(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677726 A
(43)申请公布日 2025.03.21

(21)申请号 202380058589.8
(22)申请日 2023.08.10
(30)优先权数据
63/371,191 2022.08.11 US
63/483,876 2023.02.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/072012 2023.08.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/036270 EN 2024.02.15
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 M·L·康达克斯 R·L·西维洛 J·J·布朗森 M·F·帕克 B·E·芬克
(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 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)

权利要求书23页 说明书188页

(54)发明名称

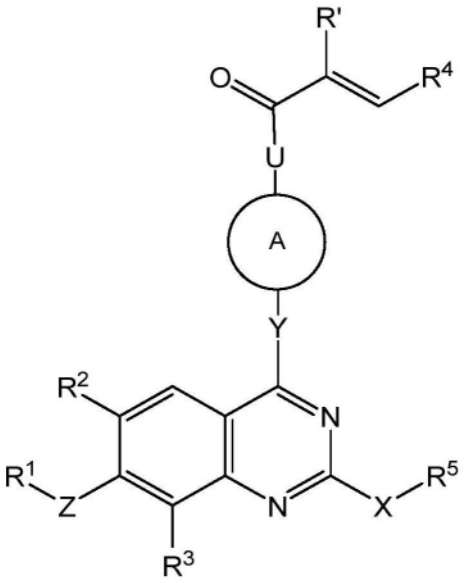
KRAS抑制剂

(57)摘要

本披露提供了KRAS抑制剂。还提供了使用这些化合物治疗癌症的方法。

CN 119677726 A

1.一种具有式(I)的化合物：



(I)；

或其药学上可接受的盐，其中：

Z是键、O、NR^e或CR^eR^f，其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基；

R^1是芳基或杂芳基，其中该芳基和该杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基；

R^2和R^3独立地选自氢、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$和羟基；

U是键、CH_2NH、或NH；

Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f，其中m是1、2、或3，并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基；

A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元单环或双环或三环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分不饱和的环体系，其中该环体系任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、酰胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基；前提是当Y是键时，A含有至少一个氮原子；

R'是卤素；

R^4是芳基或杂芳基环，该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代：C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基；

X是O或NR^{16}，其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基；

R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基，其中该芳基、该芳基C_1-C_6烷基的该芳基部分、该C_3-C_6环烷基、该C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基

的该环烷基部分、该杂芳基、该杂芳基C_1-C_6烷基的该杂芳基部分、该杂环基、该杂环基C_1-C_6烷基的该杂环基部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;其中该杂环基和该杂环基C_1-C_3烷基的该杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤素和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基的基团;并且

R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

2.如权利要求1所述的化合物,其中,R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环。

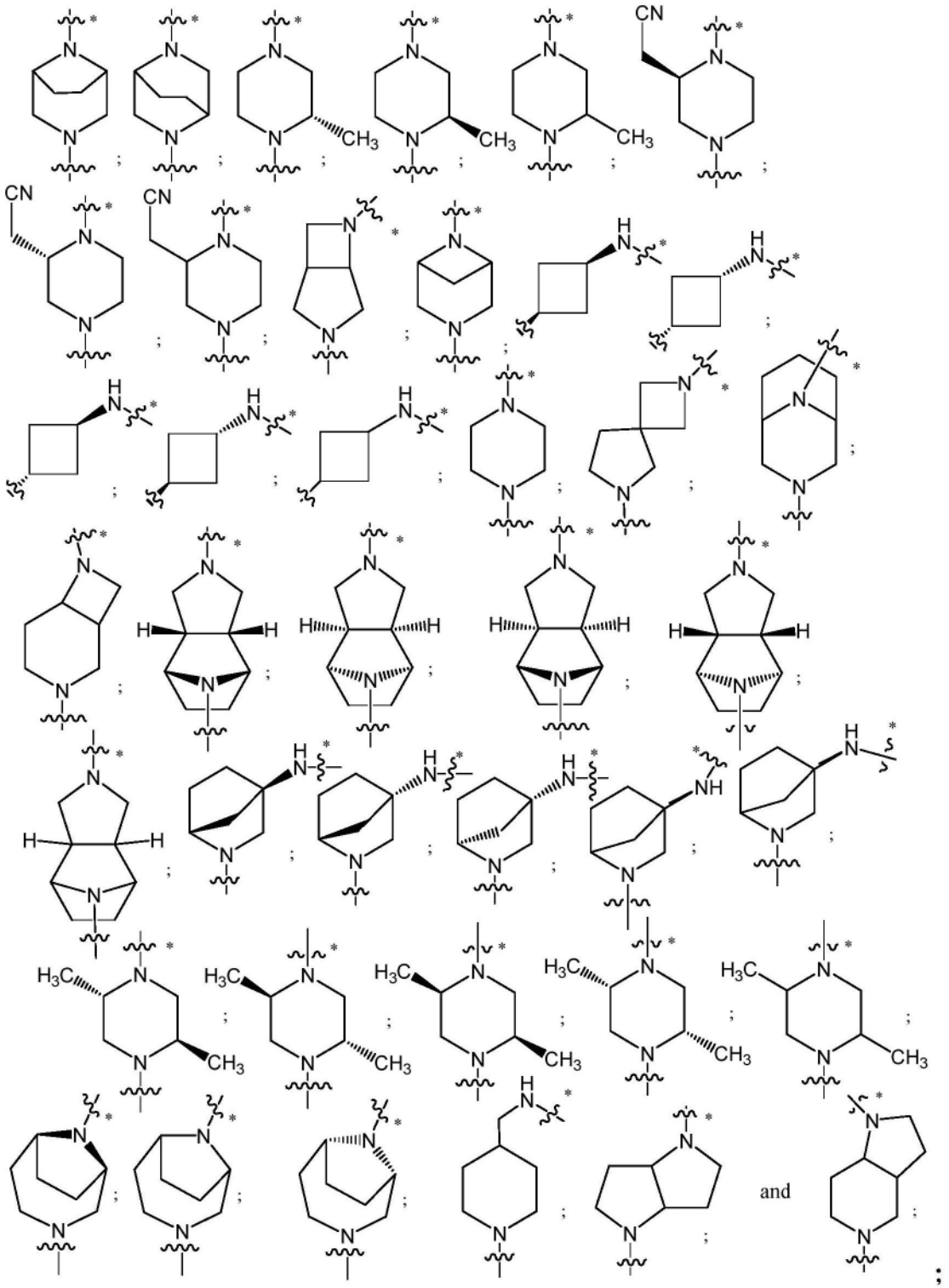
3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是键。

4.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是NH。

5.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是NCH_3。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A是含有一或两个氮原子的五元至十元单环或双环或三环桥接、稠合、或螺环饱和环体系。

7.如权利要求1至3或6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A-U选自由以下组成的组:

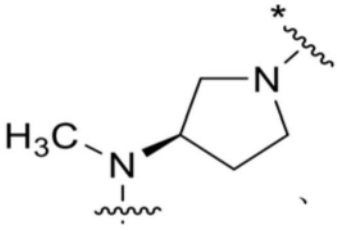
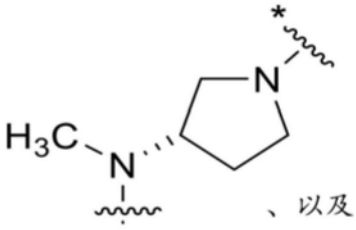
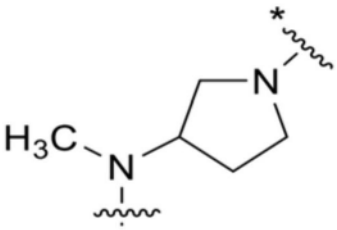


其中

~~~ *表示与羰基基团的附接点;并且

~~~ 表示与Y的附接点。

8.如权利要求1、2、4或5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y-A-U选自由以下组成的组:


、

、以及

；

其中：

*表示与羰基基团的附接点；并且

表示与喹唑啉环的附接点。

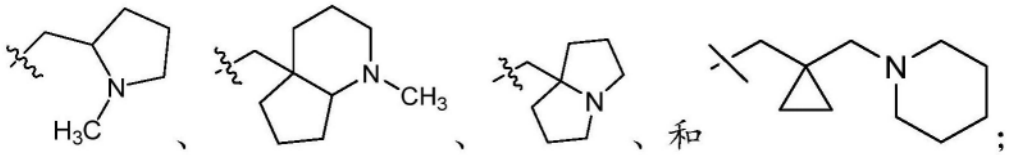
9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^2是卤素。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^3是卤素。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^4选自异噻唑基、吡啶基、嘧啶基和噻唑基。

12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，X是O。

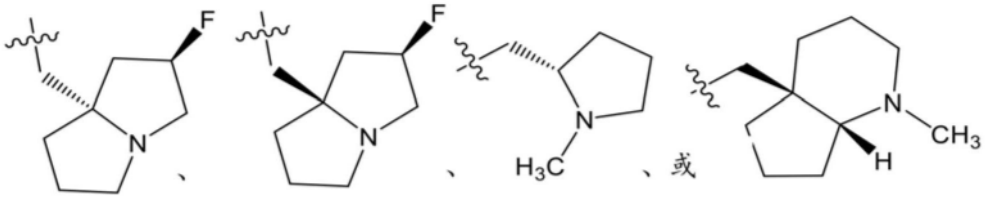
13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^5选自由以下组成的组：


；

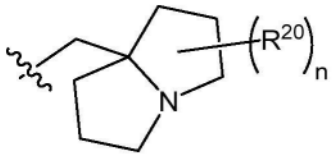
其中每个环任选地被1、2、或3个独立地选自以下的基团取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苄基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基。

14.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6，其中R^6是三元至五元单环体系、八元或九元双环稠合饱和环体系、或十元三环饱和环体系，其中每个环体系任选地含有一个氮原子，并且其中每个环体系任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤素和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代；其中该(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的该杂环基部分进一步任选地被卤素基团取代。

15.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^5是


并且 表示与X的附接点。

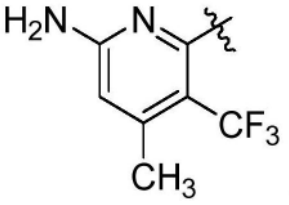
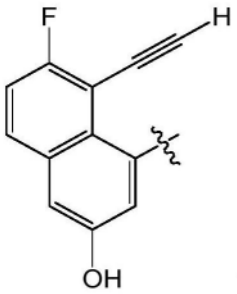
16.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^5是

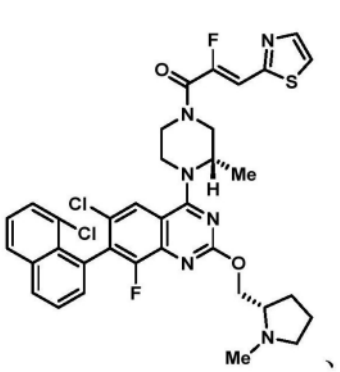
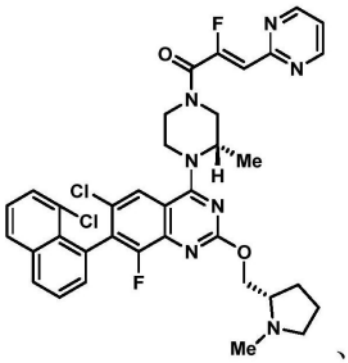
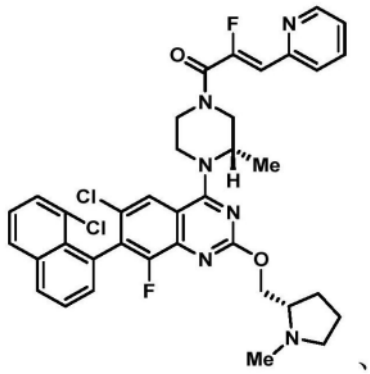
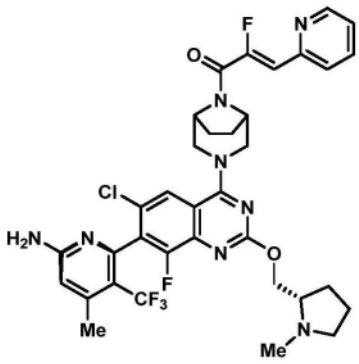
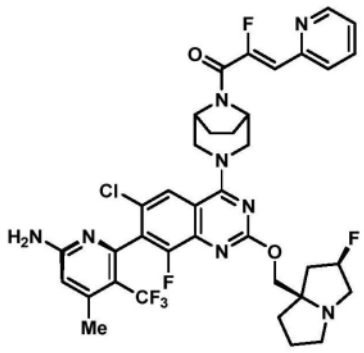
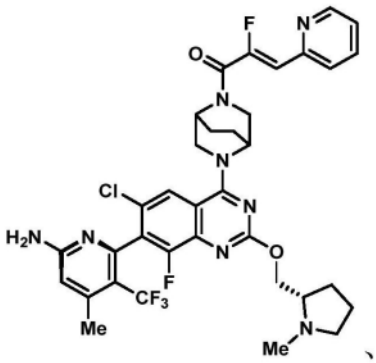
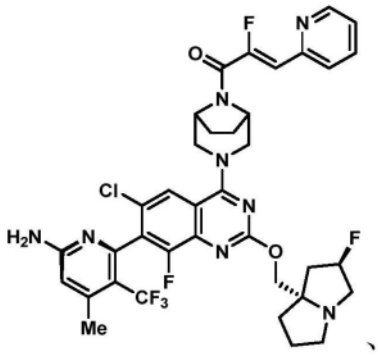
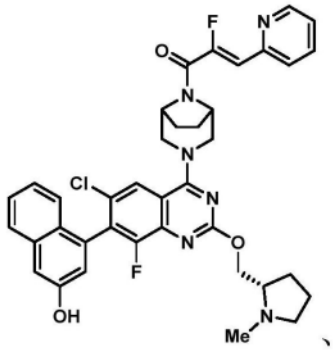

；

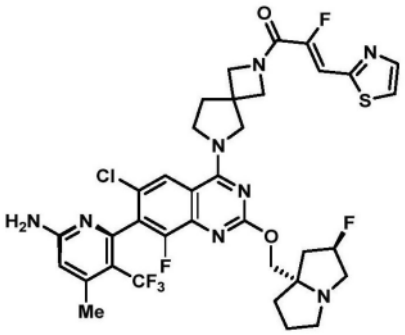
其中：

n是0、1、或2；

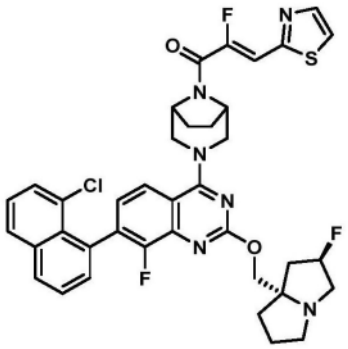
每个R^{20}是卤素；并且

~~~表示与X的附接点。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，Z是键。

18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物，其中，R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环，其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

19.如权利要求1至18中任一项所述的化合物，其中，R^1是



；

其中~~~表示与母体分子部分的附接点。

20.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基：C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

21.如权利要求1至17和20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤素和羟基的取代基取代的萘基。

22.如权利要求1至17、20和21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^1是萘基，其中该萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤素和羟基的基团取代。

23.如权利要求1至17和20至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^1是



；

其中~~~表示与母体分子部分的附接点。

24.如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R’是氟。

25.如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R’是氯。

26.一种化合物，其选自由以下组成的组：
~~~

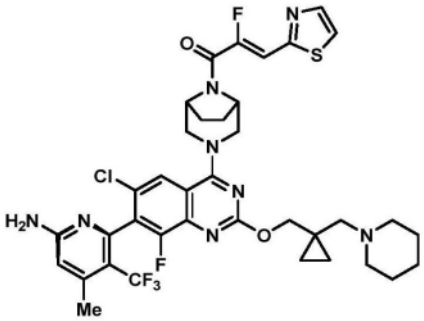

、

、

、

、

、

、

、

、



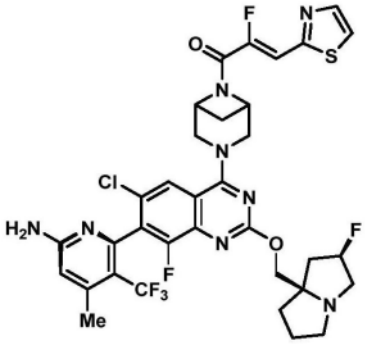
、



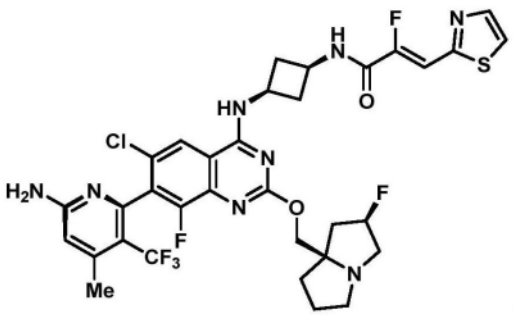
、



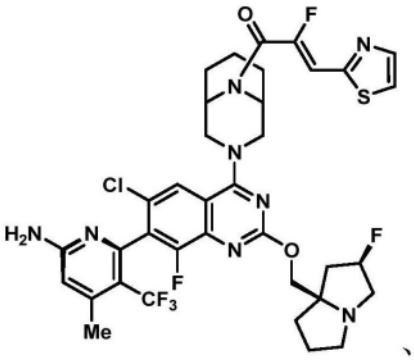
、



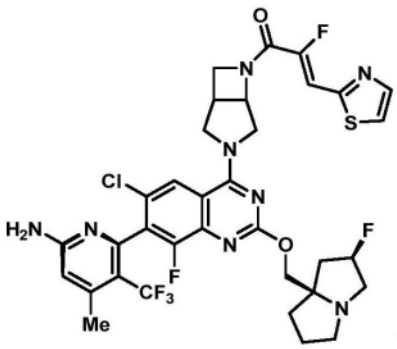
、



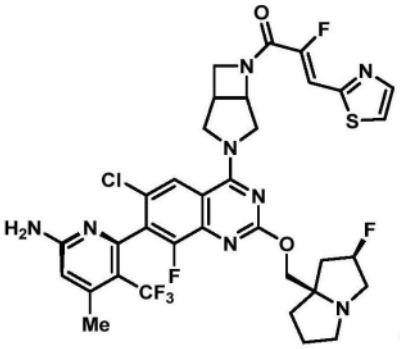
、



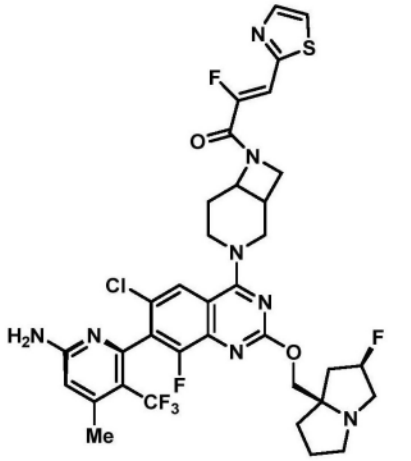
、



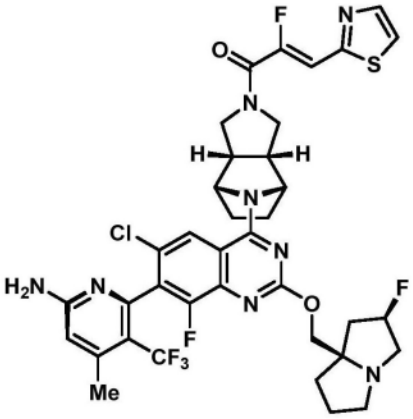
异构体 1、



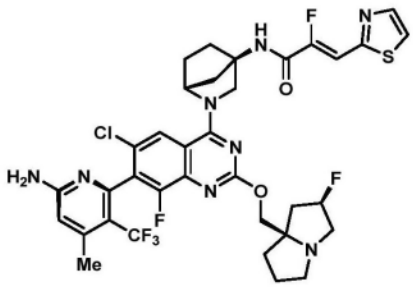
异构体 2、



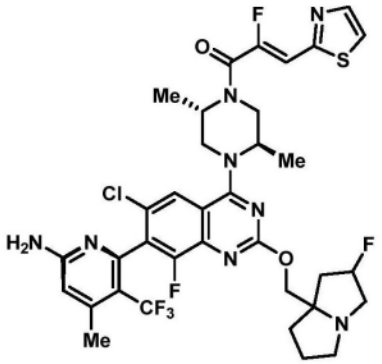
、



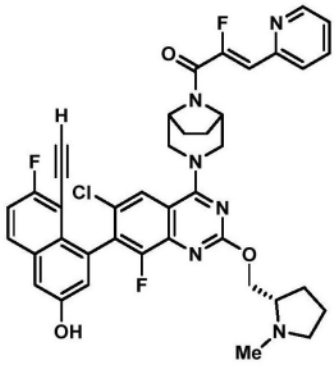
、



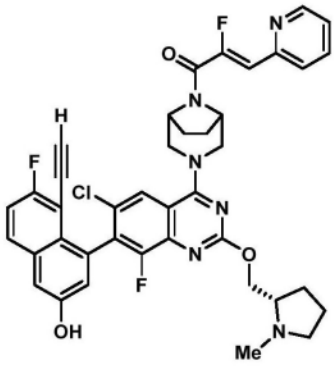
、



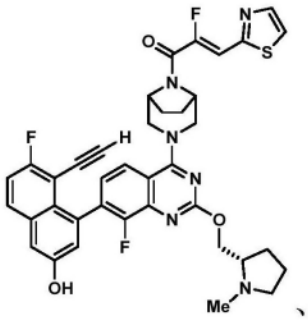
、



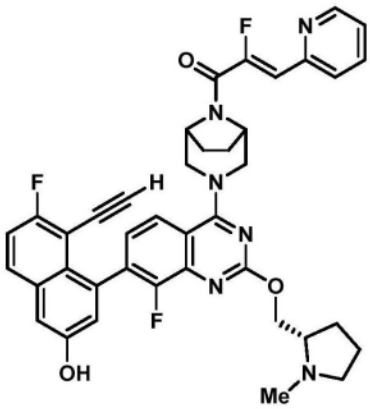
异构体 1、



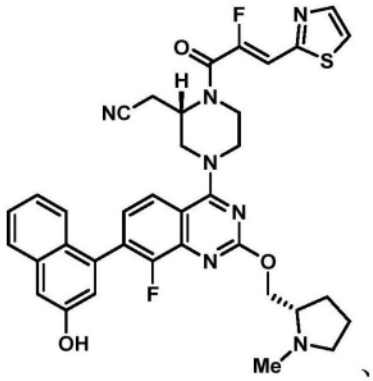
异构体 2、



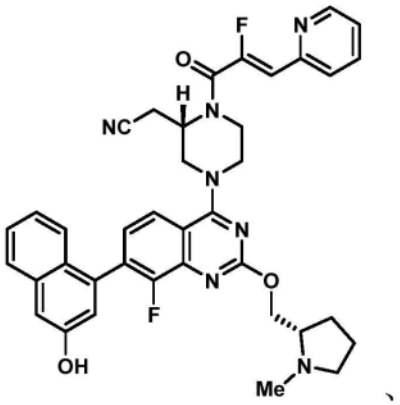
、



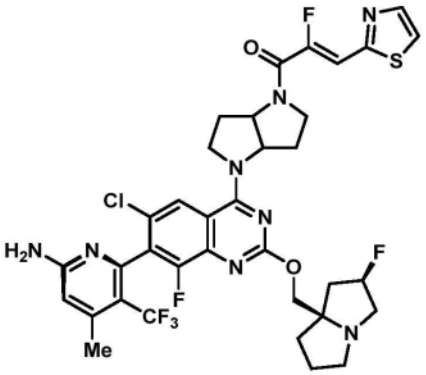
、



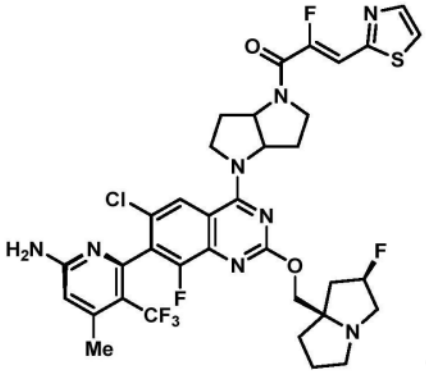
、



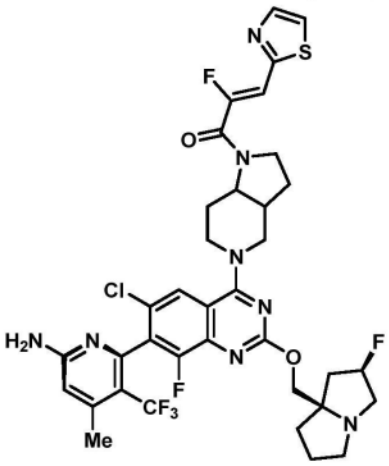
、



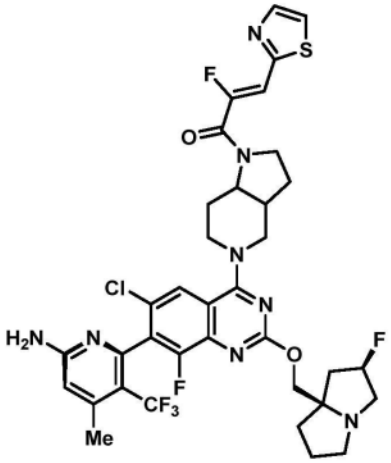
异构体 1、



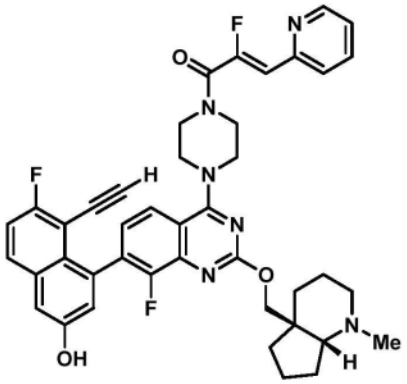
异构体 2、



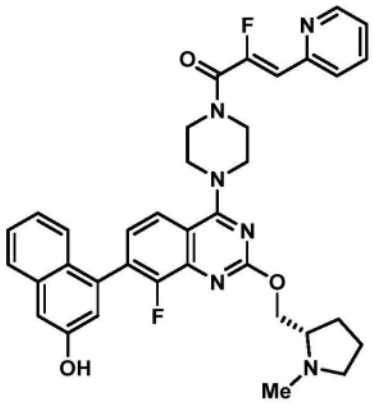
异构体 1、



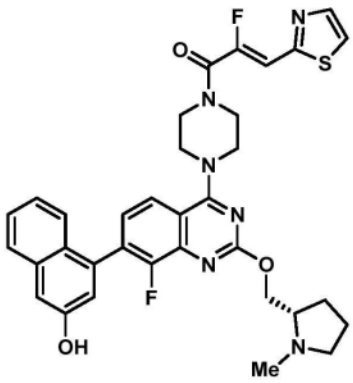
异构体 2、



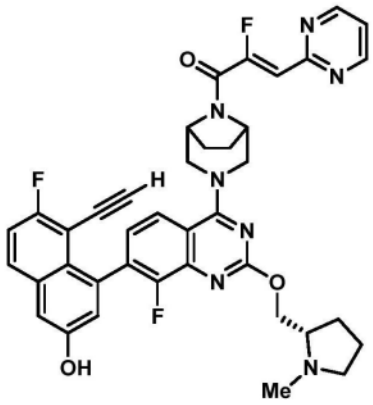
、



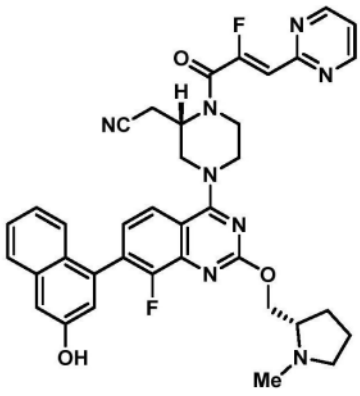
、



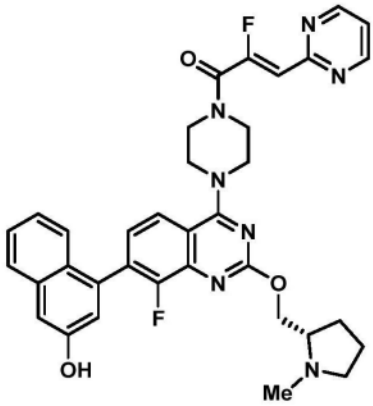
、



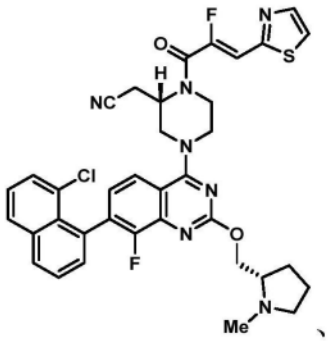
、



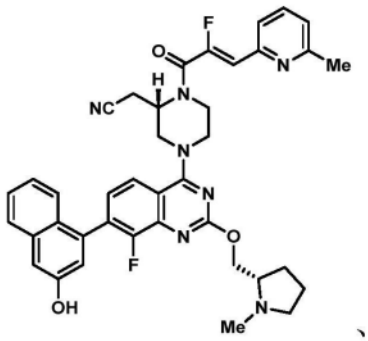
、



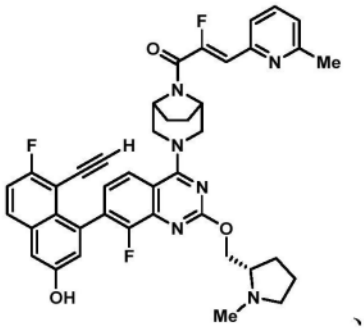
、



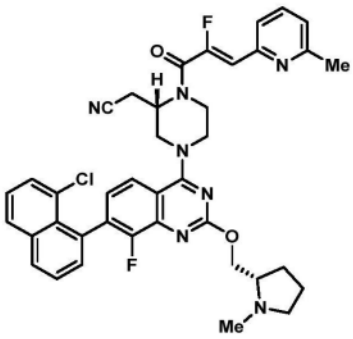
、



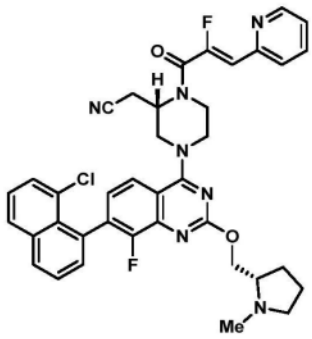
、



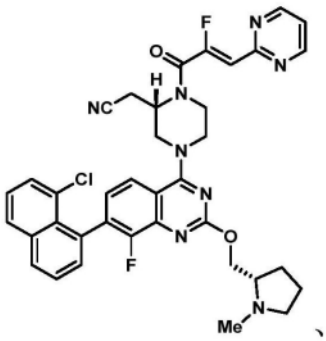
、



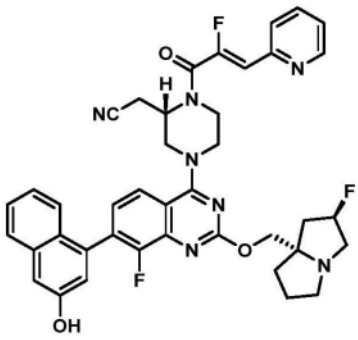
、



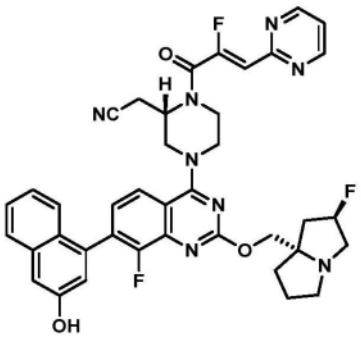
、



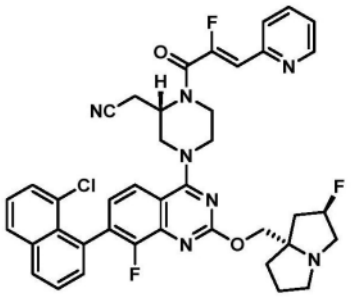
、



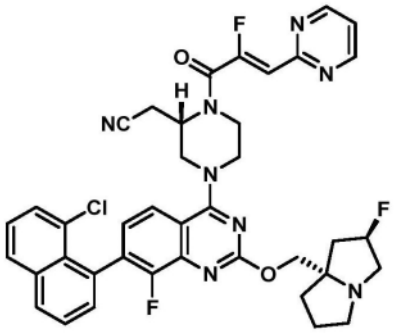
、



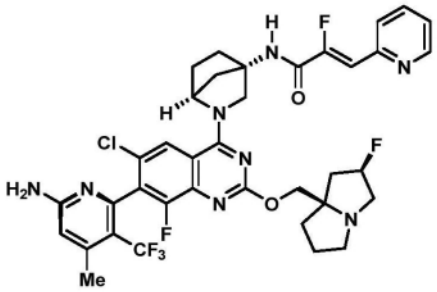
、



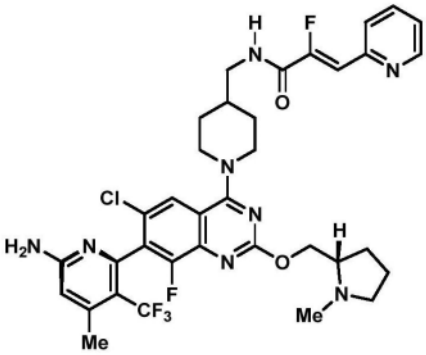
、



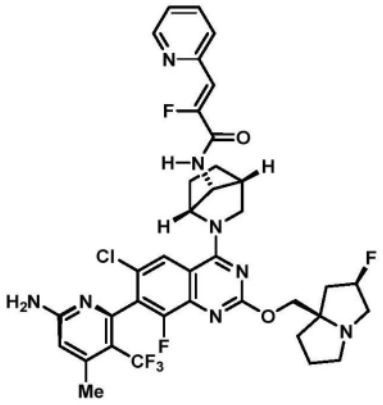
、



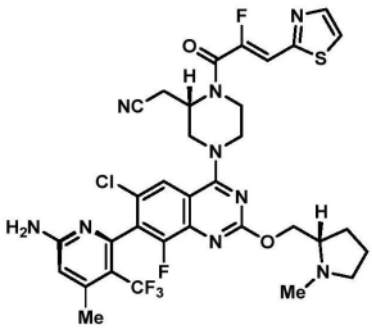
、



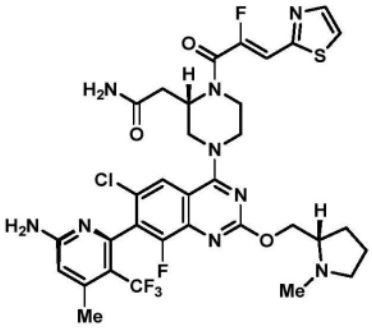
、

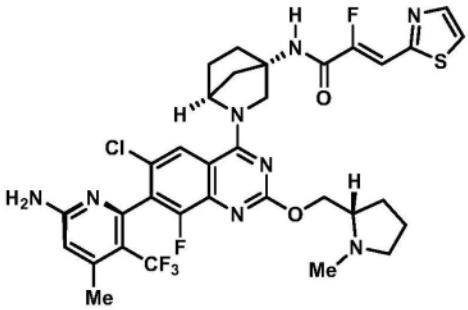


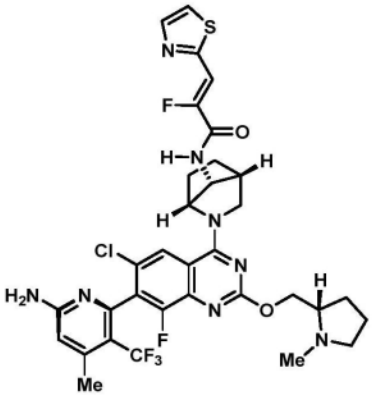
、

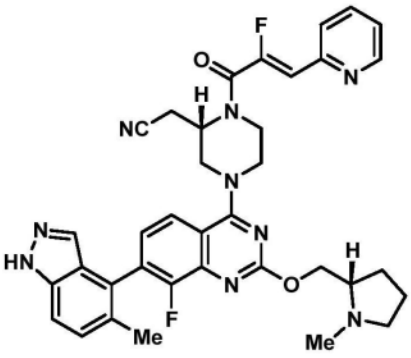


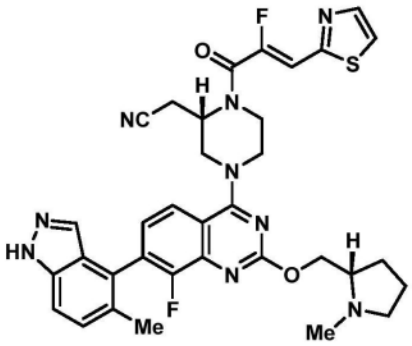
、

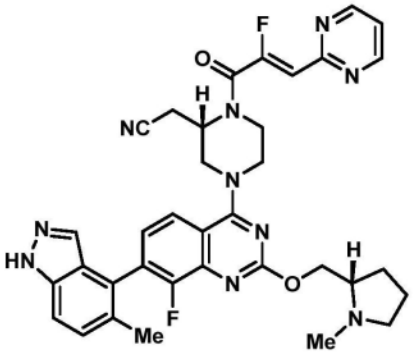


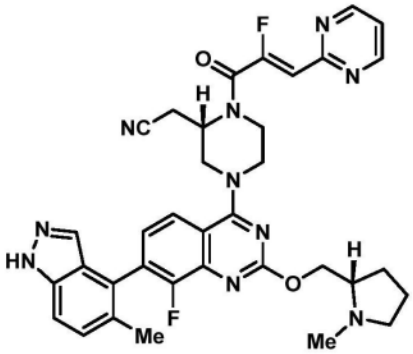


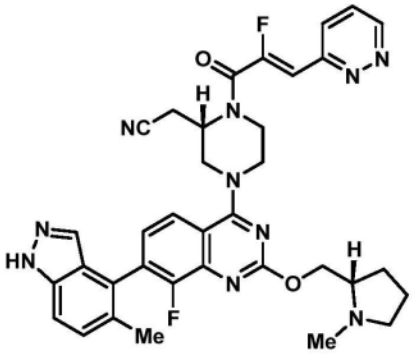


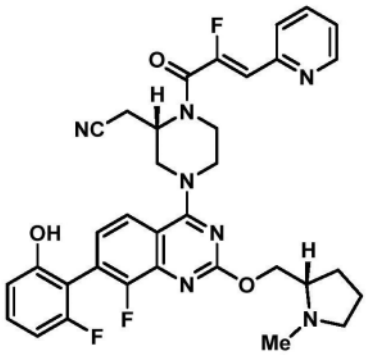


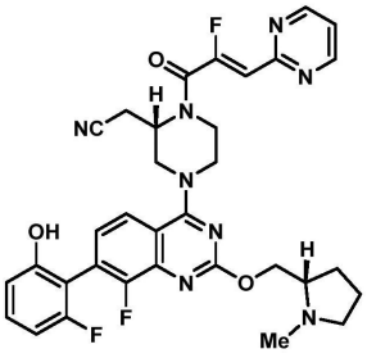


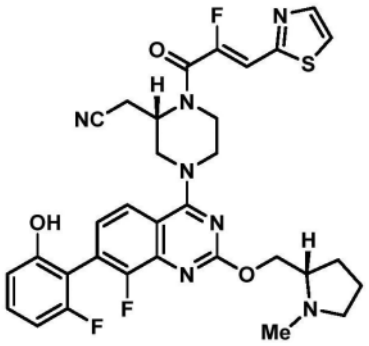


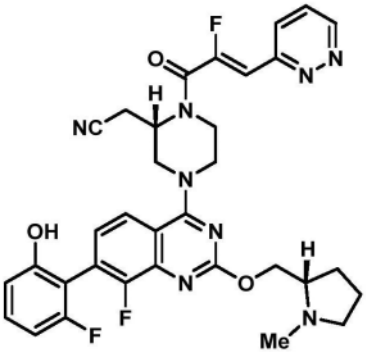


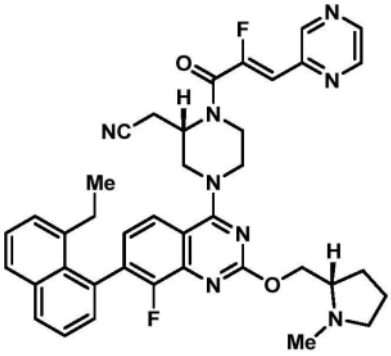


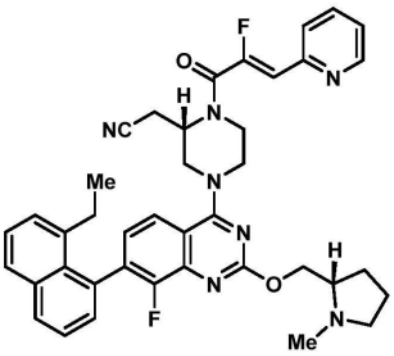


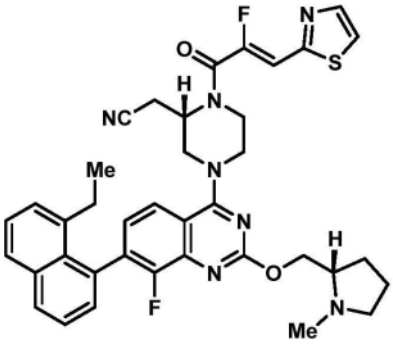


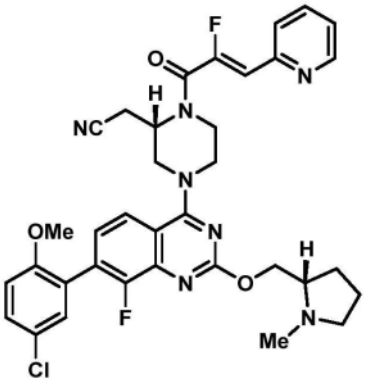


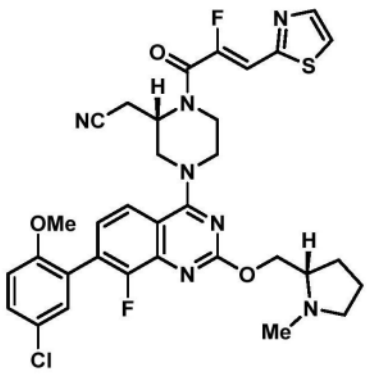




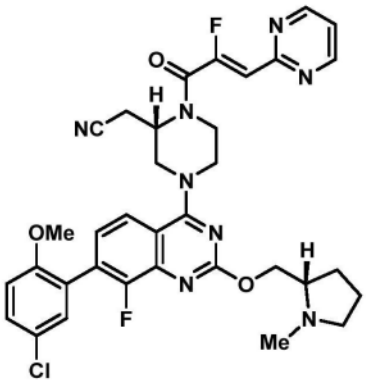




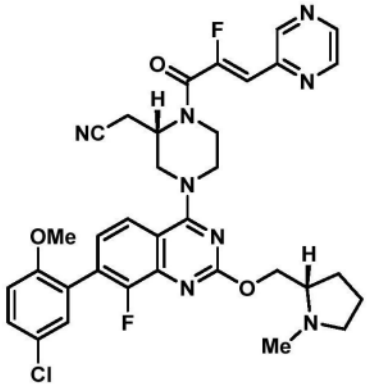




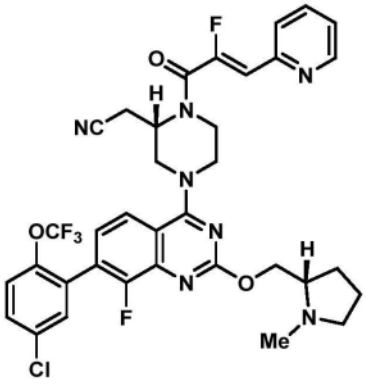
、



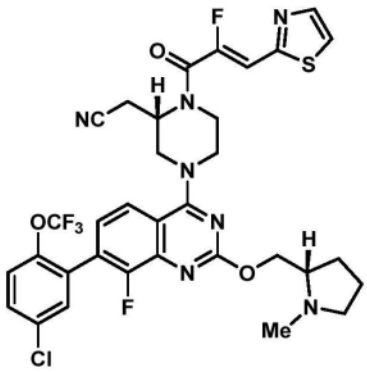
、



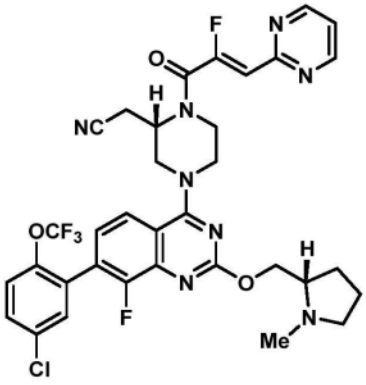
、



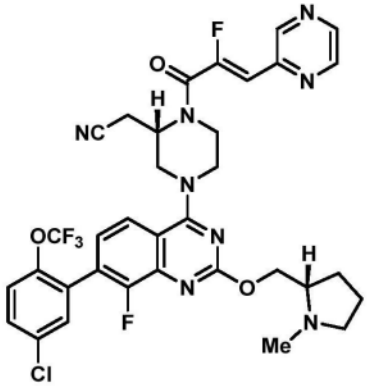
、



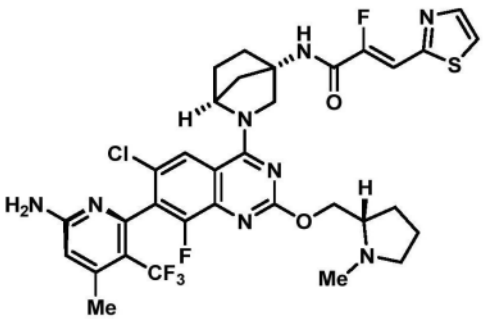
、



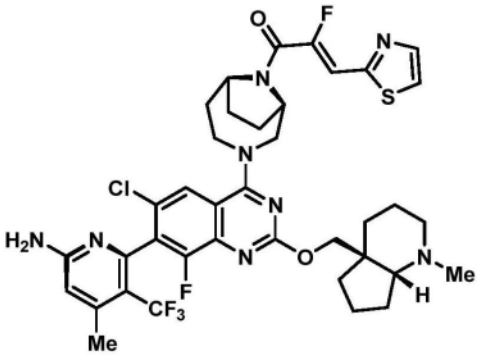
、

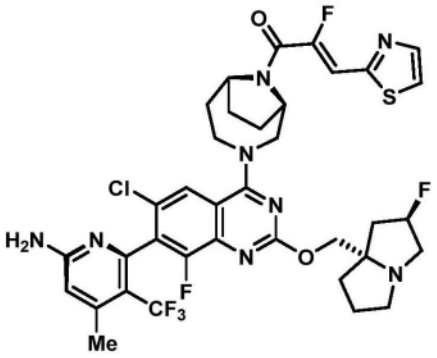


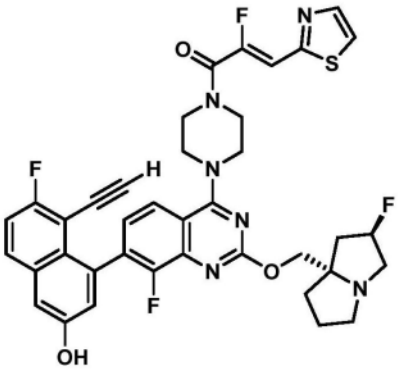
、

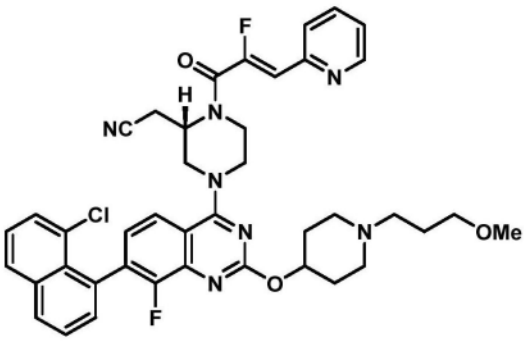


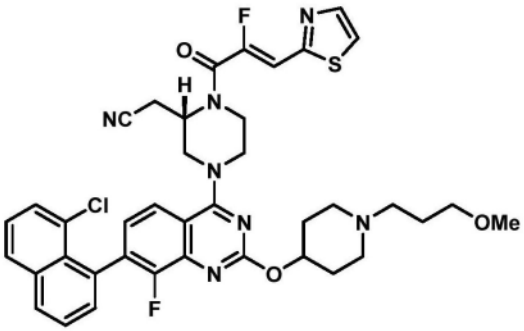
、

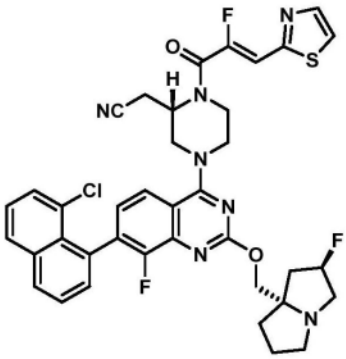


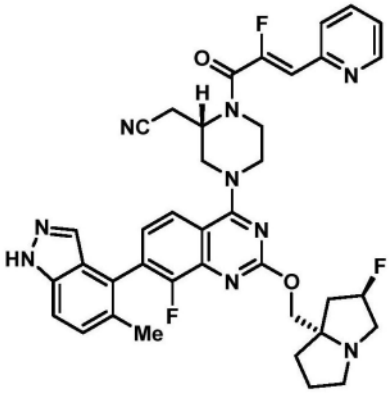


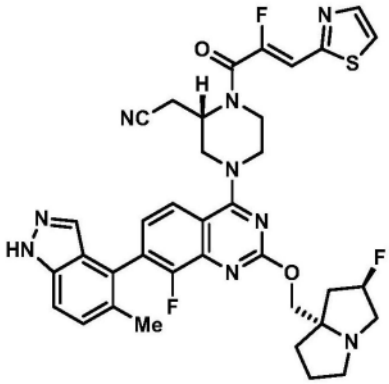


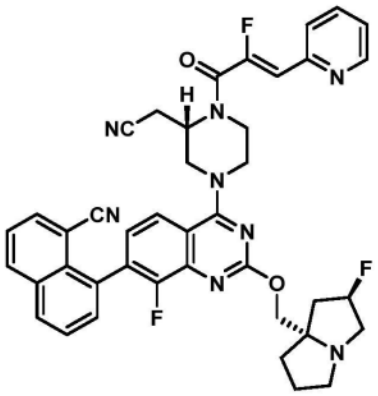


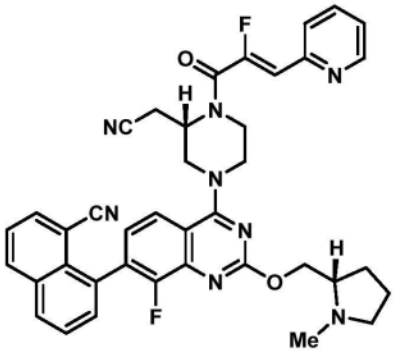


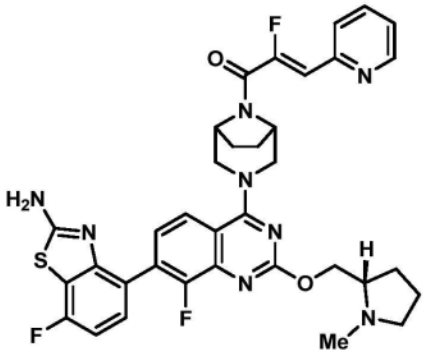


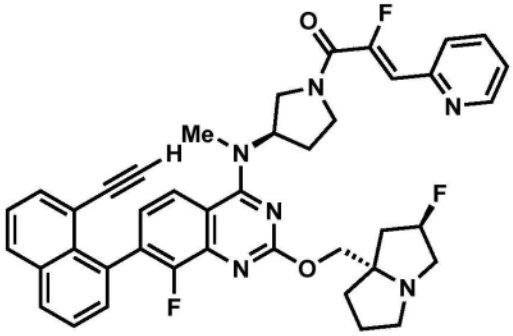


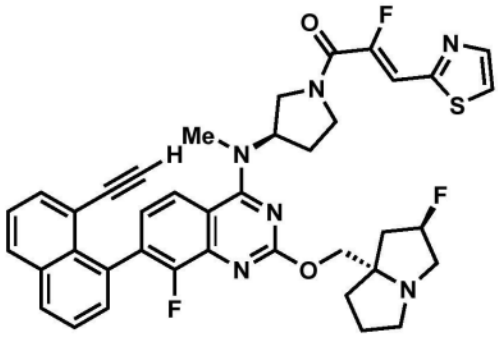


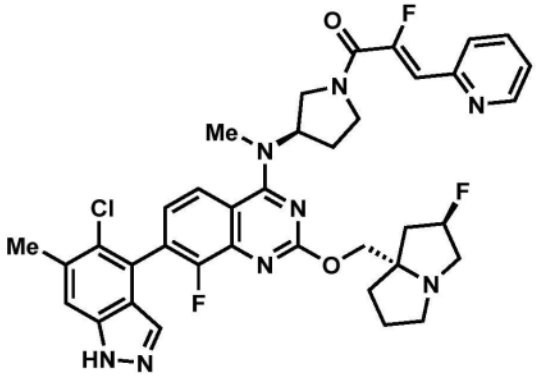


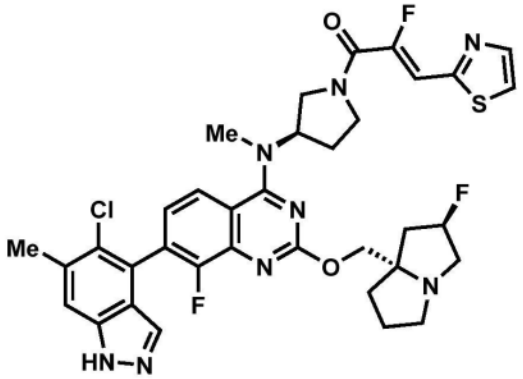


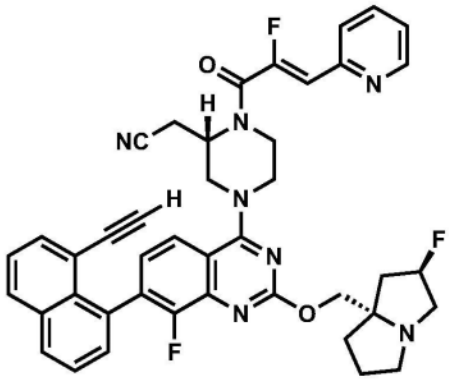


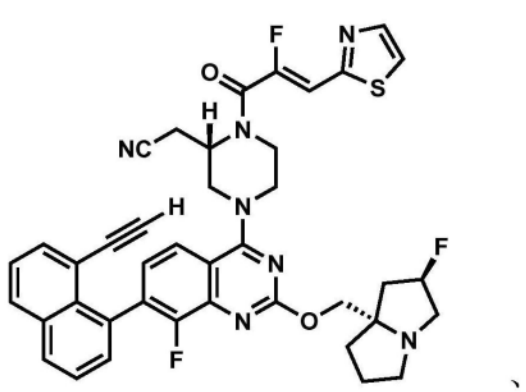
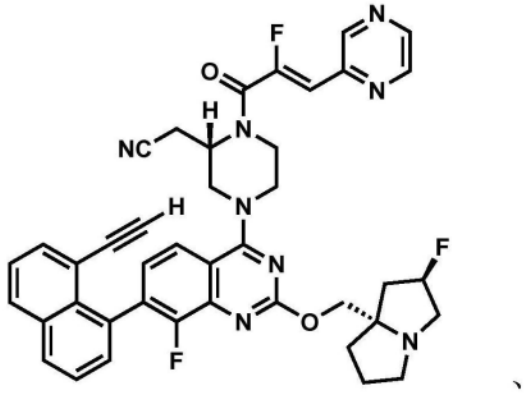
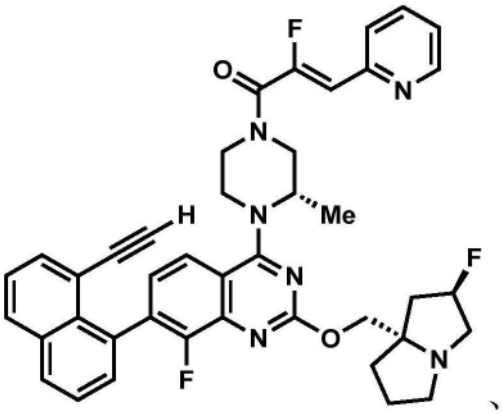
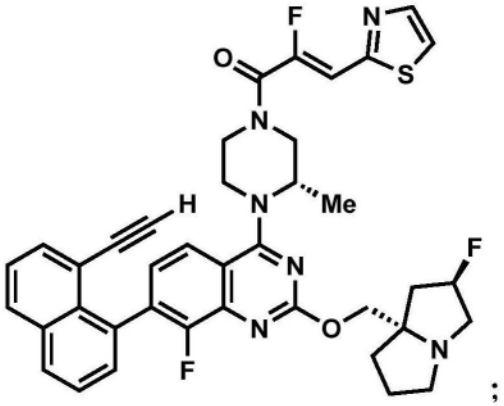











、

、

、以及

；

或其药学上可接受的盐。

27.一种化合物,其选自由以下组成的组:

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)

甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(6-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

(Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(2Z)-1-{3-[6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯

烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

(2Z)-1-{3-[6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺;

(2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺;

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙腈

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙酰胺

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-

氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺;

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈;

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈;

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-

烯-1-酮;

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;以及

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

或其药学上可接受的盐。

28.一种药物组合物,其包含如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

29.一种口服剂型,其包含如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

30.一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

31.一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

32.一种用于治疗有需要的受试者的对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

33.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,该癌症是肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌或子宫癌。

34.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,该癌症是非小细胞肺癌。

KRAS抑制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2022年8月11日提交的美国临时申请号63/371,191和2023年2月8日提交的美国临时申请号63/483,876的优先权权益,将这两个临时申请通过援引以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本披露提供了KRAS抑制剂。还提供了使用这些抑制剂治疗癌症的方法。

背景技术

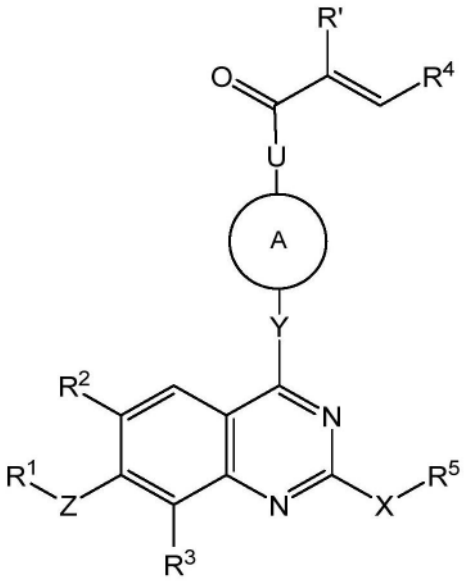
[0003] KRAS癌基因是参与许多细胞信号传导过程的GTP酶的RAS家族的成员。KRAS突变是存在于所有肿瘤(包括多达90％的胰腺癌)的最高达30％中的功能获得性突变。KRAS充当在失活(GDP结合)与活性(GTP结合)状态之间循环的分子开关以将从多种酪氨酸激酶接收的上游细胞信号转换至下游效应物,以调节多种过程,包括细胞增殖。导致KRAS一级氨基酸序列的密码子12和13处错义突变的单核苷酸取代占肺腺癌中KRAS驱动突变的大约40％,其中G12C颠换是最常见的激活突变。KRAS G12C突变发生在约13％的肺腺癌和约3％的结肠直肠腺癌中,并且也存在于乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌和子宫癌中。

[0004] 尽管有靶向KRAS的几次不成功的努力,但抑制KRAS活性的化合物,包括破坏效应物诸如鸟嘌呤核苷酸交换因子和靶向KRAS G12C的那些,是高度期望的。显然,仍然存在开发KRAS抑制剂的持续兴趣和努力,特别是激活KRAS突变体(诸如KRAS G12C)的抑制剂。

发明内容

[0005] 本披露部分地基于以下发现,即与其他KRAS G12C抑制剂不同,本披露的化合物靶向KRAS G12C蛋白的活性KRAS G12C$^{(ON)}$形式。通过抑制KRAS,G12C的G12C^{ON}形式,预期所要求保护的化合物将降低癌症对KRAS G12C抑制的抗性和/或在临床上示出增加的效价。在不受理论束缚的情况下,对KRAS G12C的G12C^{ON}形式的抑制可能是由于附接至式(I)中的环A的烯基羰基所致。

[0006] 在第一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物:



(I);

或其药学上可接受的盐,其中:

[0007] Z是键、O、NR^e或CR^eR^f,其中R^e和R^f独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0008] R^1是芳基或杂芳基,其中该芳基和该杂芳基任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基;

[0009] R^2和R^3独立地选自氢、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、氰基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_3烷基)、-C(O)N(C_1-C_3烷基)$_2$和羟基;

[0010] U是键、CH_2NH、或NH;

[0011] Y是键、O、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f、或CR^eR^f,其中m是1、2、或3,并且其中R^e、R^f和R^g独立地是氢或C_1-C_3烷基;

[0012] A是任选地含有一或两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的四元至十元单环或双环或三环桥接、稠合、或螺环饱和、不饱和、或部分不饱和的环体系,其中该环体系任选地被一、二、或三个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、酰胺基C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基;前提是当Y是键时,A含有至少一个氮原子;

[0013] R'是卤素;

[0014] R^4是芳基或杂芳基环,该环任选地被一、二、或三个独立地选自以下的取代基取代:C_2-C_4烯基、C_1-C_3烷基、氰基、氰基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;

[0015] X是O或NR^{16},其中R^{16}是氢或C_1-C_3烷基;

[0016] R^5选自氢、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、芳基、芳基C_1-C_6烷基、羧基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基、二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基、卤代C_1-C_6烷基、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基)、$NR^aR^bC_1$-C_6烷基,其中芳基、芳基C_1-C_6烷基的芳基部分、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基的环烷基部分、杂芳基、杂芳基C_1-C_6烷基的杂芳基部分、杂环基、杂环基C_1-C_6烷基的杂环基

部分任选地被一、二、三、或四个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、(C_1-C_6烷基)氨基、(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羧基、氰基、二(C_1-C_6烷基)氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷氧基、卤代C_1-C_3烷基、杂环基、杂环基C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基、硝基和氧代基;其中杂环基和杂环基C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被一、二、或三个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、卤素和卤代C_1-C_3烷基的基团取代;或者

[0017] R^5和R^{16}与它们所附接的氮原子一起形成任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的基团取代的杂环基团:一、二、三、或四个独立地选自C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基的基团;并且

[0018] R^a和R^b之一选自氢和C_1-C_3烷基,并且另一个选自氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_3烷基羰基、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基。

[0019] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4是任选地含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元或六元芳族环。

[0020] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是键。

[0021] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是NH。

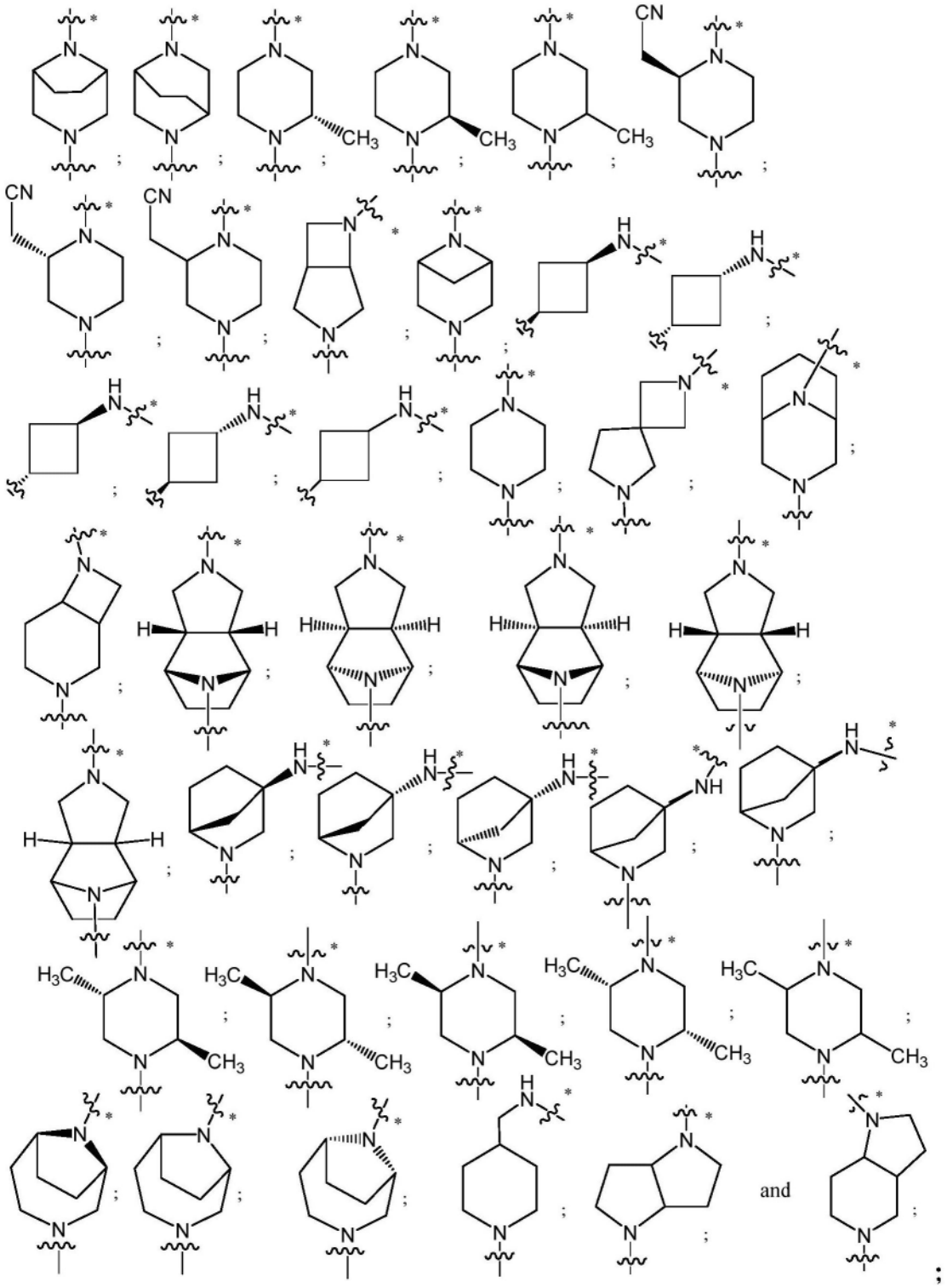
[0022] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是NCH_3。

[0023] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是含有一或两个氮原子的六元至十元单环或双环或三环桥接、稠合、或螺环饱和环体系。

[0024] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是含有一或两个氮原子的五元至十元单环或双环或三环桥接、稠合、或螺环饱和环体系。

[0025] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是键。在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是CH_2NH。在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是NH。

[0026] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A-U选自:

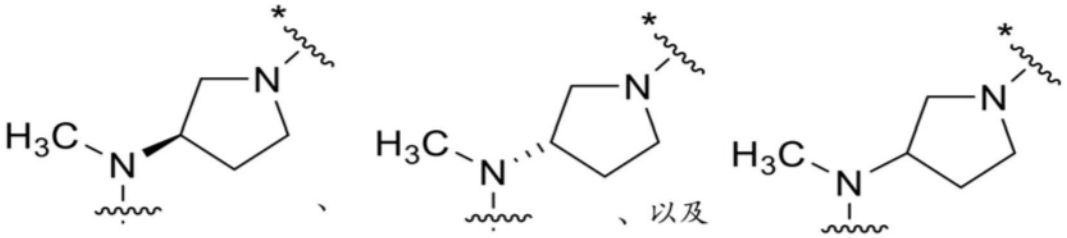


其中：

[0027] ～ *表示与羰基基团的附接点;并且

[0028] ～ 表示与Y的附接点。

[0029] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y-A-U选自由以下组成的组：



;

其中：

[0030] ～～～ *表示与羰基基团的附接点;并且

[0031] ～～～表示与喹唑啉环的附接点。

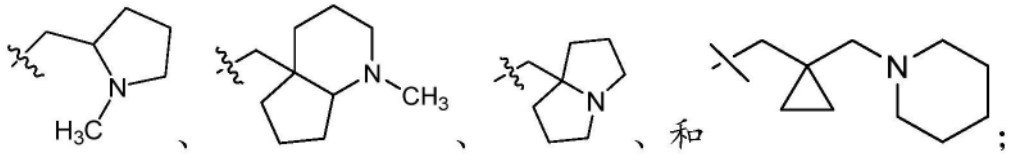
[0032] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是卤素。

[0033] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是卤素。

[0034] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自异噻唑基、吡啶基、嘧啶基和噻唑基。

[0035] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是O。

[0036] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自：



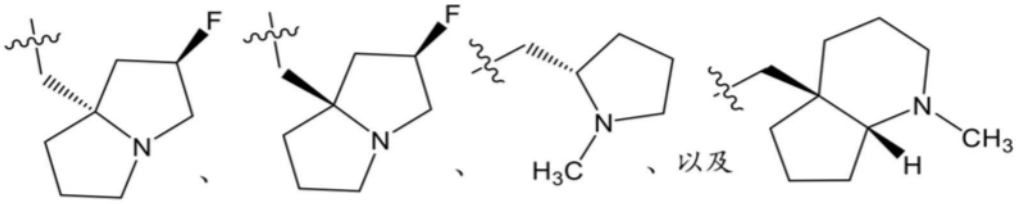
;

其中每个环任选地被1、2、或3个独立地选自以下的基团取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基、苄基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基、羟基C_1-C_3烷基和氧代基。

[0037] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是-(C_1-C_3烷基)-R^6,其中R^6是三元至五元单环体系、八元或九元双环稠合饱和环体系、或十元三环饱和环体系,其中每个环体系任选地含有一个氮原子,并且其中每个环体系任选地被一或两个独立地选自C_1-C_3烷基、卤素和(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的基团取代;其中(4元至6元杂环基)C_1-C_3烷基的杂环基部分进一步任选地被卤素基团取代。

[0038] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中

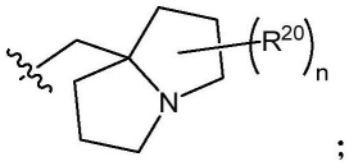
R^5是



;

并且～～～表示与X的附接点。

[0039] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是



;

其中:

[0040] n是0、1、或2;

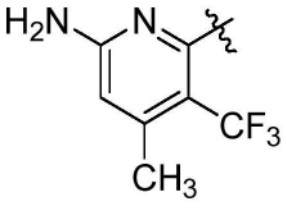
[0041] 每个R^{20}是卤素;并且

[0042] 表示与X的附接点。

[0043] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是键。

[0044] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是含有一、二、或三个氮原子的单环杂芳基环,其中该环任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0045] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



;

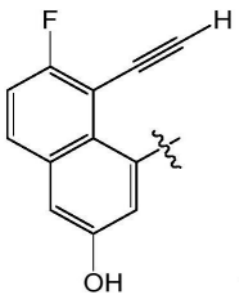
其中 表示与母体分子部分的附接点。

[0046] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是任选地被一、二、三、四、或五个独立地选自以下的取代基取代的C_6-C_{10}芳基:C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、氨基、氨基C_1-C_3烷基、氰基、C_3-C_4环烷基、卤素、卤代C_1-C_3烷基、羟基和羟基C_1-C_3烷基。

[0047] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是被一、二、三、四、或五个独立地选自C_1-C_3烷基、C_2-C_4炔基、卤素和羟基的取代基取代的萘基。

[0048] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是萘基,其中该萘基被一、二、或三个独立地选自C_2-C_4炔基、卤素和羟基的基团取代。

[0049] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



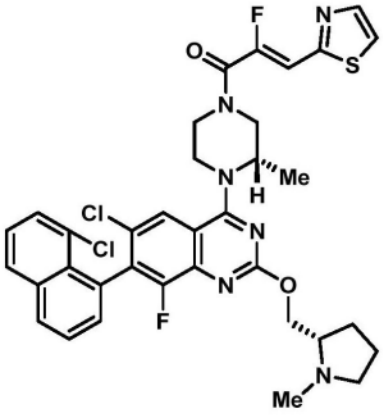
;

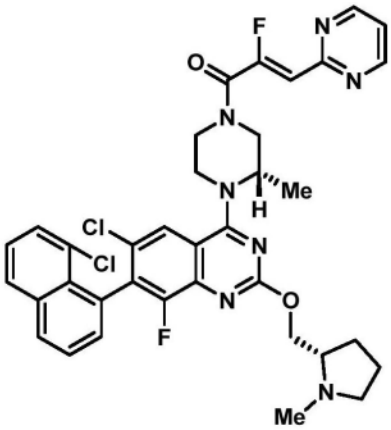
其中 表示与母体分子部分的附接点。

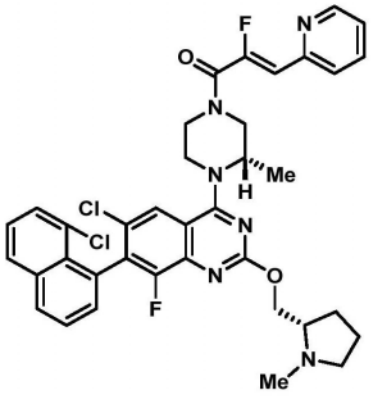
[0050] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R'是氟。

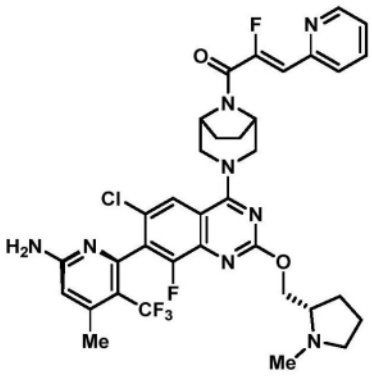
[0051] 在某些方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R'是氯。

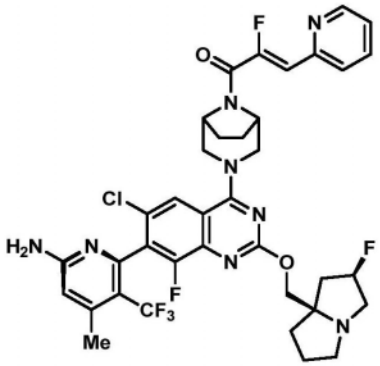
[0052] 在一些方面,本披露提供了一种化合物,其选自

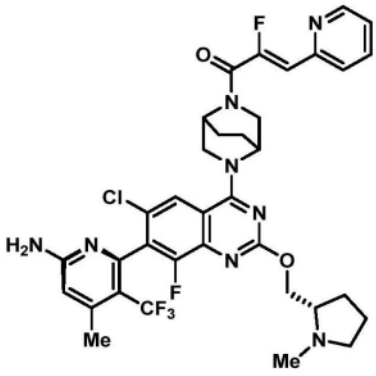


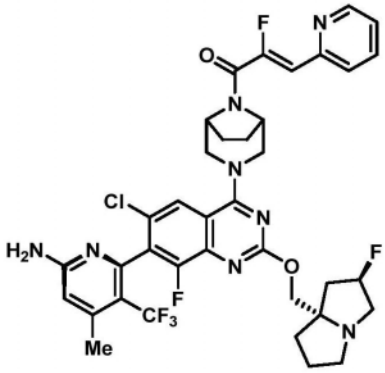


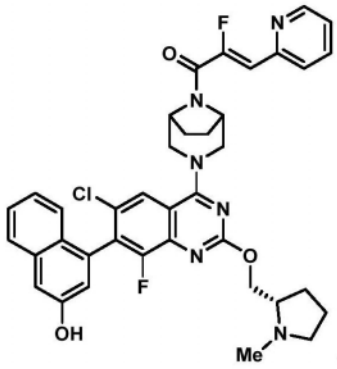


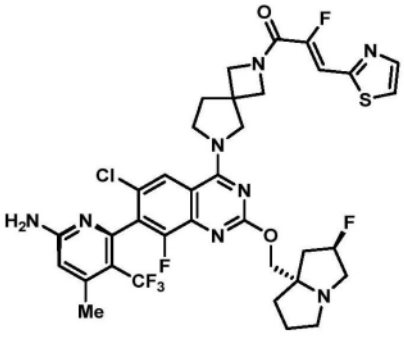


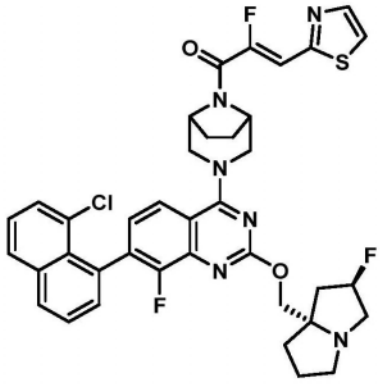


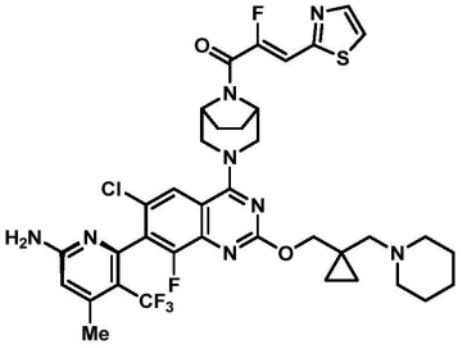
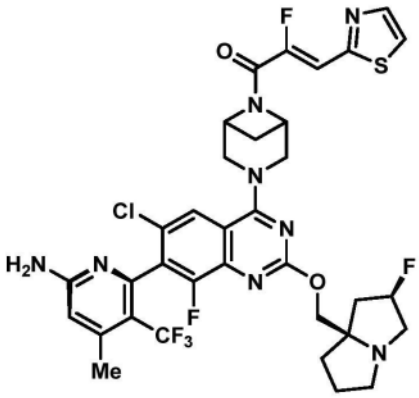
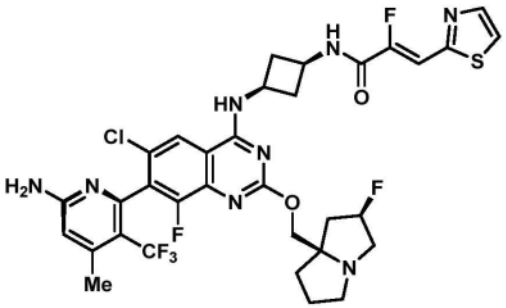
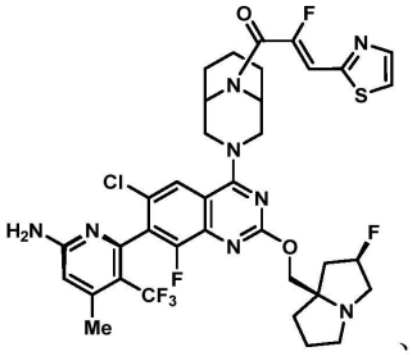
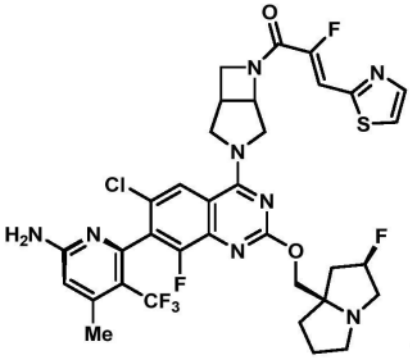
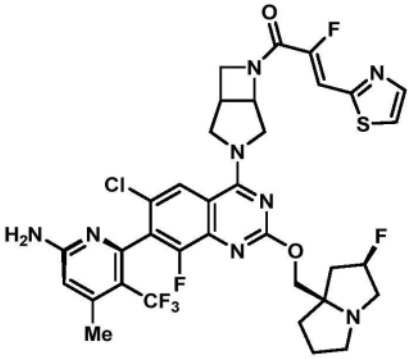
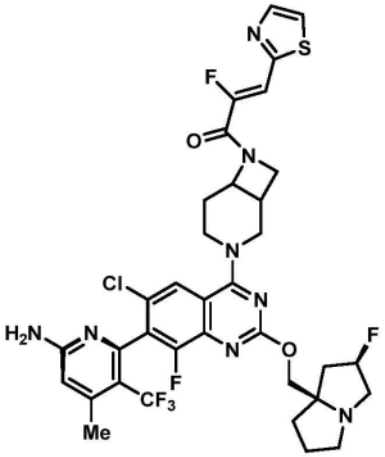
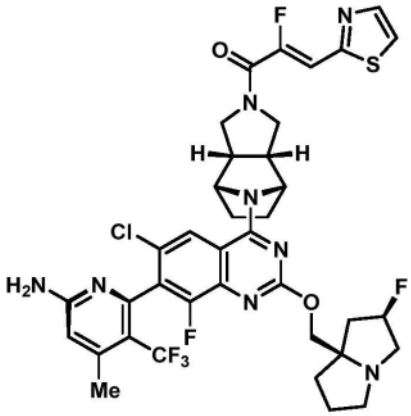


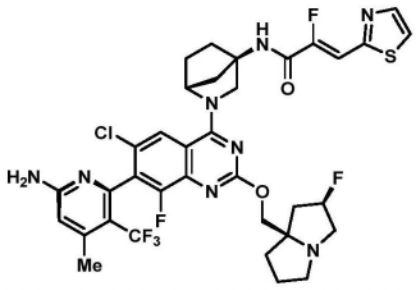
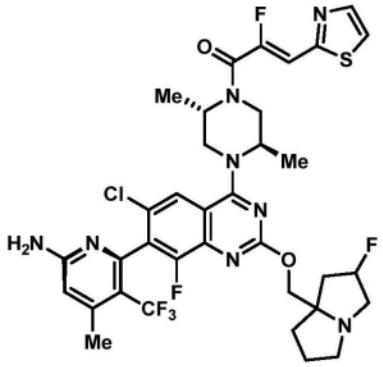
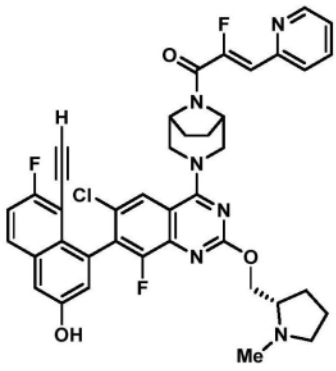
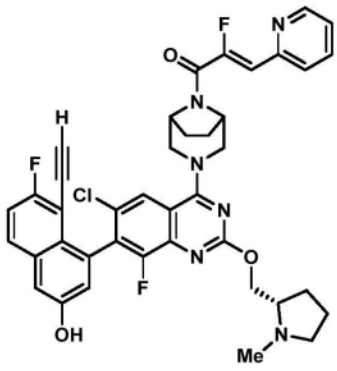
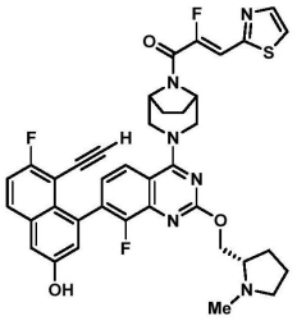
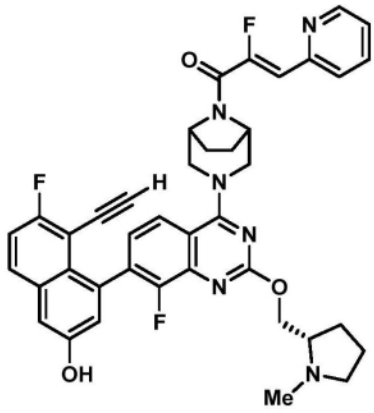
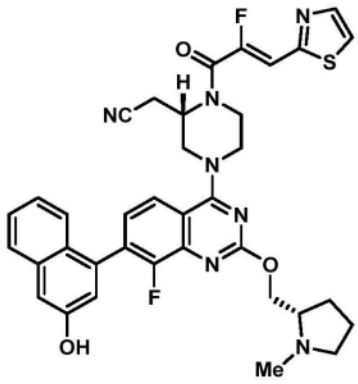
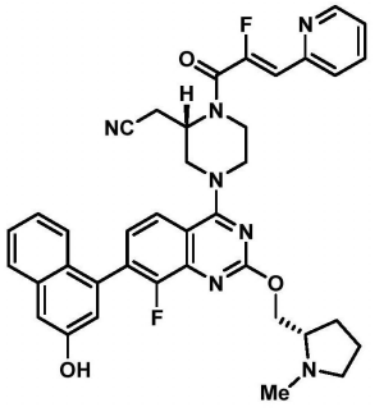
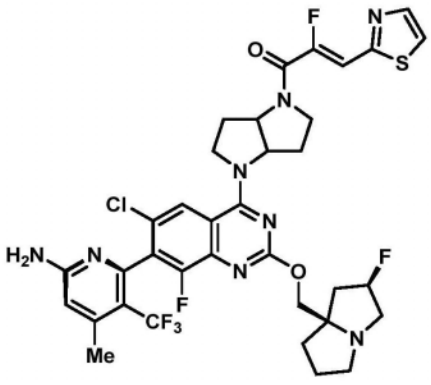


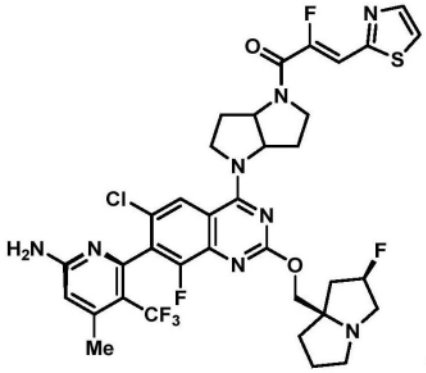




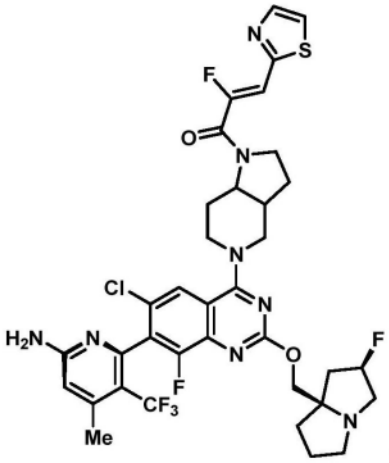



、

、

、

、

异构体 1、

异构体 2、

、

、

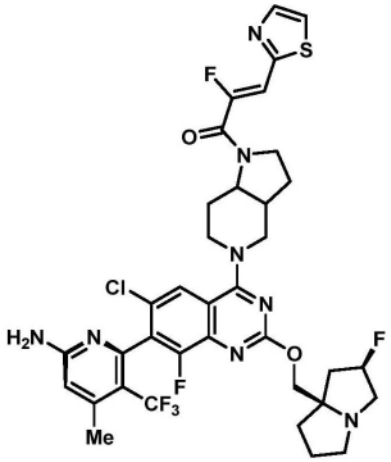

、

、

异构体 1、

异构体 2、

、

、

、

、

异构体 1、



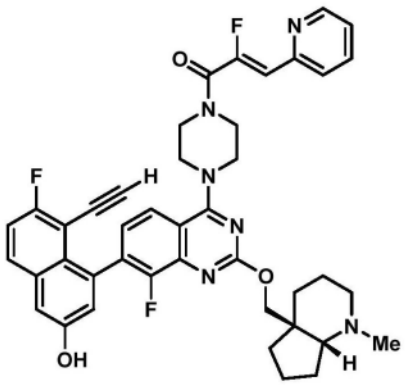
异构体 2、



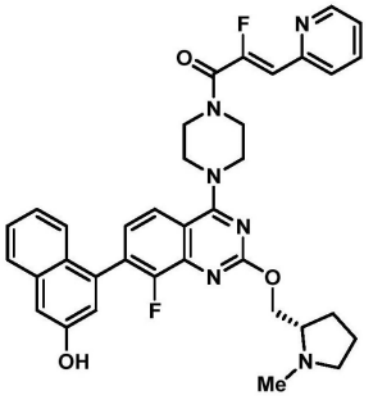
异构体 1、



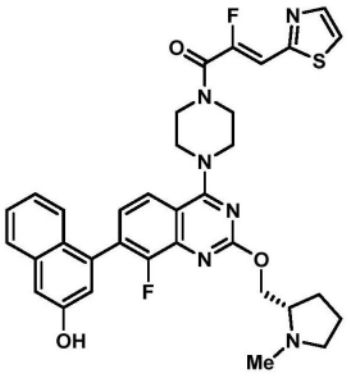
异构体 2、



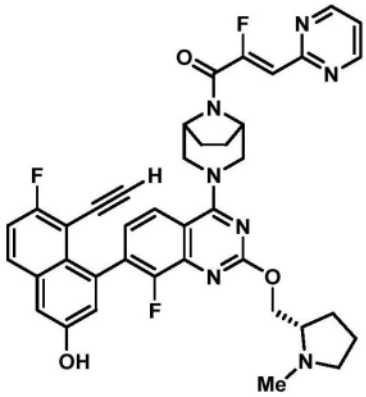
、



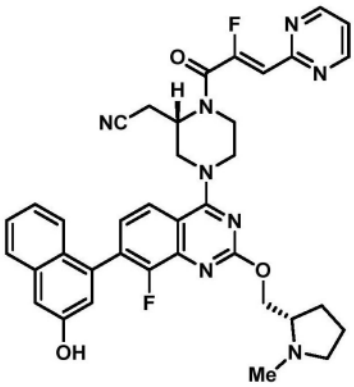
、



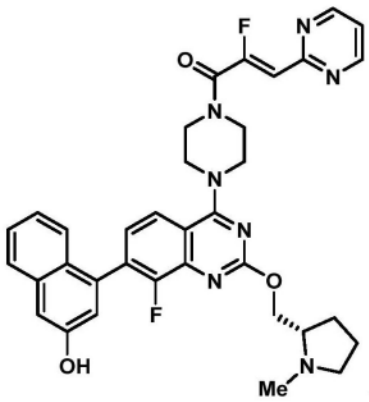
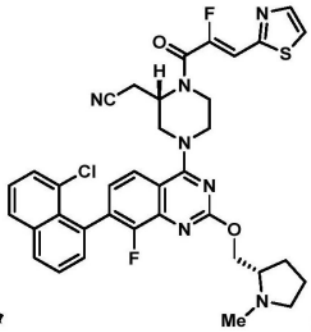
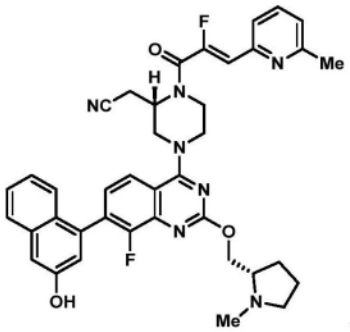
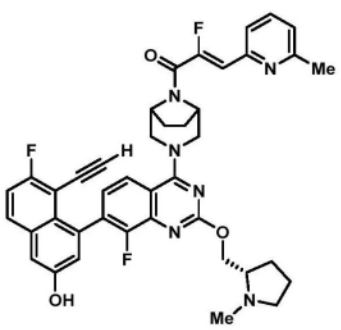
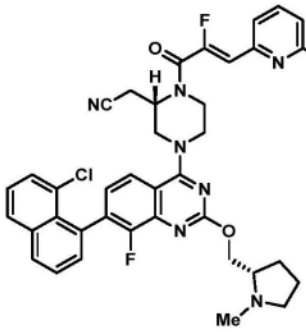
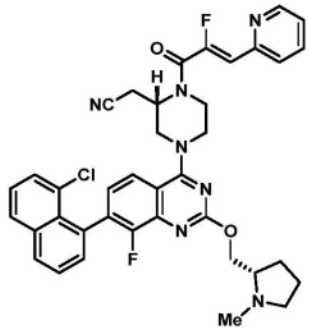
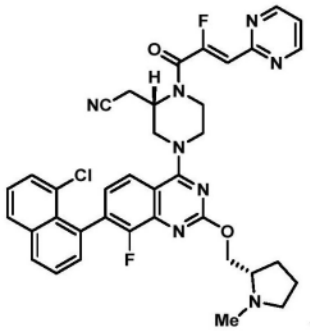
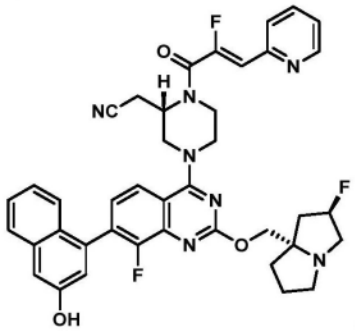
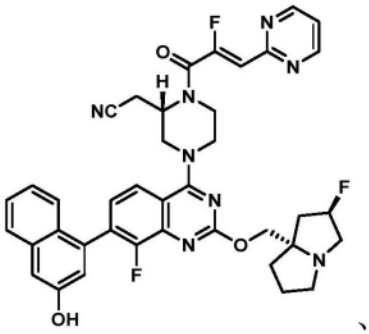
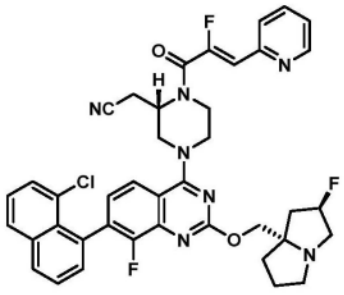
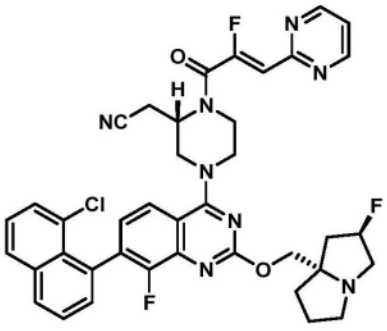
、

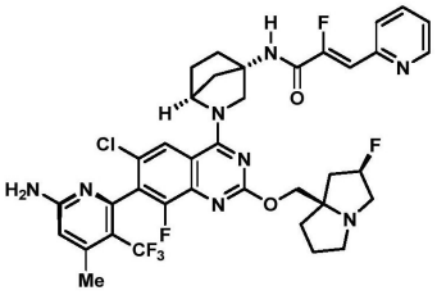


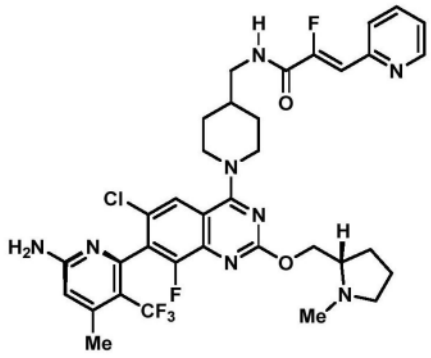
、

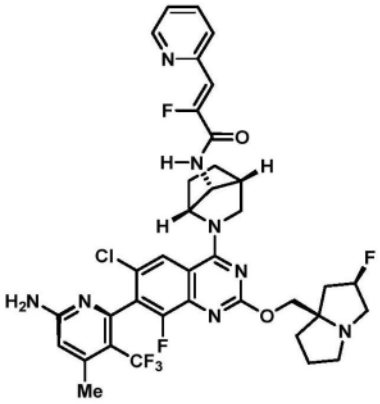


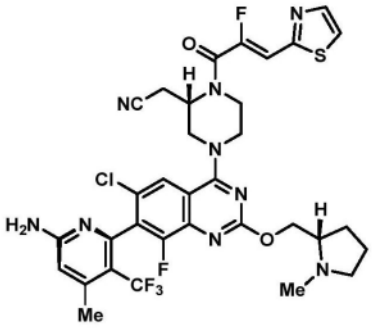
、

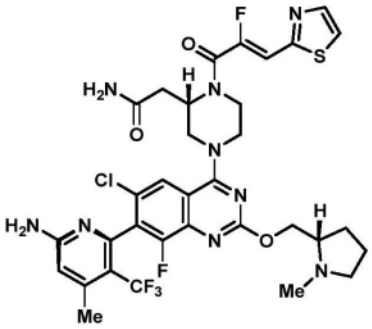

、和

；

、

、

、

、

、

、

、

、

、

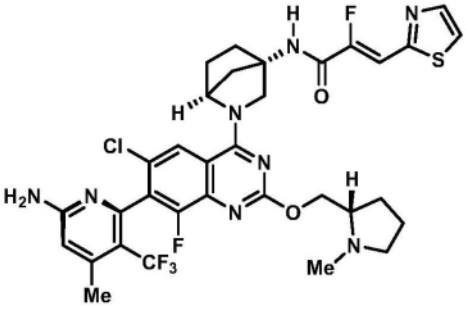


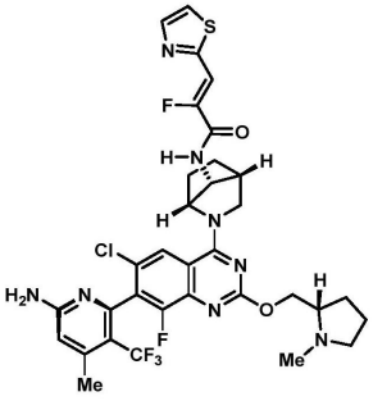


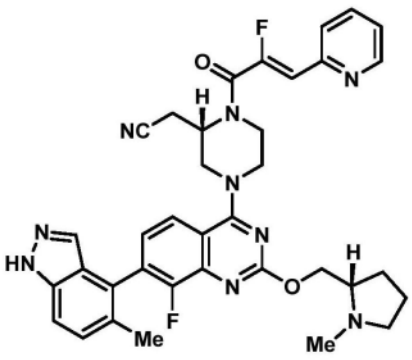


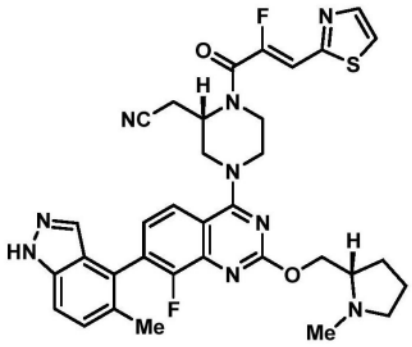


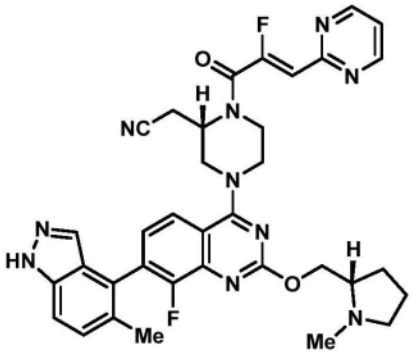


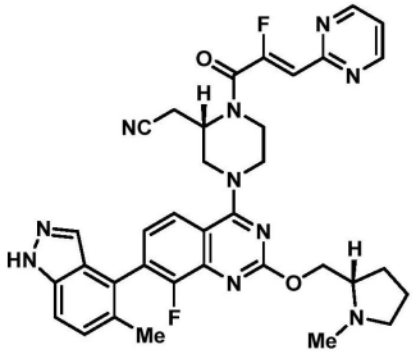


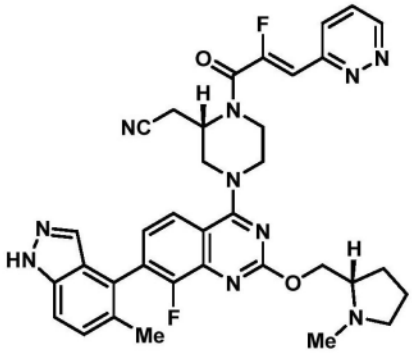


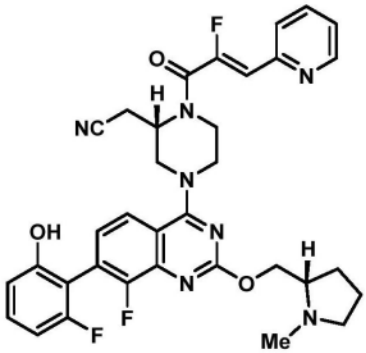


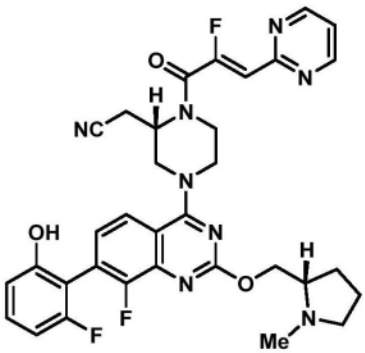


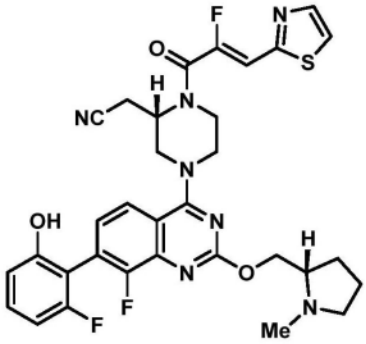


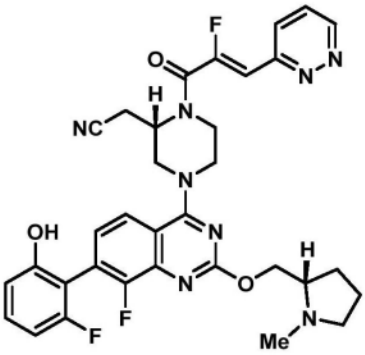


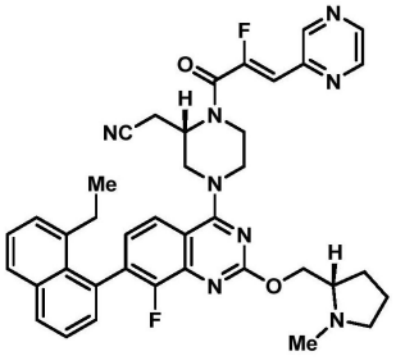


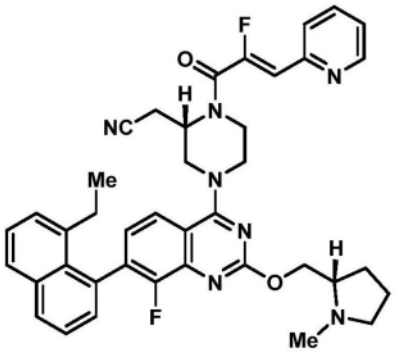


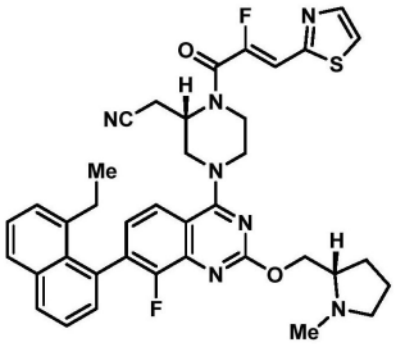


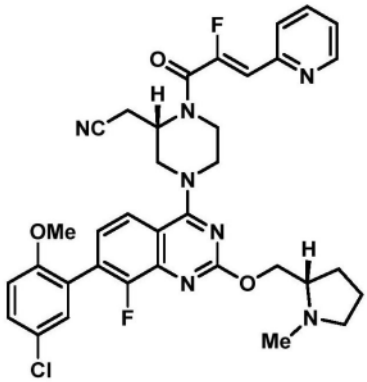


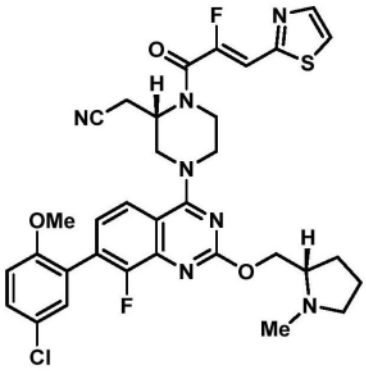


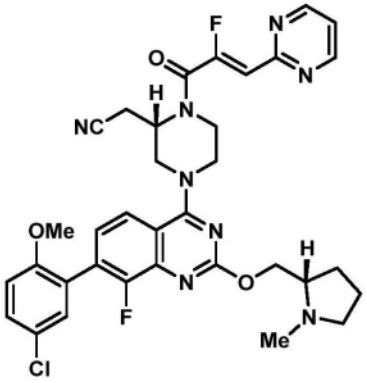


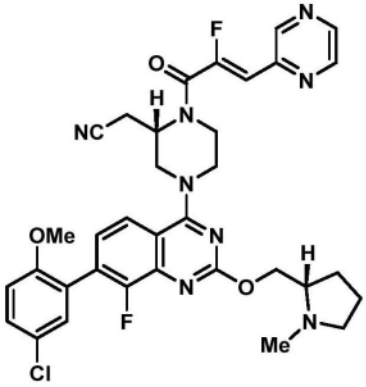


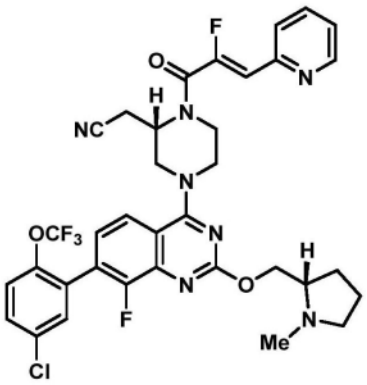


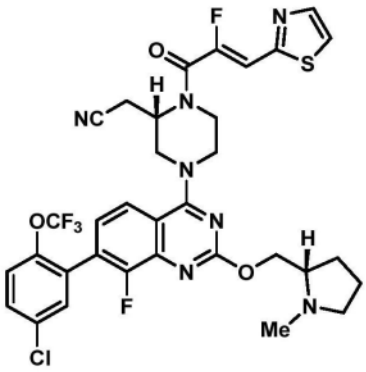


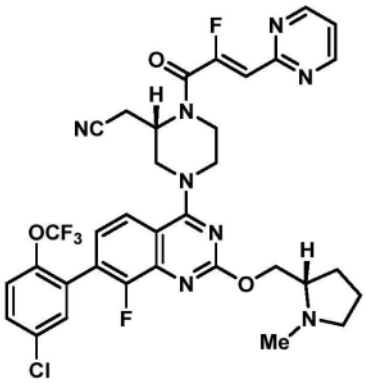


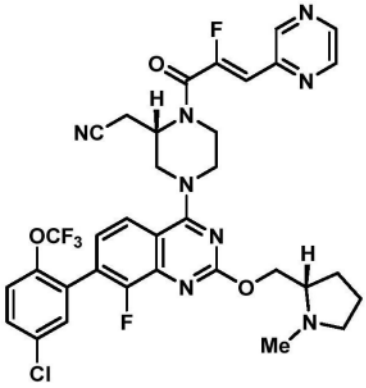


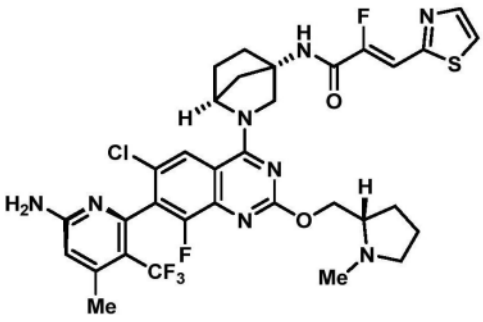


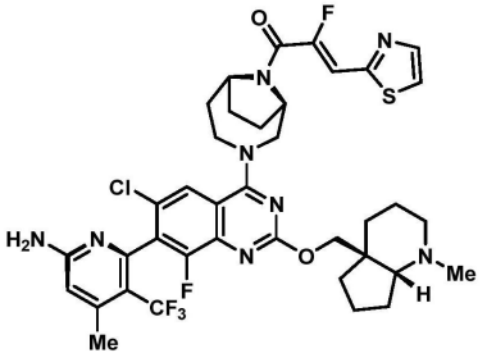


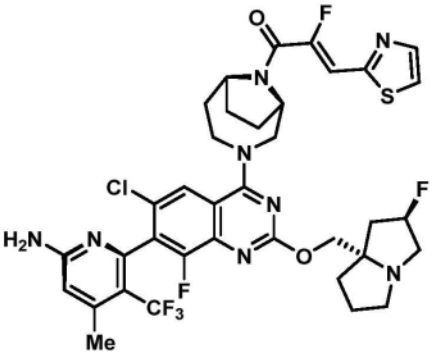


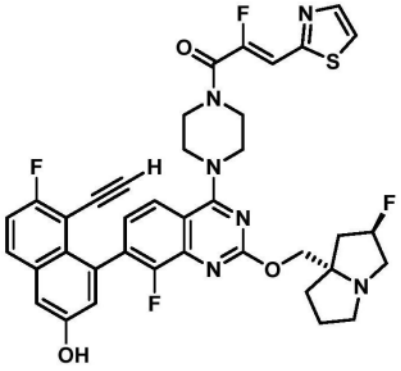


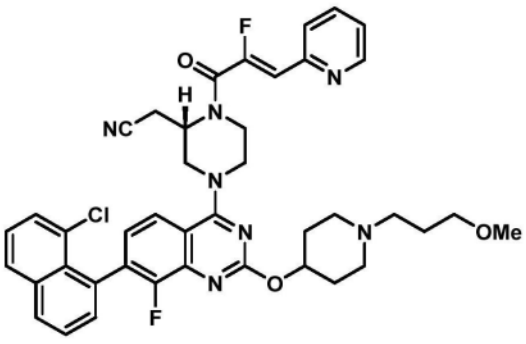


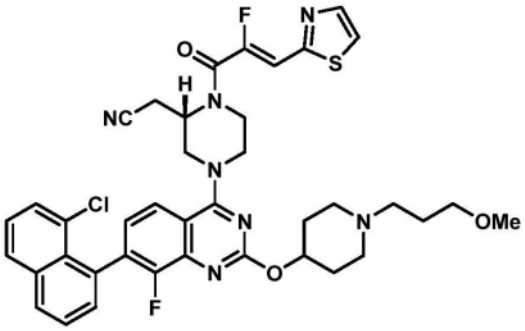


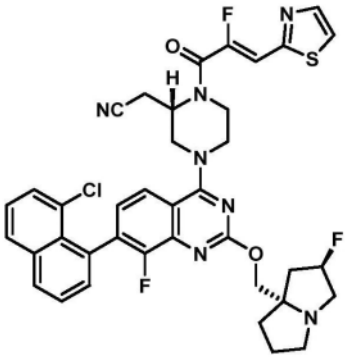


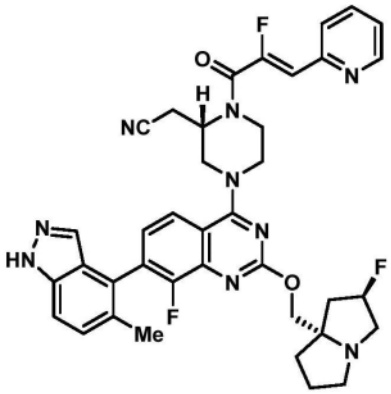


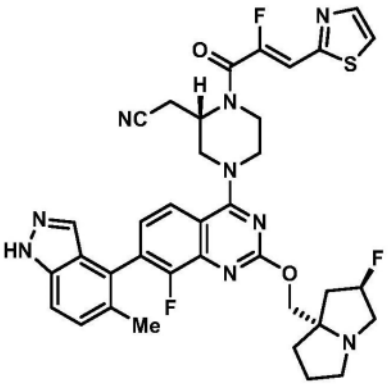


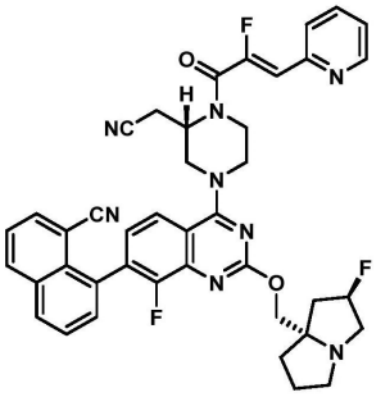


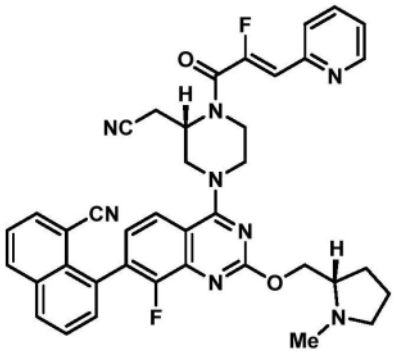


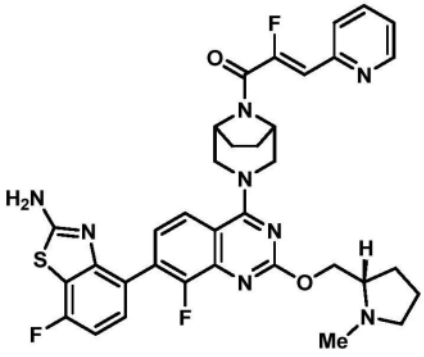


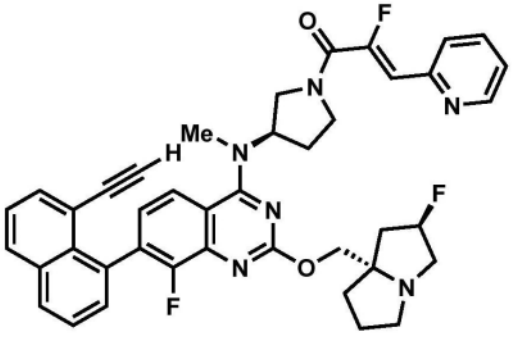


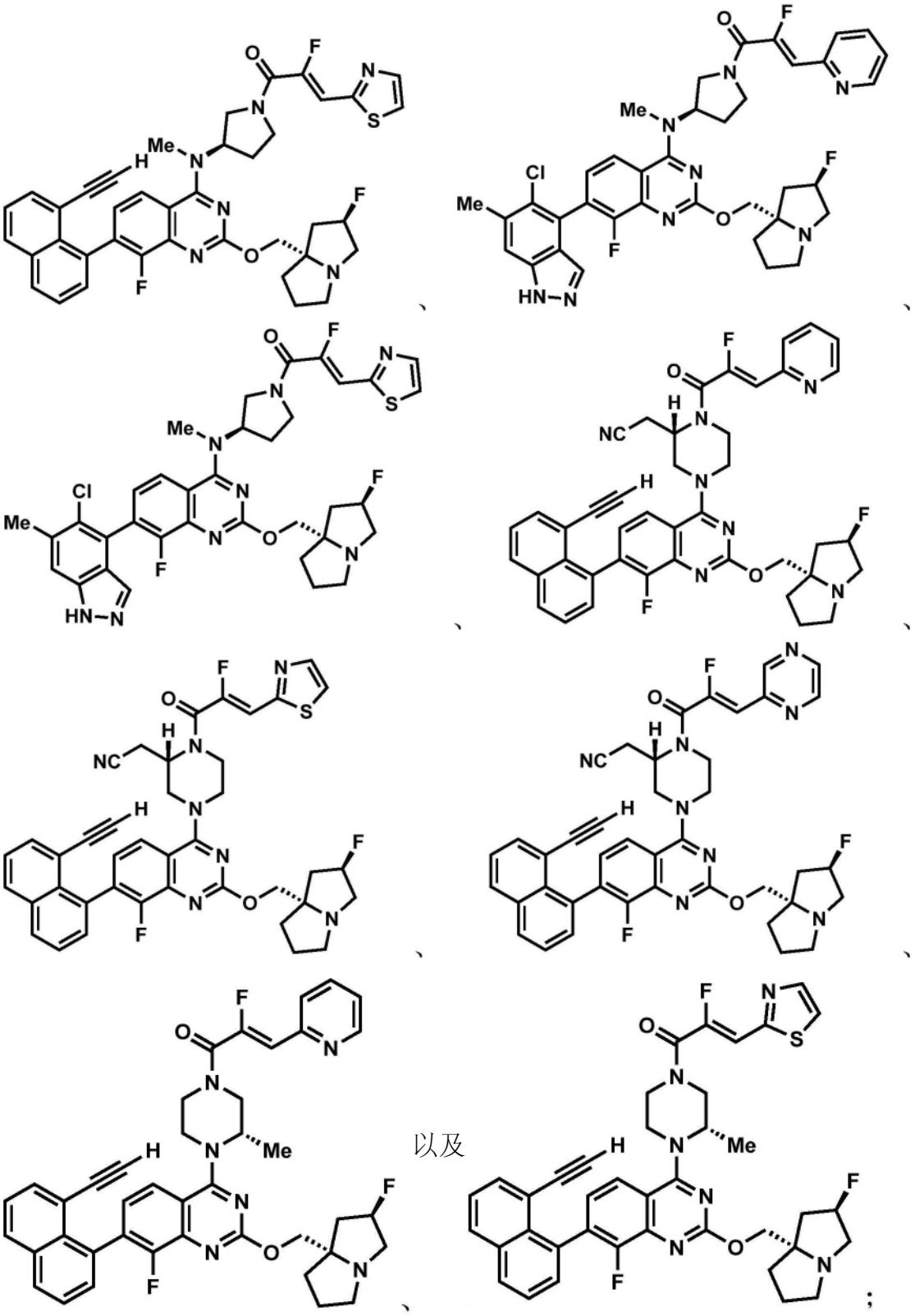












以及

;

或其药学上可接受的盐。

[0053] 在一些方面,本披露提供了一种化合物,其选自:

[0054] (Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0055] (Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲

氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0056] (Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0057] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0058] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0059] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0060] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0061] (Z)-1-((1R,5S)-3-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0062] (Z)-1-(6-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0063] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0064] (Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0065] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0066] (Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

[0067] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0068] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

[0069] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

[0070] (Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0071] (Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0072] (Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

[0073] (Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0074] (2Z)-1-{3-[6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

[0075] (2Z)-1-{3-[6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

[0076] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0077] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0078] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0079] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0080] (Z)-1-(4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

[0081] (Z)-1-(4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

[0082] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,

2-c]吡啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体1);

[0083] (Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(异构体2);

[0084] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0085] (S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0086] (S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0087] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0088] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0089] (S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0090] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0091] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0092] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0093] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0094] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0095] 2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0096] 2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0097] 2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0098] 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0099] 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0100] (2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺;

[0101] (2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺;

[0102] (2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

[0103] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙腈

[0104] 2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙酰胺

[0105] (2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺;

[0106] (2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺;

[0107] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0108] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0109] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0110] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0111] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0112] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0113] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0114] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0115] 2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0116] 2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0117] 2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0118] 2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0119] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0120] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0121] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0122] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(哌嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0123] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0124] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0125] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0126] 2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0127] (Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺;

[0128] (Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0129] (Z)-1-((1R,6S)-3-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0130] (Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0131] (S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0132] (S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0133] 2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a

(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0134] 2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0135] 2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0136] 8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈;

[0137] 8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈;

[0138] (Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0139] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0140] (Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0141] (Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0142] (Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

[0143] 2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0144] 2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0145] 2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈;

[0146] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮;以及

[0147] (Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮;

或其药学上可接受的盐。

[0148] 在一些方面,本披露提供了前述方面中任一项的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所描述的稳定的阻转异构体。

[0149] 在一些方面,本披露提供了一种药物组合物,其包含前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0150] 在一些方面,本披露提供了一种口服剂型,其包含前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0151] 在一些方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C、G12D和/或G12V突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0152] 在一些方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的表达KRAS G12C突变的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0153] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的对KRAS G12C抑制敏感的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0154] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中癌症是肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌或子宫癌。

[0155] 在一些方面,本披露提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用前述方面中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中癌症是非小细胞肺癌。

[0156] 在该方法的一些方面,化合物是前述方面中任一项所述的化合物的阻转异构体。在某些方面,化合物是如本文所描述的稳定的阻转异构体。

[0157] 在另一方面,本披露提供了一种用于抑制细胞中的KRAS G12C活性的方法,其包括使细胞与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、或其药物组合物接触。在一个方面,接触是体外的。在一个方面,接触是体内的。

[0158] 在一些方面,本披露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、或其药物组合物接触。

[0159] 在另一方面,本披露提供了一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在KRAS G12C的抑制中使用。

[0160] 在另一方面,本披露提供了一种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,用于在与KRAS G12C相关的疾病或障碍的治疗中使用。

[0161] 在另一方面,本披露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。在一些方面,癌症是肺癌。在一些方面,癌症是非小细胞肺癌。

[0162] 在另一方面,本披露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 G12C的活性的药物中的用途。

[0163] 在另一方面,本披露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与KRAS G12C相关的疾病或障碍的药物中的用途。

具体实施方式

[0164] 除非另有说明,否则假设具有未满足价的任何原子具有足以满足价的氢原子。

[0165] 除非上下文另外指出,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数个参考物。

[0166] 如本文所用,术语“或”是逻辑析取(即,和/或)并不指示互斥析取,除非如用术语“或者”、“除非”、“可替代地”和类似作用的词语明确指示。

[0167] 如本文所用,短语“或其药学上可接受的盐”是指至少一种化合物、或化合物的至少一种盐、或其组合。例如,“具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐”包括但不限于具有式(I)的化合物、两种具有式(I)的化合物、具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐、具有式(I)的化合物和一种或多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐以及两种或更多种具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0168] 如本文所用,术语“C_2-C_4烯基”是指衍生自含有从二至四个碳原子和一个双键的直链或支链烃的基团。

[0169] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0170] 如本文所用,术语“C_1-C_6烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的C_1-C_6烷基基团。

[0171] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0172] 如本文所用,术语“C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_1-C_6烷氧基基团。

[0173] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷氧基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷氧基基团。

[0174] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基”是指衍生自含有从一至三个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0175] 如本文所用,术语“C_1-C_6烷基”是指衍生自含有一至六个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0176] 如本文所用,术语(C_1-C_6烷基)氨基是指R-NH,其中R是C_1-C_6烷基基团。

[0177] 如本文所用,术语“(C_1-C_6烷基)氨基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的(C_1-C_6烷基)氨基基团。

[0178] 如本文所用,术语“C_1-C_3烷基羰基”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的C_1-C_3烷基基团。

[0179] 如本文所用,术语“C_2-C_4炔基”是指衍生自含有从二至四个碳原子和一个三键的直链或支链烃的基团。

[0180] 如本文所用,术语“酰胺基”是指$NH_2C(O)$-。

[0181] 如本文所用,术语“酰胺基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子基团的酰胺基基团。

[0182] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH_2。

[0183] 如本文所用,术语“氨基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的氨基基团。

[0184] 如本文所用,术语“芳基”是指苯基基团或其中的一个或两个环为苯基基团的双环稠合环体系。双环稠合环体系由与四至六元芳族或非芳族碳环稠合的苯基基团组成。本披露的芳基基团可以通过该基团中的任何可取代的碳原子与母体分子部分附接。芳基基团的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。

[0185] 如本文所用,术语“芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的芳基基团。

[0186] 如本文所用,术语“羧基”是指-CO_2H。

[0187] 如本文所用,术语“羧基C_1-C_6烷基”是指被一、二、或三个羧基基团取代的C_1-C_6烷基基团。

[0188] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN。

[0189] 如本文所用,术语“氰基C_1-C_3烷基”是指被一、二、或三个氰基基团取代的C_1-C_3烷基基团。

[0190] 如本文所用,术语“C_3-C_4环烷基”是指具有三或四个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环体系。

[0191] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基”是指具有三至六个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环体系。

[0192] 如本文所用,术语“C_3-C_6环烷基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的C_3-C_6环烷基。

[0193] 如本文所用,术语“二(C_1-C_6烷基)氨基”是指-$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0194] 如本文所用,术语“二(C_1-C_3烷基)氨基C_2-C_6烷基”是指-(C_2-C_6烷基)$NR^zR^{z'}$,其中R^z和$R^{z'}$是相同或不同的C_1-C_6烷基基团。

[0195] 如本文所用,术语“卤素(halo)”和“卤素(halogen)”是指F、Cl、Br、或I。

[0196] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷氧基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷氧基基团。

[0197] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_3烷基”是指被一、二、或三个卤素原子取代的C_1-C_3烷基基团。

[0198] 如本文所用,术语“卤代C_1-C_6烷基”是指被一至六个卤素原子取代的C_1-C_6烷基基团。

[0199] 如本文所用,术语“杂芳基”是指芳族五元或六元环,其中至少一个原子选自N、O和S,并且其余原子是碳。术语“杂芳基”还包括:二环系统,其中杂芳基环与含有零个、一个或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四至六元芳族环或非芳族环稠合;以及三环系统,其中二环系统与含有零个、一个或两个选自N、O和S的另外的杂原子的四至六元芳族环或非芳族环稠合。杂芳基基团通过该基团中的任何可取代的碳或氮原子与母体分子部分附接。杂芳基基团的代表性实例包括但不限于咯嗪、苯并[1,2-d:4,5-d']双噻唑、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异噁唑基、异喹啉基、异

噻唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、三唑基、噻二唑基和三嗪基。

[0200] 如本文所用,术语“杂芳基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂芳基基团。

[0201] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有一、二、或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的五元、六元、七元、八元、九元、十元、十一元、或十二元饱和或部分不饱和的环。术语“杂环基”还包括其中杂环基环与一、二、或三个四元至六元芳族或非芳族碳环或单环杂环基基团稠合的基团。术语“杂环基”还包括如以上所描述的单环或多环杂环基基团,其进一步被一个或多个通过螺碳与杂环基基团附接的螺环基团取代。杂环基的实例包括但不限于二氢-1'H,3'H,5'H-二螺[环丙烷-1,2'-吡咯里嗪-6',1"-环丙烷]、六氢-2H-1,4-二氧杂-2a1-氮杂环戊二烯并[cd]并环戊二烯基、六氢吡咯里嗪基、吲哚啉基、吗啉基、八氢吲嗪基、八氢喹嗪基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和硫代吗啉基。

[0202] 如本文所用,术语“杂环基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的杂环基基团。

[0203] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH。

[0204] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_3烷基”是指通过C_1-C_3烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0205] 如本文所用,术语“羟基C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的羟基基团。

[0206] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)”是指通过羰基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0207] 如本文所用,术语“NR^aR^b-C(O)-C_1-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b-C(O)-基团。

[0208] 如本文所用,术语“$NR^aR^bC_1$-C_6烷基”是指通过C_1-C_6烷基基团附接至母体分子部分的NR^aR^b基团。

[0209] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO_2。

[0210] 如本文所用,术语“氧代”是指=O。

[0211] 本披露旨在包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为通用实例但无限制地,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本披露的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所描述的那些的方法使用适当的同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中作为标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学、或药代动力学特性的潜力。

[0212] 本文所述的主题的另一方面是所披露的化合物作为放射性标记的配体用于开发配体结合测定或用于监测体内吸附、代谢、分布、受体结合或占据、或化合物处置的用途。例如,本文所描述的化合物可以使用放射性同位素制备,并且所得放射性标记的化合物可以用于开发结合测定或用于代谢研究。可替代地,并且出于同样的目的,本文所描述的化合物可以通过使用本领域技术人员已知的方法进行催化氘化而转化为放射性标记的形式。

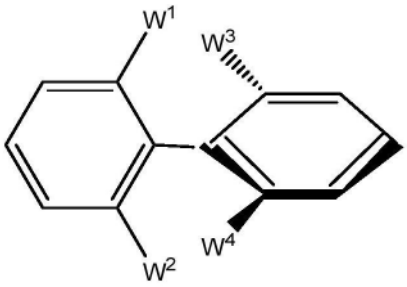
[0213] 本披露的某些化合物作为立体异构体存在。应当理解,当未指定立体化学时,本披露涵盖具有抑制KRAS G12C的能力的所有立体化学异构体形式、或其混合物。化合物的各个立体异构体可以由含有手性中心的可商购起始材料合成地制备,或通过制备对映异构产物的混合物,随后分离,诸如转化为非对映异构体的混合物,随后分离或重结晶、色谱技术、或在手性色谱柱上的直接分离对映异构体来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的或可以通过本领域中已知的技术制备和拆分。

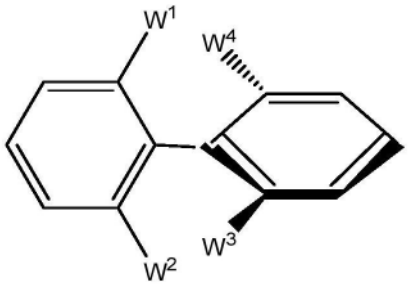
[0214] 本披露的某些化合物作为阻转异构体存在。术语"阻转异构体"是指当由于与分子的其他部分的空间相互作用而阻止或大大减慢分子中围绕单键的旋转时出现的构象立体异构体,并且单键的两端处的取代基是不对称的(即,在不需要不对称的碳中心或立体中心的情况下产生光学活性)。在围绕单键的旋转势垒足够高并且构象之间的相互转换足够慢的情况下,可以允许异构体物质的分离和隔离。阻转异构体是在无单个不对称原子的情况下的对映异构体(或差向异构体)。

[0215] 如果相互转化的势垒足够高以允许在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一周,则阻转异构体可以被认为是稳定的。在一些方面,阻转异构体在室温下经历很少或不经历相互转化持续至少一年。在一些方面,当阻转异构化合物呈基本上纯的形式(其通常是固态)时,本披露的阻转异构化合物在室温下在一周期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物在室温(大约25℃)下在一年期间不经历超过约5%的向其相对的阻转异构体的相互转化。在一些方面,本披露的阻转异构化合物足够稳定以在0℃下在所处的水性药物制剂中经历不超过约5%的相互转化持续至少一周。本发明的化学实体、药物组合物和方法意在包括所有此类可能的阻转异构体,包括外消旋混合物、非对映异构混合物、差向异构混合物、光学上纯的形式的单一阻转异构体和中间体混合物。

[0216] 对阻转异构体的热外消旋化的能量势垒可以通过对形成手性轴的一个或多个键的自由旋转的空间位阻来确定。某些联芳化合物展现出阻转异构现象,其中围绕缺乏C2对称性的环间键的旋转受到限制。异构化(对映异构化)的自由能势垒是环间键相对于旋转的稳定性的量度。光学和热激发可以促进此类异构体的外消旋化,这取决于电子和空间因素。

[0217] 邻位取代的联芳化合物可以展现出该类型的构象、旋转异构。此类联芳是对映异构的、手性阻转异构体,其中sp^2-sp^2碳-碳、芳基环之间的环间键具有足够高的能量势垒以防止自由旋转,并且其中取代基$W^1 \neq W^2$和$W^3 \neq W^4$使得分子不对称。





[0218] W^1:W^3、W^1:W^4、和/或W^2:W^4、W^2:W^3之间的空间相互作用足够大以使得平面构象处于能量最大值。当两个非平面、轴向手性对映异构体的相互转化足够慢,使得它们可以彼此自由分离时,则它们作为阻转异构体存在。以上所示出的图中的粗线和虚线指示由于旋转能量势垒而受到空间限制的那些部分、或分子的部分。加粗的部分在页面的平面上方正交地存

在,并且虚线部分在页面的平面下方正交地存在。分子的‘平坦’部分(这两个所描绘的联芳中的每个中的左环)在页面的平面中。

[0219] 本披露的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐。“药学上可接受的盐”是指保留母体化合物的期望生物活性并且不赋予任何不期望的毒理学效应的盐(参见例如,Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],66:1-19(1977))。这些盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化期间获得,或者通过使化合物的游离碱官能团与合适的酸单独反应,或通过使化合物的酸性基团与合适的碱反应来获得。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸(如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等)以及衍生自无毒有机酸(如脂族单羧酸和脂族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等)的盐。碱加成盐包括衍生自碱土金属(诸如钠、钾、镁、钙等)以及衍生自无毒有机胺(诸如N,N′-二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因等)的那些。

药物组合物

[0220] 在另一方面,本披露提供了含有与药学上可接受的载剂一起配制的本披露内所述的一种化合物或化合物组合的组合物,例如药物组合物。本披露的药物组合物也可以在组合疗法中施用,即,与如本文所描述的其他药剂组合施用。

[0221] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些方面,载剂适合用于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。根据施用途径,活性化合物可以包被在材料中以保护化合物免受酸和可能使化合物失活的其他自然条件的作用。

[0222] 可以使用本领域已知的各种方法中的一种或多种,经由一种或多种施用途径施用本披露的药物组合物。如本领域技术人员将理解的,施用途径和/或模式将取决于所期望的结果而变化。在一些方面,用于本披露的化合物的施用途径包括静脉内、肌内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用的短语“肠胃外施用”意指除了肠道和局部施用以外的施用方式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬脑膜外以及胸骨内注射和输注。

[0223] 无菌可注射溶液可以通过以下方式来制备:视需要将活性化合物以所需量并入含有上文所列举成分中的一种或组合的适当溶剂中,然后进行灭菌微孔过滤。通常,通过将活性化合物掺入含有碱性分散介质和所需的来自上述那些的其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,一些制备方法是减压干燥和冷冻干燥(冻干),其从活性成分加上任何另外的期望的成分的事先经无菌过滤的溶液产生该活性成分加上任何另外的期望的成分的粉末。

[0224] 可以用于本披露的药物组合物中的合适的水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油和可注射有机酯。例如,可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。

[0225] 药学上可接受的载剂包括无菌水性溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。这样的介质和药剂用作药物活性物质的用途是本领域中已知

的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，则考虑该介质或试剂在本披露的药物组合物中的使用。也可以将补充性活性化合物掺入组合物中。

[0226] 治疗性组合物典型地必须在制造和储存条件下是无菌且稳定的。可以将组合物配制为溶液或具有适于高药物浓度的有序结构的液体。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。例如，可以通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。在许多情况下，希望在组合物中包括等渗剂，例如，糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)或氯化钠。可以通过在组合物中包括延迟吸收的药剂(例如，单硬脂酸盐和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0227] 可替代地，本披露的化合物可以经由非肠胃外途径施用，例如局部、表皮或粘膜施用途径，例如，鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。

[0228] 本文考虑的任何药物组合物均可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆剂和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合物可以根据本领域已知的用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂，根据本披露的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的药剂。

[0229] 片剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与适合于制造片剂的至少一种无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。

[0230] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种适合于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备，该赋形剂包括但不限于例如助悬剂，例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂，例如像天然存在的磷脂，例如卵磷脂；环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如像聚氧乙烯硬脂酸酯；环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，例如像十七烷乙烯-氧基鲸蜡醇；环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如像聚氧乙烯山梨醇单油酸酯；以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂，例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯；至少一种着色剂；至少一种调味剂；和/或至少一种甜味剂，包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0231] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐悬浮于植物油(例如像花生油、芝麻油和椰子油)或者悬浮于矿物油(例如像液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以含有至少一种增稠剂，例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性悬浮液，可以将上文已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性悬浮液中。油性悬浮液可以进一步含有至少一种防腐剂，包括但不限于例如抗氧化剂，例如像丁基羟基茴香醚和α-生育酚。

[0232] 可分散粉末和颗粒剂可以例如通过将至少一种具有式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种助悬剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和助悬剂在上文已经有描述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂，例如抗坏血酸。此外，可分散粉末和颗粒剂还可以含有至少一种赋形

剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0233] 活性化合物可以与载剂一起制备,这些载剂将防止化合物快速释放,如控制释放配制品,包括植入物、透皮贴剂和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯类和聚乳酸。用于制备这样的配制品的许多方法是获得专利权的或是本领域技术人员通常已知的。参见例如,Robinson,J.R.,编辑,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems[缓控释药物递送系统],Marcel Dekker,Inc.[马塞尔德克尔公司],纽约(1978)。

[0234] 治疗性组合物可以用本领域中已知的医疗装置来施用。例如,在一个方面,本披露的治疗组合物可以用无针皮下注射装置施用,诸如美国专利号5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824或4,596,556中所披露的装置。可用于本披露的熟知植入物和模块的实例包括:美国专利号4,487,603,该专利披露了一种用于以受控的速率分配药物的可植入微输注泵;美国专利号4,486,194,该专利披露了一种用于通过皮肤施用药物的治疗装置;美国专利号4,447,233,该专利披露了一种用于以精确的输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,该专利披露了一种用于连续药物递送的可变流量可植入输注设备;美国专利号4,439,196,该专利披露了一种具有多室隔室的渗透药物递送系统;和美国专利号4,475,196,该专利披露了一种渗透药物递送系统。这些专利通过引用并入本文。许多其他这样的植入物、递送系统以及模块是本领域技术人员已知的。

[0235] 在某些方面,本披露的化合物可以肠胃外施用,即通过注射施用,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和/或输注。

[0236] 在一些方面,本披露的化合物可以口服施用,即,经由明胶胶囊剂、片剂、硬或软胶囊剂、或液体胶囊剂。

KRAS抑制剂的用途/治疗方法

[0237] 本文所描述的治疗剂的施用可以包括治疗有效量的治疗剂的施用。如本文所用的术语“治疗有效量”是指但不限于治疗通过施用包含本文所描述的KRAS抑制剂的组合物可治疗的病症的治疗剂的量。该量足以展现可检测的治疗或改善效果。效果可以包括例如但不限于本文所列病症的治疗。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的大小和健康状况、正在治疗的病症的性质和程度、治疗医师的建议和选择用于施用的疗法或疗法的组合。

[0238] 对于本文所描述的化合物的施用,剂量的范围是从约0.0001至100mg/kg宿主体重并且更通常地0.01至40mg/kg宿主体重。示例性治疗方案需要每天施用一次、每周施用两次、每周施用三次、每周施用一次、每两周施用一次、每三周施用一次、每四周施用一次、每月施用一次、每3个月施用一次或每三至6个月施用一次。

[0239] 所披露的化合物强烈抑制锚定非依赖性细胞生长,并且因此具有抑制肿瘤转移的潜力。因此,在另一方面,本披露提供了一种用于抑制肿瘤转移的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文所披露的任何化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0240] 在血液恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中也已经识别出Ras突变,包括但不限于KRAS突变。因此,某些方面涉及向需要治疗血液恶性肿瘤的患者施用所披露的化合物(例如,呈药物组合物的形式)。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。

例如,本发明所披露的化合物可以用于治疗疾病,诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性单核细胞性白血病(AMoL)和/或其他白血病。在其他方面,这些化合物可用于治疗淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的所有亚型。

[0241] 确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变可以通过评估编码KRAS蛋白的核苷酸序列、通过评估KRAS蛋白的氨基酸序列、或通过评估推定的KRAS突变蛋白的特征来进行。野生型人KRAS蛋白的序列是本领域中已知的。

[0242] 用于检测KRAS突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率熔融测定和微阵列分析。在一些方面,对样品进行KRAS突变评价,包括通过实时PCR。在实时PCR中,使用对KRAS突变具有特异性的荧光探针。当存在突变时,探针结合并且检测荧光。在一些方面,使用例如KRAS基因中特定区域(例如,外显子2和/或外显子3)的直接测序方法来识别KRAS突变。该技术将识别所测序的区域中的所有可能突变。

[0243] 用于检测KRAS蛋白中的突变的方法是本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白具有特异性的结合剂(例如,抗体)检测KRAS突变体、蛋白质电泳和蛋白质印迹以及直接肽测序。

[0244] 用于确定肿瘤或癌症是否包含KRAS突变的方法可以使用多种样品。在一些方面,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些方面,样品取自患有癌症或肿瘤的受试者。在一些方面,样品是新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样品是冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些方面,样品是福尔马林固定的石蜡包埋的样品。在一些方面,将样品加工为细胞裂解物。在一些方面,将样品加工为DNA或RNA。本披露还涉及一种治疗哺乳动物中过度增殖性障碍的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些方面,所述方法涉及癌症的治疗,如急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇部和口腔

癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、或病毒诱导的癌症。在一些方面,所述方法涉及治疗非癌性过度增殖性障碍,诸如皮肤的良性增生(例如,银屑癣)、再狭窄、或前列腺(例如,良性前列腺肥大症(BPH))。

[0245] 在某些方面,本披露涉及用于治疗肺癌的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的任何上述化合物(或包含其的药物组合物)。在某些方面,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其他方面,肺癌是小细胞肺癌。用所披露的化合物可治疗的其他肺癌包括但不限于腺体肿瘤、类癌肿瘤和未分化癌。可以根据本披露的方法用本披露的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物治疗的受试者包括例如已经被诊断为患有以下的受试者:急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经胶质瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞性白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、伴隐匿原发灶的转移性鳞状颈癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤病综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇部和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(胃)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童罕见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、或病毒诱导的癌症。在一些方面,用本披露的化合物治疗的受试者包括已经被诊断为患有非癌性过度增殖性障碍,诸如皮肤的良性增生(例如,银屑癣)、再狭窄、或前列腺(例如,良性前列腺肥大症(BPH))的受试者。本披露进一步提供了通过使蛋白质与有效量的本披露的化合物接触来调节突变体KRAS蛋白活性的方法。调节可以是抑制或激活蛋白质活性。在一些方面,本披露提供了通过使突变体KRAS蛋白与有效量的本披露的化合物在溶液中接触来抑制蛋白质活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过接触表达目的蛋白质的细胞、组织、器官来抑制突变体KRAS蛋白活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过向受

试者施用有效量的本披露的化合物来抑制受试者(包括但不限于啮齿动物和哺乳动物(例如,人))中的蛋白质活性的方法。在一些方面,调节百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%。在一些方面,抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%。在一些方面,本披露提供了通过使所述细胞与足以抑制所述细胞中KRAS突变体的活性的量的本披露的化合物接触来抑制细胞中KRAS活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述组织与足以抑制所述组织中突变体KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制组织中突变体KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述生物体与足以抑制所述生物体中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制生物体中的KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述动物与足以抑制所述动物中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制动物中KRAS活性的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制包括在哺乳动物中的KRAS的方法。在一些方面,本披露提供了通过使所述人与足以抑制所述人中KRAS的活性的量的本披露的化合物接触来抑制人中KRAS活性的方法。本披露提供了在需要此种治疗的受试者中治疗由KRAS活性介导的疾病的方法。本披露还提供了用于组合疗法的方法,其中已知调节其他途径、或相同途径的其他组分、或甚至重叠靶标酶组的药剂与本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物组合使用。在一个方面,此种疗法包括但不限于本披露的一种或多种化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合。

[0246] 许多化学治疗剂目前是本领域中已知的并且可以与本披露的化合物组合使用。在一些方面,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。

[0247] 本文所描述的化合物可以与本文所披露的药剂或其他合适的药剂组合使用,这取决于所治疗的病症。因此,在一些方面,本披露的该一种或多种化合物将如以上所描述的与其他药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所描述的化合物与第二药剂同时地或单独地施用。该组合施用可以包括以相同剂型同时施用这两种药剂、以不同剂型同时施用和单独施用。即,本文所描述的化合物和以上所描述的任何药剂可以以相同剂型一起配制并且同时地施用。可替代地,可以同时地施用本披露的化合物和以上所描述的任何药剂,其中两种药剂以单独的制剂存在。在另一个替代性方案中,本披露的化合物可以紧接着任何以上所描述的药剂施用,或反之亦然。在单独施用方案的一些方面,本披露的化合物和以上所描述的任何药剂间隔几分钟、或间隔几小时、或间隔几天施用。

[0248] 这些化合物可以通过本领域已知的方法(包括下文所述的那些方法并且包括本领域技术内的变化形式)来制备。一些试剂和中间体是本领域已知的。其他试剂和中间体可以使用容易获得的材料通过本领域已知的方法来制备。用于描述化合物的合成的任何变量(例如,编号的“R”取代基)仅旨在说明如何制备化合物,而不应与权利要求中或本说明书的其他部分中所使用的变量混淆。以下方法用于说明目的,并且不意图限制本披露的范围。

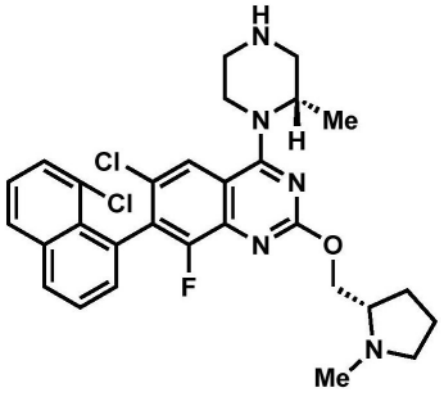
合成

[0249] 本文所描述的方面在以下实例中进一步定义。应当理解,这些实例仅以说明的方式给出。从以上讨论和实例中,本领域技术人员可以确定本文所描述的方面的基本特征,并

且在不脱离其精神和范围的情况下,可以进行各种变化和修改以使其适应各种用途和条件。因此,本文所描述的方面不受本文以下所阐述的说明性实例的限制,而是由所附权利要求限定。

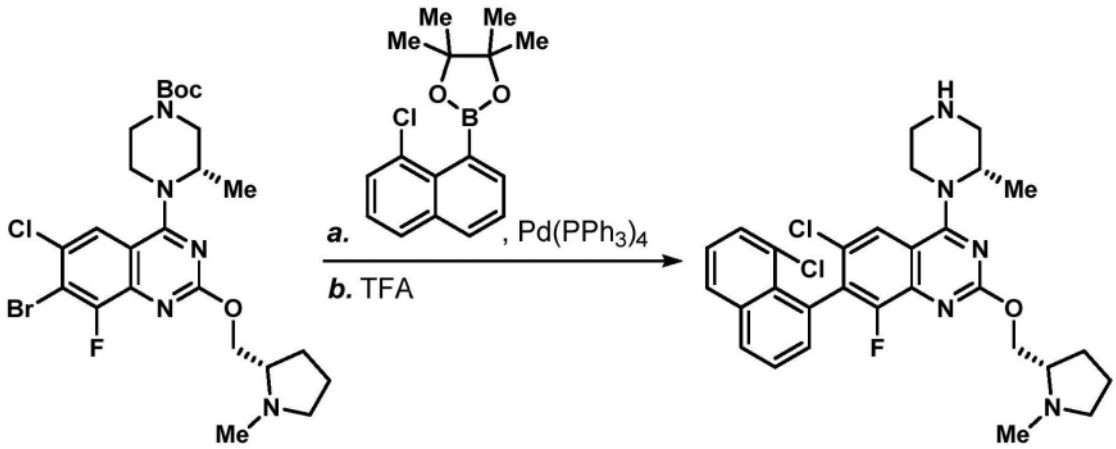
缩写

[0250] 在以下实例部分和本文别处中使用以下缩写:对于乙酸铵,AA;对于乙腈,ACN;对于叔丁氧基羰基,BOC或Boc;对于苄氧羰基,Cbz;对于二氯甲烷,DCM;对于二乙胺,DEA;对于二异丙基乙胺,DIPEA或DIEA;对于二甲基乙酰胺,DMA;对于N,N-二甲基甲酰胺,DMF;对于二甲基亚砜,DMSO;对于1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,dpp;对于乙基,Et;对于乙酸乙酯,EtOAc;对于乙醇,EtOH;对于小时,h;对于六甲基二硅氮烷,HDMS;对于异丙醇,IPA;对于分钟,min;对于六甲基二硅基氨基锂,LiHDMS;对于甲氧基甲基,MOM;对于甲基,Me;对于乙腈,MeCN或ACN;对于甲醇,MeOH;对于N-碘代琥珀酰亚胺,NIS;对于乙酸酯,OAc;对于苯基,Ph;对于对甲氧基苄基,PMB;对于室温或保留时间,RT或rt(上下文将指示);对于甲苯磺酰基,Tos;对于四丁基氟化铵,TBAF;对于三甲胺,TEA或Et_3N;对于三乙基硅烷,TES-H;对于三氟乙酸,TFA;以及对于四氢呋喃,THF。



中间体 1

6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉



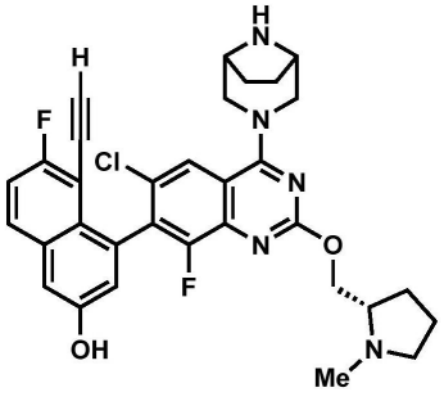
步骤1:(3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0251] 将(S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-

基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(根据美国专利11,236,068中找到的程序制备,46mg,0.08mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(35mg,0.12mmol)、碳酸钠(43mg,0.4mmol)和四三苯基膦钯(0)(9mg,0.008mmol)作为固体在微波小瓶中合并。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(0.9mL)和水(0.3mL),并且将反应混合物在100℃下加热过夜。将反应混合物浓缩并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)直接纯化以提供期望产物(33mg,0.05mmol,63%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{39}Cl_2FN_5O_3$的计算值[M+H]$^+$654.2;实测值654.2。

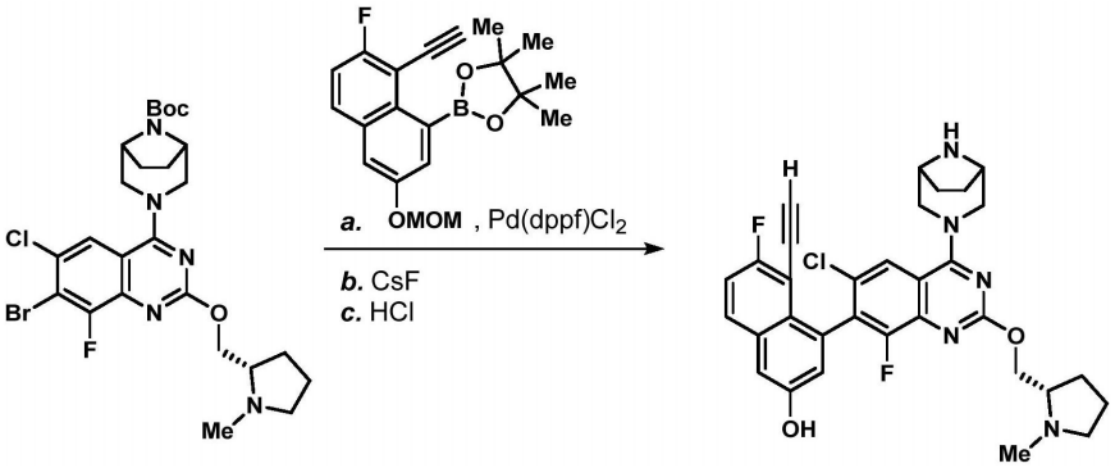
步骤2:6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉

[0252] 将(3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(来自步骤1,33mg,0.050mmol)溶解于DCM(0.5mL)和TFA(0.2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌15min,此时LC/MS分析显示完全转化为期望质量的产物。将反应混合物直接浓缩并且不经额外的纯化而用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{31}Cl_2FN_5O_3$的计算值[M+H]$^+$554.2;实测值554.1。



中间体2

4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚



步骤1:(1R,5S)-3-(6-氯-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-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂

双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

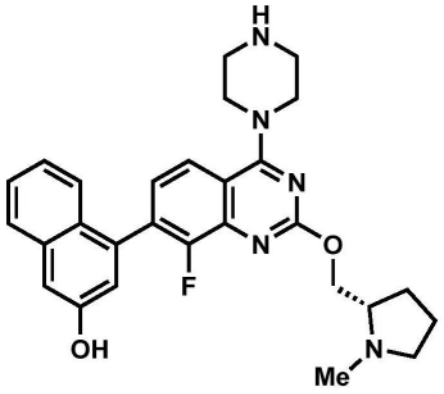
[0253] 通过鼓泡通过氮气将(1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(根据WO 2022/002102中描述的程序制备,0.25g,0.43mmol)、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(根据WO 2021/041671中描述的程序制备,0.26g,0.51mmol)和碳酸钠(0.11g,1.1mmol)在二噁烷(12mL)和水(4mL)中的悬浮液脱气15min。添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.03g,0.04mmol),并且将红色悬浮液在100℃下加热24h。将深色悬浮液用EtOAc(20mL)稀释并且用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→10% MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(110mg,0.12mmol,29%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{63}ClF_2N_5O_5Si$的计算值$[M+H]^+$890.4;实测值890.5。

步骤2:(1R,5S)-3-(6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0254] 将(1R,5S)-3-(6-氯-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-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤1,135mg,0.152mmol)溶解于DMF(2mL)中,并且添加固体CsF(69mg,0.46mmol)。将反应混合物在60℃下加热30min。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释。将各层分离,并且将有机相用盐水(10mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{43}ClF_2N_5O_5$的计算值$[M+H]^+$734.3;实测值734.3。

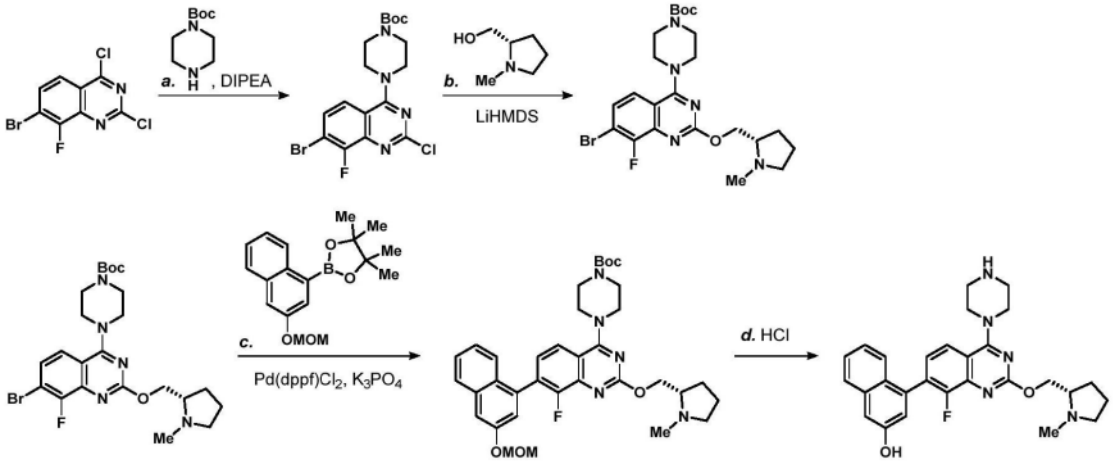
步骤3:4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚

[0255] 将(1R,5S)-3-(6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤2,80mg,0.11mmol)溶解于二噁烷(0.5mL)中,并且添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,1mL,4.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→15% MeOH/DCM)纯化以提供呈HCl盐的期望产物(60mg,0.095mmol,88%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{31}ClF_2N_5O_5$的计算值$[M+H]^+$590.2;实测值590.4。



中间体3

(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚



步骤1:4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0256] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(250mg,0.85mmol)溶解于二噁烷(15ml)中,并且添加DIPEA(0.44mL,2.5mmol),随后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并且通过添加NaOH溶液(1.0M,2mL)淬灭。将各层分离,并且将有机相用盐水(10mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2×20mL)反萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(5→45%EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(230mg,0.52mmol,61%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{17}H_{20}BrClFN_4O_2$的计算值$[M+H]^+$445.0;实测值444.8。NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.80(dd,J=9.1,1.6Hz,1H),7.68(dd,J=9.1,6.5Hz,1H),3.99-3.93(m,4H),3.69-3.63(m,4H),1.49(s,9H)。

步骤2:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0257] 将4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(来自步骤1,250mg,0.56mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(194mg,1.68mmol)悬浮于THF(4mL)中。逐滴添加LiHMDS的溶液(在THF中1.0M,0.62mL,0.62mmol),并且将反应混合物在65℃下加热3h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的期望

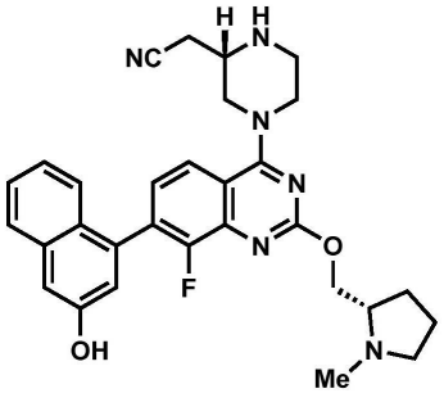
产物(120mg,0.23mmol,41％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{23}H_{32}BrFN_5O_3$的计算值[M+H]$^+$524.2;实测值524.1。NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.70(dd,J＝9.1,1.5Hz,1H),7.47(dd,J＝9.1,6.4Hz,1H),4.50(br dd,J＝11.0,5.8Hz,1H),4.44(dd,J＝11.0,5.6Hz,1H),3.90-3.84(m,4H),3.69-3.61(m,4H),3.14-3.06(m,1H),2.85-2.78(m,1H),2.53(s,3H),2.42-2.34(m,1H),2.17-2.07(m,1H),1.88-1.80(m,2H),1.80-1.73(m,1H),1.49(s,9H)。

步骤3:(S)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0258] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(来自步骤2,120mg,0.23mmol)、2-(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(72mg,0.23mmol)和磷酸三钾溶液(2.0M,0.34mL,0.67mmol)溶解于二噁烷(2mL)中。将溶液用氮气流吹扫15min。添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(7.5mg,0.01mmol),并且将所得溶液在100℃下加热24h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(20mL)稀释。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→6％ MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(120mg,0.19mmol,83％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{43}FN_5O_5$的计算值[M+H]$^+$632.3;实测值632.2。NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.91(d,J＝8.6Hz,1H),7.86(d,J＝8.3Hz,1H),7.55(d,J＝2.4Hz,1H),7.52-7.45(m,2H),7.35-7.29(m,2H),7.25(d,J＝2.5Hz,1H),5.36(s,2H),4.57-4.51(m,1H),4.50-4.43(m,1H),4.00-3.91(m,4H),3.75-3.67(m,4H),3.53(s,3H),3.14-3.09(m,1H),2.88-2.79(m,1H),2.55(s,3H),2.42-2.35(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.90-1.81(m,2H),1.80-1.75(m,1H),1.51(s,9H)。

步骤4:(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚

[0259] 将(S)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(来自步骤3,120mg,0.19mmol)悬浮于HCl溶液(在二噁烷中4.0M,2mL,8.0mmol)中,并且在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩并且与DCM(3×5mL)共沸。将粗残余物在高真空下进一步干燥以提供呈其HCl盐的期望产物(假定定量产率)。粗材料具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{31}FN_5O_2$的计算值[M+H]$^+$488.2;实测值488.1。

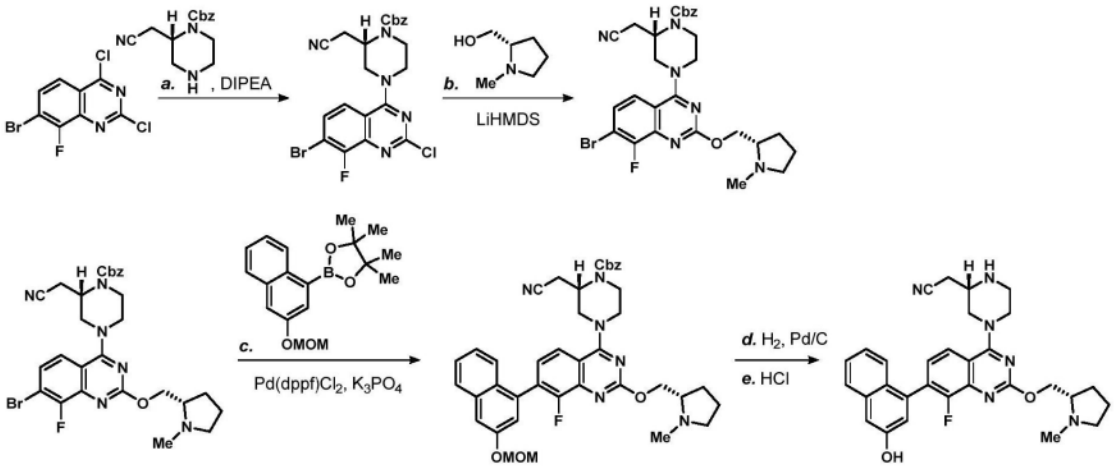


中间体4

2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹

唑啉-4-

基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0260] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(500mg,1.7mmol)溶解于二噁烷(15ml)中,并且添加DIPEA(0.89mL,5.1mmol),随后添加(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(440mg,1.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并且通过添加NaOH溶液(1.0M,2mL)淬灭。将各层分离,并且将有机相用盐水(10mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2×20mL)反萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(5→50% EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(760mg,1.5mmol,87%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$的计算值[M+H]$^+$518.0;实测值517.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.80(dd,J=9.1,1.5Hz,1H),7.68(dd,J=9.1,6.5Hz,1H),7.45-7.28(m,5H),5.24-5.12(m,2H),4.79-4.71(m,1H),4.50-4.34(m,2H),4.14-4.08(m,1H),3.81-3.70(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.59-3.46(m,1H),3.04-2.88(m,2H)。

步骤2:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0261] 将(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤1,150mg,0.29mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(100mg,0.87mmol)悬浮于THF(8mL)中。逐滴添加LiHMDS的溶液(在THF中1.0M,0.32mL,0.32mmol),并且将反应混合物在65℃下加热5h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的期望产物(139mg,0.23mmol,80%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{31}BrFN_6O_3$的计算值[M+H]+597.2;实测值59.0。1H NMR(500MHz,CD3OD)δ7.72(dd,J=9.1,1.4Hz,1H),7.48(dd,J=9.0,6.4Hz,1H),7.42-7.29(m,5H),5.25-5.14(m,2H),4.79-4.72(m,1H),4.50(brdd,J=11.0,6.0Hz,1H),4.45(dd,J=11.0,5.2Hz,1H),4.39-4.28(m,2H),4.15-4.08(m,1H),3.73-3.67(m,1H),3.54-3.49(m,1H),3.14-3.09(m,1H),3.04-2.90(m,2H),2.86-2.79(m,1H),2.54(s,3H),2.41-2.36(m,1H),2.16-2.07(m,1H),1.89-1.81(m,2H),1.80-1.73(m,1H)。

步骤3:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯

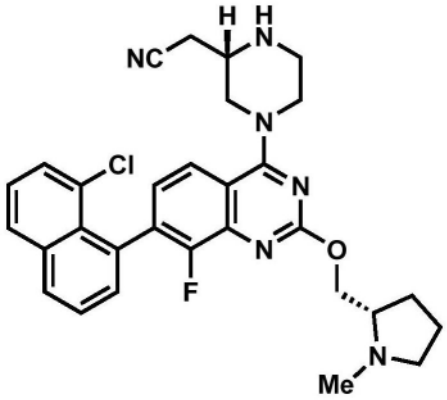
[0262] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤2,320mg,0.536mmol)、2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(168mg,0.54mmol)和磷酸三钾溶液(2.0M,0.80mL,1.6mmol)溶解于二噁烷(5mL)中。将溶液用氮气流吹扫15min。添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(17mg,0.03mmol),并且将所得溶液在100℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(20mL)稀释。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→6% MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(243mg,0.34mmol,64%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{42}FN_6O_5$的计算值$[M+H]^+$705.3;实测值705.3。NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.55(d,J=2.3Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.43-7.29(m,7H),7.25(d,J=2.5Hz,1H),5.36(s,2H),5.27-5.16(m,2H),4.56-4.50(m,1H),4.49-4.37(m,3H),4.20-4.14(m,1H),3.80(s,1H),3.61-3.55(m,1H),3.53(s,3H),3.12-2.95(m,3H),2.85-2.78(m,1H),2.53(s,3H),2.40-2.32(m,1H),2.15-2.08(m,1H),1.88-1.80(m,2H),1.79-1.74(m,1H)。

步骤4:2-((S)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0263] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤3,240mg,0.34mmol)和钯碳(10wt.%,36mg,0.03mmol)悬浮于乙醇(20mL)中。将氢气鼓泡通过反应混合物持续5min。将反应混合物保持在正氢气压力(1atm,气球)下2.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,注意不要使滤饼干燥,并且将滤液浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{36}FN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$571.3;实测值571.2。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.88(d,J=8.7Hz,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),7.54(d,J=2.4Hz,1H),7.52-7.45(m,2H),7.35-7.28(m,2H),7.24(d,J=2.4Hz,1H),5.36(s,2H),4.57-4.44(m,3H),4.40-4.33(m,1H),3.53(s,3H),3.51-3.41(m,1H),3.23-2.99(m,4H),2.88-2.79(m,1H),2.73-2.68(m,2H),2.54(s,3H),2.41-2.35(m,1H),2.19-2.08(m,1H),1.88-1.74(m,3H)。

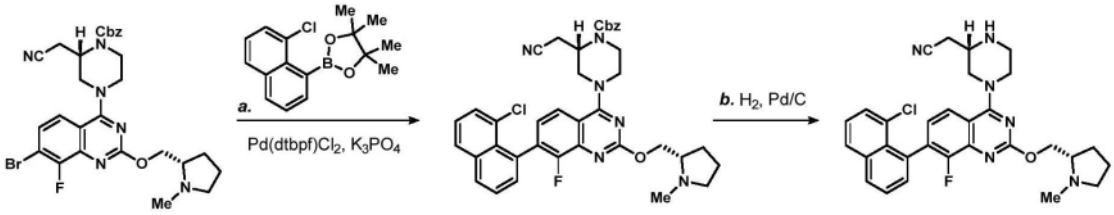
步骤5:2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0264] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(来自步骤4,298mg,0.52mmol)悬浮于HCl溶液(在二噁烷中4.0M,2mL,8.0mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物直接浓缩并且在高真空下进一步干燥以提供呈HCl盐的期望产物(假定定量产率)。粗材料具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{31}FN_6O_2$的计算值$[M+H]^+$527.3;实测值527.2。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.17(br d,J=8.8Hz,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.66(br d,J=5.6Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.30(d,J=2.3Hz,1H),7.27-7.22(m,1H),7.15(br d,J=3.8Hz,1H),5.22-5.09(m,2H),5.03-4.88(m,3H),4.39-4.22(m,2H),4.14-3.95(m,2H),3.83-3.77(m,1H),3.76-3.72(m,1H),3.67-3.65(m,5H),3.61-3.55(m,2H),2.52-2.40(m,1H),2.29-2.15(m,2H),2.14-2.07(m,1H)。



中间体5

2-((S)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



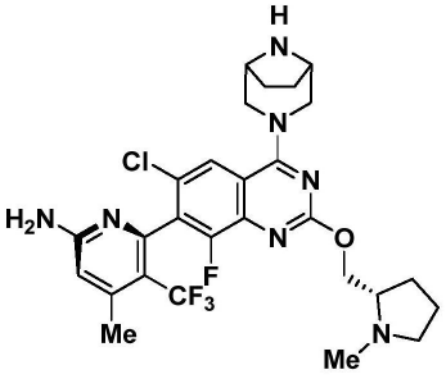
步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0265] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自中间体4的步骤2,85mg,0.20mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(120mg,0.20mmol)和磷酸三钾溶液(2.0M,0.30mL,0.60mmol)溶解于二噁烷(4mL)。将溶液用氮气流吹扫15min。添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(6.5mg,0.01mmol),并且将所得溶液在100℃下加热2.5h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(20mL)稀释。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→6% MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(50mg,0.07mmol,37%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{37}ClFN_6O_5$的计算值$[M+H]^+$679.3;实测值679.3。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.07(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.63(dd,J=8.1,7.3Hz,1H),7.57(dd,J=7.4,1.2Hz,1H),7.50-7.46(m,2H),7.43-7.30(m,6H),5.27-5.15(m,2H),4.57-4.29(m,4H),4.20-4.14(m,1H),3.77-3.67(m,1H),3.61-3.49(m,1H),3.15-2.94(m,3H),2.87-2.79(m,1H),2.54(s,3H),2.43-2.37(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.88-1.82(m,2H),1.80-1.76(m,1H)。

步骤2:2-((S)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

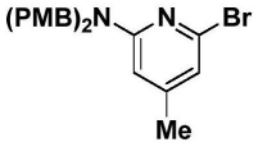
[0266] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤1,50mg,0.07mmol)和钯碳(10wt.%,78mg,0.07mmol)悬浮于乙醇(10mL)中。将氢气鼓泡通过反应混合物持续5min。将反应混合物保持在正氢气压力(1atm,气球)下1.5h。将反应混合物通过硅藻土(Celite™)过滤,注意

不要使滤饼干燥,并且将滤液浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{31}ClFN_6O$的计算值$[M+H]^+$545.2;实测值545.4。



中间体 6

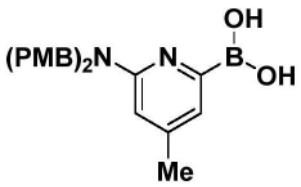
6-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



中间体 6A

6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺

[0267] 在0℃下向6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(1g,5.35mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(0.64g,16mmol,60%)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。然后添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(2.1g,13.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5h。TLC(在硅胶上,石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。将反应用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,用盐水(50mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将混合物过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以提供呈无色油状物的6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(2g,4.68mmol,87.5%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16(d,J=8.8Hz,4H),6.88-6.84(m,4H),6.60(s,1H),6.16(s,1H),4.64(s,4H),3.80(s,6H),2.13(s,3H)。

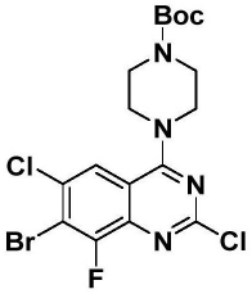


中间体 6B

(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)硼酸

[0268] 向6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(中间体6A,1000mg,2.34mmol)、双(频哪醇合)二硼(中间体6A,832.5mg,3.28mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(171mg,0.23mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加KOAc

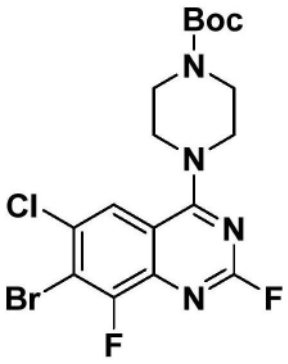
(459.32mg,4.68mmol)。将混合物在N_2下在90℃下搅拌5h。将反应混合物过滤。将在1,4-二噁烷(20mL)中的含有粗产物(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)硼酸(918mg,2.34mmol,粗品)的滤液不经纯化而用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 393.3$[M+1]^+$。



中间体 6C

4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

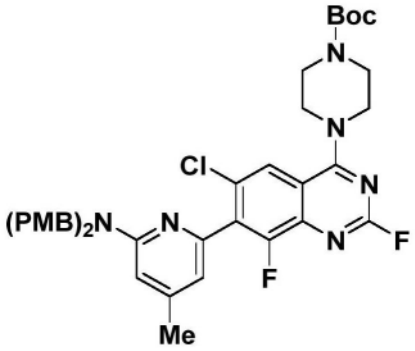
[0269] 在N_2下向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(1g,3.03mmol)和DIPEA(1.32mL,7.57mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.56g,3.03mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩。将残余物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(30mL×2)和盐水(50mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至4:1)纯化以提供呈黄色固体的4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.33g,2.77mmol,91.5%产率)。MS(ESI)m/z 481.0$[M+3]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(d,J=1.6Hz,1H),3.93-3.84(m,4H),3.72-3.61(m,4H),1.50(s,9H)。



中间体 6D

4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

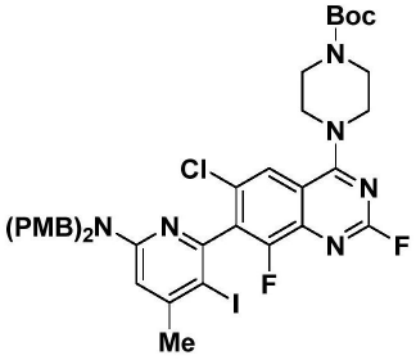
[0270] 将4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6C,1000mg,2.08mmol)和氟化钾(2420mg,41.65mmol)在DMA(10mL)中的溶液在N_2下在110℃下搅拌12h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并且用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=20:1至3:1)纯化以提供呈黄色固体的4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(730mg,1.57mmol,75.6%产率)。MS(ESI)m/z 463.1$[M+1]^+$。



中间体 6E

4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0271] 将4-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6D,600mg,1.29mmol)、(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)硼酸(中间体6B,756mg,1.93mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(104mg,0.14mmol)和磷酸钾(548mg,2.59mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2mL)中的溶液在N_2下在60℃下搅拌12。将混合物过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以提供呈黄色油状物的4-(7-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,0.82mmol,63.4%产率)。MS(ESI)m/z 731.4$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=1.2Hz,1H),7.18(d,J=8.8Hz,4H),6.85(d,J=8.8Hz,4H),6.59(s,1H),6.37(s,1H),4.69(s,4H),3.98-3.87(m,4H),3.80(s,6H),3.69-3.65(m,4H),2.27(s,3H),1.51(s,9H)。

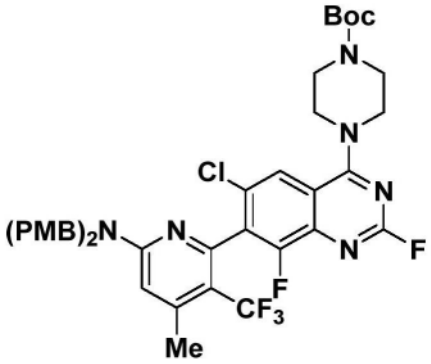


中间体 6F

4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0272] 将4-(7-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6E,800mg,1.09mmol)、TosOH(5mg,0.05mmol)和NIS(1200mg,5.33mmol)在DMF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌12h。将反应混合物用水(15mL)和EtOAc(15mL)稀释。将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以提供呈黄色固体的4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.467mmol,

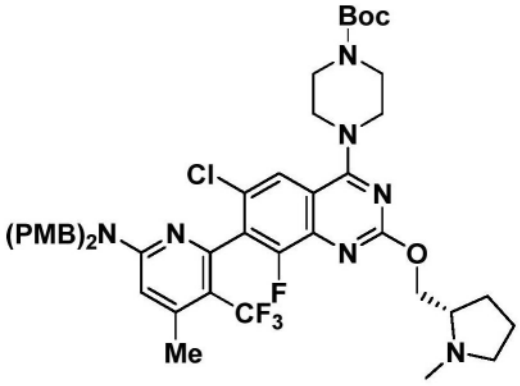
42.7%产率)。MS(ESI)m/z 857.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(d,J=1.2Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,4H),6.86(d,J=8.4Hz,4H),6.48(s,1H),4.76-4.65(m,2H),4.62-4.50(m,2H),4.01-3.92(m,4H),3.82(s,6H),3.72-3.63(m,4H),2.38(s,3H),1.52(s,9H)。



中间体 6G

4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0273] 将4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6F,400mg,0.4700mmol)、2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸甲酯(1345mg,7mmol)和CuI(267mg,1.4mmol)在DMA(10mL)中的混合物在N_2下在80℃下搅拌5h。然后将反应混合物冷却至室温,并且将另外的CuI(267mg,1.4mmol)和2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸甲酯(1345mg,7mmol)添加至混合物中。将反应混合物在N_2下在80℃下再搅拌12h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释并且过滤。将滤液用盐水(30mL×3)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以提供呈黄色固体的4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.34mmol,72.4%产率)。MS(ESI)m/z 799.0[M+1]$^+$。

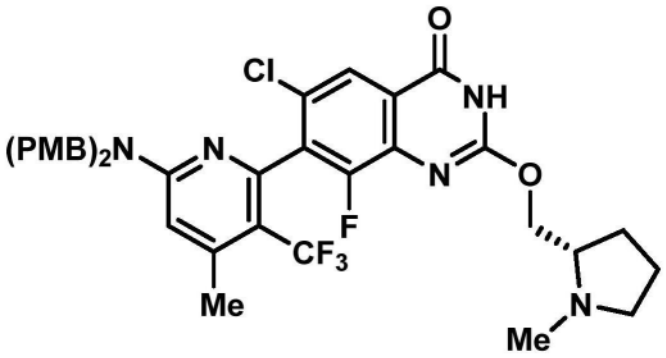


中间体 6H

4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0274] 在0℃下向(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基甲醇(97.6mg,0.85mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(81mg,2.03mmol,60%)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。添加在THF(5mL)中的4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑

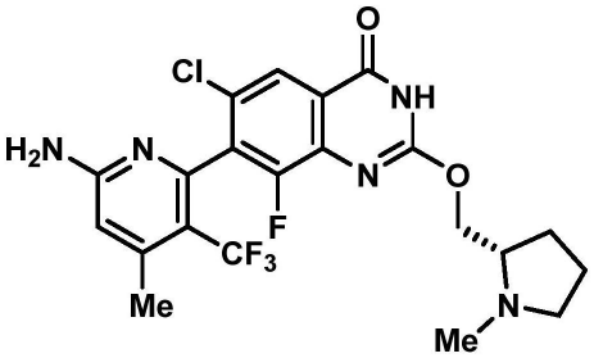
啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6G,270mg,0.34mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭并且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将混合物过滤,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,DCM:MeOH=10:1)纯化以提供呈白色固体的4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.28mmol,82.7%产率)。MS(ESI)m/z 894.5$[M+1]^+$。



中间体 6I

7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮

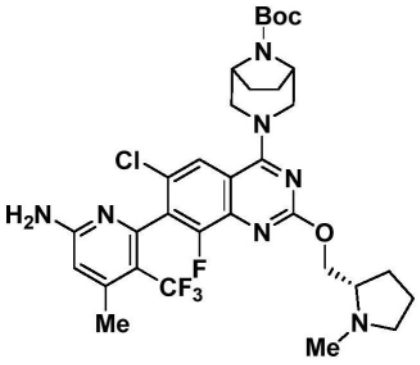
[0275] 将4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6H,250mg,0.28mmol)和NaOH(224mg,5.59mmol)在乙醇(30mL)和水(10mL)中的混合物在45℃下搅拌3d。将混合物用2N HCl淬灭至pH=6-7。将混合物真空浓缩以去除EtOH。将残余物用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩以提供呈浅黄色固体的7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(200mg,0.28mmol,98.5%产率)。MS(ESI)m/z 726.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07(s,1H),7.14(d,J=8.4Hz,4H),6.85(d,J=8.4Hz,4H),6.41(s,1H),4.98-4.65(m,4H),4.59-4.49(m,2H),3.80(s,6H),3.55-3.38(m,1H),2.90(d,J=8.0Hz,3H),2.41(s,3H),2.31-2.21(m,2H),2.14-2.03(m,2H),1.37-1.19(m,2H)。



中间体 6J

7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮

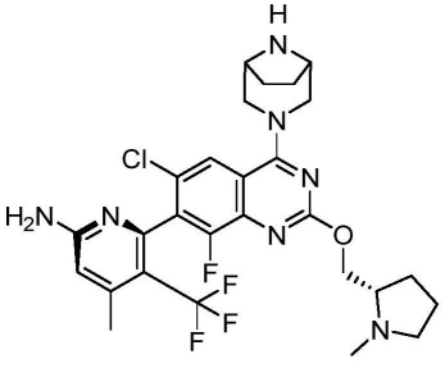
[0276] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体6I,300mg,0.4100mmol)在TFA(10mL,130mmol)中的溶液在50℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以提供呈棕色油状物的粗产物7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(247mg,0.41mmol,99.7%产率)。MS(ESI)m/z:486.1[M+H]$^+$。



中间体6K

3-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

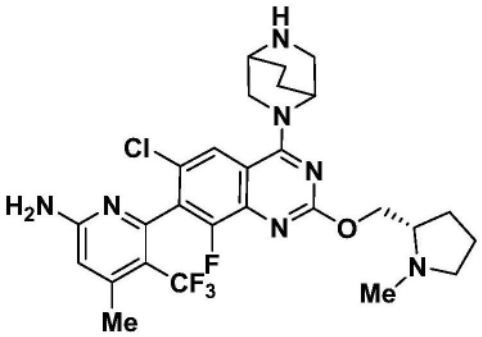
[0277] 在25℃下向7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体6J,80mg,0.13mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(85mg,0.40mmol)、DIPEA(51mg,0.39mmol)和BOP(192mg,0.43mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(15mL)稀释,然后用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(仪器:ACSWH-GX-N;柱:Phenomenex Synergi C18 150x 25mm 10um;流动相:A为H_2O(0.1% TFA),并且B为乙腈;梯度:线性地在10min内B 38%-68%;流速:25mL/min;柱温:室温;波长:220nm和254nm)纯化以提供呈黄色固体的期望的3-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(25mg,0.037mmol,27.6%产率),将其直接用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:680.2[M+H]$^+$。



中间体6

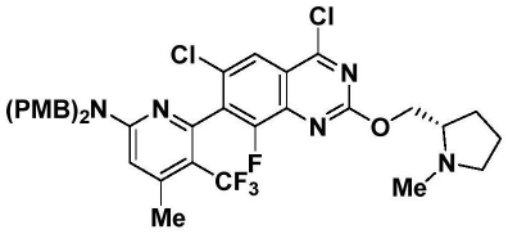
6-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0278] 在25℃下向3-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体6K,20mg,0.03mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.53mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并且将滤液收集。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(FA作为添加剂,仪器:GX-p;柱:Phenomenex Synergi C18 150x 25mm,10um;流动相:A为H_2O(0.225% FA),并且B为乙腈;梯度:线性地在10min内B 3%-33%;流速:15mL/min;柱温:室温;波长:220nm,254nm)纯化以提供期望产物。将阻转异构体的混合物通过手性SFC(柱:Cellucoat 50×4.6mm I.D.,3um流动相:相A为CO_2,并且相B为IPA(0.05% DEA);梯度洗脱:在CO_2中的40% IPA(0.05% DEA),流速:3mL/min;检测器:PDA;柱温:35℃;背压:100巴)分离以获得两个产物峰。峰1产物:中间体6(4.88mg,0.0082mmol,27.9%产率)。MS(ESI)m/z 580.0$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.89(s,1H),6.62(s,1H),4.77(br dd,J=13.6,2.8Hz,1H),4.63-4.52(m,3H),3.95-3.87(m,2H),3.76-3.69(m,2H),3.64-3.48(m,2H),3.16-3.02(m,1H),2.96(s,3H),2.45(d,J=1.2Hz,3H),2.39-2.28(m,1H),2.13-1.93(m,7H)。



中间体7

6-(6-氯-4-{2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基}-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

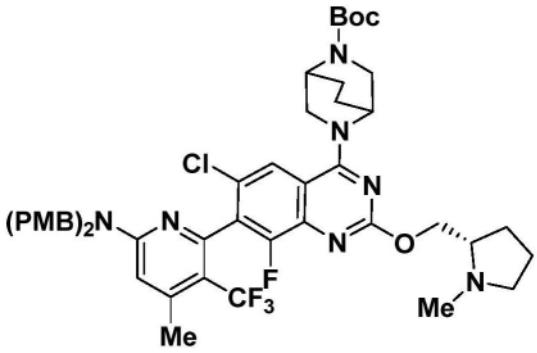


中间体7A

6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0279] 向7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-喹唑啉-4(3H)-酮(中间体6I,50mg,0.07mmol)在$POCl_3$(1.5mL,16.09mmol)中的溶液中添加DIEA(0.01mL,0.07mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩并且用乙酸乙酯(10mL)处理。将混合物倒入水

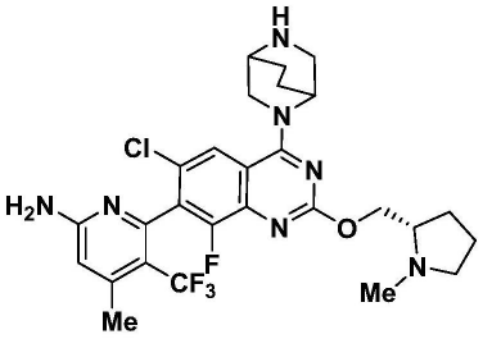
(20mL)中并且用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以提供呈黄色固体的粗产物6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50mg,0.067mmol,97.5%产率)。MS(ESI)m/z:744.0$[M+H]^+$。



中间体7B

5-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[0280] 向6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-喹唑啉-7-基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体7A,40mg,0.05mmol)在DMA(2mL)中的溶液中添加DIEA(0.02mL,0.2700mmol)和2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(31.7mg,0.15mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备TLC(硅胶板,二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化以提供呈无色油状物的产物(40mg,0.044mmol,80.9%产率)。MS(ESI)m/z:920.3$[M+H]^+$。

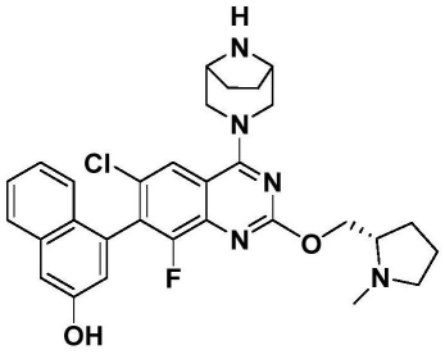


中间体7

6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

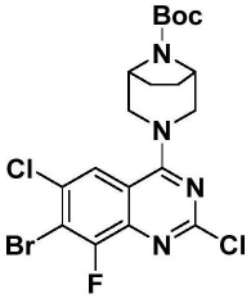
[0281] 将5-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体7B,40mg,0.040mmol)在TFA(4mL,52.24mmol)中的溶液在50℃下搅拌4小时。然后将混合物浓缩至干燥。将残余物通过制备型HPLC(甲酸作为添加剂,仪器:

ACSWH-GX-Q;柱:Shim-pack C18 150×25,10um;流动相:A为H_2O(0.225% FA),并且B为乙腈;梯度:线性地在11min内B 2%-35%;流速:25mL/m;柱温:室温;波长:220nm,254nm)纯化以提供呈白色固体的期望产物(11.1mg,0.019mmol,44.2%产率)。MS(ESI)m/z:580.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.53(s,0.4H),8.05(s,1H),6.61(s,1H),4.95(br s,1H),4.68-4.49(m,2H),4.35(d,J=11.6Hz,1H),4.27-4.19(m,1H),3.62-3.33(m,4H),2.86-2.70(m,4H),2.45(d,J=1.2Hz,3H),2.40-2.18(m,2H),2.16-1.79(m,7H)。



中间体8

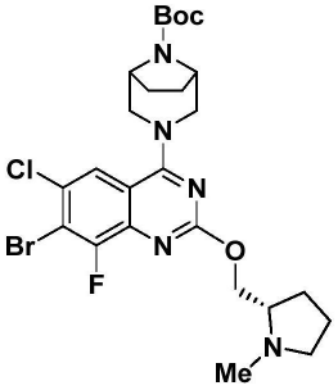
4-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)萘-2-酚



中间体8A

3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

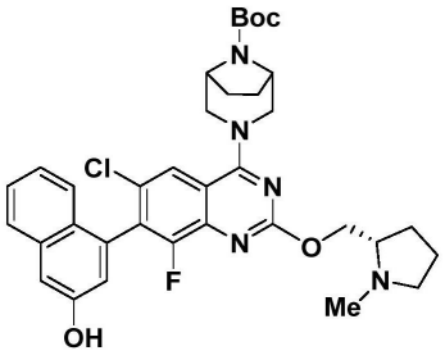
[0282] 向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(300mg,3.03mmol)在二噁烷(8mL)中的溶液中添加DIPEA(0.476mL,2.72mmol)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(193mg,0.908mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释并且用水(30mL×2)和盐水(50mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(12g ISCO柱,MeOH/DCM,0-5%,20min)纯化以提供呈白色固体的4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(415mg,0.82mmol,90%产率)。MS(ESI)m/z 507.0[M+1]$^+$。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=1.9Hz,1H),4.38(br d,J=10.6Hz,2H),4.25(br s,2H),3.66(m,2H)1.79(m,2H),1.62(m,2H),1.47s,9H)。



中间体 8B

3-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

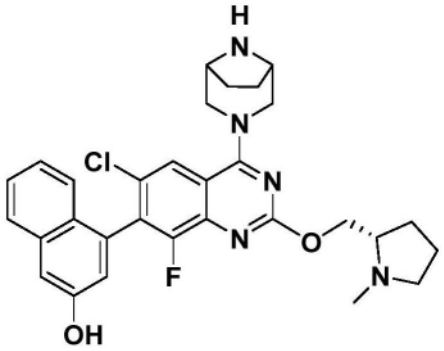
[0283] 向3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体8A,415mg,0.820mmol)在DMSO(6mL)中的溶液中添加氟化铯(187mg,1.230mmol)和(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(236mg,2.050mmol)。将混合物加热至100℃持续2小时。将残余物用DCM(50mL)稀释并且用水(30mL×2)和盐水(50mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(12g ISCO柱,MeOH/DCM,0-15%,30min)纯化以提供呈黄色油状物的3-(7-溴-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(108mg,0.185mmol,22.5%产率)。MS(ESI)m/z 586.1$[M+1]^+$。



中间体 8C

3-[6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

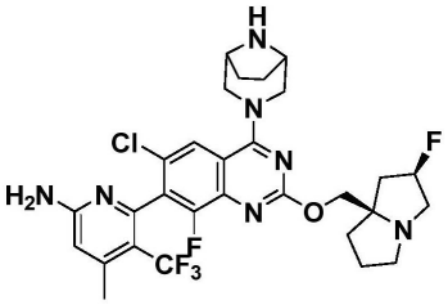
[0284] 将3-(7-溴-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体8B,108mg,0.185mmol)和Na_2CO_3在1,4-二噁烷(2954μl)和水(739μl)中的悬浮液脱气并且一次性添加$Pd(Ph_3)_4$(42.7mg,0.037mmol)。将混合物再次脱气并且在压力小瓶中在95℃下加热1小时。将反应混合物用水(10mL)和DCM(10mL)稀释。将混合物用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以提供粗品3-[6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,MS(ESI)m/z 857.2$[M+1]^+$,将其直接用于下一步骤中。



中间体 8

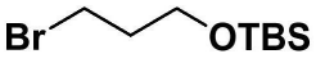
4-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)萘-2-酚

[0285] 在25℃下向粗品3-[6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(0.8mL)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以提供残余物,将其经由制备型HPLC使用如下条件纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.05%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.05%三氟乙酸的水;梯度:在5% B下保持0-分钟,5%-45% B经20分钟,然后在100% B下保持0-分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。将含有所期望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。将材料经由制备型HPLC使用以下条件进一步纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.05%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.05%三氟乙酸的水;梯度:在4% B下保持0-分钟,4%-44% B经20分钟,然后在100% B下保持0-分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。将含有期望产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥以提供呈白色固体的期望产物(22.3mg,0.039mmol)。MS(ESI)m/z 547.93$[M+1]^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.02(s,1H),7.82(br d,J=8.2Hz,1H),7.46(br t,J=7.5Hz,1H),7.36-7.15(m,3H),7.24(m,1H),4.63(br d,1H),4.60(m,3H),4.21(br s,2H),3.83(m,2H),2.97(m,2H),2.55(m,4H),2.28(s,1H),2.08(m,2H),1.97(m,5H)。



中间体 9

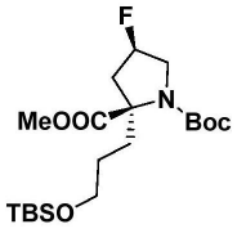
6-(2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



中间体 9A

(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

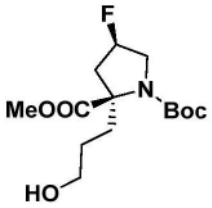
[0286] 在氮气下在0℃下向3-溴丙-1-醇(10.00g,71.9mmol)在无水二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(4.90g,71.9mmol),随后添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(14.10g,94mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并且在相同温度下搅拌12h。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭并且用水(50mL)稀释。将悬浮液用二氯甲烷(3×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得产物的粗残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法用在石油醚中的0-5%乙酸乙酯纯化以获得呈无色油状物的(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(8.00g,31.6mmol,43.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ3.69(t,J=4.0Hz,2H),3.57(t,J=6.4Hz,2H),1.99-1.93(m,2H),0.87(s,9H),0.06(s,6H)ppm。



中间体9B

(2R,4R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯

[0287] 在氮气气氛下在-25℃下向(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(中间体9A,5.00g,20.22mmol)在无水THF(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LiHMDS(在THF中1M,30.3mL,30.3mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,然后逐滴添加(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(7.68g,30.3mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min并且然后缓慢升温至室温。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭并且然后用水(50mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用在石油醚中的20%-30%乙酸乙酯纯化以获得呈无色油状物的(2R,4R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(7.23g,17.24mmol,85.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.18-5.03(m,1H),4.10-3.98(m,1H),3.78(s,3H),3.74-3.52(m,3H),2.48-2.23(m,3H),2.19-1.98(m,1H),1.65(s,9H),1.48-1.44(m,2H),0.90(s,9H),0.60(s,6H)ppm。^{19}F(376MHz,CD_3OD):δ-172.47至-172.96(m)ppm。LCMS-ELSD(ESI)m/z:320.2$[M+H-Boc]^+$。

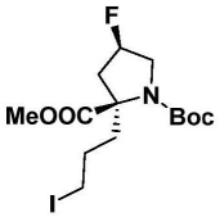


中间体9C

(2R,4R)-4-氟-2-(3-羟丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯

[0288] 在25℃下向(2R,4R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(中间体9B,7.00g,16.68mmol)的搅拌溶液中逐滴添加TBAF(在THF中1M,16.68mL,16.68mmol),并且在相同温度下搅拌4h。将反应混合物用饱和氯

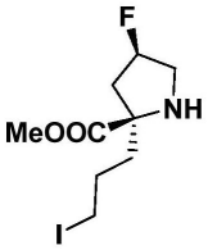
化铵水溶液(90mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得呈无色油状物的粗残余物。将粗品通过硅胶柱色谱法使用在石油醚中的50%乙酸乙酯纯化以获得呈无色油状物的(2R,4R)-4-氟-2-(3-羟丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4.97g,15.64mmol,94.0%产率)。LCMS-ELSD(ESI)m/z:206.2[M+H-Boc]$^+$。



中间体9D

(2R,4R)-4-氟-2-(3-碘丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯

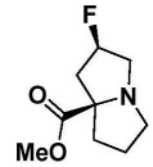
[0289] 在0℃下向(2R,4R)-4-氟-2-(3-羟丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(中间体9C,9.00g,29.5mmol)在二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(15.50g,58.9mmol)、咪唑(6.02g,88mmol),并且将反应混合物在相同温度下搅拌10min,然后添加碘(29.9g,118mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。然后将反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液(30mL)淬灭并且将悬浮液用二氯甲烷(2×200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得粗残余物。将此粗品通过硅胶柱色谱法使用在石油醚中的10%-20%乙酸乙酯纯化以获得呈无色油状物的(2R,4R)-4-氟-2-(3-碘丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(10.10g,24.32mmol,83.0%产率)。LCMS-ELSD(ESI)m/z:361.2[M+H-Boc]$^+$。



中间体9E

3-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((R)-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

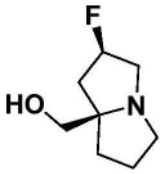
[0290] 在25℃下向(2R,4R)-4-氟-2-(3-碘丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(中间体9D,10.0g,24.08mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷(8.03mL,24.08mmol)中的HCl,并且将反应混合物在相同温度下搅拌6h。在起始材料完全消耗时,将反应混合物在室温下减压浓缩以获得(2R,4R)-4-氟-2-(3-碘丙基)吡咯烷-2-甲酸甲酯HCl(6.5g,20.63mmol,86.0%产率)的粗残余物,将其不经任何进一步纯化而原样用于下一步骤中。LCMS-ELSD(ESI)m/z:188.2[M+H]$^+$。



中间体 9F

(2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯

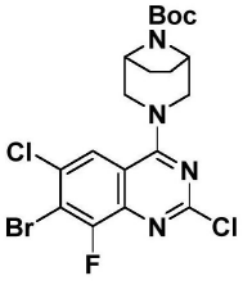
[0291] 在室温下向(2R,4R)-4-氟-2-(3-碘丙基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(中间体9E,6.5g,20.63mmol)在无水乙腈(30mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(10mL)。将反应混合物在45℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩以获得粗残余物。将残余物通过柱色谱法(氧化铝-中性)使用在石油醚中的40%-50%乙酸乙酯纯化以获得呈淡黄色油状物的(2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(3.20g,83.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ5.76-5.19(m,1H),3.59(s,3H),3.25-3.16(m,1H),2.97-2.95(m,1H),2.86 -2.76(m,1H),2.68-2.51(m,2H),2.02-1.91(m,2H),1.85-1.72(m,3H)ppm。LCMS-ELSD(ESI)m/z:188.3$[M+H]^+$。



中间体 9G

((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇

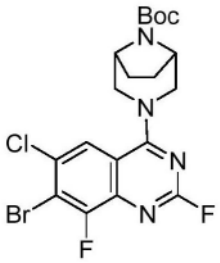
[0292] 在氮气下在0℃下经10min向(2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸甲酯(中间体9F,3.20g,17.09mmol)的搅拌溶液中逐滴添加$LiAlH_4$(在THF中2M,17.09mL,34.2mmol)。在添加之后,将反应混合物在30min内升温至室温。将混合物在此温度下搅拌1h,然后在0℃下用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。一旦停止起泡,就将无水硫酸钠添加到反应混合物中,随后添加二氯甲烷(20mL)。将反应混合物搅拌20min并且过滤。将滤液收集,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以获得呈淡棕色油状物的((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.20g,13.68mmol,80.0%产率)的粗残余物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ5.34-5.10(m,1H),3.51-3.29(m,3H),3.25-3.10(m,1H),3.04-2.93(m,1H),2.90-2.73(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.28-2.12(m,,1H),1.95-1.73(m,4H),1.68-1.66(m,1H)ppm。^{19}F(376MHz,CD_3OD):δ-175.69至-176.04(m)ppm。LCMS-ELSD(ESI)m/z:160.0$[M+H]^+$。



中间体 9H

3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

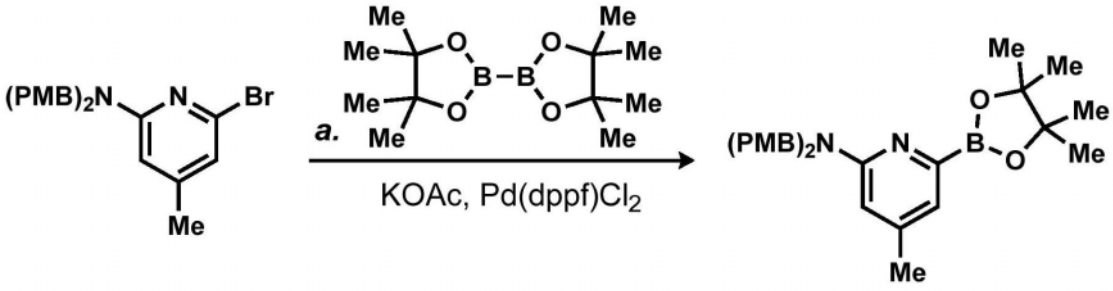
[0293] 向7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹唑啉(3.5g,10.6mmol)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2240mg,10.55mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加DIEA(2.48mL,26.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h。LCMS显示反应完成并且检测到期望产物。将反应混合物用EtOAc(40mL)和水(40mL)稀释。将混合物用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(5.3g,10.5mmol,98.8%产率)不经纯化而用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:506.9[M+3]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,J=2.0Hz,1H),4.40(s,4H),3.78-3.51(m,2H),2.02-1.90(m,2H),1.77-1.67(m,2H),1.53(s,9H)。



中间体9I

(1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0294] 向3-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体9H,1g,3.03mmol)在DMA(80mL)中的脱气溶液中添加氟化铯(5.25g,34.6mmol)。将其用氮气脱气10min并且在密封管中在88℃下加热5h。添加水(200mL)和乙酸乙酯(150mL),并且将其搅拌15min。将分离的水层用乙酸乙酯(2X 100mL)萃取,并且将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法使用在石油醚中的15%-25%乙酸乙酯作为洗脱液纯化以提供呈淡黄色固体的3-(7-溴-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(4.7g,8.77mmol,63.4%产率)。MS(ESI)m/z 489.0[M+1]$^+$。

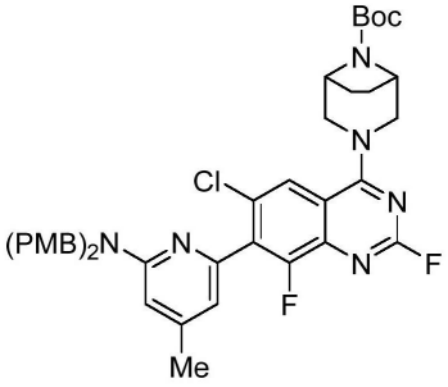


中间体9J

N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺

[0295] 将6-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(20g,46.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(35.7g,140mmol)和乙酸钾(18.37g,187mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(200mL)中。将氮气鼓泡通过溶液持续20min,并且添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯

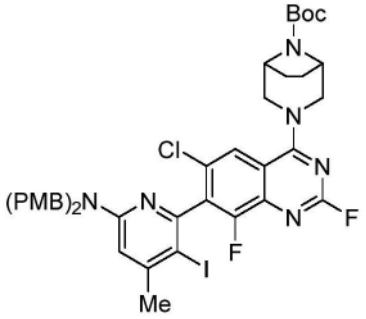
化钯(II)二氯甲烷络合物(1.9g,2.3mmol),将反应混合物在100℃下加热5h。将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释并且通过硅藻土(Celite™)过滤。将滤液浓缩以提供期望产物(22g,40.7mmol,87%产率)。



中间体 9K

3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0296] 向中间体9I(2.00g,4.08mmol)在无水1,4-二噁烷(20mL)中的脱气溶液中添加磷酸钾(1.73g,8.17mmol)、N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(中间体9J,5.8g,12.25mmol)、$PdCl_2$(dppf)(149mg,0.204mmol)。将混合物再次脱气并且在80℃下加热48h。通过LCMS监测反应进程。允许反应容器冷却至环境温度,用乙酸乙酯(40mL)稀释,通过硅藻土(Celite™)床过滤并且真空浓缩以提供粗产物。将残余物通过硅胶柱色谱法使用在石油醚中的30%乙酸乙酯纯化以获得3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.5g,1.74mmol,42%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.20-7.18(d,J=8.8Hz,4H),6.86(dt,J=9.6Hz,4H),6.60(s,1H),6.38(s,1H),4.60(s,3H),4.39-4.21(m,4H),3.63(s,6H),2.29(s,3H),1.98-1.96(m,6H),1.76-1.63(m,2H),1.49(s,9H)ppm。LCMS(ESI)m/z:757.2$[M+H]^+$。

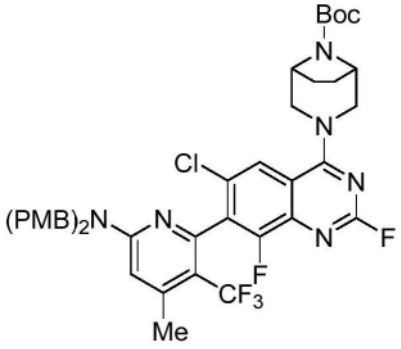


中间体 9L

3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0297] 在氮气下在0℃下向3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体9K,1.40g,1.849mmol)在无水乙腈(15mL)中的搅拌溶液中添加N-碘琥珀酰亚胺(0.42g,

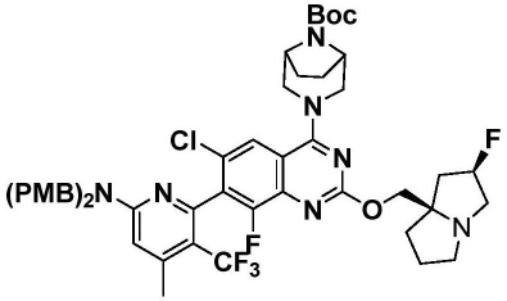
1.849mmol)和三氟乙酸(0.028mL,0.370mmol)。允许反应混合物经一小时达到室温。然后将反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(4mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得粗残余物。将粗残余物通过硅胶柱色谱法使用在石油醚中的30%乙酸乙酯纯化以获得呈淡黄色蓬松固体的3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.42g,1.560mmol,84%产率)。LCMS(ESI)m/z:883.3[M+H]$^+$。



中间体9M

3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

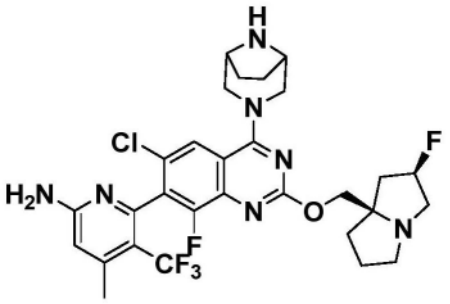
[0298] 在密封管中在氮气气氛下向3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体9L,1.40g,1.585mmol)在无水DMA(10mL)中的搅拌溶液中添加碘化铜(I)(0.60g,3.17mmol)。将反应混合物脱气10min,然后添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.91g,4.76mmol),并且将反应混合物加热至90℃持续12h。通过LCMS监测反应进程。将反应混合物用乙醚(20mL)和水(10mL)稀释。将各层分离,并且将水层用乙醚(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得粗残余物。将粗品通过硅胶柱色谱法使用在石油醚中的30%乙酸乙酯纯化以获得呈淡黄色固体的3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.85g,0.630mmol,40%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 7.77(s,1H),7.16(d,J=8.8Hz,4H),6.87(dt,J=9.6和2.8Hz,4H),6.43(s,1H),4.76-4.72(m,2H),4.59-4.55(m,2H),3.81(s,6H),2.43(s,3H),1.97-1.82(m,4H),1.97-1.82(m,4H),1.53(s,9H)ppm。LCMS(ESI)m/z:825.2[M+H]$^+$。



中间体9N

3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0299] 在0℃下向((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(中间体9G,0.23g,1.454mmol)在无水THF(2.1mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(43.6mg,1.091mmol),并且将反应混合物在相同温度下搅拌30min。在30min之后,将溶解于无水THF(10mL)中的3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体9M,0.60g,0.727mmol)逐滴添加至反应混合物中,同时保持温度0℃。将反应混合物再搅拌2h,同时将反应混合物升温至室温。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(1mL)淬灭并且用乙酸乙酯(5mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在真空下浓缩以获得产物的粗残余物。将粗残余物在中性氧化铝上使用在石油醚中的30%乙酸乙酯纯化以获得呈淡黄色固体的3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(657mg,0.703mmol,97.0%产率)。LCMS(ESI)m/z:964.3[M+H]$^+$。



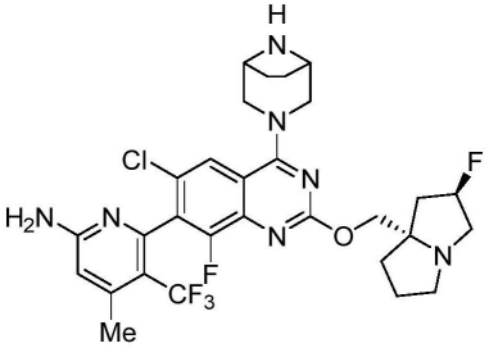
中间体9

6-(2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0300] 在室温下向TFA(200μl,2.59mmol)和三乙基硅烷(83μl,0.518mmol)的搅拌溶液中添加3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体9N,0.50g,0.518mmol)。然后将反应混合物在35℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应进程。在完成之后,将反应混合物在减压下且低于35℃浓缩以去除大部分TFA。将残余物与甲醇(3×1mL)共蒸发以去除任何残余的TFA。将残余物用DIPEA中和并且在减压下浓缩以获得游离碱。然后将粗品通过硅胶(预先用DIPEA中和)柱色谱法使用MeOH、二氯甲烷和DIPEA(15:80:2.5)的混合物纯化以获得6-(2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。将阻转异构体通过手性SFC(柱:OD 25×5mm I.D.,5um.流动相:相A为CO_2,并且相B为MeOH(0.1% NH_4OH);梯度洗脱:在CO_2中的40% MeOH(0.1% NH_4OH);流速:350mL/min;检测器:UV 220nm;柱温:30℃;背压:100巴)分离以获得两个产物峰:峰1(中间体9-1)和峰2(中间体9-2)。

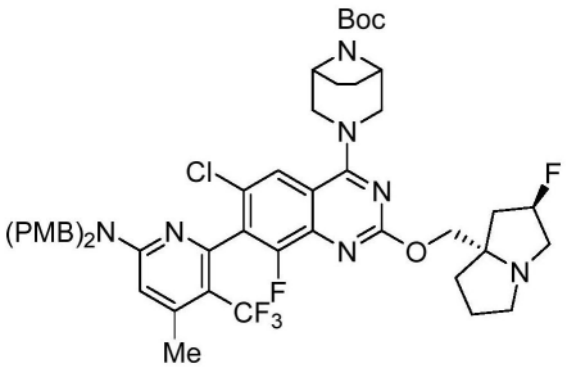
[0301] 峰1,异构体1:中间体9-1(66mg,33%产率)。MS(ESI)m/z624.3[M+1]+。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.76(m,1H),6.94-6.75(m,2H),6.57-6.42(m,1H),5.49-5.24(m,1H),4.36-4.27(m,1H),4.22-4.16(m,1H),4.11(s,1H),4.07-4.01(m,1H),3.58-3.49(m,3H),3.48-3.42(m,1H),3.01-2.92(m,1H),2.89-2.74(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.40-2.36(m,3H),2.35-2.26(m,1H),1.87-1.87(m,1H),1.96-1.78(m,3H),1.71-1.57(m,5H)。

[0302] 峰2,异构体2:中间体9-2(58.8mg,29%产率)。MS(ESI)m/z 624.3[M+1]+。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ7.92-7.72(m,1H),6.96-6.76(m,2H),6.60-6.41(m,1H),5.52-5.23(m,1H),4.40-4.31(m,1H),4.27-4.18(m,1H),4.15-4.04(m,2H),3.68-3.61(m,2H),3.60-3.54(m,1H),3.53-3.46(m,1H),3.00-2.92(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.60-2.53(m,1H),2.37(d,J=1.4Hz,3H),2.36-2.27(m,1H),1.96-1.77(m,4H),1.74-1.61(m,5H)。



中间体 10

6-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

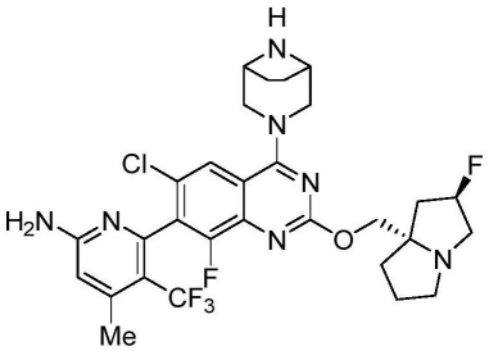


中间体 10A

3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0303] 在0℃下向((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(可商购的,或根据WO 2022/031678中描述的程序制备,251mg,1.575mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(28.4mg,1.181mmol),并且将混合物再搅拌30分钟。然后,添加3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(650mg,0.788mmol)在THF(2mL)中的溶液,并且经2h的时间段逐渐升温至室温。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合

并的有机层用水、然后用盐水洗涤,并且然后经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩以提供粗残余物,将其通过硅胶柱色谱法使用CombiFlash仪器(40g RediSep®柱,50%至60% EtOAc-石油醚)纯化以提供呈棕色固体的3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(475mg,0.492mmol,62.5%产率)。MS(ESI)m/z:964.2$(M+H)^+$。



中间体10

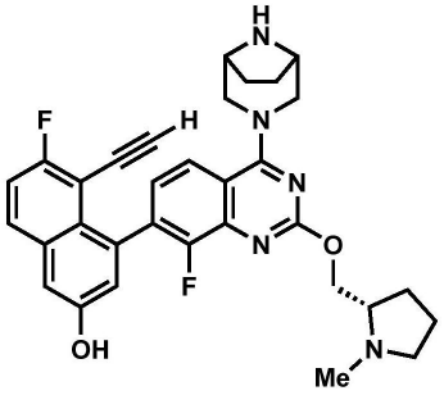
6-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0304] 在室温下将TFA(190μL,2.462mmol)和三乙基硅烷(79μL,0.492mmol)的搅拌溶液添加至3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体10A,475mg,0.492mmol)中,并且将所得反应混合物加热至35℃持续24h。然后,将反应混合物在减压下浓缩,与甲苯共蒸馏(两次),用DIPEA中和并且在减压下浓缩以提供粗残余物,将其通过非手性SFC纯化随后通过手性SFC纯化以提供6-(2-{[(2R,7aS)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(异构体1)(9mg,0.014mmol,2.93%产率)和(异构体2)(8mg,0.013mmol,2.60%产率)。

[0305] (异构体1):MS(ESI)m/z:624.2,$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.82(s,1H),6.84(s,2H),6.49(s,1H),5.27(d,J=45.2Hz,1H),4.35(d,J=9.4Hz,1H),4.27(d,J=9.4Hz,1H),4.08(ABq,J=8.4Hz,2H),3.76-3.68(m,2H),3.59(d,J=10.1Hz,1H),3.51(d,J=10.1Hz,1H),3.10-3.00(m,3H),2.87-2.80(m,1H),2.35(s,3H),2.14-2.10(m,1H),2.05-2.03(m,1H),2.02-1.95(m,1H),1.80-1.70(m,7H)。

[0306] 制备型非手性SFC条件:柱/尺寸:Princeton SFC Diol(250X 4.6)mm,5u;CO_2%:30%;共溶剂%:70%的(在甲醇中的0.2% NH_3);流速:3mL/min;背压:100巴;保留时间=6.129min。

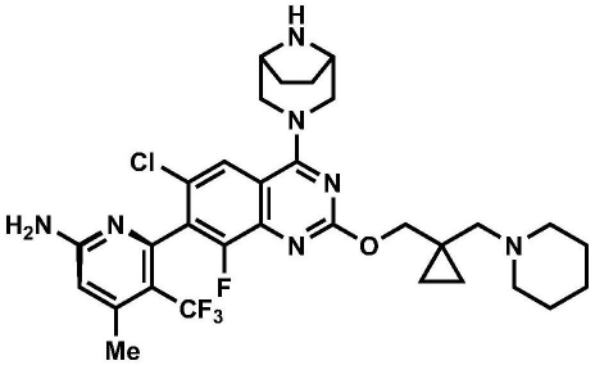
[0307] 制备型手性SFC条件:柱/尺寸:Chiralcel ODH(250X 4.6)mm,5u;CO_2%:30%;共溶剂%:70%的(在ACN:甲醇(1:1))中的5mM NH_4OAc);流速:4mL/min;背压:100巴;峰-01的保留时间=3.234min且峰-02的保留时间=6.862min。



中间体 11

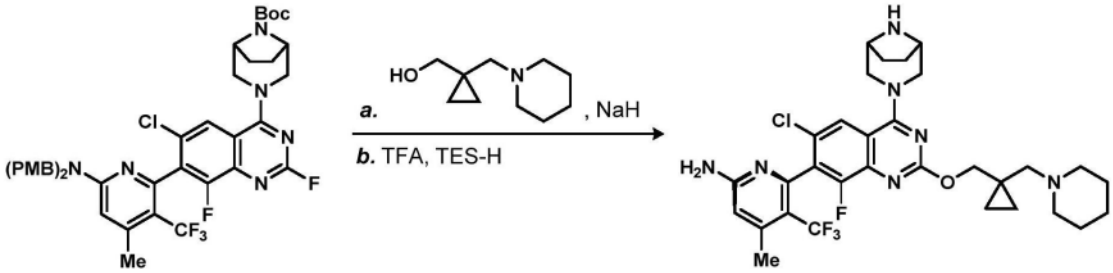
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚

[0308] 以与中间体2类似的方式,用(1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯取代(1R,5S)-3-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(如WO 2021106231中描述的制备)作为起始材料制备期望产物。LCMS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{32}F_2N_5O_2$的计算值[M+H]$^+$556.2;实测值556.1;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.87-7.83(m,2H),7.41-7.36(m,1H),7.34-7.29(m,2H),7.10(t,J=3.0Hz,1H),4.71-4.62(m,4H),4.17-4.12(m,3H),3.89-3.79(m,4H),3.21-3.17(m,1H),3.04(s,3H),2.43-2.34(m,2H),2.20-2.00(m,6H)。



中间体 12

(5M)-6-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-({1-[(哌啶-1-基)甲基]环丙基}甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

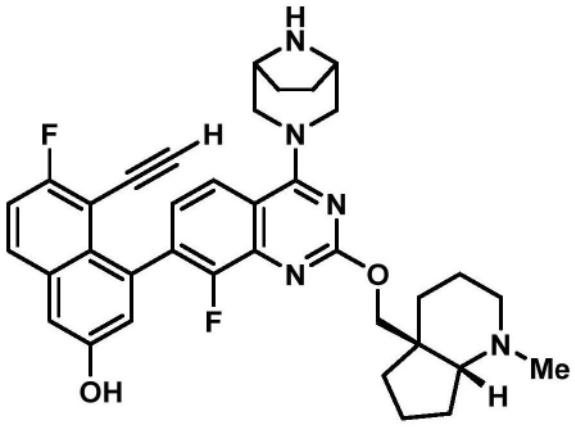


步骤1:(1R,5S)-3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双

环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

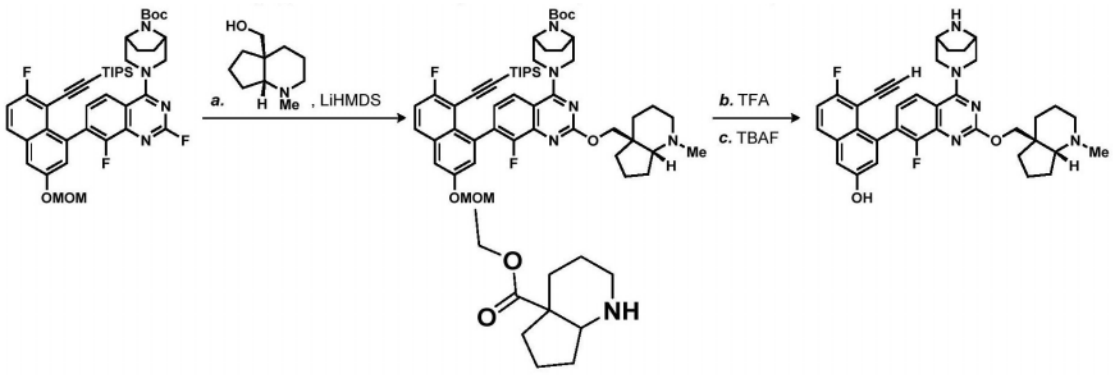
[0309] 将(1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲醇(51mg,0.30mmol)溶解于THF(10mL)中并且添加氢化钠(在矿物油中的60％分散体,13mg,0.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将溶液冷却至0℃并且以溶液形式逐滴添加在THF(2mL)中的(1R,5S)-3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(250mg,0.30mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并且添加乙酸乙酯(100mL)。将各层分离,并且将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以提供期望产物,将其不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{52}H_{61}ClF_4N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$974.4;实测值974.4。

步骤2:(5M)-6-(6-氯-4-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}-8-氟-2-({1-[(哌啶-1-基)甲基]环丙基}甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺将三乙基硅烷(1mL,6.3mmol)和TFA(2mL,26.0mmol)作为液体合并并且搅拌30min。向此溶液中添加(1R,5S)-3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤1,180mg,0.19mmol)。将反应混合物在40℃下加热24h。将反应混合物直接浓缩并且通过制备型HPLC纯化以提供呈白色固体的期望产物(50mg,0.08mmol,43％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(d,J＝1.2Hz,1H),6.83(s,2H),6.49(s,1H),4.30(d,J＝12.0Hz,1H),4.27-4.23(m,2H),4.19(d,J＝12.0Hz,1H),3.55-3.40(m,4H),2.37-2.25(m,9H),1.70-1.55(m,4H),1.47-1.39(m,4H),1.38-1.29(m,2H),0.63-0.60(m,2H),0.38-0.36(m,2H)。



中间体13

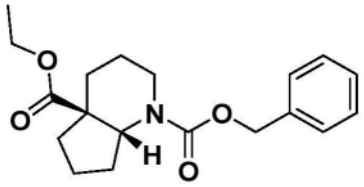
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚



中间体 13A

八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯

[0310] 中间体13A是根据Molecules[分子]2017,22:827,化合物25a中的程序制备的。



中间体 13B1、13B2、13B4、13B4

(4aS,7aR)-六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(峰2)

[0311] 向八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(中间体13A,1.7g,8.62mmol)和TEA(2.402mL,17.23mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加N-(苄氧基羰基)琥珀酰亚胺(1.718g,6.89mmol),并且将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×15mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/DCM-20% MeOH/DCM 100:0至50:50梯度)以产生六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(2.20g,6.64mmol,77%产率)。使六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(2.20g)经受SFC手性分离。[柱:纤维素-4(5×25cm,5μm)方法=CO_2/具有0.1%氢氧化氨的IPA:庚烷(1:3)。320mL/min]以提供:

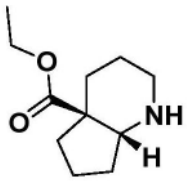
[0312] 峰1(19B1):六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(625mg,1.792mmol,20.79%产率)。LCMS(ESI)m/z:332.3[M+H]$^+$LC保留时间:1.05min(Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:具有0.05% TFA的水;流动相B:具有0.05%TFA的ACN;梯度:2%-98% B经1分钟,然后在98% B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ7.41-7.28(m,5H),5.17(br s,2H),4.13(br d,J=6.4Hz,2H),2.86(br s,1H),2.15(br d,J=10.8Hz,1H),2.03-1.90(m,1H),1.90-1.74(m,4H),1.73-1.63(m,1H),1.58-1.42(m,3H),1.27-1.14(m,4H),0.98-0.68(m,1H)。

[0313] 峰2(19B2):(4aS,7aR)-六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(640mg,1.835mmol,21.29%产率)。LCMS(ESI)m/z:332.3[M+H]$^+$LC保留时间:1.05min(Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:具有0.05%

TFA的水;流动相B:具有0.05% TFA的ACN;梯度:2%-98% B经1分钟,然后在98% B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ7.41-7.28(m,5H),5.17(br s,2H),4.13(br d,J=6.4Hz,2H),2.86(br s,1H),2.15(br d,J=10.8Hz,1H),2.03-1.90(m,1H),1.90-1.74(m,4H),1.73-1.63(m,1H),1.58-1.42(m,3H),1.27-1.14(m,4H),0.98-0.68(m,1H)。

[0314] 峰3(19B3):六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(130mg,0.373mmol,4.32%产率)。LCMS(ESI)m/z:332.3[M+H]$^+$LC保留时间:1.05min(Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:具有0.05% TFA的水;流动相B:具有0.05%TFA的ACN;梯度:2%-98% B经1分钟,然后在98% B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ7.40-7.28(m,5H),5.18-5.10(m,2H),4.38(ddd,J=13.4,2.5,1.4Hz,1H),4.13-4.05(m,2H),2.88(dd,J=12.8,7.0Hz,1H),2.79-2.67(m,2H),2.42(dt,J=13.1,2.7Hz,1H),2.28-2.14(m,2H),1.76-1.55(m,4H),1.46-1.26(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。

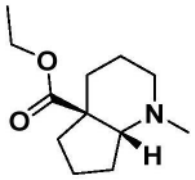
[0315] 峰4(19B4):六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(141mg,0.404mmol,4.69%产率)。LCMS(ESI)m/z:332.3[M+H]$^+$LC保留时间:1.05min(Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:具有0.05% TFA的水;流动相B:具有0.05%TFA的ACN;梯度:2%-98% B经1分钟,然后在98% B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ7.40-7.28(m,5H),5.18-5.10(m,2H),4.38(ddd,J=13.4,2.5,1.4Hz,1H),4.13-4.05(m,2H),2.88(dd,J=12.8,7.0Hz,1H),2.79-2.67(m,2H),2.42(dt,J=13.1,2.7Hz,1H),2.28-2.14(m,2H),1.76-1.55(m,4H),1.46-1.26(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。



中间体13C

(4aS,7aR)-八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯

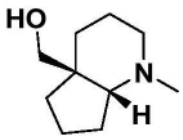
[0316] 将(4aS,7aR)-六氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-1,4a(2H)-二甲酸1-苄基4a-乙基酯(中间体13B2,640mg,1.931mmol)和10% Pd-C(103mg,0.097mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在1atm氢气下氢化18小时。滤出Pd/C,并且将滤液浓缩以提供呈澄清油状物的粗品(4aS,7aR)-八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(385mg,1.854mmol,96%产率)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ4.17(dtt,J=10.6,7.1,3.6Hz,2H),3.57(t,J=6.1Hz,1H),2.90(ddd,J=13.0,7.7,3.7Hz,1H),2.71(ddd,J=13.0,7.0,3.6Hz,1H),2.01-1.92(m,2H),1.84-1.62(m,7H),1.60-1.40(m,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。



中间体 13D

(4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯

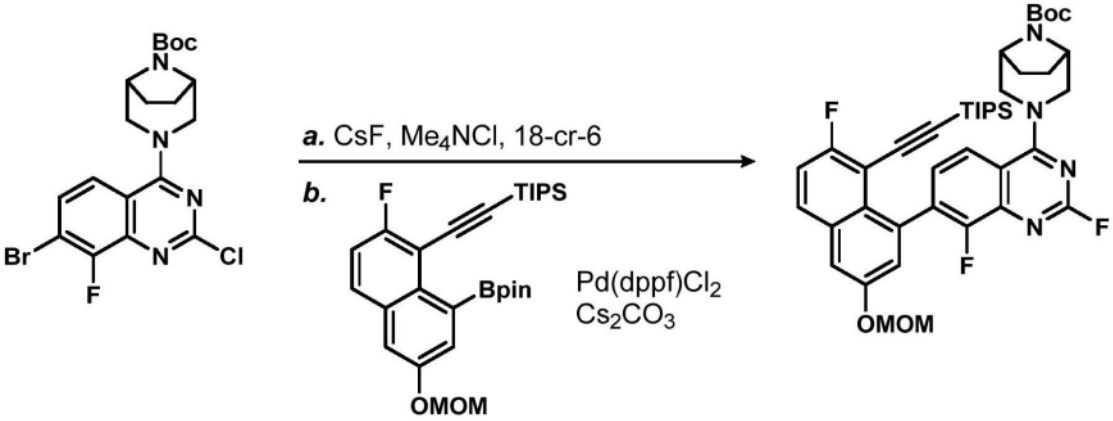
[0317] 向(4aS,7aR)-八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(中间体13C,385mg,1.952mmol)和甲醛溶液(在H_2O中37wt.%)(176mg,5.85mmol)在MeOH(5.0mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(123mg,1.952mmol),并且将混合物在室温下搅拌18小时。然后将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(5mL)稀释并且用饱和碳酸钠水溶液(2×5mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以提供粗品(4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(380mg,1.798mmol,92%产率)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ4.24-4.12(m,2H),3.29(t,J=6.4Hz,1H),2.60-2.51(m,1H),2.36-2.28(m,3H),2.00-1.88(m,2H),1.83-1.60(m,8H),1.56-1.40(m,1H),1.32-1.26(m,3H)。



中间体 13E

((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇

[0318] 向(4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-甲酸乙酯(中间体13D,380mg,1.798mmol)在无水THF(2.0mL)中的溶液中添加1.0M氢化铝锂溶液在THF(4496μl,4.50mmol)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌18小时。向混合物中逐滴添加盐水(0.3mL)。向混合物中添加EtOAc(5.0mL)。滤出沉淀物,并且将滤液浓缩以提供粗品((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇(327mg,1.739mmol,97%产率)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ3.69-3.62(m,2H),2.87(t,J=7.6Hz,1H),2.51(td,J=11.1,3.4Hz,1H),2.43-2.35(m,1H),2.30(s,3H),2.01-1.85(m,2H),1.82-1.74(m,1H),1.68-1.52(m,6H),1.47-1.42(m,1H),1.39-1.33(m,1H)。



中间体 13F

(1R,5S)-3-(2,8-二氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙

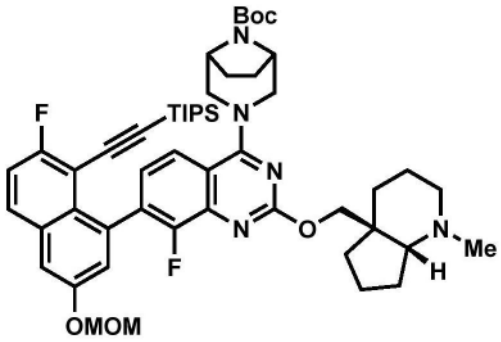
炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

步骤1:(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0319] 将(1R,5S)-3-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(42g,89mmol,根据WO 2021/136231 A1中描述的程序制备)溶解于MeCN(420mL)和DMA(63mL)中。添加呈固体的氟化铯(67.6g,445mmol)、四甲基氯化铵(1.0g,8.9mmol)和18-冠醚-6(2.4g,8.9mmol)。将反应混合物在60℃下加热16h。将反应混合物用EtOAc(1L)稀释,并且用水(2×500mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以提供期望产物(26.5g,58mmol,65%产率),该期望产物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{19}H_{22}BrF_2N_4O_2$的计算值$[M+H]^+$455.1;实测值455.2。

步骤2:(1R,5S)-3-(2,8-二氟-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)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0320] 将(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤1,5.0g,11.0mmol)溶解于二噁烷(135mL)和水(15mL)中。添加((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(8.4g,16.5mmol)和碳酸铯(11g,33mmol),并且将所得溶液用氮气鼓泡15min。添加Pd(dppf)Cl_2(0.8g,1.1mmol),并且将反应混合物在100℃下加热16h。添加水(50mL)和EtOAc(100mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×100mL)进一步萃取,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC纯化以提供期望产物(3.0g,3.9mmol,35%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{52}F_3N_4O_4Si$的计算值$[M+H]^+$761.4;实测值761.2。

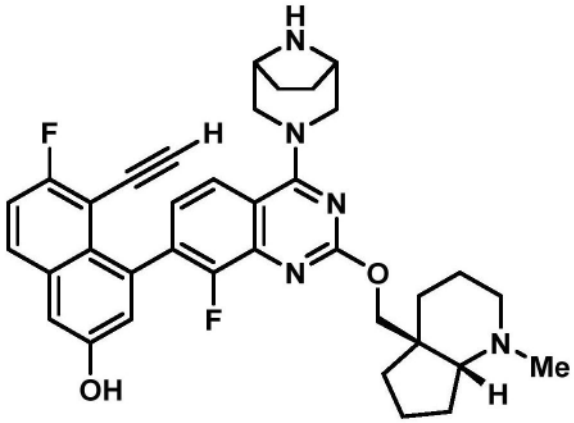


中间体13G

(1R,5S)-3-(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-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0321] 将(1R,5S)-3-(2,8-二氟-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)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体13F,45mg,0.06mmol)和((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲醇(中间体13E,10mg,0.06mmol)合并并且溶解于THF(1.0mL)中。添加双(三甲基甲硅烷基酰胺)锂溶液(在THF中1.0M,90μL,0.09mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌18h。将溶液直接浓缩并且通过制备型HPLC纯化以提供期望产物(35mg,0.04mmol,65%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对

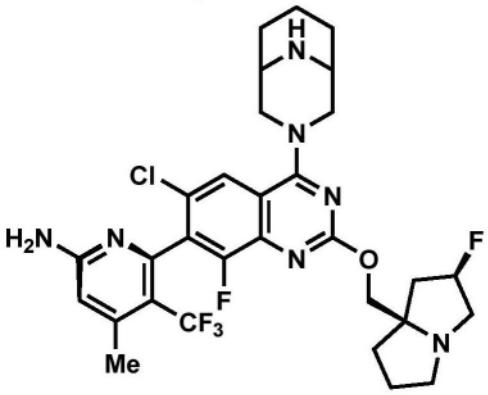
$C_{52}H_{70}F_2N_5O_5Si$的计算值[M+H]$^+$910.5;实测值910.6。



中间体 13

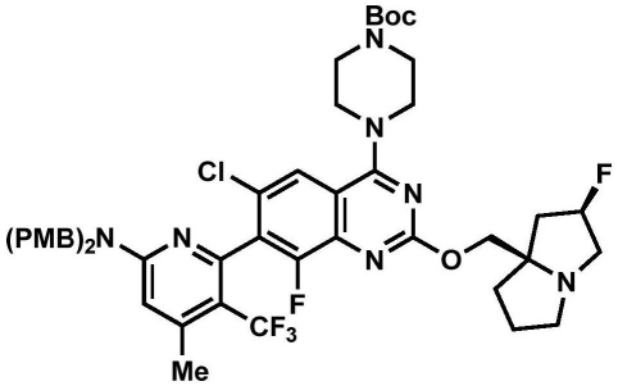
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚

[0322] 将(1R,5S)-3-(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-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(中间体13F,35mg,0.04mmol)溶解于DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中。将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物直接浓缩并且重新悬浮于THF(100μL)中。添加TBAF溶液(在THF中1.0M,770μL,0.77mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物直接浓缩并且通过制备型HPLC纯化以提供期望产物(9.6mg,0.015mmol,39%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{38}F_2N_5O_2$的计算值[M+H]$^+$610.3;实测值610.5;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.85-7.81(m,1H),7.79-7.74(m,1H),7.32-7.27(m,2H),7.26-7.20(m,1H),7.09(d,J=2.5Hz,1H),4.58-4.42(m,3H),4.38-4.27(m,1H),3.67-3.56(m,4H),3.13-2.97(m,1H),2.85-2.71(m,1H),2.63-2.51(m,1H),2.49-2.37(m,3H),2.03-1.94(m,1H),1.94-1.90(m,1H),1.90-1.81(m,6H),1.81-1.68(m,6H),1.63-1.55(m,1H)。



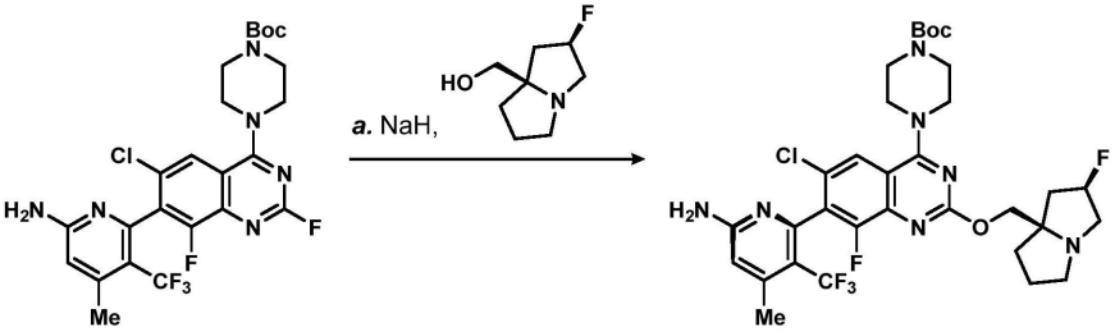
中间体 14

6-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

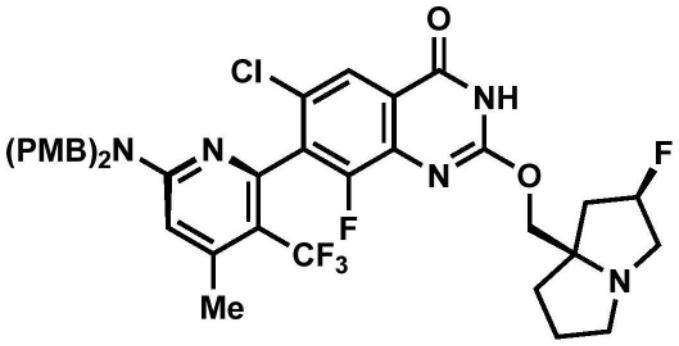


中间体 14A

4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

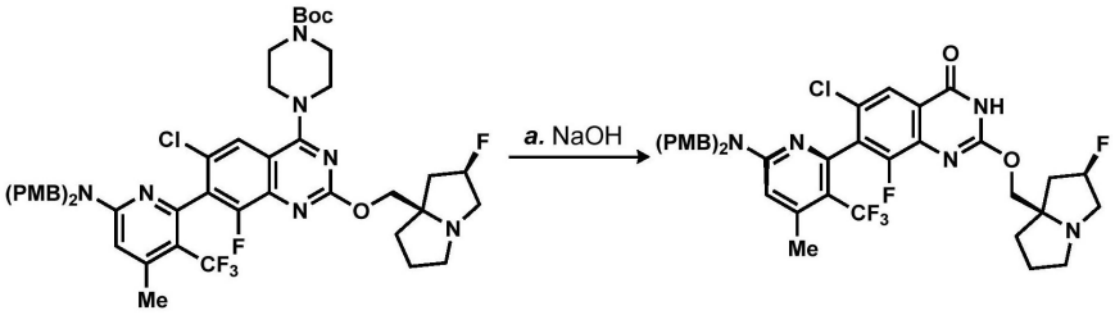


[0323] 将((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(中间体9G,110mg,0.68mmol)溶解于THF(5mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60wt%分散体,27mg,0.68mmol),并且将反应混合物搅拌30min。添加4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-2,8-二氟喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体6G,300mg,0.375mmol),并且允许反应混合物升温至室温。在室温下搅拌2h之后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并且用EtOAc(25mL)稀释。将各层分离并且将水相用EtOAc(25mL)进一步萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法在中性氧化铝上(70% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(200mg,44%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{54}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$938.4;实测值938.2。

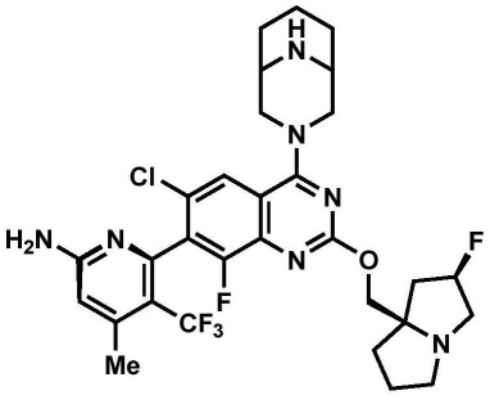


中间体 14B

7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮

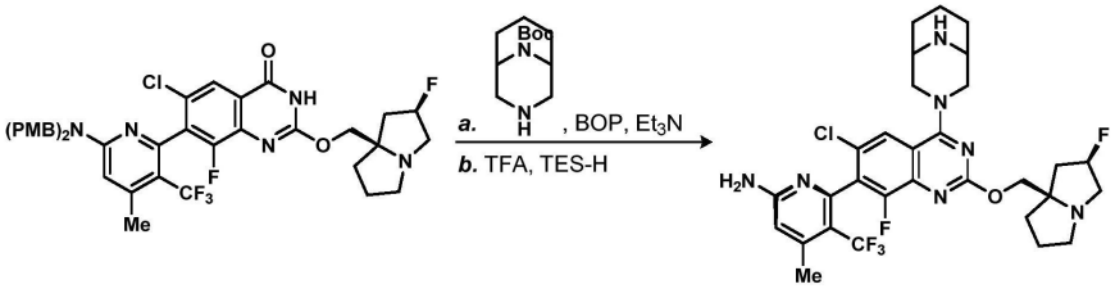


[0324] 将4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体14A,8.8g,9.38mmol)溶解于EtOH(30mL)中,并且添加呈固体的氢氧化钠(11.2g,28mmol)。将反应混合物在80℃下加热36h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗材料吸收在水(80mL)中并且用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相柱色谱法(在水中的55%MeCN)纯化以提供作为阻转异构体的混合物的产物。将材料通过手性SFC进一步纯化以提供期望异构体(保留时间=4.72min,1.2g,1.56mmol,17%产率)和第二异构体(保留时间=5.85min,1.3g,1.69mmol,18%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{38}F_{25}N_5O_4$的计算值$[M+H]^+$770.2;实测值770.2。



中间体 14

6-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



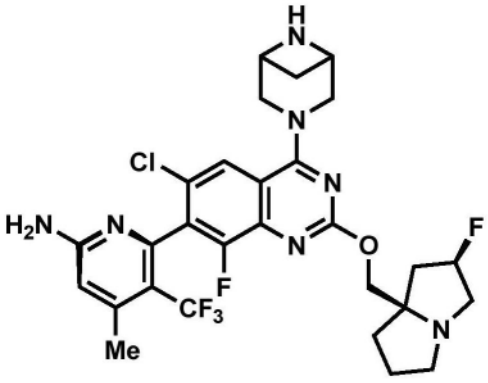
步骤1:3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二

氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯

[0325] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,60mg,0.08mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(52mg,0.12mmol)合并并且溶解于乙腈(4mL)中。添加三乙胺(10μL,0.08mmol),随后添加3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(35mg,0.16mmol)。将反应混合物在35℃下加热10h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(60→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(65mg,0.06mmol,73%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{51}H_{58}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$978.4,实测值977.8。

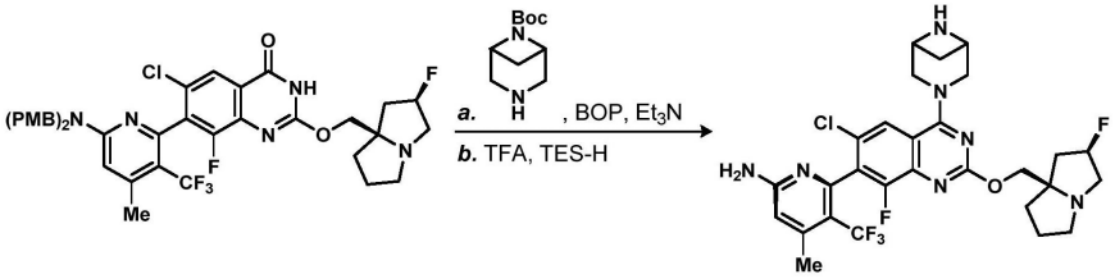
步骤2:6-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0326] 将3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(来自步骤1,60mg,0.06mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(1μL,0.006mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(17mg,0.02mmol,39%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{34}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$638.2,实测值638.8;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.05-7.81(m,1H),6.63(s,1H),5.49-5.25(m,1H),4.72(br dd,J=8.6,13.6Hz,2H),4.57-4.41(m,2H),3.85(ddd,J=3.3,6.7,14.0Hz,2H),3.67-3.47(m,3H),3.31-3.23(m,2H),3.19-3.11(m,1H),3.09-2.94(m,2H),2.69-2.54(m,1H),2.47(d,J=1.4Hz,2H),2.32-2.19(m,1H),2.17-2.01(m,6H),1.99-1.87(m,3H)。



中间体15

6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

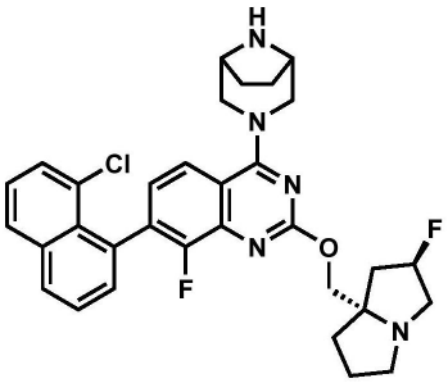


步骤1:3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

[0327] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,60mg,0.08mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(52mg,0.12mmol)合并并且溶解于乙腈(4mL)中。添加三乙胺(10μL,0.08mmol),随后添加3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(19mg,0.10mmol)。将反应混合物在35℃下加热10h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(40→100% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(60mg,0.06mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{49}H_{54}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$950.4,实测值950.2

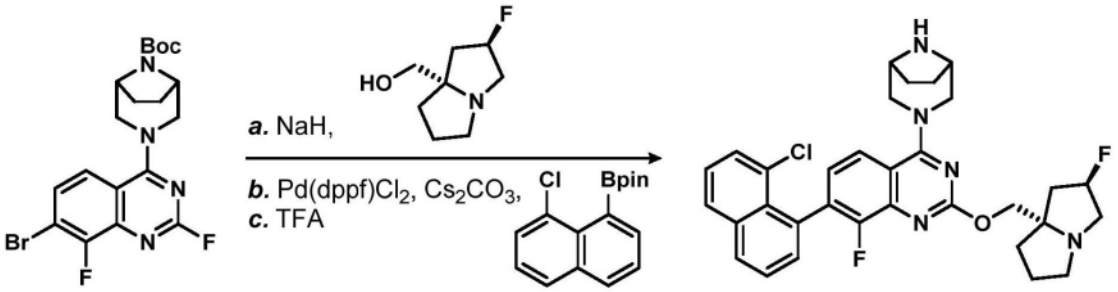
步骤2:6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0328] 将3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(来自步骤1,60mg,0.06mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(1μL,0.006mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供呈其TFA盐的期望产物(14mg,0.02mmol,31%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{30}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$610.2,实测值610.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(d,J=1.60Hz,1H),6.66(s,1H),5.49-5.60(m,1H),4.87-4.88(m,4H),4.62-4.81(m,5H),3.91-4.12(m,1H),3.69-3.78(m,1H),3.50-3.50(m,1H),3.09-3.18(m,1H),2.69-2.76(m,1H),2.48-2.48(m,5H),2.29-2.48(m,3H),2.03-2.06(m,1H)。



中间体 16

(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



步骤1:(1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0329] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(可商购的,或根据WO 2022/031678中描述的程序制备,2.0g,12.6mmol)溶解于THF(60mL)中,并且将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60wt%分散体,0.9g,22.8mmol),并且将反应混合物搅拌30min。添加(1R,5S)-3-(7-溴-2,8-二氟喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(5.2g,11.4mmol,根据WO 2021/136231 A1中描述的程序制备),并且允许反应混合物升温至室温。在室温下搅拌24h之后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭并且用EtOAc(75mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×75mL)进一步萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过用乙醚研磨进行纯化以提供期望产物(5.0g,8.2mmol,72%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{35}BrF_2N_5O_3$的计算值$[M+H]^+$594.2;实测值594.2;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=1.20Hz,1H),7.46(d,J=6.40Hz,1H),5.21-5.35(m,1H),4.23-4.29(m,5H),4.10(d,J=10.40Hz,1H),4.02(d,J=10.00Hz,1H),2.00(t,J=12.40Hz,2H),3.01-3.10(m,2H),2.12(d,J=Hz,1H),2.13-2.00(m,2H),1.75-1.85(m,6H),1.67(t,J=8.40Hz,2H),1.46(s,9H)。

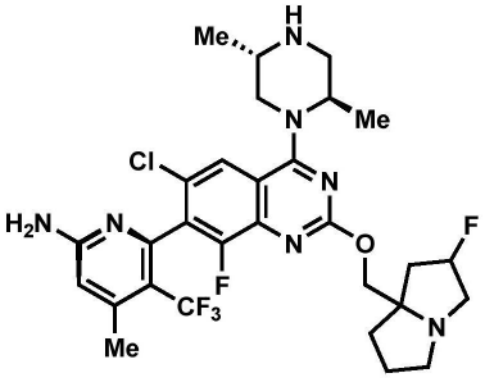
步骤2:(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0330] 将(1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤1,100mg,0.17mmol)溶解于二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中。添加2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(63mg,0.22mmol)和碳酸铯(164mg,0.51mmol),并且将所得溶液用氮气鼓泡15min。添加Pd(dppf)Cl_2(12mg,0.02mmol),并且将反应混合物在100℃下加热5h。添加水(5mL)和EtOAc(5mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×5mL)进一步萃取,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(40% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(70mg,0.09mmol,56%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{41}ClF_2N_5O_3$的计算值$[M+H]^+$676.3;实测值676.3。

步骤3:4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉

[0331] 将(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(来自步骤2,70mg,0.1mmol)溶解于DCM(2mL)中,并且添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.13mL,

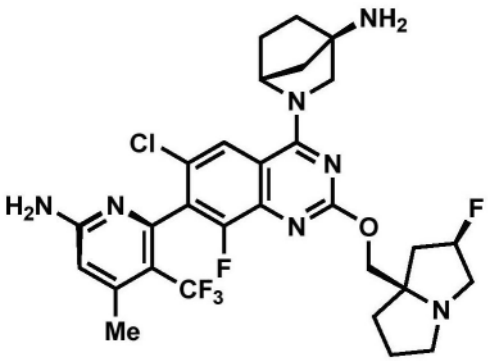
0.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过反相HPLC纯化以提供呈其TFA盐的期望产物(26mg,0.04mmol,35%)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}ClF_2N_5O$的计算值$[M+H]^+$576.2;实测值576.3。



中间体 17

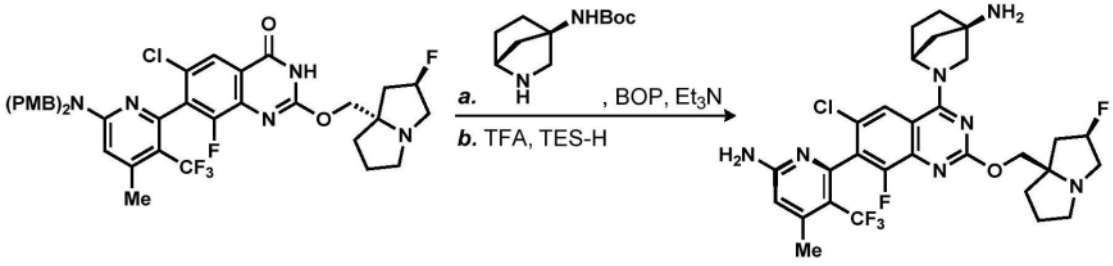
6-(6-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0332] 使用与本文所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备期望产物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.96(s,1H),6.54(s,1H),5.49-5.62(m,1H),4.50-4.61(m,2H),4.40-4.49(m,1H),3.80-3.76(m,8H),3.51-3.52(m,2H),3.25-3.21(m,1H),3.15-3.20(m,2H),2.36-2.50(m,2H),2.15-2.36(m,1H),1.37(q,J=6.80Hz,3H),1.29(q,J=6.80Hz,3H)。



中间体 18

(1R,4R)-2-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺



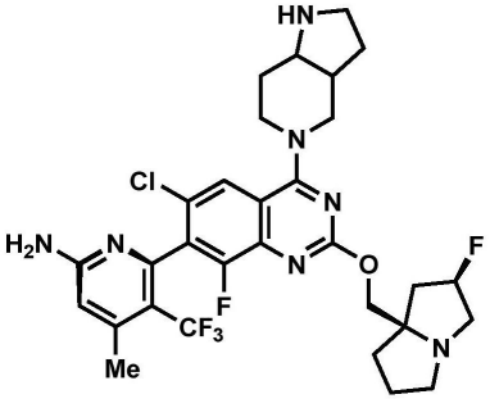
步骤1:((1R,4R)-2-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-

基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0333] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(57mg,0.13mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(20μL,0.13mmol),随后添加((1R,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(14mg,0.07mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$964.4,实测值963.8。

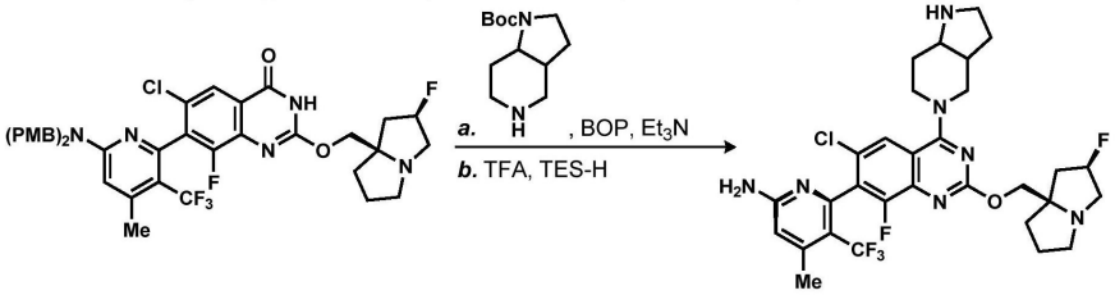
步骤2:(1R,4R)-2-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺

[0334] 将((1R,4R)-2-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(来自步骤1,80mg,0.08mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热12h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(19mg,0.03mmol,33%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$624.2,实测值624.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79-7.64(m,1H),6.44-6.28(m,1H),5.38-5.17(m,1H),4.92(br d,J=1.3Hz,1H),4.85-4.72(m,2H),4.33(d,J=10.3Hz,1H),4.25-4.16(m,1H),3.87(br dd,J=2.6,9.4Hz,1H),3.60-3.36(m,2H),3.28-3.06(m,1H),2.80(d,J=10.3Hz,1H),2.72-2.54(m,3H),2.47-2.29(m,4H),2.23-2.09(m,7H),2.00(s,4H),1.94-1.81(m,3H),1.82-1.69(m,3H),1.62(br d,J=9.5Hz,2H)。



中间体19

6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

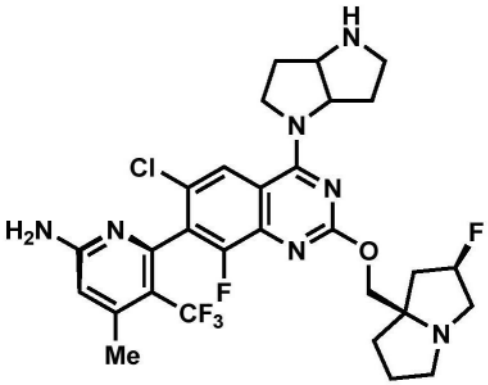


步骤1:5-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0335] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(43mg,0.10mmol)合并并且溶解于乙腈(2mL)中。添加三乙胺(14μL,0.10mmol),随后添加八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.07mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{51}H_{58}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$978.4,实测值978.2。

步骤2:6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

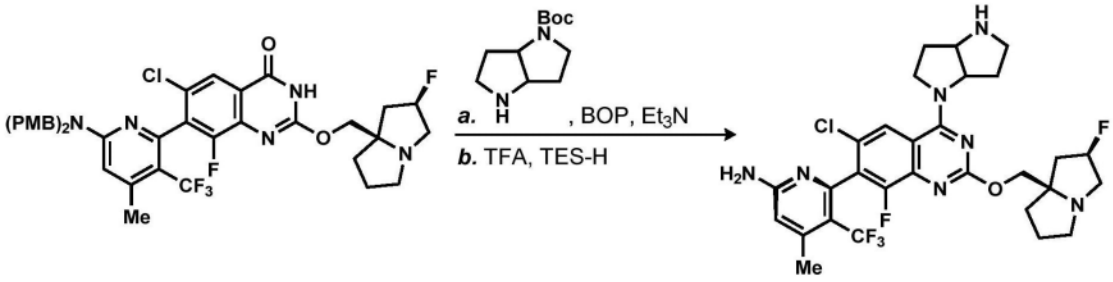
[0336] 将5-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(来自步骤1,50mg,0.05mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(23mg,0.04mmol,68%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{34}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$638.2,实测值638.2;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(s,1H),6.63(s,1H),5.28-5.49(m,1H),4.36-4.44(m,2H),4.08-4.19(m,2H),3.70-3.90(m,3H),3.41-3.48(m,2H),3.13-3.33(m,2H),3.13-3.16(m,2H),2.79-2.82(m,2H),2.47-2.47(m,3H),1.93-2.05(m,9H)。



中间体20

6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六

氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

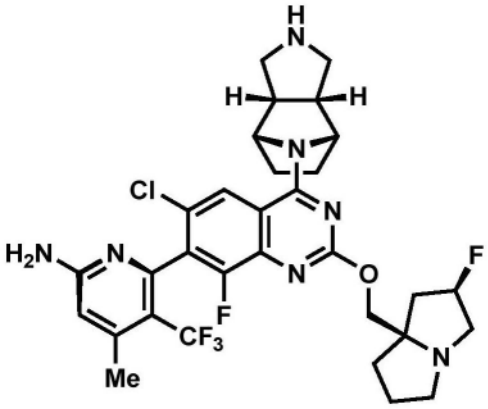


步骤1:4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸叔丁酯

[0337] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(43mg,0.10mmol)合并并且溶解于乙腈(2mL)中。添加三乙胺(14μL,0.10mmol),随后添加六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸叔丁酯(17mg,0.08mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{57}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$964.4,实测值964.2。

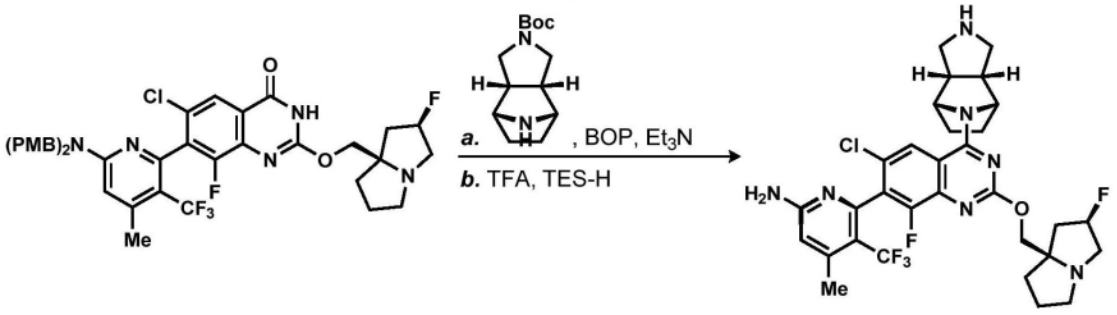
步骤2:6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0338] 将4-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸叔丁酯(来自步骤1,52mg,0.054mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供呈其TFA盐的期望产物(28mg,0.04mmol,70%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$的计算值[M+H]$^+$624.2,实测值624.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(d,J=2.00Hz,1H),6.66(s,1H),5.40-5.59(m,2H),4.70-4.85(m,2H),4.32-4.50(m,3H),4.05-4.05(m,1H),3.50-3.56(m,5H),2.68-2.80(m,1H),2.46-2.53(m,9H),2.28-2.43(m,3H)。



中间体21

6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-环亚胺异吲哚-8-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

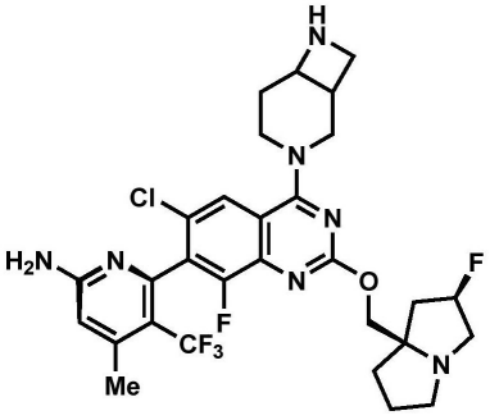


步骤1:(3aR,4S,7R,7aS)-8-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[0339] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(57mg,0.13mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(18μL,0.13mmol),随后添加(3aR,4S,7R,7aS)-八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-甲酸叔丁酯(15mg,0.07mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{52}H_{58}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$990.4,实测值990.0。

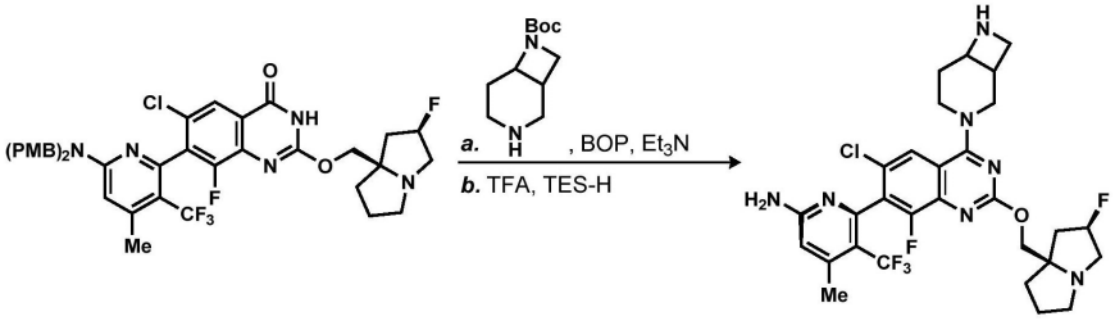
步骤2:6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-环亚胺异吲哚-8-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0340] 将(3aR,4S,7R,7aS)-8-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-甲酸叔丁酯(来自步骤1,80mg,0.08mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(13mg,0.02mmol,24%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{34}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$650.2,实测值649.8;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.57(m,1H),6.40(s,1H),5.43-5.16(m,2H),4.74(br s,3H),4.40-4.13(m,2H),3.53-3.33(m,1H),3.15-2.98(m,3H),2.95-2.77(m,3H),2.75-2.69(m,1H),2.67-2.53(m,2H),2.41(d,J=1.5Hz,2H),2.17-2.07(m,2H),2.00(s,2H),1.90-1.84(m,1H),1.94-1.62(m,2H)。



中间体22

6-(4-(3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



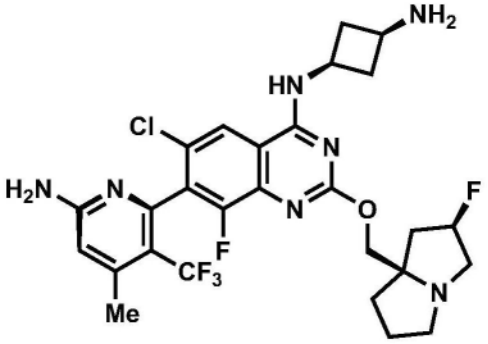
步骤1:3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-甲酸叔丁酯

[0341] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(43mg,0.10mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(14μL,0.10mmol),随后添加3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-甲酸叔丁酯(17mg,0.08mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$964.4,实测值964.2。

步骤2:6-(4-(3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

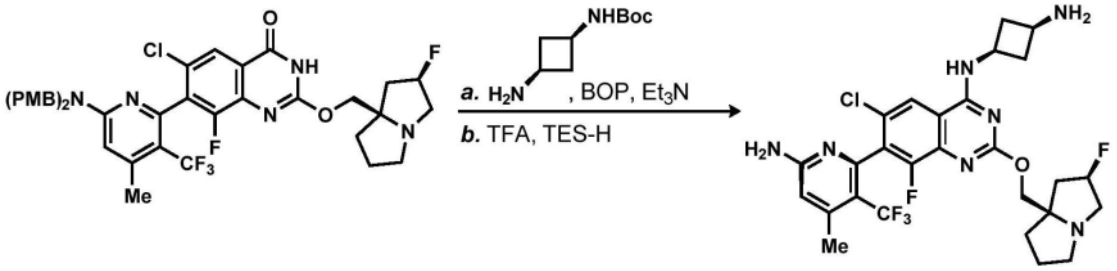
[0342] 将3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-甲酸叔丁酯(来自步骤1,54mg,0.06mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(12mg,0.02mmol,33%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$624.2,实测值624.2;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.07-8.09(m,1H),6.63(d,J=0.80Hz,1H),5.31-5.44(m,1H),4.70-4.90(m,1H),4.37-4.50(m,

3H),3.94-4.17(m,4H),3.32-3.35(m,2H),3.19-3.22(m,1H),2.86-2.89(m,2H),2.38-2.55(m,5H),2.16-2.19(m,1H),1.95-2.03(m,4H)。



中间体23

(1s,3S)-N1-((R)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)环丁烷-1,3-二胺



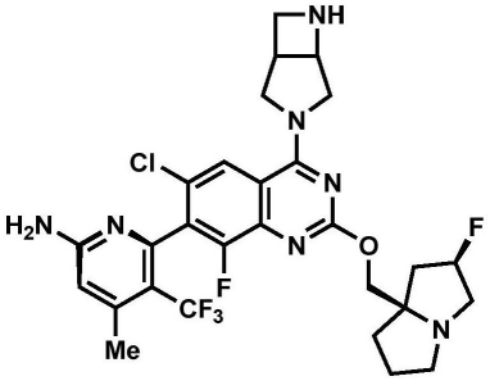
步骤1:((1S,3s)-3-((7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0343] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,70mg,0.09mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(60mg,0.14mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(20μL,0.14mmol),随后添加((1s,3s)-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(17mg,0.09mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{54}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$938.4,实测值938.4。

步骤2:(1s,3S)-N1-((R)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)环丁烷-1,3-二胺

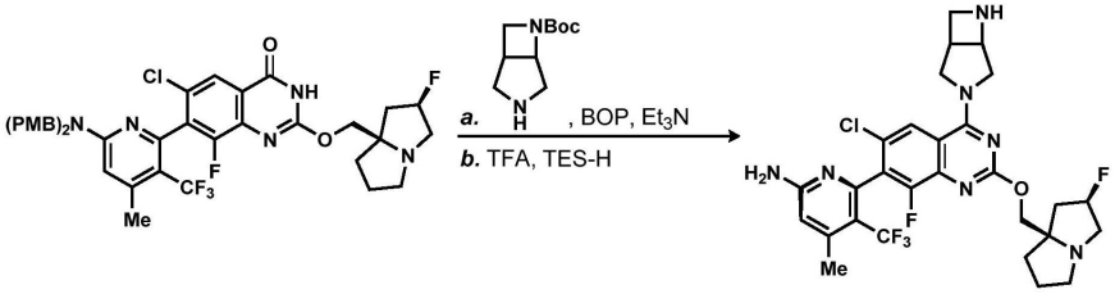
[0344] 将((1S,3s)-3-((7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(73mg,0.078mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供呈AcOH盐的期望产物(17mg,0.03mmol,34%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{30}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$598.2,实测值598.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26-8.03

(m,1H),6.62(s,1H),5.59-5.23(m,1H),4.56-4.06(m,4H),3.64-3.54(m,1H),3.54-3.47(m,1H),3.24-3.14(m,1H),3.09-2.93(m,3H),2.87(td,J＝5.5,11.0Hz,1H),2.64-2.52(m,1H),2.47(d,J＝1.4Hz,3H),2.34-2.20(m,2H),2.19-2.09(m,1H),2.08-1.97(m,3H),1.96-1.95(m,3H),1.92-1.82(m,1H)。



中间体24

6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



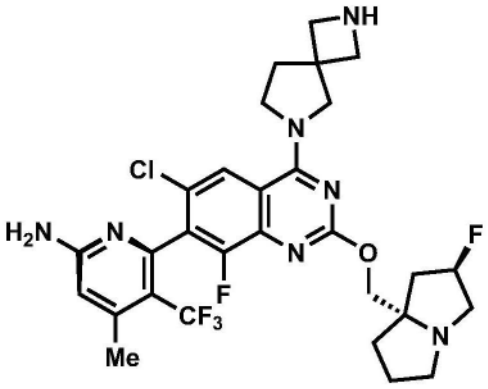
步骤1:3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯

[0345] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,60mg,0.08mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(52mg,0.12mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(17μL,0.12mmol),随后添加3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯(31mg,0.16mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{49}H_{54}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$950.4,实测值950.4。

步骤2:6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

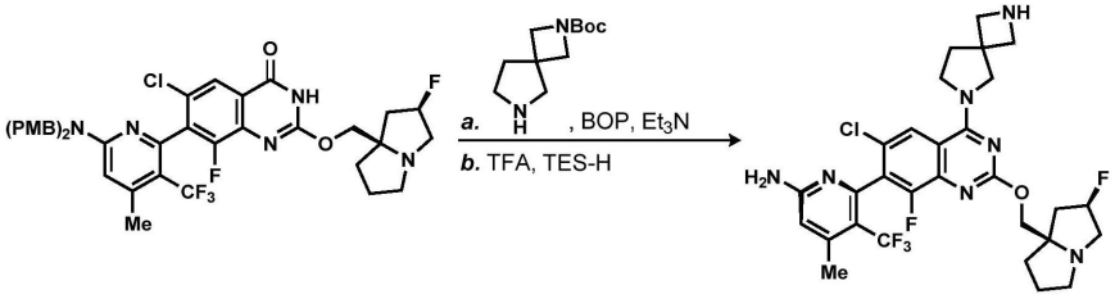
[0346] 将3-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-甲酸叔丁酯(来自步骤1,60mg,0.063mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混

合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(17mg,0.03mmol,41%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{30}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$610.2,实测值610.2;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22-8.23(m,1H),6.63(s,1H),5.37(d,J=52.80Hz,1H),4.64-4.72(m,1H),4.42-4.50(m,2H),3.95-4.09(m,3H),3.50-3.55(m,3H),3.15-3.23(m,2H),2.88-2.89(m,1H),2.47-2.51(m,3H),2.09-2.21(m,4H),1.93-2.00(m,4H)。



中间体 24-1

6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



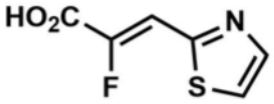
步骤1:6-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[0347] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.07mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(29mg,0.07mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(10μL,0.07mmol),随后添加2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(13.78mg,0.07mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$的计算值[M+H]$^+$964.4,实测值964.4。

步骤2:6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[0348] 将6-(7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(来自步骤1,50mg,0.052mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加

三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热16h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供呈甲酸盐的期望产物(8mg,0.01mmol,20%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$624.2,实测值624.2。



中间体25

(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

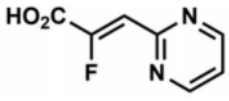
[0349] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.1g,4.5mmol)溶解于THF(25mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.18g,4.5mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加噻唑-2-甲醛(0.51g,4.5mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→60%丙酮/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(10:1E/Z,如通过^{1}H NMR所判断,620mg,3.1mmol,68%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$的计算值$[M+H]^+$202.0;实测值202.2;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,J=3.2Hz,1H),7.52(d,J=3.2Hz,1H),7.34(d,J=22.2Hz,1H),4.43(q,J=7.2Hz,2H),1.41(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0350] 将(E)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(620mg,3.1mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(39mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(509mg,2.5mmol,82%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_9FNO_2S$的计算值$[M+H]^+$202.0;实测值202.0;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.96(dd,J=3.2,2.6Hz,1H),7.57(d,J=3.2Hz,1H),7.43(dd,J=33.3,0.8Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸的制备

[0351] 将(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(510mg,2.5mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。将反应混合物搅拌5h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.5mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且用MeCN洗涤。将固体在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(337mg,1.9mmol,77%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_6H_5FNO_2S$的计算值$[M+H]^+$174.0;实测值173.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,2H),7.29(d,J=34.5Hz,1H)。



中间体26

(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

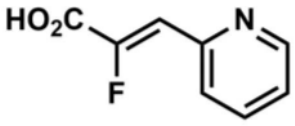
[0352] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.6g,6.6mmol)溶解于THF(50mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.26g,6.6mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加嘧啶-2-甲醛(0.71g,6.6mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(150mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→90% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(5:1E/Z,如通过1H NMR所判断,592mg,3.0mmol,46%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.2;实测值197.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J=4.9Hz,2H),7.18(t,J=4.9Hz,1H),6.77(d,J=17.5Hz,1H),4.28(q,J=7.2Hz,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0353] 将(E)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(592mg,3.0mmol)溶解于甲苯(15mL)中,并且添加碘(38mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_{10}FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$197.2;实测值196.6;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.83(d,J=4.9Hz,2H),7.21(t,J=4.9Hz,1H),7.13(d,J=30.8Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤3:(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸的制备

[0354] 将(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(253mg,1.3mmol)溶解于MeOH(10mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,1.3mL,1.3mmol)。将反应混合物搅拌2h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(1.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.5mL,2.5mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(190mg,1.1mmol,88%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_7H_6FN_2O_2$的计算值$[M+H]^+$169.1;实测值168.8;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.9Hz,2H),7.46(t,J=4.9Hz,1H),6.94(d,J=31.5Hz,1H)。



中间体27

(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸

步骤1:(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0355] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(1.5g,6.2mmol)溶解于THF(31mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,0.25g,6.2mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加吡啶甲醛(0.66g,6.2mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭。将溶液用水(20mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×50mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(3:1E/Z混合物,如通过^{1}H NMR所判断,910mg,

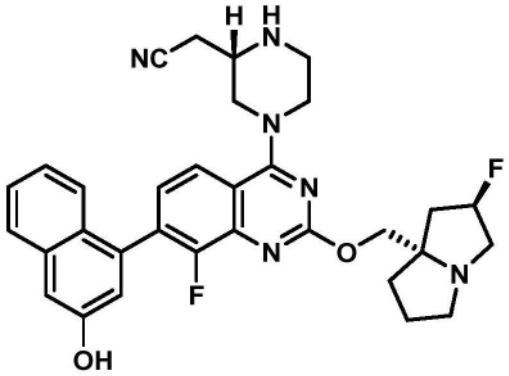
4.6mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$的计算值[M+H]$^+$196.1;实测值196.1;所报道的E异构体:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.67(ddd,J=7.9,7.6,1.8Hz,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.21(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),6.90(d,J=20.4Hz,1H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯的制备

[0356] 将(E)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(420mg,2.1mmol)溶解于甲苯(10mL)中,并且添加碘(27mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下加热7天。将溶液浓缩并且通过柱色谱法(0→100% EtOAc/己烷)纯化以提供(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(240mg,1.2mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{10}H_{11}FNO_2$的计算值[M+H]$^+$196.1;实测值196.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.66(ddd,J=5.0,1.8,0.8Hz,1H),7.88(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.75(ddd,J=8.0,7.8,1.8Hz,1H),7.25(ddd,J=7.8,5.0,1.2Hz,1H),7.14(d,J=34.9Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

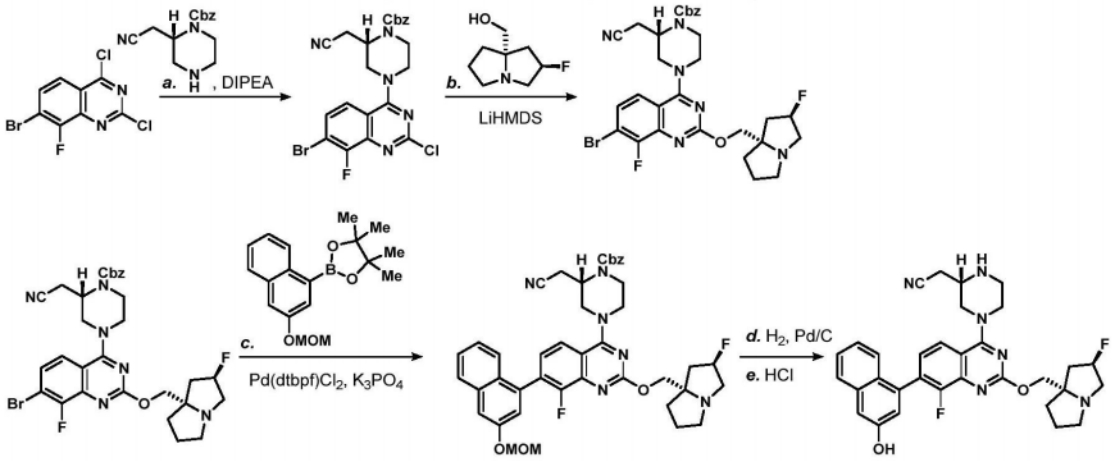
步骤3:(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸的制备

[0357] 将(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(415mg,2.1mmol)溶解于MeOH(15mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。将反应混合物搅拌5h。将溶液浓缩以去除甲醇。添加另外的水(2.0mL)并且将水溶液冷却至0℃。逐滴添加HCl溶液(1.0M,2.1mL,2.1mmol)。在10min之后,白色固体沉淀出。将固体通过过滤收集并且用Et_2O洗涤。将固体在真空下干燥以提供呈白色固体的(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(235mg,1.4mmol,66%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_8H_7FNO_2$的计算值[M+H]$^+$168.0;实测值167.8。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(ddd,J=4.8,1.8,0.8Hz,1H),7.89(ddd,J=8.0,7.5,1.8Hz,1H),7.81(ddd,J=8.0,1.1,0.8Hz,1H),7.40(dd,J=7.5,4.8,1.1Hz,1H),6.97(d,J=35.3Hz,1H)。



中间体28

2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0358] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(500mg,1.7mmol)溶解于二噁烷(15ml)中,并且添加DIPEA(0.89mL,5.1mmol),随后添加(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(440mg,1.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并且通过添加NaOH溶液(1.0M,2mL)淬灭。将各层分离,并且将有机相用盐水(10mL)洗涤。将合并的水层用EtOAc(2×20mL)反萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(5→50% EtOAc/已烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(760mg,1.5mmol,87%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$的计算值[M+H]$^+$518.0;实测值517.9;NMR:^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.80(dd,J=9.1,1.5Hz,1H),7.68(dd,J=9.1,6.5Hz,1H),7.45-7.28(m,5H),5.24-5.12(m,2H),4.79-4.71(m,1H),4.50-4.34(m,2H),4.14-4.08(m,1H),3.81-3.70(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.59-3.46(m,1H),3.04-2.88(m,2H)。

步骤2:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0359] 将(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤1,250mg,0.48mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl盐(可商购的,或根据WO 2022/031678中描述的程序制备,104mg,0.53mmol)悬浮于THF(8mL)中。逐滴添加LiHMDS的溶液(在THF中1.0M,1.1mL,1.1mmol),并且将反应混合物在65℃下加热16h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/DCM)纯化以提供呈白色固体的期望产物(184mg,0.29mmol,60%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{32}BrF_2N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$641.2;实测值641.1。

步骤3:(S)-2-(氰基甲基)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0360] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤2,80mg,0.125mmol)、2-(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(39mg,0.125mmol)和磷酸三钾溶液(2.0M,0.19mL,0.375mmol)溶解于二噁烷(2mL)中。将溶液用氮气流吹扫15min。添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(4mg,0.006mmol),并且将所得溶液在100℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(20mL)稀释。将有机相用水(10mL)

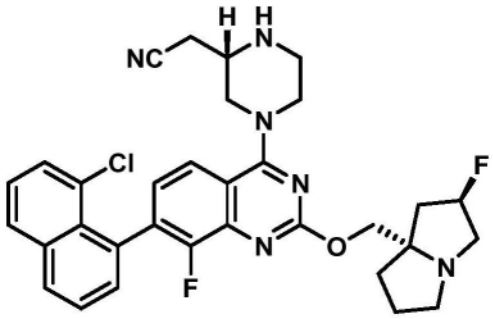
和盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→6%MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(51mg,0.07mmol,55%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{43}F_2N_6O_5$的计算值$[M+H]^+$749.3;实测值749.3。

步骤4:2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0361] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(来自步骤3,50mg,0.07mmol)和钯碳(10wt.%,36mg,0.03mmol)悬浮于乙醇(10mL)中。将氢气鼓泡通过反应混合物持续5min。将反应混合物保持在正氢气压力(1atm,气球)下2h。将反应混合物通过硅藻土(Celite™)过滤,注意不要使滤饼干燥,并且将滤液浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{37}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$615.3;实测值615.2。

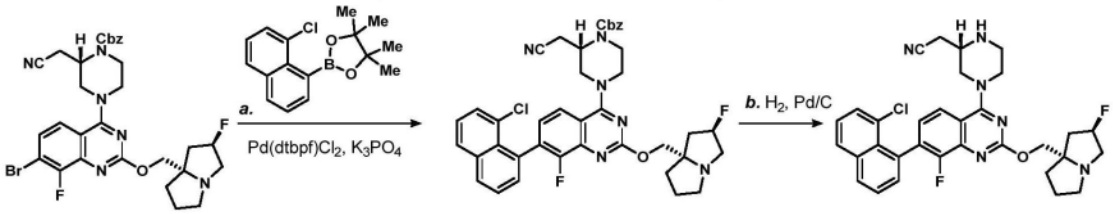
步骤5:2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0362] 将2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(来自步骤4,37mg,0.06mmol)悬浮于HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.5mL,2.0mmol)中,并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物直接浓缩并且在高真空下进一步干燥以提供呈HCl盐的期望产物(假定定量产率)。粗材料具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}F_2N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$571.3;实测值571.2。



中间体29

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



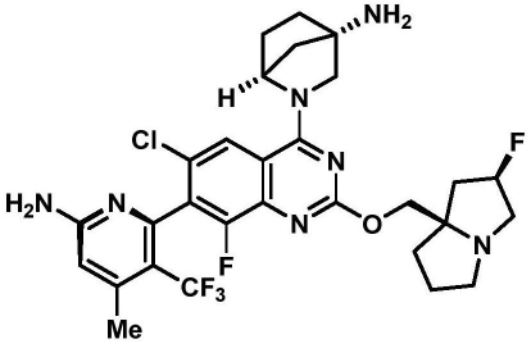
步骤1:(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯

[0363] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(140mg,0.22mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,

5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(63mg,0.22mmol)和磷酸三钾溶液(2.0M,0.33mL,0.66mmol)溶解于二噁烷(2mL)中。将溶液用氮气流吹扫15min。添加[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(7mg,0.01mmol),并且将所得溶液在100℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(20mL)稀释。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→6% MeOH/DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(78mg,0.11mmol,49%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{38}ClF_2N_6O_5$的计算值[M+H]$^+$723.3;实测值723.2。

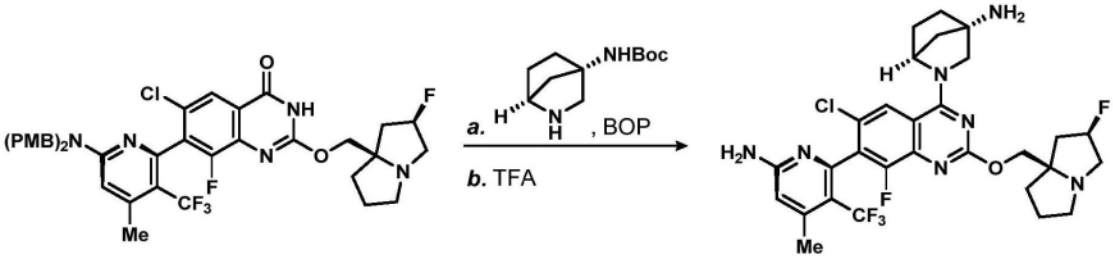
步骤2:2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0364] 将(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(步骤1,58mg,0.08mmol)和钯碳(10wt.%,36mg,0.03mmol)悬浮于乙醇(10mL)中。将氢气鼓泡通过反应混合物持续5min。将反应混合物保持在正氢气压力(1atm,气球)下2h。将反应混合物通过硅藻土(Celite^{TM})过滤,注意不要使滤饼干燥,并且将滤液浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{33}ClF_2N_6O$的计算值[M+H]$^+$589.3;实测值589.2。



中间体30

(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺



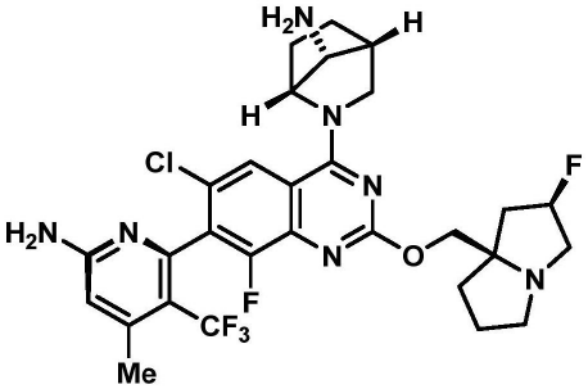
步骤1:N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-(6-{双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]氨基甲酸叔丁酯

[0365] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体

14B,50mg,0.065mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(57mg,0.13mmol)合并并且溶解于乙腈(5mL)中。添加三乙胺(18μL,0.13mmol),随后添加((1S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(14mg,0.065mmol)。将反应混合物在40℃下加热12h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。粗残余物具有足够的纯度以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$964.4,实测值963.8。

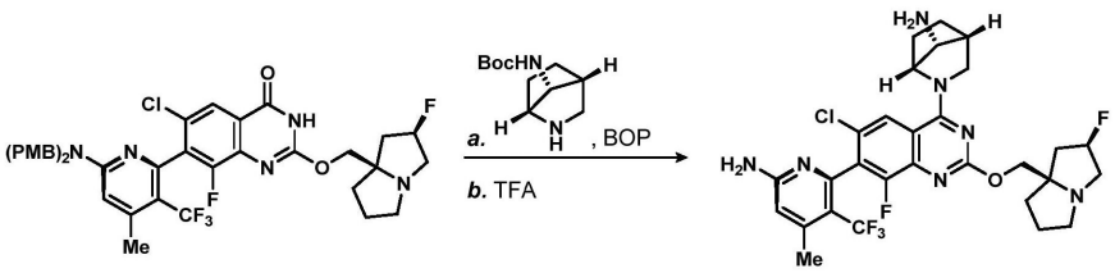
步骤2:(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺

[0366] 将N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-(6-{双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]氨基甲酸叔丁酯(来自步骤1,70mg,0.06mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(10μL,0.06mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热12h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供期望产物(15mg,0.02mmol,37%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$624.2,实测值624.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91-7.63(m,1H),6.48(s,1H),5.52-5.25(m,1H),5.14-4.99(m,1H),4.89(br s,1H),4.45(d,J=10.5Hz,1H),4.31-4.21(m,1H),3.95(br d,J=8.8Hz,1H),3.72-3.47(m,1H),3.25-3.14(m,1H),3.04-2.95(m,1H),2.79-2.59(m,2H),2.50(s,2H),2.20(dt,J=6.4,12.9Hz,1H),2.13-2.06(m,4H),2.07-1.94(m,8H),1.86-1.71(m,4H)。



中间体31

(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-胺

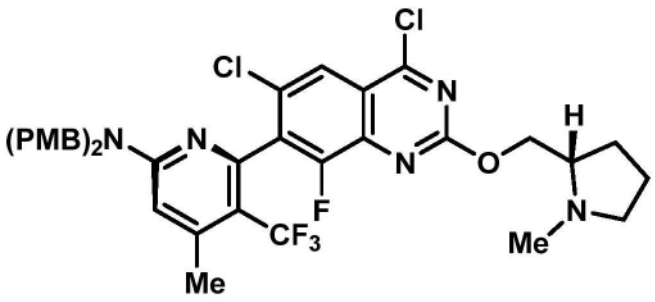


步骤1:N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-(6-{双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[0367] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体14B,50mg,0.065mmol)和苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(43mg,0.10mmol)合并并且溶解于乙腈(2mL)中。添加三乙胺(14μL,0.10mmol),随后添加((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(17mg,0.08mmol)。将反应混合物在40℃下加热16h。添加水(10mL)和EtOAc(20mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法在中性氧化铝上(45% EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(52mg,0.05mmol,81%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{50}H_{56}ClF_5N_7O_5$的计算值$[M+H]^+$964.4,实测值964.5。

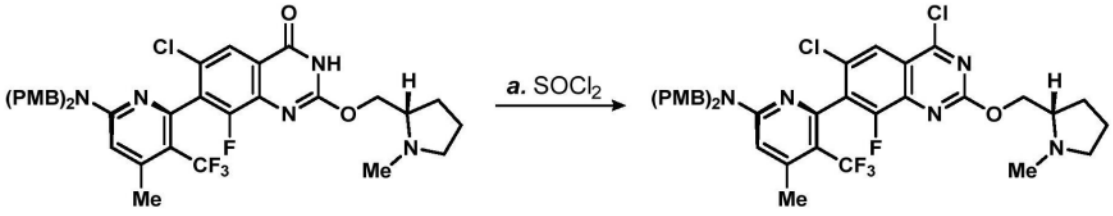
步骤2:(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-胺

[0368] 将N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-(6-{双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]氨基甲酸叔丁酯(来自步骤1,52mg,0.05mmol)溶解于TFA(1.5mL)中,并且添加三乙基硅烷(1μL,0.006mmol)和水(0.05mL)。将反应混合物在40℃下加热12h。将粗混合物通过制备型HPLC直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(26mg,0.035mmol,64%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{32}ClF_5N_7O$的计算值$[M+H]^+$624.2,实测值624.2;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.07(s,1H),6.65(s,1H),5.45-5.58(m,1H),5.19(s,1H),4.79-4.81(m,3H),4.38-4.97(m,1H),3.99-4.09(m,1H),3.33-3.81(m,4H),2.90-3.00(m,1H),2.61-2.82(m,1H),2.47-2.59(m,5H),2.09(m,6H),1.82-1.90(m,1H)。

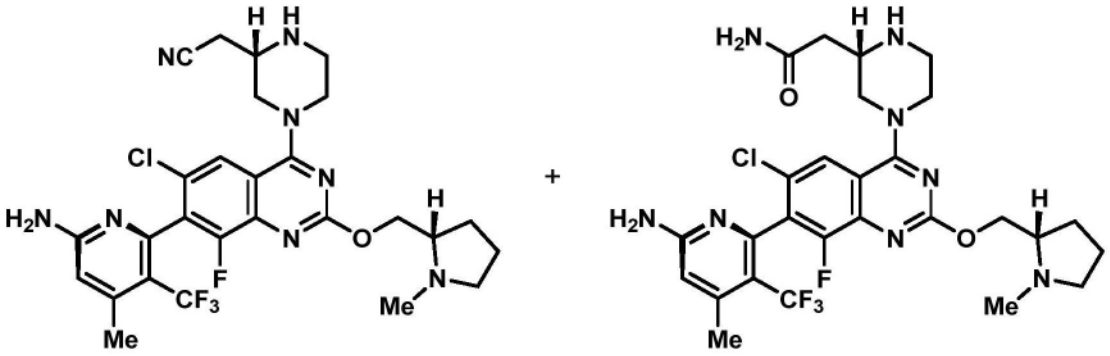


中间体32

(5M)-6-(4,6-二氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

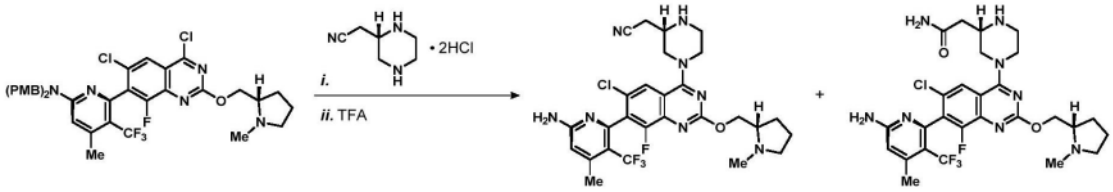


[0369] 将7-(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(中间体6I,240mg,0.33mmol)溶解于DCM(1.6mL)中,并且添加亚硫酰氯(240μL,3.3mmol),随后添加一滴DMF(约10μL)。将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗产物与甲苯(3×2mL)共沸以提供呈HCl盐的期望产物(棕色固体)(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}Cl_2F_4N_5O_3$的计算值[M+H]$^+$744.2;实测值744.1。



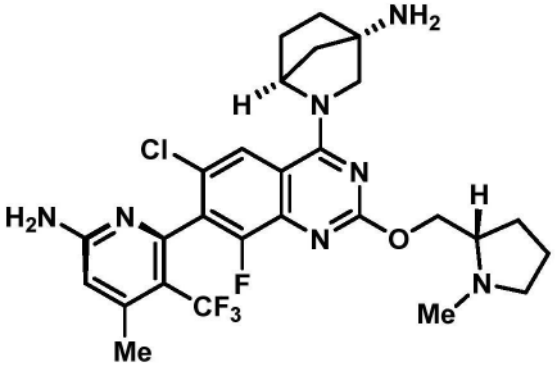
中间体33A和33B

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙腈和
2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙酰胺



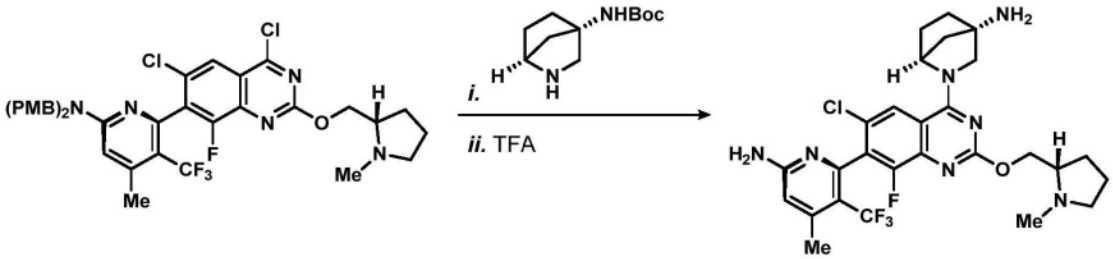
[0370] 将6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺,HCl盐(中间体32,40mg,0.05mmol)和(S)-2-(哌嗪-2-基)乙腈2HCl盐(15mg,0.08mmol)合并并且悬浮于DCM(500μL)中。添加DIPEA(45μL,0.26mmol),并且将反应混合物在50℃下加热30min。然后向溶液中添加三乙基硅烷(80μL,0.5mmol)、TFA(500μL)和一滴水(约10μL)。将反应混合物在50℃下加热16h。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/13%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.5mg,0.013mmol,25%产率)以及腈水解产物(8.7mg,0.014mmol,28%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{30}ClF_4N_8O$的计算值[M+H]$^+$593.2;实测值593.2[期望的];和LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}ClF_4N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$611.2;实测值611.4[水解];^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.83(s,1H),6.85(s,2H),6.49(s,1H),4.39(dd,J=10.8,4.5Hz,1H),4.24-4.09(m,3H),3.27-3.21(m,2H),3.10-3.00(m,3H),2.97-2.86(m,2H),2.75-2.70(m,2H),2.60-2.54(m,1H),2.37(br s,3H),2.35(s,3H),2.20-2.14(m,1H),1.96-1.90(m,1H),1.71-1.61(m,3H)[期望的]和^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.43-7.43(m,1H),7.41(br s,1H),6.89-6.83(m,3H),6.49(s,1H),4.39(dd,J=10.6,4.5Hz,1H),4.24(br d,J=12.7Hz,1H),4.20-4.11(m,2H),3.17(br t,J=11.7Hz,1H),

3.09(br d,J＝5.8Hz,1H),3.01(br d,J＝11.8Hz,1H),2.98-2.93(m,2H),2.91-2.85(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.37(br s,3H),2.36(br s,3H),2.23-2.14(m,3H),1.97-1.91(m,1H),1.71-1.60(m,3H)[水解]。

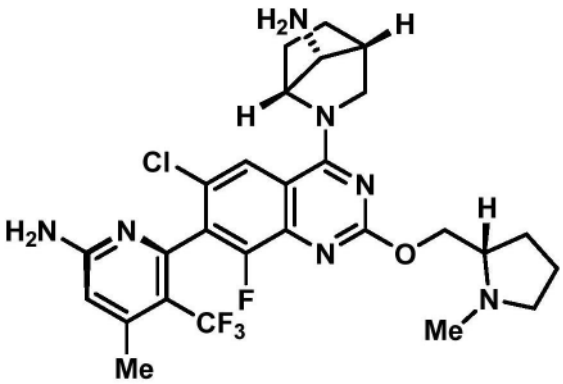


中间体34

(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺



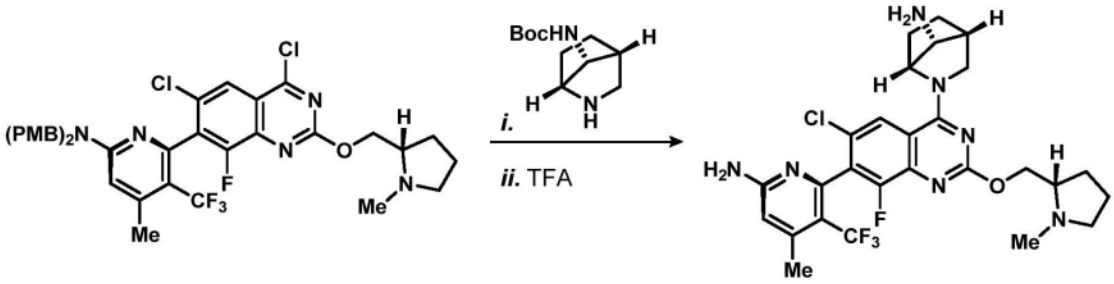
[0371] 将6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺,HCl盐(中间体32,35mg,0.045mmol)和((1S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体37,11mg,0.054mmol)合并并且悬浮于DCM(500μL)中。添加DIPEA(40μL,0.22mmol),并且将反应混合物在50℃下加热30min。然后向溶液中添加三乙基硅烷(29μL,0.18mmol)、TFA(500μL)和一滴水(约10μL)。将反应混合物在50℃下加热16h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物与甲苯(3×1mL)共沸以提供呈TFA盐的期望产物,将其不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$的计算值[M+H]$^+$580.0;实测值580.3。



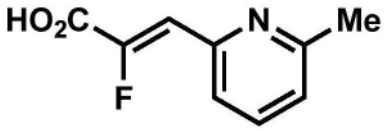
中间体35

(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-

2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-胺



[0372] 将6-(4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺,HCl盐(中间体32,35mg,0.045mmol)和((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.054mmol)合并并且悬浮于DCM(500μL)中。添加DIPEA(40μL,0.22mmol),并且将反应混合物在50℃下加热30min。然后向溶液中添加三乙基硅烷(29μL,0.18mmol)、TFA(500μL)和一滴水(约10μL)。将反应混合物在50℃下加热16h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物与甲苯(3×1mL)共沸以提供呈TFA盐的期望产物,将其不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$的计算值$[M+H]^+$580.0;实测值580.1。



中间体 36

(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

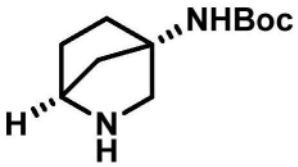
步骤1:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯

[0373] 将2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(250mg,1.0mmol)溶解于THF(5mL)中。将溶液冷却至0℃。逐份添加呈固体的氢化钠(在矿物油中的60%分散体,41mg,1.0mmol)。将反应混合物搅拌10min并且添加6-甲基吡啶-2-甲醛(125mg,1.0mmol)。允许反应混合物升温至室温并且搅拌1h。将混合物通过添加饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将溶液用水(10mL)和EtOAc(50mL)稀释。将各层分离,并且将水相用EtOAc(2×20mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过HPLC(柱:Xbridge C18,5μm颗粒;梯度:5:95MeCN:具有0.05% TFA的H_2O→95:5MeCN:具有0.05% TFA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供期望产物(31mg,0.15mmol,14%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{11}H_{13}FNO_2$的计算值$[M+H]^+$210.1;实测值209.7;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=35.2Hz,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),2.56(s,3H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。

步骤2:(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸

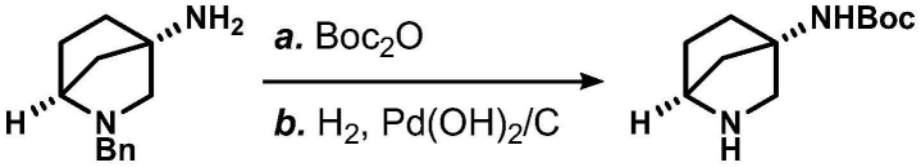
[0374] 将(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(31mg,0.15mmol)溶解于MeOH(1.5mL)中,并且逐滴添加氢氧化钠溶液(1.0M,150μL,0.15mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(1mL)稀释,并且添加盐酸溶液(1.0M,150μL,0.14mmol)。将该溶液冻干并且粗材料不经额外纯化即可使用(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_9H_9FNO_2$的计算值$[M+H]^+$182.1;实测值182.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.80(t,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=

7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.7Hz,1H),6.94(d,J=35.4Hz,1H),2.50(s,3H)。



中间体37

((1S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯

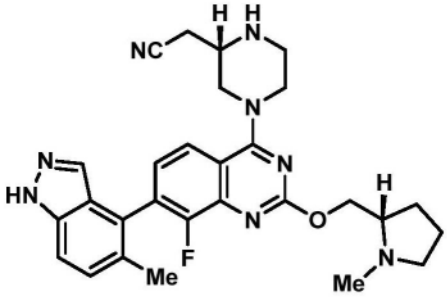


步骤1:((1S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0375] 将(1S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺(可商购的,或还可以通过遵循美国专利8,476,295B2中所述的程序制备)(20.2g,100mmol)溶解于水(150mL)中。将溶液冷却至0℃,并且逐份添加固体NaOH(约24g),直到溶液的pH为约14。添加二碳酸二叔丁酯(26.2g,120mmol)在DCM(300mL)中的溶液,并且将所得溶液搅拌1h。将各层分离,并且将水层用DCM(2×100mL)进一步萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物从热庚烷中重结晶以提供呈白色固体的期望产物(24.7g,82mmol,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.15(m,5H),4.94-4.67(m,1H),3.87-3.59(m,2H),3.26-3.17(m,1H),3.10-2.85(m,1H),2.64-2.30(m,1H),2.16-19.2(m,2H),1.88-1.58(m,4H),1.43(s,9H)。

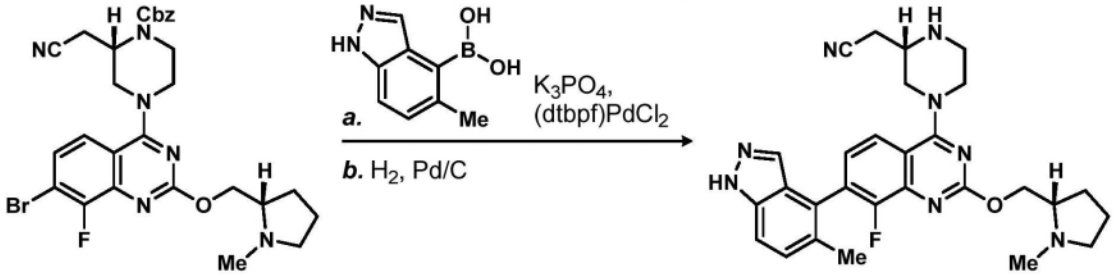
步骤2:((1S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0376] 将((1S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(17g,56mmol)溶解于MeOH(250mL)中,并且添加呈固体的氢氧化钯炭(20wt.%,1.7g)。将氢气鼓泡通过溶液持续5min,并且将反应混合物保持在氢气气氛下持续16h。将反应混合物通过硅藻土(Celite™)过滤,并且将溶液浓缩以提供呈白色固体的期望产物(11g,52mmol,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.09(br s,1H),3.92-3.58(m,2H),1.95(br s,1H),2.03-1.66(m,6H),1.30(s,9H)。



中间体38

2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

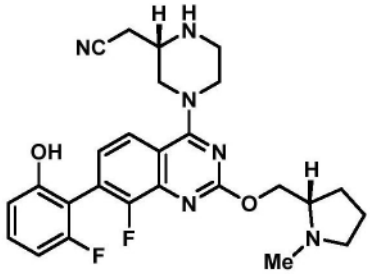


步骤1:(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0377] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(200mg,0.335mmol)和(5-甲基-1H-吲唑-4-基)硼酸(59mg,0.335mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.5mL,1.0mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(11mg,0.017mmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(159mg,0.245mmol,73%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{38}FN_8O_3$的计算值$[M+H]^+$649.3;实测值649.3;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.94(d,J=8.6Hz,1H),7.60(d,J=5.2Hz,1H),7.55(d,J=8.6Hz,1H),7.44-7.29(m,7H),5.27-5.16(m,2H),4.83-4.74(m,3H),4.56-4.51(m,1H),4.49-4.38(m,3H),4.20-4.12(m,1H),3.78-3.69(m,1H),3.66-3.51(m,2H),3.12-2.94(m,3H),2.85-2.77(m,1H),2.53(s,1H),2.42-2.34(m,1H),2.30(d,J=3.1Hz,3H),2.17-2.06(m,1H),1.86-1.73(m,3H)。

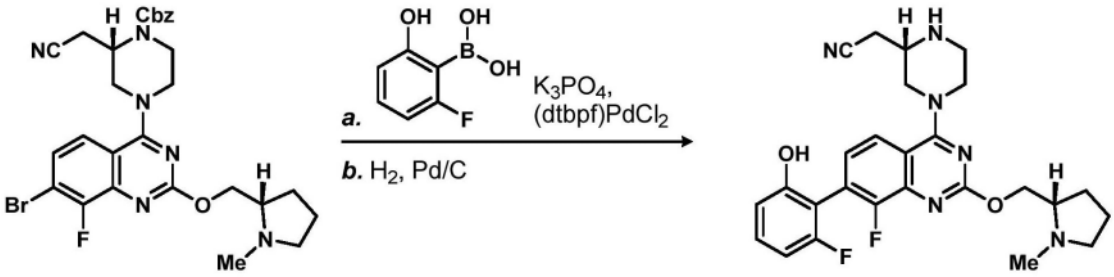
步骤2:2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0378] 将(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(150mg,0.23mmol)溶解于EtOH(20mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,246mg,0.23mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{28}H_{32}FN_8O$的计算值$[M+H]^+$515.3;实测值515.2;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.61(d,J=3.3Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),7.31(dd,J=8.3,6.6Hz,1H),4.58-4.45(m,3H),4.42-4.34(m,1H),3.51-3.42(m,1H),3.36-3.32(m,1H),3.24-2.99(m,5H),2.85-2.79(m,1H),2.72(dd,J=6.3,2.6Hz,2H),2.54(s,3H),2.41-2.34(m,1H),2.30(s,3H),2.17-2.08(m,1H),1.89-1.76(m,3H)。



中间体 39

2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



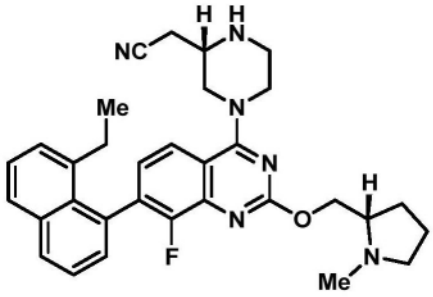
步骤1:(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0379] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(200mg,0.335mmol)和(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(52mg,0.335mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.5mL,1.0mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(11mg,0.017mmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→10% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(160mg,0.25mmol,76%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{35}F_2N_6O_4$的计算值$[M+H]^+$629.3;实测值629.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.82(d,J=8.7Hz,1H),7.44-7.29(m,6H),7.28-7.23(m,1H),6.77(d,J=8.2Hz,1H),6.70(t,J=8.7Hz,1H),5.25-5.16(m,2H),4.82-4.77(m,2H),4.56-4.49(m,1H),4.49-4.43(m,1H),4.43-4.35(m,2H),4.19-4.09(m,1H),3.73-3.61(m,1H),3.61-3.42(m,2H),3.13-2.95(m,2H),2.87-2.79(m,1H),2.54(s,3H),2.40-2.32(m,1H),2.18-2.07(m,1H),1.88-1.73(m,3H)。

步骤2:2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

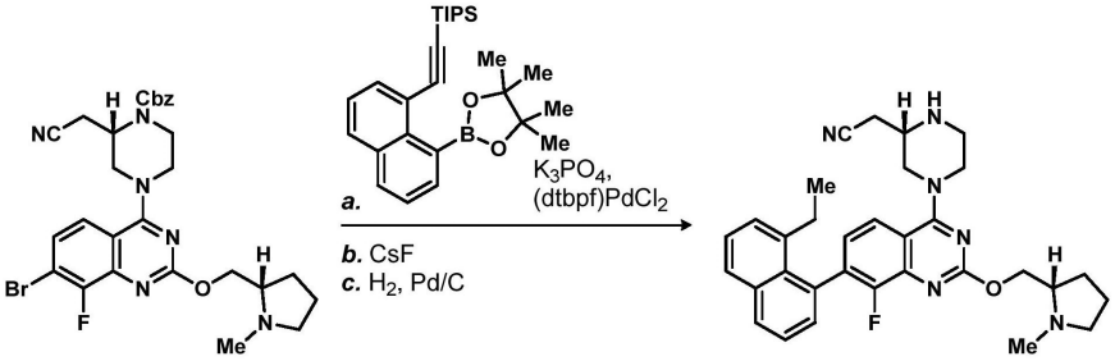
[0380] 将(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(200mg,0.32mmol)溶解于EtOH(20mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,340mg,0.32mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{29}F_2N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$495.2;实测值495.2;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.77(d,J=

8.7Hz,1H),7.31-7.22(m,2H),6.76(d,J＝8.2Hz,1H),6.73-6.66(m,1H),4.56-4.50(m,1H),4.50-4.40(m,2H),4.36-4.30(m,1H),3.46-3.38(m,1H),3.30-3.26(m,1H),3.19-3.07(m,3H),3.06-2.98(m,1H),2.85-2.77(m,1H),2.73-2.67(m,2H),2.54(s,3H),2.43-2.32(m,1H),2.18-2.05(m,1H),1.90-1.72(m,3H)。



中间体40

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

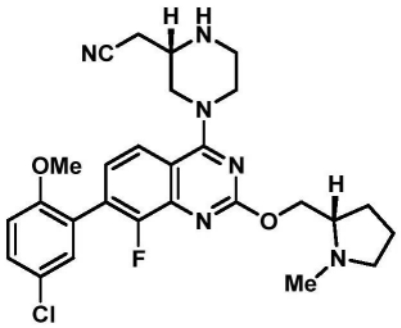
[0381] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(70mg,0.12mmol)和(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)硼酸(41mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.18mL,0.35mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(3.8mg,5.9μmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(60mg,0.07mmol,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{49}H_{58}FN_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$825.4;实测值825.8;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.05-8.00(m,2H),7.88-7.83(m,1H),7.80-7.76(m,1H),7.63-7.58(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.45-7.34(m,7H),5.27-5.10(m,3H),4.65-4.29(m,6H),4.52-4.28(m,3H),3.83-3.60(m,1H),3.56-3.37(m,1H),3.20-2.89(m,4H),2.51-2.41(m,1H),2.22(s,1H),1.89-1.75(m,3H),0.90-0.85(m,18H),0.62-0.45(m,3H)。

步骤2:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0382] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(50mg,0.061mmol)溶解于DMF(4mL)中,并且添加CsF(28mg,0.18mmol)。将悬浮液在60℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(10mL)和盐水(5mL)稀释。将各层分离,并且将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{38}FN_6O_3$的计算值$[M+H]^+$669.3;实测值669.5。

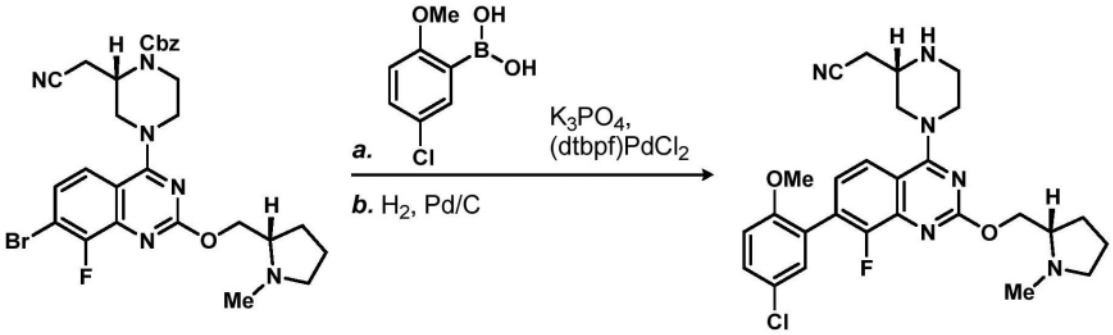
步骤3:2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0383] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(50mg,0.075mmol)溶解于EtOH(10mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,80mg,0.075mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{36}FN_6O$的计算值$[M+H]^+$539.3;实测值539.2。



中间体41

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



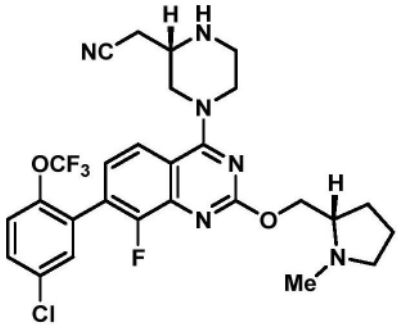
步骤1:(S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0384] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(70mg,0.117mmol)和(5-氯-2-甲氧基苯基)硼酸(21.84mg,0.117mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.18mL,1.0mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(3.8mg,5.8μmol),并且将反应混合物在100℃下加热

2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(55mg,0.08mmol,71%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClFN_6O_4$的计算值$[M+H]^+$659.3;实测值659.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.43-7.28(m,8H),7.13(d,J=8.9Hz,1H),5.26-5.15(m,2H),4.80-4.76(m,2H),4.62-4.49(m,2H),4.46-4.35(m,2H),4.17-4.11(m,1H),3.80(s,3H),3.73-3.68(m,1H),3.60-3.48(m,1H),3.18-3.13(m,1H),3.06-2.96(m,2H),2.92-2.86(m,1H),2.57(s,3H),2.48-2.42(m,1H),2.16-2.12(m,1H),1.89-1.78(m,3H)。

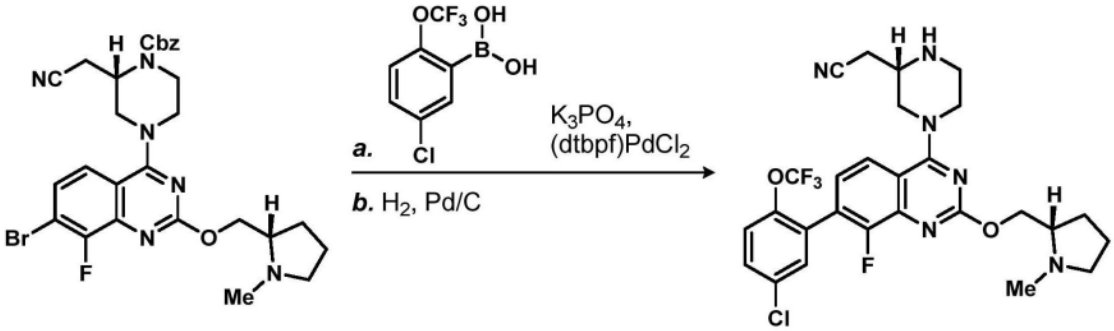
步骤2:2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0385] 将(S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(60mg,0.09mmol)溶解于EtOH(15mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,97mg,0.09mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}ClFN_6O_2$的计算值$[M+H]^+$525.2;实测值525.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.42(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.31(d,J=2.5Hz,1H),7.26(dd,J=8.5,6.6Hz,1H),7.12(d,J=8.9Hz,1H),4.54-4.41(m,4H),4.37-4.29(m,1H),3.80(s,3H),3.46-3.40(m,1H),3.19-3.10(m,3H),3.05-2.99(m,1H),2.84-2.78(m,2H),2.72-2.68(m,2H),2.54(s,3H),2.40-2.35(m,1H),2.16-2.09(m,1H),1.86-1.77(m,3H)。



中间体42

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



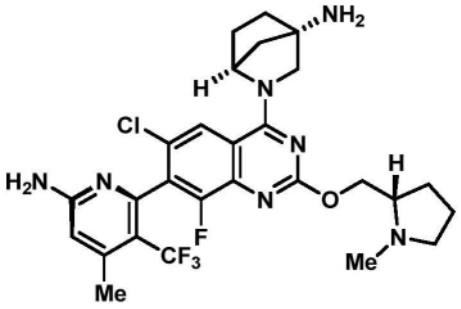
步骤1:(S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-

基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0386] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(75mg,0.126mmol)和(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(30mg,0.126mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.19mL,1.0mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(4.1mg,6.3μmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(67mg,0.09mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}ClF_4N_6O_4$的计算值$[M+H]^+$713.2;实测值713.5;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.91(d,J=8.7Hz,1H),7.61-7.57(m,1H),7.51-7.48(m,1H),7.42-7.29(m,5H),5.25-5.13(m,2H),4.78-4.72(m,1H),4.57(br s,3H),4.54-4.46(m,2H),4.43-4.31(m,2H),4.19-4.10(m,1H),3.74-3.66(m,1H),3.60-3.53(m,1H),3.20-3.12(m,1H),3.09-2.93(m,2H),2.91-2.81(m,1H),2.56(s,3H),2.48-2.37(m,1H),2.20-2.06(m,1H),1.93-1.75(m,3H)。

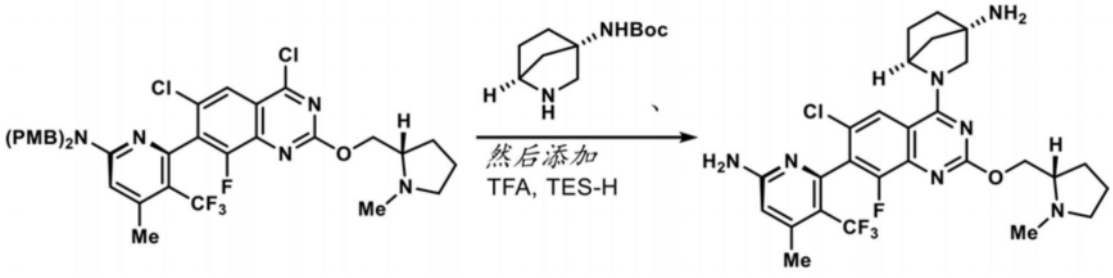
步骤2:2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0387] 将(S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(65mg,0.09mmol)溶解于EtOH(15mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,97mg,0.09mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{28}ClF_4N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$579.2;实测值579.2。



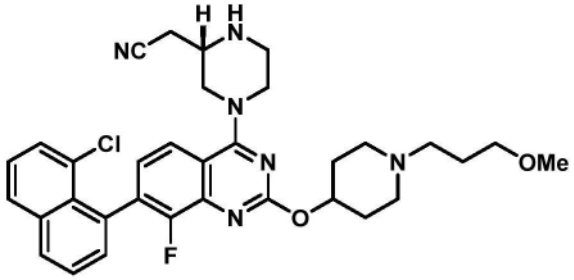
中间体43

(1S,4S)-2-((R)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺



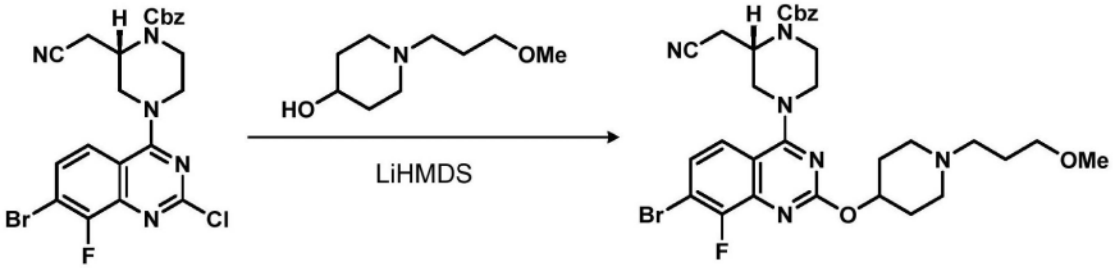
[0388] 将6-((R)-4,6-二氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-

N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺,HCl(35mg,0.045mmol)和((1S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)氨基甲酸叔丁酯(11.42mg,0.054mmol)合并并且悬浮于DCM(0.5mL)中。添加DIPEA(39μl,0.22mmol),并且将反应混合物在40℃下加热15min。向此溶液中添加三乙基硅烷(29μl,0.18mmol)和TFA(0.5mL),并且将所得混合物在40℃下再保持16h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物与甲苯(3×1mL)共沸以提供呈粗油状物的期望产物,将其不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{31}ClF_4N_7O$的计算值$[M+H]^+$580.2;实测值580.3。



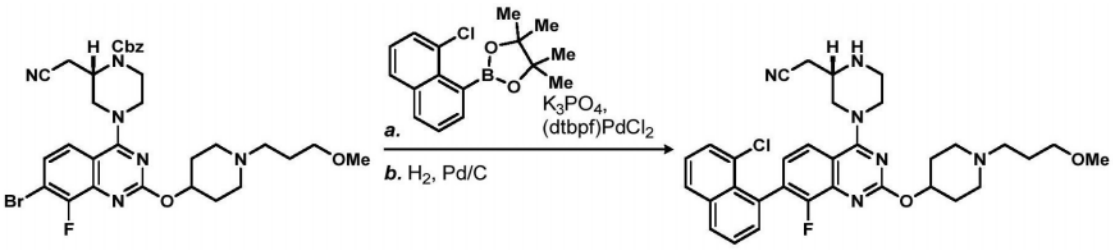
中间体44

(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤1:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0389] 将(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(120mg,0.23mmol)和1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-醇(40mg,0.23mmol)溶解于THF(5mL)中,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,0.5mL,0.5mmol)。将所得溶液在室温下搅拌24h。将反应混合物用水(5mL)和EtOAc(10mL)淬灭。将各层分离,并且将有机相用盐水(5mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8%MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈浅黄色固体的期望产物(81mg,0.12mmol,53%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{36}BrFN_6O_4$的计算值$[M+H]^+$655.2;实测值655.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.73(d,J=9.3Hz,1H),7.49(dd,J=9.3,6.3Hz,1H),7.44-7.30(m,5H),5.27-5.08(m,3H),4.68-4.55(m,2H),4.33(br d,J=4.5Hz,2H),3.68(s,2H),3.62-3.50(m,2H),3.50-3.43(m,3H),3.30(br s,1H),3.10-2.94(m,2H),2.94-2.74(m,2H),2.57-2.43(m,2H),2.29-2.08(m,2H),1.99-1.88(m,2H),1.87-1.73(m,2H),1.73-1.60(m,2H)。

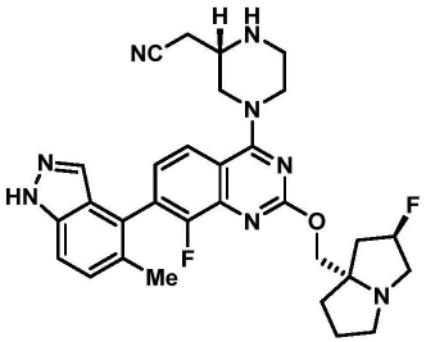


步骤2:(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0390] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(80mg,0.12mmol)和2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(35mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(2mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.18mL,1.0mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(4.0mg,6.1μmol),并且将反应混合物在100℃下加热12h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8%MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(30mg,0.04mmol,%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{33}ClFN_6O_4$的计算值$[M+H]^+$737.3;实测值737.2。

步骤3:(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

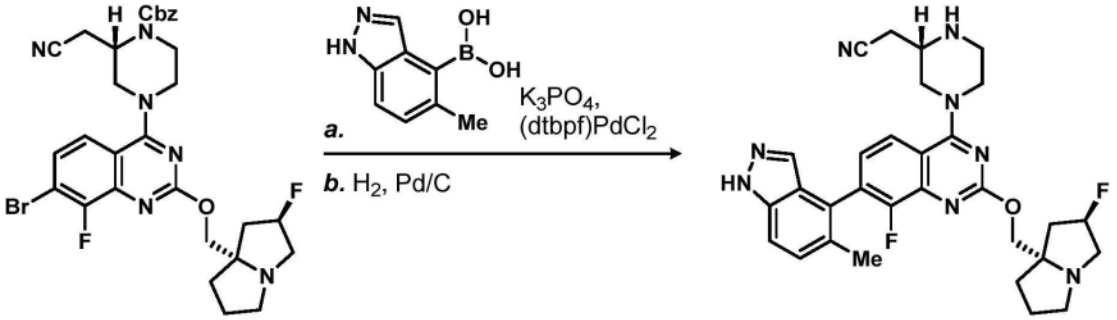
[0391] 将(S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(30mg,0.04mmol)溶解于EtOH(10mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,43mg,0.04mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{37}ClFN_6O_2$的计算值$[M+H]^+$603.2;实测值603.5;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.85(br d,J=8.9Hz,2H)7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.55-7.40(m,1H),7.37-7.24(m,2H),5.29-5.19(m,1H),4.63(br s,1H),4.29(br dd,J=15.3,2.6Hz,2H),4.15(t,J=6.8Hz,1H),3.52-3.38(m,3H),3.36-3.34(m,2H),3.24-3.08(m,2H),3.07-2.96(m,2H),2.93-2.81(m,2H),2.80-2.65(m,2H),2.55-2.41(m,1H),2.39-2.28(m,2H),2.23-2.11(m,1H),1.99-1.88(m,2H),1.86-1.65(m,2H),1.42-1.23(m,2H)。



中间体45

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

(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

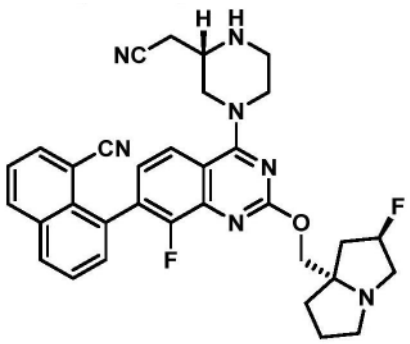


步骤1:(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0392] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(70mg,0.11mmol)和(5-甲基-1H-吲唑-4-基)硼酸(19mg,0.11mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(2mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.16mL,0.33mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(4.0mg,6.1μmol),并且将反应混合物在100℃下加热12h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(39mg,0.06mmol,52%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{39}F_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$693.3;实测值693.5;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ 7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.61-7.58(m,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.42-7.32(m,7H),5.31(d,J=56.4Hz,1H),5.22-5.17(m,2H),4.60-4.53(m,2H),4.50-4.41(m,2H),4.33-4.23(m,2H),4.18-4.12(m,2H),3.78-3.69(m,1H),3.63-3.50(m,2H),3.47-3.41(m,1H),3.21-3.14(m,2H),3.06(s,4H),2.27-2.12(m,3H),2.03-1.95(m,2H),1.94-1.87(m,1H)。

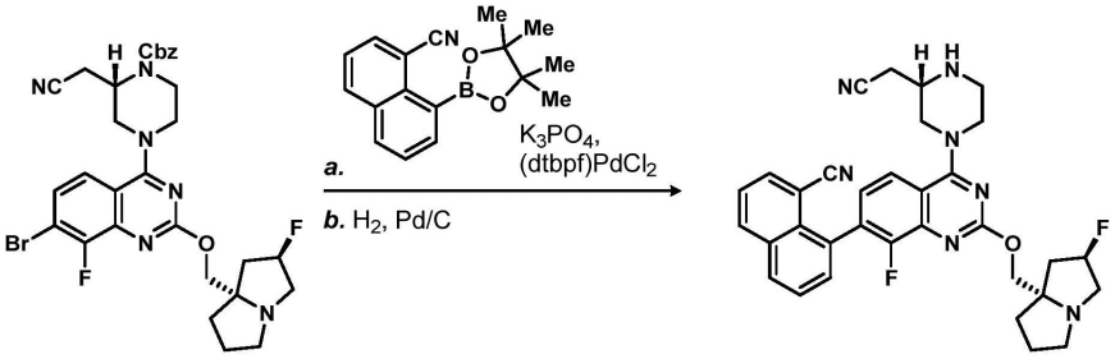
步骤2:2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0393] 将(2S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(39mg,0.056mmol)溶解于EtOH(10mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,59mg,0.056mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{33}F_2N_8O$的计算值$[M+H]^+$559.3;实测值559.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ 7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.60(d,J=3.9Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.31(ddd,J=8.6,6.5,1.9Hz,1H),5.31(d,J=55.8Hz,1H),4.59-4.51(m,1H),4.41-4.35(m,1H),4.35-4.31(m,1H),4.28-4.24(m,1H),4.13(t,J=6.7Hz,1H),3.53-3.43(m,2H),3.27-3.10(m,8H),3.06-2.98(m,3H),2.42-2.32(m,1H),2.23-2.13(m,2H),2.01-1.95(m,2H),1.94-1.85(m,1H)。



中间体46

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈

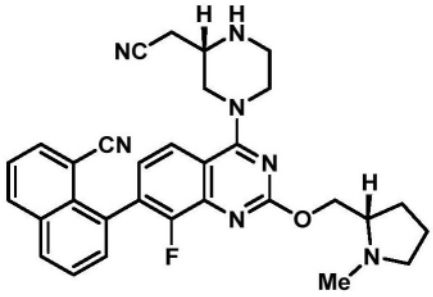


步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0394] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(70mg,0.11mmol)和8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-萘甲腈(31mg,0.11mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(2mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.16mL,0.33mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(3.6mg,5.5μmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(35mg,0.05mmol,45%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_2N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$714.3;实测值714.3。

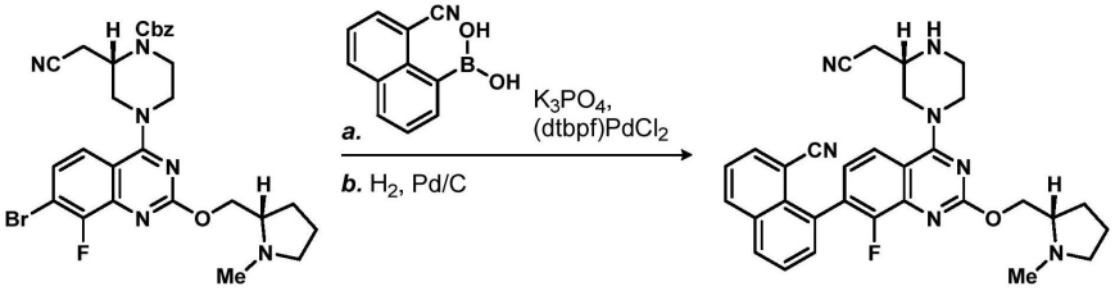
步骤2:8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈的制备

[0395] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(30mg,0.04mmol)溶解于EtOH(10mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,45mg,0.04mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}F_2N_7O$的计算值[M+H]$^+$559.3;实测值559.4。



中间体47

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈

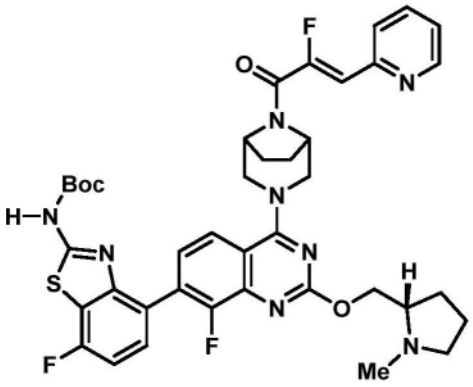


步骤1:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0396] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(70mg,0.12mmol)和(8-氰基萘-1-基)硼酸(23mg,0.12mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(4mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.18mL,0.35mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(3.8mg,5.9μmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(40mg,0.06mmol,51%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}FN_7O_3$的计算值$[M+H]^+$670.3;实测值670.5。

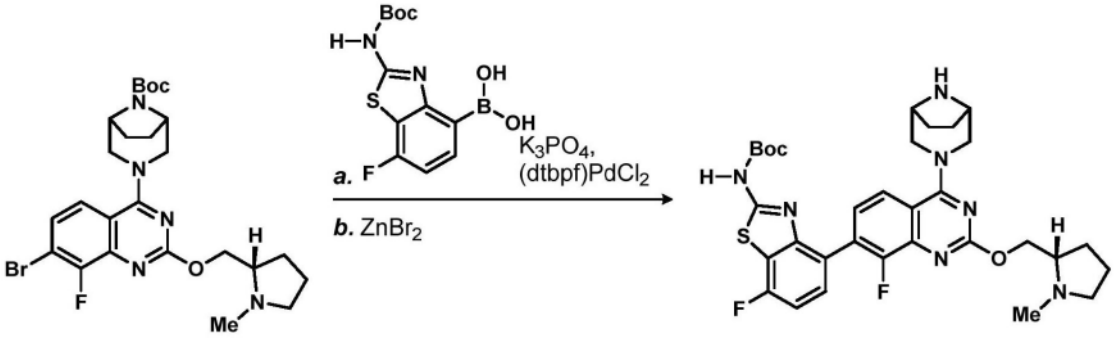
步骤2:8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈的制备

[0397] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(40mg,0.06mmol)溶解于EtOH(10mL)中,并且添加钯碳(10wt.%,64mg,0.04mmol)。将氢气鼓泡通过溶液,并且将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌1.5h。将溶液通过Celite™垫过滤并且浓缩以提供期望产物,该期望产物可以不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{31}H_{31}FN_7O$的计算值$[M+H]^+$536.3;实测值536.4。



中间体48

(7-氟-4-(8-氟-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



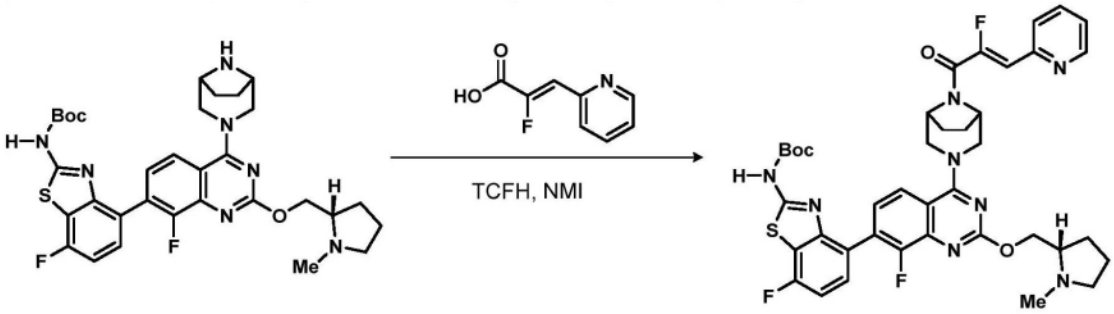
步骤1:(1R,5S)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0398] (1R,5S)-3-(7-溴-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(200mg,0.36mmol)和(2-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(113mg,0.36mmol)作为固体合并,并且溶解于二噁烷(5mL)中。添加磷酸钾溶液(2.0M,0.55mL,1.1mmol),并且将氮气鼓泡通过溶液持续15min。添加呈固体的[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((dtbpf)$PdCl_2$)(11.8mg,0.018mmol),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/具有5% NH_4OH的DCM)纯化以提供呈灰白色固体的期望产物(60mg,0.08mmol,22%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{45}F_2N_7O_5S$的计算值$[M+H]^+$738.3;实测值738.6。

步骤2:(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

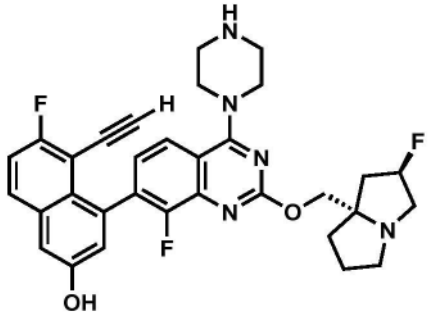
[0399] 将(1R,5S)-3-(7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(60mg,0.08mmol)溶解于DCM(5mL)中,并且一次性添加溴化锌(37mg,0.16mmol)。将所得悬浮液在40℃下加热3h。添加水(10mL)以淬灭反应,并且将混合物搅拌10min。添加

EtOAc(10mL),并且将各层分离。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,30mm×100mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:100%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/0%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)纯化以提供呈白色固体的期望产物(30mg,0.05mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{38}F_2N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$638.3;实测值638.4;^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,5.4Hz,1H),7.46(dd,J=8.5,6.7Hz,1H),7.17(t,J=8.7Hz,1H),4.54(br s,1H),4.53(br s,1H),4.51(br d,J=13.3Hz,2H),3.67(br s,2H),3.62(br d,J=12.7Hz,2H),3.16-3.07(m,1H),2.70(s,3H),2.67-2.60(m,1H),2.25-2.17(m,1H),1.97-1.92(m,5H),1.90-1.82(m,5H),1.56(s,9H)。



步骤3:(7-氟-4-(8-氟-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0400] 将(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.05mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(8mg,0.05mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(40μL,0.5mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7mg,0.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加EtOAc(10mL)和水(10mL),并且将各层分离。将有机相用盐水(5mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{42}F_3N_8O_4S$的计算值$[M+H]^+$786.3;实测值786.3。



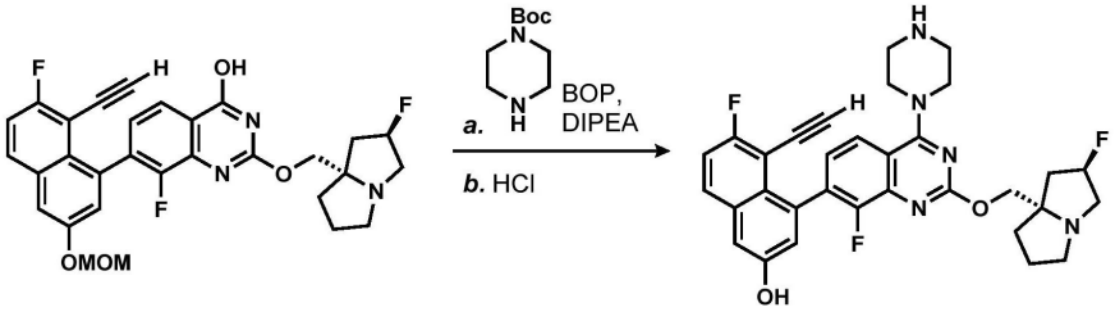
中间体49

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-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚



步骤1:7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-醇的制备

[0401] 将(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(根据WO 2022/061251中描述的程序制备,430mg,0.58mmol)溶解于THF(6mL)中,并且逐滴添加TBAF溶液(在THF中1.0M,0.58mL,0.58mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟并且浓缩。将残余物吸收在EtOH(6mL)中,并且添加氢氧化钠溶液(1.0M,1.7mL,1.7mmol)。将反应混合物在60℃下加热16h并且在70℃下再加热16h。添加EtOAc(10mL)和水(10mL),并且将各层分离。将水层用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(0→10%MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(256mg,0.23mmol,40%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{27}F_3N_3O_4$的计算值$[M+H]^+$550.2;实测值550.1;^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.12-8.04(m,1H),7.82(br d,J=8.0Hz,1H),7.69(br s,1H),7.53(br t,J=8.8Hz,1H),7.31-7.22(m,2H),5.44-5.22(m,2H),5.31(d,J=56.7Hz,1H),4.23-4.07(m,2H),4.02(s,1H),3.44(s,3H),3.40-3.23(m,1H),3.25-3.01(m,3H),2.84(br d,J=5.8Hz,1H),2.24-1.94(m,3H),1.89-1.76(m,3H)。



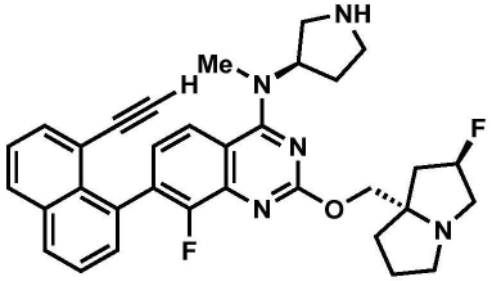
步骤2:4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0402] 将7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-醇(20mg,0.04mmol)溶解于MeCN(0.5mL)中。添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(14mg,0.07mmol)和DIPEA(0.03mL,0.18mmol),并且将反应混合物在60℃下加热1h。将溶液浓缩,并且将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{43}F_3N_5O_5$的计算值[M+H]+718.3;实测值718.2。

步骤3:5-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-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚的制备

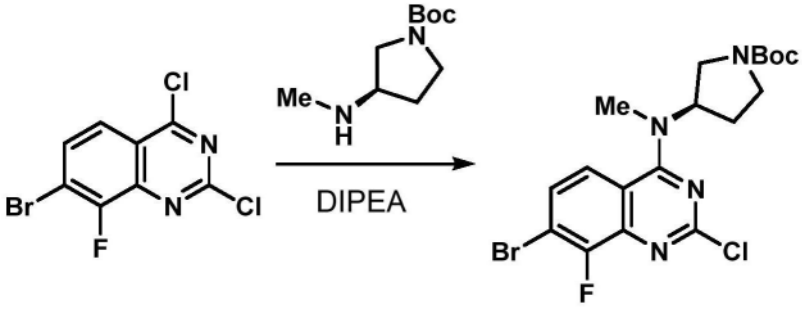
[0403] 将4-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.04mmol)

溶解于二噁烷(0.5mL)和甲醇(0.5mL)中。逐滴添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,0.1mL,0.4mmol),并且将反应混合物搅拌2h。将溶液通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:94%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/6%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(21.1mg,0.03mmol,73%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{31}F_3N_5O_2$的计算值[M+H]+574.2;实测值574.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21-9.03(m,1H),8.01-7.93(m,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.47(t,J=9.0Hz,1H),7.38(d,J=2.3Hz,1H),7.37-7.33(m,1H),7.09(d,J=2.3Hz,1H),5.56(d,J=52.2Hz,1H),4.65-4.54(m,2H),4.00-3.91(m,4H),3.88-3.72(m,3H),3.53-3.42(m,5H),3.42-3.27(m,1H),2.66-2.52(m,3H),2.38-2.28(m,1H),2.25-2.12(m,2H),2.10-1.97(m,1H)。



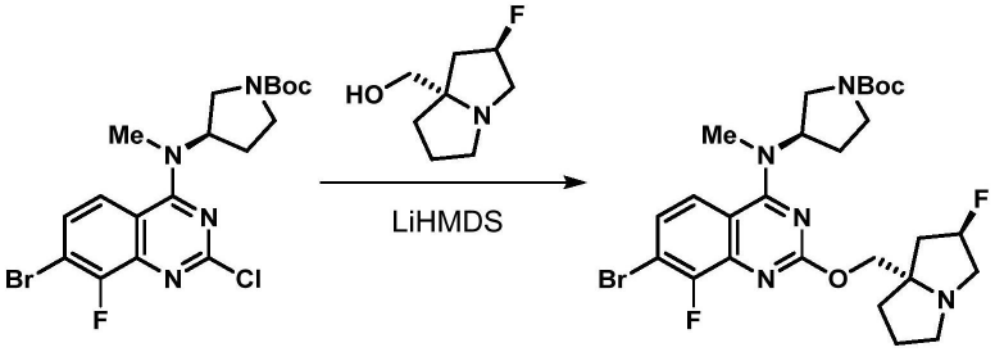
中间体50

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺



步骤1:(R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

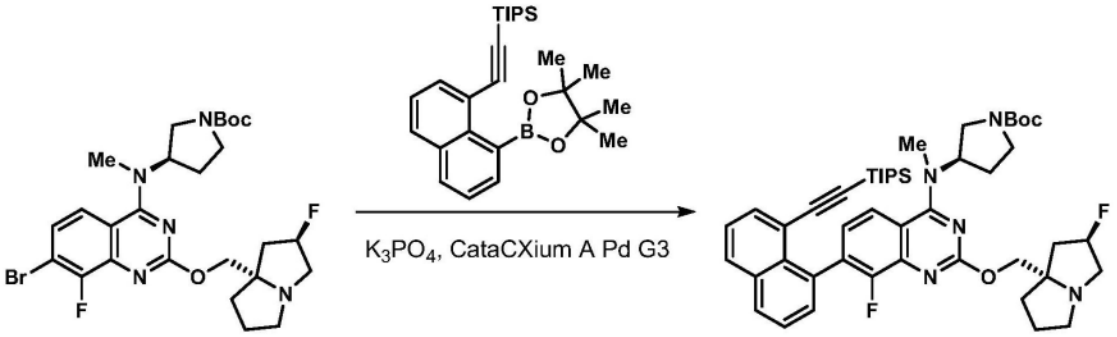
[0404] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(450mg,1.52mmol)悬浮于DCM(5mL)中,并且将混合物冷却至0℃。添加DIPEA(0.40mL,2.28mmol),随后添加(R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(335mg,1.67mmol),并且允许溶液升温至室温。将反应混合物在室温下搅拌2h,然后直接浓缩并且不经额外的纯化而用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{18}H_{22}BrClFN_4O_2$的计算值$[M+H]^+$459.1;实测值459.0。



步骤2:(R)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0405] 将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(242mg,1.52mmol)溶解于THF(5.0mL)中,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,3.8mL,3.8mmol)。在搅拌5min之后,添加呈固体的(R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.52mmol),并且将反应混合物在65℃下加热48h。

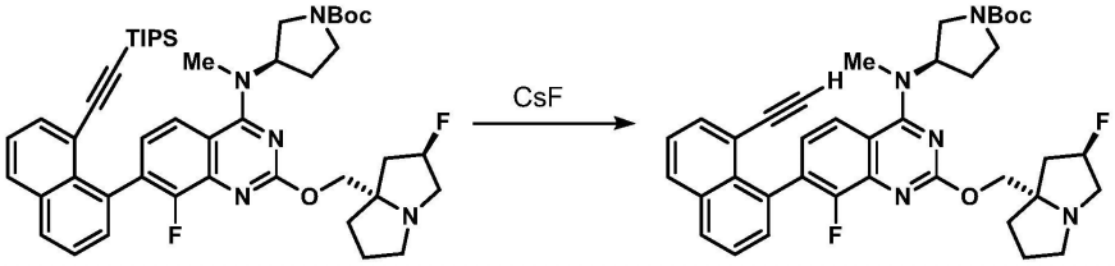
[0406] 将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供期望产物(500mg,0.858mmol,经两个步骤56.4%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{35}BrClF_2N_5O_3$的计算值$[M+H]^+$582.2;实测值582.2;$^1H$ NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.53(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.32(dd,J=9.0,6.3Hz,1H),5.27(d,J=53.8Hz,1H),5.13-5.04(m,1H),4.26(d,J=10.3Hz,1H),4.15(d,J=10.3Hz,1H),3.88-3.79(m,1H),3.72-3.56(m,1H),3.50-3.30(m,2H),3.28-3.14(m,3H),3.24(s,3H),3.00-2.93(m,1H),2.29-2.10(m,5H),1.98-1.83(m,3H),1.48(s,9H)。



步骤3:(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(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)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

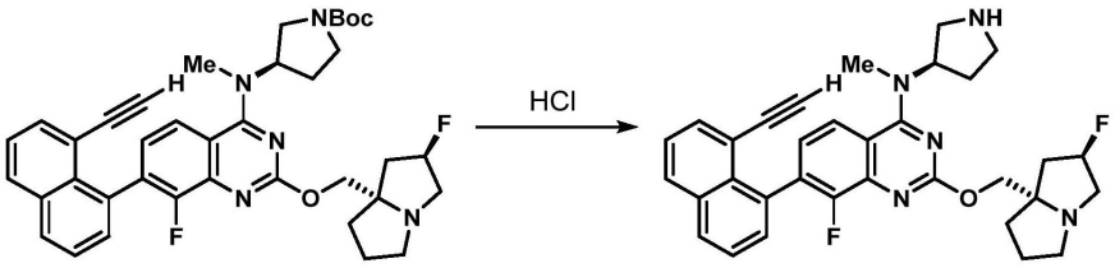
[0407] 将(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.086mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(37mg,0.086mmol)和甲磺酸(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(3.1mg,4.3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2mL),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→10%MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(65mg,0.080mmol,93%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对

$C_{47}H_{62}F_2N_5O_3Si$的计算值[M+H]$^+$810.5;实测值810.9;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.04-8.00(m,2H),7.98-7.91(m,1H),7.79-7.76(m,1H),7.64-7.58(m,1H),7.54-7.48(m,1H),7.46-7.41(m,1H),7.37-7.28(m,1H),5.32(d,J＝55.4Hz,1H),4.41-4.14(m,2H),3.97-3.60(m,2H),3.51-3.42(m,3H),3.09-2.98(m,2H),2.51-2.12(m,6H),2.09-1.85(m,4H),1.50(s,9H),1.49-1.48(m,3H),0.95-0.86(m,18H),0.63-0.52(m,3H)。



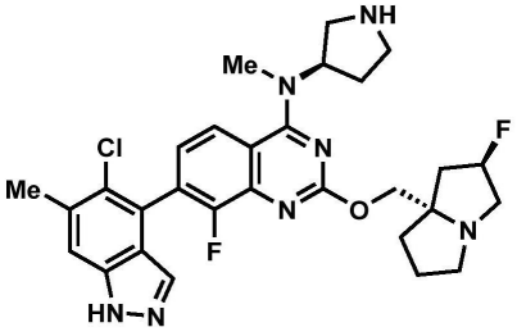
步骤4:(R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0408] 将(S)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.074mmol)溶解于DMF(2mL)中,并且添加呈固体的氟化铯(34mg,0.22mmol)。将混合物在60℃下加热1h。将悬浮液冷却至室温并且用EtOAc(5mL)和水(5mL)稀释。将各层分离,并且将有机相用盐水(5mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{42}F_2N_5O_3$的计算值[M+H]$^+$654.3,实测值654.4。



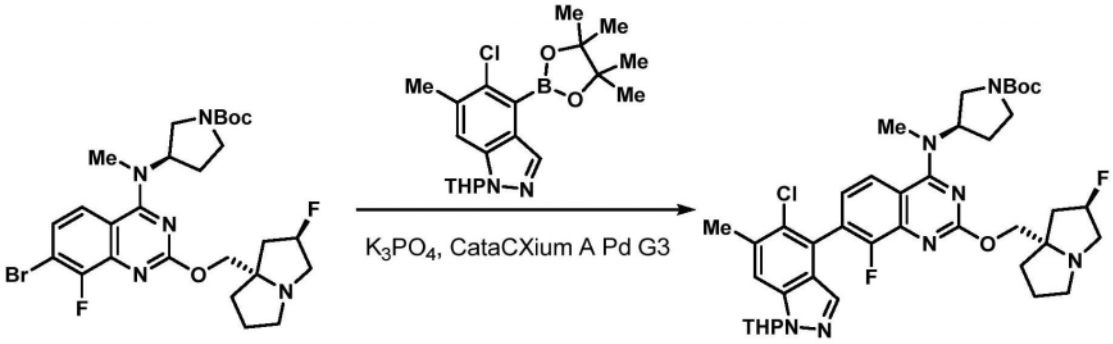
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺的制备

[0409] 将(S)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.073mmol)溶解于DMF(0.5mL)中,并且逐滴添加HCL溶液(在二噁烷中4.0M,0.25mL,1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物从DCM(2×5mL)中蒸发以提供呈其HCl盐的期望产物(40mg,0.068mmol,经两个步骤92％产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{34}F_2N_5O$的计算值[M+H]$^+$554.3;实测值554.2。



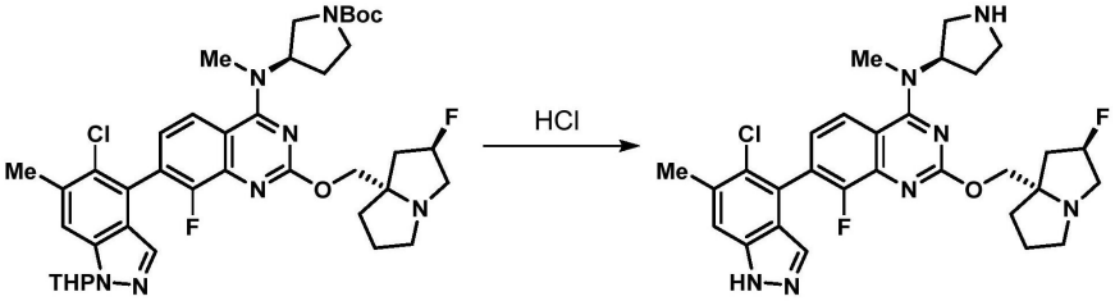
中间体 51

7-(5-氯-6-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)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺



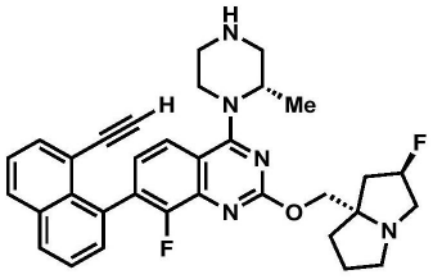
步骤1:(3R)-3-((7-(5-氯-6-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0410] 将(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.086mmol)、5-氯-6-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(可商购的,32mg,0.086mmol)和甲磺酸(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物(cataCXium A Palladacycle Gen3)(3.1mg,4.3μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2mL),并且将反应混合物在100℃下加热2h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(51mg,0.067mmol,79%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{49}ClF_2N_7O_4$的计算值$[M+H]^+$752.3;实测值752.3。



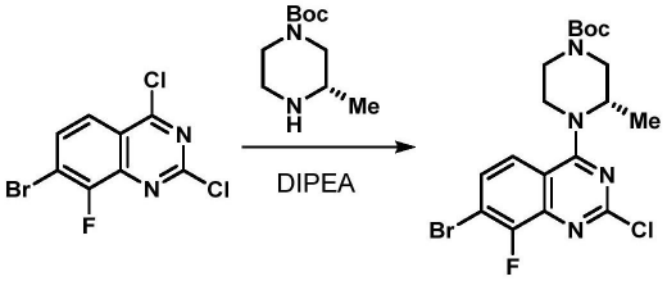
步骤2:7-(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺的制备

[0411] 将(3S)-3-((7-(5-氯-6-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(51mg,0.067mmol)溶解于二噁烷(0.5mL)中,并且逐滴添加HCL溶液(在二噁烷中4.0M,0.25mL,1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物从DCM(2×5mL)中蒸发以提供呈其HCl盐的期望产物(30mg,0.046mmol,69%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{29}H_{33}ClF_2N_7O$的计算值$[M+H]^+$568.2;实测值568.2。



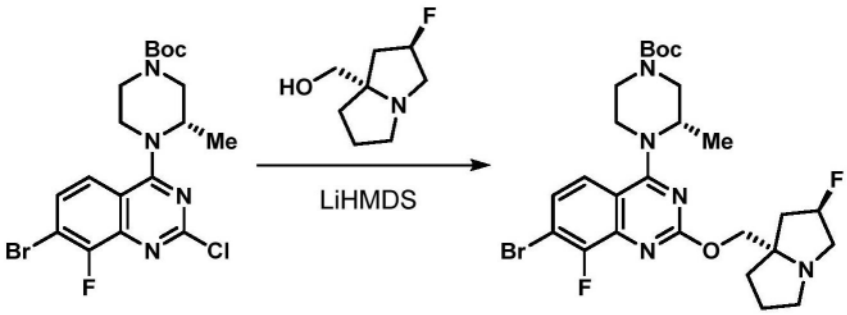
中间体52

7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉



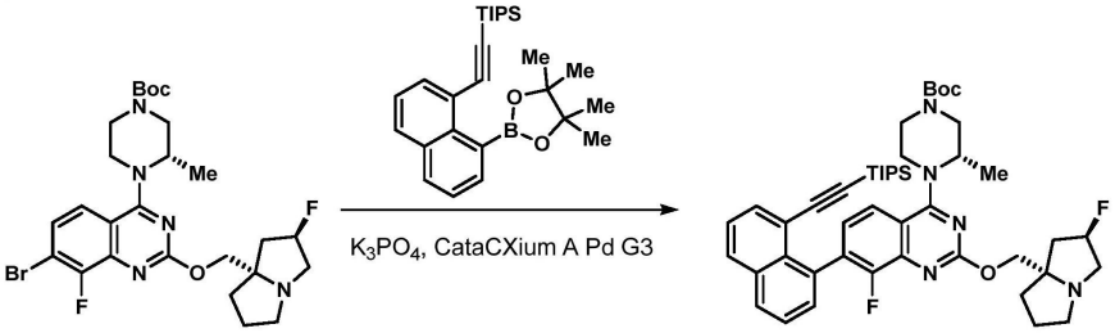
步骤1:(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0412] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(500mg,1.69mmol)溶解于二噁烷(15mL)中。逐滴添加DIPEA(0.9mL,5.1mmol),随后逐滴添加(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(340mg,1.69mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(5→50% EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(701mg,1.53mmol,90%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{18}H_{22}BrClFN_4O_2$的计算值$[M+H]^+$459.1;实测值459.1;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.53(dd,J=9.1,6.1Hz,1H),7.45(dd,J=9.1,0.7Hz,1H),4.65(s,1H),4.30-3.82(m,3H),3.69-3.53(m,1H),3.37-2.86(m,2H),1.49(s,9H),1.44(d,J=6.8Hz,3H)。



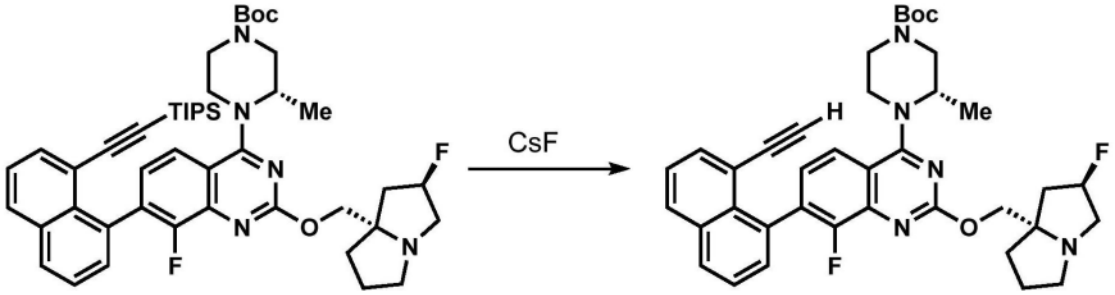
步骤2:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0413] 将(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.09mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl盐(234mg,1.20mmol)溶解于THF(12mL)中,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,2.4mL,2.4mmol)。将反应混合物在65℃下加热16h。将溶液部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈黄色固体的期望产物(415mg,0.71mmol,66%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{26}H_{35}BrF_2N_5O_3$的计算值$[M+H]^+$582.2;实测值582.1;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.63(dd,J=9.0,1.3Hz,1H),7.46(dd,J=9.0,6.4Hz,1H),5.30(d,J=54.6Hz,1H),4.79-4.69(m,1H),4.27(d,J=10.5Hz,1H),4.20(d,J=10.5Hz,1H),4.23-4.15(m,1H),4.14-4.03(m,1H),3.94-3.87(m,1H),3.69-3.58(m,1H),3.30-3.13(m,5H),3.06-2.96(m,1H),2.39-2.09(m,3H),2.02-1.85(m,3H),1.49(s,9H),1.40(d,J=6.7Hz,3H)。



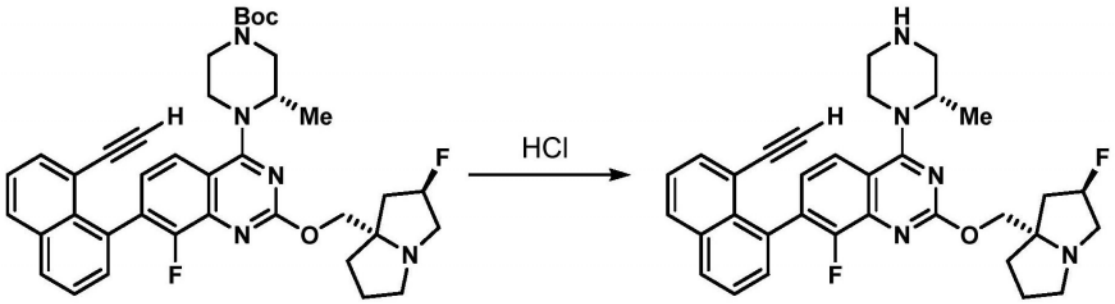
步骤3:(S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0414] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.258mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(112mg,0.26mmol)和甲磺酸(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)二氯甲烷加合物[cataCXium A Palladacycle Gen.3](9.4mg,0.013mmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(2mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,390μL,0.77mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热2h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→10%MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(190mg,0.024mmol,91%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{47}H_{62}F_2N_5O_3Si$的计算值$[M+H]^+$810.5;实测值810.3;^1HNMR(500MHz,CD_3OD)δ8.07-7.98(m,2H),7.80-7.69(m,2H),7.64-7.58(m,1H),7.54-7.48(m,1H),7.45-7.39(m,1H),7.37-7.30(m,1H),5.30(d,J=55.0Hz,1H),4.96-4.87(m,1H),4.34-4.07(m,4H),4.00-3.91(m,1H),3.84-3.58(m,1H),3.28-3.13(m,5H),3.07-2.97(m,1H),2.40-2.12(m,3H),2.10-1.93(m,3H),1.54(d,J=6.7Hz,1.5H),1.52-1.49(m,9H),1.37(d,J=6.6Hz,1.5H),0.93-0.85(m,18H),0.59-0.50(m,3H)。



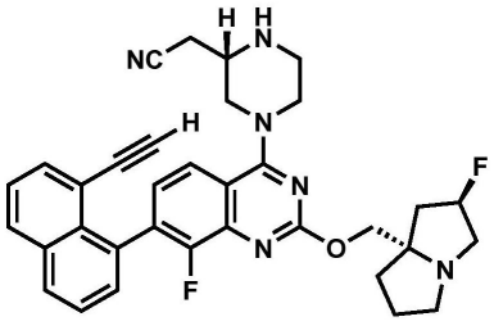
步骤4:(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0415] 将(S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg,0.235mmol)溶解于DMF(3mL)中,并且添加呈固体的氟化铯(107mg,0.70mmol)。将混合物在60℃下加热1h。将悬浮液冷却至室温并且用EtOAc(10mL)和水(5mL)稀释。将各层分离,并且将有机相用盐水(5mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{42}F_2N_5O_3$的计算值$[M+H]^+$654.3;实测值654.5。



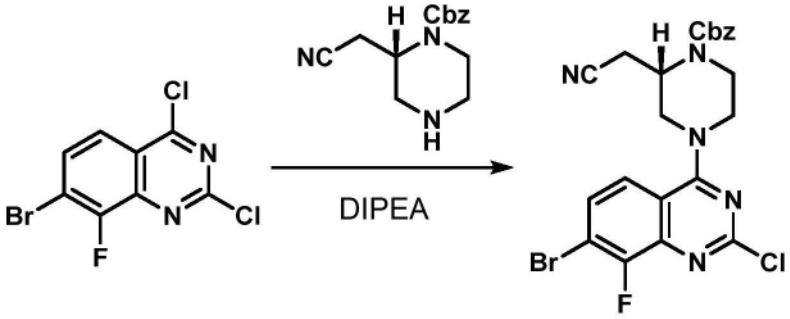
步骤5:7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉的制备

[0416] 将(S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.214mmol)溶解于二噁烷(1.0mL)中,并且逐滴添加HCL溶液(在二噁烷中4.0M,0.25mL,1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物从DCM(2×5mL)中蒸发以提供呈其HCl盐的期望产物(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{34}F_2N_5O$的计算值$[M+H]^+$554.3;实测值554.2。



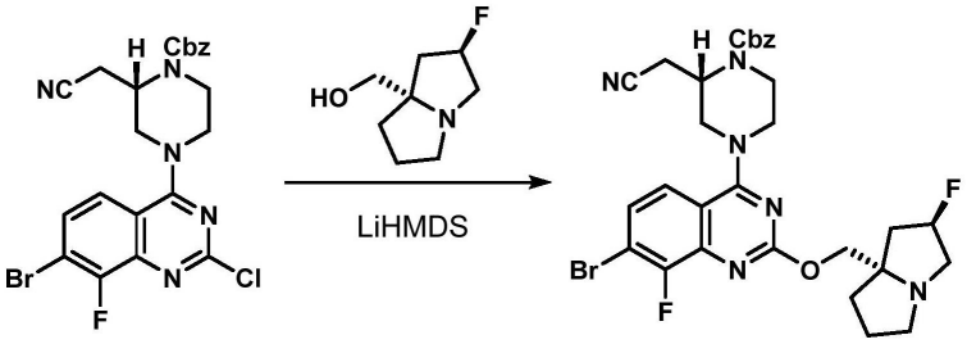
中间体53

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈



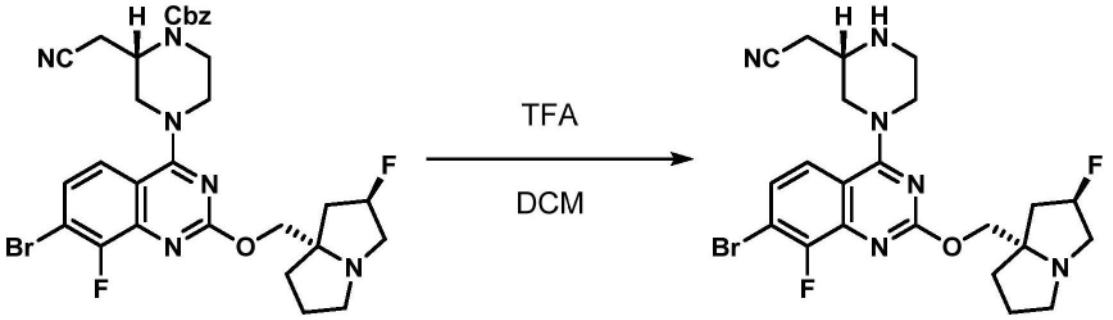
步骤1:(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0417] 将7-溴-2,4-二氯-8-氟喹唑啉(500mg,1.69mmol)溶解于二噁烷(15mL)中。逐滴添加DIPEA(0.9mL,5.1mmol),随后逐滴添加(S)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基苄酯(438mg,1.69mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(5→50%EtOAc/己烷)纯化以提供呈白色固体的期望产物(790mg,1.53mmol,90%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{22}H_{19}BrClFN_5O_2$的计算值[M+H]$^+$518.0;实测值518.1;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.81(dd,J=9.2,1.5Hz,1H),7.69(dd,J=9.2,6.4Hz,1H),7.44-7.29(m,5H),5.24-5.14(m,2H),4.79-4.73(m,1H),4.50-4.34(m,2H),4.15-4.08(m,1H),3.84-3.71(m,1H),3.70-3.61(m,1H),3.59-3.47(m,1H),3.05-2.88(m,2H)。



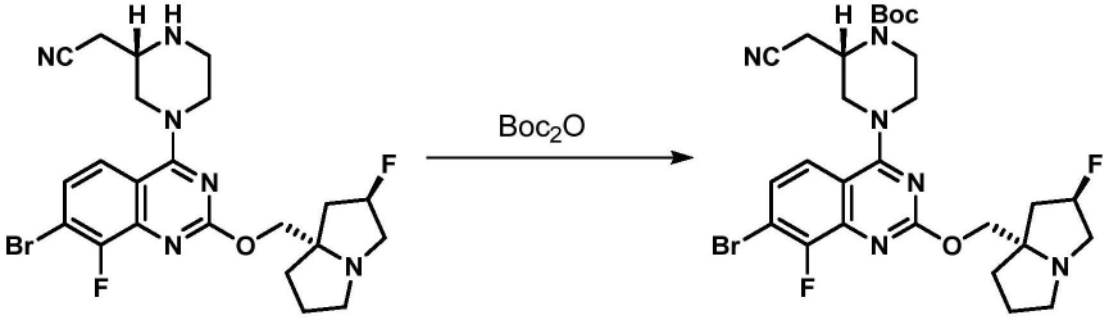
步骤2:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯的制备

[0418] 将(S)-4-(7-溴-2-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)-哌嗪-1-甲酸苄酯(120mg,0.23mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇,HCl盐(50mg,0.25mmol)溶解于THF(5mL)中,并且逐滴添加LiHMDS溶液(在THF中1.0M,0.51mL,0.51mmol)。将反应混合物在65℃下加热16h。将溶液部分地浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(50→100%具有5% Et_3N的EtOAc/己烷)纯化以提供呈黄色固体的期望产物(90mg,0.14mmol,61%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{30}H_{32}BrF_2N_6O_3$的计算值[M+H]$^+$641.2;实测值641.3;^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.72(dd,J=9.0,1.4Hz,1H),7.48(dd,J=9.0,6.4Hz,1H),7.41-7.32(m,5H),5.30(d,J=54.0Hz,1H),5.18(s,2H),4.79-4.71(m,1H),4.44-4.30(m,2H),4.28(d,J=10.4Hz,1H),4.23(d,J=10.4Hz,1H),3.73-3.66(m,1H),3.56-3.49(m,2H),3.26-3.14(m,4H),3.06-2.94(m,3H),2.39-2.09(m,3H),2.02-1.85(m,3H)。



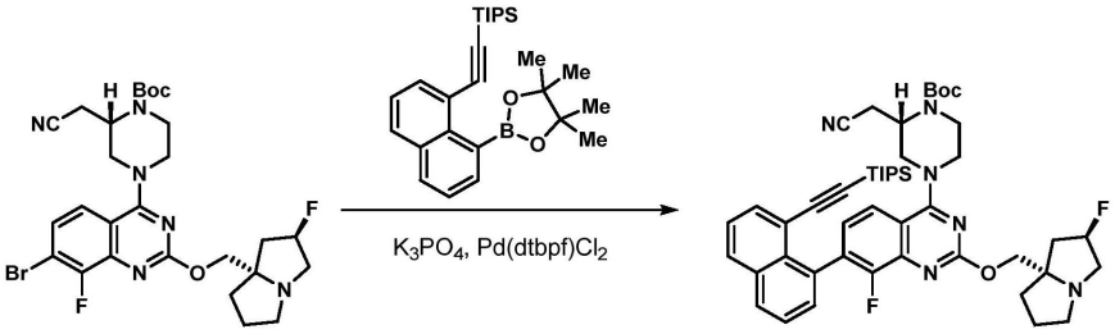
步骤3:2-((S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0419] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸苄酯(100mg,0.156mmol)放置于微波小瓶中,并且添加DCM(1mL)和TFA(0.25mL)。将反应混合物在微波中在90℃下加热3h。将溶液直接浓缩,并且将残余物从DCM(3×5mL)中蒸发。将粗材料不经额外的纯化直接用于下一步骤中。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{22}H_{26}BrF_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$507.1;实测值507.1。



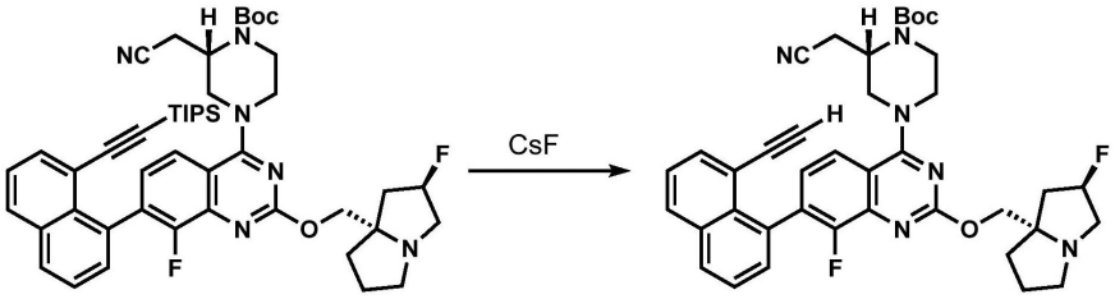
步骤4:(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0420] 将2-((S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(110mg,0.217mmol)溶解于DCM(15mL)中,并且添加三乙胺(0.09mL,0.65mmol),随后添加二碳酸二叔丁酯(0.08mL,0.325mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将溶液浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→8% MeOH/DCM)直接纯化以提供呈黄色固体的期望产物(85mg,0.140mmol,65%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{27}H_{34}BrF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$607.1;实测值607.3;^{1}HNMR(500MHz,CD_3OD)δ7.73(dd,J=9.0,1.6Hz,1H),7.48(dd,J=9.0,6.4Hz,1H),5.30(d,J=53.3Hz,1H),4.73-4.63(m,1H),4.47-4.32(m,2H),4.29(d,J=10.4Hz,1H),4.23(d,J=10.4Hz,1H),4.08-3.98(m,1H),3.67-3.59(m,1H),3.56-3.43(m,2H),3.27-3.14(m,4H),3.06-2.84(m,3H),2.37-2.11(m,3H),2.03-1.87(m,3H),1.51(s,9H)。



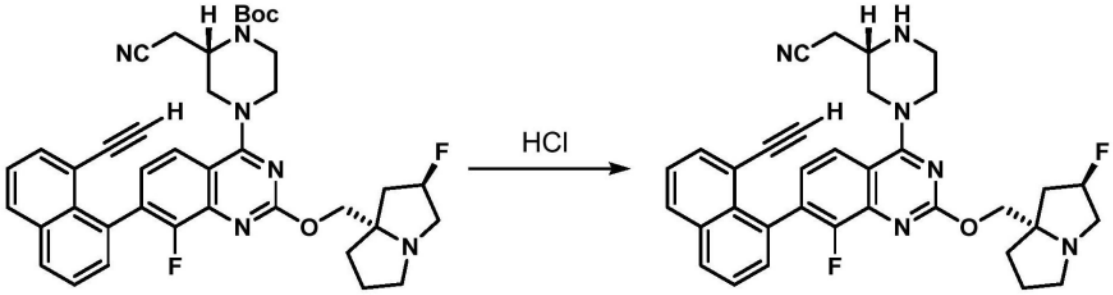
步骤5:(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0421] 将(S)-4-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-(氰基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.115mmol)、三异丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(50mg,0.12mmol)和[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3.8mg,5.8μmol)作为固体合并在微波小瓶中。将小瓶密封。将气氛抽空并且用氮气替代。将该过程进行三次。添加脱气的二噁烷(5mL)和磷酸钾溶液(在水中2.0M,170μL,0.35mmol),并且将反应混合物在100℃下在微波中加热2h。将反应混合物直接浓缩,并且将粗残余物通过柱色谱法(0→8%MeOH/DCM)纯化以提供期望产物(190mg,0.024mmol,91%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{48}H_{61}F_2N_6O_3Si$的计算值$[M+H]^+$835.4;实测值835.4;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.07-7.99(m,2H),7.88-7.82(m,1H),7.80-7.75(m,1H),7.63-7.58(m,1H),7.54-7.48(m,1H),7.46-7.39(m,1H),7.39-7.33(m,1H),5.30(d,J=53.3Hz,1H),4.78-4.69(m,1H),4.56-4.34(m,2H),4.34-4.02(m,4H),3.48-3.37(m,1H),3.27-3.13(m,4H),3.11-2.85(m,3H),2.47-2.12(m,3H),2.04-1.87(m,3H),1.55-1.49(m,9H),0.92-0.84(m,18H),0.61-0.51(m,3H)。



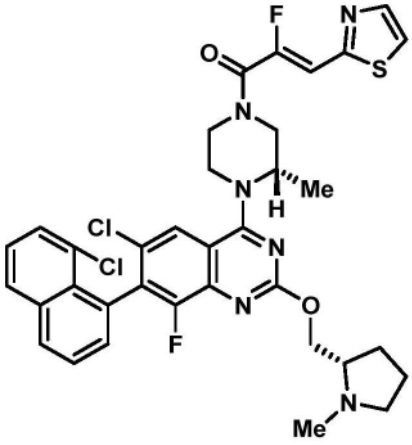
步骤6:(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0422] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.060mmol)溶解于DMF(3mL)中,并且添加呈固体的氟化铯(27mg,0.18mmol)。将混合物在60℃下加热2h。将悬浮液冷却至室温并且用EtOAc(10mL)和水(5mL)稀释。将各层分离,并且将有机相用盐水(5mL)进一步洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物不经额外的纯化直接用于下一步骤中(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$679.3;实测值679.3。



步骤7:2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈的制备

[0423] 将(S)-2-(氰基甲基)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.059mmol)溶解于二噁烷(1.0mL)中,并且逐滴添加HCL溶液(在二噁烷中4.0M,1.0mL,4.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将溶液直接浓缩,并且将粗残余物从DCM(3×5mL)中蒸发以提供呈其HCl盐的期望产物(假定定量产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{33}F_2N_6O$的计算值$[M+H]^+$579.3;实测值579.4。

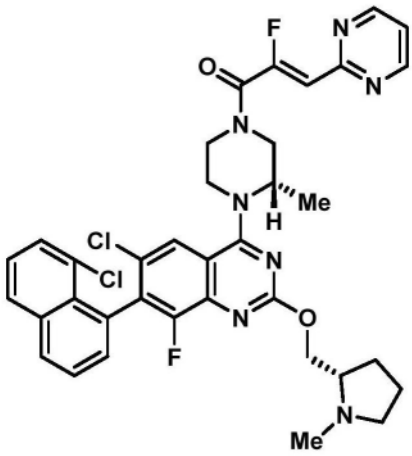


实例1

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0424] 将6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉(中间体1,14mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,22mg,0.13mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.25mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(35mg,0.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/28%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈灰白色固体的呈双TFA盐的期望产物(8mg,0.009mmol,34%产率),其是两种阻转异构体的混合物。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{33}Cl_2F_2N_6O_2S$的计算值$[M+H]^+$709.2;实测值709.0。NMR:波谱是阻转异构体的混合物;使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.24-8.18(m,1H),8.15-8.07(m,1H),8.04-7.98(m,2H),7.98-7.85(m,1H),7.77-7.71(m,1H),7.71-7.63(m,1H),7.63-7.54(m,1H),7.54-7.43(m,1H),7.10(d,J=37.6Hz,1H),4.93-4.80(m,

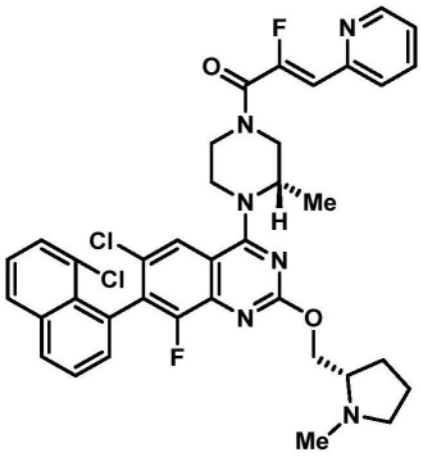
1H),4.77-4.69(m,1H),4.65-4.55(m,1H),4.35-4.11(m,2H),3.88-3.56(m,2H),2.98-2.92(m,3H),2.86-2.75(m,1H),2.31-2.22(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.98-1.85(m,2H),1.45-1.33(m,3H)。



实例2

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

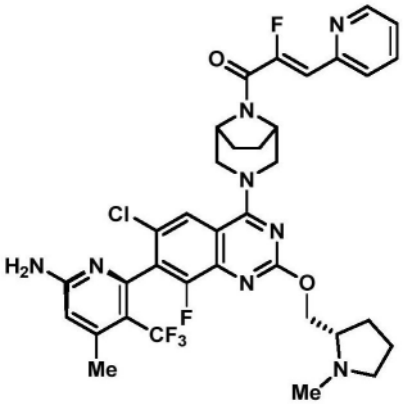
[0425] 将6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉(中间体1,14mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,22mg,0.13mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.25mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(35mg,0.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/23%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为两种阻转异构体的混合物的呈双TFA盐的期望产物(5.8mg,0.006mmol,25%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$704.2;实测值704.1。NMR:波谱是阻转异构体的混合物;使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d,J=4.9Hz,2H),8.24-8.19(m,1H),8.13-8.09(m,1H),7.97-7.89(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.68-7.64(m,1H),7.58-7.58(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.51-7.47(m,1H),7.45(t,J=4.9Hz,1H),6.61(d,J=35.2Hz,1H),4.96-4.80(m,1H),4.79-4.69(m,1H),4.66-4.55(m,1H),4.39-4.04(m,3H),3.89-3.75(m,2H),3.00-2.91(m,3H),2.87-2.79(m,1H),2.30-2.21(m,1H),2.10-2.06(m,1H),1.99-1.86(m,2H),1.44-1.35(m,3H)。



实例 3

(Z)-1-((3S)-4-(6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0426] 将6-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉(中间体1,14mg,0.025mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,22mg,0.13mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.4mL)中。添加1-甲基咪唑(20μL,0.25mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(35mg,0.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/19%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为阻转异构体的混合物的期望产物。使用手性SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:100mL/min;柱温:40℃,等度:80% CO_2:20%具有0.1% NH_4OH的MeOH;λ=254nm)进行第二纯化提供呈双TFA盐的期望化合物,即具有未知绝对立体化学的单一阻转异构体(1.3mg,0.001mmol,6%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{35}Cl_2F_2N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$702.9;实测值702.9。

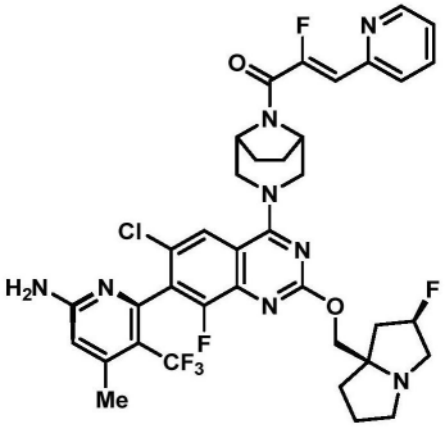


实例 4

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0427] 将(5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-

(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体6,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.05mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.3mg,0.026mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为单一阻转异构体的期望产物(2.7mg,0.004mmol,72%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$729.2;实测值729.1。NMR:使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=5.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.0,7.0Hz,1H),7.87(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.39(dd,J=7.0,5.0Hz,1H),6.83(br s,2H),6.81(d,J=37.8Hz,1H),6.49(s,1H),4.82-4.73(m,2H),4.61-4.51(m,1H),4.45-4.36(m,2H),4.29-4.16(m,1H),3.87-3.56(m,1H),3.44-3.35(m,1H),2.47-2.24(m,6H),2.04-1.82(m,4H),1.81-1.63(m,4H)。

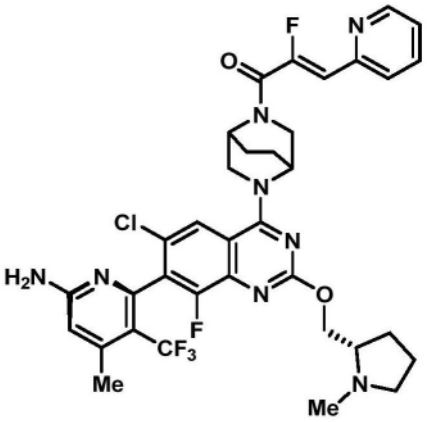


实例5

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0428] 将(5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体9,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.05mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7mg,0.026mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为单一阻转异构体的期望产物(3.5mg,0.005mmol,94%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$773.3;实测值773.1。NMR:使用水峰压制方法;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=5.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.0,7.0Hz,1H),7.89(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.39(dd,J=7.0,5.0Hz,1H),6.84(br s,1H),6.82(d,J=37.9Hz,1H),

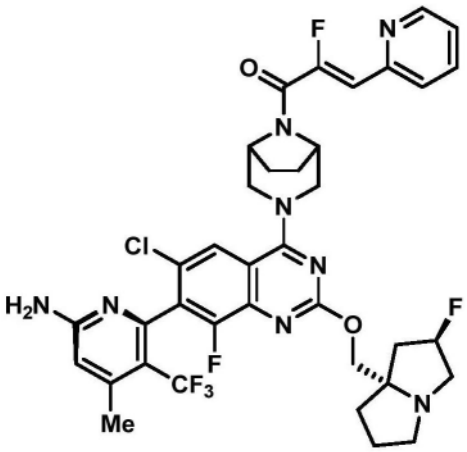
6.50(s,1H),5.56-5.33(m,1H),4.85-4.73(m,2H),4.66-4.50(m,1H),4.47-4.28(m,1H),3.86-3.54(m,1H),2.40-2.34(m,3H),2.23-1.71(m,8H)。



实例6

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0429] 将(5M)-6-(4-(2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体7,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.05mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.3mg,0.026mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.1mg,0.001mmol,29%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$729.2;实测值729.1。NMR:非对映异构体(C4胺)的存在使波谱复杂化;使用水峰压制方法^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66-8.62(m,1H),8.09-8.01(m,1H),7.91-7.85(m,1H),7.78(br d,J=8.0Hz,1H),7.38(br d,J=4.4Hz,1H),6.85(br s,2H),6.61(d,J=39.0Hz,1H),6.49(s,1H),5.13-4.98(m,1H),4.69-4.43(m,3H),4.26-4.15(m,1H),4.09-4.01(m,1H),3.88-3.81(m,1H),3.74-3.65(m,1H),2.40-2.32(m,3H),2.29-2.03(m,3H),1.99-1.92(m,2H),1.89-1.70(m,3H)。

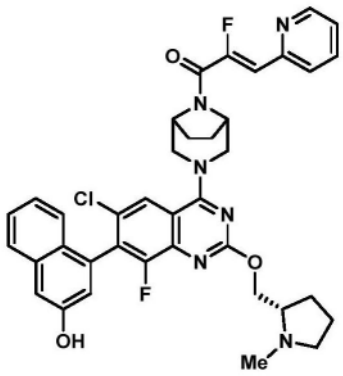


实例 7

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0430] 将(5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体10,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4mg,0.026mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.055mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7mg,0.026mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.4mg,0.002mmol,38%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$773.2;实测值773.2。NMR:使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=5.3Hz,1H),7.91(dd,J=7.8,7.0Hz,1H),7.91(br s,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),7.39(dd,J=7.1,5.3Hz,1H),6.83(br s,2H),6.82(d,J=37.9Hz,1H),6.50(s,1H),5.63-5.43(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.71-4.57(m,1H),4.55-4.35(m,2H),3.87-3.53(m,1H),2.48-2.41(m,2H),2.40-2.34(m,3H),2.33-2.23(m,1H),2.22-2.06(m,2H),2.05-1.81(m,4H),1.79-1.69(m,1H)。

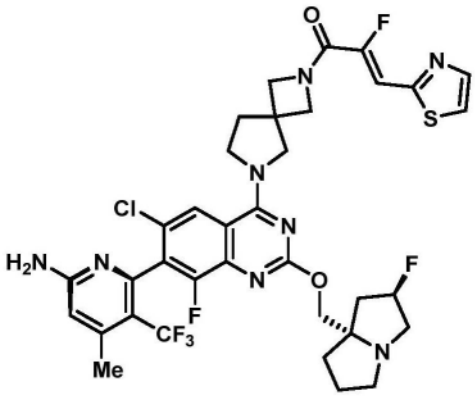
[0431]



实例 8

(Z)-1-((1R,5S)-3-(6-氯-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0432] 将5-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚(中间体8,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4.6mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.25mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.7mg,0.026mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为两种阻转异构体的混合物的期望产物(2.4mg,0.003mmol,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{36}ClF_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$697.2;实测值697.1。NMR:非对映异构体的存在使波谱复杂化;使用水峰压制方法^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),8.66(br d,J=4.7Hz,1H),8.00(s,1H),7.94-7.86(m,1H),7.86-7.77(m,2H),7.47-7.37(m,2H),7.29(d,J=2.3Hz,1H),7.25-7.19(m,2H),7.06(d,J=2.3Hz,1H),6.83(d,J=38.0Hz,1H),4.85-4.76(m,2H),4.62-4.51(m,2H),4.48-4.40(m,1H),4.37-4.25(m,1H),3.84-3.66(m,1H),3.44-3.31(m,1H),2.09-1.92(m,2H),1.89-1.80(m,3H),1.78-1.62(m,3H)。

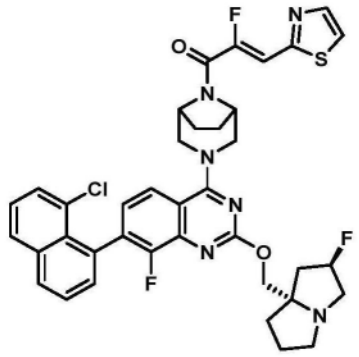
[0433] 

实例9

(Z)-1-(6-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0434] 将(5M)-6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体24-1,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.5mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.029mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.7mg,

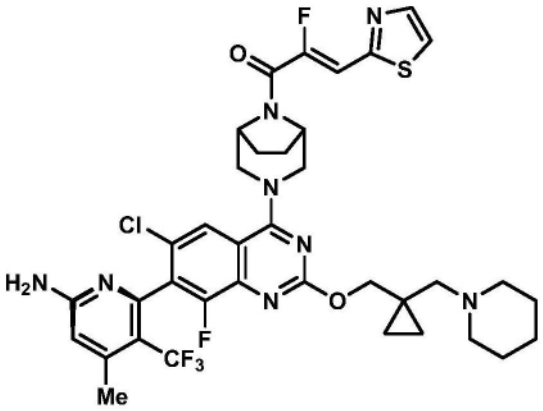
0.002mmol,45%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$779.2;实测值779.0。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.15(d,J=36.3Hz,1H),6.76(br s,2H),6.51(s,1H),5.50-5.31(m,1H),4.62-4.55(m,1H),4.52-4.43(m,1H),4.37-4.28(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.17-4.12(m,1H),4.07-3.99(m,1H),3.09-2.98(m,1H),2.35(br d,J=1.2Hz,3H),2.33-2.21(m,4H),2.17-2.07(m,1H),2.04-1.83(m,3H)。

[0435] 

实例 10

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

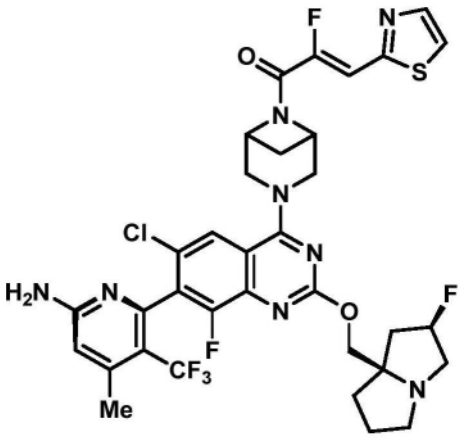
[0436] 将4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉(中间体16,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.5mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2.5μL,0.031mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.016mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:66%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/34%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.7mg,0.002mmol,44%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}ClF_3N_6O_2S$的计算值[M+H]$^+$731.2;实测值730.9。NMR:阻转异构体的存在使此波谱复杂化,这些阻转异构体在NMR时间尺度上不转化(但在手性色谱法上不分离)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.12(m,1H),8.09-8.04(m,1H),8.02-7.99(m,1H),7.99-7.95(m,1H),7.85-7.80(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.64-7.60(m,1H),7.58-7.52(m,1H),7.51-7.48(m,1H),7.29-7.23(m,1H),7.19(d,J=36.6Hz,1H),5.35-5.18(m,1H),4.83-4.74(m,2H),4.51(br d,J=12.9Hz,1H),4.44(br d,J=12.9Hz,1H),4.11(dd,J=10.3,2.0Hz,1H),4.02(d,J=10.3Hz,1H),3.13-2.99(m,3H),2.85-2.76(m,1H),2.19-1.90(m,5H),1.89-1.67(m,5H)。

[0437] 

实例 11

(Z)-1-((1R,5S)-3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0438] 将(5M)-6-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-((1-(哌啶-1-基甲基)环丙基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体12,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.5mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.028mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.5mg,0.004mmol,93%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{39}ClF_5N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$731.2;实测值730.9。NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.99(m,1H),7.98-7.94(m,1H),7.83(s,1H),7.18(d,J=36.7Hz,1H),6.76(br s,2H),6.51(s,1H),4.76(br d,J=10.8Hz,2H),4.60-4.46(m,1H),4.41-4.31(m,1H),4.29-4.20(m,2H),2.45-2.29(m,8H),2.02-1.90(m,1H),1.89-1.82(m,2H),1.78-1.70(m,1H),1.48-1.37(m,4H),1.36-1.27(m,2H),0.62(br s,2H),0.41(br s,2H)。

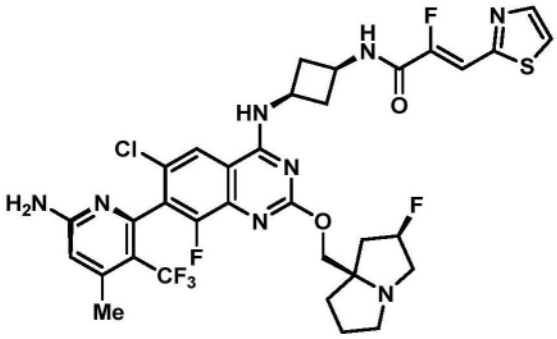
[0439] 

实例 12

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环

[3.1.1]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

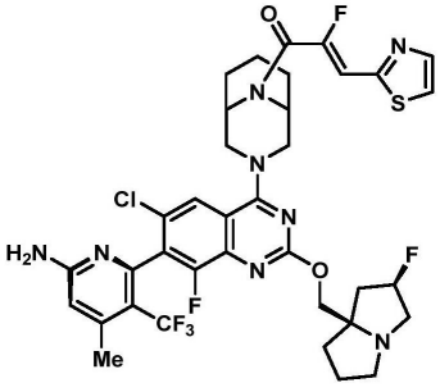
[0440] 将(5M)-6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体15,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.6mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.030mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.015mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.7mg,0.002mmol,45%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$765.2;实测值764.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.27(s,1H),8.01-7.98(m,1H),7.98-7.95(m,1H),7.16(d,J=36.2Hz,1H),6.76(br s,2H),6.50(s,1H),5.44-5.28(m,1H),5.11-4.99(m,1H),4.61(br d,J=1.7Hz,1H),4.55(s,5H),2.88-2.79(m,1H),2.38-2.31(m,4H),2.05-1.84(m,3H),1.79-1.71(m,2H)。



实例13

(Z)-N-((1S,3s)-3-(((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)氨基)环丁基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺

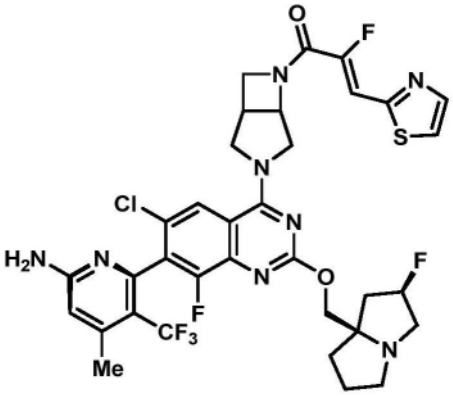
[0441] 将(1s,3S)-N1-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)环丁烷-1,3-二胺(中间体23,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.6mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.050mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.015mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O→95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.3mg,0.003mmol,61%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$753.2;实测值752.9。NMR:^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13(d,J=6.7Hz,1H),8.67(br d,J=4.7Hz,1H),8.36(s,1H),8.03-8.00(m,1H),8.00-7.97(m,1H),7.23(d,J=36.0Hz,1H),6.84(s,2H),6.49(s,1H),5.44-5.28(m,1H),4.38-4.29(m,1H),4.19-4.09(m,2H),4.08-4.00(m,1H),3.02-2.91(m,1H),2.83-2.73(m,3H),2.39-2.34(m,3H),2.33-2.20(m,3H),1.95-1.89(m,2H),1.89-1.80(m,2H),1.75-1.63(m,1H)。

[0442] 

实例 14

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0443] (5M)-6-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体14,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.4mg,0.014mmol)。添加1-甲基咪唑(4μL,0.047mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O→95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.1mg,0.003mmol,56%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$793.2;实测值793.0。NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.96(m,2H),7.86(s,1H),7.07(d,J=38.0Hz,1H),6.83(br s,2H),6.50(s,1H),5.45-5.27(m,1H),4.72-4.36(m,4H),4.20-4.14(m,1H),4.14-4.08(m,1H),3.87-3.52(m,2H),3.00-2.76(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.37(br s,3H),2.35-2.26(m,1H),2.10-1.78(m,9H),1.72-1.63(m,1H),1.61-1.52(m,1H)。

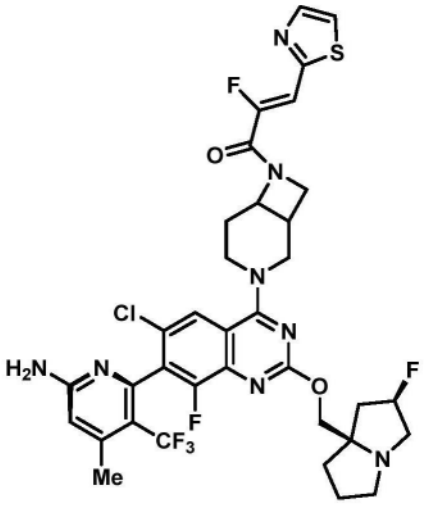
[0444] 

实例 15

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-6-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0445] 将(5M)-6-(4-(3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-

2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体24,3mg,0.005mmol)(作为两种顺式-非对映异构体的混合物)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.5mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.049mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.015mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:87%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/13%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为单一非对映异构体且作为双TFA盐,但具有未知绝对立体化学的两种产物:异构体1(1.3mg,0.001mmol,27%产率)和异构体2(1.2mg,0.001mmol,25%产率)。异构体1):LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$765.2;实测值764.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17-8.10(m,1H),8.05-7.95(m,2H),7.25(s,2H),7.13(d,J=35.9Hz,1H),6.50(s,1H),5.57-5.30(m,1H),5.13-4.90(m,1H),4.77-4.47(m,4H),4.24-3.97(m,1H),3.88-3.61(m,2H),2.39-2.30(m,4H),2.27-1.91(m,5H)。异构体2:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{32}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$765.2;实测值764.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17-8.12(m,1H),8.05-7.94(m,2H),7.29-7.19(m,2H),7.10(d,J=37.6Hz,1H),6.50(s,1H),5.56-5.40(m,1H),5.11-5.04(m,1H),4.79-4.49(m,4H),4.25-4.14(m,1H),3.97-3.88(m,2H),3.55-3.48(m,1H),2.39-2.33(m,3H),2.33-2.26(m,1H),2.25-1.93(m,5H)。

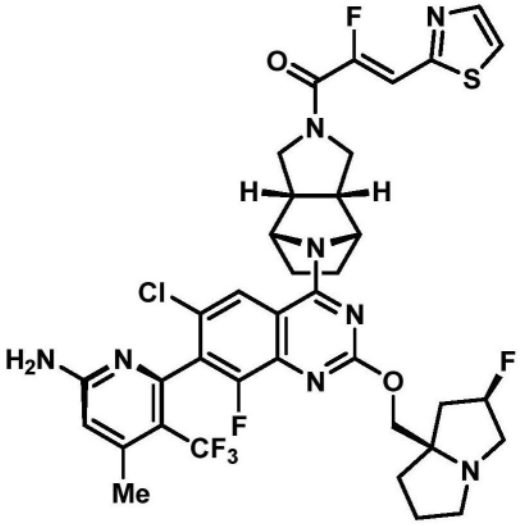


实例 16

(Z)-1-(3-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-7-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0446] 将(5M)-6-((7R)-4-(3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体22,3mg,0.005mmol)(作为两种顺式-非对映异构体的混合物)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.5mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.049mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC

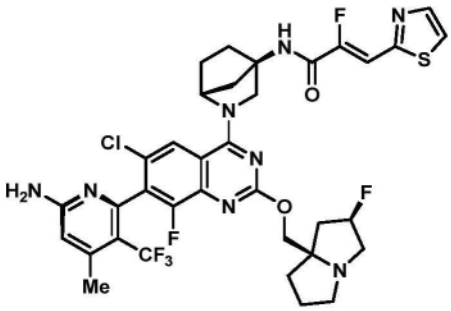
(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为顺式-非对映异构体的混合物的期望产物(1.1mg,0.001mmol,29%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$779.2;实测值778.9。NMR:化合物是两种非对映异构体的混合物;如获得那样所报告的波谱^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.18-8.08(m,1H),8.03-7.94(m,2H),7.20(d,J=35.8Hz,0.4H),7.16(d,J=36.0Hz,0.6H),6.82(br s,2H),6.49(s,1H),5.42-5.24(m,1H),5.14-5.06(m,0.4H),4.79-4.70(m,0.6H),4.61-4.52(m,0.6H),4.45-4.01(m,4.4H),3.96-3.82(m,2H),3.32-3.20(m,0.6H),3.00-2.91(m,0.4),2.36(br s,3H),2.33-2.26(m,2H),2.20-2.08(m,1H),1.96-1.76(m,4H),1.72-1.61(m,1H)。



实例 17

(Z)-1-((3aR,4S,7R,7aS)-8-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-2H-4,7-环亚胺异吲哚-2-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

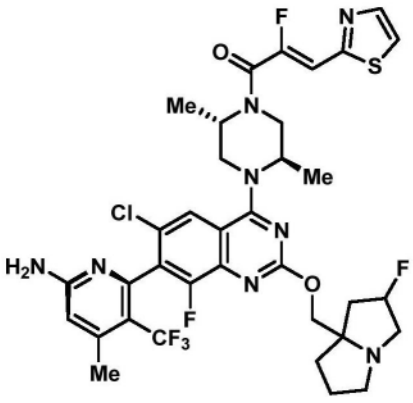
[0447] 将(5M)-6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((3aR,4S,7R,7aS)-八氢-1H-4,7-环亚胺异吲哚-8-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体21,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.4mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.048mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.8mg,0.002mmol,48%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$805.2;实测值804.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03-7.97(m,2H),7.96(s,1H),7.14(d,J=36.9Hz,1H),6.83(br s,2H),6.50(s,1H),5.46-5.29(m,1H),4.89-4.83(m,2H),4.26-3.91(m,3H),3.15-2.95(m,1H),2.36(br s,3H),2.35-2.27(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.90-1.81(m,2H),1.81-1.64(m,3H)。



实例 18

(Z)-N-((1R,4R)-2-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺

[0448] 将(1R,4R)-2-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺(中间体18,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.4mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.048mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.6mg,0.002mmol,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$779.2;实测值778.9。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.33(s,1H),8.04-7.97(m,2H),7.91(br s,1H),7.28(d,J=35.9Hz,1H),6.82(br s,2H),6.50(s,1H),5.43-5.27(m,1H),4.90(s,1H),4.11(d,J=10.4Hz,1H),4.05(d,J=10.4Hz,1H),2.98-2.91(m,1H),2.89-2.75(m,1H),2.59-2.52(m,1H),2.36(br s,3H),2.34-2.26(m,1H),2.16(br d,J=9.3Hz,1H),2.09(br d,J=9.3Hz,1H),2.03-1.87(m,5H),1.85-1.78(m,2H),1.70-1.62(m,1H)。

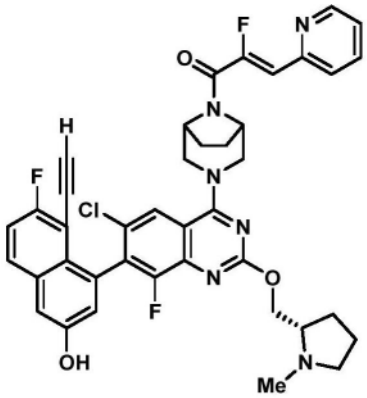


实例 19

(Z)-1-((2S,5R)-4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0449] 使用与本文所述的那些类似的方法,使用适当的起始材料,由中间体17和中间体

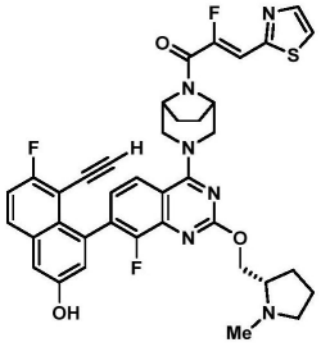
25制备期望产物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.01-7.99(m,1H),7.99-7.95(m,1H),7.83(s,1H),7.06(br d,J＝39.6Hz,1H),6.82(br s,2H),6.50(s,1H),5.39-5.18(m,1H),4.85-4.69(m,1H),4.68-4.34(m,1H),4.20-4.00(m,3H),3.87-3.73(m,1H),3.14-3.00(m,1H),2.90-2.76(m,1H),2.36(br s,3H),2.21-1.97(m,3H),1.88-1.71(m,3H),1.43-1.19(m,6H)。



实例 20

(2Z)-1-{3-[6-氯-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

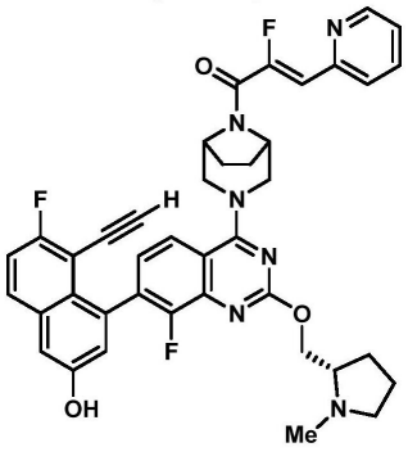
[0450] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体2,20mg,0.034mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,5.6mg,0.034mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(27μL,0.34mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.5mg,0.034mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(50μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供作为阻转异构体的混合物的期望产物。将此混合物通过手性SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:85mL/min;柱温:40℃,等度:55%CO_2:45%具有0.1% NH_4OH的MeOH;λ＝230nm)纯化以提供各自作为具有未知绝对立体化学的单一非对映异构体的两种产物:异构体1(1.0mg,0.001mmol,4%产率)和异构体2(2.4mg,0.003mmol,10%产率)。异构体1:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}ClF_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$739.2;实测值739.2。所获得的材料不足以用于NMR分析异构体2:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}ClF_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$739.2;实测值739.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.11(br s,1H),8.66(br d,J＝4.7Hz,1H),8.20(d,J＝8.9Hz,1H),7.99-7.87(m,3H),7.82(d,J＝7.9Hz,1H),7.48(t,J＝9.0Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.29(d,J＝2.0Hz,1H),6.81(d,J＝37.8Hz,1H),4.79-4.73(m,2H),4.54-4.43(m,2H),4.40(dd,J＝10.5,4.8Hz,1H),4.21(dd,J＝10.6,6.3Hz,1H),3.91-3.86(m,1H),3.82-3.61(m,3H),3.11-3.07(m,2H),2.99-2.93(m,1H),2.64-2.57(m,1H),2.38(s,3H),2.19(q,J＝8.8Hz,1H),2.00-1.91(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.72-1.60(m,3H)。



实例21

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0451] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体11,15mg,0.027mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,4.7mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.027mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(8.1mg,0.011mmol,42%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}F_3N_6O_3S$的计算值$[M+H]^+$711.2;实测值711.1。NMR:使用水峰压制方法,这也遮蔽增宽的萘酚质子^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06-7.99(m,2H),7.96(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),7.78(d,J=8.7Hz,1H),7.46(dd,J=9.0,8.5Hz,1H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.23(dd,J=8.5,7.6Hz,2H),7.20(d,J=36.8Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),4.86-4.75(m,2H),4.58-4.49(m,1H),4.48-4.36(m,2H),4.34-4.17(m,1H),3.85(s,1H),3.76-3.60(m,2H),3.47-3.34(m,1H),2.45(br s,3H),2.38-2.23(m,1H),2.07-1.91(m,4H),1.77-1.64(m,3H)。

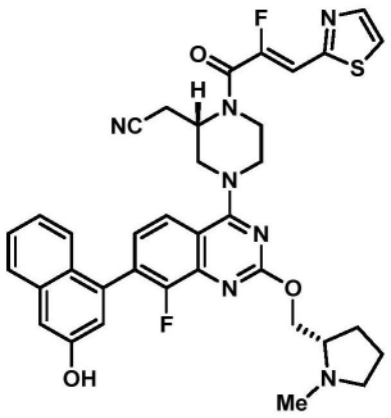


实例22

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基

吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0452] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体11,15mg,0.027mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.027mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(8.2mg,0.012mmol,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$705.3;实测值705.2。NMR:使用水峰压制方法,这也遮蔽增宽的萘酚质子^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J=4.7Hz,1H),7.96(dd,J=8.7,6.3Hz,1H),7.90(dd,J=7.9,7.5Hz,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),7.77(br d,J=8.7Hz,1H),7.46(dd,J=9.5,8.0Hz,1H),7.39(dd,J=7.5,4.3Hz,1H),7.36(d,J=2.1Hz,1H),7.22(dd,J=8.0,7.0Hz,1H),7.07(d,J=2.1Hz,1H),6.81(d,J=37.8Hz,1H),4.85-4.74(m,2H),4.56-4.46(m,1H),4.45-4.33(m,2H),4.22-4.11(m,1H),3.86(s,1H),3.74-3.59(m,2H),2.99-2.91(m,1H),2.62-2.55(m,1H),2.36(s,3H),2.22-2.14(m,1H),2.04-1.92(m,4H),1.72-1.59(m,3H)。

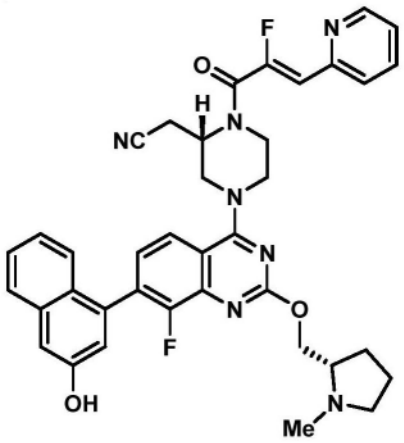


实例23

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0453] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体4,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,4.5mg,0.028mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:84%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/16%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.3mg,0.005mmol,17%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{34}F_2N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$676.3;实

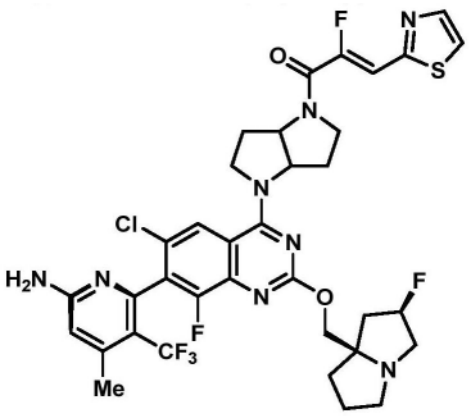
测值676.1。NMR:使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J＝4.1Hz,1H),7.98(br d,J＝8.3Hz,1H),7.93-7.85(m,1H),7.83-7.80(m,1H),7.80-7.78(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.27(d,J＝1.7Hz,1H),7.11(d,J＝1.7Hz,1H),6.65(d,J＝38.9Hz,1H),5.11-4.81(m,1H),4.48-4.29(m,3H),4.28-4.19(m,1H),3.69-3.58(m,1H),3.20-3.07(m,1H),3.04-2.92(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.37(s,3H),2.22-2.15(m,1H),2.00-1.93(m,1H),1.72-1.61(m,3H)。



实例24

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

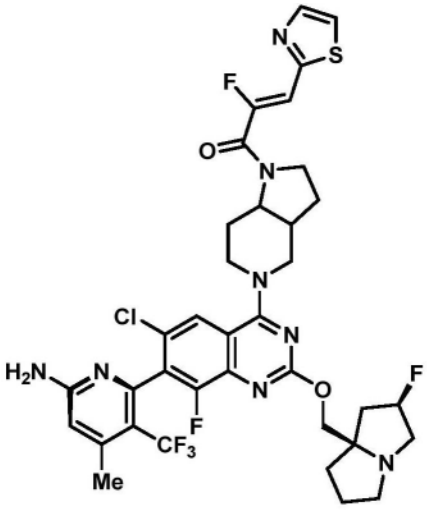
[0454] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体4,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,4.8mg,0.028mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:88%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/12%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(10.6mg,0.012mmol,42%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{36}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$682.2;实测值682.2。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.84(br s,1H),8.05-7.99(m,3H),7.82(d,J＝8.4Hz,1H),7.45(t,J＝7.6Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.28(d,J＝1.7Hz,1H),7.27-7.21(m,1H),7.11(d,J＝37.3Hz,1H),7.11(d,J＝1.7Hz,1H),5.01-4.89(m,1H),4.76(dd,J＝12.5,3.1Hz,1H),4.62(dd,J＝12.5,6.6Hz,1H),4.47-4.36(m,1H),3.79(br d,J＝3.2Hz,1H),3.19-3.06(m,2H),3.01-2.93(m,3H),2.31-2.21(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.96-1.85(m,2H)。



实例 25

(Z)-1-(4-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

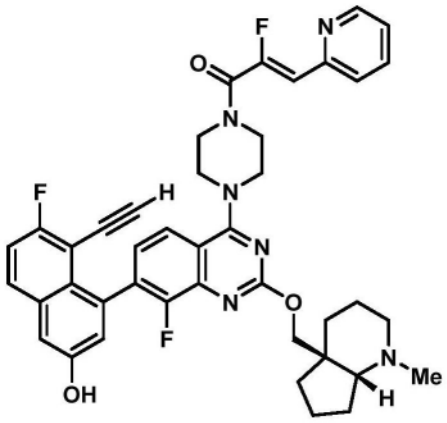
[0455] 将(5M)-6-((7R)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体20,10mg,0.016mmol)(作为两种顺式-非对映异构体的混合物)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,8.3mg,0.048mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(8μL,0.096mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13.5mg,0.048mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为具有未知绝对立体化学的单一非对映异构体的两种产物:异构体1(4mg,0.005mmol,32%产率)和异构体2(4.1mg,0.005mmol,33%产率)。异构体1:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}ClF_6N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$779.2;实测值779.2。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.11(br s,1H),8.04-7.97(m,2H),7.24(d,J=37.2Hz,1H),6.84(s,2H),6.50(s,1H),5.52-5.29(m,1H),5.17-5.04(m,1H),4.76-4.60(m,1H),4.34-4.03(m,3H),4.01-3.87(m,1H),3.82-3.69(m,1H),3.19-2.83(m,1H),2.45-2.28(m,6H),2.26-2.07(m,3H),2.06-1.83(m,3H),1.82-1.65(m,1H)。异构体2:NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(br s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.24(d,J=36.6Hz,1H),6.86(br s,2H),6.49(s,1H),5.50-5.28(m,1H),5.17-5.06(m,1H),4.77-4.64(m,1H),4.35-4.11(m,2H),4.10-4.02(m,1H),4.00-3.91(m,1H),3.86-3.71(m,1H),3.11-2.75(m,1H),2.43-2.23(m,6H),2.22-2.06(m,3H),2.04-1.82(m,3H),1.81-1.65(m,1H)。



实例 26

(Z)-1-(5-((7M)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

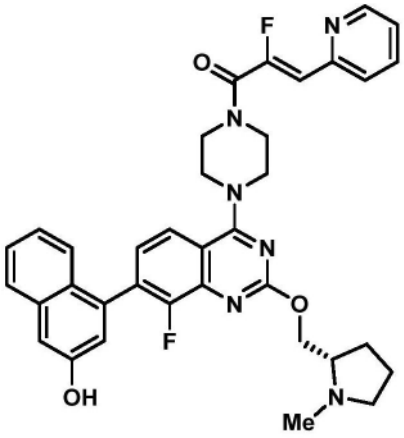
[0456] 将(5M)-6-(6-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(八氢-5H-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(中间体19,10mg,0.016mmol)(作为两种顺式-非对映异构体的混合物)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,8.3mg,0.048mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(8μL,0.096mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(13.5mg,0.048mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/28%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供作为两种非对映异构体的混合物的期望产物。将此混合物通过手性SFC(柱:Chiralcel OD-H,30mm x 250mm,5μm颗粒;流速:85mL/min;柱温:40℃,等度:70% CO_2:30%具有0.1%NH_4OH的MeOH;λ=295nm)纯化以提供各自作为具有未知绝对立体化学的单一非对映异构体的两种产物:异构体1(2.5mg,0.003mmol,20%产率)和异构体2(1.8mg,0.002mmol,14%产率)。异构体1:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{35}ClF_6N_8O_3S$的计算值[M+H]$^+$793.2;实测值773.0。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.97(m,2H),7.91(br s,1H),7.19(d,J=36.6Hz,1H),6.84(br s,2H),6.50(s,1H),5.57-5.32(m,1H),4.59-4.15(m,3H),4.12-3.92(m,2H),3.89-3.78(m,1H),3.72-3.50(m,2H),2.75-2.57(m,1H),2.37(br s,3H),2.35-2.30(m,1H),2.21-1.82(m,8H)。异构体2:LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_3S$的计算值[M+H]$^+$793.2;实测值793.0。NMR:此样品在纯化过程期间的某个时间点被TFA污染。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.00(br d,J=10.3Hz,2H),7.94(br s,1H),7.19(d,J=36.8Hz,1H),6.86(br s,2H),6.50(s,1H),5.59-5.43(m,1H),4.67-4.53(m,2H),4.45-4.19(m,1H),4.16-4.03(m,1H),3.99-3.91(m,2H),3.87-3.77(m,2H),2.70-2.57(m,2H),2.46-2.40(m,1H),2.37(br s,3H),2.34-2.28(m,1H),2.28-2.09(m,4H),2.09-1.87(m,4H)。



实例 27

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0457] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体11,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,2.5mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.03mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4mg,0.015mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.5mg,0.005mmol,94%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_3S$的计算值$[M+H]^+$759.3;实测值759.1。NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=4.6Hz,1H),7.96(dd,J=8.8,6.2Hz,1H),7.90(dd,J=7.9,7.5Hz,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.46(dd,J=9.0,8.0Hz,1H),7.39(dd,J=7.5,4.6Hz,1H),7.36(d,J=2.5Hz,1H),7.22(dd,J=8.0,7.0Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),6.81(d,J=37.9Hz,1H),4.85-4.74(m,2H),4.54-4.36(m,3H),4.12(dd,J=10.7,3.8Hz,1H),3.86(d,J=5.9Hz,1H),3.67-3.60(m,2H),2.74-2.66(m,1H),2.49-2.43(m,1H),2.30-2.22(m,1H),2.19(br s,3H),2.04-1.91(m,4H),1.87-1.79(m,1H),1.75-1.68(m,1H),1.67-1.54(m,6H),1.53-1.46(m,1H),1.43-1.34(m,1H)。

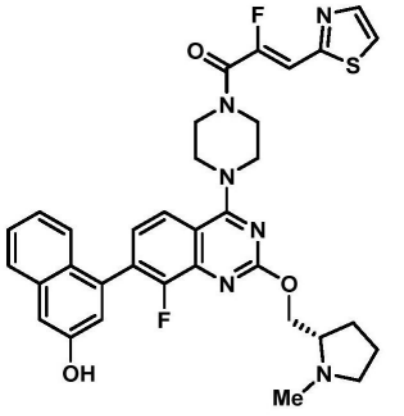


实例 28

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0458] 将(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚(中间体3,15mg,0.031mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,5.1mg,0.031mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(25μL,0.31mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.6mg,0.031mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:94%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/6%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(21mg,0.024mmol,79%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{35}F_2N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$637.3;实测值637.0。NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.87(br s,1H),8.66(br d,J=4.9Hz,1H),8.00(d,J=8.5Hz,1H),7.95-7.89(m,1H),7.81(t,J=8.0Hz,2H),7.48-7.42(m,1H),7.42-7.36(m,3H),7.30-7.21(m,3H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.66(d,J=38.7Hz,1H),4.83-4.72(m,1H),4.66-4.58(m,1H),4.09-3.99(m,4H),3.96-3.81(m,4H),3.18

-3.10(m,2H),2.97(br s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.11(br d,J=3.7Hz,1H),1.97-1.85(m,2H)。

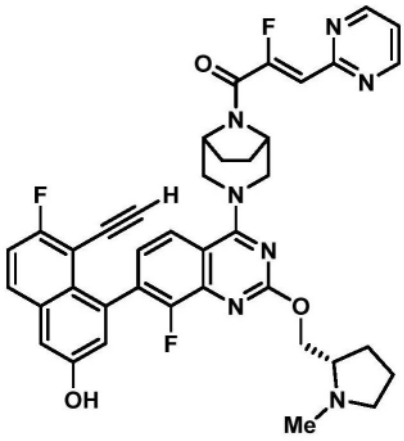


实例 29

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)

喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0459] 将(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚(中间体3,15mg,0.031mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,5.3mg,0.031mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(25μL,0.31mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.6mg,0.031mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/18%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(14.9mg,0.023mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{33}F_2N_6O_3S$的计算值[M+H]$^+$637.3;实测值637.0。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.99(br s,1H),8.02-7.97(m,2H),7.94(d,J=8.5Hz,1H),7.80(d,J=8.5Hz,1H),7.46-7.38(m,2H),7.32(t,J=7.7Hz,1H),7.28-7.22(m,2H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.09(d,J=37.8Hz,1H),4.45-4.39(m,1H),4.27-4.19(m,1H),4.03-3.95(m,4H),3.93-3.83(m,4H),3.00-2.94(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.38(s,3H),2.26-2.17(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.74-1.60(m,3H)。

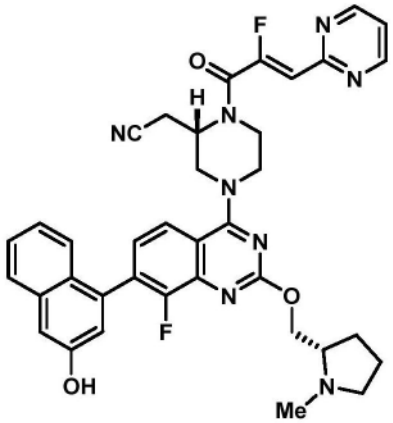


实例30

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0460] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体11,15mg,0.027mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.027mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:85%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/15%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(9.5mg,0.014mmol,50%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_3N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$706.3;实测值706.0。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.15(br s,1H),8.90(d,J=4.9Hz,2H),7.96(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),7.78(d,J=8.7Hz,

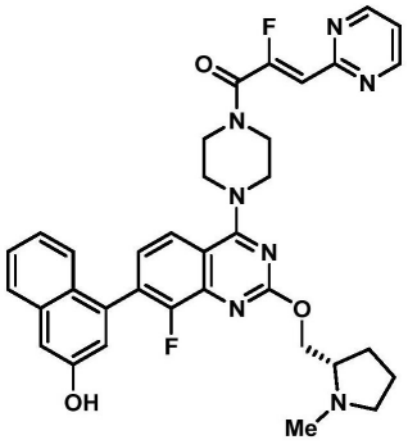
1H),7.46(dd,J＝9.5,8.0Hz,2H),7.45(t,J＝4.9Hz,1H),7.36(d,J＝2.3Hz,1H),7.23(dd,J＝8.0,7.0Hz,1H),7.07(d,J＝2.3Hz,1H),6.78(d,J＝34.6Hz,1H),4.86-4.74(m,2H),4.56-4.48(m,1H),4.46-4.37(m,2H),4.28-4.17(m,1H),3.85(s,1H),3.72-3.62(m,2H),3.05-2.99(m,1H),2.77-2.67(m,1H),2.42(br s,3H),2.33-2.23(m,1H),2.04-1.91(m,4H),1.77-1.60(m,3H)。



实例31

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

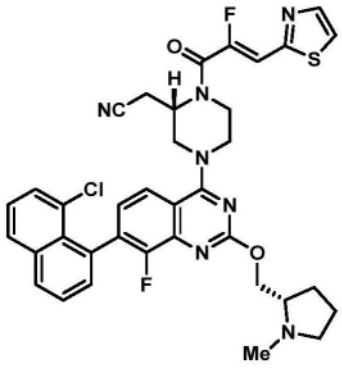
[0461] 2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体4,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,4.8mg,0.028mmol)。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:91%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/9%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(15.7mg,0.018mmol,63%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{35}F_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$677.3;实测值677.0。NMR:使用水峰压制方法^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J＝4.1Hz,1H),7.98(br d,J＝8.3Hz,1H),7.93-7.85(m,1H),7.83-7.80(m,1H),7.80-7.78(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.27(d,J＝1.7Hz,1H),7.11(d,J＝1.7Hz,1H),6.65(d,J＝38.9Hz,1H),5.11-4.81(m,1H),4.48-4.29(m,3H),4.28-4.19(m,1H),3.69-3.58(m,1H),3.20-3.07(m,1H),3.04-2.92(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.37(s,3H),2.22-2.15(m,1H),2.00-1.93(m,1H),1.72-1.61(m,3H)。



实例 32

(S,Z)-2-氟-1-(4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(嘧啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

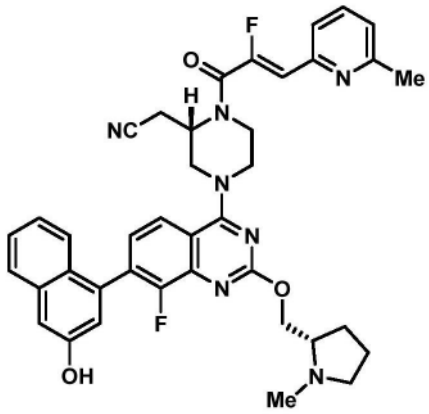
[0462] 将(S)-4-(8-氟-2-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚(中间体3,15mg,0.031mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,5.2mg,0.031mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(25μL,0.31mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.6mg,0.031mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:94%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/6%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(19.2mg,0.022mmol,72%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$638.3;实测值638.1。NMR:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.84(br s,1H),8.90(br d,J=4.7Hz,2H),8.02(br d,J=8.0Hz,1H),7.82(br d,J=8.0Hz,1H),7.46(t,J=4.7Hz,1H),7.48-7.42(m,1H),7.42-7.35(m,2H),7.29-7.22(m,2H),7.11(s,1H),6.63(d,J=35.9Hz,1H),5.08-4.82(m,1H),4.79-4.72(m,1H),4.66-4.59(m,1H),4.49-4.36(m,2H),4.17-3.93(m,1H),3.87-3.79(m,1H),3.64-3.59(m,1H),3.18-3.09(m,3H),2.97(br s,3H),2.33-2.23(m,1H),2.13(s,1H),2.01-1.85(m,2H)。



实例 33

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0463] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体5,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,4.5mg,0.028mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(6.3mg,0.009mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{33}ClF_2N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$700.2;实测值700.2。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=7.9Hz,1H),8.03-7.98(m,2H),7.90(dd,J=8.6,3.4Hz,1H),7.70(td,J=7.7,2.3Hz,1H),7.65(br d,J=7.3Hz,1H),7.58-7.54(m,1H),7.51(br d,J=7.0Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.09(d,J=37.7Hz,1H),5.04-4.85(m,1H),4.45-4.18(m,5H),4.20-3.81(m,2H),3.68-3.59(m,2H),3.15-3.07(m,2H),3.03-2.96(m,1H),2.72-2.62(m,1H),2.41(br s,3H),2.31-2.21(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.74-1.61(m,3H)。

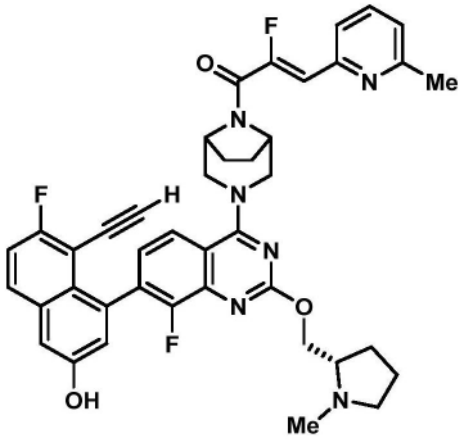


实例34

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0464] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体4,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(中间体36,7mg,0.028mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:93%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/7%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(11.8mg,0.015mmol,53%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{38}F_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$690.3;实测值690.4;NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.04(br s,1H),9.79(br s,1H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),7.85-7.79(m,2H),7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.44(m,1H),7.43-7.36(m,2H),7.30-7.24(m,3H),7.13-7.10(m,1H),6.61(d,J=38.8Hz,1H),5.09-4.88(m,1H),4.77(br dd,J=12.7,3.2Hz,1H),4.63(br dd,J=12.7,7.0Hz,1H),4.47-

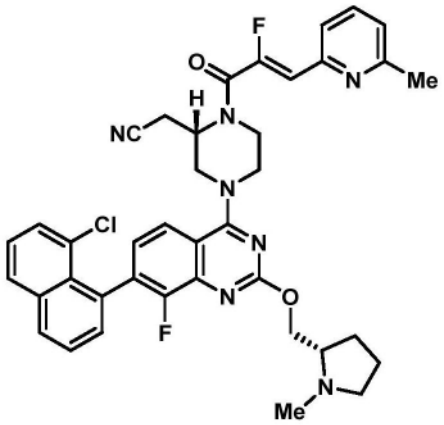
4.36(m,2H),3.89-3.81(m,1H),3.66-3.58(m,2H),3.33-3.27(m,3H),3.20-3.08(m,6H),2.98(br s,3H),2.32-2.24(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.98-1.87(m,2H)。



实例35

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

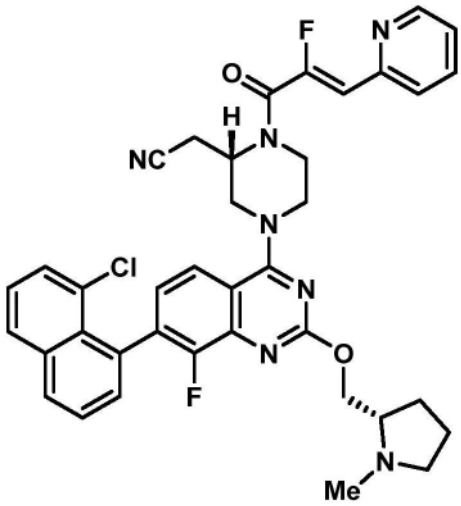
[0465] 将4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-酚(中间体11,15mg,0.027mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(中间体36,7.0mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.027mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(10.0mg,0.014mmol,50%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_3N_6O_3$的计算值$[M+H]^+$719.3;实测值719.3;NMR:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.15(s,1H),7.96(dd,J=9.3,6.0Hz,1H),7.81-7.76(m,2H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.46(t,J=9.2Hz,1H),7.36(d,J=2.2Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.76(d,J=38.1Hz,1H),4.82-4.76(m,2H),4.55-4.48(m,1H),4.47-4.40(m,2H),4.38-4.23(m,1H),4.14-4.06(m,1H),3.85(s,1H),3.71-3.63(m,2H),3.17(d,J=5.0Hz,3H),2.49(br s,3H),2.09-1.91(m,4H),1.90-1.87(m,1H),1.84-1.64(m,3H)。



实例 36

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0466] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(8-氯萘)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体5,20mg,0.037mmol)和(Z)-2-氟-3-(6-甲基吡啶-2-基)丙烯酸(中间体36,9.5mg,0.037mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(29μL,0.37mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.3mg,0.037mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(6.7mg,0.009mmol,25%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}ClF_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.15(m,1H),8.11-8.07(m,1H),7.92-7.88(m,1H),7.80-7.76(m,1H),7.73-7.68(m,1H),7.67-7.63(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.53-7.50(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.28-7.22(m,1H),6.58(d,J=40.1Hz,1H),5.06-4.82(m,1H),4.38(dt,J=10.8,5.1Hz,1H),4.35-4.27(m,2H),4.23-4.18(m,1H),3.63-3.57(m,2H),3.15-3.08(m,2H),2.98-2.89(m,2H),2.61-2.56(m,1H),2.49(br s,3H),2.35(d,J=2.4Hz,4H),2.20-2.13(m,1H),1.99-1.91(m,1H),1.73-1.55(m,4H)。

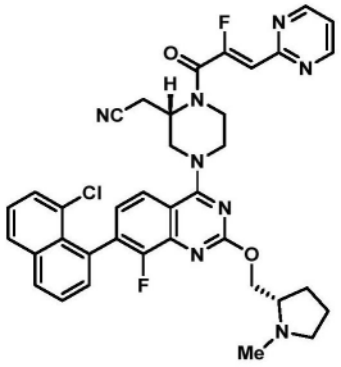


实例 37

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0467] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体5,20mg,0.037mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,6mg,0.037mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.37mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(10.3mg,0.037mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:74%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/26%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(21.9mg,0.009mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{35}ClF_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$694.3;实测值694.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(br d,J=4.2Hz,1H),8.19-8.15(m,1H),8.11-8.08(m,1H),7.93-7.87(m,2H),7.82-7.78(m,1H),7.73-7.67(m,1H),7.67-7.63(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.54-7.50(m,1H),7.41-7.36(m,1H),7.36-7.30(m,1H),6.65(d,J=39.0Hz,1H),5.09-4.79(m,1H),4.43-4.28(m,3H),4.24-4.18(m,1H),4.14-4.04(m,2H),3.67-3.58(m,1H),3.20-3.07(m,6H),2.95(br s,1H),2.64-2.56(m,1H),2.36(br d,J=2.3Hz,3H),2.23-2.14(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.74-1.58(m,3H)。

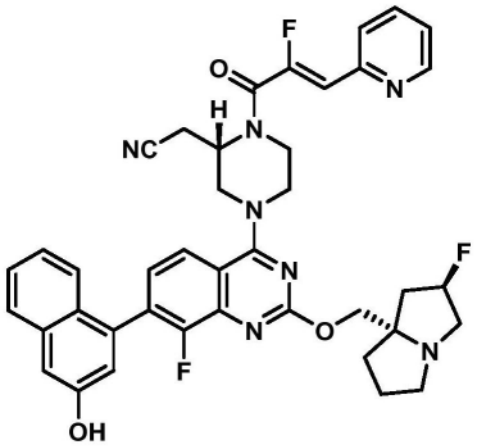
[0468]



实例 38

2-((S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0469] 将2-((S)-4-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体4,15mg,0.028mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,4.6mg,0.028mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(23μL,0.28mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.028mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:83%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/17%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(10.7mg,0.013mmol,46%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{34}ClF_2N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$695.2;实测值695.2;^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.8Hz,2H),8.20-8.16(m,1H),8.12-8.08(m,1H),7.98-7.91(m,1H),7.74-7.69(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.61-7.54(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.48-7.43(m,1H),7.43-7.36(m,1H),6.63-6.63(m,1H),6.62(d,J=35.7Hz,1H),5.05-4.87(m,1H),4.77-4.71(m,1H),4.63-4.55(m,1H),4.45-4.33(m,2H),3.87-3.79(m,1H),3.17-3.09(m,3H),2.97(br s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.99-1.81(m,2H)。

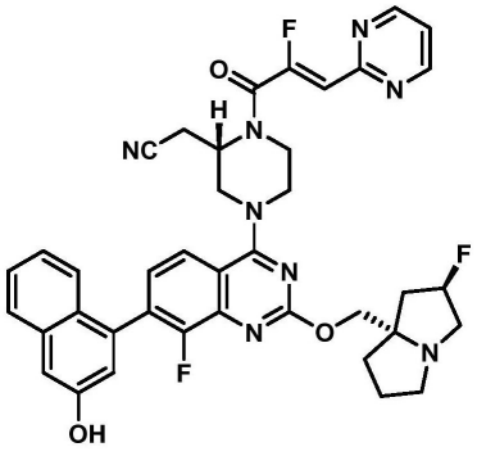


实例 39

2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0470] 将2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体28,14mg,0.023mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,3.9mg,0.023mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.5mg,0.023mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:89%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/11%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(10.4mg,0.012mmol,54%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{37}F_3N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$720.3;实测值720.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.87(br s,1H),8.66(br d,J=4.2Hz,1H),8.05-8.01(m,1H),7.95-7.89(m,1H),7.84-7.79(m,2H),7.47-7.43(m,1H),7.43-7.34(m,3H),7.29-7.27(m,1H),7.27-7.22(m,1H),7.11(br s,

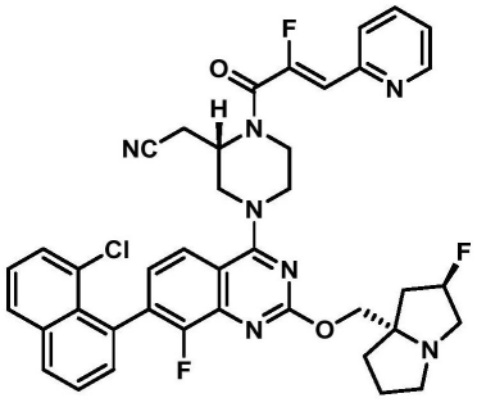
1H),6.67(d,J＝37.9Hz,1H),5.66-5.49(m,1H),5.05-4.81(m,1H),4.69-4.56(m,2H),4.50-4.38(m,2H),4.25-4.10(m,1H),3.94-3.80(m,3H),3.34-3.26(m,2H),3.16-3.09(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.38-2.30(m,1H),2.24-2.13(m,2H),2.11-2.01(m,1H))。



实例40

2-((S)-4-(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)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

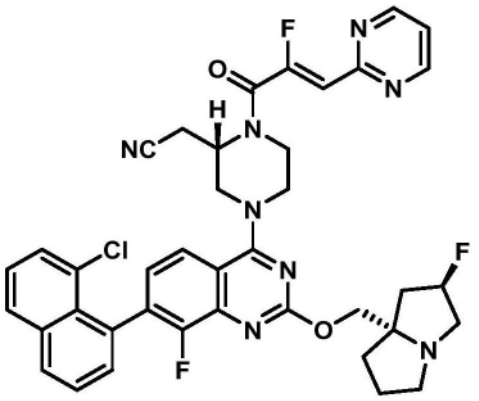
[0471] 将2-((S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体28,14mg,0.023mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,3.9mg,0.023mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(18μL,0.23mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.5mg,0.023mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:88%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/12%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(7.4mg,0.010mmol,44%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{36}F_3N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$721.3;实测值721.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.86(br s,1H),8.90(br d,J＝4.6Hz,2H),8.05-8.01(m,1H),7.83-7.79(m,1H),7.47-7.43(m,2H),7.42-7.33(m,2H),7.29-7.27(m,1H),7.27-7.22(m,1H),7.11(br s,1H),6.63(d,J＝35.3Hz,1H),5.65-5.47(m,1H),5.09-4.79(m,1H),4.66-4.56(m,2H),4.51-4.39(m,2H),3.93-3.74(m,4H),3.35-3.25(m,3H),3.18-3.12(m,1H),2.64-2.58(m,1H),2.39-2.30(m,1H),2.26-2.12(m,2H),2.12-2.02(m,1H)。



实例 41

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0472] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体29,12mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,3.2mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.4mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:67%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/33%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10nM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.4mg,0.002mmol,9%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{36}ClF_3N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$738.3;实测值738.1。

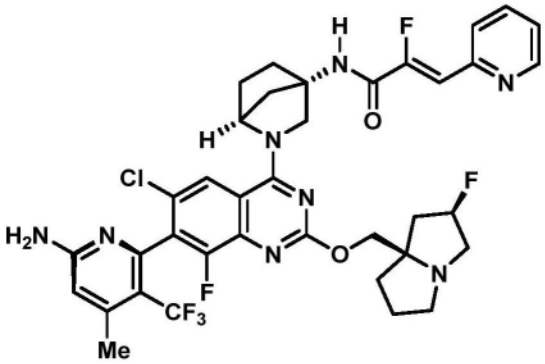


实例 42

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0473] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体29,12mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(中间体26,3.2mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.4mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具

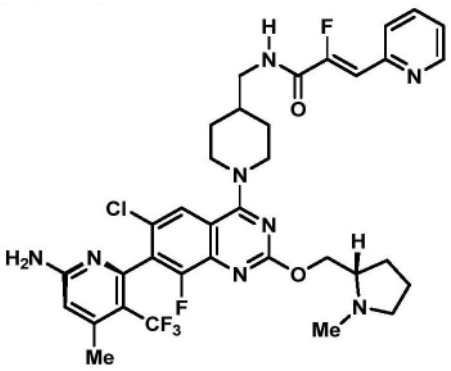
有0.1% TFA的H_2O/19%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈TFA盐的期望产物(2.7mg,0.004mmol,19%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{37}ClF_3N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$739.3;实测值739.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=5.0Hz,2H),8.21-8.16(m,1H),8.12-8.09(m,1H),7.98-7.93(m,1H),7.74-7.69(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.46(t,J=4.9Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),6.63(d,J=34.4Hz,1H),5.63-5.48(m,1H),5.10-4.73(m,1H),4.68-4.52(m,2H),4.49-4.34(m,2H),3.89-3.83(m,1H),3.81-3.73(m,2H),2.66(br d,J=2.3Hz,1H),2.41-2.30(m,1H),2.23-2.13(m,2H),2.08-2.00(m,1H)。



实例43

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

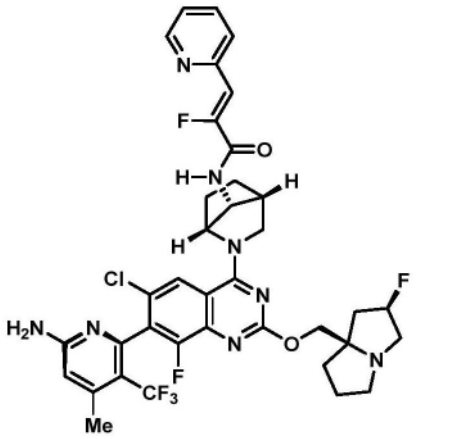
[0474] 将(1S,4S)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺(中间体30,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,2.7mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.053mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.5mg,0.016mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.2mg,0.002mmol,54%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$773.3;实测值773.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22(br s,1H),8.65(br d,J=4.1Hz,1H),7.92(br s,1H),7.89(br t,J=8.1Hz,1H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),6.94(d,J=37.2Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),6.83(br s,1H),6.49(s,1H),5.42-5.26(m,1H),4.90(br s,1H),4.41-4.21(m,1H),4.14(br d,J=10.5Hz,1H),4.03(br d,J=10.5Hz,1H),3.30-3.23(m,2H),2.97-2.91(m,1H),2.87-2.82(m,1H),2.79-2.74(m,1H),2.58-2.52(m,1H),2.36(br s,3H),2.34-2.24(m,1H),2.18(br d,J=9.3Hz,1H),2.09(br d,J=9.2Hz,1H),2.04-1.91(m,4H),1.90-1.87(m,1H),1.85-1.79(m,2H),1.69-1.62(m,1H)。



实例 44

(2Z)-N-({1-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

[0475] 将(5M)-6-{4-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-7-基}-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(以类似于此处的其他类似物的方式制备(即对胺进行BOP偶联,随后脱保护)(3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,2.5mg,0.015mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(4μL,0.05mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.3mg,0.015mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(0.8mg,0.001mmol,21%产率);LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{37}ClF_5N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$731.3;实测值731.2;^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.70-8.66(m,1H),7.74-7.72(m,2H),7.64(d,J=1.3Hz,1H),7.25-7.22(m,1H),7.15(d,J=38.3Hz,1H),6.61-6.56(m,1H),6.47(s,1H),4.78(s,2H),4.67-4.56(m,1H),4.44-4.29(m,3H),3.45-3.39(m,2H),3.29-3.09(m,3H),2.62-2.54(m,2H),2.48(d,J=1.4Hz,3H),2.16-2.08(m,1H),2.05-1.97(m,1H),1.96-1.72(m,6H),1.55-1.46(m,3H)。

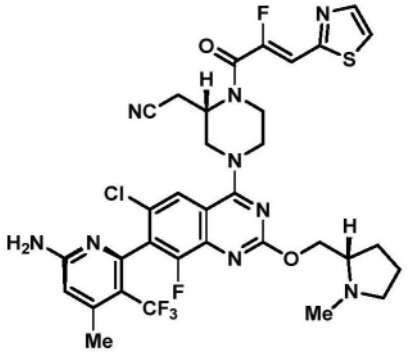


实例 45

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双

环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

[0476] 将(1R,4R,7R)-2-[(7M)-2-{[(2R,7aR)-2-氟-六氢-1H-吡咯嗪-7a-基]甲氧基}-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-胺(中间体31,3.7mg,0.006mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(中间体27,2.9mg,0.018mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(300μL)中。添加1-甲基咪唑(5μL,0.06mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.0mg,0.018mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/25%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.4mg,0.003mmol,52%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{36}ClF_6N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$773.3;实测值773.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.79(br s,1H),8.66(br d,J=4.5Hz,1H),7.90(br td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.38(ddd,J=7.5,4.9,1.0Hz,1H),6.94(d,J=36.9Hz,1H),6.82(br s,2H),6.49(s,1H),5.43-5.26(m,1H),5.11(br s,1H),4.17-4.03(m,3H),3.31-3.22(m,2H),3.19-3.15(m,2H),2.98-2.91(m,1H),2.90-2.88(m,1H),2.87-2.75(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.36(br s,3H),2.35-2.26(m,1H),2.04-1.94(m,2H),1.94-1.87(m,3H),1.86-1.76(m,3H),1.70-1.62(m,1H),1.61-1.51(m,1H)。

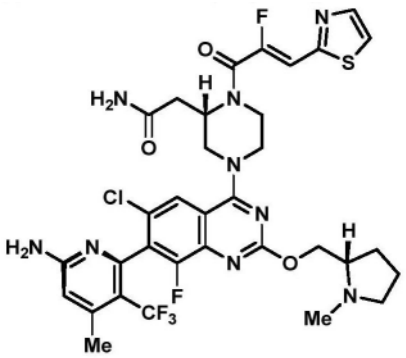
[0477] 

实例46

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙腈

[0478] 将2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙腈(8mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(7mg,0.04mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(6μL,0.08mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(11.4mg,0.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:78%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/22%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.1mg,0.003mmol,21%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}ClF_5N_9O_2S$的计算值[M+H]$^+$748.2;实测值748.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.94(m,3H),7.08(d,J=37.2Hz,1H),6.84(br s,2H),6.50(s,1H),5.01-4.82(m,1H),4.38(dd,

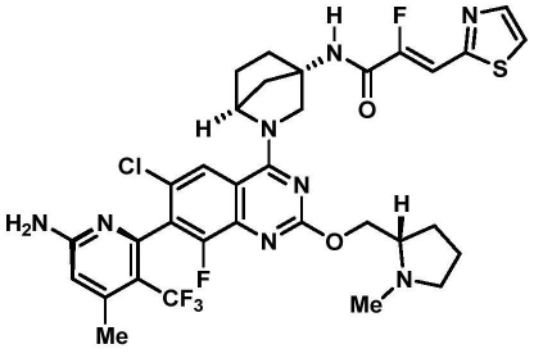
J＝10.7,4.5Hz,1H),4.29-4.23(m,2H),4.18(dd,J＝10.7,6.3Hz,1H),3.69-3.60(m,1H),3.11-3.05(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.37(br s,2H),2.36(s,3H),2.21-2.14(m,1H),1.99-1.91(m,1H),1.72-1.58(m,3H)。



实例47

2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-1-[(2Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰基]哌嗪-2-基]乙酰胺

[0479] 将2-[(2S)-4-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]哌嗪-2-基]乙酰胺(中间体33B,4mg,0.06mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,2.3mg,0.013mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(600μL)中。添加1-甲基咪唑(3μL,0.03mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.7mg,0.013mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:83%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/17%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(1.9mg,0.002mmol,38%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{34}ClF_5N_9O_3S$的计算值$[M+H]^+$766.2;实测值766.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.96(m,2H),7.91(s,1H),7.43(br s,1H),7.04(d,J＝37.6Hz,1H),6.93(br s,1H),6.85(s,2H),6.50(s,1H),4.92-4.75(m,1H),4.46-4.39(m,1H),4.35-4.21(m,3H),4.18-4.00(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.09-2.99(m,1H),2.72-2.61(m,2H),2.45(br s,3H),2.37(br d,J＝1.3Hz,3H),2.04-1.95(m,1H),1.77-1.63(m,3H)。

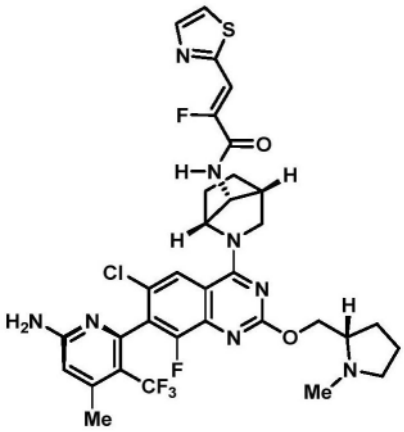


实例48

(2Z)-N-[(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-

基]-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺

[0480] 将(1S,4S)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺(中间体34,40mg,0.069mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,24mg,0.14mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(28μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(39mg,0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.6mg,0.007mmol,11%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$735.2;实测值735.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),8.04-7.99(m,2H),7.93(br s,1H),7.29(d,J=36.2Hz,1H),6.85(s,2H),6.49(s,1H),4.90(br s,1H),4.41(br dd,J=10.6,4.8Hz,1H),4.38-4.21(m,1H),4.17-4.03(m,2H),2.98-2.92(m,1H),2.61-2.55(m,1H),2.37(d,J=1.5Hz,3H),2.36(s,3H),2.21-2.14(m,2H),2.13-2.09(m,1H),2.05-1.91(m,5H),1.72-1.58(m,3H)。

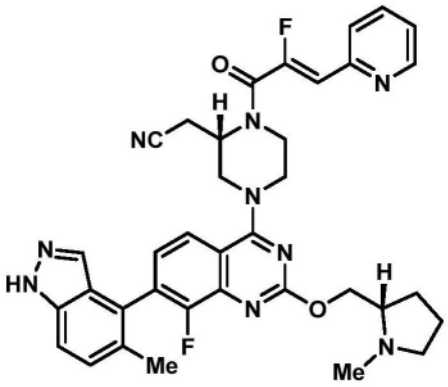


实例49

(2Z)-N-[(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]-2-氟-3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-烯酰胺

[0481] 将(1R,4R,7R)-2-[(7M)-7-[6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-氯-8-氟-2-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-胺(中间体35,40mg,0.069mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(中间体25,24mg,0.14mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(700μL)中。添加1-甲基咪唑(28μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(39mg,0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(9.8mg,0.013mmol,19%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$735.2;实测值735.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.86(br s,1H),8.04-8.00(m,2H),7.94(br s,1H),7.29

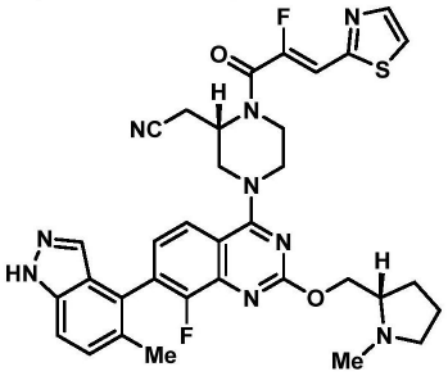
(d,J＝36.0Hz,1H),6.82(br s,2H),6.49(s,1H),5.16-5.04(m,1H),4.34(br dd,J＝10.7,4.6Hz,1H),4.15(dd,J＝10.7,6.5Hz,1H),3.96-3.90(m,1H),2.98-2.93(m,1H),2.86(br s,1H),2.62-2.55(m,1H),2.36(s,6H),2.22-2.14(m,1H),2.05-1.92(m,3H),1.88-1.79(m,1H),1.73-1.51(m,4H)。



实例 50

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0482] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(18mg,0.035mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.9mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(28μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(13.3mg,0.02mmol,54%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}F_2N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$664.3;实测值664.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J＝4.3Hz,1H),7.99(br t,J＝7.7Hz,1H),7.91(t,J＝7.7Hz,1H),7.81(d,J＝8.0Hz,1H),7.60-7.57(m,1H),7.57(s,1H),7.43-7.31(m,3H),6.69-6.62(br d,1H),4.46-4.25(m,4H),3.63(br dd,J＝5.7,1.9Hz,1H),3.45(br s,2H),3.12(dd,J＝17.2,5.9Hz,1H),3.02(br s,2H),2.56-2.53(m,2H),2.49-2.37(m,3H),2.32-2.19(m,5H),2.04-1.91(m,3H),1.79-1.62(m,3H)。

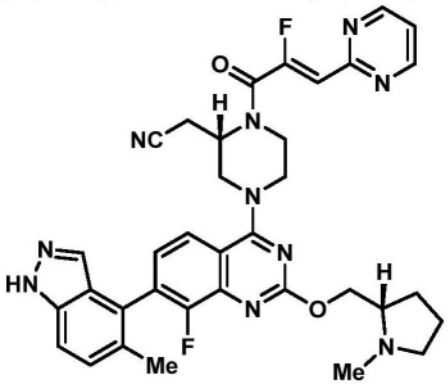


实例 51

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-

4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

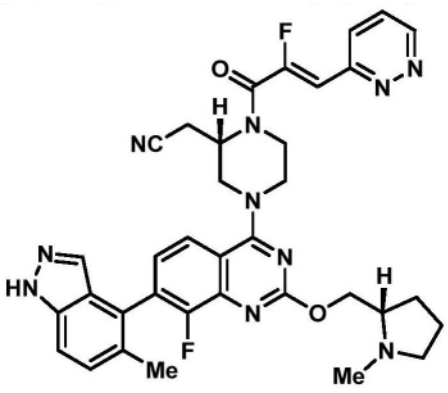
[0483] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(18mg,0.035mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(6.1mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(28μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(11.6mg,0.02mmol,47%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{34}F_2N_9O_2S$的计算值$[M+H]^+$670.3;实测值670.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.95(m,3H),7.61-7.54(m,2H),7.42-7.29(m,2H),7.11(d,J=35.5Hz,1H),5.06-4.83(m,1H),4.46-4.07(m,4H),3.70-3.57(m,1H),3.47-3.37(m,1H),3.15-3.05(m,1H),3.05-2.94(m,1H),2.67-2.52(m,2H),2.39(s,3H),2.28-2.19(m,4H),2.00-1.90(m,4H),1.77-1.62(m,3H)。



实例 52

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

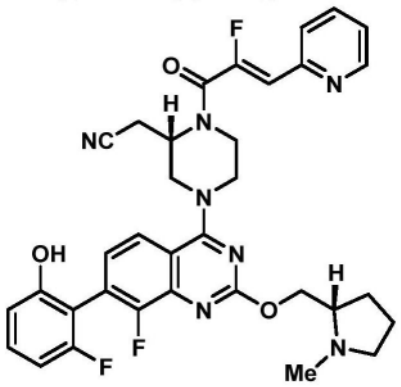
[0484] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(14mg,0.027mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(4.5mg,0.027mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(22μL,0.27mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(7.6mg,0.027mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:96%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/4%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3mg,0.004mmol,17%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}F_2N_{10}O_2$的计算值$[M+H]^+$665.3;实测值665.3;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.89-8.81(m,3H),8.07(br d,J=11.2Hz,1H),7.71-7.55(m,1H),7.48-7.38(m,3H),6.83(d,J=37Hz,1H),4.64-4.48(m,2H),4.52-4.44(m,1H),4.15(t,J=6.6Hz,5H),3.26-3.14(m,3H),3.01-2.95(m,3H),2.88-2.80(m,3H),2.07-1.93(m,1H),1.84-1.61(m,4H),0.93-0.89(m,3H)。



实例 53

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0485] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(11mg,0.021mmol)和(Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酸(3.6mg,0.021mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(17μL,0.21mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(6.0mg,0.021mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:92%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/8%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.3mg,0.006mmol,29%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}F_2N_{10}O_2$的计算值$[M+H]^+$665.3;实测值665.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(br d,J=4.0Hz,1H),8.06(d,J=8.5Hz,1H),7.99(br t,J=7.6Hz,1H),7.81(br dd,J=8.2,5.2Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.42-7.28(m,2H),6.84(d,J=37Hz,1H),4.46-4.29(m,3H),4.16(br s,1H),3.90(s,1H),3.01-2.94(m,2H),2.74(s,1H),2.66-2.53(m,2H),2.50-2.34(m,4H),2.25(s,3H),2.18(q,J=8.6Hz,1H),1.98-1.93(m,3H),1.76(s,1H),1.73-1.60(m,3H)。

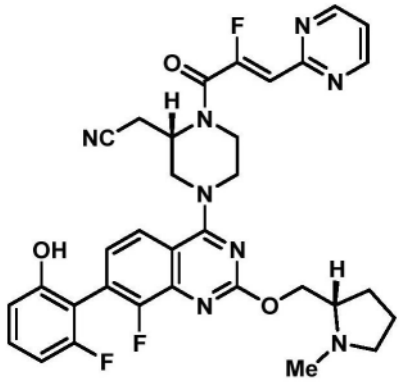


实例 54

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0486] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.030mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.1mg,0.030mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(24μL,

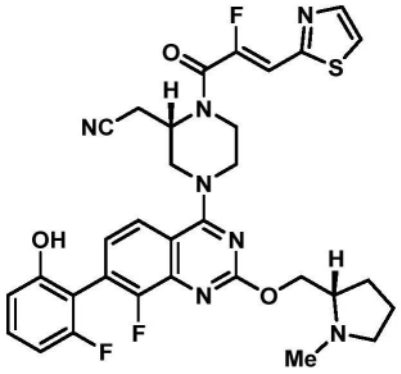
0.30mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.5mg,0.030mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:86%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/14%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.4mg,0.012mmol,37%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{33}F_3N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$644.3;实测值644.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.84(m,2H),7.35-7.26(m,3H),6.90-6.77(m,3H),6.65(d,J=36Hz,1H),4.48-4.42(m,4H),4.35-4.20(m,2H),3.65-3.42(m,5H),3.28-3.23(m,1H),3.32-3.30(m,1H),2.74-2.52(m,1H),2.49-2.34(m,3H),2.07-1.90(m,4H),1.78-1.63(m,2H)。



实例55

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

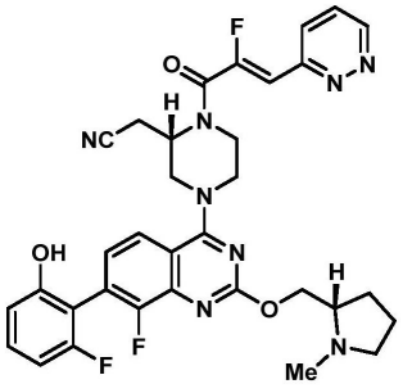
[0487] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.030mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(5.1mg,0.030mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(24μL,0.30mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.5mg,0.030mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:94%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/6%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(16.2mg,0.02mmol,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}F_3N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$645.3;实测值645.1;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.8Hz,1H),8.00-7.84(m,1H),7.46(t,J=1.9Hz,1H),7.35-7.30(m,2H)7.23(t,J=0.9Hz,1H)7.13(t,J=0.9Hz,1H)7.03(t,J=0.9Hz,1H)6.82(d,J=36Hz,1H),4.88-4.71(m,2H),4.46-4.18(m,3H),3.96(s,1H),3.93-3.79(m,1H),3.72-3.47(m,2H),3.40-3.08(m,5H),3.01-2.95(m,1H),2.55-2.49(m,4H),2.38-2.18(m,1H),2.14-2.01(m,1H),2.01-1.87(m,1H)。



实例 56

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0488] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.030mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(5.3mg,0.030mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(24μL,0.30mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.5mg,0.030mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:90%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/10%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(11mg,0.013mmol,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{32}H_{31}F_3N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$650.2;实测值650.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.28-10.14(m,1H),9.86-9.71(m,1H),8.03(d,J=6.7Hz,1H),7.92(d,J=8.6Hz,1H),7.37-7.28(m,2H),7.18-7.05(m,1H),6.83(d,J=39Hz,1H),5.05-4.87(m,1H),4.86-4.70(m,1H),4.68-4.58(m,1H),4.41-4.27(m,2H),4.18(s,1H),3.97(s,1H),3.93-3.81(m,2H),3.69-3.46(m,4H),2.99(br d,J=3.8Hz,2H),2.87-2.74(m,1H),2.55-2.52(m,1H),2.48(br s,1H),2.33-2.21(m,1H),2.12-2.02(m,1H),2.01-1.87(m,2H)。

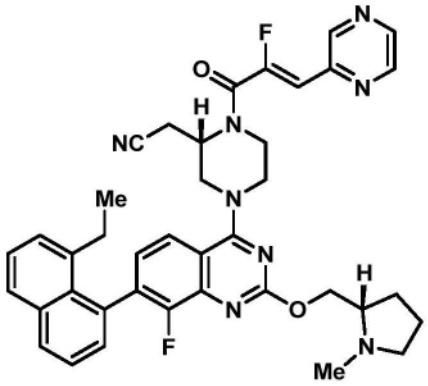


实例 57

2-((2S)-1-((Z)-2-氟-3-(哒嗪-2-基)丙烯酰基)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈

[0489] 将2-((2S)-4-(8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧

基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(15mg,0.030mmol)和(Z)-2-氟-3-(呋喃-2-基)丙烯酸(5.1mg,0.030mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(24μL,0.30mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(8.5mg,0.030mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:95%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/5%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(8mg,0.013mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{32}F_3N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$645.3;实测值645.7;^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.16(dd,J=4.9,1.5Hz,1H),7.91(d,J=8.6Hz,1H),7.82(dd,J=8.8,5.1Hz,1H),7.39(t,J=7.2Hz,1H),7.34-7.21(m,2H),7.08-6.99(m,1H),6.82-6.70(m,2H),4.96(s,1H),4.84-4.81(m,3H),4.78(br d,J=16.0Hz,3H),4.71-4.50(m,3H),4.15(t,J=6.6Hz,1H),3.50(br s,1H),3.30-3.13(m,2H),2.96-2.89(m,2H),2.88-2.72(m,1H),2.08(s,1H),1.66(s,1H),1.32(br s,2H),1.01-0.82(m,1H)。

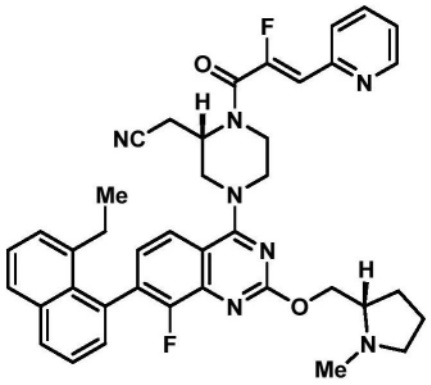


实例58

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡喃-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0490] 将2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(7mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡喃-2-基)丙烯酸(2.2mg,0.013mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(10μL,0.13mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.7mg,0.013mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.4mg,0.008mmol,59%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{39}F_2N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$689.3;实测值689.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.75(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),8.07(d,J=7.7Hz,1H),8.01-7.88(m,2H),7.65-7.48(m,1H),7.41(br dd,J=7.1,2.3Hz,1H),7.35(br d,J=7.0Hz,1H),7.24(s,1H),7.13(s,1H),7.03(s,1H),4.83-4.69(m,1H),4.61(br dd,J=12.8,6.9Hz,1H),4.21(s,1H),3.92-3.83(m,4H),3.32-3.22(m,2H),3.21-3.09(m,3H),2.98(s,2H),2.64-2.52(m,1H),2.49-2.37(m,2H),2.28(br d,J=8.4Hz,1H),2.12-2.03(m,2H),2.01-1.84(m,2H),1.28-1.11(m,1H),0.84(td,J=7.4,

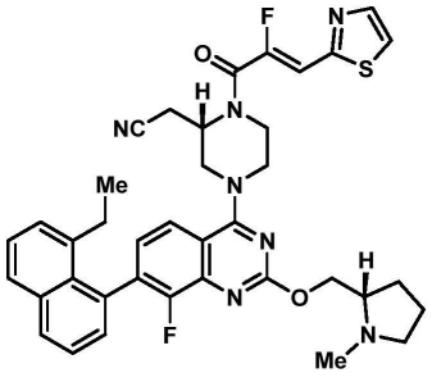
2.9Hz,3H)。



实例 59

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0491] 将2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(7mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.2mg,0.013mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(10μL,0.13mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.7mg,0.013mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:82%5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O/18%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(3.8mg,0.004mmol,32%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{40}F_2N_7O_2$的计算值$[M+H]^+$688.3;实测值688.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.67(br d,J=3.7Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),8.00-7.88(m,2H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.59(t,J=7.7Hz,1H),7.53(t,J=7.6Hz,2H),7.44-7.32(m,2H),7.28-7.18(m,1H),7.14-7.07(m,1H),7.04-6.98(m,1H),4.74(br s,1H),4.40(br s,1H),3.91(s,3H),3.75-3.55(m,2H),3.55-3.50(m,1H),3.30-3.22(m,3H),3.21-3.10(m,3H),2.98(br s,3H),2.49-2.38(m,2H),2.08(s,2H),2.00-1.85(m,2H),0.84(td,J=7.3,3.0Hz,3H)。

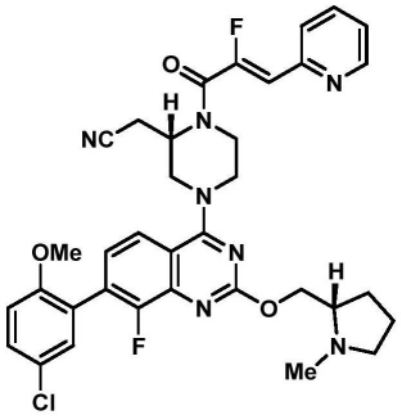


实例 60

2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0492] 将2-((S)-4-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)

喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(7mg,0.013mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.3mg,0.013mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(10μL,0.13mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.7mg,0.013mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(3.4mg,0.004mmol,28%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{38}F_2N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$694.3;实测值694.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09-7.91(m,4H),7.59(t,J=7.6Hz,1H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.41(br d,J=6.7Hz,1H),7.35(br d,J=6.9Hz,1H),7.24(s,1H),7.17-7.11(m,1H),7.03(s,1H),4.75(br d,J=12.4Hz,1H),4.61(br dd,J=12.5,6.4Hz,1H),4.21(s,1H),3.89-3.79(m,1H),3.78-3.68(m,1H),3.67-3.49(m,3H),3.29-3.24(m,2H),3.22-3.08(m,2H),3.03-2.93(m,3H),2.85(br d,J=4.0Hz,2H),2.56-2.52(m,1H),2.49-2.36(m,2H),2.27(br dd,J=9.5,2.8Hz,1H),2.12-2.03(m,1H),2.00-1.86(m,1H),0.84(td,J=7.4,2.4Hz,3H)。

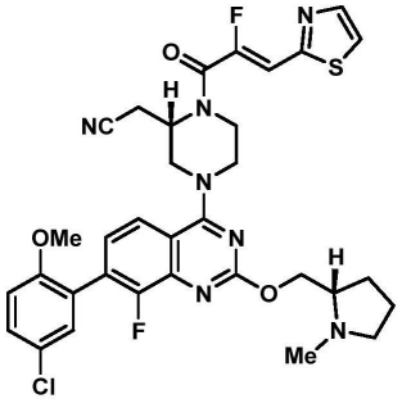


实例61

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0493] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(3.2mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.3mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.4mg,0.012mmol,57%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}ClF_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$674.2;实测值674.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J=4.7Hz,1H),7.96-7.85(m,2H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.52(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.43-7.36(m,2H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=8.7Hz,1H),6.65(d,J=33Hz,1H),4.40(br dd,J=10.7,4.6Hz,1H),4.29(br d,J=12.1Hz,2H),4.21(br dd,J=10.8,6.3Hz,2H),3.79(s,3H),3.73-3.56(m,1H),3.25-3.06(m,1H),2.99-2.94(m,2H),2.90(s,1H),2.74(s,1H),2.65-2.52(m,2H),

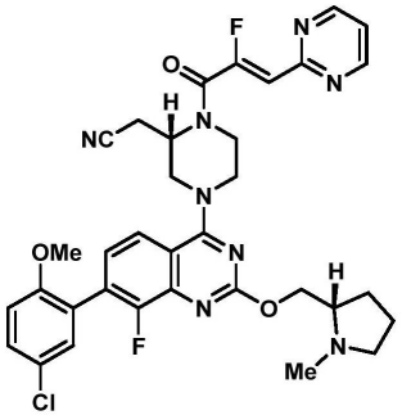
2.49-2.33(m,1H),2.28-2.13(m,1H),1.97-1.87(m,2H),1.76(s,1H),1.73-1.58(m,3H)。



实例62

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

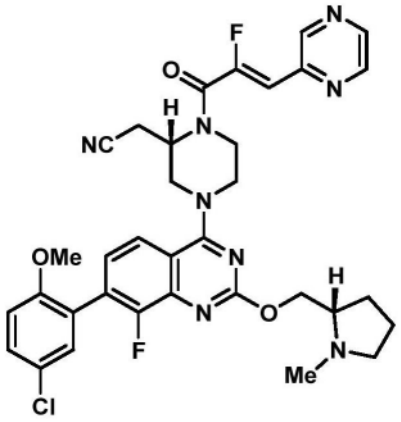
[0494] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.3mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.3mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(6.9mg,0.011mmol,52%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}ClF_2N_7O_3S$的计算值[M+H]$^+$680.2;实测值680.1;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06-7.94(m,2H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.38(d,J=2.5Hz,1H),7.27(br t,J=7.5Hz,1H),7.26-7.19(m,1H),7.08(d,J=37.5Hz,1H),5.06-4.80(m,1H),4.43-4.35(m,1H),4.34-4.25(m,2H),4.18(br s,2H),3.77(s,3H),3.61-3.57(m,3H),3.11(br d,J=5.6Hz,2H),2.95(br d,J=4.3Hz,1H),2.61-2.55(m,1H),2.37(s,3H),2.18(q,J=8.8Hz,1H),1.98-1.92(m,1H),1.73-1.58(m,3H)。



实例63

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

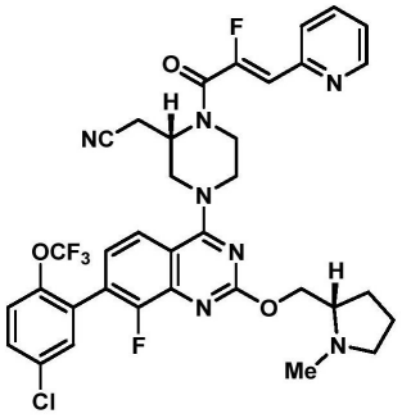
[0495] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(3.2mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.3mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(9.9mg,0.011mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{34}ClF_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$675.2;实测值675.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.7Hz,1H),7.92(m,1H),7.51(m,1H),7.40-7.30(m,3H),7.26-7.21(m,1H),7.09(d,J=36Hz,1H),4.40(br dd,J=10.7,4.6Hz,1H),4.39-4.29(m,4H),3.77(s,3H),3.25-3.06(m,1H),2.99-2.94(m,2H),2.90(m,2H),2.74(s,1H),2.65-2.52(m,2H),2.49-2.33(m,1H),2.28-2.13(m,1H),1.97-1.87(m,2H),1.76(s,2H),1.73-1.58(m,3H)。



实例64

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(哌嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

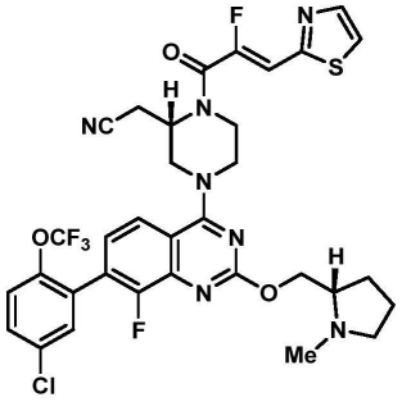
[0496] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(哌嗪-2-基)丙烯酸(3.2mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(15μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.3mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:76%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/24%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(5.3mg,0.08mmol,41%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{34}ClF_2N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$675.2;实测值675.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.75(s,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),7.87(br d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.39(d,J=2.5Hz,1H),7.29(t,J=7.7Hz,1H),7.22(d,J=8.7Hz,1H),6.73(d,J=34Hz,1H),4.40(br dd,J=10.6,4.7Hz,1H),4.35-4.25(m,1H),4.21(br dd,J=10.8,6.3Hz,1H),3.77(s,3H),2.99-2.92(m,2H),2.90(s,1H),2.74-2.52(m,2H),2.49-2.30(m,3H),2.24-2.15(m,2H),1.98-1.84(m,4H),1.76(s,1H),1.73-1.59(m,3H)。



实例 65

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0497] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.9mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.9mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.8mg,0.008mmol,45%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{32}ClF_5N_7O_3$的计算值[M+H]$^+$728.2;实测值728.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J=4.6Hz,1H),7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.91(t,J=7.7Hz,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.63(br d,J=8.9Hz,1H),7.39(t,J=6.4Hz,1H),7.34(t,J=7.3Hz,1H),6.64(d,J=37Hz,1H),4.40(dd,J=10.8,5.0Hz,2H),4.31(br d,J=13.3Hz,1H),4.22(br dd,J=10.6,6.2Hz,2H),3.91(s,2H),3.12-3.17(m,2H),3.20-3.02(m,2H),2.99-2.94(m,2H),2.37(s,3H),2.28-2.07(m,1H),1.73-1.60(m,3H),1.04(d,J=6.0Hz,1H)。

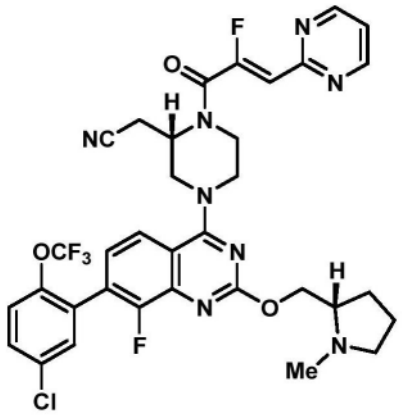


实例 66

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0498] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-

基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.0mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.9mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:75%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/25%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(11.6mg,0.012mmol,71%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{30}ClF_5N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$734.2;实测值734.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.95(m,2H),7.77-7.70(m,1H),7.65-7.63(m,1H),7.42-7.39(m,1H),7.24(s,br,1H),7.13(s,1H),7.05(d,J=35Hz,1H),4.77-4.74(m,1H),4.65-4.60(m,1H),4.30(m,1H),4.01-3.80(m,1H),3.72-3.53(m,4H),3.23-3.07(m,2H),2.98(br s,2H),2.57-2.52(m,1H),2.31-2.25(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.99-1.87(m,3H),1.04(d,J=6.1Hz,1H),1.05-1.2(m,1H)。

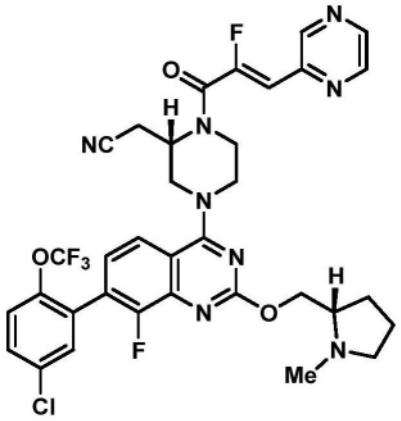


实例67

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0499] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(嘧啶-2-基)丙烯酸(2.9mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.9mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/21%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(8.4mg,0.009mmol,66%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}ClF_5N_8O_3$的计算值$[M+H]^+$729.2;实测值729.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.9Hz,2H),8.00(d,J=8.6Hz,1H),7.76-7.71(m,1H),7.64(br d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.45(m,1H),7.40(t,J=7.5Hz,1H),7.31-7.19(m,1H),7.14-7.04(br s,1H),4.85-4.69(m,1H),4.61(br dd,J=12.6,7.1Hz,1H),4.41-4.27(m,2H),4.19(s,1H),4.15-4.04(m,1H),3.97(s,1H),3.91(s,2H),3.83(br d,J=1.6Hz,1H),3.73-3.51(m,2H),3.50-3.39(m,2H),2.85(s,1H),2.56-2.52(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.11-2.03(m,2H),2.01-1.86(m,

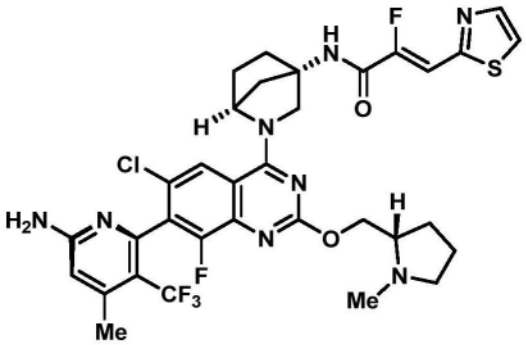
2H)。



实例 68

2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

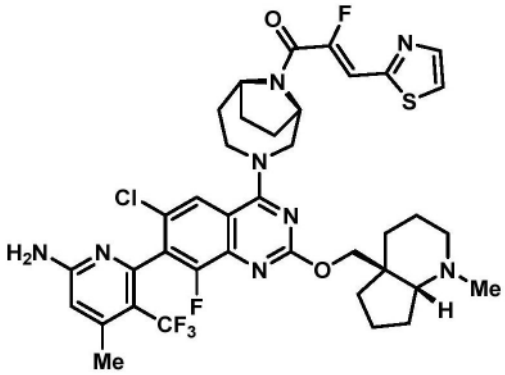
[0500] 将2-((S)-4-(7-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸(2.9mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(14μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.9mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:71%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/29%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.9mg,0.009mmol,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{34}H_{31}ClF_5N_8O_3$的计算值[M+H]$^+$729.2;实测值729.1;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.75(s,1H),8.62(d,J=2.3Hz,1H),7.95(br d,J=8.6Hz,1H),7.76-7.71(m,2H),7.63(br d,J=9.3Hz,1H),7.34(br s,1H),6.73(d,J=37Hz,1H),4.39(br d,J=4.7Hz,1H),4.31(br d,J=13.4Hz,2H),4.23(dd,J=10.6,6.3Hz,2H),3.80-3.60(m,1H),3.20-3.04(m,2H),3.03-2.82(m,3H),2.59(br s,2H),2.57-2.52(m,1H),2.49-2.33(m,2H),2.19(br d,J=7.9Hz,1H),1.76(s,1H),1.73-1.60(m,2H),1.04(d,J=6.0Hz,1H)。



实例 69

(Z)-N-((1S,4S)-2-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰胺

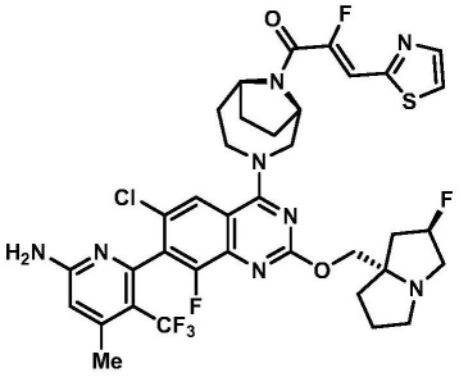
[0501] 将(1S,4S)-2-(7M-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-胺(40mg,0.069mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(24mg,0.14mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.7mL)中。添加1-甲基咪唑(28μL,0.35mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(39mg,0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(5.6mg,0.007mmol,经两个步骤11%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$735.2;实测值735.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),8.06-7.99(m,2H),7.93(br s,1H),7.29(d,J=36.2Hz,1H),6.88-6.79(m,2H),6.49(s,1H),4.90(br s,1H),4.46-4.23(m,2H),4.16-4.03(m,2H),3.00-2.89(m,2H),2.62-2.55(m,1H),2.37(br s,3H),2.36(s,3H),2.22-2.14(m,2H),2.14-2.08(m,1H),2.03-1.92(m,4H),1.71-1.58(m,3H)。



实例 70

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

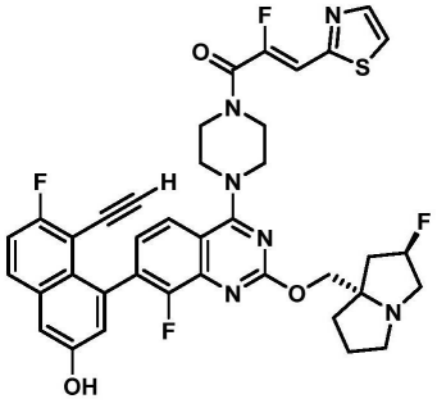
[0502] 将6-(2-(((4aS,7aR)-1-甲基八氢-4aH-环戊二烯并[b]吡啶-4a-基)甲氧基)-6-氯-4-((1R,6S)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-3-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(根据WO2022/192790中描述的程序制备,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.4mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.028mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.9mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3mg,0.004mmol,81%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{41}ClF_5N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$803.3;实测值803.3;^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03-7.96(m,2H),7.94-7.89(m,1H),7.15(d,J=37.8Hz,0.4H),7.02(d,J=36.3Hz,0.6H),6.84(s,2H),6.50(s,1H),4.90-4.73(m,2H),4.66-4.27(m,2H),4.12-3.86(m,3H),3.75-3.62(m,2H),2.47-2.40(m,1H),2.37(br s,3H),2.31-1.99(m,7H),1.88-1.76(m,2H),1.72-1.32(m,11H)。



实例 71

(Z)-1-((1R,6S)-3-(7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-9-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

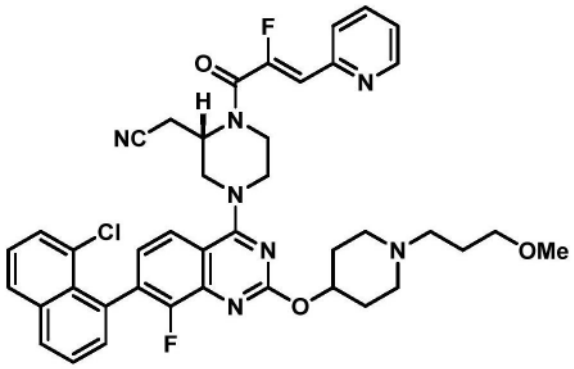
[0503] 将6-(2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-氯-4-((1R,6S)-3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷-3-基)-8-氟-喹唑啉-7-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(根据WO 2022/192790中描述的程序制备,3mg,0.005mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.4mg,0.014mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(2μL,0.028mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(3.9mg,0.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:69%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/31%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.4mg,0.003mmol,63%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{36}H_{36}ClF_6N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$793.2;实测值793.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03-7.98(m,2H),7.96-7.89(m,1H),7.16(d,J=37.2Hz,0.4H),7.01(d,J=37.2Hz,0.6H),6.84(s,2H),6.50(s,1H),5.34(d,J=47.0Hz,1H),4.90-4.60(m,3H),4.42-3.93(m,4H),3.79-3.47(m,4H),3.06-2.84(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.37(br s,3H),2.29-2.00(m,7H),1.89-1.80(m,2H),1.74-1.51(m,2H)。



实例 72

(Z)-1-(4-(7-(8-乙炔基-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)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

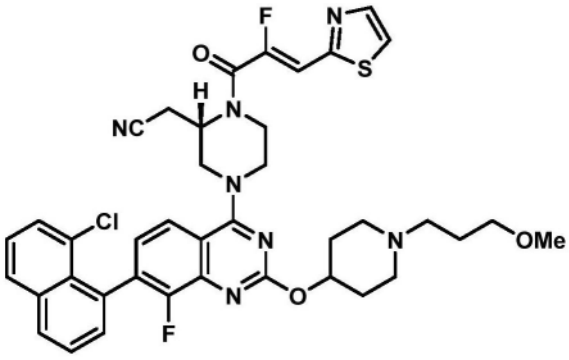
[0504] 将5-乙炔基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)萘-2-酚(5mg,0.009)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(6.0mg,0.035mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(0.3mL)中。添加1-甲基咪唑(6μL,0.07mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.8mg,0.035mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。添加饱和氢氧化铵水溶液(100μL),并且将反应混合物再搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2mg,0.003mmol,32%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{33}F_4N_6O_3S$的计算值$[M+H]^+$729.2;实测值729.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.15(br s,1H),8.04-7.98(m,2H),7.96(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.29-7.23(m,1H),7.09(d,J=37.5Hz,1H),7.08(s,1H),5.32(d,J=54.4Hz,1H),4.20-4.01(m,2H),4.00-3.87(m,8H),3.86(s,1H),3.18-3.02(m,3H),2.92-2.81(m,1H),2.22-2.15(m,1H),2.13-2.08(m,1H),2.01(br s,1H),1.89-1.74(m,3H)。



实例73

(S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

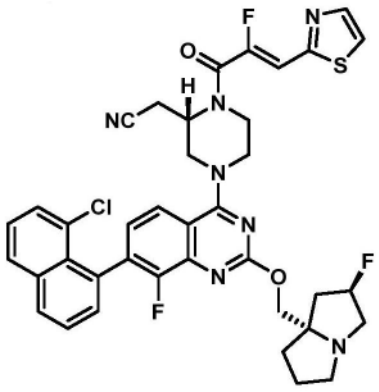
[0505] 将(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)、(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/23%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2mg,0.003mmol,16%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{41}ClF_2N_7O_3$的计算值$[M+H]^+$752.3;实测值752.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br d,J=3.5Hz,1H),8.13-8.05(m,1H),8.01-7.87(m,2H),7.85-7.79(m,J=8.0Hz,1H),7.75-7.63(m,2H),7.61-7.50(m,3H),7.44-7.31(m,2H),6.65(d,J=38Hz,1H),5.13-4.90(m,2H),4.38-4.23(m,2H),3.99-3.85(m,3H),3.70-3.55(m,3H),3.29-3.10(m,4H),2.87-2.67(m,2H),2.49-2.33(m,2H),2.33-2.18(m,2H),2.18-1.99(m,3H),1.82-1.62(m,3H),1.24(br s,1H)。



实例 74

(S,Z)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-1-(2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0506] 将(S)-2-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈(10mg,0.017mmol)、(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:81%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/19%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈双TFA盐的期望产物(3.8mg,0.004mmol,23%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{39}ClF_2N_7O_3S$的计算值$[M+H]^+$758.2;实测值758.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.18(m,1H),8.12-7.99(m,1H),8.04-7.97(m,2H),7.96-7.90(m,1H),7.73-7.64(m,2H),7.62-7.49(m,2H),7.39-7.34(m,1H),7.11(d,J=37Hz,1H),5.54-5.40(m,1H),5.27-5.16(m,1H),5.01-4.88(m,1H),4.42-4.06(m,1H),3.72-3.52(m,3H),3.46-3.38(m,2H),3.37-3.05(m,8H),2.70(s,3H),2.43-2.34(m,1H),2.28-2.20(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.96-1.83(m,3H),1.06-1.03(m,1H)。

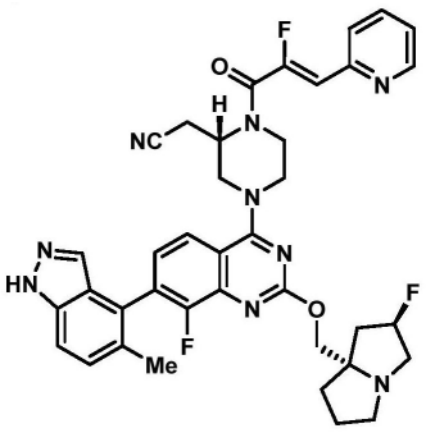


实例 75

2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0507] 将2-((S)-4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl(10mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻

唑-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.5mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/35%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(3.7mg,0.005mmol,31%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{34}ClF_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$744.2;实测值744.0;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),8.05-7.99(m,2H),7.94-7.88(m,1H),7.70(td,J=7.7,2.9Hz,1H),7.67-7.63(m,1H),7.56(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.37-7.29(m,1H),7.09(d,J=37.8Hz,1H),5.27(d,J=54.6Hz,1H),5.08-4.84(m,1H),4.40-4.26(m,2H),4.19-3.98(m,4H),3.70-3.57(m,1H),3.15-3.05(m,4H),3.04-2.97(m,2H),2.86-2.78(m,1H),2.19-2.10(m,1H),2.09-2.05(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.87-1.74(m,3H)。

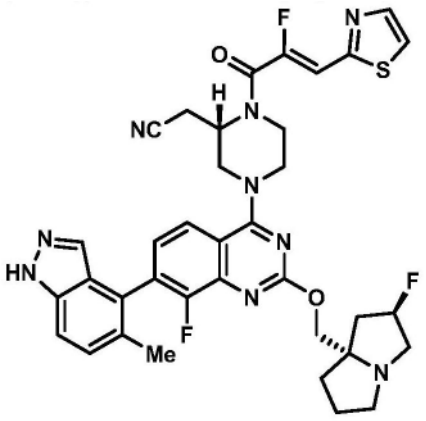


实例76

2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0508] 将2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(6.5mg,0.005mmol,31%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{37}F_3N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.17(br s,1H),8.66(br d,J=4.4Hz,1H),7.99(br t,J=7.6Hz,1H),7.91(t,J=7.4Hz,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.42-7.30(m,3H),6.69(d,J=38Hz,1H),5.35-5.24(br m,1H),5.06-4.84(m,1H),4.42-4.25(m,2H),4.23-4.07(m,3H),4.05(br s,1H),3.64-3.57

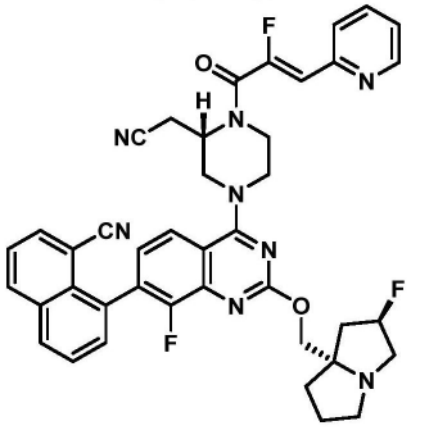
(m,1H),3.55-3.37(m,1H),3.28-3.23(m,1H),3.22-3.04(m,4H),2.96-2.80(m,1H),2.25(s,3H),2.21-2.00(m,3H),1.92-1.76(m,3H)。



实例 77

2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

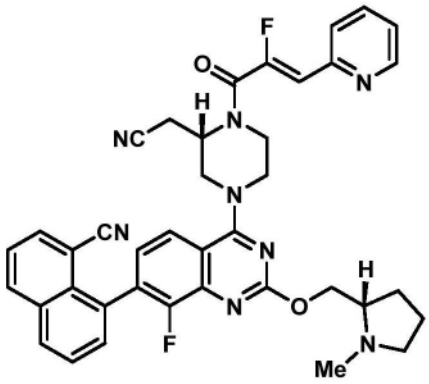
[0509] 将2-((2S)-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl(10mg,0.017mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.017mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.17mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.7mg,0.017mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:80%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/20%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(6.5mg,0.005mmol,31%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{38}H_{37}F_3N_9O_2$的计算值$[M+H]^+$708.3;实测值708.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.17(br s,1H),8.05-7.96(m,3H),7.60-7.55(m,2H),7.40-7.30(m,2H),7.11(d,J=36Hz,1H),5.36-5.25(br m,1H),4.36(br d,J=13.7Hz,2H),4.26-4.13(m,2H),4.10(br s,2H),4.00-3.82(m,1H),3.65-3.43(m,3H),3.19-3.05(m,1H),2.86(br dd,J=4.3,1.9Hz,1H),2.25(s,3H),2.15(br s,1H),2.12-2.00(m,3H),1.93-1.82(m,2H),1.82-1.74(m,2H)。



实例 78

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈

[0510] 将8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈,HCl(12mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(3.3mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(16μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.5mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/8%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.6mg,0.006mmol,32%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}F_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$729.3;实测值729.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=4.2Hz,1H),8.47(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=7.9Hz,1H),8.17-8.13(m,1H),8.00-7.89(m,2H),7.85-7.67(m,4H),7.42-7.36(m,2H),6.66(d,J=35Hz,1H),5.34(br s,1H),5.23(br d,J=2.3Hz,1H),4.39-4.29(m,2H),4.29-4.20(m,1H),4.20-3.99(m,4H),3.65(br s,1H),3.59(br d,J=11.4Hz,1H),3.54-3.45(m,1H),3.24-3.21(m,1H),3.19-3.03(m,1H),2.97-2.79(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.20-1.99(m,2H),1.89-1.73(m,2H),1.04(d,J=6.1Hz,1H)。

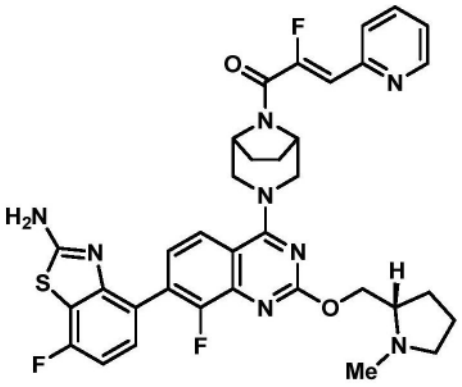


实例 79

8-(4-((S)-3-(氰基甲基)-4-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈

[0511] 将8-(4-((S)-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-1-萘甲腈(10mg,0.019mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(3.3mg,0.019mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(1.0mL)中。添加1-甲基咪唑(16μL,0.19mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.5mg,0.019mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5min。将反应混合物通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:72%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/8%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(4.1mg,0.006mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{35}F_2N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$685.3;实测值685.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.67(br d,J=4.2Hz,1H),8.48(d,J=8.7Hz,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),8.15(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),8.04-7.88(m,2H),7.88-7.73(m,2H),7.71-7.60(m,1H),7.49-7.32(m,2H),7.24 -7.03(m,1H),6.67(d,J=35Hz,1H),5.16(s,

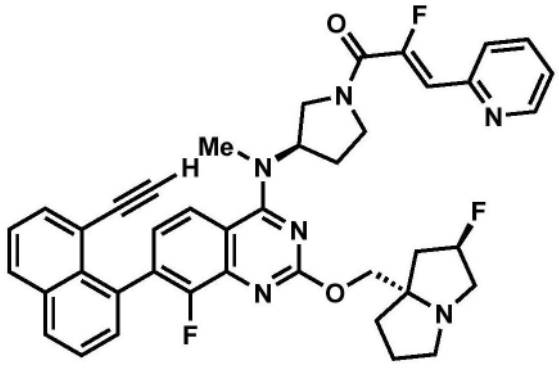
1H),4.75(dt,J＝12.5,3.3Hz,1H),4.68-4.56(m,1H),4.47-4.35(m,2H),4.32(br d,J＝14.5Hz,1H),3.97(br d,J＝2.7Hz,1H),3.93-3.80(m,2H),3.77-3.60(m,1H),3.41-3.22(m,1H),3.21-3.05(m,2H),2.98(br s,3H),2.84(br s,1H),2.36-2.19(m,1H),2.14-2.02(m,1H),2.00-1.86(m,2H)。



实例80

(Z)-1-((1R,5S)-3-(7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0512] 将(7-氟-4-(8-氟-4-((1R,5S)-8-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.013mmol)溶解于二噁烷(1.0mL)中,并且添加HCl溶液(在二噁烷中4.0M,3μL,0.013mmol)。将反应混合物搅拌1.5h,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:79%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/21%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ＝220nm)直接纯化以提供期望产物(2.6mg,0.004mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{34}F_3N_8O_2S$的计算值$[M+H]^+$687.2;实测值687.5;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.64(m,1H),7.94-7.86(m,3H),7.84-7.78(m,2H),7.43-7.30(m,3H),7.05(t,J＝8.8Hz,1H),6.81(d,J＝37.8Hz,1H),4.83-4.74(m,2H),4.55-4.38(m,3H),4.33-4.15(m,1H),3.76-3.58(m,2H),3.08-2.95(m,1H),2.81-2.60(m,1H),2.43(br s,3H),2.33-2.15(m,1H),2.08-1.94(m,2H),1.88-1.83(m,2H),1.76-1.58(m,4H)。

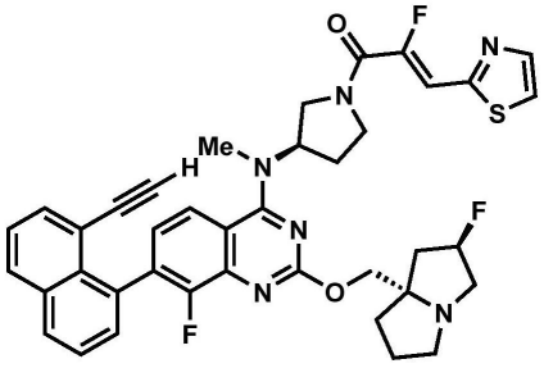


实例81

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯

嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0513] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((S)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺,HCl盐(20mg,0.034mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.7mg,0.034mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(27μL,0.34mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.5mg,0.034mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(13.8mg,0.020mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_3N_6O_2$的计算值$[M+H]^+$703.3;实测值703.3;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.61(m,1H),8.17-8.05(m,2H),7.93-7.83(m,2H),7.81-7.75(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.69-7.65(m,1H),7.58-7.54(m,1H),7.52-7.47(m,1H),7.41-7.35(m,1H),7.29-7.20(m,1H),6.81(d,J=38.2Hz,1H),5.38-5.13(m,1H),5.12-5.03(m,1H),4.36-3.96(m,4H),3.87-3.51(m,4H),3.19-2.69(m,6H),2.42-2.24(m,2H),2.20-1.92(m,3H),1.88-1.66(m,3H)。

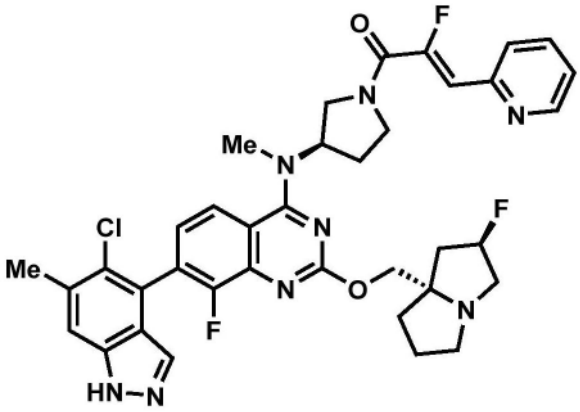


实例82

(Z)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0514] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((S)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺,HCl盐(20mg,0.034mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.9mg,0.034mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(27μL,0.34mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.5mg,0.034mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:70%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/30%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈棕色固体的期望产物(18.6mg,0.020mmol,58%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{36}F_3N_6O_2S$的计算值$[M+H]^+$709.2;实测值709.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15-8.08(m,2H),8.04-7.96(m,2H),7.91-7.85(m,1H),7.73-7.65(m,2H),7.59-7.53(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.24(br s,1H),7.20(d,J=36.7Hz,1H),5.36-5.15(m,1H),5.15-5.03(m,1H),4.40-3.91(m,4H),3.88-3.50(m,4H),3.17-2.63(m,6H),2.43-2.20(m,2H),2.18-1.93(m,

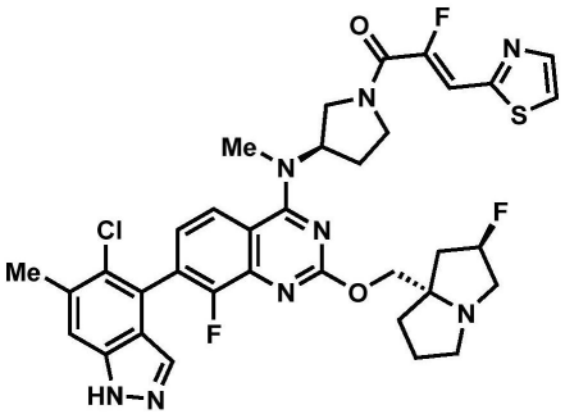
3H),1.86-1.67(m,3H)。



实例 83

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0515] 将7-(5-氯-6-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)-N-甲基-N-((S)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺,HCl盐(20mg,0.020mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(3.3mg,0.020mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(16μL,0.20mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.6mg,0.020mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:95%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/5%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈其双TFA盐的期望产物(17.8mg,0.019mmol,95%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{37}H_{37}ClF_3N_8O_2$的计算值$[M+H]^+$717.3;实测值717.4;^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.93(br s,1H),8.71-8.61(m,1H),8.10(br d,J=8.8Hz,1H),7.97-7.88(m,1H),7.85-7.77(m,1H),7.68(s,1H),7.64-7.57(m,1H),7.45-7.33(m,2H),6.83(d,J=37.8Hz,1H),5.56(d,J=53.3Hz,1H),5.27-5.10(m,1H),4.70-4.56(m,2H),4.39-4.21(m,1H),4.13-3.96(m,2H),3.91-3.83(m,4H),3.35-3.19(m,1H),2.67-2.54(m,6H),2.43-2.25(m,3H),2.23-1.92(m,3H)。

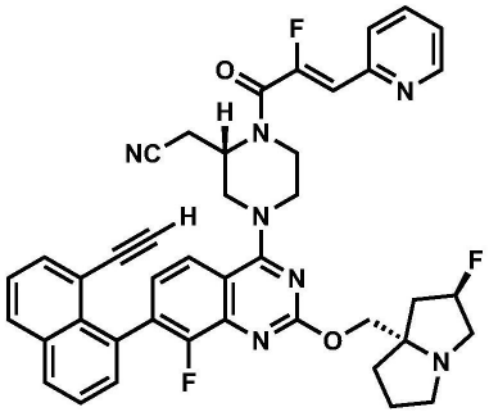


实例 84

(Z)-1-((3R)-3-((7-(5-氯-6-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)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0516] 将7-(5-氯-6-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)-N-甲基-N-((S)-吡咯烷-3-基)喹唑啉-4-胺,HCl盐(20mg,0.020mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(3.3mg,0.020mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(16μL,0.20mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.6mg,0.020mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:95%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/5%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈其双TFA盐的期望产物(15.9mg,0.017mmol,84%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{35}H_{35}ClF_3N_8O_2S$的计算值[M+H]$^+$723.2;实测值723.3;^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.15-8.06(m,1H),8.05-7.96(m,2H),7.73-7.57(m,2H),7.42-7.33(m,1H),7.21(d,J=38.9Hz,1H),5.53(d,J=54.8Hz,1H),5.22-5.11(m,1H),4.69-4.55(m,2H),4.38-4.25(m,1H),4.15-3.98(m,4H),3.84-3.63(m,6H),3.61-3.49(m,5H),2.40-2.25(m,3H),2.21-1.93(m,3H)。

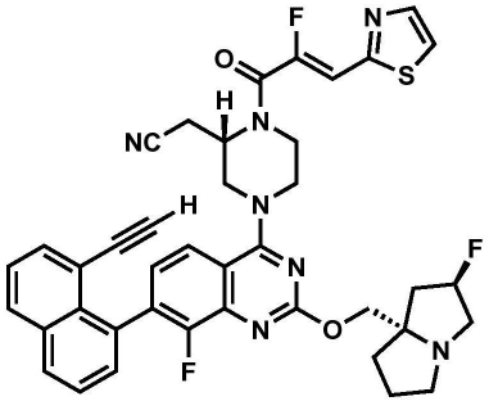


实例 85

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0517] 将2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl盐(10mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(2.7mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.6mg,0.016mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:68%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/32%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(1.8mg,0.002mmol,15%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{42}H_{37}F_3N_7O_2$的计算值[M+H]$^+$728.3;实测值728.3;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76-8.56(m,1H),8.16-8.09(m,2H),7.94-7.78(m,3H),7.75-7.66(m,2H),7.61-7.54(m,1H),7.52-7.47(m,1H),7.42-7.34(m,1H),7.32-7.25(m,1H),6.64(d,J=38.3Hz,1H),5.27(d,J=54.2Hz,1H),5.08-4.85(m,1H),4.38-4.21(m,4H),4.15-3.98(m,4H),3.66-3.53(m,4H),3.15-2.99(m,2H),2.89-2.79(m,

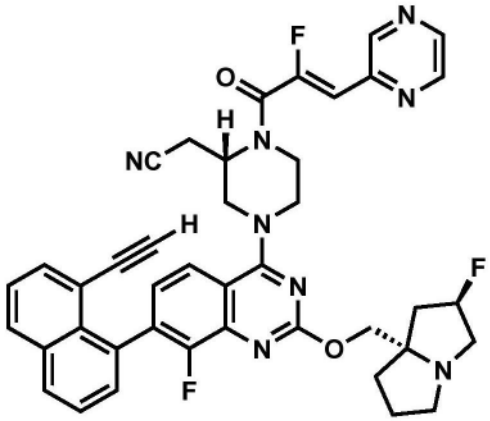
1H),2.17-1.97(m,3H),1.92-1.76(m,3H)。



实例86

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0518] 将2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl盐(10mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(2.8mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.6mg,0.016mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:77%5:95MeCN:具有0.1% TFA的H_2O/23%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O→100%95:5MeCN:具有0.1% TFA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供呈其双TFA盐的期望产物(4.6mg,0.005mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{40}H_{35}F_3N_7O_2S$的计算值$[M+H]^+$734.3;实测值734.4;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.08(m,2H),8.07-7.99(m,2H),7.94-7.86(m,1H),7.76-7.67(m,2H),7.60-7.48(m,2H),7.40-7.34(m,1H),7.11(d,J=37.4Hz,1H),5.55(d,J=53.7Hz,1H),5.04-4.51(m,2H),4.47-4.32(m,2H),3.94-3.72(m,4H),3.48-3.28(m,4H),3.20-3.08(m,4H),2.66-2.55(m,2H),1.97(s,4H)。

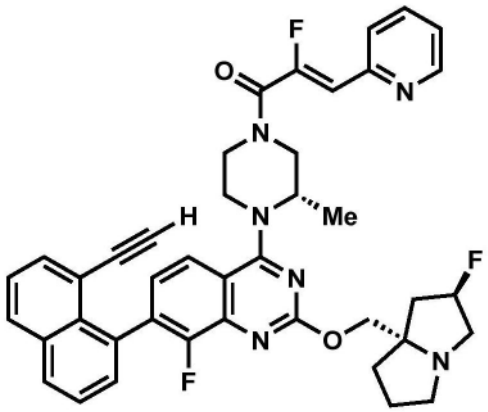


实例87

2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-1-((Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酰基)哌嗪-2-基)乙腈

[0519] 将2-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-

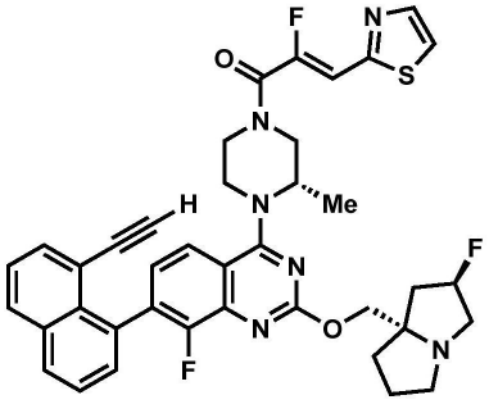
7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈,HCl盐(10mg,0.016mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡嗪-2-基)丙烯酸(2.7mg,0.016mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(13μL,0.16mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(4.6mg,0.016mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:68%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/32%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(2.2mg,0.003mmol,19%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{36}F_3N_8O_2$的计算值[M+H]$^+$729.3;实测值729.2;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.74(d,J=2.0Hz,1H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),8.20-8.07(m,2H),7.89-7.77(m,1H),7.74-7.64(m,2H),7.59-7.48(m,2H),7.29(br t,J=6.6Hz,1H),6.73(d,J=39.3Hz,1H),5.27(d,J=55.1Hz,1H),5.16-4.88(m,1H),4.55-3.97(m,7H),3.66-3.54(m,4H),3.22-2.97(m,3H),2.88-2.77(m,1H),2.19-1.97(m,3H),1.88-1.70(m,3H)。



实例88

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0520] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉,HCl盐(20mg,0.034mmol)和(Z)-2-氟-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(5.7mg,0.034mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(27μL,0.34mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.5mg,0.034mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/5%35:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.3mg,0.010mmol,30%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{41}H_{38}F_3N_6O_2$的计算值[M+H]$^+$703.3;实测值703.4;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=4.5Hz,1H),8.16-8.06(m,2H),7.95-7.85(m,1H),7.81-7.77(m,1H),7.76-7.71(m,2H),7.70-7.65(m,1H),7.60-7.54(m,1H),7.53-7.47(m,1H),7.40-7.35(m,1H),7.32-7.23(m,1H),6.59(d,J=38.8Hz,1H),5.26(d,J=53.9Hz,1H),4.95-4.66(m,1H),4.32-3.92(m,6H),3.77-3.58(m,2H),3.07(br d,J=13.2Hz,3H),2.88-2.79(m,1H),2.18-1.94(m,3H),1.86-1.65(m,3H),1.41-1.36(m,3H)。



实例89

(Z)-1-((S)-4-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0521] 将7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉,HCl盐(20mg,0.034mmol)和(Z)-2-氟-3-(噻唑-2-基)丙烯酸(5.9mg,0.034mmol)作为固体合并,并且溶解于DMF(500μL)中。添加1-甲基咪唑(27μL,0.34mmol),随后添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(9.5mg,0.034mmol)。将反应混合物搅拌5min,并且通过反相HPLC(柱:Xbridge C18,19mm×200mm,5μm颗粒;流速:20mL/min;柱温:25℃;梯度:65%5:95MeCN:具有10mM AA的H_2O/5%35:5MeCN:具有10mM AA的H_2O→100%95:5MeCN:具有10mM AA的H_2O;λ=220nm)直接纯化以提供期望产物(7.2mg,0.010mmol,29%产率)。LC/MS(ESI)m/z:针对$C_{39}H_{36}F_3N_6O_2S$的计算值$[M+H]^+$709.3;实测值709.2;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15-8.09(m,2H),8.05-7.97(m,2H),7.79-7.70(m,2H),7.70-7.65(m,1H),7.56(t,J=7.7Hz,1H),7.52-7.47(m,1H),7.31-7.25(m,1H),7.08(d,J=37.7Hz,1H),5.26(d,J=53.2Hz,1H),4.91-4.63(m,1H),4.31-3.95(m,5H),3.84-3.51(m,4H),3.13-3.06(m,3H),2.87-2.80(m,1H),2.20-1.95(m,3H),1.85-1.66(m,3H),1.43-1.34(m,3H)。

生物活性

实例90

$KRAS^{G12C}$ RAF破坏测定

[0522] 这是测量化合物针对KRAS-G12C(ON)(即,KRAS G12C的活性形式)的活性的功能性测定。在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5,100mM NaCl,1mM $MgCl_2$,1mM DTT,100ug/ml BSA)中在室温下用化合物处理重组GMPPNP负载的KRAS G12C(5nM)持续20分钟。添加重组GST-RAF1 RBD(9nM),并且将反应混合物温育20分钟。添加SA-Tb(0.25nM),并且将反应混合物温育3小时。测量HTRF信号(PerkinElmer Envision),计算信号比(λ_{em} 520/λ_{em} 495),并且由剂量-响应曲线计算IC_{50}值。

[0523] 本文所描述的化合物的IC_{50}值示出于表1中。

表1

实例编号	*KRASG12C RAF* 破坏测定（IC_{50}）
1	49.0 μM
2	61.3 μM
3	5.5 μM
4	5.8 μM
5	2.7 μM
6	4.9 μM
7	2.0 μM
8	9.6 μM
9	1.9 μM
10	93.0 μM
11	5.3 μM
12	9.20 μM
13	1.1 μM
14	2.1 μM
15，异构体 1	93.8 μM
15，异构体 2	47.4 μM
16	4.2 μM
17	5.8 μM
18	430 nM
19	3.2 μM

20，异构体 1	16.5 μM
20，异构体 2	> 100 μM
21	400 nM
22	260 nM
23	16 nM
24	22 nM
25，异构体 1	14.1 μM
25，异构体 2	67.6 μM
26，异构体 1	3.37 μM
26，异构体 2	55.2 μM
27	6.4 nM
28	350 nM
29	180 nM
30	21.3 μM
31	10 nM
32	290 nM
33	76 nM
34	27 nM
35	290 nM
36	25 nM
37	110 nM
38	130 nM
39	23 nM
40	11 nM
41	46 nM
42	88 nM
43	190 nM
44	350 nM
45	48 nM
46	23 nM
47	1.33 μM
48	2.59 μM
49	2.26 μM
50	100 nM
51	160 nM

52	450 nM
53	70 nM
54	200 nM
55	1000 nM
56	270 nM
57	130 nM
58	2400 nM
59	260 nM
60	170 nM
61	2800 nM
62	3100 nM
63	9800 nM
64	61000 nM
65	2100 nM
66	3200 nM
67	4700 nM
68	20400 nM
69	2600 nM
70	7900 nM
71	9000 nM
72	2 nM
73	710 nM
74	1500 nM
75	60 nM
76	50 nM
77	50 nM
78	240 nM
79	1600 nM
80	550 nM
81	20 nM
82	40 nM
83	22 nM
84	98 nM
85	25 nM
86	44 nM

87	42 nM
88	43 nM
89	380 nM

[0524] 应理解,具体实施方式部分而不是发明内容和摘要部分旨在用于解释权利要求。发明内容和摘要部分可以如发明人(们)所设想到的阐述本披露的一个或多个但不是所有示例性方面,并且因此,不旨在以任何方式限制本披露和所附权利要求。

[0525] 以上借助说明指定功能的实现及其关系的功能构建单元描述了本披露。为了便于描述,本文中任意定义了这些功能构建单元的边界。只要适当地执行指定的功能及其关系,就可以定义替代性边界。

[0526] 本文所引用的所有参考文献均通过引用以其全文并入本文。

[0527] 具体方面的前述描述将充分揭示本披露的通用性质,使得其他人可以通过应用本领域的技术内的知识容易地修改和/或适应于多种应用此类具体方面,而无需过多的实验,而不偏离本披露的通用构思。因此,基于本文所呈现的教导和指导,此类适应和修改旨在处于所披露的方面的等同物的含义和范围内。应理解,本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞应由技术人员根据教导和指导来解释。

[0528] 本披露的宽度和范围不应当受任何上述示例性方面的限制,而应当仅根据以下权利要求及其等同物来限定。