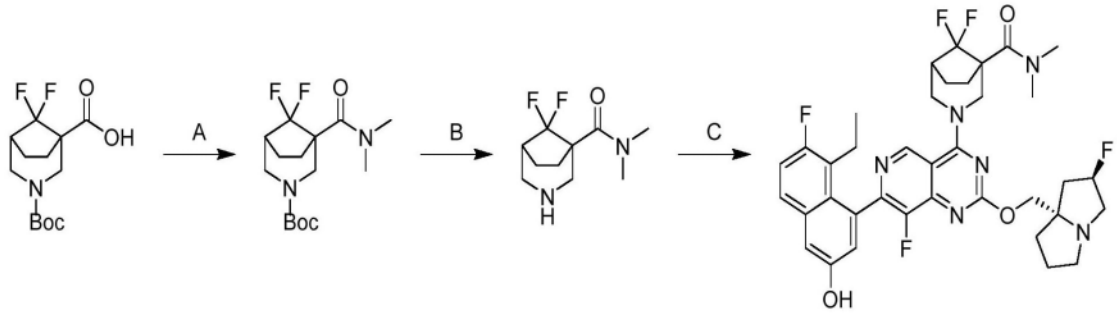
[1372] 步骤F.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在N_2气氛下,向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊-1-烯-1-基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(60mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg,10％纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(30mg,29％产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝746.5。

[1373] 步骤G.(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(2-(((3S,7aS)-3-((环戊基甲氧基)甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(30mg,1.0当量)在乙腈(0.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL,99当量)。将反应在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(1mL)中,用固体$NaHCO_3$中和并过滤。将滤液在真空下浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters xbridge 150×25mm×10um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B％:52％-82％,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.3mg,11％产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.24-9.13(m,1H),7.72-7.60(m,1H),7.35-7.19(m,2H),7.09-6.99(m,1H),5.03-4.97(m,1H),4.71-4.62(m,2H),4.43-4.22(m,3H),3.72-3.53(m,3H),3.52-3.40(m,2H),3.38-3.33(m,1H),3.26(br s,1H),3.02-2.79(m,2H),2.53-2.40(m,1H),2.23-2.14(m,3H),2.01(br dd,J＝2.8,7.6Hz,1H),1.86(br dd,J＝6.0,11.2Hz,4H),1.80-1.66(m,5H),1.63-1.42(m,4H),1.28(br dd,J＝3.6,9.6Hz,6H),0.88-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝702.2。

实例905



3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺



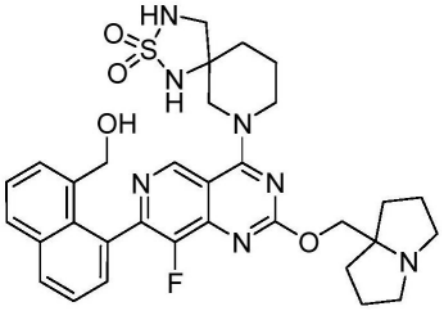
[1374] 步骤A.1-(二甲基氨基甲酰基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:向3-(叔丁氧基羰基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸(200mg,1.0当量)和DIEA(266mg,3.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(392mg,1.5当量)。在25℃下搅拌0.5小时后,添加Me_2NH(2M,1.03mL,3.0当量)。将反应在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,64%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=318.9

[1375] 步骤B.8,8-二氟-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:在0℃下,向1-(二甲基氨基甲酰基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(130mg,1.0当量)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2mL,19.6当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,用MeOH(6mL)稀释,用固体$NaHCO_3$调节至pH=10,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,粗品);LCMS(ESI,M+1):m/z=219.2。

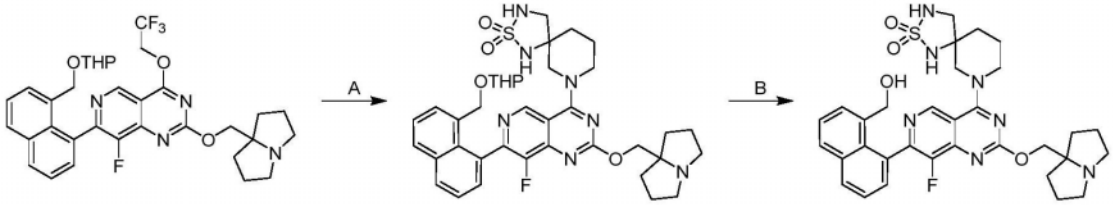
[1376] 步骤C.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:向7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(35.0mg,1.0当量)和8,8-二氟-N,N-二甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺(38.7mg,3.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加K_3PO_4(125mg,10当量)和4Å分子筛(10mg,1.0当量)。将反应在60℃下搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩并通过制备型HPLC[中性条件;柱:Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B%:40%-70%,10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(15.1mg,35.4%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.13-9.05(m,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,

J＝9.6Hz,1H),7.05(dd,J＝2.4,12.8Hz,1H),5.42-5.22(m,2H),4.51-4.38(m,1H),4.35-4.27(m,2H),4.27-4.20(m,1H),3.74(br d,J＝14.1Hz,1H),3.29-3.22(m,3H),3.18(br d,J＝6.0Hz,3H),3.02(dt,J＝5.6,9.2Hz,3H),2.65-2.53(m,1H),2.53-2.41(m,2H),2.38-2.19(m,2H),2.18-2.02(m,4H),2.01-1.84(m,4H),1.53-1.40(m,1H),0.79(td,J＝7.6,20.0Hz,3H);F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ＝-114.08,-121.10,-124.04,-138.65,-173.55;LCMS(ESI,M+1):m/z＝711.1。

实例906



7-(8-氟-7-(8-(羟基甲基)萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物

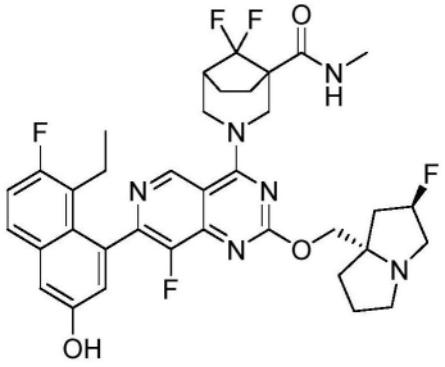


[1377] 步骤A.7-(8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(180mg,1.0当量)在DMF(0.1mL)中的混合物中添加外消旋-(R)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(65.9mg,1.2当量)、4Å分子筛(50mg)和DIEA(371mg,500uL,10当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg,37%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝9.10-9.00(m,1H),8.00(d,J＝8.0Hz,1H),7.96-7.88(m,1H),7.75-7.39(m,4H),4.55-4.22(m,5H),4.11-4.03(m,1H),4.02-3.85(m,1H),3.87-3.59(m,2H),3.58-3.39(m,2H),3.34-3.12(m,4H),2.73-2.64(m,2H),2.20-2.07(m,3H),2.02-1.85(m,5H),1.82-1.59(m,5H),1.55-1.31(m,5H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝718.3。

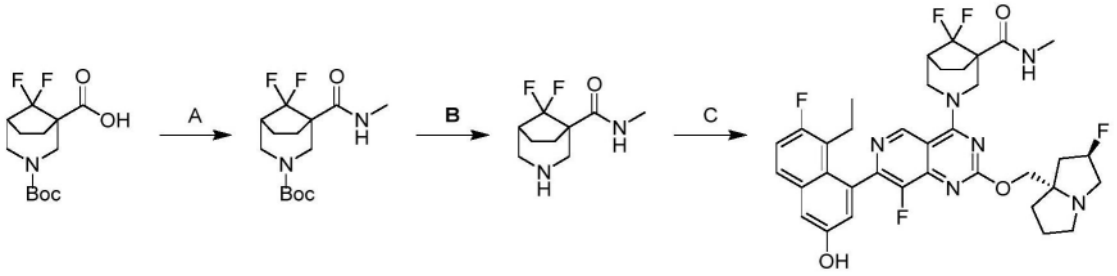
[1378] 步骤B.7-(8-氟-7-(8-(羟基甲基)萘-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:将7-(8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(60mg,1.0当量)和TFA(0.3mL)的溶液在0℃下搅拌1小时。添加混合物并用乙腈(1.0ml)稀释并用固体$NaHCO_3$中和,过滤,并通过制备型HPLC[柱:UniSil 3-100C18 UItra 150×25mm

×3μm;A:水(FA),B:ACN,B%:17%-37%,经10min]、随后制备型HPLC[柱:Waters Xbridge BEH C18 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:25%-55%,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,18.1%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.78-7.76(m,1H),7.63-7.52(m,2H),7.51-7.44(m,1H),4.63-4.57(m,2H),4.47-4.40(m,1H),4.39-4.32(m,2H),4.31-4.26(m,1H),3.88-3.77(m,1H),3.74-3.65(m,1H),3.45-3.39(m,1H),3.20(dd,J=5.2,12.0Hz,1H),3.17-3.08(m,2H),2.81-2.69(m,2H),2.02-2.15(m,4H),2.00-1.84(m,6H),1.82-1.71(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=634.3。

实例907



(1S,5R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺

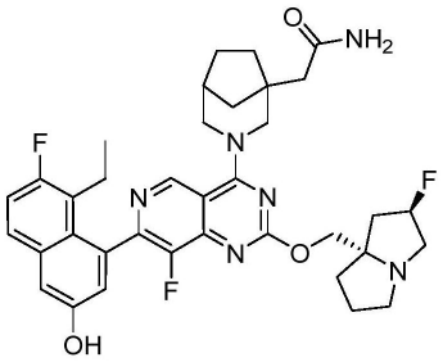


[1379] 步骤A.8,8-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃-5℃下,向3-(叔丁氧基羰基)-8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酸(200mg,1.0当量)和DIEA(266mg,3.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加HATU(392mg,1.5当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌0.5小时。在0℃下,向混合物中添加甲胺(2.0M,1.0mL,3.0当量)。将反应在0℃-25℃下搅拌4小时。将混合物用水(6.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×3.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(100mg,41%产率);LCMS(ESI,M-55):m/z=249.0。

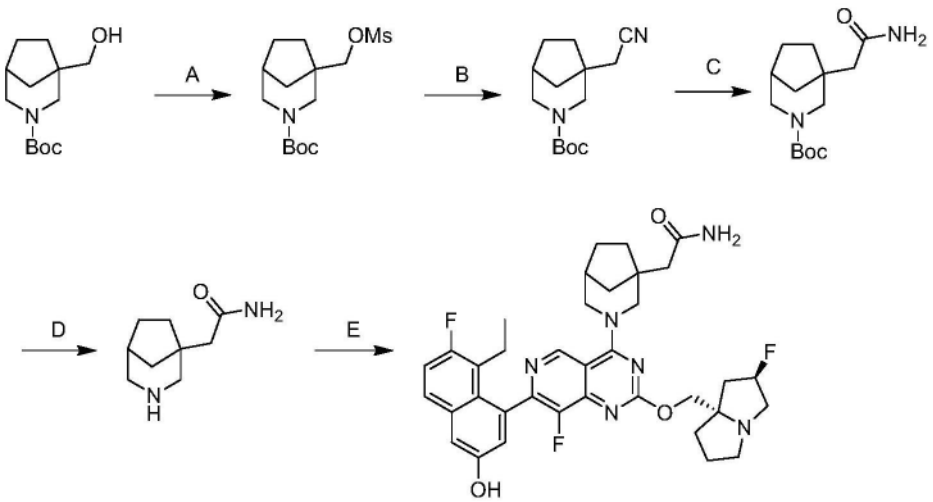
[1380] 步骤B.8,8-二氟-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:在0℃-5℃下,向8,8-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)在MeOH(1.0mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4.0M,1.0mL,12当量)。将反应在0℃-5℃下搅拌5小时。将混合物在减压下浓缩,溶解在MeOH(1.0mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=9,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg,粗品)。

[1381] 步骤C.3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-8,8-二氟-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)和8,8-二氟-N-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-甲酰胺(27.6mg,2.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加K_3PO_4(71.7mg,5.0当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10um;流动相:水(FA)-ACN;B%:16%-46%,10min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(11.0mg,21%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.13(s,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.05(t,J=3.2Hz,1H),5.53-5.32(m,1H),5.08-4.93(m,1H),4.75(dt,J=1.6,10.8Hz,1H),4.55-4.41(m,2H),4.14-3.96(m,2H),3.62-3.44(m,1H),3.63-3.44(m,2H),3.21(dt,J=5.6,10Hz,1H),2.82(d,J=3.6Hz,3H),2.68-2.57(m,1H),2.55-2.34(m,3H),2.34-2.20(m,3H),2.20-2.09(m,3H),2.03(br d,J=5.6Hz,3H),0.85-0.74(m,3H);FNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=-112.440,-121.071,-128.148,-138.836,-173.900;LCMS(ESI,M+1):m/z=697.4。

实例908



2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酰胺



[1382] 步骤A.1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:

向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,1.0当量)和TEA(3.77g,30当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加甲基磺酰基甲烷磺酸酯(2.17g,10当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用冷水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(397mg,粗品)。

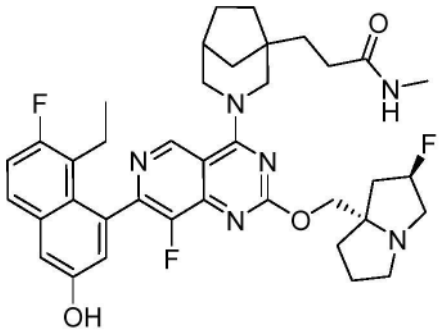
[1383] 步骤B.1-(氰基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:向1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(397mg,1.0当量)在DMSO(6.0mL)中的溶液中添加KI(309mg,1.5当量)和KCN(425mg,5.3当量)。将反应在100℃下搅拌5小时。将混合物在25℃下用水(24mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,38%产率);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.99-3.67(m,2H),2.90-2.64(m,2H),2.41(s,2H),2.36-2.22(m,1H),1.91-1.75(m,1H),1.75-1.60(m,3H),1.57-1.51(m,2H),1.46(s,9H)。

[1384] 步骤C.1-(2-氨基-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:向1-(氰基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)和K_2CO_3(55.2mg,2.0当量)在DMSO(1.3mL)中的溶液中添加H_2O_2(212mg,9.4当量)。将反应在60℃下搅拌6小时。将混合物用冷水(6.0mL)稀释并用EtOAc(3×4.0mL)萃取。将合并的有机层用饱和Na_2SO_3溶液(2mL)、盐水(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(50.0mg,粗品)。

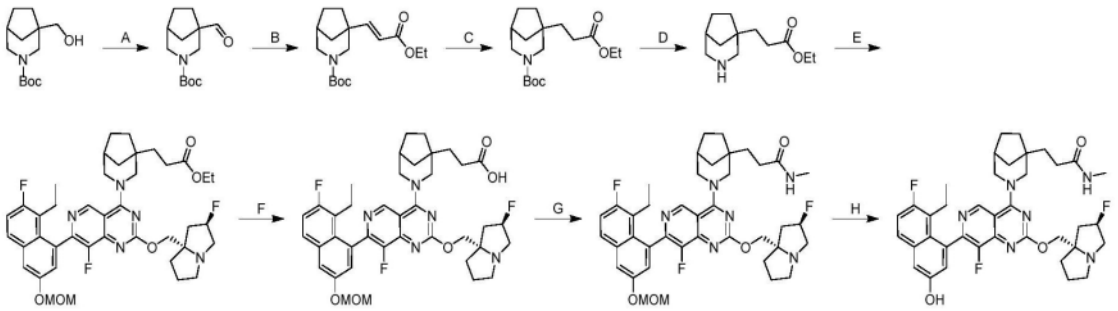
[1385] 步骤D.2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酰胺:向1-(2-氨基-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(50.0mg,1.0当量)在MeOH(0.50mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4.0M,0.50mL,11当量)。将反应在0℃-5℃下搅拌6小时。将混合物在减压下浓缩,用MeOH(2.0mL)稀释,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7-8并过滤。将滤液浓缩以得到呈浅黄色固体的标题化合物(60mg,粗品)。

[1386] 步骤E.2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30.0mg,1.0当量)和2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酰胺(17.7mg,2.0当量)在DMF(0.30mL)中的溶液中添加4Å分子筛(20.0mg)和K_3PO_4(33.5mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液通过制备型HPLC[柱:Waters xbridge 150×25mm 10um;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B%:37%-67%,10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(5.92mg,7.3%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.08(s,1H),7.75-7.62(m,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.12-7.03(m,1H),5.41-5.24(m,1H),5.07-4.98(m,2H),4.39-4.22(m,2H),3.72-3.61(m,1H),3.52-3.40(m,2H),3.26-3.16(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.53-2.45(m,2H),2.42-2.34(m,2H),2.25(br d,J=16.4Hz,1H),2.21-2.13(m,2H),2.07-1.93(m,3H),1.88(br d,J=12.0Hz,2H),1.79-1.71(m,2H),1.69-1.60(m,1H),1.59-1.48(m,1H),1.35-1.28(m,1H),0.86-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=661.2。

实例909



3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基丙酰胺



[1387] 步骤A.1-甲酰基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:向1-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.0g,1.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中添加DMP(5.27g,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)淬灭并用DCM(3×2mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯50/1,3/1)纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(2g,粗品)。

[1388] 步骤B.(E)-1-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在0℃下,向2-二乙氧基磷酰基乙酸乙酯(2.25g,1.2当量)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(501mg,60%纯度,1.5当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。添加1-甲酰基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.0g,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.23g,86%产率)。

[1389] 步骤C.1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:在N_2气氛下,向(E)-1-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(2.23g,1.0当量)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg,10%纯度)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。将反应在H_2(15Psi)下在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,以得到呈无色油状物的标题化合物(1.60g,71%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.20-4.06(m,2H),3.94-3.58(m,2H),2.88-2.51(m,2H),2.39-2.25(m,2H),2.25-2.14(m,1H),1.79-1.60(m,5H),1.52(br s,1H),1.46(s,9H),1.39-1.30(m,2H),1.26(br t,J=7.2Hz,3H)。

[1390] 步骤D.3-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸乙酯:在0℃下,向1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)在乙腈(1mL)中的溶液中添加HCl•二噁烷(4M,2.0mL,12当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空

下浓缩以得到呈无色油状物的标题化合物(150mg,粗品,HCl)。

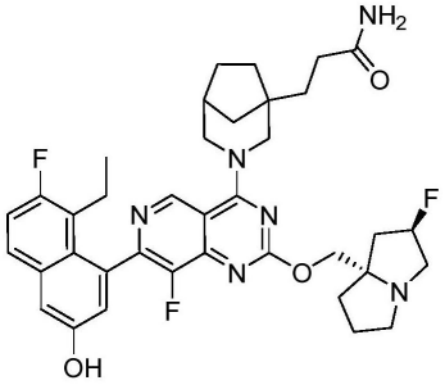
[1391] 步骤E.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸乙酯:向7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(150mg,1.0当量)、DIEA(152mg,5.0当量)和3-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸乙酯(146mg,2.5当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加4Å分子筛(50mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg,62%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=748.4。

[1392] 步骤F.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸:向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸乙酯(110mg,1.0当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加LiOH(2M,294uL,4.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用1M HCl(0.5mL)酸化并用乙酸乙酯(3×1mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg,粗品)。

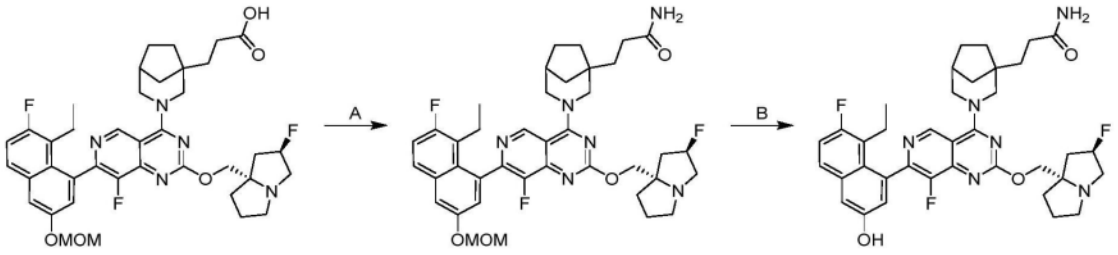
[1393] 步骤G.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基丙酰胺:向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸(80mg,1.0当量)和甲胺盐酸盐(15mg,2.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(63.4mg,1.5当量)和DIEA(71.8mg,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg,46%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=733.5。

[1394] 步骤H.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基丙酰胺:在0℃下,向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基丙酰胺(35mg,1.0当量)在MeCN(0.2mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,0.4mL,33当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,用乙腈(1.0ml)稀释,用固体$NaHCO_3$中和,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(氢氧化氨v/v),B:ACN,B%:37%-67%,经8min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(7.21mg,21%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.05(d,J=2.0Hz,1H),7.65(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),7.05(t,J=2.4Hz,1H),5.39-5.22(m,1H),4.69-4.57(m,2H),4.37-4.19(m,2H),3.71-3.61(m,1H),3.44-3.34(m,2H),3.29-3.16(m,3H),3.07-2.95(m,1H),2.72(d,J=2.4Hz,3H),2.54-2.42(m,2H),2.35-2.22(m,3H),2.21-2.10(m,2H),2.05-1.95(m,2H),1.94-1.73(m,5H),1.70-1.43(m,4H),0.85-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.5。

实例910



3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酰胺

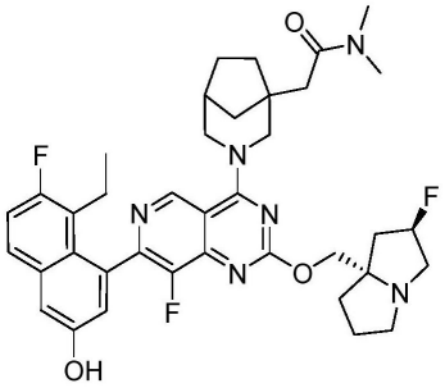


[1395] 步骤A.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酰胺:向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸(50mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加NH_4Cl(7.43mg,2.0当量)、HATU(39.6mg,1.5当量)和DIEA(44.9mg,5.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(20mg,37%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=719.4。

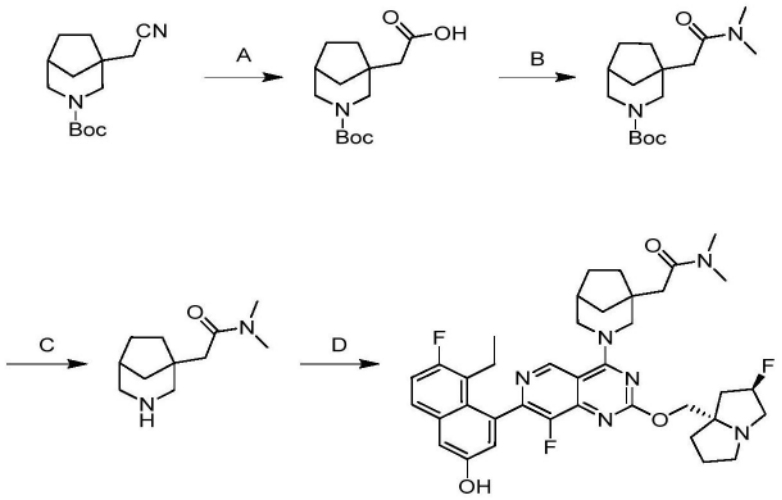
[1396] 步骤B.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酰胺:在0℃下,向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酰胺(15mg,1.0当量)在乙腈(0.2mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4.0M,306uL,59当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,用MeCN(1ml)稀释并用固体$NaHCO_3$中和。将混合物过滤,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:38%-68%,经9min]纯化。收集所希望的级分并将其在真空下浓缩以除去乙腈。将水性层冻干以得到呈白色固体的标题化合物(3.21mg,22%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(d,J=2.4Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.07(t,J=2.8Hz,1H),5.41-5.21(m,1H),4.74-4.60(m,2H),4.36-4.20(m,2H),3.73-3.62(m,1H),3.44-3.34(m,2H),3.30-3.18(m,3H),3.08-2.97(m,1H),2.55-2.43(m,2H),2.38-2.23(m,3H),2.22-2.12(m,2H),2.07-1.95(m,2H),

1.95-1.74(m,5H),1.72-1.60(m,2H),1.59-1.45(m,2H),0.87-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝675.5。

实例911



2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺



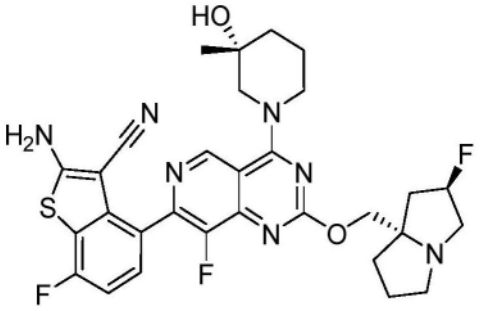
[1397] 步骤A.2-(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酸:将1-(氰基甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(350mg,1.0当量)、NaOH(10M,1.50mL,10.7当量)在EtOH(1.5mL)中的混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌48小时。将混合物用HCl(2M)调节至pH＝5,用EtOAc(50mL×3)萃取,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(300mg,粗品)。LCMS(ESI,M-1):m/z＝268.0

[1398] 步骤B.1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:向2-(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酸(40mg,1.0当量)和DIEA(86.4mg,4.50当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加HATU(169mg,3.0当量)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。添加N-甲基甲胺(2M,446uL,6.0当量)。将反应在25℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取,用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过反相HPLC(0.1% FA条件)纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(30mg,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.92-3.71(m,2H),3.03(s,3H),2.94(s,3H),2.87-2.72(m,2H),2.50-2.33(m,2H),2.20(br d,J＝18.8Hz,1H),1.72-1.53(m,6H),1.46(s,9H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝297.1。

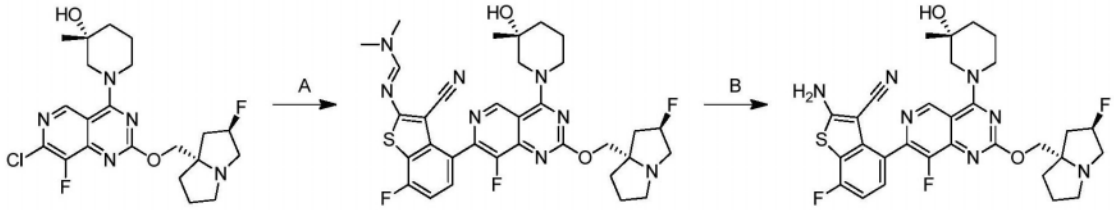
[1399] 步骤C.2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:在0℃下,向1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(35mg,1.0当量)在MeOH(0.2mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4.0M,13当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(27.0mg,粗品,HCl);LCMS(ESI,M+1):m/z=196.7。

[1400] 步骤D.2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(30mg,1.0当量)和2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(23.6mg,2.0当量,HCl)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(32.7mg,5.0当量)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。添加K_3PO_4(21.5mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:48%-78%,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9.18mg,25%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(d,J=5.2Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(t,J=9.6Hz,1H),7.07(dd,J=2.4,7.2Hz,1H),5.44-5.20(m,1H),4.73-4.62(m,2H),4.41-4.18(m,2H),3.67-3.56(m,1H),3.56-3.44(m,1H),3.27-3.15(m,3H),3.11(s,3H),3.06-2.98(m,1H),2.93(s,3H),2.73-2.54(m,2H),2.52-2.41(m,2H),2.25-2.10(m,3H),2.05-1.96(m,2H),1.95-1.79(m,4H),1.78-1.70(m,1H),1.65-1.50(m,2H),1.36-1.26(m,1H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=689.4。

实例912



氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

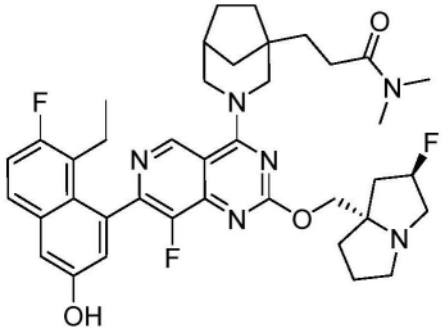


[1401] 步骤A.(E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(160mg,1.0当量)和(E)-

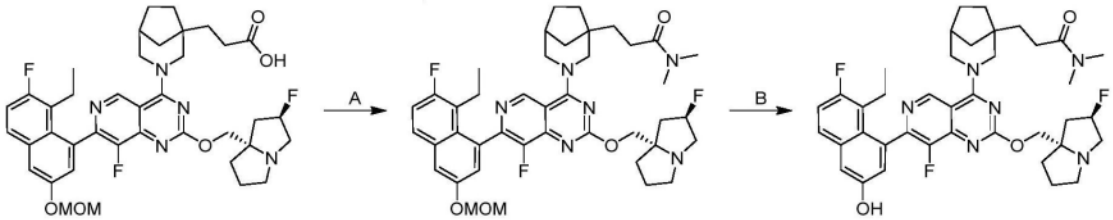
N'-(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(150mg,1.2当量)在DMAc(4mL)中的溶液中添加K_3PO_4(在H_2O中1.5M,660μL,3.0当量)和Brettphos Pd G4(30.4mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌4.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(FA,0.1%)/乙腈=3/2]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(40.0mg,18%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=665.2。

[1402] 步骤B 2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((R)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(40mg,1.0当量)在DMAc(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(在H_2O中1.5M,1mL)。将反应在80℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(6mL)稀释并用EtOAc(4×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters xbridge 150×25mm×10μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;B%:37%-67% B,经10分钟]纯化,以得到呈绿色固体的标题化合物(5.63mg,35%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.20(s,1H),7.41(dd,J=5.2,8.4Hz,1H),7.05(t,J=8.8Hz,1H),5.38-5.23(m,1H),4.51-4.47(m,1H),4.34-4.22(m,3H),3.65-3.61(m,1H),3.49-3.39(m,1H),3.28-3.17(m,3H),3.05-2.95(m,1H),2.25-2.12(m,4H),2.01-1.74(m,6H),1.27(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=610.2。

实例913



3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基丙酰胺

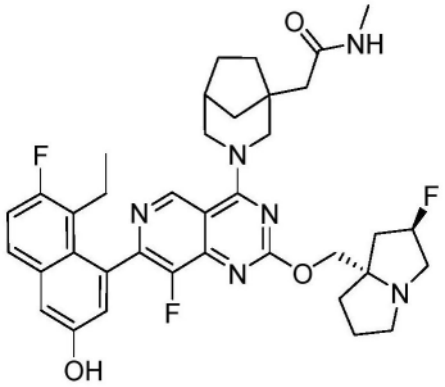


[1403] 步骤A.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基丙酰胺:向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧

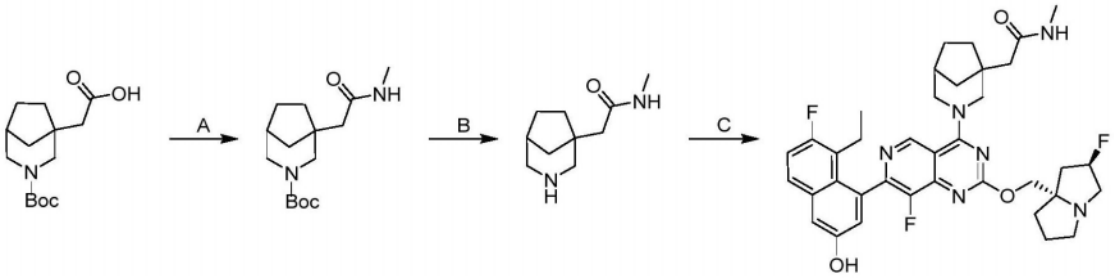
啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)丙酸(60mg,1.0当量)和N-甲基甲胺(2.0M,2.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(47.5mg,1.5当量)和DIEA(32.3mg,3.0当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(27mg,43%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=747.8。

[1404] 步骤B.3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基丙酰胺:在0℃下,向3-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N,N-二甲基丙酰胺(22mg,1.0当量)在MeCN(0.2mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4.0M,68当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(0.5mL)碱化并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:45%-75%,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(2.52mg,12%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.11-9.03(m,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.25(t,J=9.2Hz,1H),7.06(d,J=2.8Hz,1H),5.40-5.20(m,1H),4.66(br d,J=11.2Hz,2H),4.35-4.22(m,2H),3.71-3.62(m,1H),3.50-3.38(m,2H),3.25-3.14(m,3H),3.10(s,3H),3.04-2.99(m,1H),2.95(s,3H),2.55-2.43(m,4H),2.28-2.12(m,3H),2.04-1.96(m,2H),1.92-1.76(m,5H),1.71-1.50(m,4H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=703.4。

实例914



2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基乙酰胺



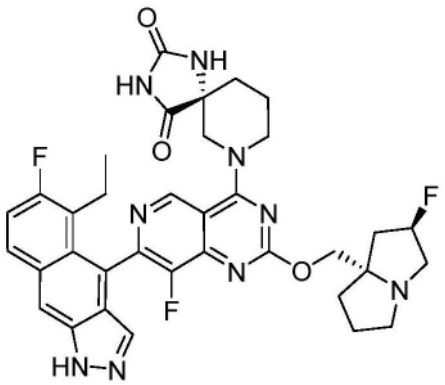
[1405] 步骤A.1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯:

向2-(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)乙酸(150mg,1.0当量)和甲胺盐酸盐(75.2mg,2.0当量)在DMF(1.0mL)中的溶液中添加DIEA(360mg,5.0当量)和HATU(318mg,1.5当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(3mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过反相快速色谱法[水(0.1%FA)/乙腈]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(97mg,62%产率)。LCMS(ESI,M+1):m/z=283.3。

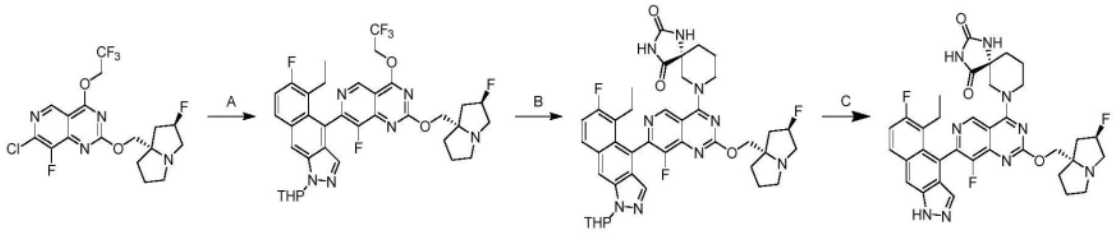
[1406] 步骤B.2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基乙酰胺:在0℃下,向1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯(80mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4.0M,14当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将反应浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(61mg,粗品,HCl);LCMS(ESI,M+1):m/z=182.7。

[1407] 步骤C.2-(3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基乙酰胺:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(80mg,1.0当量)和2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基)-N-甲基乙酰胺(51mg,1.7当量,HCl)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(40mg,1.0当量)和K_3PO_4(143mg,5.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:38%-68%,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9.45mg,10%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.07(s,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.34-7.19(m,2H),7.06(dd,J=2.4,5.2Hz,1H),5.44-5.20(m,1H),5.09-4.95(m,2H),4.38-4.21(m,2H),3.69-3.56(m,1H),3.47-3.39(m,1H),3.30-3.12(m,3H),3.09-2.97(m,1H),2.73(s,3H),2.55-2.44(m,2H),2.43-2.33(m,2H),2.33-2.11(m,4H),2.06-1.96(m,2H),1.95-1.79(m,3H),1.77-1.67(m,2H),1.66-1.49(m,2H),0.89-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=675.5。

实例915



(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

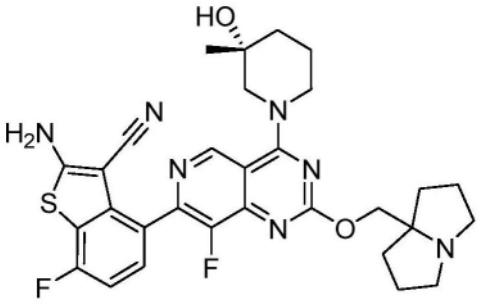


[1408] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(300mg,1.0当量)、5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(348mg,1.2当量)和K_3PO_4(在水中1.5M,3.0当量)在甲苯(7mL)中的溶液中添加和Aphos Pd G3(45.2mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在70℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(160mg,29%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=701.2。

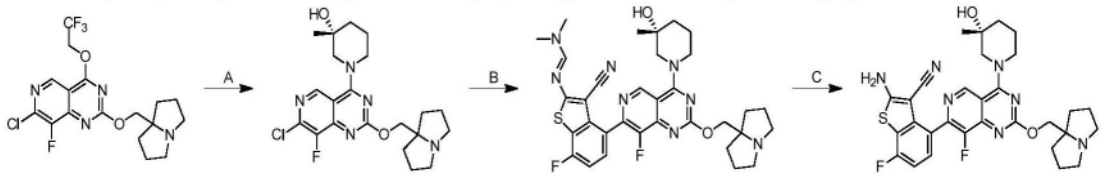
[1409] 步骤B.(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑(150mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(72.0mg,2当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(55.3mg,2.0当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,61%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=770.3。

[1410] 步骤C.(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:在0℃下,向(5R)-7-(7-(5-乙基-6-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(90.0mg,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(4ml)。将反应在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:11%-41%,经10min]纯化并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(17.9mg,21%产率,0.45HCOOH);1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.25(s,1H),8.26(s,1H),8.02(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.70(d,J=7.2Hz,1H),7.34(t,J=9.6Hz,1H),5.53-5.32(m,1H),4.73-4.49(m,3H),4.48-4.40(m,2H),3.93-3.74(m,2H),3.66-3.45(m,3H),3.25-3.16(m,1H),2.73-2.53(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.32-2.22(m,2H),2.19-1.93(m,6H),0.86(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=686.2。

实例916



(R)-2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈



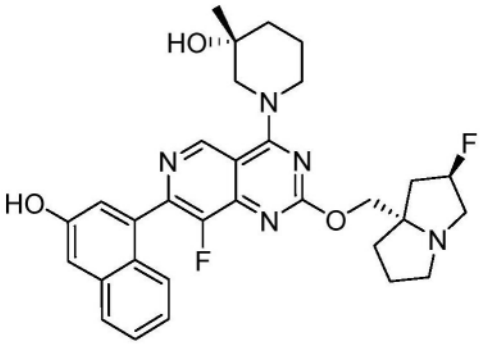
[1411] 步骤A.(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在40℃下,向7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(350mg,1.0当量)和DIEA(215mg,2.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加(3R)-3-甲基哌啶-3-醇(144mg,1.5当量)。将反应在40℃下搅拌14小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(180mg,48%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=436.2。

[1412] 步骤B.(R,E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(160mg,1.0当量)和(E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(160mg,1.2当量)在DMAc(4mL)中的溶液中添加K_3PO_4(在H_2O中1.5M,3.0当量)和Brettphos Pd G4(33.8mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在80℃下搅拌4.5小时。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(160mg,55%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=647.3。

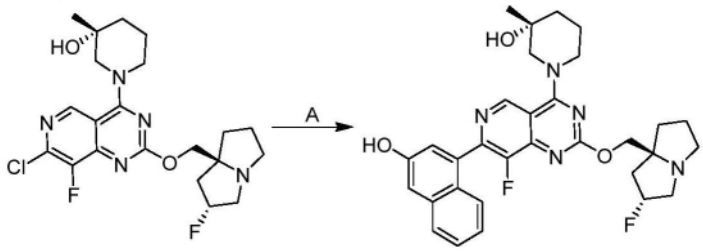
[1413] 步骤C.(R)-2-氨基-7-氟-4-(8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(R,E)-N'-(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲脒(150mg,1.0当量)在DMAc(2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(在H_2O中1.5M,1.50mL)。将反应在80℃下搅拌0.5小时。将混合物用H_2O(6mL)稀释并用EtOAc(4×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:11%-41%,经10分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50.1mg,

35%产率,0.88HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.27(s,1H),7.43(dd,J=5.2,8.4Hz,1H),7.07(t,J=8.8Hz,1H),4.64-4.60(s,2H),4.60-4.56(m,1H),4.34-4.30(m,1H),3.70-3.58(m,3H),3.49-3.38(m,1H),3.28-3.17(m,2H),2.33-2.29(m,2H),2.25-2.01(m,7H),1.92-1.71(m,3H),1.29(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=592.2。

实例917

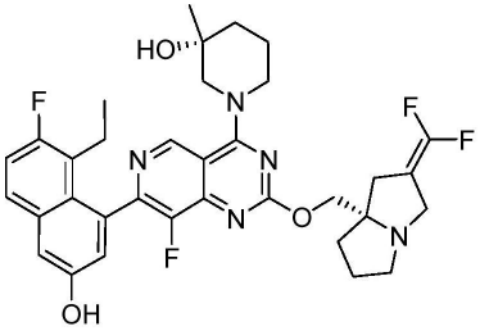


(R)-1-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



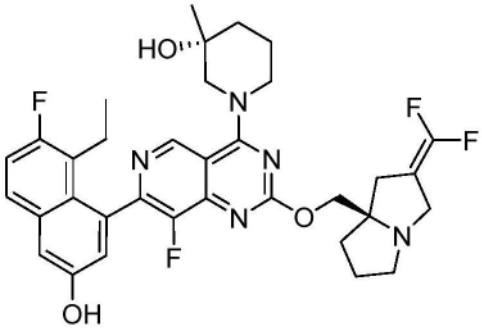
[1414] 步骤A.(R)-1-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(700mg,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(500mg,1.2当量)和K_3PO_4(1.5M,3.08mL,3.0当量)在甲氧基环戊烷(10mL)中的悬浮液中添加Ad_2nBuP Pd G3(196mg,0.20当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在70℃下搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(4×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm;流动相:A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,25%-55%,经10min]和制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×40mm×15μm,A:水(FA),B:ACN,12%-42%,经15min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,14%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ=9.30(s,1H),8.18(s,1H),7.82-7.80(m,J=8.4Hz,1H),7.57-7.54(m,J=12.0Hz,1H),7.45(m,1H),7.30-7.23(m,3H),5.36-5.22(d,1H),4.39-4.35(d,1H),4.17-4.04(m,3H),3.62-2.75(m,6H),2.07(m,J=2.0Hz,1H),2.02(m,3H),1.78-1.66(m,6H),1.18(s,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=562.4。

实例918

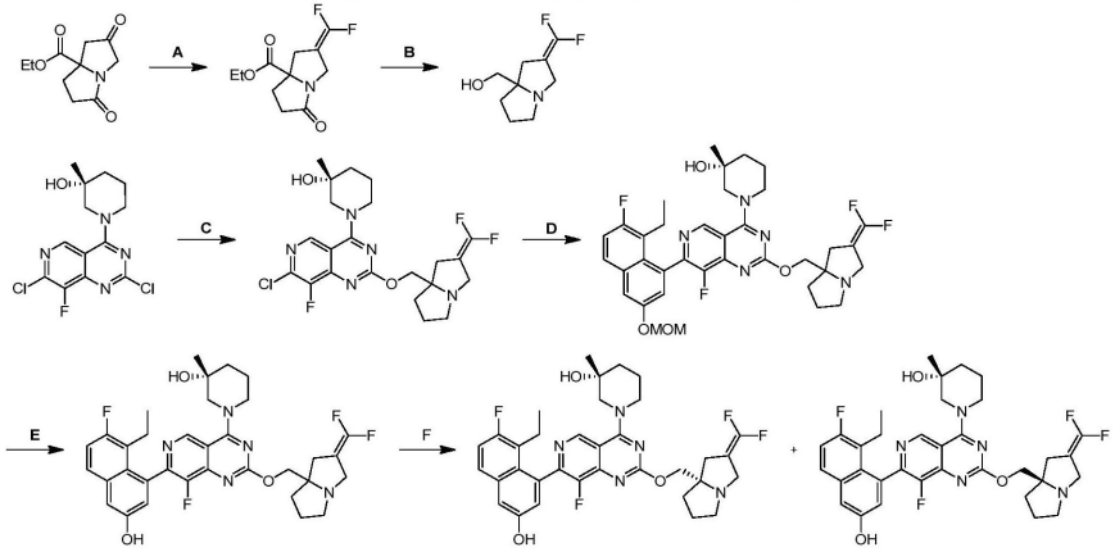


(R)-1-(2-(((S)-2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

实例919



(R)-1-(2-(((R)-2-(二氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇



[1415] 步骤A:2-(二氟亚甲基)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-7a-甲酸乙酯:在-40℃下,在N_2下,向2,5-二氧代六氢-1H-吡咯嗪-7a-甲酸乙酯和2-((二氟甲基)磺酰基)吡啶(7.13g,1.3当量)在DMF(60mL)中的混合物中添加t-BuOK(5.74g,1.8当量)在DMF(10mL)中的溶液。将反应在-40℃下搅拌2小时并且在20℃下搅拌1小时。将混合物用NH_4Cl(50mL)和3M HCl(60mL)淬灭。将反应在20℃下搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法和反相快速色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.30g,44%产率),^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.35-

4.31(m,1H),4.24-4.18(m,2H),3.74(d,J＝14.4Hz,1H),3.13(d,J＝15.6Hz,1H),2.81-2.72(m,1H),2.63(t,J＝12.0Hz,1H),2.48-2.36(m,2H),2.71-2.08(m,1H),1.29-1.25(m,3H)。

[1416] 步骤B:(2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇:在-70℃下,向2-(二氟亚甲基)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-7a-甲酸乙酯(1.00g,1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,10.0当量)。将反应在-70℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭,并在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(300mg,39%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝3.69(d,J＝12.0Hz,1H),3.40-3.29(m,3H),3.15-3.13(m,1H),2.67-2.64(m,1H),2.49(d,J＝12.0Hz,1H),2.38(d,J＝12.0Hz,1H),2.00-1.95(m,1H),1.89-1.84(m,2H),1.71-1.76(m,1H)。

[1417] 步骤C.(3R)-1-(7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:在-10℃下,向(R)-1-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(200mg,1.00当量)和(2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(114mg,1.0当量)在THF(4mL)中的混合物中滴加NaHMDS(1M,1.25当量)。将反应在-10℃下搅拌3小时。将混合物用NH_4Cl(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,45%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝484.3。

[1418] 步骤D.(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(3R)-1-(7-氯-2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(130mg,1.0当量)、2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(116mg,1.2当量)和K_3PO_4(171mg,3.0当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物中添加Pd(dtbpf)Cl_2(17.5mg,0.1当量)。将反应脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃下搅拌2小时。将混合物用冰水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,66%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝682.6。

[1419] 步骤E.(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向化合物(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(110mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的混合物中添加HCl·二噁烷(4M,12.4当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC[柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(HCl)-ACN];梯度:22%-52% B,经8min]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(45.6mg,44%产率,HCl);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.63(s,1H),7.77-7.74(m,1H),7.42(d,J＝2.40Hz,1H),7.33(t,J＝9.20Hz,1H),7.21(d,J＝2.40Hz,1H),5.00-4.94(m,2H),4.63-4.57(m,1H),4.49-4.45(m,1H),4.17-4.14(d,J＝14.0Hz,1H),3.74-3.70(m,1H),3.51-3.50(m,1H),3.41-3.35(m,1H),3.17(d,J＝12.0Hz,1H),2.99(d,J＝16.0Hz,1H),2.51-2.19(m,8H),1.92-1.90(m,3H),1.40(s,3H),0.93-0.88(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝

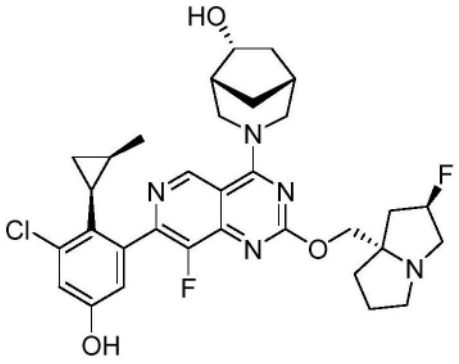
638.3。

[1420] 步骤F.(R)-1-(2-(((S)-2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇和(R)-1-(2-(((R)-2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:将(3R)-1-(2-((2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(40mg)通过SFC[柱:Chiralpak IG-3 50*4.6mm I.D.,3um,流动相:相A CO_2,和相B EtOH(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中30% EtOH(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴]分离,以给出两个峰。

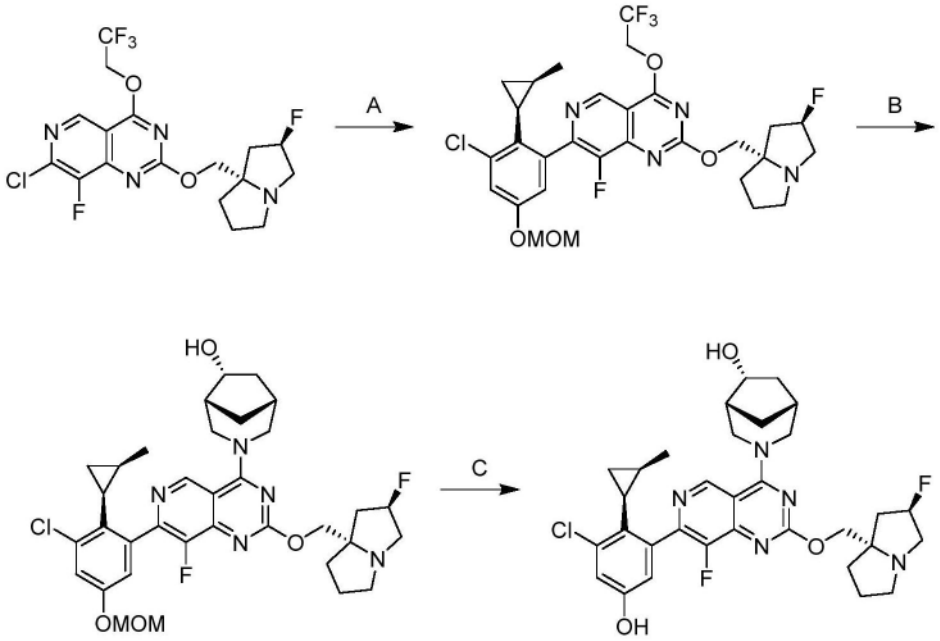
[1421] 峰1实例918:(R)-1-(2-(((S)-2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(峰1)(12.0mg,30%产率)^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.11(s,1H),7.59-7.55(m,1H),7.19(d,J=4.00Hz,1H),7.14(t,J=12.0Hz,1H),6.95(s,1H),4.50-4.42(m,1H),4.31-4.28(m,1H),4.22-4.16(m,2H),3.68(d,J=24.0Hz,1H),3.57-3.47(m,1H),3.39-3.32(m,1H),3.07-3.03(m,1H),2.69(d,J=16.0Hz,1H),2.64-2.58(m,1H),2.43-2.35(m,2H),2.13-2.02(m,3H),1.92-1.89(m,1H),1.85-1.78(m,2H),1.77-175(m,2H);1.72-1.66(m,2H),1.20-1.17(m,3H),0.74-0.69(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.4;SFC:Rt=1.338

[1422] 峰2实例919:(R)-1-(2-(((R)-2-(二氟亚甲基)六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(8.20mg,20%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.24(s,1H),7.72-7.68(m,1H),7.33(d,J=4.00Hz,1H),7.27(t,J=8.00Hz,1H),7.08(s,1H),4.59-4.55(m,1H),4.49(d,J=12.0Hz,1H),4.40-4.29(m,2H),3.96-3.92(m,2H),3.69-3.62(m,1H),3.55-3.45(m,2H),3.28-3.25(m,1H),2.89-2.83(m,2H),2.62(d,J=12.0Hz,1H),2.52-2.47(m,1H),2.25-2.16(m,3H),2.08-1.97(m,3H),1.91-1.78(m,3H),1.33(d,J=8.00Hz,3H);0.86-0.80(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.4;SFC:Rt=1.815

实例920



(1R,5R,6R)-3-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



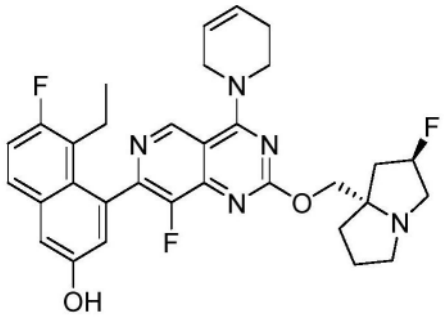
[1423] 步骤A.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(450mg,1.0当量)和2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(362mg,1.0当量)在甲氧基环戊烷(5mL)和水(1.3mL)中的混合物中添加CataCXium A Pd G3(149mg,0.2当量)和Cs_2CO_3(1.00g,3.0当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在90℃下搅拌10小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(320mg,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=629.2。

[1424] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(320mg,1.0当量)在DMF(6mL)中的溶液中添加(1R,5R,6R)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(104mg,2.0当量)、DIEA(105mg,2.0当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在40℃下搅拌24小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,乙酸乙酯/乙醇=1/0至1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(277mg,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=656.4。

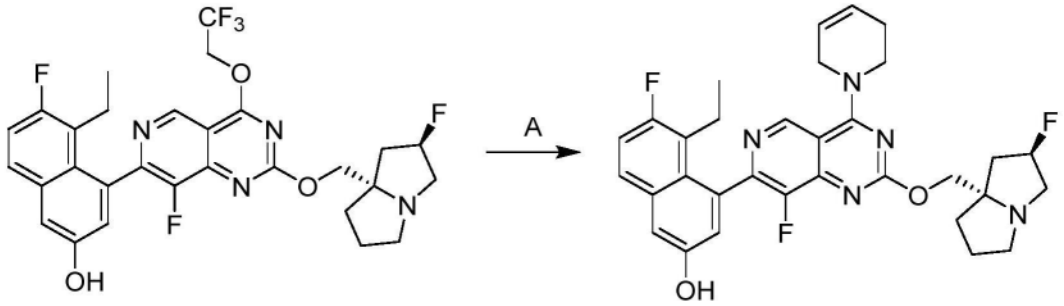
[1425] 步骤C.(1R,5R,6R)-3-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(220mg,1.0当量)在乙腈(2mL)

中的溶液中添加HCl•二噁烷(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌3小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7,并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[中性条件;柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:40%-70% B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(73.8mg,48%产率);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.97(s,1H),9.35-9.25(m,1H),6.98(d,J=2.4Hz,1H),6.85-6.77(m,1H),5.42-5.15(m,1H),4.91-4.47(m,3H),4.24-4.07(m,2H),3.99(dd,J=6.4,10.0Hz,1H),3.83-3.58(m,1H),3.29(d,J=12.4Hz,1H),3.15-2.97(m,3H),2.88-2.76(m,1H),2.32(s,1H),2.16-1.98(m,5H),1.90-1.63(m,6H),1.23(d,J=13.2Hz,1H),1.14-0.92(m,1H),0.55(s,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=612.3。

实例921

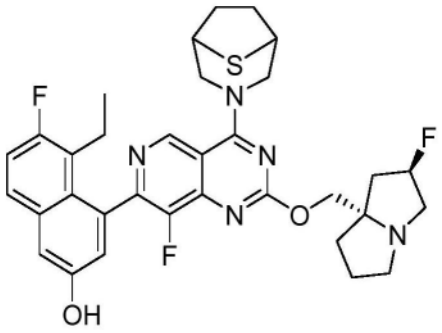


4-(4-(3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

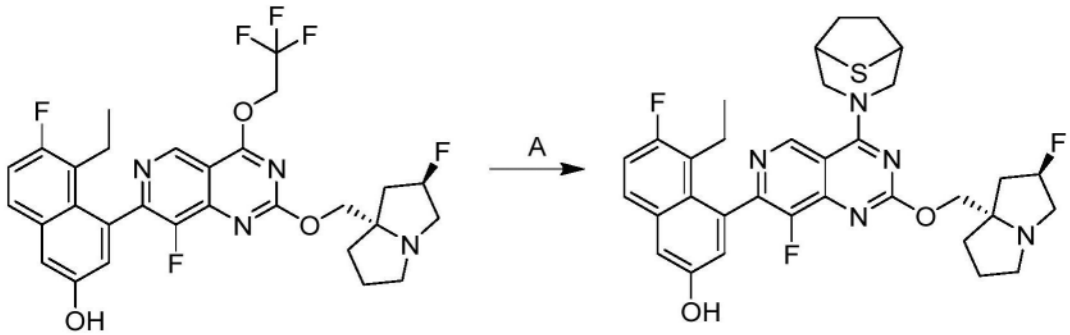


[1426] 步骤A.4-(4-(3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)和1,2,3,6-四氢吡啶(60.6mg,2.3当量,HCl)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(109mg,5.0当量)和4Å分子筛(10.0mg)。将反应在40℃下搅拌1.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN;B%:17%-47%,经10min]纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(21.8mg,21%产率,HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d_6)δ=9.11(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),6.03-5.78(m,2H),5.39-5.16(m,1H),4.48(br s,2H),4.22-4.12(m,1H),4.11-3.97(m,3H),3.13-2.99(m,3H),2.86-2.80(m,1H),2.46-2.29(m,3H),2.21-2.08(m,2H),2.08-1.95(m,2H),1.89-1.71(m,3H),0.73(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=576.2。

实例922

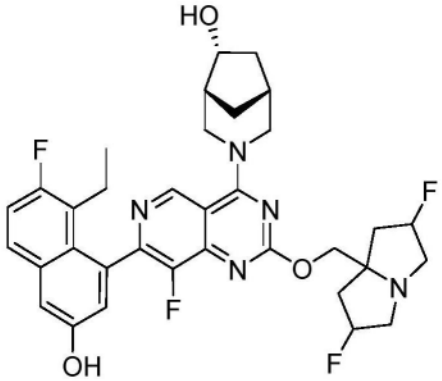


4-(4-(8-硫杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚

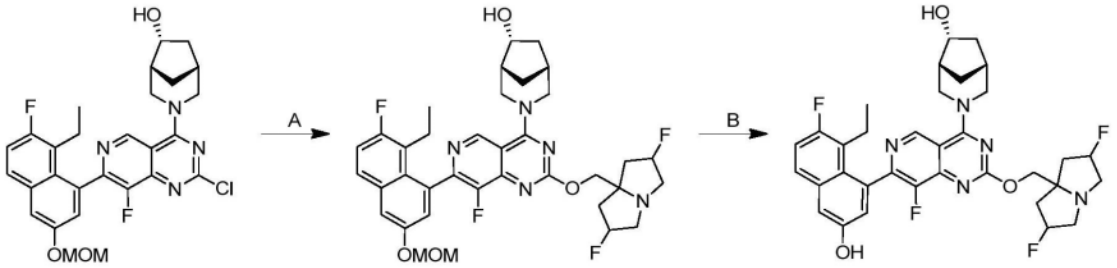


[1427] 步骤A.4-(4-(8-硫杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(100mg,1.0当量)和8-硫杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(31.7mg,1.5当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加K_4PO_3(120mg,3.4当量)。将反应在60℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA);B:ACN;B%:17%-47%,经10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(38.4mg,35%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.20(br d,J=4.4Hz,1H),7.68(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.35-7.21(m,2H),7.06(d,J=2.8Hz,1H),5.51-5.25(m,2H),4.66-4.50(m,1H),4.48-4.24(m,3H),3.57-3.37(m,4H),3.19-3.03(m,3H),2.59-2.39(m,2H),2.38-2.06(m,9H),2.02-1.87(m,1H),0.91-0.71(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=622.3。

实例923



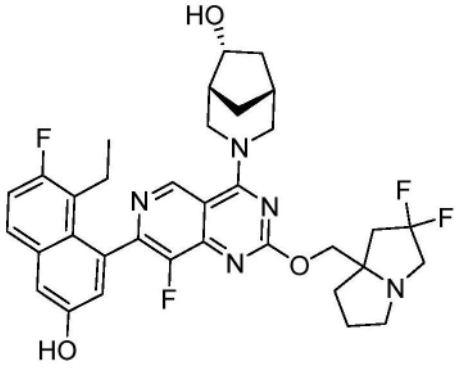
(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



[1428] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(200mg,1.0当量)和(2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(98.3mg,1.5当量)在THF(1mL)和DMF(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(361mg,3.0当量)和DABCO(41.5mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(15mL)稀释并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,40%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=682.2。

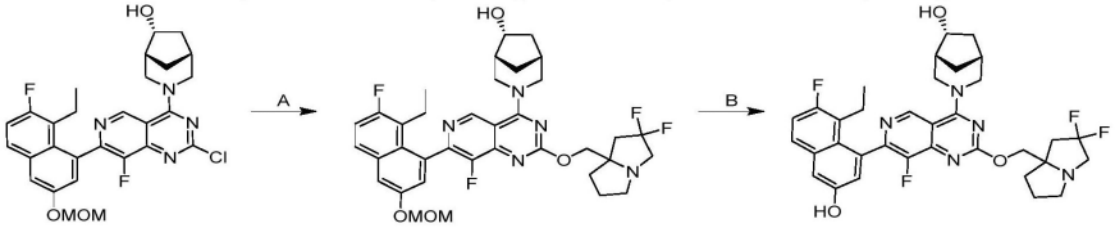
[1429] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-((2,6-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.5mL)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)中并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:20%-40%,经10分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(22.1mg,25%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.21-9.07(m,1H),7.58(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),7.25-7.09(m,2H),6.97(dd,J=2.4,15.6Hz,1H),5.32(d,J=15.6Hz,1H),5.19(d,J=14.8Hz,1H),4.74-4.61(m,1H),4.40-4.16(m,3H),3.80-3.61(m,1H),3.53-3.33(m,2H),3.33-3.23(m,2H),3.20-3.08(m,2H),2.48-2.35(m,2H),2.33-2.21(m,3H),2.20-1.94(m,4H),1.87-1.79(m,1H),1.75-1.68(brd,J=12.0Hz,1H),1.36-1.26(m,1H),0.77-0.65(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.2。

实例924



(1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-

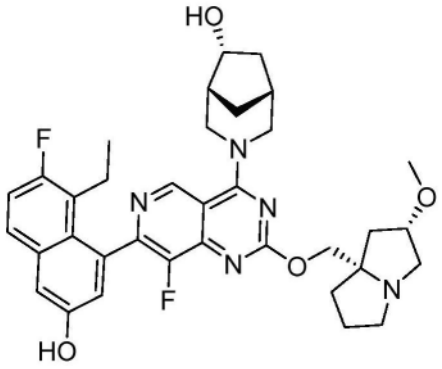
7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



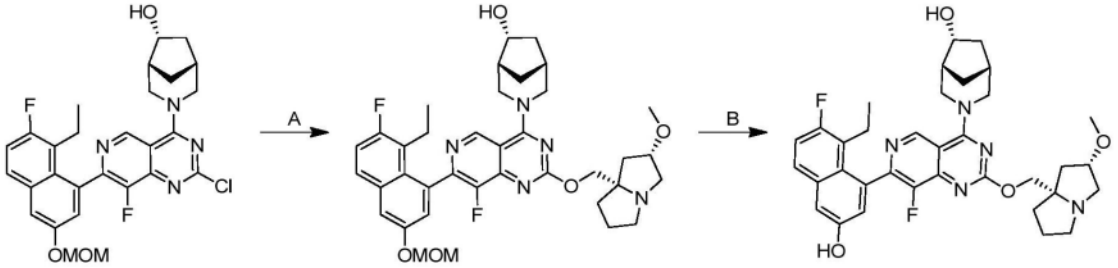
[1430] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(370mg,1.0当量)和(2,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(182mg,1.5当量)在DMF(2mL)和THF(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(223mg,1.0当量)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(76.7mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌4小时并且在40℃下搅拌14小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(5×8mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(253mg,53%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=682.3。

[1431] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(2-((2,2-二氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(100mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(727mg,49.0当量)。将反应在20℃下搅拌1小时。将混合物在0℃下滴入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)中并用DCM(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN,B%:30%-60%,经8分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(26.9mg,28%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.29-9.16(m,1H),7.67(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.24(dt,J=2.0,9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,15.2Hz,1H),5.06-4.92(m,1H),4.84-4.73(m,1H),4.40-4.21(m,3H),3.86-3.72(m,1H),3.53-3.38(m,2H),3.23-3.07(m,2H),2.85(q,J=8.0Hz,1H),2.67-2.54(m,1H),2.53-2.44(m,1H),2.41(br s,1H),2.33(br d,J=14.0Hz,1H),2.29-2.09(m,4H),2.05-78(m,5H),1.44-1.42(m,1H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=638.6。

实例925



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2S,7aS)-8-氟-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

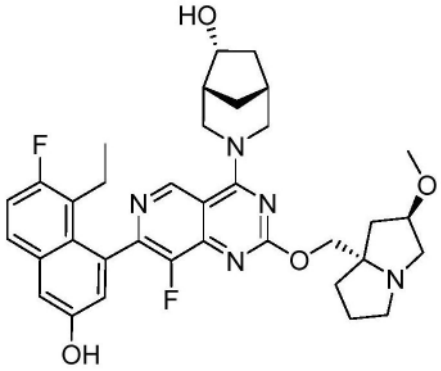


[1432] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(300mg,1.0当量)和((2S,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(142mg,1.5当量)在DMF(2mL)和THF(2mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(542mg,3.0当量)和DABCO(62.2mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(60.0mg,15%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=676.3。

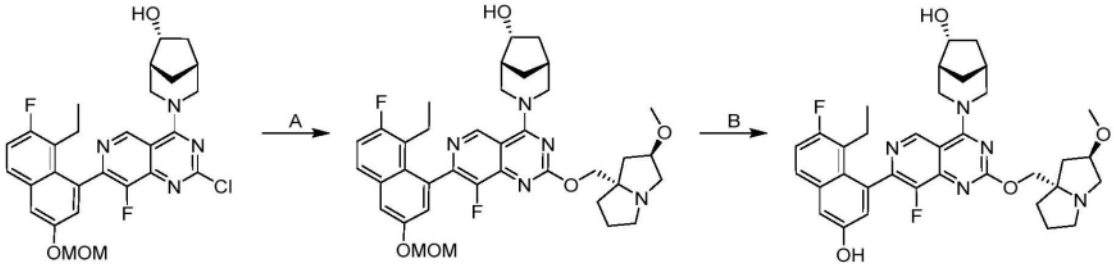
[1433] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(50.0mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1mL,182当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:15%-45%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(25.3mg,53%产率,0.13HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.31-9.22(m,1H),7.69(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.12-7.00(m,1H),5.10-4.97(m,1H),4.82-4.62(m,3H),4.40-4.28(m,1H),4.21(br d,J=2.8Hz,1H),3.92-3.78(m,2H),3.64(br dd,J=

7.2,11.2Hz,1H),3.58-3.44(m,1H),3.37(dd,J=2.0,6.8Hz,4H),3.29-3.23(m,1H),2.58-2.38(m,4H),2.30-2.19(m,5H),2.08(br dd,J=3.2,12.8Hz,2H),2.01-1.90(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.45-1.32(m,1H),0.86-0.74(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3

实例926



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-8-氟-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

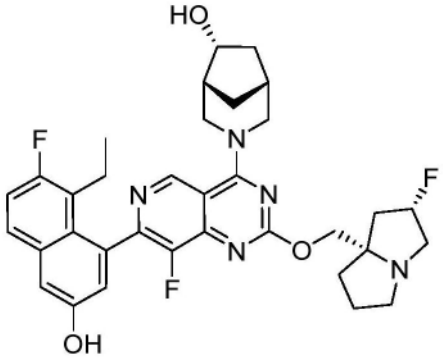


[1434] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(207mg,1.0当量)和((2R,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(98.3mg,1.5当量)在THF(1mL)和DMF(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(374mg,3.0当量)和DABCO(42.9mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(100mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=676.4。

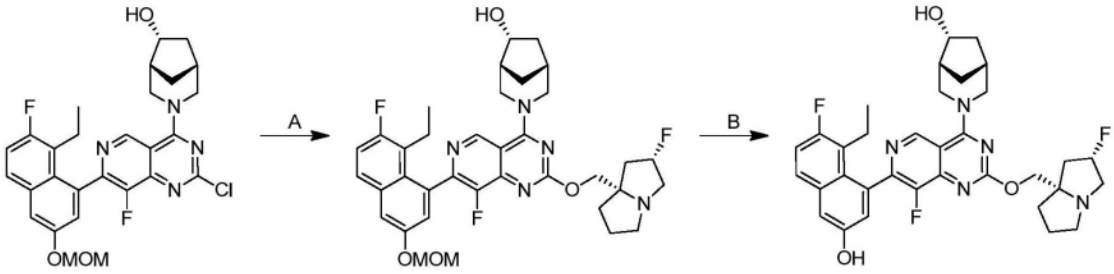
[1435] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-甲氧基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(50.0mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,0.5mL,27当量)。将反应在0℃下搅拌0.3小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7,并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;流动相:A:水(FA),B:ACN,B%:16%-

46%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(20.9mg,43%产率,0.3HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.33-9.15(m,1H),7.68(br dd,J=6.0,8.4Hz,1H),7.37-7.19(m,2H),7.06(dd,J=2.4,15.2Hz,1H),4.48-4.27(m,3H),4.17(br s,1H),3.94-3.72(m,1H),3.58-3.39(m,3H),3.35(s,3H),3.25-3.10(m,4H),2.53-2.31(m,3H),2.30-2.21(m,2H),2.20-2.07(m,5H),1.94(br d,J=11.6Hz,2H),1.86-1.78(m,1H),1.44-1.32(m,1H),0.79-0.79(m,1H),0.80(br d,J=5.6Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

实例927



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

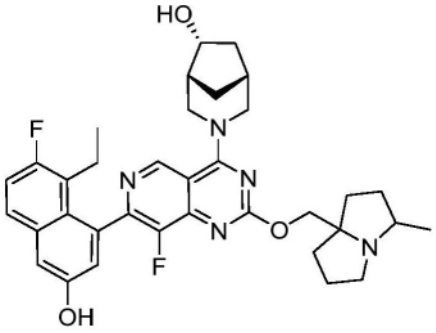


[1436] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(300mg,1.0当量)和((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(132mg,1.5当量)在THF(1.5mL)和DMF(1.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(542mg,3.0当量)和DABCO(62.2mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,34%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=664.3。

[1437] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(120mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1.0mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5.0mL)调节

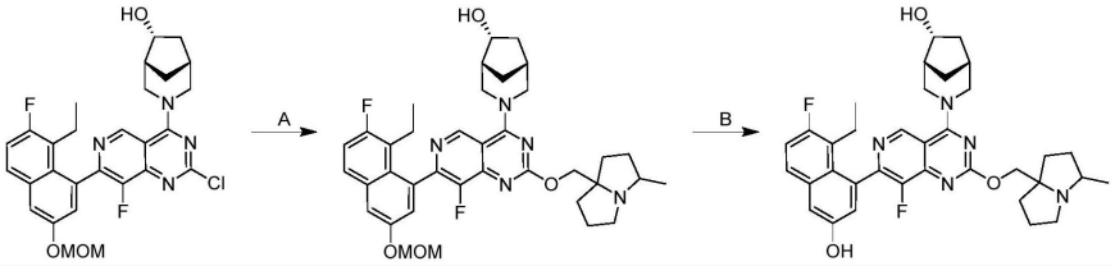
至pH＝8,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:24%-45%,经7min]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(66.6mg,59%产率,0.21HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ＝9.31-9.15(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.35-7.18(m,2H),7.16-7.04(m,1H),5.47-5.27(m,1H),5.04(br d,J＝12.0Hz,1H),4.81-4.72(m,1H),4.52-4.40(m,2H),4.32(br dd,J＝5.2,10.4Hz,1H),3.88-3.73(m,1H),3.62-3.44(m,2H),3.28-3.20(m,1H),3.12-2.96(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.63-2.44(m,2H),2.44-2.36(m,1H),2.29-2.08(m,5H),2.06-1.90(m,4H),1.85-1.77(m,1H),1.46-1.36(m,1H),0.80(dt,J＝4.0,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝620.3。

实例928



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基四氢-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

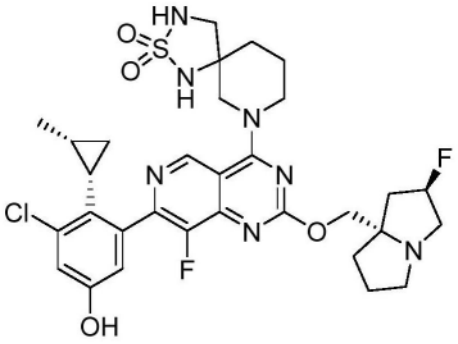


[1438] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(300mg,1.0当量)和(3-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(129mg,1.5当量)在THF(1.5mL)和DMF(1.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(542mg,3.0当量)和DABCO(62.2mg,1.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,34%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝660.4。

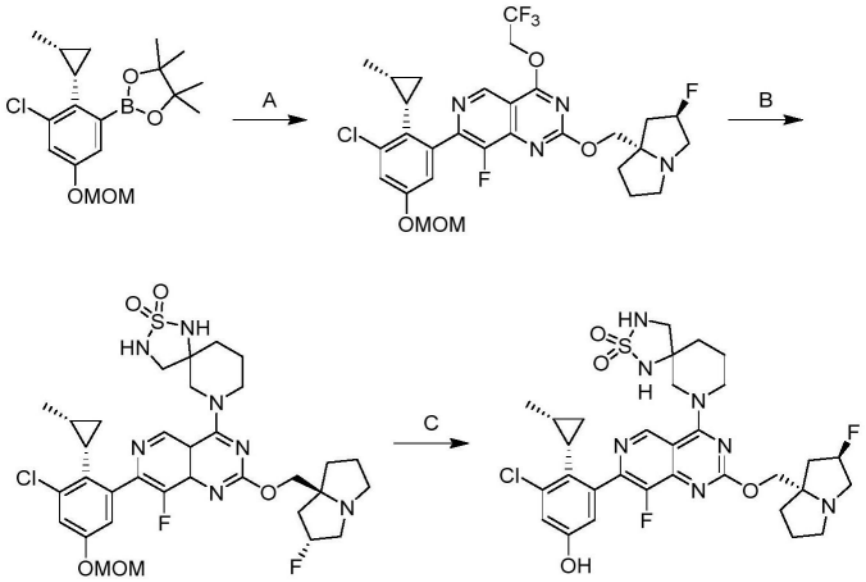
[1439] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛

烷-6-醇(120mg,1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加HCl•MeOH(4M,1.0mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5.0mL)调节至pH至8,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:26%-47%,经7min]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(61.8mg,54%产率,0.51HCOOH)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.32-9.19(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.35-7.19(m,2H),7.06(br d,J=14.8Hz,1H),5.08-4.99(m,1H),4.83-4.74(m,1H),4.46(s,2H),4.36-4.30(m,1H),3.89-3.73(m,1H),3.56-3.42(m,1H),3.30-3.09(m,3H),2.53-2.31(m,3H),2.29-2.03(m,7H),2.00-1.77(m,5H),1.44-1.29(m,4H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.3。

实例929



7-(7-(3-氯-5-羟基-2-(顺式-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



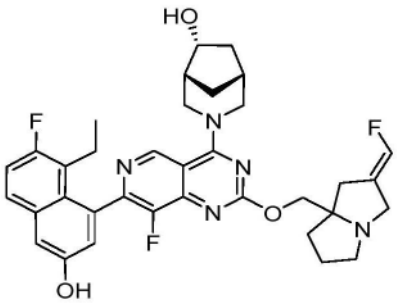
[1440] 步骤A.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(48.0mg,1.0当量)和7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(59.7mg,1.0

当量)在甲氧基环戊烷(1mL)和水(0.25mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(44.3mg,1.0当量)和CataCXium A Pd G3(19.8mg,0.2当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在90℃下搅拌10小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(16.0mg,17%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=629.3。

[1441] 步骤B.7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(13.0mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(5.93mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(8.01mg,3.0当量)和4Å分子筛(5mg)。将反应在45℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.0mg,77%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=720.2。

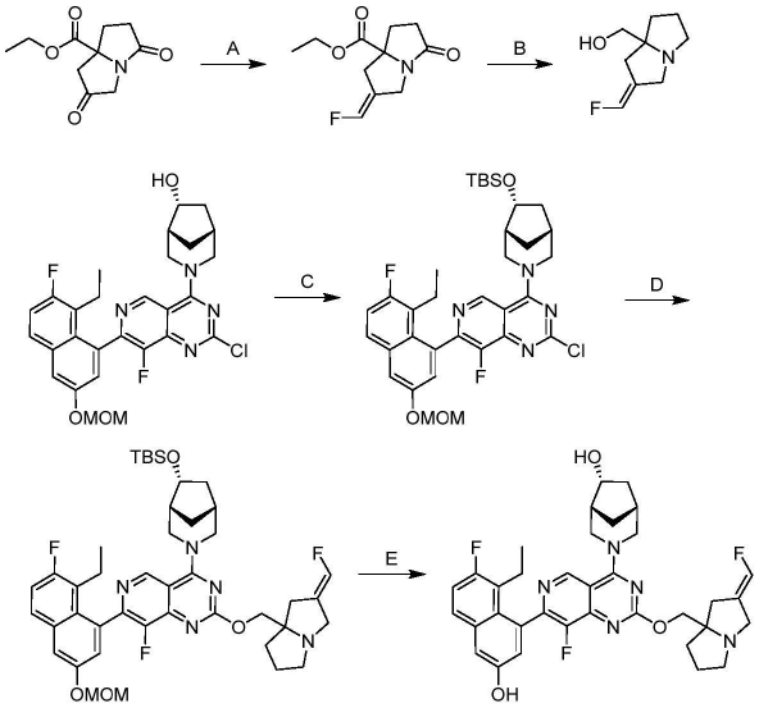
[1442] 步骤C.7-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(10.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7,并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:35%-65% B,经9min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(6.58mg,70%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(d,J=10.4Hz,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.84(br d,J=4.0Hz,1H),5.47-5.20(m,1H),4.64-4.48(m,1H),4.46-4.24(m,3H),3.93-3.64(m,2H),3.48-3.39(m,1H),3.38-3.34(m,1H),3.31-3.13(m,4H),3.09-2.98(m,1H),2.43-1.84(m,12H),1.13(br s,1H),0.67(br s,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=676.3。

实例930



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((E)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛

烷-6-醇



[1443] 步骤A.(E)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯:在-65℃下,向2-((氟甲基)磺酰基)吡啶(9.12g,1.1当量)在THF(100mL)中的溶液中滴加KHMDS(1M,60.1mL,1.2当量)。将反应在-65℃下搅拌1小时。在-65℃下,滴加在THF(50mL)中的2,5-二氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(10g,1.0当量)。将反应在-65℃下搅拌2小时并且在20℃下搅拌2小时。将混合物在0℃下用0.1N HCl(30mL)淬灭。用2N HCl将混合物的pH调节至3。将混合物用EtOAc(4×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO2,PE/EtOAc=2/1至1/1]纯化,随后通过制备型HPLC[柱:UniSil 10-120C18 70×250mm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,经20min]纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(860mg,8.6%产率);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.75-6.48(m,1H),4.35(br d,J=14.8Hz,1H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),3.73(br d,J=14.8Hz,1H),3.32(br d,J=16.4Hz,1H),2.87-2.74(m,1H),2.73-2.62(m,1H),2.53-2.39(m,2H),2.15(td,J=10.0,13.2Hz,1H),1.36-1.26(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=228.0。

[1444] 步骤B.(E)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇:在0℃下,向(E)-2-(氟亚甲基)-5-氧代四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(300mg,1.0当量)在THF(6.00mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,10当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用水(0.6mL),然后15% NaOH(0.6mL)和水(1.8mL)淬灭。将混合物经无水硫酸钠干燥,浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(130mg,粗品);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=6.67-6.40(m,1H),3.61-3.51(m,1H),3.49-3.32(m,1H),3.31-3.20(m,2H),3.13-3.00(m,1H),2.61(td,J=7.6,10.0Hz,1H),2.56-2.35(m,2H),2.03-1.65(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=172.1。

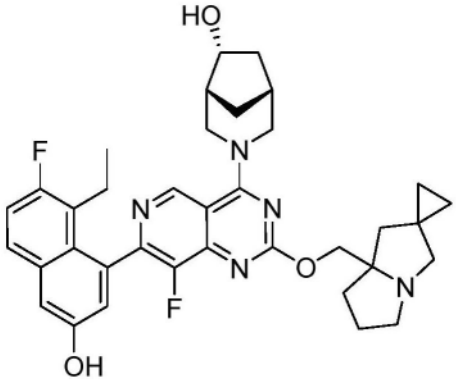
[1445] 步骤C.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(690mg,1.0当量)、TBSCl(384mg,2.0当量)

和咪唑(260mg,3.0当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加DMAP(77.9mg,0.5当量)。将反应在40℃下搅拌5小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(510mg,49%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=655.3。

[1446] 步骤D.4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((E)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:在0℃下,向(E)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(39.2mg,1.5当量)在THF(2.00mL)中的溶液中添加NaH(18.3mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌10分钟。添加4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)。将反应在0℃-20℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(65.0mg,52%产率);LCMS(ESI,1/2M+1,M+1):m/z=395.9,790.4。

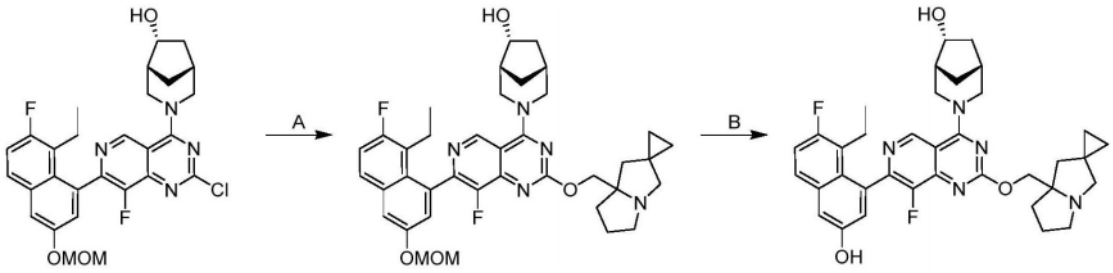
[1447] 步骤E.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((E)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((E)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(55.0mg,1.0当量)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2.00mL)。将反应在20℃下搅拌1.5小时。将混合物浓缩,通过饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)碱化,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:C18 150×30mm;A:水(FA),B:ACN;B%:15%-45%,12min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12.8mg,26%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.07-9.79(m,1H),9.38-9.22(m,1H),8.14(s,1H),7.76(dd,J=6.4,8.4Hz,1H),7.41-7.27(m,2H),7.03(dd,J=2.0,14.4Hz,1H),6.96-6.69(m,1H),4.93-4.50(m,3H),4.24-3.95(m,3H),3.80-3.67(m,1H),3.56(br d,J=13.6Hz,1H),3.24(br s,1H),3.05-2.94(m,1H),2.76-2.62(m,1H),2.59-2.52(m,1H),2.47-2.25(m,4H),2.18-2.03(m,3H),2.02-1.82(m,2H),1.81-1.59(m,4H),1.25(br d,J=12.8Hz,1H),0.78-0.64(m,3H);LCMS(ESI,1/2M+1,M+1):m/z=316.8,632.3。

实例931



(1R,5R,6R)-3-(2-((二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲

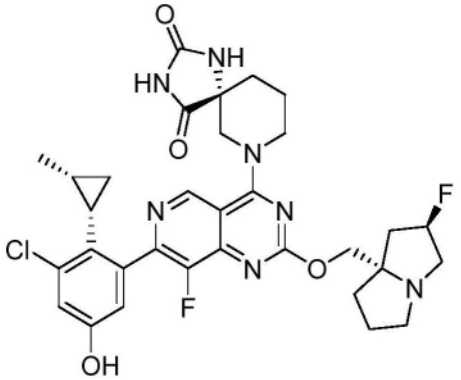
氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



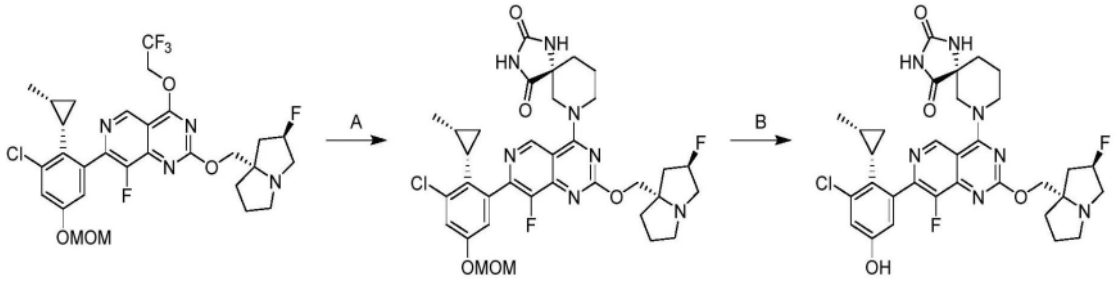
[1448] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(2-((二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(300mg,1.0当量)和(二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(139mg,1.5当量)在THF(3mL)和DMF(3ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(542mg,3.0当量)和DABCO(62.0mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,12%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=672.3。

[1449] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(2-((二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(2-((二氢-1'H,3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(70.0mg,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(3.07g,258当量)。将反应在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物用水(1mL)稀释。将混合物用$NaHCO_3$水溶液(10mL)调节至pH=7,并用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:17%-47%,经10min]纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物(5.53mg,8%产率,0.70HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.26(d,J=19.6Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.28-7.22(m,1H),7.06(dd,J=2.4,16.8Hz,1H),4.60(br d,J=12.0Hz,4H),4.38-4.30(m,1H),3.89-3.77(m,1H),3.59-3.38(m,3H),3.28-3.22(m,1H),3.15-3.09(m,1H),2.51-2.39(m,2H),2.30-2.02(m,9H),1.98-1.92(m,1H),1.86-1.79(m,1H),1.43-1.35(m,1H),0.80(q,J=7.2Hz,5H),0.74-0.67(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=628.3。

实例932



(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

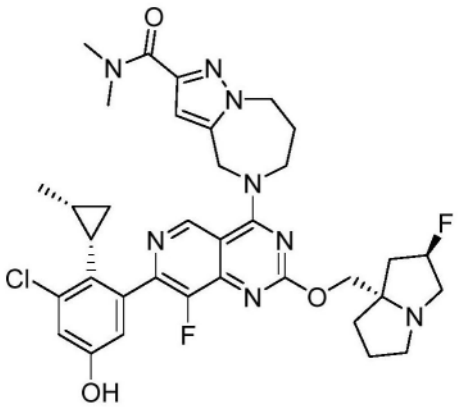


[1450] 步骤A.(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(80.7mg,3.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加4Å分子筛(50.0mg)和DIEA(103mg,5当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,44%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=698.1。

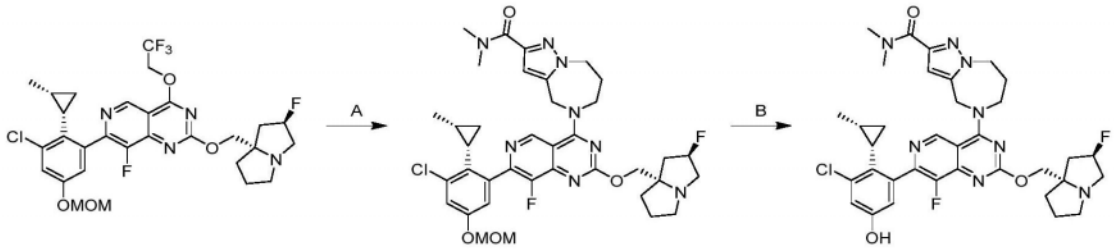
[1451] 步骤B.(R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(50.0mg,1.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:34%-64% B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(29.0mg,62%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.87(s,1H),9.98(s,1H),9.07(d,J=6.4Hz,1H),8.70(s,1H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),6.82(s,1H),5.51-5.02(m,1H),4.65-4.26(m,2H),4.14-4.02(m,2H),3.57-3.44(m,2H),

3.15-2.98(m,3H),2.88-2.75(m,1H),2.13(s,12H),1.12-0.97(m,1H),0.65-0.45(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝654.2。

实例933



5-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

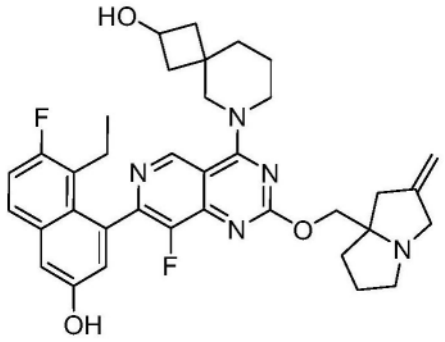


[1452] 步骤A.5-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(100mg,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(66.2mg,2.0当量)在DMF(3mL)中的溶液中添加4Å分子筛(50.0mg)和K_3PO_4(103mg,5.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC[0.1% FA条件]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(35.0mg,30%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝737.1。

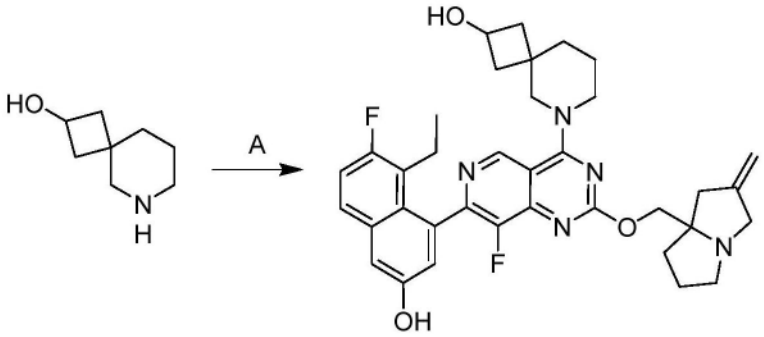
[1453] 步骤B.5-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向5-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(50.0mg,1.0当量)在MeCN(1.5mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1.5mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH＝7并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×

25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:38%-68% B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6.38mg,13%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)=9.15(s,1H),7.00(d,J=2.4Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.76(s,1H),5.43-5.20(m,3H),4.55(dd,J=2.8,6.8Hz,2H),4.42(s,2H),4.31-4.20(m,2H),3.33(s,3H),3.29-3.15(m,3H),3.08(s,3H),3.04-2.98(m,1H),2.51-1.82(m,10H),1.17-1.01(m,1H),0.70-0.55(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=693.1。

实例934

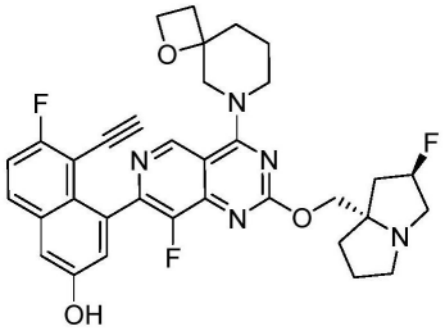


6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇

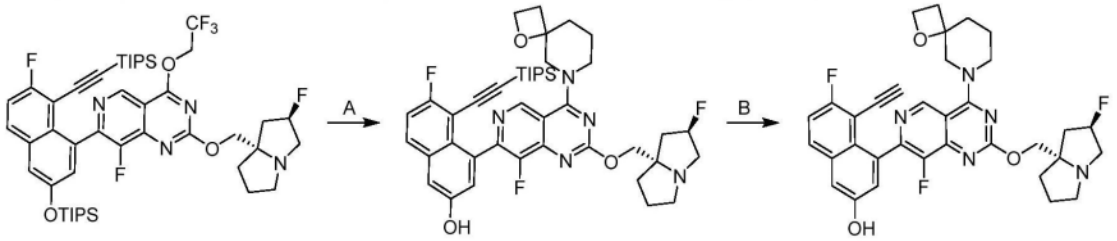


[1454] 步骤A.6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇(18.1mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(50mg)和DIEA(33.1mg,3.0当量)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:40%-70% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9.48mg,16%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.05(d,J=6.4Hz,1H),7.67(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.33-7.20(m,2H),7.07(t,J=2.4Hz,1H),4.99(br s,2H),4.37-4.19(m,3H),4.14-3.87(m,4H),3.73(br d,J=14.0Hz,1H),3.15(td,J=4.8,10.0Hz,1H),2.84-2.66(m,2H),2.55-2.43(m,2H),2.33-2.11(m,4H),2.04-1.66(m,10H),0.86-0.75(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=628.3。

实例935



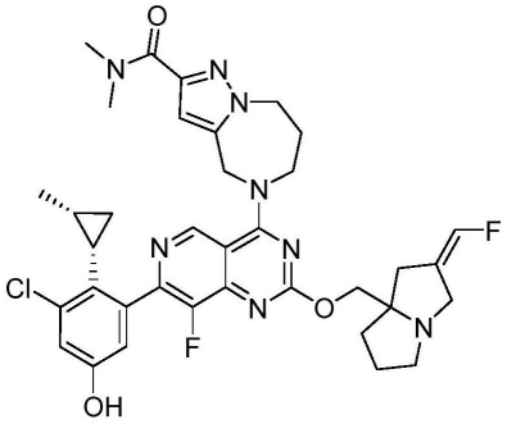
5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚



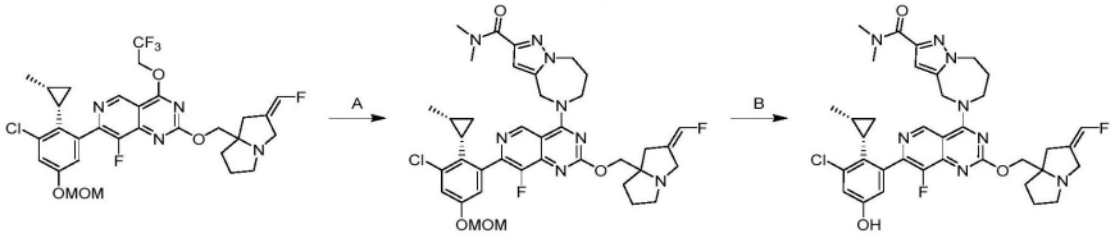
[1455] 步骤A.6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-酚:向8-氟-7-(7-氟-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-3-((三异丙基甲硅烷基)氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(60.0mg,1.0当量)、1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(68.8mg,3.0当量,草酸)和4Å分子筛(10.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物中添加DIEA(25.8mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(2mL)稀释并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,78%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=772.5。

[1456] 步骤B.5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加CsF(65.5mg,10当量)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用H_2O(2mL)稀释并用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并通过制备型HPLC(Waters Xbridge C18 150×25mm×5μm;A:水(10mM NH_4HCO_3);B:ACN,B%:35%-65%,经9min)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(17.0mg,63%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.24-8.95(m,1H),7.61(br t,J=6.4Hz,1H),7.25-7.07(m,3H),5.41-5.17(m,1H),4.65-4.13(m,6H),3.62(br t,J=14.4Hz,1H),3.50-3.14(m,4H),3.05-2.94(m,1H),2.84(d,J=16.0Hz,1H),2.47-2.37(m,2H),2.32-2.20(m,3H),2.12(br d,J=8.0Hz,2H),1.94(dt,J=6.0,11.6Hz,3H),1.82-1.70(m,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z=616.4。

实例936



5-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺

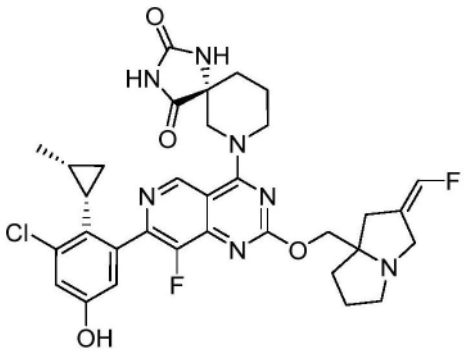


[1457] 步骤A.5-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(90.0mg,1.0当量)和N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(87.7mg,3.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(447mg,15当量)和4Å分子筛(50.0mg)。将反应在80℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40.0mg,35%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=749.3。

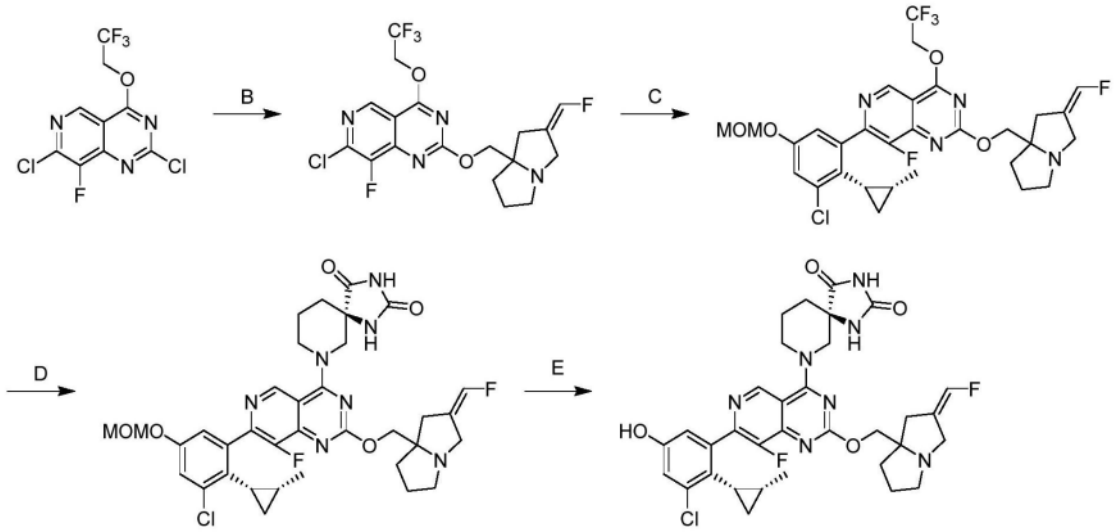
[1458] 步骤B.5-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺:在0℃下,向5-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-2-甲酰胺(33.0mg,1.0当量)在MeCN(1mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,1mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:40%-70% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.62mg,14%产率);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.97(s,1H),9.17

(s,1H),6.99(d,J＝2.4Hz,1H),6.89-6.53(m,3H),5.20(br s,2H),4.56-4.43(m,2H),4.39-4.22(m,2H),4.15-4.00(m,2H),3.71(br d,J＝14.8Hz,1H),3.25(s,3H),3.00(br dd,J＝5.2,9.2Hz,1H),2.94(s,3H),2.58-2.52(m,2H),2.32(br dd,J＝4.4,10.8Hz,3H),2.05-1.55(m,6H),1.30-0.93(m,2H),0.73-0.46(m,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝705.4。

实例937



(5R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



[1459] 步骤A.(Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400mg,1.0当量)和(Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(260mg,1.2当量)在THF(6mL)中的溶液中添加DIEA(654mg,4.0当量)和4Å分子筛(50mg)。将反应在40℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0至5/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(410mg,67%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝451.1。

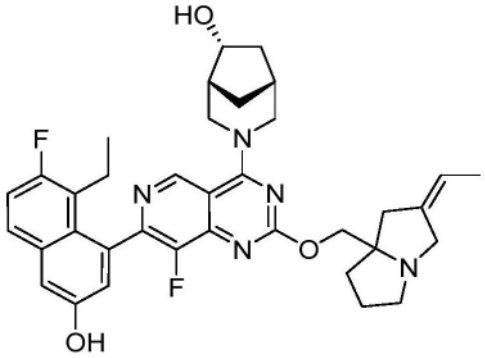
[1460] 步骤B.7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向(Z)-7-氯-8-氟-2-((2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,1.0当量)和2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧

基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(156mg,1.0当量)在甲氧基环戊烷(4mL)和水(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(434mg,3.0当量)和CataCXium APd G3(64.6mg,0.2当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在100℃下搅拌2小时。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(68.0mg,19%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=641.3。

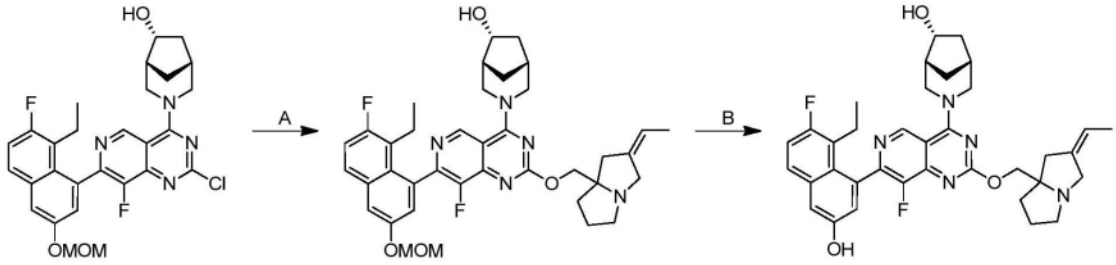
[1461] 步骤C.(5R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(68.0mg,1.0当量)和(R)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(26.9mg,1.5当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(41.1mg,3.0当量)和4Å分子筛(20mg)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型TLC[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(44.0mg,47%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=710.3。

[1462] 步骤D.(5R)-7-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮:向(5R)-7-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(40.0mg,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2mL)。将反应在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7,并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN];梯度:35%-65% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.32mg,11%产率),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.11-9.06(m,1H),7.00(d,J=2.8Hz,1H),6.83(d,J=2.8Hz,1H),6.75-6.50(m,1H),4.58(br t,J=12.4Hz,1H),4.44(br d,J=13.6Hz,1H),4.37-4.20(m,2H),3.86-3.66(m,3H),3.45(br d,J=14.8Hz,1H),3.18-3.11(m,1H),2.78-2.65(m,2H),2.44(br d,J=15.6Hz,1H),2.31-2.18(m,1H),2.17-1.77(m,9H),1.19-1.04(m,1H),0.64(br d,J=5.6Hz,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=666.3。

实例938



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

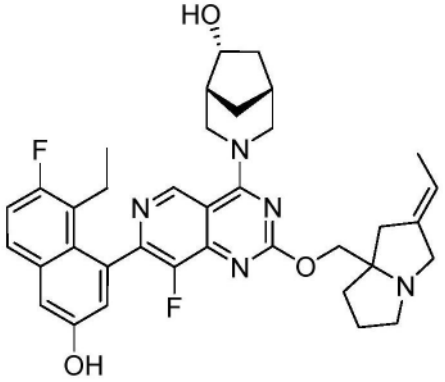


[1463] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(120mg,1.0当量)和(Z)-(2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(55.6mg,1.5当量)在DMF(0.5mL)和THF(0.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(217mg,3.0当量)和DABCO(24.9mg,1.0当量)。将反应在25℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(35.0mg,21%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=672.4。

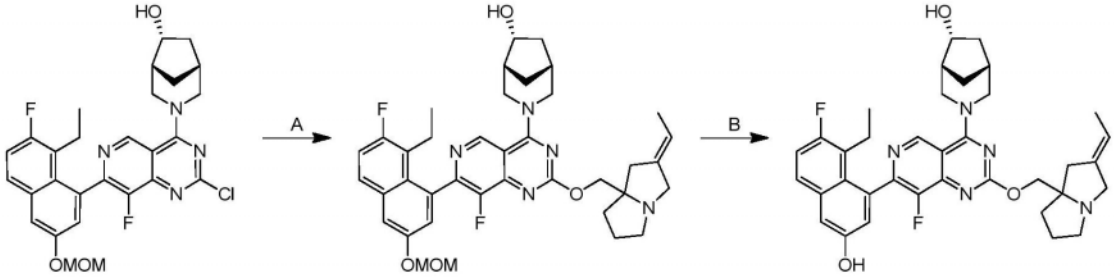
[1464] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((Z)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((Z)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(30.0mg,1.0当量)在DCM(0.1mL)中的溶液中添加TFA(307mg,60当量)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$(10mL)调节至pH=7,并用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN,B%:19%-49%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10.9mg,36%产率,0.49HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.30-9.19(m,1H),7.68(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.36-7.19(m,2H),7.06(dd,J=2.4,15.6Hz,1H),5.58-5.51(m,1H),4.80-4.74(m,1H),4.52-4.41(m,2H),4.33(qd,J=5.2,10.8Hz,1H),4.10-3.96(m,1H),3.81(br dd,J=12.4,20.0Hz,1H),3.65(br d,J=13.6Hz,1H),3.56-3.41(m,2H),3.07-2.92(m,1H),2.86(br d,J=14.0Hz,1H),2.60(br d,

J＝16.0Hz,1H),2.54-2.36(m,2H),2.34-1.88(m,9H),1.86-1.76(m,1H),1.66(br d,J＝6.8Hz,3H),1.44-1.33(m,1H),0.79-0.79(m,1H),0.80(q,J＝7.2Hz,2H);LCMS(ESI,M+1):m/z＝628.3。

实例939



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((E)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

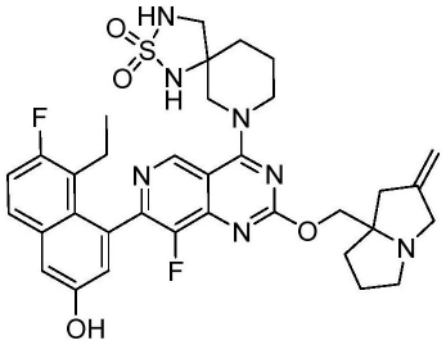


[1465] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((E)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(150mg,1.0当量)和(E)-(2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(69.6mg,1.5当量)在THF(0.5mL)和DMF(0.5mL)中的溶液中添加DABCO(31.1mg,1.0当量)和Cs_2CO_3(271mg,3.0当量)。将反应在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(5.0mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(70mg,32%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z＝672.4。

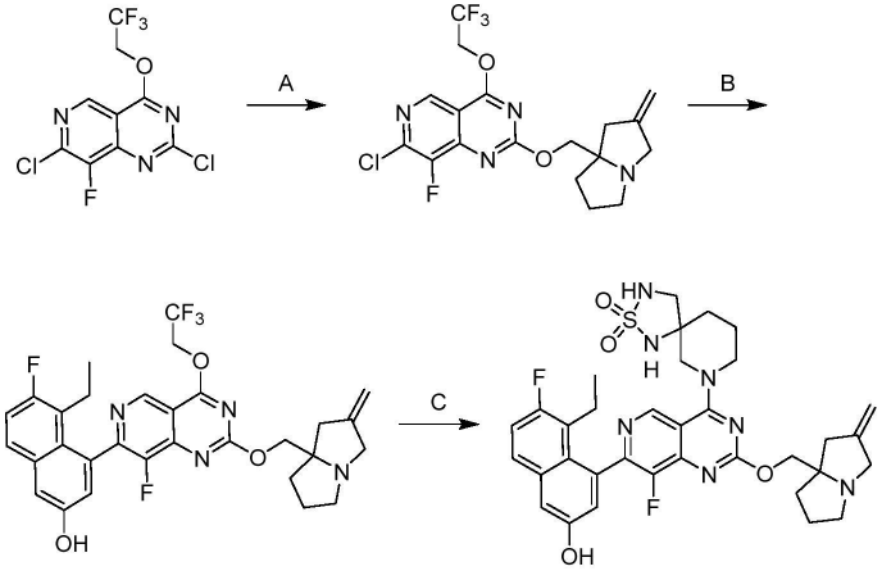
[1466] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-2-(((E)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((E)-2-亚乙基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(65.0mg,1.0当量)在MeOH(0.3mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,1.3mL)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将混合物在0℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(5.0mL)调节至pH＝8,并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[Phenomenex luna C18150×25mm×10μm;A:水(FA),B:ACN;B%:

18%-48%,经10min]纯化并冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(14.0mg,23%产率,0.25HCOOH);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.32-9.21(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.25(br t,J=9.2Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,15.6Hz,1H),5.73-5.58(m,1H),4.62-4.54(m,4H),4.36-4.32(m,1H),4.21-4.12(m,1H),3.91-3.66(m,2H),3.65-3.42(m,2H),3.16-3.04(m,1H),2.90(br d,J=16.8Hz,1H),2.70(br d,J=16.0Hz,1H),2.54-2.39(m,2H),2.36-2.33(m,1H),2.31-2.21(m,2H),2.20(br s,4H),1.98-1.90(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.70(br s,3H),1.38(br dd,J=2.0,14.4Hz,1H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=628.4。

实例940



7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物



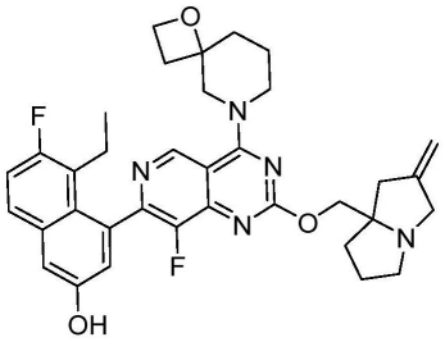
[1467] 步骤A.7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶:向2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.00g,1.0当量)和(2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.09g,1.2当量)在THF(20mL)中的溶液中添加DIEA(5.89g,4.0当量)和4Å分子筛(500mg)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(3.00g,50%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=

433.1。

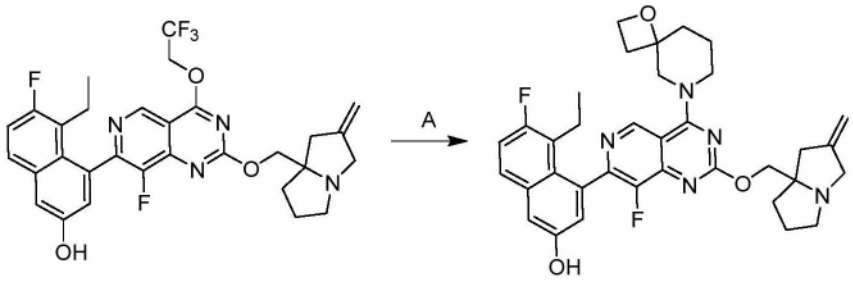
[1468] 步骤B.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向7-氯-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(3.00g,1.0当量)和5-乙基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-2-酚(2.19g,1.0当量)在甲氧基环戊烷(20mL)和水(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(6.78g,3.0当量)和CataCXium A Pd G3(1.01g,0.2当量)。将反应脱气并用N_2吹扫3次。将反应在N_2气氛下在100℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:C18 150×30mm;流动相:水(FA)-ACN;梯度:30%-60% B,经7分钟]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,9.2%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=587.2。

[1469] 步骤C.7-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和2-硫杂-1,3,7-三氮杂螺[4.5]癸烷2,2-二氧化物(24.5mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(20.0mg)和K_3PO_4(54.3mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:38%-68% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.5mg,50%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.09(s,1H),7.67(ddd,J=3.2,5.6,8.8Hz,1H),7.31-7.21(m,2H),7.04(dd,J=2.8,4.8Hz,1H),4.98(br s,2H),4.59-4.50(m,1H),4.41-4.25(m,3H),3.87-3.72(m,2H),3.68-3.59(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.21-3.14(m,2H),2.83-2.68(m,2H),2.55-2.44(m,2H),2.21-1.81(m,10H),0.81(dt,J=4.0,7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=678.3。

实例941

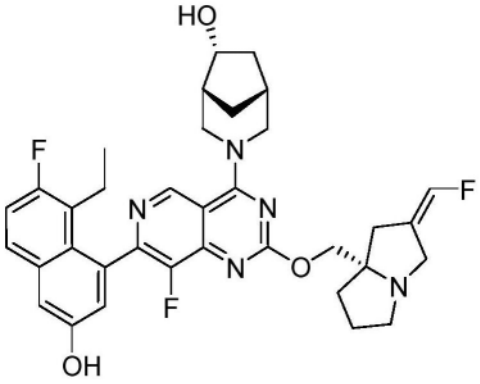


5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚

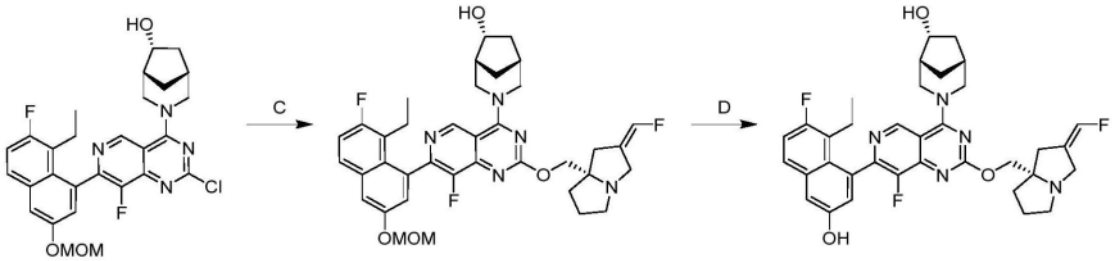


[1470] 步骤A.5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(45.0mg,1.0当量)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加1-氧杂-8-氮杂螺[3.5]壬烷(20.3mg,0.8当量,草酸盐)、4Å分子筛(30.0mg)和K_3PO_4(50.0mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌3小时。将混合物用水(4mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:45%-75% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.38mg,8.8%产率);^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.26(d,J=5.2Hz,1H),7.68(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.31(d,J=2.8Hz,1H),7.25(t,J=9.6Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),4.98(s,2H),4.70-4.52(m,4H),4.50-4.38(m,1H),4.36-4.26(m,2H),3.90-3.71(m,2H),3.54-3.41(m,1H),3.18-3.11(m,1H),2.83-2.68(m,2H),2.57-2.44(m,4H),2.33-2.24(m,1H),2.23-2.12(m,2H),2.06-1.79(m,6H),0.86-0.79(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=614.3。

实例942



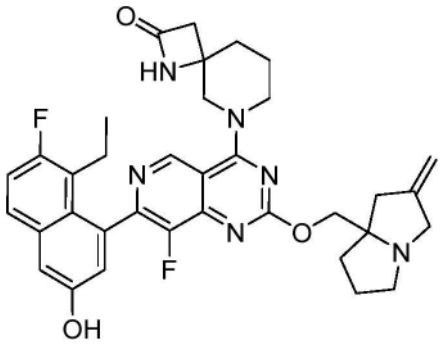
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇



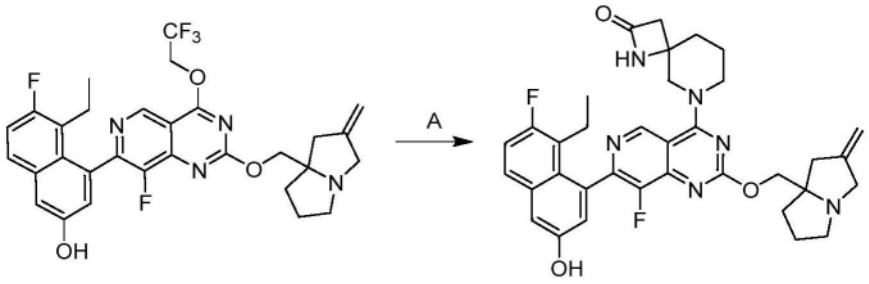
[1471] 步骤A.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(S,Z)-(2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(31.6mg,2.0当量)在THF(2.0mL)中的溶液中添加NaH(11.1mg,60%纯度,3.0当量)。搅拌0.5小时后,添加(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(50mg,1.0当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物通过NH_4Cl溶液(10mL)淬灭并通过乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过反相快速色谱法[C18,0.1%甲酸条件]纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(190mg,48%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=676.4。

[1472] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(80.0mg,1.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(0.60mL,68当量)。将反应在0℃下搅拌2小时。将混合物用乙腈稀释,用$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8,过滤,浓缩并通过制备型HPLC[Daisogel SP ODS RPS150×25mm×5um;A:水(NH_4HCO_3)-ACN;B:CAN,44%-74%,经10min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(54.0mg,71%产率);^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.30-9.16(m,1H),7.67(dd,J=5.8,8.8Hz,1H),7.32-7.17(m,2H),7.06(dd,J=2.8,14.7Hz,1H),6.80-6.49(m,1H),5.07-4.89(m,1H),4.82-4.72(m,2H),4.37-4.28(m,2H),4.27-4.21(m,1H),3.89-3.72(m,2H),3.53-3.38(m,2H),3.21-3.10(m,1H),2.78-2.67(m,2H),2.53-2.37(m,3H),2.29-2.19(m,2H),2.18-2.07(m,2H),2.04-1.96(m,1H),1.94-1.86(m,2H),1.85-1.77(m,1H),1.48-1.37(m,1H),0.80(q,J=7.4Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=632.3。

实例943

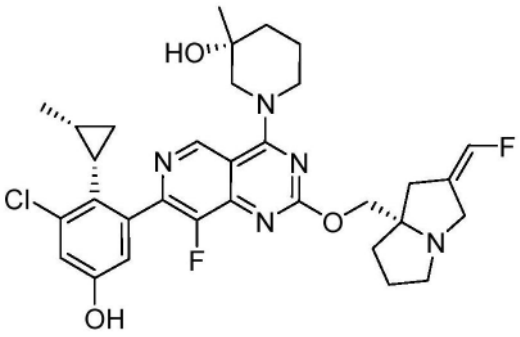


6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-酮

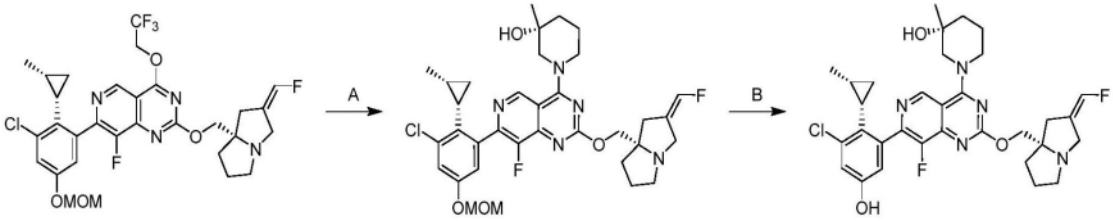


[1473] 步骤A.6-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(40.0mg,1.0当量)和1,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-酮(14.3mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(10.0mg)和K_3PO_4(43.4mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:35%-65% B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3.00mg,6.9%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.93(s,1H),9.08(d,J=2.0Hz,1H),8.56(br s,1H),7.77(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.03(t,J=2.8Hz,1H),4.89(br s,2H),4.32-3.98(m,4H),3.94-3.76(m,1H),3.70-3.49(m,2H),3.18(br d,J=14.0Hz,1H),3.04-2.94(m,1H),2.86-2.73(m,1H),2.69-2.55(m,3H),2.35(br d,J=15.6Hz,2H),2.19-2.05(m,1H),2.03-1.93(m,2H),1.91-1.64(m,6H),0.73(t,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=627.3。

实例944



(R)-1-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇

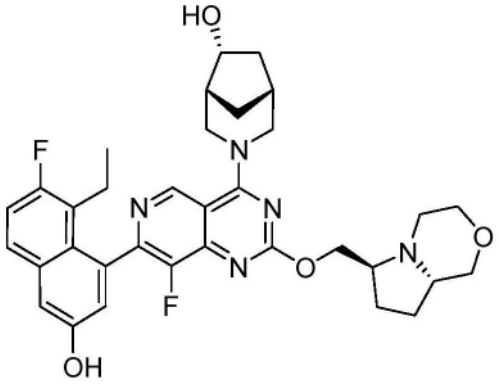


[1474] 步骤A.(R)-1-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-

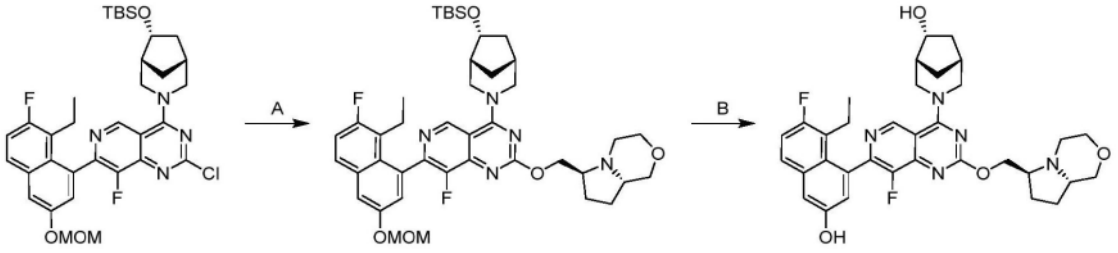
4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(70.0mg,1.0当量)和(R)-3-甲基哌啶-3-醇(18.9mg,1.1当量,HCl)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIEA(70.6mg,5.0当量)和4Å分子筛(30mg)。将反应在40℃下搅拌10小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC[SiO_2,DCM/MeOH=10/1]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(75.0mg,98%产率);LCMS(ESI,M+1):m/z=656.3。

[1475] 步骤B.(R)-1-(7-(3-氯-5-羟基-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇:向(R)-1-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-3-醇(70.0mg,1.0当量)在MeCN(2mL)中的溶液中添加HCl·二噁烷(4M,2mL)。将反应在0℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解在MeOH(2mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH=7并过滤。将滤液浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:45%-75%B,经9分钟]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(30.5mg,46%产率),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.19(d,J=13.6Hz,1H),7.00(d,J=2.4Hz,1H),6.82(br s,1H),6.78-6.50(m,1H),4.60-4.45(m,1H),4.37-4.22(m,3H),3.84(br d,J=14.8Hz,1H),3.63-3.57(m,1H),3.49-3.40(m,2H),3.19-3.12(m,1H),2.77-2.66(m,2H),2.44(br d,J=16.0Hz,1H),2.21-1.72(m,10H),1.28(d,J=2.0Hz,3H),1.19-1.06(m,1H),0.66(br d,J=5.6Hz,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=612.3。

实例945



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇

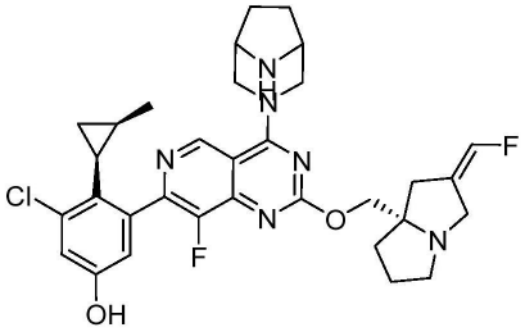


[1476] 步骤A.(6S,8aS)-6-(((4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮

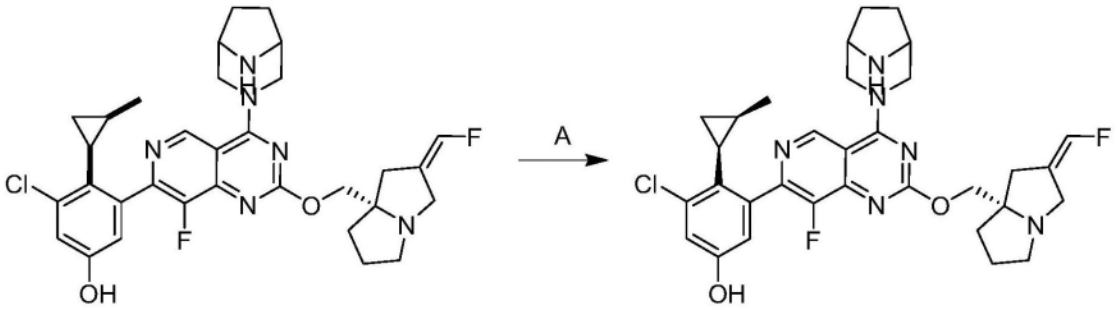
杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪:在0℃下,向4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-氯-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(50.0mg,1.0当量)在THF(1.00mL)中的溶液中添加NaH(11.1mg,60%纯度,3.0当量)。将反应在0℃下搅拌10分钟。添加在THF(1.00mL)中的((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲醇(22mg,1.5当量)。将反应在0℃-20℃下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,以得到呈黄色油状物的标题化合物(35.0mg,粗品);LCMS(ESI,1/2M+1,M+1):m/z=388.8,776.4。

[1477] 步骤B.(1R,5R,6R)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((6S,8aS)-六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇:在0℃下,向(6S,8aS)-6-(((4-((1R,5R,6R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪(25.0mg,1.0当量)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加HCl·MeOH(4M,2.00mL)。将反应在0℃-20℃下搅拌3小时。将混合物浓缩,通过饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)碱化,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;A:水(NH_4HCO_3),B:ACN;B%:35%-65% B,经9min]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10.2mg,50%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ=9.30-9.18(m,1H),7.67(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),7.30(d,J=2.8Hz,1H),7.24(dt,J=2.0,9.6Hz,1H),7.10-7.02(m,1H),5.03-4.89(m,1H),4.82-4.74(m,1H),4.62-4.46(m,1H),4.42-4.27(m,2H),3.86-3.61(m,5H),3.54-3.42(m,1H),3.39-3.34(m,1H),3.20-2.97(m,3H),2.57-2.36(m,2H),2.31-2.06(m,4H),1.99-1.86(m,2H),1.84-1.68(m,2H),1.54-1.37(m,2H),0.80(q,J=7.2Hz,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=618.3。

实例946

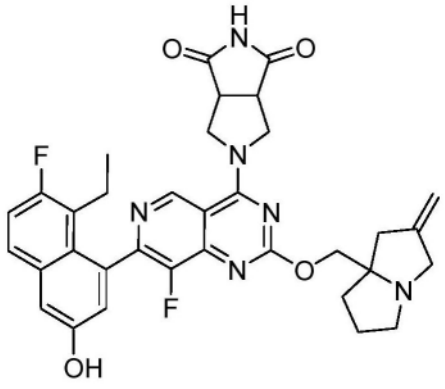


3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯酚

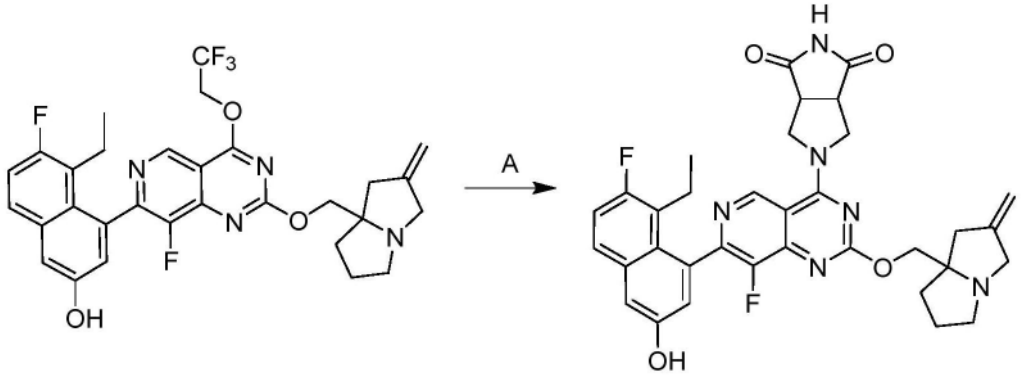


[1478] 步骤A.3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1S,2R)-2-甲基环丙基)苯酚:将3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S,Z)-2-(氟亚甲基)四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1R,2S)-2-甲基环丙基)苯酚(200mg)通过SFC[柱:DAICEL CHIRALPAK IC 250mm×30mm,10μm;流动相:CO_2-ACN/i-PrOH(0.1% NH_3H_2O);B%:50%,等度洗脱模式]纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(58.8mg,29%产率);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ=9.04(s,1H),7.00(d,J=2.6Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.77-6.51(m,1H),4.67-4.53(m,2H),4.36-4.20(m,2H),3.85(br d,J=14.8Hz,1H),3.75-3.64(m,4H),3.47(br d,J=14.8Hz,1H),3.22-3.11(m,1H),2.78-2.66(m,2H),2.44(br d,J=15.2Hz,1H),2.20-2.09(m,1H),2.03-1.72(m,9H),1.19-1.02(m,1H),0.65(br d,J=5.6Hz,4H);LCMS(ESI,M+1):m/z=609.2。

实例947



5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



[1479] 步骤A.5-(7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯

嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮:向5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-((2-亚甲基四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-酚(50.0mg,1.0当量)和四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(17.9mg,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加4Å分子筛(20mg)和K_3PO_4(54.3mg,3.0当量)。将反应在60℃下搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型HPLC[柱:Waters Xbridge 150×25mm×5μm;流动相:水(NH_4HCO_3)-ACN;梯度:30%-60% B,经9分钟]纯化,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(13.1mg,22%产率);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.76-10.98(m,1H),10.15-9.83(m,1H),9.26(s,1H),7.76(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),7.46-7.25(m,2H),7.02(d,J=2.4Hz,1H),4.90(br s,2H),4.41(br d,J=11.6Hz,2H),4.28(br d,J=2.8Hz,2H),4.14-4.00(m,2H),3.76-3.65(m,2H),3.56(br d,J=14.0Hz,1H),3.19(br d,J=14.0Hz,1H),3.06-2.95(m,1H),2.62-2.54(m,2H),2.41-2.26(m,2H),2.20-2.05(m,1H),1.99-1.94(m,1H),1.89-1.75(m,2H),1.72-1.63(m,1H),0.79-0.66(m,3H);LCMS(ESI,M+1):m/z=627.3。

实例A

KRas结合测定

[1480] 此实例说明了本发明的示例性化合物与KRas结合并且能够置换占据KRas结合位点的标记的示踪剂配体。在测定中使用$KRas^{WT}$、$KRas^{G12A}$、$KRas^{G12C}$、$KRas^{G12D}$、$KRas^{G12R}$、$KRas^{G12S}$、$KRas^{G12V}$、$KRas^{G13D}$或$KRas^{Q61H}$。

[1481] 使用TR-FRET置换测定测量化合物与KRas结合的能力。将生物素化的KRas(对应于氨基酸1-169,由Accelegan公司生产)与定制的Cy5标记的示踪剂,铽链霉亲和素(Cisbio公司)和化合物(最终1% DMSO)在缓冲液(50mM HEPES,pH 7.5,5mM $MgCl_2$,0.005% Tween-20和1mM DTT)中孵育。在室温下孵育60分钟后,使用BMG LABTECH CLARIO star Plus经由TR-FRET测量反应。100%的对照(POC)是通过使用DMSO对照确定的,并且0POC是使用完全抑制示踪剂与KRas结合的对照化合物的浓度确定的。将POC值拟合到4参数IC_{50}方程,并且报告了IC_{50}值(表1)。表2报告了在10nM下的单点抑制值。

表1

具有式(I)的示例性化合物与KRas(IC_{50} nM)的结合

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
524	>100000	70875	>100000						
525	50680	55933	45416	>100000	>100000	>100000	93754	>100000	>100000
526	>100000	>100000	67708						
527	116	150	193						
528	8	3	3						
529	14	21	36						
530	59	66	91						
531	5	<2	<2						
532	9	15	24						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
533	72	105	119						
534	7	5	2						
535	17	27	44						
536	5	5	9						
537	407	244	263						
538	2	<2	<2						
539	29	9	7						
540	<2	<2	<2						
542	60	9	6						
543	1689	152	354						
544	22	3	4						
545	4969	431	656						
546	72	35	37						
547	4	7	10						
548	2	3	5						
549	7	4	8						
550	47	14	8						
551	127	32	27						
552	810	244	71						
553	864	77	79						
554	79	9	10						
555	2027	512	2031						
556	10	2	<2						
557	12	6	4						
558	<2	<2	<2						
559	15	<2	<2						
560	262	85	182						
561	7	<2	<2						
562	<2	3	3						
563	85	100	238						
564	640	16	31						
565	1155	908	1032						
566	3	3	<2						
567	682	2430	1458						
568	<2	<2	<2						
569	5	<2	<2						
570	12	3	<2						
571	300	62	59						
572	1966	266	162						
574	7	5	7						
575	25	7	27						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
576	45	10	37						
577	29	606	727						
578	5	8	2						
579	5	6	3						
580	296	81	30						
581	160	39	41						
582	3	11	10						
583	33	14	3						
584	< 2	6	12						
585	434	103	76						
586	6	3	4						
587	323	64	74						
588	1775	314	621						
589	38	16	12						
590	2	3	2						
592	790	119	281						
593	72	10	7						
594	91	80	53						
595	194	38	85						
596	805	94	434						
597	867	82	194						
598	820	84	66						
599	2125	85	23						
600	5043	880	886						
601	14	12	7						
602	484	243	161						
603	1627	590	453						
604	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	2	< 2	< 2
605	119	71	47						
606	26	43	71						
607	151	53	99						
608	1247	88	267						
609	< 2	< 2	< 2						
610	66	28	48						
611	1529	121	127						
612	4253	474	911						
613	54840	21772	27461						
614	805	398	701						
615	1988	222	421						
617	9	4	4						
618	644	168	195						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
619	33	21	4						
620	495	248	376						
621	891	1290	3492						
622	377	68	139						
624	19	17	41						
625	21	10	17						
626	98785	42955	23588						
627	35	12	27						
628	78	107	180						
629	65	15	37						
630	796	93	34						
631	9	12	33						
632	2185	1196	1872						
633	8846	2817	6611						
634	2238	262	839						
635	1643	454	766						
636	10	3	< 2						
637	1218	3788	2246						
638	41	34	16						
639	13	2	2						
640	83	16	17						
641	3117	632	540						
642	864	235	195						
643	< 2	< 2	< 2						
644	3	< 2	< 2						
645	313	139	257						
647	1988	581	582						
648	9120	6083	7370						
649	85	9	38						
650	14	< 2	3						
651	30	10	15						
652	125	40	51						
653	123	20	16						
654	19	25	18						
655	2878	291	633						
656	5	6	10						
657	4	< 2	< 2						
658	224	7	65						
659	462	582	1605						
660	2	7	2						
661	6801	1743	699						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
662	3	<2	3						
663	32	10	26						
664	7	6	2						
665	1981	966	1246						
666	<2	2	<2						
667	445	203	323						
668	34	12	16						
670	<2	<2	<2						
671	<2	<2	<2						
672	8	5	4						
674	<2	<2	<2						
675	32	3	<2						
676	<2	6	5						
677	13	<2	<2						
678	89	11	16						
679	124	105	190						
680	473	43	234						
681	497	51	167						
682	710	192	541						
685	<2	8	6						
686	21	6	5						
687	405	145	175						
688	357	42	160						
689	1651	98	349						
690	<2	<2	<2						
691	5	2	6						
693	509	25	38						
694	106	17	38						
695	4	5	8						
696	<2	<2	3						
697	4	6	7						
698	2	<2	<2						
701	4	5	9						
703	5	7	14						
704	5	5	11						
705	12	13	30						
706	3	<2	2						
707	9	4	<2						
708	19888	42889	39806						
709	<2	<2	<2						
710	2	3	4						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
711	<2	<2	<2						
712	2	<2	<2						
713	3	2	4						
714	<2	<2	2						
715	4	2	4						
716	<2	<2	<2						
717	<2	<2	<2						
718	<2	<2	<2						
719	<2	<2	<2						
720	<2	<2	<2						
721	<2	<2	<2						
722	>100000	42887	30027						
723	>100000	42824	27518						
724	1588	404	720	419	585	612	301	185	170
725	1614	410	441	965	1119	1207	763	812	494
726	58	131	344	145	138	177	242	208	68
727	634	333	520	657	888	947	516	421	540
728	60	23	34	34	37	40	35	31	31
729	26	36	61	45	46	53	48	40	40
730	35	75	203	343	513	444	251	131	113
731	15	8	10	12	13	13	13	11	12
732	113	31	47	50	60	79	61	43	63
733	933	1048	2671	1373	1411	2284	1525	1522	1399
734	8112	11627	20598	10547	10475	11448	10304	10604	11558
735	1981	2586	3958	1840	2136	3526	2684	3126	2771
736	2331	664	640	139	93	26	173	111	75
737	13	5	7	13	12	14	10	10	8
738	17	3	2	11	10	9	11	9	9
739	3	<2	<2	<2	<2	<2	2	<2	<2
740	4	5	11	9	8	6	10	7	9
741	<2	<2	<2	<2	3	<2	2	<2	<2
742	<2	<2	<2	3	3	<2	<2	<2	2
743	8	3	20	9	9	7	8	6	8
744	<2	<2	2						
745	<2	<2	<2	4	3	<2	<2	3	5
746	226	59	68	117	107	166	82	106	64

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
747	272	67	76	107	94	180	86	107	61
748	32	12	11	20	21	26	16	18	12
749	54	19	16	34	37	44	25	29	19
750	98	29	42	84	74	184	63	74	43
751	372	93	139	167	172	185	136	165	91
752	< 2	< 2	< 2						
753	< 2	< 2	2						
755	16	11	9	13	11	9	14	11	11
756	11	10	17	13	13	13	14	12	13
757	12	42	101	141	238	203	82	46	43
758	5	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
759	8	4	6	8	7	5	8	7	7
760	76	67	170	88	72	66	91	73	76
761	8	23	74	106	177	151	65	41	33
762	2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
763	70	23	18	36	36	45	25	33	20
764	5528	1660	3115	3094	2407	3931	2412	2394	1689
765	268	83	132	156	146	164	139	144	100
766	2204	988	1880	980	1206	954	1163	927	824
767	17	5	3						
768	3	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
769	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
770	< 2	3	7	15	25	21	12	6	6
771	5	4	4	12	11	7	10	8	9
772	7	5	12	4	4	3	5	7	5
773	3	< 2	2						
774	2	< 2	< 2						
775	23	4	3						
776	2	2	4						
777	4193	1054	1324						
778	6	< 2	4						
779	2	< 2	2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
780	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
781	2446	727	778	754	551	891	716	635	414
782	4650	2042	3741	4215	2548	4046	4370	2782	2573
783	2	2	5						
784	1322	1924	4490	665	471	746	717	480	475
785	1300	435	787						
786	423	110	160						
787	4	3	6						
788	2	< 2	4						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
789	<2	<2	<2						
790	11666	3744	5647	10643	7765	11001	8015	9217	5659
791	<2	<2	<2						
792	2	<2	2						
793	<2	<2		<2				<2	<2
794	<2	<2		<2				<2	<2
795	<2	<2		<2				<2	<2
796	<2	<2		<2				<2	<2
797	<2	<2		<2				<2	<2
798	<2	<2		<2				<2	<2
799	<2	<2		<2				<2	<2
800	<2	<2		<2				<2	<2
801	<2	<2		<2				<2	<2
802	189	116	35					2	2
803	14	9		20				11	14
805	<2	<2	3						
806	<2	4		4				3	2
807	<2	3	<2						
808	<2	<2	<2						
809	3	4	5	5	3	5	5	3	4
810	13	4	4						
811	8	2	4						
812	12	4	6						
813	<2	<2	4						
814	<2	<2	3						
815	2	<2	4						
816	8	3	3						
817	5	<2	2						
818	3	3	8						
819	1127	24	86						
820	22878	51952	76178	1401	470	2126	634	591	1506
821	3890	5854	11995	151	146	196	137	146	121
822	2178	3426	9674	5417	5406	5656	4979	4076	4662
823	2223	922	1378	1417	1266	1390	1428	1305	1370
824	11	4	8						
825	6	<2	3						
826	<2	<2	<2						
827	<2	<2	3						
828	11399	12737	21440						
829	939	195	460						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
830	5	5	12						
831	42	36	38						
832	17125	4554	6406	4589	3884	4607	3769	3204	2942
833	1083	3545	9157	3835	2823	3670	5126	4491	1861
834	8	3	5						
835	3	<2	<2						
836	24	6	4						
837	<2	<2	<2						
838	16	10	15						
839	153	743	2908	3784	4063	3815	2382	1629	1259
840	9	4	7						
841	66871	34006	62883						
842	5	<2	<2						
843	265	79	26						
844	103	35	46						
845	41	10	11						
846	159	28	38						
847	140	20	39						
848	39	9	12						
849	65	9	24						
850	6	8	10						
851	36	12	9						
852	<2	<2	<2						
853	<2	<2	<2						
854	<2	<2	<2						
855	10	16	31	26	12	23	21	25	18
856	1191	2197	4265	2823	2469	2830	2229	2060	2507
857	19	6	9						
858	6	7	10						
859	51	17	13						
860	91	13	68						
861	4	<2	<2						
862	311	60	95						
863	145	32	34						
864	2133	946	1793						
865	809	310	282						
866	102	3525	7346						
867	527	97	253						
868	<2	<2	<2						
869	210	116	26						
870	<2	<2	<2						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
871	2665	4413	8950	3423	2715	4527	3690	3825	4437
873	7	7	12						
874	<2	2	3						
875	17	34	37						
876	10	11	22	17	10	18	14	9	13
877	3	3	5						
878	3	3	6						
879	2	<2	3						
880	5	6	12	11	7	12	9	7	8
881	2	4	11	22	25	22	14	7	7
882	2	3	8	13	15	15	9	5	5
883	53	7	12						
884	<2	<2	<2						
885	<2	<2	<2						
886	2	2	4						
887	5	3	2						
888	40718	58272	62260	579	567	539	375	199	201
889	4	<2	5						
891	22	6	9						
892	120	26	26						
893	92	43	40						
894	121	119	177						
895	<2	<2	<2						
898	<2	<2	<2						
899	692	240	66						
900	4	3	3						
901	99	60	20						
902	834	902	876						
903	9826	15134	11194						
904	<2	<2	<2						
905	297	394	94						
906	66	247	646						
907	88	23	18						
908	14	6	8						
909	24	7	7						
910	22	8	9						
911	11	3	10						
912	45	69	85						
914	12	3	5						
915	<2	<2	<2						
916	78	120	132						

实例编号	G12D	G12V	G12R	WT	G13D	Q61H	G12A	G12C	G12S
917	4	7	12						
918	<2	<2		<2				<2	<2
919	<2	<2		<2				<2	<2
920	4	<2		2				<2	<2
921	4	2		4				2	2
922	74	13		21				18	9
923	18	4		8				7	5
924	14	4		7				7	5
925	6	2		3				4	3
926	2	<2		<2				<2	<2
927	13	4		6				7	5
928	2	<2		<2				<2	<2
929	2	<2		<2				<2	<2
930	<2	<2		<2				<2	<2
931	<2	<2		<2				<2	<2
932	<2	<2		<2				<2	<2
933	<2	<2		4				<2	<2
934	<2	<2		<2				<2	<2
935	4	4		7				7	5
936	<2	<2		3				2	<2
937	<2	<2		<2				<2	<2
938	<2	<2		<2				<2	<2
939	<2	<2		<2				<2	<2
940	<2	<2		<2				<2	<2
941	<2	<2		<2				<2	<2
943	<2	<2		<2				<2	<2
944	<2	<2		<2				<2	<2
945	6	3		3				4	<2
947	<2	<2		<2				<2	<2

表2具有式(I)的示例性化合物与KRas的结合(10nM下的%抑制)

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
538	78	91	94	94	89	81
540	98	98	98	98	99	98
547	49	76	56	70	58	68
548	79	86	84	79	79	79
559	70	82	89	82	82	73
562	59	69	76	67	81	62
568	94	98	96	98	98	97

实例编号	G12A	G13D	G12C	Q61H	G12S	WT
586	91	93	93	90	93	91
643	88	99	99	100	98	98
670	98	98	99	97	100	98
671	97	93	98	94	98	93
674	93	92	98	95	97	91
690	93	90	97	92	96	91
698	77	84	91	88	86	82
699	87	96	96	96	93	91
700	83	96	97	96	93	91
706	82	89	89	88	85	84
707	76	85	84	85	85	76
709	80	97	95	99	94	91
710	74	86	88	88	83	80
712	88	90	94	90	90	86
713	74	67	81	69	76	66
714	89	85	94	87	95	85
716	83	98	97	98	95	93
717	90	94	93	92	92	92
718	94	95	96	96	94	94
719	95	98	97	98	97	96
721	90	93	92	92	90	89
737	47	53	53	46	60	44
752	96	98	99	99	97	97
767	54	55	58	48	66	48
773	86	94	95	95	92	90
776	80	84	85	80	83	78

实例B

具有式(I)的示例性化合物对ERK的KRas磷酸化的抑制(HTRF)

Cisbio HTRF高级pERK测定目录号64AERPEH

细胞:MKN1,PSN1

程序:

第1天:将6,000个细胞/孔-25μl/孔接种在384孔白色底板;RPM1_10％FBS中。在37℃/5％ CO2下孵育过夜。

第2天:将25nl 10mM化合物以1:3(Cf＝10uM)进行10点稀释,并在37℃/5％ CO2下孵育3小时。

添加8.5μl/孔的4X裂解缓冲液/25X封闭试剂(不倾倒培养基),并在室温下在振荡

器上孵育30min。

添加在检测缓冲液中稀释的4.25ul/孔1X-pERK-D2和1X-pERK-K的缀合物混合物,总共8.5ul/孔。

室温加盖孵育4小时。

使用ClarioStar对HTRF读数

细胞:ASPC1、H727、A549、H460、HCT116、H358、H2009

培养/测定培养基:RPMI-1640+10% FBS

程序:

细胞接种

1.使用0.05%胰蛋白酶/EDTA溶液从烧瓶中收获细胞。添加10mL培养基以停止胰蛋白酶化。用移液管将细胞移至锥形底部50mL离心管中,并以1000rpm离心5min。

2.将细胞沉淀重新悬浮在培养基中,进行细胞计数,并然后使用新鲜培养基调整细胞密度。

3.将6,000个细胞接种到含有50μL培养基的细胞培养板中。这是

4.将细胞板在37℃、5% CO2孵育箱中孵育过夜。

化合物滴定

1.使用Tecan完成化合物添加。化合物从10uM上限开始、进行3倍稀释并进行10次计量加入。最终DMSO浓度是0.8%。分配0.2uM曲美替尼作为最小对照。

2.将细胞板在孵育箱中孵育3小时。

用cisbio perk HTRF试剂盒检测

1.用3倍体积的去离子水稀释1倍体积的4x裂解缓冲液。然后,添加100X封闭试剂。将裂解缓冲液保持在冰上。

2.在化合物处理结束时,弹掉培养基。

3.使用Multidrop Combi向每个孔添加35μL裂解缓冲液。然后置于板式搅拌器上,在4℃下以300rpm振荡40分钟。

4.配制HTRF抗体缓冲液。对于每个测定板,将50μL d2-缀合物抗体与950μL检测缓冲液混合。类似地,将50μL穴状化合物抗体与950μL检测缓冲液混合。然后将两种稀释的抗体混合在一起。

5.将3.4μL抗体缓冲液分配到空测定板的孔中。密封板并以1000rpm将板离心30秒。

6.在4℃裂解结束时,以1500rpm将裂解物板离心3分钟。

7.使用Bravo将13.6μL裂解液从细胞培养板转移至测定板。然后将测定板在室温下孵育2小时。

8.在孵育结束时,在以1000rpm将板离心30秒后,对Envision上的板读数。

pERK IC_{50}报告在表3中,并且100nM处的单点%抑制报告在表4中。

表3

具有式(I)的示例性化合物对KRas介导的ERK磷酸化的抑制(HTRF IC_{50} nM)

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
526	> 10000	> 10000							
527	> 10000	> 10000							
528	> 10000	> 10000							
529	> 10000	> 10000							
530	2771	4394							
531	> 10000	> 10000							
532	> 10000	> 10000							
533	1499	1967							
534	5812	1624							
535	1618	2192							
536	4551	3439							
537	2021	1178	1483						> 10000
538	3	6	4	13	6	5	3		1626
539	129	179							
540	1	4	1	12	7	2	2		692
541	198	240		208	216	107			
542	> 10000	2330							
543	> 10000	1608	5952						> 10000

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
544	455	79	25						> 10000
546	1829	1012							
547	49	263	16			51			7525
548	55	88							
549	328	208							
550	590	293	645	1372	423				> 10000
551	2500	814	1465						> 10000
552	9328	5299							
553	5156	1627							
554	2383	410			742				
555	> 10000	> 10000	4020						> 10000
556	> 10000	2513							
557	617	216	22	517	174	165			> 10000
558	312	603			822				
559	105	20	5						9493
560	3097	724							
561	80	13	1	24	4	5	3		> 10000
562	76	217	35	1065	496	438			> 10000
563	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
564	> 10000	> 10000							
565	> 10000	> 10000							
566	760	138		72	130	47			
567	> 10000	> 10000							
568	62	33	2	29	19	17			1376
569	5112	444	69						> 10000
570	1774	280	56		542				> 10000
571	>	>							

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
	10000	10000							
572	> 10000	4192							
573	12	15							
574	3420	1127	78						> 10000
575	> 10000	> 10000	417						> 10000
576		> 10000							
577	8440	> 10000							
578	294	258	1		467	125			> 10000
579	155	369	37	1776	357	481			> 10000
580	> 10000	> 10000	476						> 10000
581	1367	1172	527						> 10000
582	130	328							
583	5378	2498	312						> 10000
584	231	981							
585	4611	2056							
586	94	85	25		65				3771
587	2072	3086	926						> 10000
588	> 10000	> 10000							
589	1540	731							
590	505	833			494				
591	1541	245			357	138			
592	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
593	1227	391	293						> 10000
594	2814	2294	2347						> 10000
595	1573	1193							
596	>	2451							

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
	10000								
597	4805	2356							
598	> 10000	> 10000							
599	> 10000	> 10000							
600	> 10000	> 10000							
601	376	300	26		344	133			> 10000
602	5455	3870							
603	> 10000	> 10000							
604	81	71	2						425
605	1556	946							
606	> 10000	> 10000							
607	1738	1771							
608	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
609	1393	880	92						> 10000
610	884	660		1010	1303	256	662		
611	4468	1948							
612	> 10000	> 10000							
613	> 10000	> 10000							
614	> 10000	> 10000							
615	7207	> 10000	1529						> 10000
616	3625	1135							
617	1553	763							
618	> 10000	> 10000							
619	3621	1807							
620	9681	6797							
621	> 10000	> 10000							
622	>	>							

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
	10000	10000							
623	> 10000	> 10000							
624	4030	3993	834						> 10000
625	4739	2852	195						> 10000
626	> 10000	> 10000							
627	> 10000	4555							
628	3261	2809							
629	> 10000	> 10000							
630	> 10000	4423							
631	3130	1599							
632	> 10000	> 10000							
633	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
634	> 10000	6210	2980						> 10000
635	> 10000	> 10000							
636	4193	1810							
637	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
638	930	1268							
639	1037	718							
640	5131	889	208						> 10000
641	> 10000	> 10000							
642	> 10000	> 10000	2868						> 10000
643	6	21	4	13	16	5	2		625
644	147	340	10	411	299	160			2616
645	4637	3720							
646	8484	> 10000							

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
647	9344	> 10000							
648	> 10000	> 10000							
650	1321	162	256	2411	847				> 10000
651	1465	1791	546						> 10000
652	2279	1392							
653	> 10000	> 10000							
654	1413	1792							
655	> 10000	> 10000							
656	1896	2378	943						3243
657		2660							
659	> 10000	> 10000							
660	8033	> 10000							
661	> 10000	> 10000							
662	837	274	57						> 10000
663	3654	936							
664	567	351	5		152				> 10000
665	1242	3125							
666	184	320	18		207				> 10000
667	6148	6053							
668	> 10000	> 10000							
669	> 10000	4511							
670	2	5	2	53	9	17	1		4685
671	28	6	7						4108
672	469	1262			541				
673	115	21							
674	9	21	6	191	30	69	2		> 10000

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
675	9493	2039							
676	996	5133							
677		4584							
678	> 10000	> 10000							
679	> 10000	9493							
680	> 10000	> 10000							
681	> 10000	> 10000							
682	> 10000	> 10000							
683	> 10000	> 10000							
684	> 10000	> 10000							
685	245	1674	9	359	1089	188			> 10000
686	> 10000	8835							
687	> 10000	> 10000							
688	> 10000	> 10000							
689	> 10000	> 10000							
690	81	37	16						7622
691	> 10000	> 10000							
692	> 10000	7028							
693	> 10000	> 10000							
694	985	605							
695	1110	2692							
696	690	948	123						> 10000
697	1865	4749							
698	87	68	17	188	141	72			4151
699	2	6		14	2	5	3		

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
700	412	948	4	784	468	348	209		1318
701	101	476							
702	32	149							
703	342	982							
704	53	223							
705	598	1222							
706	45	83	9	85	112	39			2775
707	79	24	2						4412
708	>10000	>10000							
709	63	53	3						253
710	22	49	25		47				2608
711	121	196	21	247		109			6215
712	15	30	12			22			2708
713	73	59	22			102			3585
714	26	89	95	760		193			>10000
715	97	153	43		344				3623
716	39	273	9						1019
717	22	44	3	84	47	30			1816
718	17	43	2	58	37	29			1096
719	7	23	1	23	7	8			518
720	19	47	6						1756
721	15	28	2	48	19	12			956
725	>10000	>10000							
726	>10000	>10000							
727	>10000	>10000							
728	2512	2512	>10000						>10000
729	>10000	>10000							
730	>10000	>10000							
731	>10000	>10000							
732	>10000	>10000							
737	420	79	9						7192

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
738	5962	1510							
739	> 10000	> 10000							
740	2626	3160							
741	> 10000	> 10000							
742	1595	292	624	1794	2608				> 10000
743	3693	1099							
744	2726	5730	> 10000						> 10000
745	867	701	511	1712	815	516	185		4278
746	2257	1344							
747	3848	1265							
748	788	275							
749	1405	246							
750	1905	1675							
751	5218	3827							
752	55	53							
753	69	83	14						3082
754	747	516							
755	> 10000	> 10000							
756	> 10000	> 10000							
757	9835	> 10000							
758	1273	1784							
759	> 10000	> 10000							
760	> 10000	> 10000							
761	4321	1278	> 10000						> 10000
762	704	220	139	134	234	327	40		2550
763	1247	498							
764	> 10000	> 10000							
765	5910	2910							
766	> 10000	> 10000							

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
767	193	87	32	216	76	64			>10000
768	434	275	22	397	708	184	38		>10000
769	510	567	226	1240	2188	661	88		>10000
770	444	654	5	3437	3332	1717	258		>10000
771	1370	897							
772	2234	2667							
773	7	8	4	18	8	10	3		2676
774	852	138	123	506	924	434	121		2344
775	>10000	>10000							
776	18	61	16	75	18	29	18		9009
778	84	45							
779	>10000	9387							
780	784	340		557	412	246	33		
781	8947	>10000							
783	52	187	19						9777
785		>10000							
786	4957	2821							
787	1668	2079							
788	73	211	13						2844
789	32	116	6						1747
791	1	2	0.1	2	1	1	1	1	80
792	4	32	2	13	9	4	8		744
793	3	3	0.3	9	1	2	1		246
794	32	27	1	26	12	6	5		37
795	2	11	4	130	41	28	4		4793
796	21	12	2	37	7	8	5		
797	1	4	0.0	10	3	3	1		296
798	17	19	0.3	25	3	4	3		946
799	7	20	0.9	30	9	8	4		988
800	6	3	0.3	13	3	3	1		587
801	3	12	0.1	15	7	4	1		117
802	>10000	>10000	>10000	>10000	12	>1000	32		>10000

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
						0			
805	13	29	1	24	23	10	8		812
806	2	364	19	129	139	107	43	29	
807	32	14	3						125
808	3068	1687	653						>10000
809	871	809	57	1506	2560	918	228		>10000
810	>10000	4982	110						>10000
811	149	68	37						5667
812	743	363	68	324	922	166	177		>10000
813	1077	2548							
814	485	402	176						>10000
815	32	28	22						2292
816	>10000	>10000							
817	188	43	50						5106
818	135	347	61	345	212	167	121		>10000
824	165	174	167	502	143	136	69		>10000
825	180	56	36	369	83	98	50		5916
826	12	51	7	74	44	30	9		2394
827	67	242	41	180	159	92	68		>10000
828	>10000	>10000							
829	>10000	>10000							
830	272	267	188						7859
831	331	1081	13						>10000
834	3447	1138	87	1204	2753	797	186		>10000
835	146	72	20	137	192	72	31		1621
836	386	231	19	119	69	32	22		9789
837	4	23	3	45	11	14	6		2994
838	508	1030	222						>

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
									10000
840	575	299	38	239	422	145	180		> 10000
842	479	97	1	41	56	20	9		> 10000
843	6226	5295	55	305	2512	162	478		> 10000
844	3329	2902	198						> 10000
845	1566	1146	64	159	1191	80	241		3462
846	4473	2852	102	572	2678	238	746		> 10000
847	4515	1642	270	1427	1820	582	494		> 10000
848	2063	896	100	496	809	275	310		> 10000
849	3093	1000	189	1779	1271	802	286		> 10000
850	1454	2282	4	171	862	83	150		> 10000
851	1210	932		475	397	159	264		
852	35	109	5	38	68	42	12		923
853	33	67	1	36	39	23	10		1071
854	20	48	6	40	36	21	11		3691
855	> 10000	> 10000							
857	967	352	6	410	611	144	369		> 10000
858	138	375	3	21	19	7	43		> 10000
859	> 10000	5479	56	1259	> 10000	892	1135		> 10000
860	2601	1118	7	600	2763	395	455		> 10000
861	1453	592	1	254	1339	173	45		> 10000
862	6213	3704	196	2873	7210	1107	1683		> 10000
863	> 10000	4002	208	3887	> 1000	1992	1365		> 10000

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
					0				
864	> 10000	> 10000							
865	7701	> 10000							
867	> 10000	3410							
868	17	24	21	53	61	22	12		3417
869	3597	4522	290	1204	2761	271	922		> 10000
870	51	98	18	49	66	25	10		1300
872	328	1206		636	581	318	197		
873	93	408	198	325	135	194	149		> 10000
874	12	81	22	48	22	21	16		2070
875	> 10000	> 10000		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000		
876	661	1557	112	1132	1036	561	234		> 10000
877	79	189	104	176	92	86	40		2153
878	43	83	16	186	125	53	52		4002
879	12	35	1	65	30	25	14		889
880	153	196	24	520	176	176	100		> 10000
881	> 10000	> 10000	> 10000						> 10000
882	677	1295	521	7114	> 10000	4464	429		> 10000
883	1167	252	94	772	822	211	95		> 10000
884	3182	2807							
885	14	39	5	16	30	8	7		1325
886	40	135	22	59	73	27	18		2563
887	> 10000	> 10000	1241	> 10000	> 10000	7041	2535		> 10000
889	600	129	55	188	365	134	24		> 10000
890	>	>		>	>	>	>		

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
	10000	10000		10000	10000	10000	10000		
891	621	295	73	568	658	150	382		>10000
892	2177	1630	174	992	2141	382	960		>10000
893	2098	3019							
895	27	119	11	79	73	42	11		905
896	6	2			1		1		
897	32	12			5		3		
898	250	836	196	1012	355	252	56		>10000
899	5367	4412		6694	3534	1291	1414		
900	213	240	3	504	136	96	82		>10000
901	2449	2416	19	1401	873	368	623		>10000
904	30	121	4	167	112	53	21		2510
905	4146	7438	1142	6306	2610	1347	2705		>10000
907	2045	922	137	1577	827	590	325		>10000
908	5796	2306		1731	1627	630	707		
909	5161	1312							
910	8165	1670							
911	526	527	17	231	226	108	114		>10000
912	2308	3312	504	1829	2822	2052	800		>10000
913	580	571		211	246	112	146		
914	2382	1041					461		
915	94	74	14	60	51	36	9		1552
916	>10000	>10000					8968		
917	149	223		151	233	198	54		
918	3	17	1	12	4	5	3		490
919	14	43	3	37	19	10	14		2480
920	77	42	4	44	19	15	12		2056
921	92	86	0.4	309	68	75	33		7628
922	1380	576							
923	365	125	9						>

实例编号	AsPC-1	H727	MKN1	HCT116	A549	H460	H358	H2009	PSN1
									10000
924	262	118	14						> 10000
925	826	302	9						> 10000
926	66	29	0.7						2999
927	468	202	17						> 10000
928	74	33	3						2841
929	60	163	17	137	84	41	14		397
930	13	4	0.0		3		1		
931	58	59	0.9	72	17	15	5		2282
932	139	225	3	130	69	33	23		
933	29	70	11	526	202	287	18		
934	11	6	0.2		7		1		
935	70	73							
936	17	25	2	262	71	104	11		
937	116	116	1	88	55	36	12		
938	9	4	0.2	7	3	4	1	1	
939	32	28	0.1	27	11	18	5		
940	42	72	2	43	33	17	10		
941	1	2	0.1	3	2	2	1	1	
942	2	1		1	1	1	0.4	1	
943	32	50	0.4		27		4		
944	2	6	0.0	6	6	3	1	1	
945	79	29	0.2	40	46	29	12		
946	8	847		628	984	494	212	229	
947	157	352	4		119		29		

[1482] 表4

具有式(I)的示例性化合物对KRas介导的ERK磷酸化的抑制(在100nM下HTRF%)

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
530			18	6	15	-6
533			8	-7	27	8
534			-6	-9	-19	-6
535			16	-8	-9	-3
536			-9			9
537			29			2
538			100			86
539	7	1	37	18	50	13

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
540	101	88	97	103	108	95
543			-1			5
544	-13	30	46	67	59	5
547				20	33	
548			38	59	38	29
549				3	-6	
553			0	3	0	6
559			89	98	75	55
560	5	8	10	4	15	12
561	30	74	99	99	103	63
570			38	69	26	26
573			92	94	62	53
574			19			18
576	1	-2	-3			-15
581			-24			21
582			3	15	32	13
584	-20	-18	11	15	14	3
586			56			42
587			6			-12
593			0			-4
595			12	-1	3	-9
604	53	47	69	94	27	64
605			7	3	20	-12
607			62	9	34	24
610			31	1	10	-5
643			100			87
645			4			6
646	-12	-6	-9	2	-24	-9
657	-24	19	-18	27	-2	-9
660				-20	-41	
662				22	22	
666			59			24
671			60	98	60	35
673	8	53	8	88	43	16
674			63	97	74	17
676			11	-4	19	4
677	-8	2				
690			37	79	4	20
694			-3	9	-8	-10
695			-2	-1	16	13
696			21			5
697			19	5	-4	1

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
699			95	101	80	82
700			96	103	83	86
701			15	6	20	0
702	56	7	61			37
703			4	-10	47	0
704	25	21	40	47	26	19
705	6	3	0	34	29	-3
707			84	88	71	47
709			88	101	62	65
710			66			37
711				78	43	
712				95	52	
713				60	25	
714				73	16	
715			42			8
716			56	71	37	34
720	70	43	80	85	64	51
733	-27	-10		-2	7	
734	-18	-3	-3			-13
735	14	-31	5			-2
736	-3	-4		5	2	
737			27	8	17	39
746			2	-17	-19	10
747			-6	-6	4	5
748			-6	5	-7	21
749			-3	-5	15	20
750	-1	1	16	15	-1	2
751	-2	-50		-17	-10	
752	27	31	44	76	31	32
753			42	76	2	23
757				10	2	
758			9	23	11	20
761			11			-13
762			22			36
763			13	-25	-11	5
765	-6	-13		-5	28	
768			23	59	30	8
770			-1	12	-1	10
772			19	-4	22	3
773			96	99	97	90
776				84	60	
778	16	36	74	64	69	49

实例编号	AsPC-1	H727	H460	H358	A549	HCT116
780	-12	30	-8	42	21	-2
781				10	-24	
782	5	-11				
783	47	12	47	62	34	31
784	19	0	9			9
785	-6	2	0	9	8	5
786	1	15	8	-3	19	0
787	23	33	11	8	14	9
788	45	41	47	75	38	33
789	77	43	76	97	57	55
790	9	15				

[1483] 虽然已经结合本发明的具体实施例描述了本发明,但是应当理解,本发明能够进行进一步修改并且本申请旨在涵盖本发明的任何变型、用途、或调整,遵循本发明的一般原则并且包括与本披露的此类背离,如在本发明所属领域内的已知或惯常做法中出现的以及如可以应用于上文阐述的必要特征和在以下所附权利要求的范围内的内容。